

WIZJA ZDROWIA – DIAGNOZA I PRZYSZŁOŚĆ

Pod maską raka jajnika kryje się kilka różnych chorób

Marta Koton-Czarnecka

Rak jajnika jest ósmą co do częstości występowania przyczyną zgonów z powodu nowotworów wśród kobiet na całym świecie. W Polsce notuje się ok. 3,5 tys. zachorowań rocznie i ok. 2,5 tys. zgonów z powodu raka jajnika. Oznacza to, że wyniki leczenia są złe – ponad 70 proc. pacjentek z rakiem jajnika umiera i jest to główny zabójca wśród nowotworów ginekologicznych [1].



Fot. iStockphoto

– Dzieje się tak między innymi dlatego, że rak jajnika jest bardzo długo chorobą bezobjawową i nie ma testów lub badań pozwalających wykryć ten nowotwór we wczesnej fazie zaawansowania. Przy braku wczesnej diagnostyki kluczowa jest poprawa metod leczenia. Obecnie, choć wiemy, że istnieje kilka różnych typów histologicznych nowotworów jajnika, wciąż leczymy je tak samo. To będzie się zmieniać w najbliższych latach, kiedy zaczniemy różnicować sposób leczenia w zależności od typu histologicznego i stopnia złośliwości raka – mówi dr hab. n. med. Radosław Mądry, kierownik Oddziału Ginekologii Onkologicznej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego w Poznaniu.

Dla zdecydowanej większości chorych z rakiem jajnika podstawowym leczeniem pierwszej linii jest chirurgiczna resekcja, czyli cytoredukcja masy nowotworu rozsięganego w jamie brzusznej. Celem zabiegu jest cytoredukcja całkowita lub przynajmniej tzw. optymalna [2].

– Zakres zabiegu zależy głównie od zaawansowania klinicznego. O rokowaniu decyduje to, ile masy nowotworu pozostanie w jamie brzusznej. Jeśli po zabiegu nie ma makroskopowych resztek, rokowanie jest najlepsze. W takim przypadku chore żyją najdłużej. Po operacji pacjentki otrzymują chemioterapię. Wyjątkiem są kobiety, u których z po-

wodu dużego zaawansowania nowotworu w momencie rozpoznania nie ma możliwości uzyskania całkowitej lub optymalnej cytoredukcji w wyniku operacji. Te pacjentki są kandydatkami do chemioterapii neoadjuwantowej. Oznacza to, że najpierw otrzymują chemioterapię, a dopiero w drugiej kolejności proponuje się im zabieg cytoredukcyjny wtórny. Wyniki co najmniej dwóch badań klinicznych (EORTC i CHORUS) potwierdzają, że w bardzo zaawansowanych przypadkach, w IV stopniu zaawansowania, terapia neoadjuwantowa jest tak samo efektywna jak pierwotny zabieg chirurgiczny – tłumaczy dr hab. Radosław Mądry.

Decydująca selekcja

Pokazuje to, jak istotna jest selekcja pacjentek kwalifikujących się do pierwotnego zabiegu cytoredukcyjnego lub chemioterapii neoadjuwantowej. Podczas selekcji oceniane są szanse na całkowitą lub co najmniej optymalną cytoredukcję. W procedurze tej bierze się pod uwagę wiek pacjentki, stan ogólny, wyniki badań obrazowych i laparoskopowych oraz parametry biochemiczne. Niezwykle ważne jest również to, jak i gdzie zostanie wykonana operacja. Szansę na całkowitą cytoredukcję daje zabieg przeprowadzony w placówkach, w których zespoły operacyjne mają duże doświadczenie w takich procedurach [2].



Fot. iTermedia

” dr hab. Radosław Mądry: Obecnie uznajemy, że rak jajnika jest chorobą przewlekłą, a czas przeżycia od rozpoznania najczęściej przekracza 5 lat. W większości przypadków choroba ta przebiega w cyklach następujących po sobie okresów nawrotów i coraz krótszych okresów wolnych od objawów aż do etapu braku odpowiedzi na leczenie cytostatykami

Pacjentki, które zostały zakwalifikowane do zabiegu pierwotnego, po przebytej operacji otrzymują chemioterapię systemową z zastosowaniem cytostatyków. Od 25 lat standardem leczenia systemowego jest kombinacja platyny i paklitakselu. Od kilku lat zamiast cisplatyny można wykorzystywać karboplatynę, która ma co najmniej taką samą skuteczność, a jest znacznie wygodniejsza w stosowaniu dla pacjenta i dla lekarza – terapia trwa krócej i jest obciążona

łatwiejszymi do kontrolowania objawami ubocznymi [2]. – Wielokrotnie próbowano dodawać do tej kombinacji trzeci cytostatyki, ale żaden dodatek nie przyniósł oczekiwanego skutku i nie poprawił efektywności leczenia. Dlatego badania poszły w kierunku poszukiwania innych metod leczenia i nowych leków o zupełnie innych mechanizmach działania. Przełom nastąpił w 2010 r., gdy ukazały się wyniki dwóch badań klinicznych: ICON7 i GOG213, w których u pacjentek z rakiem jajnika jako dodatek do standardowej chemioterapii zastosowano lek antyangiogeny, czyli wpływający na tworzenie się naczyń krwionośnych. Lekiem tym był bewacizumab, a jego dodanie do schematu terapeutycznego zniżyło poprawiło wyniki leczenia. Dziś wiemy już dokładnie, korzyści z dodania bewacizumabu odnoszą niektóre pacjentki z nowotworem w III stopniu zaawansowania, wszystkie pacjentki z nowotworem w IV stopniu zaawansowania oraz chore niekwalifikujące się do operacji – wyjaśnia dr hab. Radosław Mądry.

Przełomowe inhibitory PARP

Kolejny postęp w leczeniu raka jajnika dokonał się dzięki wprowadzeniu inhibitorów PARP do pierwszej linii leczenia. Inhibitory PARP blokują jeden z systemów naprawy DNA i są niezwykle aktywne u pacjentek z patogennymi mutacjami w takich genach,

jak *BRCA1* i *BRCA2* (które występują u ok. 25 proc. chorych z rakiem jajnika), oraz w innych genach związanych z naprawą DNA (tzw. genach homologicznej rekombinacji). Dlatego pacjentki z tymi mutacjami są grupą, która odnosi korzyści z leczenia inhibitorami PARP [3, 4].

– Pierwszym lekiem z tej grupy jest *olaparib*. Wyniki badania klinicznego *SOLO1*, dotyczącego skuteczności tego leku w leczeniu podtrzymującym pierwszej linii u pacjentek po chemioterapii opartej na związkach platyny, przedstawiono podczas kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej w 2018 r. Na tegorocznym kongresie *ESMO* zaprezentowano uzupełnione wyniki, które dowodzą, że *olaparib* wydłużył medianę czasu przeżycia bez progresji choroby do ponad 4,5 roku u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika z mutacją w genach *BRCA1* i *BRCA2* w porównaniu z ponad jednym rokiem w przypadku stosowania placebo – relacjonuje dr hab. Radosław Mądry.

Leczenie wznów

Jedynie ok. 20 proc. pacjentek z rakiem jajnika udaje się wyleczyć. W ponad 70 proc. przypadków nowotwór powraca [5]. – Obecnie uznajemy, że rak jajnika jest chorobą przewlekłą, a czas przeżycia od rozpoznania najczęściej przekracza 5 lat. W większości przypadków choroba ta przebiega w cyklach następujących po sobie okresów nawrotów i coraz krótszych okresów wolnych od objawów aż do etapu braku odpowiedzi na leczenie cytostatykami – mówi ekspert.

Po uzyskaniu całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie pierwszej linii pacjentki przechodzą do etapu obserwacji. Zazwyczaj pojawia się pytanie, kiedy rozpocząć leczenie drugiej linii. Randomizowane badanie *MRC OV05/EORTC 55955* pokazało, że wzrost stężenia markera *CA125* (wykorzystywanego w monitorowaniu i nadzorze nad pacjentkami z rakiem jajnika) nie powinien być powodem rozpoczęcia chemioterapii drugiej linii. Zbyt częste oznaczanie *CA125* wiąże się ze stresem, nie poprawia jakości życia i nie wydłuża go. Zgodnie z wynikami tego badania leczenie drugiej linii powinno być podejmowane po wystąpieniu objawów klinicznych wznowy [6]. – Celem leczenia wznów jest zwalczanie objawów, poprawa jakości życia, opóźnienie wystąpienia objawowej progresji nowotworu oraz wydłużenie czasu przeżycia. Celem priorytetowym nie jest natomiast uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Zasadniczą metodą leczenia wznów jest chemioterapia paliatywna. W określonych przypadkach należy rozważyć zabieg resekcji, który istotnie wydłuża czas do progresji. Obecnie mamy co najmniej sześć leków do stosowania w chemioterapii paliatywnej raka jajnika i duża grupa chorych przechodzi przez wiele różnych linii leczenia – tłumaczy dr hab. Radosław Mądry.

Generalnie pacjentki ze wznową raka jajnika dzieli się na dwie grupy: platynowrażliwe (nawrót choroby wystąpił po

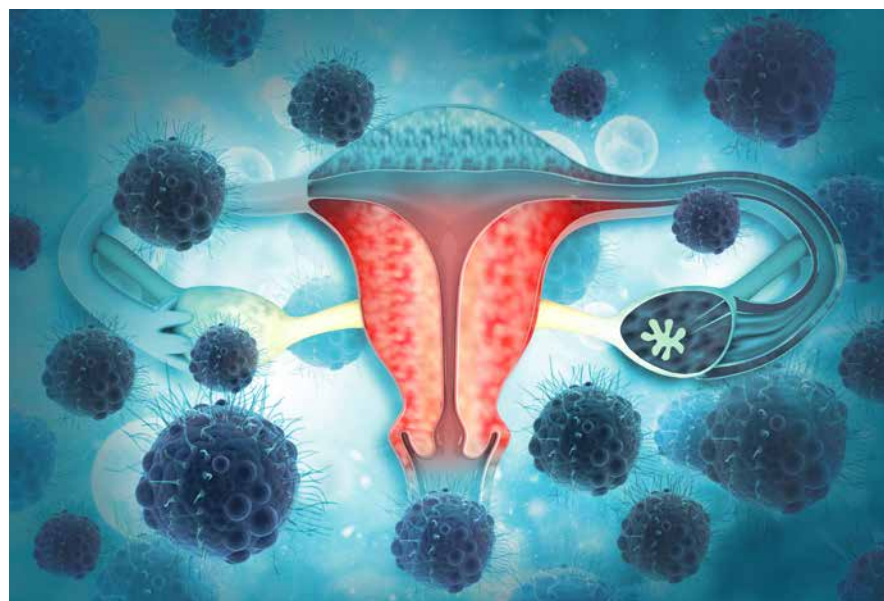
”

dr hab. Radosław Mądry: Wyniki badania klinicznego *AURELIA* pokazały, że podanie *bewacizumabu* wraz z chemioterapią istotnie poprawia efekty leczenia chorych platynoopornych. Stwierdzono, że dodanie *bewacizumabu* do *paklitakselu* wydłużyło czas przeżycia o 9 miesięcy, co dla tych pacjentek jest bardzo długim okresem

co najmniej 6 miesiącach od zakończenia poprzedniego leczenia lub uzyskuje się istotną klinicznie korzyść z zastosowania kolejnej linii związków platyny) oraz platynooporne. Chore platynowrażliwe są leczone pochodnymi platyny wraz z różnymi kombinacjami leków – wiadomo, że dodanie do nich *bewacizumabu* poprawia czas do progresji, natomiast nie poprawia czasu całkowitego przeżycia. Chore platynowrażliwe odnoszą też bardzo wyraźne korzyści z zastosowania inhibitorów PARP jako leczenia podtrzymującego po uzyskaniu odpowiedzi, zwłaszcza jeśli są nosicielkami patogennych mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* lub innych genach związanych z procesami naprawy DNA. Obecnie zarejestrowane są trzy takie leki z grupy inhibitorów PARP, które można stosować w drugiej linii leczenia raka jajnika: *olaparib*, *niraparib* i *rukaparib* [2].

Inhibitory PARP w drugiej linii leczenia

Olaparib został zarejestrowany w drugiej linii leczenia raka jajnika na podstawie wyników badania *Study 19*. Dowiedziano w nim istotnego wydłużenia czasu do progresji po zastosowaniu *olaparibu*, co zostało potwierdzone w badaniu *SOLO2*. Badania *Study 19* i *SOLO2* dotyczą przede wszystkim chorych z patogennymi mutacjami, choć w badaniu *Study 19* zaobserwowano korzyści także u kobiet bez tych mutacji [7, 8]. Dlatego w badaniu *NOVA*, którego wyniki opublikowano w 2016 r., badano efekty zastosowania *niraparibu* w dwóch kohortach chorych – z patogenną mutacją w genach *BRCA1* i *BRCA2* oraz bez mutacji. W obu grupach odnotowano istotne wydłużenie czasu do progresji choroby w wyniku zastosowania inhibitora PARP. Wyniki te stały się podstawą rejestracji *niraparibu* we wskazaniu do stosowania u wszystkich chorych platynowrażliwych, co otworzyło drogę do podawania *niraparibu* również pacjentkom bez mutacji [9]. Badanie *ARIEL3*, którego wyniki ogłoszono podczas kongresu *ESMO* w 2017 r., wykazało skuteczność *rukaparibu*, kolejnego leku z grupy inhibitorów PARP, w drugiej linii leczenia zarówno u pacjentek z mutacjami, jak i bez mutacji [10].



Fot. iStockphoto

– W Polsce mamy od niedawna program terapeutyczny z zastosowaniem *olaparibu*, który umożliwia leczenie takich chorych jak w badaniu *Study 19*, czyli z nawrotnym platynowrażliwym rakiem jajnika i mutacjami w genach *BRCA1* i *BRCA2*. Nie mamy możliwości leczenia inhibitorami PARP pacjentek bez mutacji – podkreśla dr hab. Radosław Mądry.

Pacjentki platynooporne

Odrębną grupę stanowią chore platynooporne, czyli takie, u których wystąpiła progresja w trakcie leczenia związkami platyny lub wznowa przed upływem 6 miesięcy od zakończenia tego leczenia. U tych pacjentek monoterapia jest tak samo efektywna jak łączenie różnych cytostatyków [2]. – Od wielu lat postęp w leczeniu tych chorych jest bardzo ograniczony. W praktyce używamy czterech leków: *topotekanu*, *paklitakselu* podawanego co tydzień, *pegylowanej liposomalnej doksorubicyny* i *gemcytabiny*. Efektywność ich wszystkich, jeśli chodzi o wydłużenie czasu do progresji i czasu całkowitego przeżycia, jest porównywalna. U tych kobiet czas do progresji jest liczony w tygodniach i większość z nich umiera w ciągu 12 miesięcy od stania się chorymi platynoopornymi. Pewien postęp przyniosło zastosowanie w tej grupie *be-*

wacizumabu. Wyniki badania klinicznego *AURELIA* pokazały, że podanie *bewacizumabu* wraz z chemioterapią istotnie poprawia efekty leczenia chorych platynoopornych. Stwierdzono, że dodanie *bewacizumabu* do *paklitakselu* wydłużyło czas przeżycia o 9 miesięcy, co dla tych pacjentek jest bardzo długim okresem. Niestety w Polsce leczenie to nie jest refundowane, gdyż program leczenia *bewacizumabem* dotyczy tylko pierwszej linii terapii raka jajnika – zaznacza dr hab. Radosław Mądry.

Na podstawie wykładu dr. hab. n. med. Radosława Mądrego „Rak jajnika – wyzwanie dla Polek” podczas XIX Ogólnopolskiej Konferencji „Polka w Europie”, 26 września 2020 r.



Partnerem Materiału jest GSK

GSK Commercial Sp. z o.o., ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa, tel.: 22 576 90 00, faks: 22 576 90 01, pl.gsk.com.

Wszystkie działania niepożądane produktów leczniczych należy zgłaszać do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, zgodnie z zasadami monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych. Formularz zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego dostępny jest na stronie Urzędu www.urpl.gov.pl.

NP-PL-NRP-PRSR-200007, październik 2020

Piśmiennictwo

- Nowotwory Złośliwe w Polsce w 2017 roku, http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2017.pdf
- Basta A, Bidziński M, Bieńkiewicz A i wsp. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. *Curr Gynecol Oncol* 2017; 15: 5-23.
- Davar D, Beumer JH, Hamieh L, Tawbi H. Role of PARP inhibitors in cancer biology and therapy. *Curr Med Chem* 2012; 19: 3907-3921.
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne. Zielona Księga. Rak jajnika: zapobieganie, rozpoznawanie, leczenie.
- Foley OW, Rauh-Hain JA, del Carmen MG. Recurrent epithelial ovarian cancer: an update on treatment. *Oncotarget* 2019; 10: 3315-3327.
- Rustin GJS, van der Burg MEL, Griffin CL i wsp. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1155-1163.
- Ledermann J, Harter P, Gourley C i wsp. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1382-1392.
- Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F i wsp. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1274-1284.
- Mirza M, Monk BJ, Herrstedt J i wsp. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 2154-2164.
- Coleman R, Oza AM, Lorusso D i wsp. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 1949-1961.