

# Najnowsze osiągnięcia w rozpoznawaniu i leczeniu chorych na raka jajnika

Danijela Jelovac, MD, Deborah K. Armstrong, MD

CA Cancer J Clin 2011, 61: 183-203.

## STRESZCZENIE

Rak jajnika jest tym spośród nowotworów złośliwych narządu rodowego, który stwarza największe ryzyko zgonu. Głównym powodem jest znaczne zaawansowanie choroby w chwili rozpoznania, co jest zjawiskiem obserwowanym u większości chorych. Trwają doświadczenia oceniające przydatność badań przesiewowych w kierunku raka jajnika z wykorzystaniem ultrasonografii i oznaczania stężenia antygenu CA 125. Umożliwiają one rozpoznawanie nowotworu we wcześniejszym stopniu zaawansowania, jednak nie udowodniono ich wpływu na poprawę przeżycia. Największym ryzykiem rozwoju raka jajnika są obciążone nosicielki uszkodzających mutacji genów *BRCA1* lub *BRCA2* oraz kobiety z rozpoznaniem zespołu Lynch (dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością). Grupa ta stanowi jednak zaledwie 10% chorych na ten nowotwór. Ryzyko zachorowania na raka jajnika zwiększa się również w przebiegu innych, rzadszych i słabiej poznanych zespołów genetycznych, ale ich udział jest niewielki. Nie określono dokładnie etiologii sporadycznego raka jajnika, wiadomo jednak, że wpływ na ryzyko jego rozwoju może wywierać rozrodczość i czynniki hormonalne. Chirurgia odgrywa szczególną rolę w postępowaniu u chorych na raka jajnika. Zastosowana wyjściowo umożliwia nie tylko rozpoznanie nowotworu i określenie jego zaawansowania, lecz również ma znaczenie terapeutyczne, nawet jeśli rak jajnika jest zaawansowany i w fazie uogólnionego rozsiewu. Rak jajnika jest nowotworem bardzo wrażliwym na chemioterapię, zwłaszcza z użyciem pochodnych platyny. Po wstępnym wdrożeniu takiego postępowania u większości chorych obserwowana jest remisja. Ostatnie osiągnięcia w zakresie chemioterapii dootrzewnowej przełożyły się na dalszą poprawę skuteczności pierwotnego leczenia. Jednakże, chociaż większość chorych na raka jajnika odpowiada na wstępną chemioterapię, w wielu przypadkach ostatecznie dochodzi do nawrotu nowotworu. Rutynowym postępowaniem w takiej sytuacji jest wielolekowa chemioterapia z użyciem pochodnych platyny, o ile wznowa nastąpiła po ponad 6-12 miesiącach od zakończenia pierwotnego leczenia. W przypadku wcześniejszych nawrotów rozważane jest sekwencyjne podawanie pojedynczych leków. Wprowadzenie nowych leków o ukierunkowanym działaniu, zwłaszcza wpływających na szlak sygnałowy związany z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń oraz na enzym polimerazę poli(ADP-rybozy) (poly[ADP-ribose] polymerase, PARP), stwarza wielkie nadzieje na poprawę wyników leczenia chorych na raka jajnika.

## Dr Jelovac,

Department of Oncology,  
The Johns Hopkins Kimmel  
Cancer Center, The Johns Hopkins  
University School of Medicine,  
Baltimore, MD,  
Stany Zjednoczone.

## Dr Armstrong,

Associate Professor of Oncology,  
Associate Professor of Gynecology  
and Obstetrics, Director,  
The Johns Hopkins Kimmel Cancer  
Center,  
The Johns Hopkins University  
School of Medicine, Baltimore, MD,  
Stany Zjednoczone.

## Adres do korespondencji:

Deborah K. Armstrong, MD,  
The Johns Hopkins Kimmel Cancer  
Center,  
The Johns Hopkins University  
School of Medicine,  
1650 Orleans Street, Room 190,  
Baltimore, MD 21231, USA;  
e-mail: armstde@jhmi.edu

## Oświadczenia

Dr Armstrong zasiada w Komitecie  
doradczym lub jest konsultantką  
następujących firm:  
Genzyme, VentiRx, Genentech,  
Amgen, Boehringer Ingelheim,  
Morphotek, OncoGeneX i Abraxane  
Bioscience.

Otrzymała wsparcie finansowe na prowadzenie badań doświadczalnych od National Institutes of Health/National Cancer Institute/Gynecologic Oncology Group, Morphotek oraz Agensys/Stella. Mąż dr Armstrong otrzymał wsparcie od Eisai Pharmaceuticals. Johns Hopkins University otrzymał środki finansowe od Morphotek i Agensys/Stella na badania kliniczne prowadzone przez dr Armstrong.

#### EPIDEMIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA

Nowotwory jajnika są klasyfikowane w zależności od źródła ich pochodzenia, którym mogą być komórki nabłonkowe, komórki endokryne podścieliska lub komórki zarodkowe. Postępowanie u chorych na pierwotnego raka otrzewnej lub jajowodu jest podobne do zalecanego w przypadku nabłonkowego nowotworu jajnika (epithelial ovarian cancer, EOC). EOC stanowi ponad 90% wszystkich nowotworów złośliwych jajnika. Występuje głównie u kobiet po menopauzie, najczęściej w 6 lub 7 dekadzie życia. W Stanach Zjednoczonych rak jajnika jest drugim pod względem częstości występowania inwazyjnym nowotworem złośliwym narządu rodnegu, po raku trzonu macicy. Oszacowano, że co roku pojawia się 21 880 nowych zachorowań. Rokrocznie z powodu raka jajnika umiera 13 850 kobiet, co stanowi drugą spośród najczęstszych przyczyn zgonów z powodu nowotworu złośliwego narządu rodnegu.<sup>1</sup> Wśród kobiet żyjących w Stanach Zjednoczonych częstość występowania nowotworów złośliwych jajnika w ciągu życia wynosi 1 na 72 (1,39%), a ryzyko zgonu z tego powodu 1 na 96 (1,04%). Mediana wieku w chwili ustalenia rozpoznania wynosi 63 lata.<sup>2</sup> W latach 1985-2001 wskaźniki rocznej zachorowalności na ten nowotwór zmniejszyły się o około 0,7%, a w latach 2001-2007 o 1,9%.

Chociaż nie określono jednoznacznie czynnika etiologicznego odpowiadającego za rozwój raka jajnika, wiadomo, że ryzyko zachorowania jest odwrotnie proporcjonalne do liczby owulacji przebytych w ciągu życia. Z tego powodu uważa się, że czynniki związane z hamowaniem owulacji, takie jak większa liczba terminowo zakończonych ciąż, dłuższy okres trwania laktacji oraz przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych zmniejszają zachorowalność na raka jajnika.<sup>3,4</sup> Czynniki wpływające na zwiększenie liczby owulacji w ciągu życia i zwiększające ekspozycję na działanie estrogenów, takie jak nieprzebyte ciąży, wczesne wystąpienie pierwszej miesiączki lub późne pojawienie się menopauzy, a także stosowanie hormonoterapii zastępczej, zwiększają ryzyko zachorowania na raka jajnika.<sup>5-7</sup> Ryzyko to zwiększa się również w następstwie stanów zapalnych narządu rodnegu, np. endometriozy, zaś podwiązanie jajowodów lub usunięcie macicy zmniejszają prawdopodobieństwo zachorowania.<sup>8,9</sup> Rak jajnika jest częstszy w krajach uprzemysłowionych, a dostępne dane epidemiologiczne sugerują wpływ czynników środowiskowych na jego rozwój, choć nie jest to pewne. Palenie papierosów wydaje się zwiększać ryzyko zachorowania na niektóre, choć nie wszystkie podtypy EOC (np. na raka śluzowego).<sup>10</sup> Częstość występowania nowotworu jest różna zależnie od rasy. W Stanach Zjednoczonych dostosowana do opóźnienia w rozpoznaniu częstość zachorowania jest o 52% większa wśród kobiet rasy kaukaskiej niż wśród Afroamerykanek.<sup>11</sup> Wymienione czynniki hormonalne związane z płodnością, środowiskowe, rasowe i etniczne tylko w pewnym stopniu zwiększają ryzyko rozwoju raka jajnika, największy jest natomiast wpływ zaburzeń molekularnych.

#### ROLA MUTACJI GENOWYCH

Około 10% przypadków EOC jest związanych z dziedziczeniem autosomalnego dominującego zaburzenia genetycznego z dużą penetracją genu, odpowiadającego za skłonność do zachorowania na ten nowotwór.<sup>12</sup> Jednym z najważniejszych osiągnięć w zrozumieniu etiologii niektórych nowotworów jajnika było poznanie roli mutacji genów *BRCA*. Gen *BRCA1* znajduje się w chromosomie 17q, a gen *BRCA2* w chromosomie 13q. Obydwa odgrywają zasadniczą rolę w utrzymaniu prawidłowych mechanizmów naprawy pęknięć dwuniciowego DNA (są to podstawowe rodzaje uszkodzeń po ekspozycji na działanie promieniowania jonizującego lub leków uszkadzających wiązania poprzeczne DNA, np. pochodnych platyny) na drodze rekombinacji nieuszkodzonych homologicznych nici DNA.<sup>13</sup> Ponieważ mutacje uszkadzające zaburzają czynność genów, wydaje się, że *BRCA* działają jak geny supresorowe. Ten rodzaj mutacji dziedziczonych (zarodkowych) odpowiada pierwszemu zaburzeniu (tzw. uderzeniu w genomie) w dwuetapowej hipotezie powstawania nowotworów Knudsena. Przypuszcza się, że mutacje interferują z czynnościami naprawy DNA w prawidłowym genie, co przyczynia się do nagromadzenia nieprawidłowości chromosomalnych i skłonności do rozwoju nowotworu złośliwego. Jeśli dochodzi do uszkodzenia drugiego allelu, powstają warunki do procesu nowotworzenia.<sup>14</sup> Dziedziczenie mutacji uszkadzającej jeden z genów *BRCA* stwarza ryzyko rozwoju raka piersi i raka jajnika wynoszące w ciągu życia odpowiednio 45-80% i 27-44%. Dla porównania w populacji ogólnej ryzyko kształtuje się na poziomie 1,4%. U kobiet z mutacją genu *BRCA1* rak jajnika powstaje znacznie wcześniej, średnio w wieku 45 lat, w porównaniu z kobietami z mutacją genu *BRCA2*, których zachorowania występują średnio powyżej 60 r.ż.<sup>15</sup>

Ostatnio zainteresowanie wzbudza typ komórek, z jakich wywodzą się raki jajnika powstałe w następstwie mutacji *BRCA*. Zauważono, że większość powszechnie występujących zmian przednowotworowych, wykrywanych w materiale pochodzącym z operacji profilaktycznego wycięcia przydatków (risk-reducing salpingo-oophorectomy, RRSO) u nosicielek mutacji *BRCA*, znajduje się w dalszej części jajowodu zakończonej strzępkami.<sup>16</sup> Nawet jeśli nie stwierdza się nieprawidłowości, na podstawie barwienia w kierunku Ki-67 wykazano w tych okolicach nasiloną proliferację komórek jajowodu, a także więcej skupisk TP53 w porównaniu z obserwowanymi w preparatach pochodzących od kobiet niebędących nosicielkami mutacji *BRCA*.<sup>17</sup>

Częstość występowania mutacji *BRCA* jest zmienna w populacjach, podobnie jak częstość występowania innych mutacji somatycznych. Oszacowano, że nosicielkami tych mutacji są od 1 na 300 do 1 na 800 kobiet rasy kaukaskiej niebędących Żydówkami aszkenazyjskimi. W pewnych populacjach częstość występowania tych mutacji jest jednak większa, zwłaszcza u Żydówek aszkenazyjskich, wśród których sięga ona 2,1%.<sup>18</sup> W niektórych grupach, w tym wśród Żydów aszkenazyjskich, wykryto swoiste mutacje założycielskie. U większości chorych z mutacją genu *BRCA* rozwijają się surowicze raki gruczołowe, przy czym bardziej prawdopodobny jest wysoki stopień ich złośliwości w porównaniu z obserwowanym w przypadku raków jajnika w dobranej wiekiem grupie kontrolnej.<sup>19</sup> Mimo to ostatnio przedstawione dane sugerują lepsze wyniki leczenia chorych na raka jajnika towarzyszącego mutacji genu *BRCA*. Przypisuje się to większej wrażliwości tych nowotworów na leczenie oparte na pochodnych platyny.<sup>20-22</sup>

Poza mutacjami genów *BRCA* częstsze występowanie raka jajnika jest obserwowane wśród kobiet należących do rodzin, w których występuje zespół Lyncha (dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością [hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC]). Zespół ten jest powodowany mutacjami jednego z kilku genów naprawy DNA przez wycinanie niesparowanych nukleotydów (ludzki homolog mutL [human mutL homolog, hMLH1] 1, ludzki homolog mutS [hMSH2] 2, hMSH6, gen nasilenia segregacji po-mejotycznej u ludzi [human postmeiotic segregation increased, hPMS2] 2 i inne geny, których dotąd nie zidentyfikowano). W takich rodzinach obserwuje się częstsze występowanie i rozpoznawanie w młodszym wieku raków jelita grubego, przewodu pokarmowego, jajnika oraz macicy.<sup>23</sup> Nosicielki HNPCC stanowią około 1% ogólnej populacji chorych na raka jajnika.<sup>24</sup> Oszacowano, że ryzyko wystąpienia raka jajnika w ciągu życia w przypadku zespołu Lyncha wynosi 9-12%.<sup>25</sup>

W tabeli 1 przedstawiono podsumowanie czynników ryzyka rozwoju raka jajnika.

TABELA 1

Czynniki ryzyka rozwoju raka jajnika	
Zwiększone ryzyko	Zmniejszone ryzyko
Wiek	Wielorództwo
Kobiety, które nigdy nie rodziły	Laktacja
Wczesna pierwsza miesiączka lub późna menopauza	Histerektomia
Hormonoterapia zastępcza z powodu menopauzy	Podwiązanie jajowodów
Endometrioza	Stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych
Mutacja <i>BRCA1/2</i>	
Zespół Lyncha	

## BADANIA PRZESIEWOWE

Prowadzenie badań przesiewowych w populacji ogólnej nie jest ani efektywne kosztowo, ani praktyczne. W pewnych populacjach kobiet (zwłaszcza u kobiet obciążonych wyżej opisanymi czynnikami ryzyka) badania przesiewowe w kierunku raka jajnika mogą być jednak wskazane. Obecnie polegają one na wykonywaniu badania dwuręcznego miednicy, oznaczaniu stężenia antygenu CA 125 i przezpochwowym badaniu ultrasonograficznym. Badanie miednicy nie obciąża dodatkowym kosztem kobiet regularnie zgłaszających się do ginekologa, a jego wynik jest wiarygodny, jeśli przeprowadza je doświadczony lekarz. Brakuje mu jednak odpowiedniej dla badania przesiewowego czułości i swoistości. Oszacowano, że dzięki badaniu przedmiotowemu przeprowadzonemu u kobiet bez objawów klinicznych jest wykrywany zaledwie 1 na 10 000 raków jajnika. Badanie radioimmunologiczne w kierunku swoistego dla nowotworu antygenu CA 125 ujawnia zwiększenie jego stężenia u 80% chorych na raka jajnika, ale tylko u 50% chorych na raka ograniczonego do narządu. Stężenie to może być większe również w przebiegu chorób nienowotworowych, co ogranicza jego swoistość.

Badanie ultrasonograficzne jest nie tylko kosztowne, ale również cechuje się ograniczoną swoistością i czułością. Opublikowano wyniki doświadczenia, podczas którego ultrasonografię wykonywano co pół roku u 4526 kobiet obciążonych dużym ryzykiem zachorowania na raka jajnika. Przeprowadzono 49 inwazyjnych zabiegów chirurgicznych, w tym 37 z powodu guzów łagodnych i 12 z powodu nowotworów złośliwych narządu rodowego. W 10 przypadkach były to raki jajnika, otrzewnej lub jajowodu, wszystkie w III stopniu zaawansowania, a w dwóch rak gruczołowy trzonu macicy w stopniu zaawansowania IA.<sup>26</sup> Zdaniem autorów

przydatność ultrasonografii w rozpoznawaniu EOC we wczesnym stopniu zaawansowania u kobiet bez objawów klinicznych jest niewielka.

Niedawno opublikowano dane pochodzące z United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS), w którym uczestniczyło ponad 200 000 kobiet po menopauzie. Przydzielono je losowo w stosunku 2:1:1 do grupy kontrolnej, grupy skojarzonej oceny przesiewowej (multimodal screening, MMS) z corocznym oznaczeniem stężenia CA 125 i wykonywaniem ultrasonografii przezpochwowej lub do grupy poddawanej rokrocznie przesiewowej ultrasonografii przezpochwowej.<sup>27</sup> W omawianym doniesieniu wstępnym przedstawiono czułość i swoistość MMS oraz ultrasonografii przezpochwowej w ocenie przesiewowej. Nie podano danych dotyczących grupy kontrolnej, by nie wpłynęły one na wyniki oceny badań przesiewowych. Weryfikacji chirurgicznej poddano 97 spośród 50 078 kobiet z grupy MMS (0,2%) i 845 spośród 48 230 kobiet z grupy ultrasonografii przezpochwowej (1,8%). Pierwotnego raka jajnika i raka jajowodu wykryto u 42 kobiet z grupy MMS i 45 kobiet z grupy ultrasonografii przezpochwowej, przy czym 28 guzów miało charakter graniczny (borderline tumors – 8 w grupie MMS i 20 w grupie ultrasonografii przezpochwowej). Wśród 58 nowotworów inwazyjnych 28 (16 w grupie MMS i 12 w grupie ultrasonografii przezpochwowej) było w I lub II stopniu zaawansowania i występowały one równie często w obu grupach. Czułość MMS (89,4%) i ultrasonografii przezpochwowej (84,9%) była zachęcająca. Swoistość okazała się znamienne większa w grupie MMS niż w grupie ultrasonografii przezpochwowej (odpowiednio 99,8 i 98,2%), dzięki czemu mniej kobiet z grupy MMS wymagało powtórzenia badań lub interwencji chirurgicznej. Te dane w pewnym stopniu usprawiedliwiają częstsze rozpoznawanie łagodnych chorób jajników i guzów granicznych w grupie ultrasonografii przezpochwowej. Oczekiwane są ostateczne wyniki tego badania, w tym dotyczące przeżycia. Obecnie nie zaleca się wykonywania badań przesiewowych u kobiet obciążonych przeciętnym ryzykiem zachorowania na raka jajnika.

Chociaż żadne z dotychczasowych obserwacji nie świadczą o zmniejszeniu umieralności z powodu raka jajnika w następstwie badań przesiewowych, nawet w grupach obciążonych dużym ryzykiem, zaleca się rokroczne poddawanie zagrożonej populacji kobiet badaniu dwuręcznemu, oznaczaniu stężenia CA 125 i ultrasonografii przezpochwowej. Najbardziej radykalną strategią zapobiegania rozwojowi raka jajnika jest wykonanie RRSO. Wskazania do tego zabiegu powinny być rozważane u kobiet, u których rozpoznano mutację genu *BRCA* i wiadomo, że nie chcą one mieć więcej dzieci.<sup>28</sup>

## OBRAZ KLINICZNY

Powodzenie leczenia chorych na raka jajnika zależy przede wszystkim od wczesnego rozpoznania nowotworu. EOC rzadko jest jednak wykrywany we wczesnym stopniu zaawansowania, ponieważ dopóki nowotwór jest ograniczony do narządu, wywołuje bardzo niewiele swoistych objawów. Oszacowano, że chwili ustalenia rozpoznania zaledwie 15% raków jajnika jest zaawansowanych miejscowo, 17% regionalnie, a u 62% chorych występują przerzuty odległe. Z tego powodu raka jajnika nazywano dawniej cichym zabójcą. Rozsiew nowotworu w obrębie miednicy i jamy brzusznej skutkuje pojawieniem się takich dolegliwości, jak bóle i ucisk w tych okolicach, wzdęcia brzucha, objawy niestrawności i wczesne odczuwanie sytości. W miarę postępu choroby dołączają utrata masy ciała i nasilające się bóle, a może też dojść do niedrożności jelit lub moczowodów. Analiza retrospektywna ujawniła, że wiele chorych miesiącami odczuwa nieokreślony dyskomfort w jamie brzusznej, bardzo nieswoisty, który początkowo nie jest interpretowany jako objaw poważnej choroby.<sup>29</sup>

Chociaż u kobiet bez objawów klinicznych badania przesiewowe są obecnie nieskuteczne, znajomość symptomatologii raka jajnika może ułatwić wyłonienie chorych na nowotwór we wcześniejszych stopniach zaawansowania. Jego występowanie mogą sugerować ból w obrębie miednicy lub jamy brzusznej, parcia nagłace lub częstomocz, wzdęcia brzucha oraz wczesne odczuwanie sytości, zwłaszcza jeśli objawy pojawiły się stosunkowo niedawno (trwają krócej niż rok) i są częste (ponad 12 dni w miesiącu).<sup>30</sup> Dodatni wskaźnik objawów (występowanie któregośkolwiek z wymienionych 6 objawów w trakcie ponad 12 dni w miesiącu i w czasie krótszym niż rok) cechował się czułością wynoszącą 56,7% dla raka we wczesnym stopniu zaawansowania i 79,5% dla raka zaawansowanego. Swoistość wyniosła 90% dla chorych w wieku powyżej 50 lat i 86,7% dla kobiet młodszych. Występowanie wymienionych objawów nakazuje uwzględnienie raka jajnika w rozpoznaniu różnicowym i włączenie badań w kierunku tego nowotworu do postępowania diagnostycznego.

Ovarian Cancer National Alliance współpracuje z Kongresem Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej w celu zwiększenia funduszu na realizację tzw. prawa Joanny, znanego również jako Gynecologic Cancer Education and Awareness Act, utworzonego pod nazwą Johanna's Law (P.L. 109-475) i wprowadzanego w życie przez Center for Disease Control and Prevention. Działania te zapewniają przeznaczenie 16,5 miliona USD na uświadamianie i edukację kobiet za pomocą narodowej kampanii publicznej, prowadzonej m.in. przez upowszechnianie materiałów drukowanych i obwieszczeń publicznych.

ROZPOZNAWANIE I OKREŚLANIE STOPNIA  
ZAAWANSOWANIA

Do rozpoczęcia postępowania diagnostycznego w kierunku raka jajnika skłania zwykle stwierdzenie podczas badania przedmiotowego oporu w rzucie jajnika. Najbardziej przydatną nieinwazyjną metodą diagnostyczną jest badanie ultrasonograficzne. Większość zmian wykrywanych w trakcie ultrasonografii ma wprawdzie charakter łagodny, ale u 13-21% kobiet poddanych laparotomii z powodu podejrzenia guza jajnika rozpoznaje się raka. Wskazania do operacji zależą od nasilenia podejrzenia w kierunku złośliwego charakteru zmiany, a także takich czynników, jak wiek, stan poprzedzający menopauzę lub menopauza, obciążający wywiad rodzinny, wielkość i złożoność wyczuwalnego guza, objawy towarzyszące, stężenie CA 125, jedno- lub obustronne występowanie zmiany oraz obraz ultrasonograficzny. Dalsze postępowanie może polegać na obserwacji i powtarzaniu badań, wykonaniu kolejnych badań obrazowych, laparoskopii lub laparotomii, w zależności od uwarunkowań klinicznych.

Poprzedzająca operację ocena kobiet z podejrzeniem raka jajnika uwzględnia oznaczenie stężenia CA 125, które jest zwiększone u ponad 80% chorych na zaawansowanego EOC.<sup>31</sup> Czulość badania jest mniejsza u chorych na raka w I stopniu zaawansowania (50%). Czulość zmienia się również w zależności od utkania histologicznego nowotworu, jest bowiem większa u chorych na EOC surowiczego, a mniejsza na EOC śluzowego. Ponadto wzrost stężenia CA 125 nie jest swoisty dla EOC, a bywa obserwowany w chorobach łagodnych, takich jak endometrioza lub zmiany zapalne w obrębie miednicy, a także w innych nowotworach złośliwych, np. raku trzonu macicy lub raku trzustki.<sup>32</sup>

## LECZENIE CHIRURGICZNE CHORYCH NA EOC

Operacja jest niezbędnym elementem rozpoznania EOC, określania stopnia jego zaawansowania oraz leczenia chorych. Rozsiew raka jajnika następuje wprawdzie głównie drogą naczyń krwionośnych lub chłonnych, ale ogniska nowotworu występują również na powierzchni otrzewnej. Zmiany w otrzewnej są następstwem złuszczenia się komórek raka jajnika do jamy otrzewnej, przemieszczania się ich w jamie brzusznej i miednicy oraz wszczepiania na powierzchnię błony surowiczej. Dalsza żywotność tych komórek i progresja nowotworu zależą od rozwoju nowych naczyń krwionośnych, zapewniających przeżycie komórek i wzrost guza.

Wyjątkowość tej drogi rozsiewu w obrębie stosunkowo łatwo dostępnej jamy otrzewnej skłoniła do podjęcia prób chirurgicznego zmniejszania masy nowo-

tworu przed wdrożeniem chemioterapii. Niemal w każdym z badań przeprowadzonych przed ponad 30 laty wykazano odwrotną zależność między objętością raka jajnika przetrwałą po pierwotnej operacji a przeżyciem całkowitym (overall survival, OS) chorych.<sup>33</sup> Chociaż są to prawie wyłącznie dane retrospektywne, zgodność spostrzeżeń o poprawie wyników leczenia po operacyjnym usunięciu makroskopowych ognisk nowotworu sprawiła, że celem pierwotnej operacji stała się, oprócz diagnostyki, optymalna cytoredukcja, tj. wycięcie wszystkich widocznych zmian patologicznych. Określenia optymalny i suboptymalny odnoszą się do średnicy największego ogniska nowotworu przetrwałego po operacji cytoredukcyjnej. Wielkość zmiany przetrwałej wynosząca najwyżej 1 cm odpowiada optymalnemu zmniejszeniu masy nowotworu, zaś przekraczająca 1 cm – redukcji suboptymalnej. Założonym celem takiej operacji jest jednak całkowite usunięcie wszystkich widocznych ognisk nowotworu. Prawdopodobieństwo przeprowadzenia optymalnej operacji cytoredukcyjnej jest największe u kobiet, u których zabieg wykonuje chirurg specjalizujący się w leczeniu chorych na nowotwory narządu rodnego. Chore, które przeżyły jedynie biopsję, paracentezę lub niedoszczętną operację cytoredukcyjną, wymagają skierowania na konsultację do doświadczonego ginekologa specjalizującego się w onkologii, który oceni wskazania do ponownego zabiegu z uwzględnieniem oczekiwanego wyniku leczenia. Trzeba dodać, że u chorych na nowotwory lite rozsiane poza ogniskiem pierwotnym rzadko udaje się osiągnąć maksymalną cytoredukcję chirurgiczną.

Celem pierwotnej operacji wykonywanej z powodu raka jajnika jest zatem definitywne rozpoznanie nowotworu i określenie stopnia zaawansowania, a także osiągnięcie korzyści terapeutycznej dzięki zmniejszeniu wyjściowej masy guza. Rozpoczęcie leczenia systemowego wymaga ustalenia dokładnego rozpoznania histopatologicznego i stopnia zaawansowania raka, ponieważ od tych czynników zależy zarówno wybór metody, jak i rokowanie chorych.

Stopień chirurgicznego zaawansowania nowotworów złośliwych jajnika określa się zgodnie z systemem klasyfikacji International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), przedstawionym w tabeli 2.<sup>34</sup> W trakcie laparotomii konieczna jest staranna ocena narządów jamy otrzewnej, w tym struktur okołookrężniczych, miednicy oraz kopuły przepony. Należy wykonać doszczętną histerektomię brzuszna (total abdominal hysterectomy, TAH) i obustronne usunięcie przydatków (bilateral salpingo-oophorectomy, BSO), a ponadto przeprowadzić staranne badanie wątroby i biopsję jej miąższu (gdy istnieją wskazania), pobrać wycinki z węzłów chłonnych, sieci, jak również popłuczyny z jamy otrzewnej. Konieczne jest opisanie zakresu usu-

TABELA 2

Stopień zaawansowania raka jajnika według FIGO i rokowanie chorych			
Stopień zaawansowania według FIGO	Cechy	Rozkład stopnia zaawansowania	Przeżycie 10-letnie
I	Rak ograniczony do jajników	20%	73%
IA	Rak jednego jajnika, torebka jajnika nienaruszona, wodobrzusze nie występuje		
IB	Rak obu jajników, torebka jajnika nienaruszona, wodobrzusze nie występuje		
IC	Rak w stopniu IA lub IB wraz z wodobrzuszem, komórkami nowotworowymi w popłuczynach z jamy otrzewnej, uszkodzeniem torebki jajnika, guzem na powierzchni jajnika		
II	Rozsiew nowotworu ograniczony do miednicy	5%	45%
III	Rozsiew nowotworu ograniczony do jamy brzusznej z uwzględnieniem powierzchni wątroby, zajęcie węzłów chłonnych pachwinowych lub okolicy aorty, zajęcie sieci lub jelita	58%	21%
IIIA	Węzły chłonne bez przerzutów, mikroskopowy rozsiew na powierzchni otrzewnej		
IIIB	Węzły chłonne bez przerzutów, ogniska nowotworu w otrzewnej <2 cm		
IIIC	Przerzuty w węzłach chłonnych i/lub ogniska nowotworu w otrzewnej >2 cm		
IV	Rozsiew nowotworu w mięszu wątroby, płucach, opłucnej i innych narządach poza jamą brzuszną	17%	<5%

FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics.

nięcia masy nowotworu, a jeśli nie było ono doszczętne, podanie wielkości, położenia i zasięgu pozostawionych zmian.

Warto dodać, że rak jajnika jest najczęściej rozpoznawany w II stopniu zaawansowania, prawdopodobnie dlatego, że nie ma granicy anatomicznej między miednicą a jamą brzuszną. Jeśli nastąpił rozsiew raka jajnika w obrębie miednicy, można się również spodziewać zmian w jamie brzusznej. W dawniejszych badaniach prowadzonych przez Gynecologic Oncology Group (GOG) raki jajnika w I i II stopniu zaawansowania określano wspólnym mianem nowotworów wczesnych, zaś raki w III i IV stopniu zaawansowania mianem nowotworów zaawansowanych. Ponieważ jednak zauważono częstsze występowanie nawrotów u chorych na raka w II stopniu zaawansowania, w dalszych badaniach zaczęto te przypadki zaliczać do nowotworów zaawansowanych.

#### HISTOPATOLOGIA

Nowotwór jajnika jest chorobą heterogenną i wyróżnia się kilka jego typów histopatologicznych.

Nabłonkowy nowotwór jajnika stanowi ponad 90% pierwotnych guzów tego narządu. Wyróżnia się następujące kategorie patomorfologiczne EOC: raki surowicze, śluzowe, endometrioidalne, jasnokomórkowe,

z komórek przejściowe (guzy Brennera), mieszane i niezróżnicowane (tab. 3).

Około 75% nowotworów jajnika stanowią brodawkowate raki surowicze. Ich utkanie histologiczne imituje komórki wyściełające jajowody. Są to na ogół słabo zróżnicowane raki o wysokim stopniu złośliwości, makroskopowo nieróżniące się od innych nowotworów nabłonkowych. Często towarzyszą im uwapniane elementy, zwane piaszczakami. Nie opracowano wprowadzić uniwersalnego systemu określania stopnia złośliwości surowiczego raka jajnika, ale coraz większą akceptację zyskuje skala dwustopniowa wyróżniająca niski i wysoki stopień złośliwości.<sup>35,36</sup> Stopień złośliwości ma znaczenie rokownicze,<sup>35</sup> a może mieć również wartość przepowiadającą wynik leczenia, ponieważ nowotwory o niskim stopniu złośliwości wydają się gorzej odpowiadać na chemioterapię niż nowotwory o wysokim stopniu złośliwości.<sup>37-39</sup>

Badania mające na celu określenie zmian prekursorowych w jajniku zakończyły się niepowodzeniem. Opierając się na częstym wykrywaniu zmian w nabłonku jajowodu (tubal intraepithelial changes, TCI) u obciążonych dużym ryzykiem kobiet poddanych RRSO, założono, że wiele raków jajnika lub pierwotnych raków otrzewnej wywodzi się z jajowodu. Ostatnio udowodniono, że 59% raków surowicznych narządów miednicy, poza macicą, o wysokim stopniu zróżnicowania, współ-

istnieje z surowiczymi TCI. Potwierdza to słuszność hipotezy, zgodnie z którą punktem wyjścia większości tych nowotworów jest jajowód.<sup>40</sup>

Coraz więcej dowodów przemawia za tym, że w patogenezie raków surowicznych o niskim stopniu złośliwości i guzów surowicznych o małym potencjale zezłośliwienia (low malignant potential, LMP; omówione w dalszej części tego rozdziału) uczestniczą podobne geny i szlaki przemian, które różnią się od obserwowanych w rakach surowicznych o wysokim stopniu złośliwości.<sup>41-43</sup> Raki surowicze o niskim stopniu złośliwości i LPM są rozpoznawane u kobiet młodych, a ich naturalny przebieg jest długotrwały.<sup>39</sup> Przebieg kliniczny guza typu LMP transformującego się w inwazyjnego raka surowiczego o niskim stopniu złośliwości jest podobny do obserwowanego w przypadku nowo rozpoznanych raków surowicznych o niskim stopniu złośliwości.<sup>37</sup> W innych badaniach wykazano częste współistnienie LMP z rakami surowiczymi o niskim stopniu złośliwości, a także skłonność guzów LMP do nawrotów w postaci tego typu raków.<sup>44,34</sup> Obserwacje te skłoniły niektórych autorów do założenia, że surowicze raki jajnika o niskim stopniu złośliwości są następstwem naturalnej progresji nierozpoznanych wcześniej surowicznych raków jajnika wywodzących się z guza LMP. Ostatecznie nie udowodniono jednak, że raki surowicze o niskim stopniu złośliwości wywodzą się z guzów LMP, a obie te jednostki chorobowe stanowią kolejne etapy progresji nowotworu. Trwają wprawdzie badania dotyczące swoiste raki jajnika o niskim stopniu złośliwości, na razie jednak leczenie w takich przypadkach jest podobne do prowadzonego u chorych na raka o wysokim stopniu złośliwości.

Raki śluzowe histologicznie przypominają nabłonek szyjki macicy. Osiągają największe rozmiary wśród raków jajnika. Mediana ich średnicy wynosi 18-20 cm, przy czym zwykle są jednak ograniczone do narządu. Niekiedy występuje śluzak rzekomy otrzewnej, w przebiegu którego w jamie brzusznej gromadzi się galaretowaty płyn. Pierwotne raki śluzowe jajnika trudno patomorfologicznie odróżnić od przerzutów nowotworów śluzowych wywodzących się z wyrostka robaczkowego, okrężnicy lub odbytnicy, szyjki macicy albo trzustki.<sup>46</sup> Chemioterapia oparta na pochodnych platyny wydaje się w tych przypadkach mniej skuteczna w porównaniu do EOC niewydzielających śluzu.<sup>47-49</sup> Trwają badania oceniające, czy schematy chemioterapii zawierające leki aktywne w nowotworach przewodu pokarmowego (takie jak kapecytabina, oksaliplatyna i bewacyzumab) okażą się skuteczniejsze w leczeniu chorych na śluzowe raki jajnika od programów opartych na pochodnych platyny.

Guzy endometrioidalne bardzo przypominają elementy raka trzonu macicy. Wydaje się, że przeżycie

TABELA 3

Patomorfologia raków jajnika	
Typ histologiczny	Analogiczne typy komórek
Surowiczy (75%)	Światło jajowodu
Śluzowy (10%)	Światło szyjki macicy
Endometrioidalny (10%)	Błona śluzowa trzonu macicy
Jasnokomórkowy	Przewód Müllera
Prześciowokomórkowy (guz Brennera)	Nabłonek przejściowokomórkowy
Płaskonabłonkowy	Nabłonek płaski
Z nabłonka mieszanego	Mieszane
Niezróżnicowany	Anaplastyczny
Niesklasyfikowany	Mezotelioma i inne

chorych na te nowotwory jest lepsze od obserwowanego w przypadku surowicznych raków gruczołowych, niezależnie od stopnia zaawansowania i od odpowiedzi na leczenie oparte na pochodnych platyny.<sup>50</sup>

Chore na jasnokomórkowego raka jajnika często przebyły wcześniej endometriozę. W tej grupie nowotworów I stopień zaawansowania w chwili rozpoznania przeważa nad przypadkami o większym zaawansowaniu. Sugeruje to, że ograniczone do jajnika raki jasnokomórkowe wywołują więcej objawów niż nowotwory innego typu, dzięki czemu łatwiej rozpoznać ich wczesne formy, albo też cechują się mniejszą skłonnością do rozsiewu. Potwierdzeniem jest częste występowanie rozległych guzów w obrębie miednicy.<sup>51,52</sup> Raki jasnokomórkowe charakteryzuje większa nawrotowość od obserwowanej w przypadku nowotworów jajnika o innym utkaniu histologicznym. Również prawdopodobieństwo odpowiedzi na chemioterapię opartą na pochodnych platyny lub taksoidach jest w tej grupie nowotworów mniejsze.<sup>47,52,53</sup> Mimo to standardy leczenia chorych na jasnokomórkowe raki jajnika nie odbiegają od stosowanych w innych typach EOC.

Wyróżnia się łagodne lub złośliwe guzy Brennera. Łagodne są drobnymi, litymi guzkami zawierającymi ogniska nabłonka przejściowego otoczone włóknistym zrębem. Pośrednie guzy Brennera składają się z proliferujących komórek LMP. Nowotwory te występują zwykle jednostronnie, cechują je budowa wielotorbielowata, a rokowanie chorych jest dobre. Złośliwe guzy Brennera są zbudowane z komórek złośliwych, o atypowych cechach i inwazyjnym charakterze.

Raki przejściowokomórkowe stanowią niespełna 1% nowotworów jajnika. W niektórych doniesieniach opisywano wprawdzie lepsze wyniki leczenia u chorych na ten typ raka jajnika, ale w badaniu przeprowadzonym niedawno przez Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) wykazano, że przy uwzględnieniu czynników

ryzyka skuteczność postępowania nie różni się znacznie od obserwowanej w przypadku raka surowiczego.<sup>54</sup>

Mianem raków nieodróżnicowanych określa się nowotwory histologicznie niewykazujące cech różnicowania się w kierunku żadnego typu komórek lub zaledwie niewielkimi obszarami zróżnicowania.

Guzy mieszane zawierają komórki należące do dwóch lub więcej odmiennych rodzajów histologicznych, a każdy z podtypów stanowi co najmniej 10% masy nowotworu. Domieszka komórek raka surowiczego lub mięsaka jest jednym z czynników wpływających niekorzystnie na rokowanie.<sup>55</sup>

Nieinwazyjne guzy graniczne lub guzy typu LMP stanowią heterogenną grupę zmian histologicznie cechujących się nietypowym rozplemieniem nabłonka bez naciekania podścieliska. Stanowią około 10% nowotworów nabłonkowych jajnika. Większość z nich to guzy surowicze. Chorują głównie kobiety w młodszym wieku, a 75% nowotworów jest wyjściowo w I stopniu zaawansowania. Rokowanie jest bardzo dobre, a kobiety, które pragną zachować płodność lub będące w ciąży w chwili ustalenia rozpoznania, można operować, oszczędzając jajniki. Ryzyko całkowite nawrotu po takiej operacji waha się od 7 do 30%. Wznowy przyjmują typowo postać LMP, nie zaś guzów inwazyjnych. U chorych nieplanujących ciąży lub w przypadkach zaawansowanego nowotworu zaleca się wykonanie TAH-BSO, by uchronić je przed wszczepami inwazyjnych komórek nowotworowych. Zastosowanie chemioterapii adiuwantowej budzi kontrowersje.

Pierwotny rak otrzewnej (brodawkowaty rak surowiczy otrzewnej) jest nowotworem całkowicie odmiennym od EOC, choć ściśle z nim związanym.<sup>56-58</sup> Histologicznie nie sposób go odróżnić od brodawkowego raka surowiczego jajnika, przy czym opisywano jednak odmienności morfologiczne. Przyjęte przez GOG kryteria definiujące pierwotnego raka otrzewnej są następujące: 1) wielkość jajników jest prawidłowa, 2) jajniki są zajęte w mniejszym stopniu niż inne narządy, 3) w utkaniu histologicznym dominują komórki surowicze oraz 4) zasięg i głębokość zajęcia powierzchni jajnika są mniejsze niż 5 mm. Stopień zaawansowania chirurgicznego nowotworu określa się zgodnie z klasyfikacją FIGO/TNM. Powstawanie przerzutów odległych jest podobne do rozsiewu EOC,<sup>59,60</sup> analogiczne są również schematy leczenia chorych. Uzyskanie optymalnej cytoredukcji chirurgicznej może być trudniejsze z uwagi na rozległy rozsiew nowotworu w jamie otrzewnej i niewystępowanie głównych ognisk w obrębie jajnika lub miednicy. Schematy i skuteczność chemioterapii są zbliżone do EOC.<sup>61</sup>

Nowotwory o budowie histologicznej innej niż EOC stanowią 3-7% guzów jajnika. Należą do nich nowotwory z komórek zarodkowych, nowotwory sznu-

rów płciowych i zrębu jajnika, mięsakorak (mieszany nowotwór mezodermalny) oraz guzy drobnokomórkowe. Różni je od EOC biologia, odmienne są też zasady leczenia. Jajnik może być także siedliskiem przerzutów, zwłaszcza raka piersi lub nowotworów przewodu pokarmowego. Charakterystyczne są guzy Krukenberga, będące przerzutami raków przewodu pokarmowego, złożone z wytwarzających śluz sygnetowatych komórek nowotworowych naciekających podścielisko jajnika.

## LECZENIE

Leczenie chorych na EOC we wczesnym stopniu zaawansowania (I lub II stopień)

Zalecenia dotyczące leczenia chorych na raka jajnika zależą od stopnia zaawansowania nowotworu i doszczętności jego usunięcia w trakcie operacji cytoredukcyjnej. U około 25% kobiet rak jest ograniczony do jednego lub obu jajników (I stopień zaawansowania według FIGO) lub do narządów miednicy (II stopień według FIGO). Nawet w grupie chorych dobrze rokujących ryzyko niepowodzenia leczenia jest stosunkowo duże, dlatego w większości przypadków celowe jest wdrożenie chemioterapii adiuwantowej.

Przeanalizowano połączone dane pochodzące z dwóch badań klinicznych prowadzonych równolegle w Europie, tj. International Collaborative Ovarian Neoplasm 1 (ICON1) i Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm (ACTION). W obu porównywano wyniki zastosowania po operacji schematu chemioterapii adiuwantowej zawierającej pochodne platyny z wyłączeniem obserwacji. Mediana czasu obserwacji ponad 900 chorych przekroczyła 4 lata. Iloraz zagrożeń dla przeżycia bez nawrotu nowotworu wyniósł 0,64 (95% przedział ufności [PU] 0,50-0,82,  $p=0,001$ ), a iloraz zagrożeń dla OS 0,67 (95% PU 0,50-0,90,  $p=0,008$ ), w obu przypadkach na korzyść chemioterapii adiuwantowej. Wyniki analizy podgrup wskazywały, że chemioterapia skutkowała największym zyskiem terapeutycznym w przypadkach braku optymalnego określenia stopnia zaawansowania nowotworu z powodu niedoszacowania znaczenia czynników rokowniczych i klinicznego obrazu w trakcie chirurgicznej oceny zaawansowania wczesnego raka jajnika.<sup>62</sup>

Członkowie GOG próbowali dokładnie zdefiniować podgrupę chorych na wczesnego raka jajnika, u których leczenie adiuwantowe powinno przynieść wymierną korzyść. Równolegle podejmowano próby określenia optymalnego schematu postępowania. Badania przeprowadzone w ciągu ostatnich trzech dziesięcioleci wykazały, że wśród chorych na wysoko lub średnio zróż-



nicowanego raka jajnika w stopniu zaawansowania IA lub IB (tj. ograniczonego do jednego lub obu jajników, bez cech wodobrzusza i bez komórek nowotworowych w płuczynach z jamy otrzewnej), po zastosowaniu wyłącznego leczenia chirurgicznego 5-letnie przeżycie bez objawów nowotworu (disease-free survival, DFS) wyniosło 91%, a 5-letnie OS – 94%. Rokowanie w tych przypadkach jest zatem dobre i na ogół nie ma potrzeby wdrażania leczenia uzupełniającego operację. Zasadnicze znaczenie ma jednak właściwe określenie stopnia zaawansowania nowotworu w tej grupie chorych. Udowodniono, że w niemal jednej trzeciej przypadków rak jajnika uznany wstępnie za wczesny, po przeprowadzeniu pełnej oceny okazał się bardziej zaawansowany. Natomiast podanie chemioterapii skutkowało poprawą przeżycia bez progresji nowotworu (progression-free survival, PFS) u chorych na nisko zróżnicowane raki w stopniu zaawansowania IA lub IB, raki w stopniu IC lub II. Wskazuje to na celowość wdrażania chemioterapii adiuwantowej w tych grupach chorych.<sup>63</sup>

Przeprowadzenie dużych badań z udziałem chorych na wczesnego raka jajnika jest trudne, ponieważ nowotwór stosunkowo rzadko występuje w tym stopniu zaawansowania. Niedawno opublikowano wyniki badania III fazy z udziałem chorych na wczesnego raka jajnika (protokół GOG 157). Porównywano w nim skuteczność 3 oraz 6 kursów chemioterapii z użyciem paklitakselu i karboplatyny.<sup>64</sup> Prawdopodobieństwo nawrotu nowotworu w ciągu 5 lat wyniosło 20,1% w grupie otrzymującej 6 kursów w porównaniu do 25,4% w grupie leczonej 3 kursami. Eskalacja chemioterapii skutkowała zatem zmniejszeniem ryzyka nawrotu o 24%. Natomiast OS było w obu grupach zbliżone, zaś redukcja prawdopodobieństwa nawrotu nie była znamienna statystycznie. Kolejna niezaplanowana wcześniej analiza przeprowadzona wśród uczestniczek tego badania wykazała, że w podgrupie chorych na raka surowiczego o wysokim stopniu złośliwości ryzyko nawrotu nowotworu było znamienne mniejsze po podaniu 6 kursów chemioterapii w porównaniu z obserwowanym po leczeniu trzema kursami. Na podstawie przytoczonych wyników, większość autorów zaleca obecnie leczenie chorych na wczesnego raka jajnika, wymagających chemioterapii adiuwantowej co najmniej 3 kursami paklitakselu i karboplatyny, a w przypadkach raka surowiczego o wysokim stopniu złośliwości podawanie 6 kursów.

Leczenie chorych na zaawansowanego EOC  
(w III lub IV stopniu zaawansowania)

U około 75% chorych na raka jajnika nowotwór jest rozpoznawany w III lub IV stopniu zaawansowania. Jak już wspomniano, rokowanie zależy od rozległości zmian

pozostałych po pierwotnej operacji cytoredukcyjnej. Zależność tę dobrze udokumentowano u chorych na raka w III stopniu zaawansowania, ale nawet w przypadkach raka w IV stopniu zaawansowania optymalne usunięcie ognisk nowotworu (gdy przetrwałe zmiany nie przekraczają 1 cm) skutkuje poprawą rokowania. To oczywiście, że im mniejsza masa pozostałego po operacji nowotworu tym rokowanie jest lepsze, i odwrotnie, w miarę powiększania się średnicy najmniejszego z przetrwałych ognisk rokowanie ulega pogorszeniu.<sup>33</sup>

Nie u wszystkich chorych możliwe jest wykonanie pierwotnie optymalnej operacji cytoredukcyjnej. Z tego powodu opracowywano różne metody postępowania, mające na celu optymalizację skuteczności leczenia chirurgicznego. Jedną z nich jest wdrożenie chemioterapii neoadiuwantowej, tj. przed wykonaniem definitywnej operacji. W przeprowadzonym ostatnio randomizowanym badaniu u chorych na EOC w stopniu zaawansowania IIIC lub IV porównywano wyniki pierwotnej operacji cytoredukcyjnej, po której podawano chemioterapię opartą na pochodnych platyny, oraz chemioterapii neoadiuwantowej, także opartej na pochodnych platyny, po której chore operowano.<sup>65</sup> Wyniki uzyskane w grupie chemioterapii neoadiuwantowej nie były gorsze od obserwowanych wśród chorych pierwotnie leczonych chirurgicznie. Natomiast mediana czasu OS w obu analizowanych grupach (odpowiednio 30 i 29 miesięcy) była gorsza od obserwowanej w badaniu GOG przeprowadzonym w takiej samej populacji chorych. Ponieważ w wielu doniesieniach opisano korzystny wpływ operacji cytoredukcyjnej na przeżycie, niemożność przewidzenia przed zabiegiem, u których chorych nie będzie on doszczętny oraz gorsze wyniki uzyskane w obu ramionach omawianego badania powodują, że zasadność stosowania chemioterapii neoadiuwantowej budzi kontrowersje.

Leczenie chorych po optymalnej operacji  
cytoredukcyjnej

Odsetki wieloletniego OS wśród kobiet poddanych optymalnej operacji cytoredukcyjnej z powodu raka jajnika w III stopniu zaawansowania wynoszą około 25%. Można zatem powiedzieć, że agresywny zabieg chirurgiczny poprzedzający chemioterapię opartą na pochodnych platyny pozwala na osiągnięcie niewielkiego, ale ewidentnego odsetka wyleczeń. Po operacji wszystkie chore powinny otrzymać co najmniej 6 kursów chemioterapii zawierającej pochodną platyny, tj. cisplatynę lub karboplatynę, w połączeniu z taksoidem, zwłaszcza paklitaksemem. Chore otrzymujące cisplatynę wymagają starannego monitorowania czynności nerek, równowagi elektrolitowej oraz stanu neurologicznego. Ponieważ nefrotoksyczność i neurotoksyczność mają charakter

kumulacyjny, wystąpienie objawów wskazujących na zaburzenie czynności nerek lub progresywną neuropatię czuciową jest wskazaniem do wczesnego zmodyfikowania dawki cisplatyny. Wyniki badania GOG 158 świadczą, że systemowe podawanie karboplatyny i paklitakselu przez 3 godziny jest równie skuteczne jak leczenie cisplatyną i paklitaksem podawanym przez 24 godziny, cechuje się jednak korzystniejszym profilem toksyczności.<sup>66</sup> Schemat złożony z karboplatyny i paklitakselu zyskał zatem powszechną akceptację jako wstępna chemioterapia u chorych na raka jajnika.

U kobiet, u których operacja cytoredukcyjna z powodu raka jajnika była optymalna, główne kontrowersje budzi najlepsza droga podania leków, tj. podanie dożylnie lub dootrzewnowo. W 3 randomizowanych badaniach porównujących chemioterapię dożylną z leczeniem dootrzewnowym stwierdzono większą skuteczność leków podanych do jamy otrzewnej. W pierwszym z tych badań, przeprowadzonym przez Southwest Oncology Group, zastosowano cyklofosfamid podawany dożylnie w połączeniu z cisplatyną podawaną dootrzewnowo lub dożylnie. Stwierdzono poprawę mediany czasu przeżycia w grupie chorych otrzymujących cisplatynę dootrzewnowo (49 vs 41 miesięcy,  $p=0,02$ , ryzyko względne [relative risk, RR] 0,76) oraz znaczne zmniejszenie częstości występowania neuropatii czuciowej po tego typu leczeniu.<sup>67</sup> W drugim z badań porównano standardowy schemat chemioterapii złożonej z paklitakselu i cisplatyny podawanych dożylnie z leczeniem dwoma kursami karboplatyny podawanej dożylnie w dużych dawkach (pole pod krzywą [area under the curve, AUC] 9), a następnie sześcioma kursami paklitakselu dożylnie i cisplatyny dootrzewnowo. W grupie otrzymującej schemat uwzględniający leczenie dootrzewnowo stwierdzono poprawę mediany czasu PFS (28 vs 22 miesiące,  $p=0,01$ , RR 0,78) i OS (63 vs 52 miesiące,  $p=0,05$ , RR 0,81).<sup>68</sup> W ostatnim z omawianych badań porównano ten sam standardowy schemat chemioterapii paklitaksem i cisplatyną podawanymi dożylnie z intensywnym programem zawierającym paklitaksel stosowany dożylnie połączony z cisplatyną i paklitaksem podawanymi dootrzewnowo. Ponownie wykazano poprawę mediany czasu PFS (24 vs 18 miesięcy,  $p=0,05$ , RR 0,80) i OS (66 vs 50 miesięcy,  $p=0,03$ , RR 0,75) w grupie leczonej dootrzewnowo.<sup>69</sup> W dwóch ostatnich badaniach stwierdzono większą toksyczność schematu uwzględniającego chemioterapię dootrzewnową. Ponadto całkowite zaplanowane leczenie udało się zrealizować u mniejszej liczby chorych leczonych dootrzewnowo w porównaniu z otrzymującymi chemioterapię dożylnie. Działania podejmowane obecnie skupiają się na opracowaniu metod poprawiających tolerancję leków podawanych dootrzewnowo za pomocą środków dostępnych we

współczesnym leczeniu wspomagającym, modyfikacji schematów leczenia oraz zastąpieniu cisplatyny karboplatyną w terapii dootrzewnowej. Trzeba dodać, że podawanie leków do jamy otrzewnej po suboptymalnej operacji cytoredukcyjnej wykonywanej u chorych na raka jajnika w IV stopniu zaawansowania nie zyskało powszechnej akceptacji. Większość tych chorych nadal otrzymuje chemioterapię dożylnie.

Leczenie chorych na raka jajnika w III lub IV stopniu zaawansowania po suboptymalnej operacji cytoredukcyjnej

Rokowanie chorych, u których masa nowotworu pozostała po operacji cytoredukcyjnej przekracza 1 cm, jest wyraźnie gorsze niż po zabiegu optymalnym. Mimo to u niewielkiego odsetka tych chorych obserwuje się długotrwałe DFS. Natomiast w przypadku rozsiewu nowotworu poza jamę brzuszną lub przerzutami w mięszu wątroby, tj. w IV stopniu zaawansowania, rokowanie jest gorsze, a długotrwałe DFS należą do rzadkości. Poza przetrwałą masą nowotworu czynnikami pogarszającymi rokowanie są podeszły wiek, utkanie raka śluzowego lub jasnokomórkowego oraz współistnienie wodobrzusza.

Udowodniono, że chemioterapia wydłuża przeżycie chorych na raka jajnika w III stopniu zaawansowania, niezależnie od tego, czy operacja cytoredukcyjna była optymalna, czy suboptymalna. Może to również dotyczyć chorych na raka w IV stopniu zaawansowania. Z tego powodu chemioterapia po operacji powinna być rekomendowana w obu grupach chorych. Aktywność wobec raka jajnika wykazuje wprawdzie wiele leków, standardowo wykorzystuje się jednak skojarzenie pochodnej platyny, zwykle karboplatyny, i paklitakselu.

Przed 15 laty skojarzona chemioterapia z użyciem paklitakselu i cisplatyny, podawana zgodnie z protokołem GOG 111, stała się standardową metodą leczenia chorych na zaawansowanego raka jajnika.<sup>70</sup> Przewagę tego schematu nad starszym protokołem zawierającym cyklofosfamid i cisplatynę potwierdzono podczas badania European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).<sup>71</sup> Wykorzystywano w nim paklitaksel podawany przez 3 godziny oraz cisplatynę. Stwierdzono częstsze występowanie nasilonych neurologicznych działań niepożądanych. Opierając się na wyraźnych różnicach w nasileniu neurotoksyczności między badanymi grupami, w celu ograniczenia tego zjawiska wydłużono czas podawania wlewu paklitakselu, podawanego w skojarzeniu z cisplatyną, do 24 godzin.

W kolejnym badaniu, prowadzonym według protokołu GOG 132, porównywano monoterapię dużą dawką cisplatyny (100 mg/m<sup>2</sup>) z monoterapią dużą dawką pa-

klitakselu ( $200 \text{ mg/m}^2/24 \text{ h}$ ) i z leczeniem złożonym z paklitakselu ( $135 \text{ mg/m}^2/24 \text{ h}$ ) i podawanej następnie cisplatyny ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) (ramię skojarzone). Wszystkie te schematy leczenia stosowano u kobiet po suboptymalnej operacji cytoredukcyjnej wykonywanej z powodu raka jajnika w III lub IV stopniu zaawansowania. Podawano 6 kursów chemioterapii rytmie co 3 tygodnie.<sup>72</sup> Mimo leczenia takiej samej populacji kobiet jak w protokole GOG 111, przy użyciu zbliżonego schematu chemioterapii skojarzonej, obserwowano odmienną medianę czasu PFS ( $14 \text{ vs } 18$  miesięcy). Ponadto wśród kobiet otrzymujących cisplatynę w monoterapii lub w połączeniu z paklitakselem nie obserwowano znamiennej różnicy w czasie PFS (odpowiednio  $16 \text{ vs } 14$  miesięcy), natomiast mediana czasu PFS była wyraźnie krótsza w grupie otrzymującej wyłącznie paklitaksel ( $11$  miesięcy). Jest to jedyne współczesne badanie, w którym u chorych na nowo rozpoznany nowotwór zastosowano schemat leczenia niezawierający pochodnych platyny. Wykazano w nim większą skuteczność leczenia opartego na pochodnych platyny. Co ciekawe, przeżycie całkowite chorych we wszystkich 3 ramionach badania było podobne. Przyczyną mogło być to, że u chorych z ramienia cisplatyny, które przerwały leczenie (głównie z powodu wystąpienia działań niepożądanych), zastosowano leczenie paklitakselem zanim doszło do progresji nowotworu, a chore z ramienia paklitakselu, które przerwały leczenie (głównie z powodu uzyskiwania gorszej odpowiedzi), również rozpoczynały leczenie pochodną platyny przed pojawieniem się progresji nowotworu. Wyniki te mogą świadczyć, że przeżycie po zastosowaniu chemioterapii sekwencyjnej może być zbliżone w obserwowanego po leczeniu skojarzonym, choć zagadnienie to nie było przedmiotem omawianego badania. W ramieniu skojarzonym zrealizowanie zaplanowanych 6 kursów leczenia dotyczyło większej liczby chorych, a nasilenie toksyczności okazało się mniejsze niż w przypadku monoterapii cisplatyną. Analizowany schemat chemioterapii skojarzonej uznano zatem za leczenie z wyboru.

Podczas Scottish Randomized Trial in Ovarian Cancer (SCOTROC) oceniano skutek zastąpienia paklitakselu docetakselem. Porównywano w nim wyniki leczenia karboplatyną w dawce określanej wartością AUC wynoszącą 5 w połączeniu z paklitakselem w dawce  $175 \text{ mg/m}^2/3 \text{ h}$  z leczeniem kojarzącym karboplatynę i docetaksel w dawce  $75 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ . Nie obserwowano różnic w długości mediany czasu PFS (odpowiednio  $14,8 \text{ vs } 15$  miesięcy) ani przeżyciu 2-letnim (odpowiednio  $68,8 \text{ vs } 64,2\%$ ).<sup>73</sup> W ramieniu docetakselu częściej stwierdzano zahamowanie czynności szpiku kostnego i reakcje nadwrażliwości, natomiast w ramieniu paklitakselu bóle stawów i mięśni. Schemat łączący docetaksel z karboplatyną uznano za alternatywny w pierwszej linii leczenia chorych na raka jajnika.

Badacze z GOG i GCIG oceniali następnie skutki dodania trzeciego leku do schematu złożonego z paklitakselu i karboplatyny, stosowanego w leczeniu wstępnym chorych na raka jajnika. Ponad 4000 kobiet, u których rozpoznano raka jajnika w III lub IV stopniu zaawansowania, przydzielono losowo do grupy otrzymującej karboplatynę i paklitaksel lub do grupy otrzymującej jeden z 4 trójlekowych schematów doświadczalnych takich jak karboplatyna z paklitakselem i gemcytabiną, karboplatyna z paklitakselem i doksorubicyną liposomalną, karboplatyna z topotekaniem podawana sekwencyjnie z karboplatyną i paklitakselem oraz gemcytabina z karboplatyną podawana sekwencyjnie z karboplatyną i paklitakselem. Między którymkolwiek ze schematów doświadczalnych a programem kojarzącym karboplatynę z paklitakselem nie stwierdzono różnic w medianie czasu PFS (zakres  $15,3\text{-}16,4$  miesiąca) ani w medianie OS (zakres  $39,1\text{-}42,8$  miesiąca).<sup>74</sup>

Pewne wątpliwości budzi właściwe dawkowanie karboplatyny i paklitakselu w tej grupie chorych. W przedstawionych powyżej badaniach stosowano karboplatynę w dawce określanej wartością AUC wynoszącą  $4\text{-}7,5$  i paklitaksel w dawce  $150\text{-}175 \text{ mg/m}^2$  podawanej przez 3 godziny lub w dawce  $135 \text{ mg/m}^2$  podawanej przez 24 godziny. Zdaniem niektórych autorów następstwa działania karboplatyny są zależne od dawki, aczkolwiek ogólne wyniki badań porównawczych nie potwierdzają słuszności tego poglądu. Obecnie w chemioterapii wstępnej wykorzystuje się na ogół dawkę określaną wartością AUC wynoszącą 6.

W badaniu przeprowadzonym przez GOG w Japonii stwierdzono, że cotygodniowe podawanie dużej dawki paklitakselu w połączeniu z karboplatyną stosowaną raz na trzy tygodnie poprawiło zarówno medianę czasu PFS ( $28 \text{ vs } 17$  miesięcy,  $p=0,0015$ ), jak i OS ( $72 \text{ vs } 65\%$ ,  $p=0,03$ ) w porównaniu z obserwowanymi po chemioterapii standardowo podawanej co 3 tygodnie.<sup>75</sup> Wysokodawkowy schemat wywołuje jednak więcej działań niepożądanych i chore częściej przerywały leczenie w porównaniu z chorymi przypisanymi do schematu standardowego. Trwa badanie GOG 202, porównujące schemat z cisplatyną podawaną dootrzewnowo ze schematem z karboplatyną podawaną dootrzewnowo.

W tabeli 4 podsumowano schematy stosowane najczęściej w ramach pierwotnej chemioterapii adiuwantowej u chorych na EOC.

#### Leczenie podtrzymujące

Chociaż wśród chorych na zaawansowanego raka jajnika trwałe wyleczenie zdarza się rzadko, w większości przypadków po wstępnej operacji cytoredukcyjnej i podaniu skojarzonej chemioterapii udaje się

TABELA 4

Główne schematy chemioterapii adiuwantowej dla chorych na raka jajnika	
Schematy dożyłne	1) Paklitaksel (175 mg/m <sup>2</sup> przez 3 h iv), potem karboplatyna (AUC 5-7,5 iv przez 1 h) w dniu 1, co 3 tygodnie, 6 kursów 2) Docetaksel (60-75 mg/m <sup>2</sup> przez 1 h iv), potem karboplatyna (AUC 5-6 iv przez 1 h) w dniu 1, co 3 tygodnie, 6 kursów 3) Wysokodawkowy paklitaksel (80 mg/m <sup>2</sup> iv przez 1 h) w dniach 1, 8 i 15 wraz z karboplatyną (AUC 6 iv przez 1 h) w dniu 1, co 3 tygodnie, 6 kursów
Schematy dootrzewnowe	1) Paklitaksel (135 mg/m <sup>2</sup> iv, wlew przez 24 h) w dniu 1, cisplatyna (75-100 mg/m <sup>2</sup> ip) w dniu 2 oraz paklitaksel (60 mg/m <sup>2</sup> ip) w dniu 8 co 3 tygodnie, 6 kursów

iv – dożylnie, AUC – pole pod krzywą, ip – dootrzewnowo.

uzyskać całkowitą remisję kliniczną. Zjawisko to jest stosunkowo rzadko obserwowane u chorych na inne zaawansowane nowotwory nabłonkowe. W przypadku zaawansowanego raka jajnika pojawia się zatem wyjątkowa szansa na zastosowanie nowych strategii postępowania konsolidującego i podtrzymującego. W badaniach klinicznych oceniano różne strategie leczenia konsolidującego, w tym wysokodawkową chemioterapię połączoną z przeszczepieniem komórek macierzystych i podaniem do jamy otrzewnej przeciwciał sprężonych z różnymi radioizotopami. Z kolei w badaniach dotyczących leczenia podtrzymującego skupiono się na wydłużeniu czasu podawania pojedynczego leku, stosowaniu chemioterapii dootrzewnowej, hormonoterapii oraz szcziponek. Dotychczas nie wykazano poprawy OS po zastosowaniu żadnej z tych metod.<sup>66</sup>

Wyniki badania III fazy przeprowadzonego przez Southwest Oncology Group/GOG wzbudziły kontrowersję, wykazały bowiem, że strategia postępowania podtrzymującego, polegająca na podaniu 12 miesięcznych kursów monoterapii paklitakselem kobietom, u których uzyskano odpowiedź całkowitą na pierwotne skojarzone leczenie pochodną platyny i paklitakselem, znamienne wydłużyło czas PFS w porównaniu z obserwowanym po zastosowaniu 3 kursów leczenia takim samym schematem. W badaniu tym nie wykazano różnic w zakresie OS, choć w podgrupie chorych z niewielkim wyjściowym stężeniem CA 125 przeżycie było nieco lepsze.<sup>68</sup> Wyniki omawianego badania nie przyniosły odpowiedzi na pytanie, czy obserwowana korzyść kliniczna uzasadnia dłuższe podawanie leku, wywołującego działania niepożądane. Wyraźne wykazanie zysku terapeutycznego zmniejszyłoby znaczenie obaw odnośnie do nasilonych działań niepożądanych.

Obiecujące wyniki wykorzystania bewacyzumabu w ramach leczenia drugiej linii (omówione dalej) w połączeniu z korzystnym profilem toksyczności leku sprawiły, że stał się on przedmiotem zainteresowania pod kątem leczenia podtrzymującego. Opierając się na wynikach wcześniejszych badań II fazy, oceniających monoterapię bewacyzumabem, GOG przeprowadziła randomizowane badanie III fazy z podwójnie ślepą próbą. W trzech ramionach tego badania porównywano standardowy schemat chemioterapii złożony z karboplatyny i paklitakselu ze schematem kojarzącym karboplatynę, paklitaksel i bewacyzumab oraz programem łączącym karboplatynę, paklitaksel i bewacyzumab uwzględniającym dodatkowo podtrzymujące podawanie bewacyzumabu przez rok po zakończeniu chemioterapii. Wyniki tego badania przedstawiono niedawno. Chemioterapia połączona z jednoczesnym i podtrzymującym podawaniem bewacyzumabu skutkowałą wydłużeniem mediany czasu PFS.<sup>76</sup> Nie obserwowano natomiast dotychczas różnic w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy chorymi z 3 ramion badania. Oczekiwane ostateczne wyniki dotyczące przeżycia pozwolą ustalić rzeczywistą skuteczność dodania bewacyzumabu do chemioterapii.

Zachodzi wyraźna potrzeba przeprowadzenia dodatkowych badań klinicznych oceniających, czy leki lub schematy leczenia wykorzystywane w postępowaniu podtrzymującym albo konsolidującym przynoszą korzyści w takim zakresie, jak poprawa jakości życia, redukcja objawów związanych z nowotworem lub poprawa przeżycia, które przeważałyby nad dodatkowymi działaniami niepożądanymi.

Czas trwania leczenia i ocena chorych otrzymujących leczenie

Przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć wyjściowo stężenie markera nowotworów jajnika, CA 125. Ocena stężenia markera powinna być uwzględniana w ocenie odpowiedzi na leczenie, o ile stężenie wyjściowe było podwyższone. Miano CA 125 powinno być rutynowo oznaczane przez cały czas trwania leczenia. Ciągły wzrost stężenia CA 125 u chorych bez zmian radiologicznych i klinicznych świadczy o niepowodzeniu leczenia. Z kolei liniowy spadek stężenia CA 125 przemawia za skutecznością leczenia. U chorych na raki śluzowe można obserwować zwiększenie stężenia antygenu karcynomaembrionalnego i CA 19-9, co bywa przydatne w monitorowaniu przebiegu choroby.

Leczenie powinno uwzględniać podanie 6-8 kursów chemioterapii. Przed rozpoczęciem chemioterapii przetrwałe ogniska nowotworu należy zlokalizować i zmierzyć śródoperacyjnie, jak również za pomocą tomografii komputerowej (TK), jeśli tylko są one wystarczająco

duże. Trwają badania oceniające rolę pozytonowej tomografii emisyjnej (positron emission tomography, PET) w wyjściowej ocenie zmian.

Nawrót EOC można podejrzewać na podstawie pojawienia się nowych objawów, wystąpienia zmian widocznych w TK u chorych bez objawów lub na podstawie wzrostu stężenia CA 125, który może poprzedzać uwidocznienie progresji nowotworu w badaniach obrazowych o wiele miesięcy. Czas, w jakim powinno zostać włączone leczenie drugiej linii, budzi kontrowersje. Natychmiastowe rozpoczęcie leczenia jest wskazane u chorych z objawami klinicznymi, czego intencją jest ich złagodzenie. Nie ustalono natomiast optymalnego czasu włączenia leczenia drugiej linii u chorych z asymptomatycznym nawrotem choroby, najczęściej rozpoznawanym na podstawie zwiększenia stężenia CA 125.

Rozstrzygnięciu tego zagadnienia dotyczyło prospektywne badanie przeprowadzone z udziałem 1442 chorych na EOC, u których po operacji cytoredukcyjnej i chemioterapii pierwszej linii opartej na pochodnych platyny stężenia CA 125 były prawidłowe.<sup>77</sup> Stężenia CA 125 oznaczano następnie co 3 miesiące, ale nie ujawniano ich wyników ani chorym, ani lekarzom prowadzącym. Chore, u których objawy kliniczne nadal nie pojawiały się, ale stężenie CA 125 przekraczało dwukrotnie górną granicę normy ( $n=527$ ), przydzielano losowo do grupy natychmiastowego leczenia lub do grupy nadal obserwowanej, w której utrzymywano utajenie wyników oznaczeń CA 125, a leczenie rozpoczynano dopiero po wystąpieniu objawów lub klinicznych cech nawrotu. Chociaż w ramieniu natychmiastowego leczenia chemioterapię rozpoczynano w czasie, którego mediana była o 5 miesięcy krótsza niż w drugiej z grup, nie wpłynęło to na poprawę przeżycia w czasie obserwacji, którego mediana wyniosła 57 miesięcy od randomizacji (iloraz zagrożeń zgonem po leczeniu natychmiastowym w porównaniu z opóźnionym 1,00, 95% PU 0,82-1,22). Nie obserwowano także wydłużenia czasu trwania remisji. Ponadto natychmiastowe podejmowanie leczenia wpływało niekorzystnie na jakość życia chorych. Należy dodać, że mediana czasu od randomizacji do wdrożenia leczenia wyniosła około 9 miesięcy, co świadczy o wczesnym pojawianiu się nawrotów w badanej populacji. Nie wiadomo, czy chore z wczesnym nawrotem nowotworu mogłyby odnieść korzyść dzięki jego wcześniejszemu rozpoznaniu, a następnie usunięciu podczas operacji cytoredukcyjnej (patrz niżej) lub eradykacji za pomocą agresywnej wielolekowej chemioterapii. Niemniej jednak przedstawione wyniki utrudniają określenie przydatności rutynowego oznaczania stężenia CA 125 w trakcie obserwacji chorych na raka jajnika. Chociaż dane pochodzące z tego badania również nie potwierdzają wyraźnej korzyści płynącej z wczesnego rozpoznawania nawrotu na pod-

stawie regularnego oznaczania stężenia CA 125 i wczesnego rozpoczęcia leczenia, takie postępowanie może się okazać przydatne w wybranej grupie chorych. Zatem wpływ uzyskanych wyników na postępowanie w praktyce klinicznej i opracowanie zasad obserwacji po leczeniu nadal wymaga określenia.

#### Leczenie chorych z nawrotem EOC

Po rozpoznaniu nawrotu EOC należy starannie określić cele dalszego postępowania. Zastosowanie bardzo agresywnego postępowania ogranicza możliwości terapeutyczne w przyszłości i pogarsza jakość życia. Chore mogą odnosić wrażenie, że dzięki agresywnemu leczeniu nadal mogą zostać trwale wyleczone. Niestety, zgromadzone doświadczenie dotyczące nawrotów raka jajnika świadczy, że chociaż możliwe jest uzyskanie odpowiedzi terapeutycznej, wyleczenie jest niemożliwe. U chorych z wczesnym nawrotem opornym na działanie pochodnych platyny rzadko jest możliwe osiągnięcie całkowitej remisji po zastosowaniu jakiegokolwiek metody terapeutycznej. Prawdopodobnie przez resztę życia będą one wymagały jakiejś formy leczenia. Nawet wśród chorych z późnym nawrotem i całkowitą odpowiedzią na leczenie drugiej linii w ponad 95% przypadków ponowna remisja trwa krócej niż pierwsza.<sup>78</sup> Celem leczenia chorych z nawrotem raka jajnika jest zatem wydłużenie czasu przeżycia, opóźnienie pojawienia się dalszej progresji nowotworu, opanowanie objawów choroby, zminimalizowanie działań niepożądanych oraz utrzymanie lub poprawa jakości życia.

Wśród chorych z nawrotem raka jajnika wyróżnia się ogólnie przypadki wrażliwe i odporne na leczenie pochodnymi platyny. Definicja ta jest wprawdzie przydatna w badaniach klinicznych i w celu ustalenia najlepszej metody postępowania, ma jednak pewne ograniczenia. Mianem opornych określa się raki jajnika, których progresja następuje w trakcie wstępnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (niekiedy nazywa się je niewrażliwymi na pochodne platyny) lub w ciągu pół roku po zakończeniu tego leczenia. Definicję tę wykorzystuje się podczas ustalania, czy chora spełnia warunki uczestnictwa w badaniu klinicznym. Na ogół wymagane jest uwidocznienie mierzalnych ognisk nowotworu w tradycyjnych badaniach obrazowych, takich jak TK. Zatem większość danych informujących o skuteczności leczenia w tej grupie chorych ogranicza się do kobiet spełniających wymienione kryteria. U chorych, u których nawrót rozpoznano wyłącznie na podstawie czulszych kryteriów, takich jak wzrost stężenia CA 125 lub obraz PET, masa nowotworu jest mniejsza. Odpowiedź na leczenie w tych przypadkach może być odmienna od obserwowanej u chorych z większymi, mierzalnymi ogniskami.

Leczenie chorych z nawrotem EOC wrażliwego na działanie pochodnych platyny

U chorych na raka wrażliwego na działanie pochodnych platyny nawroty występują w czasie dłuższym niż pół roku od zakończenia chemioterapii. Można wyróżnić przypadki mniej wrażliwe, gdy nawrót jest rozpoznawany około pół roku po leczeniu, podczas gdy u innych chorych do progresji dochodzi po upływie ponad roku lub półtora roku. Powszechnie zauważono, że odpowiedź na powtórne leczenie pochodnymi platyny jest tym lepsza, im więcej czasu upłynęło od pierwotnego zastosowania leków. Ponieważ pojawiły się niekwestionowane dowody na poprawę przeżycia chorych na nowo rozpoznanego raka jajnika dzięki wykonaniu operacji cytoredukcyjnej, właściwe wydaje się określenie roli leczenia chirurgicznego u chorych z potencjalnie resekcyjnym nawrotem bardzo wrażliwym na działanie pochodnych platyny. Większość nawrotów powstaje w jamie brzusznej, są one zatem dostępne chirurgii cytoredukcyjnej. Rzeczywista przydatność powtórnego zabiegu operacyjnego u chorych z ustalonym rozpoznaniem lub podejrzeniem nawrotu EOC jest niepewna, ponieważ brakuje wyników randomizowanych badań dotyczących tego zagadnienia.

Ponowną operację cytoredukcyjną należy rozważyć u chorych, u których nawrót wystąpił po co najmniej półrocznym okresie przeżycia bez objawów nowotworu.<sup>79</sup> W doborze chorych najważniejsze są czas trwania remisji i skuteczność poprzedniej operacji cytoredukcyjnej. Prawdopodobieństwo korzystnego wpływu leczenia chirurgicznego jest większe u chorych z późnym nawrotem (ponad rok po zakończeniu chemioterapii), niewielką liczbą zmian nowotworowych i bez cech uogólnienia procesu w badaniach obrazowych. W przypadkach zakwalifikowanych do ponownej operacji najważniejszym czynnikiem wpływającym na przeżycie jest optymalne usunięcie masy nowotworu. Analiza wyników leczenia chirurgicznego wykazała, że przeżycie chorych po optymalnym wycięciu zmian nawrotowych (ognisko przetrwałe mniejsze niż 1 cm) trwało 16-61 miesięcy w porównaniu z 8-27 miesiącami po cytoredukcji suboptymalnej.<sup>80,81</sup> W późniejszej analizie retrospektywnej obejmującej 240 chorych stwierdzono poprawę wyników powtórnego leczenia chirurgicznego jedynie w przypadku doszczętnego wycięcia ognisk nowotworu, kiedy to nie pozostawiono żadnych widocznych zmian.<sup>82</sup> Jeśli pozostało choć jedno ognisko nawrotu, ostateczne wyniki leczenia nie były lepsze od uzyskiwanych wśród chorych nieoperowanych. Rozpoczęto prospektywne badania dotyczące oceny przydatności powtórnego operacji cytoredukcyjnej u chorych z nawrotem raka jajnika wrażliwego na działanie pochodnych platyny. Zagadnienie to jest tema-

tem dwóch randomizowanych badań II fazy (protokół GOG 213 i AGO-OVAR DESKTOP III).

Skojarzona chemioterapia oparta na pochodnych platyny stała się standardową metodą leczenia chorych z nawrotem raka jajnika występującym po ponad pół roku od zakończenia chemioterapii. Takie stanowisko przyjęto na podstawie wyników kilku przeprowadzonych ostatnio randomizowanych badań III fazy, w których porównywano skuteczność pochodnych platyny stosowanych w monoterapii oraz w skojarzeniu z innymi lekami.

Podczas badania ICON4/AGO-OVAR 2.2. porównywano leczenie wyłącznie pochodną platyny (zwykle monoterapię karboplatiną) z podawaniem paklitakselu w połączeniu z pochodną platyny (na ogół z karboplatiną). W ramieniu leczenia skojarzonego stwierdzono poprawę odsetka odpowiedzi (66 vs 54%), wydłużenie czasu do wystąpienia progresji nowotworu (12 vs 9 miesięcy), większe odsetki rocznego PFS (50 vs 40%), wydłużenie mediany czasu przeżycia (29 vs 24 miesiące) i poprawę 2-letniego OS (57 vs 50%).<sup>83</sup> Niektórzy kwestionują wyniki tego badania, ponieważ większość chorych nie otrzymała pierwotnie taksonidu podczas chemioterapii wstępnej.

W badaniu AGO-OVAR 2.5 chore z nawrotami raka jajnika wrażliwego na działanie pochodnych platyny przydzielono losowo do grupy otrzymującej karboplatinę (AUC 4 w dniu 1) z gemcytabiną (w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1 i 8) lub do grupy otrzymującej wyłącznie karboplatinę (AUC 5).<sup>84</sup> W porównaniu z monoterapią karboplatiną w ramieniu leczenia skojarzonego obserwowano poprawę odsetka odpowiedzi (31 vs 47%,  $p=0,0016$ ) i wydłużenie czasu PFS (5,8 vs 8,6 miesiąca,  $p=0,0031$ ). Nie stwierdzono natomiast znamiennej różnicy w zakresie mediany czasu OS (17,3 vs 18 miesięcy). Dzięki obserwowanej poprawie wyników leczenie gemcytabiną z karboplatiną stało się alternatywą dla schematu kojarzącego taksonid z karboplatiną. Ponadto rzadsze były działania niepożądane ze strony układu nerwowego i łysienie, a więc objawy niekorzystnie wpływające na jakość życia wielu chorych.

W przeprowadzonym przez GIG badaniu CALYPSO u chorych z nawrotem raka jajnika wrażliwego na pochodne platyny porównywano skuteczność paklitakselu (175 mg/m<sup>2</sup>) i karboplatyny (AUC 5) podawanych co 3 tygodnie ze skutecznością pegylowanej doksorubicyny liposomalnej (30 mg/m<sup>2</sup>) i karboplatyny (AUC 5) podawanych co 4 tygodnie. Głównym punktem końcowym doświadczenia było PFS. W ramieniu pegylowanej doksorubicyny liposomalnej z karboplatiną odnotowano wydłużenie mediany czasu PFS w porównaniu do ramienia paklitakselu z karboplatiną (11,3 vs 9,4 miesiąca,  $p=0,005$ ).<sup>85</sup> U chorych otrzymujących pegylowaną doksorubicynę liposomalną z karbo-

platyną częściej obserwowano upośledzenie czynności szpiku kostnego, zapalenie błon śluzowych i zespół ręka-stopa. Z kolei u kobiet leczonych paklitakselem i karboplatiną dominującymi działaniami niepożądanymi były łysienie, neuropatia oraz nadwrażliwość lub reakcje alergiczne na leki. Ogólnie wśród chorych otrzymujących pegylowaną doksorubicynę liposomalną i karboplatinę obserwowano mniej nasilonych działań niepożądanych, które rzadziej stanowiły przyczynę przedwczesnego zakończenia leczenia.

Reakcje nadwrażliwości na działanie karboplatyny są często obserwowane u chorych leczonych pochodnymi platyny z powodu nawrotu raka jajnika. Retrospektywna analiza przeprowadzona w pojedynczym ośrodku wykazała ich wystąpienie u 24 spośród 205 (12%) chorych na raka jajnika otrzymujących karboplatinę.<sup>86</sup> Następnie opublikowano wiele doniesień dowodzących skuteczności schematów odczulania na działanie karboplatyny.<sup>87-93</sup> W kilku z nich opisano stosowanie doustnych leków przeciwhistaminowych niewykazujących działania uspokajającego, doustnych kortykosteroidów i/lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Podawanie wymienionych leków rozpoczynało na 2-3 dni przed włączeniem karboplatyny i kontynuowano przez 2-3 dni po zakończeniu jej stosowania. Dodatkowo leczenie karboplatiną poprzedzono też podawaniem dożylnie antagonistów receptorów histaminowych H<sub>1</sub> i H<sub>2</sub> oraz kortykosteroidów w dowolnym, stopniowo przyspieszonym wlewie, trwającym zwykle 4-24 godziny. Podejmowanie dodatkowych działań odczulających ograniczono do chorych z wykazaną i oczekiwaną w przyszłości odpowiedzią terapeutyczną na karboplatinę.

Zalecenia dotyczące leczenia chorych z nawrotem raka jajnika wrażliwego na pochodne platyny przedstawiono w tabeli 5.

Leczenie chorych z nawrotem EOC opornego na działanie pochodnych platyny

U większości chorych z nawrotem raka jajnika może się rozwinąć oporność na działanie pochodnych platyny. Ogólna zasada leczenia w takiej sytuacji polega na sekwencyjnym podawaniu pojedynczych leków zamiast schematów chemioterapii skojarzonej. W tabeli 6 wymieniono leki powszechnie wykorzystywane u chorych na nawrotowego raka jajnika opornego na pochodne platyny.

Topotekan stosowano początkowo raz na dobę przez 5 kolejnych dni w rytmie co 3 tygodnie.<sup>94</sup> Postępowanie takie w ramach 2 lub 3 linii leczenia było skuteczne, często jednak powodowało upośledzenie czynności szpiku kostnego, a jego tolerancja była zła. Ostatnio udowodniono aktywność topotekanu podawanego raz w tygo-

TABELA 5

Zalecenia dotyczące leczenia chorych na raka jajnika wrażliwego na pochodne platyny
Rozważenie powtórnej operacji cytoredukcyjnej u odpowiednich chorych
Ponowne leczenie pochodnymi platyny jest postępowaniem standardowym
Schematy leczenia skojarzonego oparte na pochodnych platyny poprawiają PFS, a niekiedy również przeżycie całkowite, w porównaniu z leczeniem wyłącznie pochodnymi platyny
Wybierając leczenie należy uwzględnić wcześniejsze i utrzymujące się działania niepożądane

PFS – przeżycie bez progresji nowotworu.

dniu u chorych na raka jajnika opornego na pochodne platyny. Odsetek odpowiedzi terapeutycznych wahał się od 9 do 20%.<sup>95-97</sup> Leczenie topotekaniem podawanym raz w tygodniu rzadziej powodowało upośledzenie czynności szpiku kostnego oraz łysienie w porównaniu do stosowania leku przez 5 dni w tygodniu i było lepiej tolerowane przez chore, które wcześniej otrzymały wiele schematów chemioterapii. Nie porównano bezpośrednio skuteczności programów, ale lepsza tolerancja schematu cotygodniowego przyczyniła się do jego częstszego zastosowania u chorych uprzednio wielokrotnie leczonych.

Udokumentowano również aktywność pegylowanej doksorubicyny liposomalnej, której skuteczność w leczeniu chorych na nawrotowego raka jajnika opornego na pochodne platyny przekładała się na odsetek odpowiedzi wynoszący 12-26%.<sup>94,98-100</sup> Lek wywołuje swoiste działania niepożądane, takie jak zespół ręka-stopa i zapalenie błon śluzowych, które występują jednak rzadko i zwykle nie wymagają ograniczeń leczenia. Dogodne stosowanie leku jednorazowo w rytmie co 28 dni i stosunkowo rzadkie występowanie upośledzenia czynności szpiku kostnego sprawiło, że jest on chętnie stosowany u chorych z nawrotem raka jajnika. W randomizowanym badaniu III fazy porównywano skuteczność pegylowanej doksorubicyny liposomalnej z topotekaniem. Wśród chorych na raka jajnika opornego na działanie platyny uzyskano podobne odsetki odpowiedzi i nie obserwowano znamiennych różnic w zakresie odpowiedzi, PFS i OS.<sup>94</sup>

Monoterapia gemcytabiną stosowana w przypadku raka jajnika opornego na działanie pochodnych platyny skutkuje uzyskaniem odpowiedzi u 11-17% chorych.<sup>101-103</sup> W randomizowanym badaniu III fazy przeprowadzonym z udziałem chorych, u których nawrót nowotworu wystąpił w ciągu roku po zakończeniu chemioterapii wstępnej, porównano skuteczność gem-

TABELA 6

Schematy chemioterapii stosowane u chorych na raka jajnika opornego na pochodne platyny
Topotekan codziennie $\times$ 5 d, co 3 tygodnie
Topotekan raz w tygodniu w dniach 1, 8 i 15, co 4 tygodnie
Pegylowana doksorubicyna liposomalna co 4 tygodnie
Gemcytabina w dniach 1 i 8 co 3 tygodnie lub w dniach 1, 8 i 15 co 4 tygodnie
Etopozyd doustnie 14/21 d lub 14-21/28 d
Paklitaksel raz w tygodniu w dniach 1, 8 i 15 co 4 tygodnie lub w dniach 1, 8, 15 i 21 co 4 tygodnie
Docetaksel co 3 tygodnie

cytabiny i pegylowanej doksorubicyny liposomalnej.<sup>100</sup> W badanej grupie oporność na pochodne platyny dotyczyła 56% chorych, u których nawrót rozpoznano w ciągu pierwszego półroczu po zakończeniu chemioterapii. Odsetek odpowiedzi terapeutycznych był większy w grupie leczonej gemcytabiną (29 vs 16%), różnica nie osiągnęła jednak znamienności statystycznej ( $p=0,06$ ). Mediana czasu PFS wyniosła 20 tygodni po leczeniu gemcytabiną i 16 tygodni po leczeniu pegylowaną doksorubicyną liposomalną ( $p=0,4$ ). Mimo lepszych wyników w zakresie odsetka odpowiedzi i PFS uzyskanych w grupie gemcytabiny u chorych otrzymujących pegylowaną doksorubicynę liposomalną obserwowano dłuższą medianę czasu OS (60 vs 55 tygodni), a różnica ta była znamienna statystycznie ( $p=0,048$ ).

Wyraźną aktywność wobec raka jajnika opornego na działanie pochodnych platyny wykazuje etopozyd podawany doustnie. Odsetek udokumentowanych odpowiedzi terapeutycznych sięga 6-32%.<sup>104-106</sup> Etopozyd nie jest jednak stosowany powszechnie, prawdopodobnie z powodu ryzyka indukowania rozwoju wtórnych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego.<sup>107</sup> Wśród 150 uczestniczek badań GOG leczonych doustnie podawanym etopozydem u 3 (2%) obserwowano rozwój wtórnego zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej w ciągu 1,5 roku leczenia.

U chorych na raka jajnika opornego na leczenie schematem kojarzącym pochodną platynę i paklitaksel aktywność wykazały inne taksony lub schematy ich podawania. Obserwacje te dotyczyły paklitakselu podawanego w rytmie cotygodniowym, docetakselu i nanocząsteczek paklitakselu związanych z albuminami.<sup>108,109</sup> Może to oznaczać, że nieskuteczność standardowego podawania paklitakselu co 3 tygodnie niekoniecznie świadczy o lekooporności. Warto wówczas zastosować inną metodę podawania lub formę leku lub zastąpić go alternatywnym taksonem, docetakselem. Wyniki badań

uzasadniają próbę tego typu działań u chorych na raka jajnika opornego na leczenie schematem kojarzącym pochodną platynę i paklitaksel.

#### Leczenie o ukierunkowanym działaniu

Obecne badania kliniczne dotyczą głównie oceny możliwości wykorzystywania u chorych na nawrotowego raka jajnika leków o działaniu ukierunkowanym molekularnie. Udowodnienie ich skuteczności w tej grupie chorych może stanowić podstawę podjęcia badań nad przydatnością tej metody w pierwszej linii leczenia. U chorych na nawrotowego raka jajnika analizowano dotychczas kilka grup leków o działaniu ukierunkowanym molekularnie. Najskuteczniejsze na chwilę obecną okazało się leczenie, dla którego działaniem punktem uchwytu jest szlak przemian czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF).

#### Bewacyzumab

Bewacyzumab jest przeciwciałem monoklonalnym ukierunkowanym przeciw VEGF, hamującym aktywację receptorów VEGF (VEGF-R) przez wiązanie się z ligandami. W rozwoju prawidłowego jajnika, a także progresji nowotworów złośliwych jajnika, główną rolę odgrywa angiogeneza. Proces ten jest kontrolowany przez wiele czynników proangiogennych, w tym VEGF.<sup>110</sup> W dwóch badaniach wykazano skuteczność leczenia chorych na nawrotowego raka jajnika bewacyzumabem stosowanym wyłącznie w dawce 15 mg/kg iv podawanej co 3 tygodnie. W pierwszym z badań, przeprowadzonych przez GOG, oceniano monoterapię bewacyzumabem u chorych leczonych wcześniej 1 lub 2 metodami, u których nawrót raka jajnika nastąpił w ciągu roku po chemioterapii opartej na pochodnych platyny.<sup>111</sup> Było to badanie II fazy. Uzyskano całkowity odsetek odpowiedzi terapeutycznych wynoszący 21%, zaś u 52% chorych najlepszym wynikiem leczenia była stabilizacja nowotworu. Brak progresji w ciągu pół roku odnotowano u 40% chorych. Należy dodać, że u większości chorych, u których udowodniono aktywność przeciwnowotworową bewacyzumabu (tj. chorych na raka jelita grubego, niedrobnokomórkowego raka płuca i prawdopodobnie na raka piersi), skuteczność leczenia była niewielka po stosowaniu leku w formie monoterapii. Częściej natomiast obserwowano poprawę odpowiedzi na schematy chemioterapii po dodaniu bewacyzumabu. Jak dotąd zatem rak jajnika jest pierwszym nowotworem, w którym udowodniono odpowiedź na monoterapię bewacyzumabem.

W badaniu II fazy oceniano skuteczność monoterapii bewacyzumabem u chorych leczonych wcześniej



wieloma metodami. Uzyskano odsetek odpowiedzi terapeutycznych wynoszący 16%, ale badanie zakończono przedwcześnie z uwagi na nieoczekiwane częste występowanie perforacji przewodu pokarmowego, obserwowane u 5 spośród 44 chorych (11%).<sup>112</sup> Następnie dokonano analizy dostępnego piśmiennictwa, która wykazała, że perforację przewodu pokarmowego odnotowywano u około 5,4% chorych leczonych bewacyzumabem z powodu raka jajnika. Ryzyko tego zjawiska jest więc blisko dwukrotnie większe od obserwowanego po leczeniu bewacyzumabem chorych na raka jelita grubego (2,4%).<sup>113</sup> Nie ustalono ostatecznej przyczyny częstszego występowania perforacji przewodu pokarmowego. W proponowanej hipotezie uwzględnia się zwiększenie ryzyka u chorych wielokrotnie wcześniej leczonych (z użyciem ponad 3 schematów chemioterapii) oraz znaczenie kliniczne zmian obecnych w jelicie przed leczeniem, zwłaszcza takich, z którymi współlistnieją objawy niedrożności.

W trzecim badaniu II fazy, oceniającym wyniki leczenia bewacyzumabem skojarzonym z małą dawką cyklofosfamidu podawanego doustnie, odsetek odpowiedzi uzyskany w grupie chorych na nawrotowego raka jajnika wyniósł 24%.<sup>114</sup> Uzasadnieniem dla zastosowania takiego skojarzenia leków są antyangiogenne właściwości cyklofosfamidu. Połączenie z bewacyzumabem może oddziaływać na kolejne punkty uchwytu w zakresie szlaku przemian VEGF i angiogenyzy.

Po uzyskaniu w omówionych wcześniej badaniach korzystnych wyników leczenia bewacyzumabem u chorych z nawrotem raka jajnika główne światowe ośrodki badawcze podjęły współpracę, mającą na celu przeprowadzenie wieloramiennych doświadczeń z udziałem dużych grup chorych (np. protokół GOG 218, GCIG-ICON7). Dotyczyły one oceny przydatności bewacyzumabu w leczeniu pierwszej linii w połączeniu z pochodnymi platyny i taksoidami stosowanymi w różnych dawkach. Uwzględniano w nich również leczenie podtrzymujące bewacyzumabem. Burger i wsp. przedstawili wyniki badania III fazy GOG 218 przeprowadzonego z udziałem 1873 chorych na nowo rozpoznanego, zaawansowanego raka jajnika, poddanych optymalnej lub suboptymalnej operacji cytoredukcyjnej. Przydzielono je losowo do grupy otrzymującej karboplatynę/paklitaksel/placebo (ramię 1), grupy otrzymującej karboplatynę/paklitaksel i bewacyzumab, a następnie placebo (ramię 2) lub do grupy otrzymującej karboplatynę/paklitaksel oraz bewacyzumab, podawany początkowo równolegle, a następnie podtrzymująco (ramię 3).<sup>76</sup> Wśród chorych w ramieniu 3 mediana czasu PFS była znamienne dłuższa w porównaniu z obserwowaną w ramieniu 1 (14,1 vs 10,3 miesiąca,  $p < 0,0001$ ). Mediana czasu PFS w ramieniu 2 (11,2 miesiąca) nie różniła się istotnie od obserwowanej

w ramieniu 1. Mediana czasu OS była porównywalna we wszystkich trzech ramionach badania (odpowiednio 39,3, 38,7 i 39,7 miesiąca). Było to pierwsze badanie, w którym wykazano, że dodanie do dwulekowego schematu chemioterapii zawierającego pochodną platyny bewacyzumabu, stosowanego jednocześnie, a następnie podtrzymująco, wydłuża medianę PFS. W randomizowanym badaniu ICON7, przeprowadzonym przez GCIG, porównano skuteczność karboplatyny i paklitakselu ze skutecznością karboplatyny, paklitakselu i bewacyzumabu (7,5 mg/kg) podanych w 6 kursach, po których zastosowano 12 kursów leczenia bewacyzumabem w rytmie co 3 tygodnie. Trzeba dodać, że w tym badaniu wykorzystywano połowę rutynowo używanej dawki bewacyzumabu.

Przydatność bewacyzumabu jest nadal oceniana wśród chorych dotąd nieleczonych i chorych na nawrotowego raka jajnika, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami, co umożliwi lepsze zrozumienie wielu zagadnień budzących kontrowersje. Przede wszystkim należy odpowiedzieć na pytanie, czy dodanie bewacyzumabu do schematu chemioterapii może przynieść lepsze wyniki niż stosowanie leku w monoterapii? Ponadto czy największa z akceptowanych dawek bewacyzumabu, wynosząca 15 mg/kg i podawana co 3 tygodnie, jest bezpieczna i skuteczniejsza? Wreszcie, czy można określić niezależne czynniki ryzyka perforacji jelita?

#### *Aflibercept (VEGF Trap)*

Aflibercept (znany również jako VEGF Trap) jest białkiem fuzyjnym wiążącym się z dużym powinowactwem z VEGF i działającym jak rozpuszczalny VEGF-R. W 2007 r. przedstawiono wczesne wyniki randomizowanego badania II fazy, podczas którego chorym na nawrotowego raka jajnika podawano co 2 tygodnie dożylnie aflibercept w jednej z dwóch dawek (2 lub 4 mg/kg).<sup>115</sup> W grupie 45 chorych odpowiedź częściową uzyskano w 5 (11%) przypadkach.

#### *Sorafenib*

Trwają badania oceniające znaczenie wielu inhibitorów drobnocząsteczkowych ukierunkowanych przeciw VEGF i innym szlakom przemian w leczeniu chorych na raka jajnika. Sorafenib jest doustnym inhibitorem kinazy tyrozynowej. Punktami uchwytu jego działania są Raf i inne kinazy receptorowe (np. VEGF-R, receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu [platelet-derived growth factor receptor, PDGFR], kinaza tyrozynowa 3 związana z fms [fms-related tyrosine kinase 3, FLT3] i c-Kit). Lek wywiera też wpływ antyangiogeny na drodze hamowania aktywności VEGFR. Skuteczność sora-

fenibu oceniano w badaniu GOG przeprowadzonym z udziałem chorych na raka jajnika, u których nawrót nowotworu wystąpił w ciągu roku po leczeniu 1 lub 2 schematami chemioterapii opartej na pochodnych platyny.<sup>116</sup> Chociaż odpowiedź terapeutyczną udokumentowano tylko u 3% chorych z mierzalnymi ogniskami nowotworu, w 34% przypadków obserwowano stabilizację, a w 27% nie obserwowano progresji w trakcie półrocznej terapii. Oceniano również przydatność sorafenibu w skojarzeniu z bewacyzumabem. W badaniu I fazy odpowiedź częściową stwierdzono u 6 spośród 14 (43%) chorych na raka jajnika.<sup>117</sup> Opierając się na tych zachęcających wynikach wstępnych, rozpoczęto badanie II fazy z użyciem bewacyzumabu i sorafenibu u chorych na raka jajnika. Trwają też badania sorafenibu w skojarzeniu z chemioterapią zarówno u chorych z nawrotem raka jajnika, jak i w przypadkach nowo rozpoznanego nowotworu.

#### *Sunitynib*

Sunitynib jest inhibitorem wielu kinaz tyrozynowych, wykazującym działanie ukierunkowane przeciw licznym punktom uchwytu, w tym VEGF-R i PDGFR. Wczesne wyniki trwającego obecnie badania II fazy, oceniającego skuteczność sunitynibu w nawrotowym raku jajnika, wykazały uzyskanie odpowiedzi terapeutycznej u 2 spośród 17 chorych z mierzalnymi ogniskami nowotworu, stabilizację nowotworu w 10 przypadkach, a progresję w 4 kolejnych.<sup>118</sup> Odpowiedź na leczenie stwierdzono również u 6 spośród 11 chorych, które oceniano na podstawie wartości stężenia CA 125. U niektórych uczestniczek tego badania na ocenę wyniku leczenia mógł wpłynąć towarzyszący nowotworowi wysięk. W celu wyeliminowania wpływu tego czynnika zmodyfikowano protokół leczenia.

#### *Cediranib*

Cediranib (AZD2171) jest doustnym, wybiórczym inhibitorem kinazy tyrozynowej VEGF-R1, VEGF-R2, VEGF-R3 i c-Kit. Skuteczność cediranibu u chorych na nawrotowego raka jajnika oceniano w dwóch badaniach II fazy. W pierwszym z nich lek wykorzystano w drugiej linii leczenia. Odsetek korzystnych zdarzeń klinicznych (tj. odpowiedzi terapeutycznych i długotrwałej stabilizacji nowotworu) wyniósł 41% wśród chorych na raka wrażliwego na pochodne platyny i 29% w przypadku nowotworu wykazującego oporność na pochodne platyny.<sup>119</sup> W drugim badaniu przeprowadzonym z udziałem chorych leczonych wcześniej dwoma schematami chemioterapii w 19% przypadków stwierdzono odpowiedź częściową, a w 13% przedłużony czas stabilizacji nowotworu.<sup>120</sup>

Pazopanib jest doustnym inhibitorem angiogenezy. Punktami uchwytu działania leku są VEGF-R, PDGFR i c-Kit. W otwartym badaniu II fazy redukcji stężenia CA 125 po leczeniu pazopanibem stwierdzono u 11/36 chorych, a odpowiedź wyrażoną zmniejszeniem mierzalnych ognisk nowotworu u 18% chorych. Najczęstszym działaniem niepożądanym, wymagającym niekiedy przerwania leczenia, było zwiększenie aktywności aminotransferaz.<sup>121</sup> Z uwagi na wykazaną aktywność pazopanib jest obecnie oceniany w randomizowanym badaniu III fazy, podczas którego jest podawany podtrzymująco przez rok po zakończeniu chemioterapii wstępnej u chorych na raka jajnika.

#### *Działanie na receptor alfa kwasu foliowego*

Innym potencjalnym punktem uchwytu dla działania leków stosowanych u chorych na raka jajnika jest receptor alfa kwasu foliowego (folate receptor alpha, FRA). Receptor ten nie występuje w prawidłowych komórkach jajnika, natomiast w większości EOC stwierdza się jego nadekspresję. MORAb-003 jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym przeciw FRA. Wiązanie MORAb-003 z FRA hamuje fosforylację kinazy Lin i indukuje cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciała. Wyniki przeprowadzonego niedawno badania II fazy, oceniającego skuteczność MORAb-003 w skojarzeniu z karboplatiną i taksoidami u chorych na raka jajnika wrażliwego na działanie pochodnych platyny, wykazało osiągnięcie prawidłowych stężeń CA 125 u 89% chorych oraz odpowiedź na leczenie paklitaksemem, karboplatiną i farletuzumabem u ponad 70% chorych. Ponadto u 9 spośród 44 chorych (20,5%) obserwowano ponowną remisję utrzymującą się dłużej niż pierwsza.<sup>122</sup>

Inną metodą oddziaływania na FRA jest wykorzystanie leków cytotoksycznych związanych z folanami. EC145 jest sprzężeniem folanu z alkaloidem barwinka, monohydrazidem deacetylowinblastyny (desacetylvinblastine monohydrazide, DAVLBH). EC145 wiąże się z receptorem dla kwasu foliowego, uwalniając DAVLBH do komórki na drodze endocytozy. W badaniu PRECEDENT oceniano przydatność doksorubicyny liposomalnej stosowanej wyłącznie lub w skojarzeniu z EC145 u chorych na raka jajnika opornego na działanie pochodnych platyny. Leczenie skojarzone pozwoliło na uzyskanie większego całkowitego odsetka odpowiedzi niż monoterapia doksorubicyną liposomalną (odpowiednio 29,6 i 18,5%).<sup>123</sup>

#### *Leki przeciw receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu*

Chociaż nadekspresja rodziny receptora naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor recep-

tor, EGFR) występuje powszechnie u chorych na raka jajnika i wiąże się z niekorzystnym rokowaniem, nie udowodniono dotychczas przydatności leków ukierunkowanych przeciw szlakowi przemian EGFR w przypadku tego nowotworu. Na przykład w badaniu II fazy gefitynib był równie dobrze tolerowany przez chore na nawrotowego raka jajnika i chore na pierwotnego raka otrzewnej, ale aktywność przeciwnowotworowa leku była minimalna. Również w innym badaniu II fazy udokumentowana odpowiedź na erlotynib wyniosła zaledwie 6%.<sup>124</sup> W badaniu II fazy, podczas którego u chorych na nawrotowego raka jajnika wrażliwego na pochodne platyny zastosowano cetuksymab w skojarzeniu z karboplatiną, 9 spośród 26 chorych z nadekspresją EGFR (35%) odpowiedziało na leczenie. Odsetek ten był mniejszy od spodziewanego po monoterapii karboplatiną.<sup>125</sup>

#### Polimeraza poli(ADP-rybozy) (PARP)

Polimeraza poli(ADP-rybozy) (PARP) jest kolejnym punktem uchwytu działania leków możliwych do wykorzystania w raku jajnika. Naprawa uszkodzeń DNA odgrywa główną rolę w zachowaniu integralności genomu. Naprawa uszkodzeń jednej lub obu nici DNA odbywa się drogą odmiennych szlaków przemian. W naprawie uszkodzeń dwuniciowego DNA czynnikami o zasadniczym znaczeniu są produkty białkowe genów *BRCA1* i *BRCA2*. Ponieważ u chorych na raka jajnika często występują zaburzenia czynności genów *BRCA*, komórki są bardziej zależne od procesów naprawy pojedynczej nici DNA. W procesie tym zasadniczą rolę odgrywa PARP. Z tego powodu inhibitory PARP mogą zapobiegać naprawie uszkodzeń DNA wywołanych chemioterapią w komórkach o nieprawidłowej czynności *BRCA*, co zwiększa cytotoksyczność chemioterapii.<sup>126</sup> W badaniu I fazy zastosowanie doustnego inhibitora PARP, AZD2281 (olaparib), pozwoliło na uzyskanie odpowiedzi u 21 spośród 46 (46%) chorych na raka jajnika z mutacjami *BRCA*. Odpowiedzi w przypadkach raka wrażliwego, opornego i pierwotnie niewrażliwego na pochodne platyny wyniosły odpowiednio 8/10 (80%), 11/25 (44%) i 2/11 (18%).<sup>127</sup> Możliwość kojarzenia inhibitorów PARP z chemioterapią jest przedmiotem prowadzonych obecnie badań. W badaniu II fazy, w którym AZD2281 stosowano u chorych na zaawansowanego raka jajnika z rozpoznaniem niedoborem *BRCA*, całkowity odsetek odpowiedzi na podawanie leku w dawce 400 mg dwa razy na dobę wyniósł 33%, zaś na podawanie go w dawce 100 mg dwa razy na dobę 12,5%.<sup>128</sup> W późniejszym badaniu na leczenie olaparibem odpowiedziało 11 spośród 46 (24%) chorych na raka jajnika, nie dobieranych w zależności od występowania mutacji zarodkowej genu *BRCA*.<sup>129</sup> Świadczy to o korzystnym

wpływie inhibitorów u ogółu chorych na raka jajnika, a zatem przeciwnowotworowa skuteczność leku nie musi być ograniczona do przypadków z mutacjami zarodkowymi *BRCA*.

Wiadomo, że skuteczność leków o ukierunkowanym działaniu w przypadku raka jajnika jest zachęcająca. Nie ustalono jednak, czy niezbędne jest udokumentowanie aktywności przeciwnowotworowej leków tej grupy w formie monoterapii przed podjęciem badań nad ich kojarzeniem z chemioterapią lub innymi lekami ukierunkowanymi. Zagadnienie to wymaga rozstrzygnięcia nie tylko u chorych na raka jajnika, ale także w przypadku innych nowotworów.

#### Leczenie hormonalne

Leczenie hormonalne tamoksyfenem, inhibitarami aromatazy (np. letrozolem) lub fulwestrantem umożliwia uzyskanie niewielkiego odsetka obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych (10%). W pewnej grupie chorych obserwuje się jednak bardzo wyraźne zmniejszenie stężenia markera nowotworowego, a u niektórych czas trwania stabilizacji nowotworu ulega wydłużeniu. Skuteczność tamoksyfenu oceniano na podstawie analizy bazy danych Cochrane, do której włączono 623 uczestniczki 11 badań nierandomizowanych, jednego nierandomizowanego badania II fazy oraz jednego randomizowanego badania porównującego skuteczność tamoksyfenu stosowanego w monoterapii, w skojarzeniu z medroksyprogesteronem i wyłącznego leczenia medroksyprogesteronem u kobiet z nawrotem EOC.<sup>130</sup> Ogółem, po leczeniu wyłącznie tamoksyfenem odpowiedzi terapeutyczne odnotowano u 60 kobiet (9,6%), choć odsetkowy zakres odpowiedzi w poszczególnych badaniach wahał się od 0 do 56%. U dalszych 32% chorych uzyskano stabilizację nowotworu trwającą ponad 4 tygodnie. W porównaniu z tamoksyfenem, chemioterapia (zarówno paklitakselem, jak i pegylowaną doksorubicyną) przyczyniała się do niewielkiej, ale znamiennej statystycznie poprawy PFS.<sup>131</sup>

W badaniu II fazy oceniano skuteczność inhibitora aromatazy, letrozolu, u chorych na EOC z ekspresją receptorów estrogenowych. Odpowiedź częściową w badaniach obrazowych uzyskano jedynie u 3 spośród 33 chorych nadających się do oceny, ale u 42% chorych obserwowano stabilizację nowotworu utrzymującą się przez co najmniej 12 tygodni.<sup>132</sup>

W badaniu II fazy przeprowadzonym z udziałem 26 chorych na raka jajnika wykazującego ekspresję receptorów estrogenowych, leczonych wcześniej wieloma schematami chemioterapii (mediana 5 schematów), wykazano umiarkowaną aktywność przeciwnowotworową fulwestrantu, będącego czystym antyestrogenem.

U połowy uczestniczek badania obserwowano stabilizację nowotworu, ale w żadnym przypadku nie uzyskano obiektywnej odpowiedzi.<sup>133</sup>

Nie zgromadzono wprawdzie rzetelnych danych pochodzących z badań klinicznych, jednak sporadycznie opisywano zwiększenie częstości odpowiedzi i wydłużenie czasu jej trwania u chorych leczonych hormonalnie z powodu raka jajnika o niskim stopniu złośliwości.

#### PODSUMOWANIE

Leczenie chorych na nawrotowego raka jajnika jest trudne i nadal budzi kontrowersje, mimo znacznego po-

stępu w zakresie wdrażania nowych metod terapeutycznych. Wiele zagadnień wymaga wyjaśnienia w dalszych badaniach klinicznych. Oczekiwane są dane pochodzące z badań oceniających rolę powtórnej operacji cytoredukcyjnej i leczenia podtrzymującego oraz znaczenie rokownicze oznaczania stężeń CA 125. Celem działań służących poprawie wyników leczenia jest opracowanie optymalnego standardu postępowania u chorych na raka jajnika.

©Copyright 2011, 212 American Cancer Society. This translation of the article from „CA: A Cancer Journal of Clinicians” 2011; 61: 183-203 is reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

#### PIŚMIENNICTWO

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
- Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. Bethesda, MD: National Cancer Institute; Year. Available at: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/). Accessed April 5, 2011.
- Titus-Ernstoff L, Perez K, Cramer DW, Harlow BL, Baron JA, Greenberg ER. Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. *Br J Cancer* 2001;84:714-721.
- Hinkula M, Pukkala E, Kyronen P, Kaupilla A. Incidence of ovarian cancer of grand multiparous women—a population-based study in Finland. *Gynecol Oncol* 2006;103:207-211.
- Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, Krewski D, Vanderhyden BC. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2008;11:301-321.
- Morch LS, Lokkegaard E, Andreassen AH, Kruger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009;302:298-305.
- Whittemore AS. Characteristics relating to ovarian cancer risk: implications for prevention and detection. *Gynecol Oncol* 1994;55(3 pt 2):S15-S19.
- Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I, Moerman P. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:349-371.
- Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study. *JAMA* 1993;270:2813-2818.
- Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, Green AC, Webb PM. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;103:1122-1129.
- Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. IV. The pathogenesis of epithelial ovarian cancer. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992;136:1212-1220.
- Boyd J. Specific keynote: hereditary ovarian cancer: what we know. *Gynecol Oncol* 2003;88(1 pt 2):S8-S10; discussion S1-S3.
- Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell* 2002;108:171-182.
- Brody LC, Biesecker BB. Breast cancer susceptibility genes. BRCA1 and BRCA2. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:208-226.
- Russo A, Calo V, Bruno L, Rizzo S, Bazan V, Di Fede G. Hereditary ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;69:28-44.
- Crum CP. Intercepting pelvic cancer in the distal fallopian tube: theories and realities. *Mol Oncol* 2009;3:165-170.
- Norquist BM, Garcia RL, Allison KH, et al. The molecular pathogenesis of hereditary ovarian carcinoma: alterations in the tubal epithelium of women with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer* 2010;116:5261-5271.
- Satagopan JM, Boyd J, Kauff ND, et al. Ovarian cancer risk in Ashkenazi Jewish carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Clin Cancer Res* 2002;8:3776-3781.
- Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Cancer Res* 2004;10:2473-2481.
- Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G, Ben-David Y, Lubin F, Friedman E, Sadetzki S. Effect of BRCA1/2 mutations on long-term survival of patients with invasive ovarian cancer: the national Israeli study of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:20-25.
- Cass I, Baldwin RL, Varkey T, Moslehi R, Narod SA, Karlan BY. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. *Cancer* 2003;97:2187-2195.
- Tan DS, Rothermundt C, Thomas K, et al. “BRCAness” syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Clin Oncol* 2008;26:5530-5536.
- Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993;71:677-685.
- Rubin SC, Blackwood MA, Bandera C, et al. BRCA1, BRCA2, and hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene mutations in an unselected ovarian cancer population: relationship to family history and implications for genetic testing. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:670-677.
- Gruber SB, Kohlmann W. The genetics of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2003;1:137-144.
- Fishman DA, Cohen L, Blank SV, et al. The role of ultrasound evaluation in the detection of early-stage epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1214-1221; discussion 1221-1222.
- Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009;10:327-340.
- Daly MB, Axilbund JE, Buys S, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:562-594.
- Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer* 2000;89:2068-2075.
- Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007;109:221-227.
- Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004;351:2519-2529.
- Bast RC Jr, Klug TL, St John E, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983;309:883-887.
- 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. *J Clin Oncol* 2002;20:1248-1259.
- Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Obstet* 2000;70:209-262.
- Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *Int J Gynecol Pathol* 2000;19:7-15.
- Malpica A, Deavers MT, Lu K, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a twotier system. *Am J Surg Pathol* 2004;28:496-504.
- Gershenson DM, Sun CC, Bodurka D, et al. Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. *Gynecol Oncol* 2009;114:48-52.
- Schmeler KM, Sun CC, Bodurka DC, et al. Neoadjuvant chemotherapy for low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecol Oncol* 2008;108:510-514.

39. Gershenson DM, Sun CC, Lu KH, et al. Clinical behavior of stage II-IV low-grade serous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 2006;108:361-368.
40. Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, Shih IeM, Vang R. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? *Am J Surg Pathol* 2010;34:1407-1416.
41. Singer G, Stohr R, Cope L, et al. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation. *Am J Surg Pathol* 2005;29:218-224.
42. Bonome T, Lee JY, Park DC, et al. Expression profiling of serous low malignant potential, low-grade, and high-grade tumors of the ovary. *Cancer Res* 2005;65:10602-10612.
43. Meinhold-Heerlein I, Bauerschlag D, Hilpert F, et al. Molecular and prognostic distinction between serous ovarian carcinomas of varying grade and malignant potential. *Oncogene* 2005;24:1053-1065.
44. Crispens MA, Bodurka D, Deavers M, Lu K, Silva EG, Gershenson DM. Response and survival in patients with progressive or recurrent serous ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 2002;99:3-10.
45. Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, Kempson RL, Hendrickson MR. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or 5-year) follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005;29:707-723.
46. Khunamornpong S, Suprasert P, Pojchamarnwiputh S, Na Chiangmai W, Settakorn J, Siriaunkgul S. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas of the ovary: evaluation of the diagnostic approach using tumor size and laterality. *Gynecol Oncol* 2006;101:152-157.
47. Tian C, Markman M, Zaino R, et al. CA-125 change after chemotherapy in prediction of treatment outcome among advanced mucinous and clear cell epithelial ovarian cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2009;115:1395-1403.
48. Hess V, A'Hern R, Nasiri N, et al. Mucinous epithelial ovarian cancer: a separate entity requiring specific treatment. *J Clin Oncol* 2004;22:1040-1044.
49. Pectasides D, Fountzilas G, Aravantinos G, et al. Advanced stage mucinous epithelial ovarian cancer: the Hellenic Cooperative Oncology Group experience. *Gynecol Oncol* 2005;97:436-441.
50. Storey DJ, Rush R, Stewart M, et al. Endometrioid epithelial ovarian cancer: 20 years of prospectively collected data from a single center. *Cancer* 2008;112:2211-2220.
51. Pectasides D, Pectasides E, Psyri A, Economopoulos T. Treatment issues in clear cell carcinoma of the ovary: a different entity? *Oncologist* 2006;11:1089-1094.
52. Behbakht K, Randall TC, Benjamin I, Morgan MA, King S, Rubin SC. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1998;70:255-258.
53. Goff BA, Sainz de la Cuesta R, Muntz HG, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy in stage III disease. *Gynecol Oncol* 1996;60:412-417.
54. Mackay HJ, Brady MF, Oza AM, et al. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:945-952.
55. Brown E, Stewart M, Rye T, et al. Carcinosarcoma of the ovary: 19 years of prospective data from a single center. *Cancer* 2004;100:2148-2153.
56. Gooneratne S, Sassone M, Blaustein A, Talerman A. Serous surface papillary carcinoma of the ovary: a clinicopathologic study of 16 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1982;1:258-269.
57. Dalrymple JC, Bannatyne P, Russell P, et al. Extra-ovarian peritoneal serous papillary carcinoma. A clinicopathologic study of 31 cases. *Cancer* 1989;64:110-115.
58. Lele SB, Piver MS, Matharu J, Tsukada Y. Peritoneal papillary carcinoma. *Gynecol Oncol* 1988;31:315-320.
59. Eltabbakh GH, Mount SL. Lymphatic spread among women with primary peritoneal carcinoma. *J Surg Oncol* 2002;81:126-131.
60. Dubernard G, Morice P, Rey A, et al. Lymph node spread in stage III or IV primary peritoneal serous papillary carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005;97:136-141.
61. Bloss JD, Brady MF, Liao SY, Rocero T, Partridge EE, Clarke-Pearson DL. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a phase II trial of cisplatin and cyclophosphamide with comparison to a cohort with papillary serous ovarian carcinoma-a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2003;89:148-154.
62. Colombo N, Pecorelli S. What have we learned from ICON1 and ACTION? *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(suppl 2):140-143.
63. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990;322:1021-1027.
64. Bell J, Brady MF, Young RC, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;102:432-439.
65. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943-953.
66. 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.
67. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335:1950-1955.
68. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001-1007.
69. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43.
70. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1-6.
71. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-
- cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:699-708.
72. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2000;18:106-115.
73. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1682-1691.
74. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 2009;27:1419-1425.
75. 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.
76. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), and fallopian tube cancer (FTC): a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2010;28:946s.
77. Rustin GJ, van der Burg MD, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomized trial. *Lancet* 2010 Oct 2;376:1155-1163.
78. Markman M, Markman J, Webster K, et al. Duration of response to second-line, platinum-based chemotherapy for ovarian cancer: implications for patient management and clinical trial design. *J Clin Oncol* 2004;22:3120-3125.
79. Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000;88:144-153.
80. Tebes SJ, Sayer RA, Palmer JM, Tebes CC, Martino MA, Hoffman MS. Cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;106:482-487.
81. Benedetti Panici P, De Vivo A, Bellati F, et al. Secondary cytoreductive surgery in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1136-1142.
82. Sehoul J, Richter R, Braicu EI, et al. Role of secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer relapse: who will benefit? A systematic analysis of 240 consecutive patients. *J Surg Oncol* 2010;102:656-662.
83. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003;361:2099-2106.
84. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006;24:4699-4707.
85. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Avall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin

- compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010;28:3323-3329.
86. Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 1999;17:1141.
87. McAlpine JN, Kelly MG, O'Malley DM, et al. Atypical presentations of carboplatin hypersensitivity reactions: characterization and management in patients with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2006;103:288-292.
88. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol* 2005;99:393-399.
89. Confino-Cohen R, Fishman A, Altaras M, Goldberg A. Successful carboplatin desensitization in patients with proven carboplatin allergy. *Cancer* 2005;104:640-643.
90. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. *Gynecol Oncol* 2004;95:370-376.
91. Choi J, Harnett P, Fulcher DA. Carboplatin desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:137-141.
92. Morgan M, Bowers DC, Gruchalla RS, Khan DA. Safety and efficacy of repeated monthly carboplatin desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:974-975.
93. Moreno-Ancillo A, Dominguez-Noche C, Gil-Adrados AC, Cosmes PM, Duarte I, Mateos Y. Anaphylactoid reaction to carboplatin: successful „desensitization.” *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003;31:342-344.
94. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin *versus* topotecan. *J Clin Oncol* 2001;19:3312-3322.
95. Abushahin F, Singh DK, Lurain JR, Grendys EC, Rademaker AW, Schink JC. Weekly topotecan for recurrent platinum resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108:53-57.
96. Vandenput I, Amant F, Neven P, Berteloot P, Leunen K, Vergote I. Effectiveness of weekly topotecan in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:83-87.
97. Spannuth WA, Leath CA 3rd, Huh WK, et al. A phase II trial of weekly topotecan for patients with secondary platinum-resistant recurrent epithelial ovarian carcinoma following the failure of second-line therapy. *Gynecol Oncol* 2007;104:591-595.
98. Muggia FM, Hainsworth JD, Jeffers S, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol* 1997;15:987-993.
99. Gordon AN, Granai CO, Rose PG, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in platinum- and paclitaxel-refractory epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3093-3100.
100. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:890-896.
101. Silver DF, Piver MS. Gemcitabine salvage chemotherapy for patients with gynecologic malignancies of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Am J Clin Oncol* 1999;22:450-452.
102. Markman M, Webster K, Zanotti K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Phase 2 trial of single-agent gemcitabine in platinum-paclitaxel refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90:593-596.
103. D'Agostino G, Amant F, Berteloot P, Scambia G, Vergote I. Phase II study of gemcitabine in recurrent platinum- and paclitaxel-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003;88:266-269.
104. Rose PG, Blessing JA, Soper JT, Barter JF. Prolonged oral etoposide in recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1998;70:267-271.
105. Hoskins PJ, Swenerton KD. Oral etoposide is active against platinum-resistant epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:60-63.
106. Markman M, Hakes T, Reichman B, et al. Phase 2 trial of chronic low-dose oral etoposide as salvage therapy of platinum-refractory ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992;119:55-57.
107. Yagita M, Ieki Y, Onishi R, et al. Therapy-related leukemia and myelodysplasia following oral administration of etoposide for recurrent breast cancer. *Int J Oncol* 1998;13:91-96.
108. Gynecologic Oncology Group, Markman M, Blessing J, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;101:436-440.
109. Rose PG, Blessing JA, Ball HG, et al. A phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003;88:130-135.
110. Kaye SB. Bevacizumab for the treatment of epithelial ovarian cancer: will this be its finest hour? *J Clin Oncol* 2007;25:5150-5152.
111. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, Greer BE, Sorosky JI. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:5165-5171.
112. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5180-5186.
113. Han ES, Monk BJ. What is the risk of bowel perforation associated with bevacizumab therapy in ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2007;105:3-6.
114. Garcia AA, Hirte H, Fleming G, et al. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. *J Clin Oncol* 2008;26:76-82.
115. Tew WP, Colombo N, Ray-Coquard I, et al. VEGF-Trap for patients with recurrent platinum-resistant epithelial ovarian cancer: Preliminary results of a randomized, multicenter phase II study. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1 2007;25(18S):5508.
116. Matei D, Sill MW, Lankes HA, et al. Activity of sorafenib in recurrent ovarian cancer and primary peritoneal carcinomatosis: A Gynecologic Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2011;26:69-75.
117. Azad NS, Annunziata CM, Barrett T, et al. Dual targeting of vascular endothelial growth factor (VEGF) with sorafenib and bevacizumab: clinical and translational results [abstract]. Program and Abstracts of the 43rd American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; June 1-5 2007; Chicago, IL.
118. Biagi JJ, Oza AM, Grimshaw R, et al. A phase II study of sunitinib (SU11248) in patients (pts) with recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal carcinoma-NCIC CTG IND 185 [abstract]. Program and Abstracts of the 44th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; May 30-June 3, 2008; Chicago, IL. Abstract 5537.
119. Hirte HW, Vidal L, Fleming GF, et al. A phase II study of cediranib (AZD2171) in recurrent or persistent ovarian, peritoneal or fallopian tube cancer: final results of a PMH, Chicago and California consortia trial [abstract]. Program and Abstracts of the 44th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; May 30-June 3, 2008; Chicago, IL. Abstract 5521.
120. Matulonis UA, Berlin ST, Krasner CN, et al. Cediranib (AZD2171) is an active agent in recurrent epithelial ovarian cancer [abstract]. Program and Abstracts of the 44th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; May 30-June 3, 2008; Chicago, IL. Abstract 5501.
121. Friedlander M, Hancock KC, Rischin D, et al. A Phase II, open-label study evaluating pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;119:32-37.
122. Armstrong DK, Bicher A, Coleman RL, et al. Exploratory phase II efficacy study of MORAb-003, a monoclonal antibody against folate receptor alpha, in platinum-sensitive ovarian cancer in first relapse [abstract]. Program and Abstracts of the 44th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; May 30-June 3, 2008; Chicago, IL. Abstract 5500.
123. Naumann RW, Symanowski JT, Ghamande SA, et al. PRECEDENT: a randomized phase II trial comparing EC145 and pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in combination, *versus* PLD alone, in subjects with platinum-resistant ovarian cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(suppl 18). Abstract LBA5012b.
124. Gordon AN, Finkler N, Edwards RP, et al. Efficacy and safety of erlotinib HCl, an epidermal growth factor receptor (HER1/EGFR) tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ovarian carcinoma: results from a phase II multicenter study. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:785-792.
125. Secord AA, Blessing JA, Armstrong DK, et al. Phase II trial of cetuximab and carboplatin in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer and evaluation of epidermal growth factor receptor expression: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008;108:493-499.
126. Ashworth A. A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. *J Clin Oncol* 2008;26:3785-3790.
127. Fong PC, Boss DS, Carden CP, et al. AZD2281 (KU-0059436), a PARP (poly ADP-ribose polymerase) inhibitor with single agent anticancer activity in patients with BRCA deficient ovarian cancer: results from a phase I study. *J Clin Oncol* 2008;26(suppl). Abstract 5510.

128. Audeh MW, Penson RT, Friedlander M, et al. Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib (AZD2281) in BRCA-deficient advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:15(suppl). Abstract 5500.

129. Gelmon KA, Hirte HW, Robidoux A, et al. Can we define tumors that will respond to PARP inhibitors? A phase II correlative study of olaparib in advanced serous ovarian cancer and triple-negative breast cancer

[abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(suppl):15s. Abstract 3002.

130. Williams CJ. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD001034.

131. Kristensen G, Kaern J, Baekelandt M, et al. Chemotherapy versus hormonal treatment in patients with platinum and taxane resistant ovarian cancer: a NSGO study. *J Clin Oncol* 2008;26(suppl). Abstract 5508.

132. Smyth JF, Gourley C, Walker G, et al. Antiestrogen therapy is active in selected ovarian cancer cases: the use of letrozole in estrogen receptor-positive patients. *Clin Cancer Res* 2007;13:3617-3622.

133. Argenta PA, Thomas SG, Judson PL, et al. A phase II study of fulvestrant in the treatment of multiply-recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009;113:205-209.

## KOMENTARZ



*Dr n. med. Krzysztof Gawrychowski  
Oddział Ginekologii Onkologicznej,  
Klinika przy ul. Wawelskiej,  
Centrum Onkologii, Warszawa*

W Polsce w 2009 r. zanotowano 3474 zachorowania na raka jajnika, co plasuje go na 5 miejscu pod względem częstości występowania wśród wszystkich nowotworów złośliwych u kobiet. Rak jajnika był też przyczyną zgonu 2510 chorych. Przewiduje się, że w 2015 r. liczba zachorowań na ten nowotwór wzrośnie do 3626, a zgonów do 2860. Niestety, wyniki leczenia chorych raka jajnika w Polsce są gorsze niż w większości krajów europejskich. Z tym większą satysfakcją polecam lekturę artykułu, którego autorkami są Danijela Jelovac i Deborah K. Armstrong z The Johns Hopkins University School of Medicine w Baltimore.

W przejrzysty i uporządkowany sposób przedstawiono w nim aktualną wiedzę na temat diagnostyki i leczenia oraz molekularnych podstaw prób zastosowania terapii celowanych w tej jednostce chorobowej. Omówienie wyników najważniejszych badań randomizowanych dostarcza nowych argumentów, pozwalających czytelnikowi zrozumieć sugestie dotyczące wyboru opcji terapeutycznych, a następnie wykorzystać je w praktyce klinicznej.

Kluczowe znaczenie ma zastosowanie optymalnego leczenia cytoredukcyjnego. Pozostawienie zmian o średnicy przekraczającej 1 cm znacznie zmniejsza szansę na skuteczność chemioterapii. Z drugiej strony niewłaściwie pojęte agresywne leczenie operacyjne, polegające np. na usuwaniu węzłów chłonnych z przestrzeni zaotrzewnowej, a pozostawieniu zmian patologicznych w obrębie jamy otrzewnej, nie ma uzasadnienia i pogarsza rokowanie chorej.

Krytyczne podejście do przydatności oznaczania CA 125 w monitorowaniu i ocenie odpowiedzi na leczenie systemowe chorych na raka jajnika jest zbieżne ze spostrzeżeniami innych autorów, którzy zaobserwowali możliwy wzrost wartości tego markera bezpośrednio po podaniu takim chorym taksoidów lub przeciwciał monoklonalnych. Podejmowanie decyzji o zmianie programów leczenia tylko na podstawie tego parametru wydaje się zatem niewłaściwe.

Nie opracowano dotychczas standardów postępowania wobec chorych z nawrotem raka jajnika. Wybierając kolejną linię leczenia, należy przede wszystkim dążyć do zapewnienia chorej poprawy jakości życia i opóźnienia progresji nowotworu. Nawrotowy rak jajnika jest chorobą przewlekłą i nieuleczalną. Wiadomo, że do najważniejszych czynników prognostycznych odpowiedzi na leczenie należy czas, jaki upłynął od zakończenia leczenia do rozpoczęcia kolejnej linii terapii z powodu rozpoznania wznowy. Wybór kolejnych cytostatyków powinien zależeć nie tylko od długości czasu trwania remisji po zakończeniu dotychczasowego leczenia, ale również od analizy obserwowanych działań niepożądanych, preferencji chorej oraz aspektu ekonomicznego proponowanego postępowania.

W leczeniu chorych na raka jajnika najskuteczniejsze są dotychczas pochodne platyny. Zaleca się, by u chorych z nawrotem tego nowotworu nie używać ich ponownie przed upływem pół roku od zakończenia ich stosowania w poprzedniej linii leczenia. Ocenia się, że skuteczność wznowienia leczenia karboplatiną w czasie krótszym niż pół roku wynosi około 12,5%, podczas gdy po zastosowaniu jej po dłuższym czasie sięga 32%. Dlatego podejmuje się próby sztucznego wydłużenia czasu ponownego użycia pochodnych platyny. Polegają one na wykorzystywaniu leków o innym mechanizmie działania, by w kolejnej linii leczenia powrócić do pochodnych platyny i osiągnąć większą skuteczność jej działania.

Wyniki leczenia chorych na raka jajnika są niezadowolające, dlatego poszukuje się nowych leków o ukierunkowanym działaniu, zwłaszcza wpływających na szlak sygna-

łowy związany z czynnikiem wzrostu śródbłónka naczyń oraz na enzym polimerazę poli(ADP-rybozy) (PARP). Niestety, wymaga to olbrzymich nakładów finansowych.

Kolejnym ważnym zagadnieniem jest identyfikacja chorych, u których ta terapia powinna być zastosowana. Konieczne jest zatem poszukiwanie nowych markerów biologicznych pozwalających na właściwy dobór chorych poddawanych takiemu leczeniu.

Podsumowując, serdecznie zachęcam do lektury tego artykułu, który pozwoli zarówno onkologom, jak i lekarzom szkolącym się w tej dziedzinie na zrozumienie złożoności problemu i stanu aktualnej wiedzy o raku jajnika.

---

#### ZALECANE PIŚMIENNICTWO

\* Markowska J. (red.) Onkologia ginekologiczna, Wyd. Med. Urban & Partner, Wrocław 2006.

\* Hoskins WJ, Perez CA, Young RC. Gynecologic Oncology. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia-New York, 2009.

\* DeVita V, Rosenberg SA, Hellman S (ed.). Cancer Principles and Practice of Oncology, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

\* Rekomendacje National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

\* Didkova J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Warszawa, Centrum Onkologii-Instytut 2011.

\* Krzakowski M, Herman K, Jassem J i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011.