

# Léčba karcinomu ovaria v současnosti

Libor Ševčík

Gynekologicko-porodnická klinika a LF Ostravské univerzity, Fakultní nemocnice Ostrava

**Karcinom ovaria patří mezi gynekologickými nádory k onemocnění s nejvyšší úmrtností, kdy až u 75 % pacientek dojde k relapsu a úmrtí na toto nádorové onemocnění. Pacientky s karcinomem ovaria by měly být léčeny v komplexních onkologických centrech, disponujícími jak erudovanými onkochirurgy, kteří jsou schopni provést radikální operaci s multiresekcními výkony bez ponechání nádorového residua, tak erudovanými klinickými onkology, kteří jsou schopni kromě standardní chemoterapie indikovat i léčbu cílenou případně nabídnout pacientkám účast v klinických studiích, ve které jsou prověřovány nové slibné léčebné možnosti.**

**Klíčová slova:** karcinom ovaria, radikální chirurgická léčba, chemoterapie, cílená léčba, klinické studie.

## Recent therapy of ovarian cancer

**Ovarian cancer is the leading cause of mortality from gynaecological cancer, with as many as 75 % of patients developing relapse and dying of this tumour disease. Patients with ovarian cancer should be managed in comprehensive oncology centres possessing both oncology surgeons with expertise in performing radical surgery with multiple resections leaving no tumour residuum and experienced clinical oncologists who, in addition to standard chemotherapy, are capable of indicating targeted therapy, or possibly offering the patients participation in clinical trials wherein new promising therapeutic options are tested.**

**Key words:** ovarian cancer, radical surgery, chemotherapy, target therapy, clinical trials.

Karcinom ovaria je mezi gynekologickými nádory nejčastější příčinou úmrtí. Celosvětově je ročně diagnostikováno 166 000 případů a 101 000 úmrtí, v EU bylo v roce 2008 zaznamenáno 45 299 případů a 28 840 úmrtí. Incidence karcinomu ovaria v ČR byla 22 a mortalita 14, což v absolutních číslech představuje 1 175 nově diagnostikovaných nádorů a 755 úmrtí. Vzhledem k anatomické lokalizaci ovaríí ve volné dutině břišní, kdy nádorový růst ovaríí je dlouhodobě asymptomatický a vzhledem k nepřítomnosti vhodného skriningového vyšetření, je 70 % nádorů ovaria diagnostikováno v pokročilých stadiích FIGO III-IV. Vzhledem k této skutečnosti se u pacientek, a to i pacientek optimálně léčených, objeví po určité době relaps nemoci, jehož riziko je ke stadiu nemoci v přímé úměře. Bez ohledu na pokroky v chirurgické léčbě a poměrně vysokou míru odpovědi na kombinovanou chemoterapii platinového derivátu a taxanů, patří karcinom ovaria mezi gynekologickými nádory k onemocnění s nejvyšší úmrtností, se střední dobou bez progresu 15,4 měsíce, s 5letým intervalem přežití mezi 25–35 % (1–3). Až u 75 % pacientek s odpovědí na chemoterapii první linie dojde k relapsu a úmrtí na toto nádorové onemocnění (4, 5). Kromě stadia nemoci existují další negativní prognostické faktory ovlivňující relaps nemoci a tím je nepříznivý histologický typ nádoru, nízký stupeň diferenciace, diseminovaný proces s přítomností ascitu při primární diagnostice a špatný celkový stav pacientky.

Standardem léčby pokročilých ovarálních karcinomů je v současnosti chirurgická léčba ná-

sledovaná 6 cykly kombinované chemoterapie platina + paklitaxel a následná dispenzarizace pacientek se stanovením léčebného plánu až při prokázané rekurenci nemoci. Dostáváme se k otázce, kdo by měl pacientku léčit. Metaanalýza 81 retrospektivních populačních studií prokázala, že komplexní léčba v centrech zvyšuje celkové přežití pacientek a další studie prokázala, že chirurgická léčba v centrech snižuje úmrtí pacientek o 30 % (6, 7). Vysvětlením je přesnější předoperační staging umožňující při stanovení správné diagnózy a rozsahu onemocnění dostatečný časový prostor pro operaci multidisciplinárního onkochirurgického týmu. Důležitá je také pooperační péče pacientek s multiresekcními výkony, navazující chemoterapie, dispenzarizace pacientek a při relapsu zvažování chirurgické léčby. Co se týká radikality chirurgické léčby 4. konsenzuální konference GCG v roce 2010 definovala, že cílem chirurgické léčby je mikroskopické residuum. A. du Bois ve své studii prokázal u stadií II-IIIb bez makroskopického nádorového residua zvýšení celkového přežití o 60,3 měsíce (8). Kromě kompletní radikální onkogynekologické operativy jsou k dosažení mikroskopického residua zapotřebí multiresekcční výkony s resekci střeva, totální omentektomií, parciální resekci žaludku, parciální pankreatektomií, splenektomií, resekci jater, diafragmatickou resekci a peritonektomií. Další důležitou otázkou je načasování chirurgické léčby respektive zda-li indikovat primární radikální chirurgickou léčbu nebo časnou sekundární chirurgickou léčbu. V roce 2010 byla publikována randomizovaná

EORTC-GCG/NCIS klinická studie PDS versus IDS, která došla k závěru, že medián přežití je u obou přístupů prakticky stejný (9). Tato studie vyvolala bouřlivou polemiku, kdy bylo poukazováno na nízkou radikalitu chirurgické léčby odrážející se v krátkých operačních časech. Později došlo ke konsenzu s tím, že IDS by měla být zvažována jen u stadia FIGO IIIc a IV, přičemž pacientky stadia FIGO IIIc s metastázami menšími než 5 cm jsou vhodnější k primární chirurgii a pacientky stadia FIGO IV jsou vhodnější k intervalové chirurgii. K výběru pacientek je vhodné využití explorativní laparoskopie, MRI nebo PET/CT. Velkou nevýhodou intervalové chirurgie je dle mého názoru vymizení makroskopického nádorového postižení po neoadjuvantní chemoterapii, které poté vede k nedostatečné radikalitě chirurgické léčby. Kontraindikací primární chirurgické léčby je celkový stav ECOG 2 a více, nesouhlas se stomií, metastatické postižení mozku, mnohočetné metastázy jater, plic, pankreatu, difúzní karcinomatóza tenkých kliček, infiltrace radix mesenterii, a. mesenterica superior, lig. hepatoduodenale nebo truncus coeliacus.

Za posledních 15 let, kdy byl do primární cytostatické léčby karcinomu ovaria zařazen paklitaxel a kdy v roce 2004 GCG stanovila paklitaxel v dávce 175mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s karboplatinou v dávce 5–6 AUC standardním a komparativním režimem, byly prováděny studie ve snaze o prodloužení intervalu bez progresu (PFI, progression free interval) a celkového přežití (OS, overall survival). Studie byly zaměřeny na záměnu paklitaxelu v základním dubletu, zavádění tripletů cytostatik,

aplikace dose density režimů, změny způsobu aplikace a aplikace konsolidační nebo udržovací chemoterapie. Žádná ze studií, při hodnocení účinnosti s ohledem na nežádoucí účinky, neprokázala pro pacientky ve srovnání s aplikací 6 cyklů kombinované chemoterapie platina + paklitaxel benefit. Studie SCOTROC s docetaxelem a studie MITO 2 s lipozomálním pegylovaným doxorubicinem (PLD) prokázaly shodnou četnost odpovědí, stejné přežití bez progresu a celkové přežití (10). Studie SWOG 9701 zařazující konsolidační chemoterapii paklitaxelu v monoterapii prokázaly mírně vyšší PFS (progression free survival) a stejný OS (11). Konsolidační chemoterapie, spočívající v krátkodobé limitované aplikaci cytostatik, ani udržovací chemoterapie aplikována až do prokázání progresu nemoci, nevedly ke zlepšení léčebných výsledků. Přestože byly publikovány studie fáze II, které naznačovaly, že konsolidační či udržovací léčba má určitý význam v oddálení nebo prevenci rekurencí nemoci, v současnosti neexistuje studie fáze III, která by prokázala prodloužení OS (12–14). Bylo provedeno šest studií zařazující do léčby triplety s přidáním gemcitabinu, topotecanu, PLD a epirubicinu k základnímu dubletu. Žádná neprokázala zlepšení léčebných výsledků (15–20).

Studie GOG 172 prokázala delší PFI při intraperitoneálním podání avšak s výrazným snížením kvality života (21). Studie JGOG NOVEL se zvýšením dávkové intenzity paklitaxelu v týdenním režimu prokázala zvýšení PFI, ale opět za cenu výrazného zvýšení hematologické toxicity (22).

4. Konsensuální konference karcinomu ovaria GCI (Gynecologic Cancer InterGroup) připoustí do kontrolního ramene klinických studií s primární chemoterapií intraperitoneální chemoterapii, jako ve studii GOG-0172, týdenní paklitaxel, jako ve studii JGOG 3016 a bevacizumab, jako ve studii GOG-0218. Poslední konsensuální konference ovariálního karcinomu a společné setkání expertů FDA (Food and Drug Administration), ASCO (American Society of Clinical Oncology) a AACR (American Association of Cancer Research) definovala, že přežití bez známek progresu (PFS, progression free survival) je validní ukazatel pro chemoterapii 2. linie u platina senzitivních ovariálních karcinomů (23–24). Výhodou stanovení PFS jakožto primárního ukazatele je to, že odráží zmenšení nádoru a stabilizaci nemoci v souvislosti s léčebným schématem a nezapočítává následující léčbu, což se projeví v ukazateli OS.

V posledních letech se začíná v léčbě karcinomu ovaria uplatňovat cílená molekulární léčba, která využívá poznatku, že nádor od velikosti 1 mm potřebuje ke svému růstu svou

vlastní cévní síť a že blokování neoangiogeneze, jakožto hlavní podmínky nádorového růstu, vede k zastavení růstu či regresi nádoru. Antiangiogenní účinek je způsoben regresí a snížením permeability stávající vaskulární sítě a inhibicí novotvorby cév. Angiogeneze je komplexní složitě regulovaný proces s množstvím proangiogenních a antiangiogenních faktorů, vedoucí ve svém výsledku k novotvorbě cévní sítě nádoru, která je oproti normálním cévám vinutější s narušenými perivaskulárními obaly a zvýšenou permeabilitou. Nejvýznamnější úlohu v procesu neoangiogeneze má signální osa VEGF (vascular endothelial growth factor) a jeho tyrosinkinázové receptory (VEGFR). Zvýšená exprese VEGF v důsledku aktivace onkogenů a inaktivace tumor supresorových genů, ale i v důsledku hypoxie, acidózy či mechanického poškození, vede k mobilizaci endotelových buněk kostní dřeně a proliferaci endotelových buněk cév. Vysoké hladiny VEGF jsou spojeny s progresí nemoci a špatnou prognózou. V biologické cílené léčbě byla prokázána účinnost bevacizumabu, monoklonální protilátky, která vazbou na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) zabraňuje navázání VEGF na receptory VEGF (VEGFR) v endotelu cév a tím blokuje angiogenezi a zastavuje nádorový růst. Účinnost byla prokázána ve třech studiích. Studie GOG 0218 a ICON 7 se týkaly pacientek, kdy byla biologická léčba použita v primární léčbě, ve studii OCEANS byla biologická léčba použita u pacientek s relabujícím karcinomem ovaria. GOG 0218 studie prokázala na 1 873 ženách s pokročilým karcinomem ovarií po primární chirurgické léčbě, že přidání bevacizumabu v dávce 15 mg/kg k chemoterapii paklitaxel + karboplatina zvýší PFS o 3,8 měsíce z 10,3 na 14,1 měsíce, což znamená zvýšení pravděpodobnosti delšího přežívání bez zhoršení nemoci o 38 % a snížení rizika progresu nemoci a smrti o 28 %. Při dalším pokračování samotné aplikace po dobu 12 měsíců dojde ke zvýšení pravděpodobnosti delšího přežívání bez zhoršení nemoci o 56 % a snížení rizika progresu nemoci a smrti o 36 %. ICON 7 studie prokázala na 1 528 ženách s pokročilým karcinomem ovarií po primární chirurgické léčbě, že přidání bevacizumabu v dávce 7,5 mg/kg k chemoterapii paklitaxel + karboplatina a poté pokračování aplikace samotného bevacizumabu do celkové délky 12 měsíců, zvýší PFS o 2,3 měsíce z 16 na 18,3 měsíců, což znamená zvýšení pravděpodobnosti delšího přežívání bez zhoršení nemoci o 27 % a snížení rizika progresu nemoci a smrti o 21 %. OCEANS studie je multicentrická randomizovaná, dvojité zaslepená

a placebem kontrolovaná studie fáze III, do níž bylo zařazeno 484 žen s platina senzitivním prvním relapsem karcinomu ovaria. Tato studie srovnávala dvě ramena pacientek, přičemž v prvním rameni byly pacientky s chemoterapií karboplatina+gemcitabin a aplikací bevacizumabu 15 mg/kg s pokračováním aplikace samotné biologické léčby až do progresu nemoci, ve druhém srovnávacím rameni bylo na místo bevacizumabu podáváno placebo. Primárním cílem studie bylo stanovení PFS, sekundárním cílem bylo stanovení OS, ORR a bezpečnosti látky. U skupiny pacientek s cílenou léčbou došlo k prodloužení PFS o 4 měsíce (8,4 versus 12,4 měsíce, HR 0,48), medián OS se prodloužil o 4,8 měsíce (18 versus 22,8 měsíce, HR 0,79).

Bevacizumab je nejslibnější látkou uplatňující se v léčbě karcinomu ovaria. Kromě dobře definovaných nežádoucích účinků, jako je hypertenze, zhoršené hojení ran, krvácení a trombembolismus jsou pacientky s relabujícím karcinomem ovaria ohroženy perforací střeva, která se ve studiích pohybuje od 0–13 %. Rizikovou skupinou pacientek jsou pacientky s anamnézou střevní obstrukce, pacientky s metastázami na střevech a pacientky s více liniemi chemoterapie. EMA (European medicines agency) konstatovala, že u bevacizumabu bylo prokázáno prodloužení PFS a OS u rizikových pacientek s makroskopickým reziduem a je indikován v první linii konkomitantně s paklitaxelem a karboplatinou u stadií IIIB více v doporučeném režimu 15 mg/kg v délce 15 měsíců.

V ČR byla stanovena úhrada pojišťovnou od srpna 2014 v dávce 7,5 mg v délce 12 měsíců.

Z dalších antiangiogenních látek je zkoumán v klinických studiích fáze I-II fuzní protein VEGF Trap, jak v monoterapii, tak v kombinované léčbě. Další látkou v současnosti zkoumanou v multicentrické randomizované studii fáze III, ICON 6, je inhibitor VEGFR2, AZD2171, dále humanizovaná monoklonální protilátka proti VEGFR2, IMC-1121B. Povzbudivé výsledky s ORR 33 % vycházejí ze studií fáze II s multikinázovým inhibitorem sorafenibem, který je doposud registrován k léčbě renálního karcinomu, v kombinaci s gemcitabinem u pacientek s recidivujícím a refrakterním karcinomem. Další studie fáze I s jiným multikinázovým inhibitorem vatanalibem probíhají v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem. Na podkladě slibných preklinických výsledků s duálním inhibitorem EGFR a VEGFR je připravována randomizovaná studie fáze II.

V současnosti mohou velká onkogynekologická centra nabídnout pacientkám účast v klinických studiích, ve kterých jsou prověřovány nové léčebné postupy. Velice slibnou se jeví SOTIO

vakcína. Zkoumaná látka DCVAC/OVCA je aktivní buněčná imunoterapeutická látka obsahující autologní dendritické buňky (DCs) aktivované ex vivo s dočasnou expozicí monocytů pacientky usmrčeným buňkám ovariálního karcinomu. Po aplikaci aktivovaných DCs zpět pacientce se předpokládá, že dojde k imunitní odpovědi proti nádorovým buňkám, inhibici jejich růstu, potlačení progresu nemoci a prodloužení PFS a OS. Studie SOV01 je pro pacientky se serosním, mucinosním nebo endometroidním karcinomem, stadia FIGO III po chirurgické léčbě s nádorovým reziduem do 1 cm, studie SOV02 a 3 je pro pacientky s časným a pozdním relapsem.

Další skupinou cílené molekulární léčby, jsou molekuly založené na ovlivnění oprav DNA postižení. V současnosti probíhají studie fáze III s třetí generací PARP inhibitorů s veliparibem a olaparibem.

S olaparibem probíhá několik studií. Studie SOLO 1 je randomizovaná dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III hodnotící olaparib v udržovací léčbě u pacientů s BRCA1/2 mutací u stádií FIGO III-IV po I linii platinové chemoterapie. Zařazovacími kritérii jsou high grade serózní nebo high grade endometroidní karcinom s CR/PR po 1 linii Pt chemoterapie, přičemž pacientky stadia III musí mít pokus o PSP nebo IDS. Studie SOLO 2 je randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III hodnotící olaparib v udržovací léčbě u pacientů s BRCA1/2 mutací u druhého platinu senzitivního relapsu. SOLO 3 je randomizovaná studie fáze III hodnotící účinnost olaparibu v léčbě druhého platinu senzitivního relapsu karcinomu ovaria ve srovnání s monochemoterapií u pacientek se zárodečnou mutací BRCA1/2.

Účinnost veliparibu hodnotí studie **M13-694M**, což je randomizovaná placebem kontrolovaná studie fáze III s/ nebo bez konkomitantní a udržovací léčby veliparibem s paklitaxel karboplatinou u pacientek s ovariálním karcinomem stadia III-IV bez předchozí léčby.

Poslední dostupnou studií v České republice je studie MILO (Mek Inhibitor in Low – grade serous Ovarian cancer), což je randomizovaná studie fáze III hodnotící účinnost MEK 162 v léčbě relapsu nebo perzistenci low grade serózního karcinomu ovaria ve srovnání s monochemoterapií. Zařazovacími kritérii je low grade serózní karcinom s centrální histologickou verifikací po 1–3 linii platinové chemoterapie při nevhodnosti salvage chirurgie.

## Závěr

Pacientky s karcinomem ovaria mají velice závažnou prognózu a je žádoucí, aby byly

pokud možno od počátku, léčeny v komplexních onkologických centrech, disponujícími jak erudovanými onkochirurgy, kteří jsou schopni provést superradikální operaci s multiresekcími výkony bez ponechání nádorového rezidua, tak erudovanými klinickými onkology, kteří jsou schopni posoudit vhodnost jednotlivých cytostatik s ohledem na konkrétního jedince s vyhodnocením spektra nežádoucích účinků léčby a celkového stavu pacienta, umožnit pacientům podání cílené molekulární léčby a v neposlední řadě umožnit pacientům účast v klinických studiích, kde jsou prověřovány nové léčebné postupy.

## Literatura

- Eisenkop S, Spirtos NM, Friedman RL, et al. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospectivestudy. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 390–396.
- 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 Eng J Med* 1996; 334: 1–6.
- 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.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *Ca Cancer J Clin* 2006; 56: 106–130.
- Armstrong D. Relapsed ovarian cancer: challenges and management strategies for a chronic disease. *Oncologist* 2007; 7: 20–28.
- Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *Journal of clinical oncology*. 2002; 20(5): 1248–1259.
- Engelen MJ, Kos HE, Willemsse PH, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer*. 2006; 106(3): 589–598.
- du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009; 115(6): 1234–1244.
- Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010; 363(10): 943–953.
- Pignata S, Scambia G, Savarese A, et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin for advanced ovarian cancer: Preliminary activity results of the MITO-2 phase III trial. *Oncology* 2009; 76: 49–54.
- Markman M, Liu PY, Moon J, et al. Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel: Follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 195–198.
- Ozols RF. Maintenance therapy in ovarian cancer: Progression free interval and clinical benefit. *J.Clin.Oncol* 2003; 13: 2451–2453.

13. Markman M, et al. Phase III randomized trial of 12 versus three months of single agent paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer who attained a clinically defined complete response to platinum/paclitaxel based chemotherapy: A southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology group Trial. *J.Clin.Oncol.*2003; 21: 2460–2465.

14. Conte PF, et al, Final results of After-6 protocol 1: A phase III trial of observation versus 6 courses of paclitaxel in advanced ovarian cancer patients in complete response after platinum-paclitaxel chemotherapy. *J.Clin.Oncol.* 2007; 25: 5505.

15. du Bois A, Weber B, Rochon J, et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovaria Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1127–1135.

16. Kristensen GB, Vergote I, Start G, et al. First-line treatment of ovarian cancer FIGO stages IIb–IV with paclitaxel/epirubicin/carboplatin versus paclitaxel/carboplatin Int J Gynecol Cancer 2003; 13(Suppl. 2): 172–177.

17. Pfisterer J, Weber B, Reuss A, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a Gynecologic Cancer Intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *JNCI* 2006; 98: 1036–1045.

18. Hoskins P, Vergote I, Cervantes A, et al. Advanced Ovarian Cancer: Phase III Randomized Study of Sequential Cisplatin–Topotecan and Carboplatin–Paclitaxel vs Carboplatin–Paclitaxel *JNCI* 2010; 102: 1547–1556.

19. Michael A, Bookman, Mark F. Brady, William P. McGuire 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.

20. du Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard AC, et al. Phase III Trial of Carboplatin Plus Paclitaxel With or Without Gemcitabine in First-Line Treatment of Epithelial Ovarian Cancer *J Clin Oncol* 2010; 28: 4162–4169.

21. Deborah K. Armstrong, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer *NEJM* 2006; 354: 34–43.

22. 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.

23. Bast RC, Thigpen JT, Arbuck SG, et al. Clinical trial endpoints in ovarian cancer: Report of an FDA/ ASCO/AACR Public Workshop. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 173–176.

24. 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 (GIG OCCC 2004). *Ann Oncol* 2005; 16: VIII7–12 (Suppl 8).

## MUDr. Libor Ševčík, Ph.D.

Fakultní nemocnice Ostrava  
Gynekologicko-porodnická klinika  
a LF Ostravské univerzity  
Tyršova 24, 702 00 Ostrava  
libor.sevcik@fno.cz