

Rak jajnika pozostaje do dzisiaj jedną z najtrudniejszych do diagnozowania i leczenia chorób współczesnej onkologii ginekologicznej, zajmując jedną z pierwszych pozycji, które dostarczają wiele kontrowersji co do właściwego standardu postępowania. Jednocześnie badania nad rakiem jajnika przynoszą najwięcej doniesień dotyczących diagnostyki i leczenia, ukazujących się w światowym piśmiennictwie. Doniesienia te opisują różne próby postępowania w tej jednostce chorobowej, co świadczy o braku możliwości ustalenia jednolitej terapii. W ostatnim 10-leciu dokonana się znacząca zmiana podejścia do diagnostyki i terapii raka jajnika. Standardyzacja postępowania diagnostycznego opartego na ultrasonografii i badaniu biochemicznych markerów nowotworowych (CA-125, CEA, AFP) pozwoliła na wykrycie wczesnej postaci tej choroby. Postęp związany z wprowadzoną chemioterapią opartą na pochodnych platyny i taxanach, przełożył się w sposób jednoznaczny na postęp terapeutyczny. Nie rozwiązał jednak wszystkich problemów, a uzyskane efekty leczenia okazały się być krótkotrwałe, powodując znaczną liczbę nawrotów choroby. Zaczyna się obserwować powrót do metod leczenia raka jajnika teleradioterapią, które przez długi czas zajmowały marginalną rolę w leczeniu, a które okazują się być, przy odpowiednim postępowaniu równie, o ile nie bardziej skuteczne.

Autorzy dokonują przeglądu aktualnego stanu wiedzy dotyczącego etiologii, profilaktyki i diagnostyki ginekologicznej, opisują również opublikowane badania i stan wiedzy dotyczący skojarzonego, systemowego leczenia chemioterapią i radioterapią.

Słowa kluczowe: rak jajnika, chemioterapia, radioterapia.

# Rak jajnika – diagnostyczny i terapeutyczny problem ginekologii onkologicznej

## *Ovarian Cancer – Diagnostical and Therapeutical Dilema in Oncological Gynecology*

Andrzej Urban, Leszek Miszczuk

Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Rak jajnika pozostaje nadal najczęstszą przyczyną zgonu wśród nowotworów żeńskich narządów płciowych. Statystyki światowe wskazują na stały wzrost zachorowalności na raka jajnika, choć waha się on w zależności od regionu geograficznego świata: najniższą zachorowalność odnotowuje się w Chile i Japonii, dużo wyższa jest w krajach Europy Zachodniej i USA (1/70 kobiet). W Polsce częstość występowania raka jajnika (wg danych z 2001 r.) wynosiła 3/100 tys. kobiet poniżej 30. roku życia i 37/100 tys. kobiet powyżej 50. roku życia. Szczyt zachorowań przypada na okres pomiędzy 40. a 70. rokiem życia i wynosi wówczas 57 zachorowań/100 tys. kobiet.

Nadal 70 proc. raków jajnika jest rozpoznawane w stadium rozsiewu choroby, a jednocześnie tylko 80 proc. przypadków zaawansowanych jest stopniowanych właściwie.

### ETIOLOGIA

Wśród czynników epidemiologicznych, o których od dawna się dyskutuje, a mających wpływ na częstość występowania raka jajnika, wymienia się: małą płodność, liczbę ciąż i porodów, okres wystą-

pienia menopauzy, wiek chorych, doustną antykoncepcję hormonalną, choroby endokrynne, czynniki genetyczne, grupę krwi, stan cywilny, narażenie na promieniowanie jonizujące.

Jednoznacznie dowiedziono, że mała płodność i wielokrotne poronienia zwiększają ryzyko wystąpienia raka jajnika, co ma związek z domniemaną wadą komórek rozrodczych jajnika. Wielokrotne ciążę donoszone mają działanie protekcyjne.

Późny wiek menopauzy jest również czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia raka jajnika. Jakkolwiek nie dowiedziono znamienności statystycznej, to jednak istnieje wyraźna tendencja do wzrostu częstości zachorowań w zależności od wieku wystąpienia menopauzy. I wynosi ona odpowiednio 1,4; 1,6 i 1,9 dla kobiet, u których menopauza występuje odpowiednio przed 44. rokiem życia, między 44. a 52. rokiem życia oraz powyżej 52. roku życia. Ten fakt wskazuje na hormonalne uwarunkowanie tego nowotworu. W okresie menopauzy dochodzi do wzrostu poziomu gonadotropin z jednoczesnym spadkiem estrogenów. Być może istnieje zależność między pomenopauzalną substytucją hormonalną a redukcją

*Ovarian cancer is still one of the most difficult diseases for diagnosing and treatment in modern oncological gynecology, becoming first one in discussion about controversies in medical treatment and diagnostic standards. In the same time ovarian cancer trials and medical researches brings us a large number of information about diagnostics and treatment, printing in medical international literature, trying to put some methods in the specified brackets of treatment which shows lack of possibility of creating monolithical therapy standards.*

*In the last ten years some changes in diagnostics and therapy of ovarian cancer occurred. Diagnostics standards based on ultrasonography and biochemical neoplasmatological markers (such as: CA-125, CEA, AFP) increased number of detected early stadiums of disease. Development created by modern chemotherapy based on platin and taxoids, caused obvious therapeutic benefit. It did not revealed all problems and therapeutical effects occurred to be short-term, with a large number of recurrence of the disease.*

*We now observe return to ovarian cancer treatment with teloradiotherapy as it was before, marginal for a long time, wich occurred to be, using specified methodology, as good or maybe even beter than chemotherapy.*

*Authors try to review actual knowledge about etiology, prophylactical standards, common ovarian cancer trials and modern systemic medical treatment such as chemotherapy and radiotherapy.*

*Key words: ovarian cancer, chemotherapy, radiotherapy.*

ryzyka zachorowalności na raka jajnika, ze względu na obniżające gonadotropiny działanie hormonalnej terapii zastępczej [1–3].

Stosowanie doustnej antykoncepcji hormonalnej redukuje ryzyko zachorowania na raka jajnika i występuje już po 6 mies. od rozpoczęcia stosowania. Dowiedziono, że używanie doustnych środków antykoncepcyjnych przez 5 lat i więcej redukuje ryzyko wystąpienia raka jajnika o 50 proc. i utrzymuje się przez 10 lat po zaprzestaniu używania tabletek antykoncepcyjnych. Ochronne działanie antykoncepcji hormonalnej tłumaczy się zahamowaniem uszkadzającego wpływu pęknięcia pęcherzyka dominującego wraz z komórką jajową podczas jajczkowania [4, 5].

Największe ryzyko zachorowania na raka jajnika przypada pomiędzy 40. a 70. rokiem życia. Średni wiek zachorowalności dla kobiet w Polsce wynosi  $53 \pm 3,12$ .

Stwierdzono, że u kobiet z rakiem jajnika 3-krotnie częściej niż w grupie kontrolnej występowały schorzenia tarczycy.

Kobiety z grupą krwi A chorują częściej na złośliwe nowotwory jajnika niż kobiety z grupą krwi 0 niż wynikałoby to z częstości występowania populacyjnego tych grup krwi.

Jako ciekawostkę można przytoczyć fakt, iż w badaniach przeprowadzonych na przełomie lat 70. i 80. stwierdzono, że kobiety niezamężne, pozostające w separacji i rozwiedzione mają współczynnik zachorowalności 1,5 wyższy niż kobiety zamężne i pozostające w stałych związkach partnerskich.

Narażenie na promieniowanie jonizujące jest potwierdzonym czynnikiem zwiększonego ryzyka wystąpienia raka jajnika. W przypadkach objęcia obszarem napromieniania jajników wynosi ono średnio 1,8 [3, 6].

## CZYNNIKI GENETYCZNE

Czynniki genetyczne obejmują dziedziczne uszkodzenia w obrębie

genów supresorowych. U kobiet, u których stwierdzono tego rodzaju uszkodzenie dochodzi do mutacji w obrębie genu supresorowego BRCA1 powodując zmiany w sekwencji nukleotydów kodujących gen białka supresorowego p53. Obecność białka p53 o nawet nieznacznie zmienionej sekwencji strukturalnej decyduje o utracie przez to białko własności supresorowych, a nawet do bezwzględniego braku tej proteiny w komórce. Komórka nie jest w stanie korygować wtedy drobnych uszkodzeń materiału genetycznego, które to uszkodzenie nie jest jednocześnie w takiej sytuacji impulsem do eliminacji uszkodzonej komórki z populacji. Powielanie komórek potomnych z uszkodzonym materiałem genetycznym prowadzi do inicjacji kancerogenezy. Dziedziczenie mutacji w obrębie genu BRCA1 i BRCA2 prowadzi do trzech zespołów rodzinnego występowania nowotworów: pierwszy z nich to zespół dziedzicznego występowania raka jajnika, drugi to zespół dziedzicznego występowania raka jajnika i raka sutka oraz trzeci (zespół Lynch II) to zespół dziedzicznego występowania raka jajnika, raka niepolipowego jelita grubego i raka endometrium [7–9].

## DIAGNOSTYKA

Badania przesiewowe w kierunku raka jajnika obejmują:

- badanie fizykalne, za którego pomocą można stwierdzić obecność dużych zmian patologicznych w obrębie miednicy małej i przeprowadzić ich diagnostykę różnicową,
- ocenę ultrasonograficzną, w szczególności badanie głowicą przezpochwową pozwala dokładnie określić umiejscowienie, rozmiar i położenie względem otaczających struktur anatomicznych, a także przy użyciu badania dopplerowskiego, określić przepływy w obrębie podejrzanych struktur miednicy małej,
- markery biochemiczne (CA-125,

CEA, AFP), z których najczęściej używanym jest CA-125 jako łątwo dostępny i najwszechstronniej przebadany.

Badaniem fizykalnym badający jest w stanie potwierdzić istnienie guzów wychodzących z żeńskich narządów płciowych, różnicując ewentualny punkt wyjścia w przypadku dużej masy guza. W każdym przypadku stwierdzenia guza wychodzącego z jajnika należy rozszerzyć diagnostykę, jak postuluje *American Oncological Gynecology Society*, o badanie ultrasonograficzne głowicą przezpochwową i markery biochemiczne w szczególności CA-125. W piśmiennictwie istnieją liczne doniesienia potwierdzające swoistość, jak i czułość tego badania.

Malkasian i wsp. badając poziom Ca-125 u 158 chorych z badalnymi palpacyjnie masami, u których miano przeprowadzić laparotomię potwierdzili znamienne wyższy poziom CA-125 u chorych na raka jajnika, stwierdzonego w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym, niż u chorych ze zmianami łagodnymi. Stwierdzono, że tylko w 8 proc. przypadków zmian łagodnych CA-125 było podwyższone >65 U/ml, podczas gdy w przypadku raków nieśluzowych rozpoznanych pierwotnie czułość tego badania wyniosła 91 proc. Jednocześnie większą czułość i specyficzność wykazuje to badanie wg autorów dla chorych w wieku pomenopauzalnym niż premenopauzalnym (czułość i specyficzność w obu grupach wynosiła odpowiednio 97/89 proc. i 78/60 proc.) [10].

Jacobs i wsp. określali w sposób przesiewowy, wśród losowo wybranych 22 tys. kobiet, poziom CA-125 i w przypadku wyniku  $\geq 30$  U/ml wzywano wolontariuszki na badanie ultrasonograficzne. U osób, u których wykryto ultrasonograficznie nieprawidłowości w obrębie miednicy małej wraz z poziomem CA-125  $\geq 30$  U/ml wykonano laparotomię

zwiadowczą. Przeprowadzone badanie wykazało 99-procentową specyficzność badania CA-125 oraz 78,6-procentową czułość w 1. roku i 57,9-procentową czułość w 2. roku *follow-up* u chorych z rozpoznanym rakiem jajnika, potwierdzonym w pooperacyjnym materiale histopatologicznym [11].

Rubin i wsp. oceniali wartość CA-125 jako markera biochemicznego u chorych poddanych operacji typu *second-look*. W trakcie leczenia przetrwałe ogniska raka jajnika rozpoznano u 84 spośród 96 chorych poddanych laparotomii typu *second-look*, stwierdzono korelację pomiędzy wielkością guza a czułością wyniku CA-125. W przypadku guzów do 1 cm – 55 proc. czułości, w przypadku guzów do 5 cm – 80 proc. czułości, a w przypadku guzów większych niż 5 cm – 92 proc. czułości, co dawało znamienność statystyczną wyników. Nie stwierdzano korelacji pomiędzy wiekiem pacjenta, stopniem zaawansowania procesu nowotworowego, gradingsiem, typem histopatologicznym nowotworu [12].

Wartości CA-125 mogą być podwyższone również w niektórych łagodnych chorobach narządu płciowego kobiet, tj. endometriozie, torbieli endometrialnej, innych torbielach łagodnych, gruczolistości macicy, ale poziom CA-125 nie przekracza z reguły poziomu 65–70 U/ml z reguły poddając się łatwej weryfikacji ultrasonograficznej w większości wypadków.

*American Gynecological Oncology Society* proponuje, aby w przypadku stwierdzenia guza przydatków do 6 cm poddać go weryfikacji ultrasonograficznej i oznaczyć marker CA-125. Przy prawidłowej wartości markera powtórnej weryfikacji poddać zmianę po 3 mies. wraz z powtórnią oceną CA-125. Wskazaniem do wykonania laparotomii jest wzrost guza powyżej 6 cm w ciągu 3 mies. lub podwyższony poziom CA-125 w którymkolwiek oznaczeniu [13, 14].

## LECZENIE

Podstawową metodą leczenia we wszystkich stopniach zaawansowania pozostaje zabieg operacyjny, który powinien być domeną ginekologa-onkologa, choć jak wskazują dotychczasowe doniesienia nadal zbyt mało chorych z podejrzeniem raka jajnika trafia do jednostek referencyjnych, posiadających doświadczenie w wykonywaniu laparotomii wg protokołu raka jajnika. Opisy operacji i ustalony tryb postępowania podczas laparotomii zwiadowczej wykonywanej przy podejrzeniu raka jajnika znajdują się w piśmiennictwie i nie stanowią tematu niniejszej pracy.

Ogólnie należy tylko przypomnieć, że laparoscopia zwiadowcza wykonywana w przypadku raka jajnika powinna potwierdzić bądź wykluczyć jednoznacznie, postawione rozpoznanie. Jej celem jest usunięcie guza jajnika z marginesem zdrowych tkanek, usunięcie wewnętrznych narządów płciowych oraz kontrola i w razie potrzeby usunięcie węzłów chłonnych spływu chłonki z regionu zajętego przez proces nowotworowy. Istotne jest również pobranie wymazów cytologicznych i wycinków z okolic typowych.

## CHEMIOTERAPIA

Chemioterapia jest schematem postępowania stosowanym w leczeniu zaawansowanego raka jajnika w stopniu III i IV wg FIGO. Chemioterapia, w zależności od stopnia zaawansowania procesu nowotworowego, może być leczeniem konsolidującym lub przedoperacyjnym, której podanie ma za zadanie umożliwić wykonanie laparotomii. W wypadkach nieoperacyjnych stanowi metodę leczenia z wyboru lub leczenia paliatywnego, w zależności od stopnia zaawansowania choroby i stanu chorej.

Do dnia dzisiejszego nie ustalono jednoznacznie znaczenia cyto-redukcji masy guza w przypadku zaawansowanej postaci raka jajni-

ka w stopniu IIIb i IV wg FIGO oraz następowego leczenia chemioterapeutycznego. Liczne badania kliniczne nie potwierdzają ani nie zaprzeczają jednoznacznie istotnego znaczenia cytoredukcji guza i jej wpływu na wyniki chemioterapii [15–17]. *Advanced Ovarian Cancer Trialist Group* dokonała oceny chemioterapii stosowanej w zaawansowanych rakach jajnika w stopniu III i IV. Poddano ocenie różne schematy chemioterapii w 5 grupach badawczych:

- 1) monochemioterapia bez użycia pochodnych platyny (DDP) vs polichemioterapia bez użycia pochodnych platyny,
- 2) monochemioterapia bez użycia pochodnych platyny vs polichemioterapia z użyciem pochodnych platyny,
- 3) dodatek pochodnych platyny do innego preparatu alkilującego,
- 4) monochemioterapia z użyciem pochodnych platyny vs polichemioterapia z użyciem pochodnych platyny,
- 5) cisplatyna vs karboplatyna.

Uzyskane rezultaty przez grupę AOCTG wykazały znamienne statystycznie fakt, że zastosowanie chemioterapii opartej na pochodnych platyny, bezpośrednio po leczeniu operacyjnym lub w przypadku niemożności zastosowania leczenia operacyjnego ze względu na stopień zaawansowania klinicznego w krótkim czasie po rozpoznaniu, dawało wyższy wskaźnik przeżycia niż chemioterapia w schemacie, który nie zawierał pochodnych platyny. Również polichemioterapia oparta na pochodnych platyny dawała znamienne lepsze rezultaty niż monochemioterapia bez użycia pochodnych platyny.

Karboplatyna i cisplatyna były jednakowo skuteczne w leczeniu raka jajnika [18].

Amerykańska grupa badawcza GOG [19], niemiecka [20] oraz skandynawska [21] porównywały z kolei użycie taksanów i pochodnych platyny. Podsumowaniem wyników ich badań było stwierdzenie,

że pomiędzy chemioterapią z użyciem taksanów (PCL – Paclitaxel) w skojarzeniu z pochodnymi platyny (DDP – Cis-platyna lub CBDCA – Carboplatyna) nie ma istotnych różnic w zakresie skuteczności. Jedynie badanie GOG wykazywało nieco wyższą skuteczność karboplatyny w leczeniu raka jajnika.

Powyższe badania pozwoliły określić dwie grupy chorych ustalone wg wrażliwości na pochodne platyny i ustalenie wskazań do chemioterapii 2. rzutu: chore z nowotworem wrażliwym (*platinum sensitive*) oraz niewrażliwym na pochodne platyny (*platinum resistant/refractory*). Wybór leczenia drugiej linii zależy od jakości pierwszej odpowiedzi i czasu jej trwania (nawrót w ciągu 6 mies. – możliwe uzyskanie odpowiedzi u 10 proc. chorych, 7–12 mies. – 29 proc., po ok. 13 mies. – 63 proc., powyżej 18 mies. – 94 proc.).

Ostatnio zauważa się ponowne zainteresowanie pochodnymi platynami w leczeniu raka jajnika w porównaniu z taksanami. Metaanaliza Westa i Zweiga, podsumowująca wyniki 23 badań, wykazała statystycznie znamienne poprawę wskaźnika przeżycia 3-letniego i mediany całkowitego przeżycia u chorych leczonych chemioterapią wg schematu PAC (z dodatkiem doxorubicyny) w stosunku do chorych leczonych wg schematu PC. Oba powyższe schematy wykazywały znacznie większą skuteczność, dając w efekcie większą przeżywalność chorych niż schematy z zastosowaniem taksanów (schematy PCL i CBDCA oraz DCL – Docetaxel i CBDCA) [20–22].

Lekiem 2. linii jest etopozyd – inhibitor topoizomerazy II (VP16) lub hormonoterapia. Obecnie preparat ten jest badany pod kątem terapii 1. rzutu, znajdując się w fazie badań klinicznych [23].

Podsumowując miejsce chemioterapii w leczeniu skojarzonym ra-

ka jajnika można wyróżnić jej następującą rolę:

- leczenie uzupełniające po dostępnym leczeniu chirurgicznym (IA, IB, IC i II wg FIGO; G2 i G3),
- leczenie uzupełniające po cytoredukcyjnym leczeniu chirurgicznym (III i IV według FIGO, niezależnie od innych czynników),
- leczenie wstępne przedoperacyjne (zaawansowanie miejscowe).

## HORMONOTERAPIA

Hormonoterapia wykorzystuje obecność receptorów androgenowych i progesteronowych w guzach nowotworowych jajnika oraz zdolność do ich zablokowania w inhibicji promocji komórek guza i jego progresji. Do tej pory nie uzyskano w prowadzonych badaniach znamiennego statystycznie potwierdzenia wpływu hormonoterapii w raku jajnika, a dotychczasowe doniesienia opierają się na zastosowaniu paliatywnym hormonoterapii i nie dają się do tej pory weryfikować na podstawie badań klinicznych [2, 24].

## RADIOTERAPIA

Radioterapia w raku jajnika, stosowana przed rozpowszechnieniem zastosowania chemioterapii, została w ostatnich latach zarzucona na rzecz powyższej. W ostatnich latach obserwuje się jednak powrót do radioterapii, szczególnie ze względu na obserwowane wyniki stosowanej chemioterapii, uwzględniające całkowitą kliniczną remisję oraz czas jej trwania, jak również okres bezobjawowego przeżycia, niższe niż się pierwotnie spodziewano.

Teleradioterapia przez długi czas pozostawała, ze względu na brak odpowiednich chemioterapeutyków, metodą z wyboru w postępowaniu pooperacyjnym w leczeniu chorych na raka jajnika w stopniu II, III i IV. Stworzona w latach 70. metoda *ruchoomych pasków (moving strips)* przez długi czas pozostawała zło-

tym standardem w radioterapii raka jajnika [26].

Postępująca ekspansja chemioterapii spowodowała spadek zainteresowania radioterapią jako metodą leczenia pooperacyjnego. Spadek ten był spowodowany dużą toksycznością leczenia związaną z trudnościami odtwarzalności techniki *ruchomych pasków* i wielkością pola napromieniania, które musiało, w pierwszym etapie, obejmować miednicę małą i jamę brzuszną.

Samodzielna chemioterapia nie okazała się jednak idealną metodą leczniczą, głównie ze względu na fakt, że uzyskanie remisji klinicznej i histopatologicznej jest co prawda szybkie i dotyczy znacznego odsetka chorych, to jednak u połowy z nich czas trwania nie jest długi. Chemioterapia skojarzona z radioterapią zaczyna powtórnie odgrywać istotną rolę w leczeniu raka jajnika w II, III i IV stopniu wg FIGO. Wprowadzane nowe techniki 6-polowe (uwzględniające nadbrzusze napromieniane z pól bocznych, celem ograniczenia toksycznego efektu dawki podawanej w obrębie narządów jamy brzusznej), których zadaniem jest napromienienie jak największej objętości jamy otrzewnej przy jak najmniejszym zagrożeniu wystąpienia wczesnego lub późnego odczynu popromiennego są obiecujące, w szczególności w wypadku zastosowania skojarzonego leczenia systemowego.

Flyes i wsp. opublikowali wyniki badań retrospektywnych, w których określili toksyczność leczenia teleradioterapią całej jamy brzusznej u 598 chorych na raka jajnika. U 23 proc. wszystkich badanych doszło do przerw w leczeniu ze względu na ostry odczyn popromienny pod postacią wymiotów, nudności, leukopenii, trombocytopenii, a 10 proc. chorych badanych nie ukończyło z powyższych powodów leczenia. Odczyny późne dotyczyły przejściowego podwyższenia poziomu enzymów wą-

trobowych (44 proc.), porażennej niedrożności jelit (4,2 proc.), przewlekłej biegunki (14 proc.). Technika *ruchomych pasków* stwarzała statystycznie znamienne wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia późnego odczynu popromiennego niż techniki otwartego pola. Jednakże prawdopodobieństwo wystąpienia ostrego odczynu popromiennego w przypadku zastosowania tej techniki było nieduże, a występujące późne odczyny nie-liczne [27].

Buser i wsp. opublikowali wyniki badań, w których za zadanie postawili sobie wyindukowanie jak najwyższego odsetka klinicznej całkowitej remisji (cCR – *clinical Complete Remission*) w 2 grupach chorych: we wczesnych stadiach raka jajnika (IC, IIB i IIC) oraz zaawansowanych (III i IV). I grupa liczyła 146 chorych, II grupa liczyła 218 chorych. Chorzy w obu grupach mieli określony stopień zaawansowania procesu nowotworowego podczas laparotomii zwiadowczej, chemioterapię w oparciu o DDP i melfalan oraz laparotomię *second-look*. Drugim etapem było zabezpieczenie chorego przed remisją za pomocą radioterapii (techniką *otwartego pola*). Chemioterapia wg schematu PAMP (DDP i MLP) okazała się być efektywną metodą leczenia raka jajnika w obu przypadkach, uzyskując odpowiednio 95 i 67 proc. cCR. Zastosowanie radioterapii nie wpłynęło w tym badaniu znacząco na poprawę przeżywalności chorych [15].

Fyles powołuje się na badania przeprowadzone w Vancouver, które nie potwierdzają opisanych powyżej wyników opierając się na podobnych założeniach badawczych. Wykazały one przewagę skojarzonego leczenia chemioterapią wraz z napromienianiem całej jamy brzusznej w pooperacyjnym leczeniu chorych na niskozróżnicowanego (G3) raka jajnika w stopniu I i II oraz III bez ognisk makroskopowych. Leczenie skojarzone było

bardziej toksyczne, ale odsetek wyliczeń wyniósł 85 proc. w grupie chorych leczonych w sposób skojarzony w porównaniu z grupą chorych leczonych wyłącznie chemioterapią (48 proc.). Łącznie poddano badaniu 131 chorych.

Wiele prac donosi jednak jednoznacznie i bezspornie o niezmiernie ważnej roli, jaką odgrywa teleradioterapia w leczeniu paliatywnym raka jajnika lub w tzw. *salvage therapy* – leczeniu ratunkowym.

Hacker i wsp. opisali wyniki leczenia chorych z przetrwałą chorobą mikroskopową stwierdzoną podczas laparotomii *second-look*. Chore te były napromieniane na całą jamę brzuszną. 30 proc. chorych nie ukończyło leczenia ze względu na toksyczność, 25 proc. leczonych z mikroskopową przetrwałą chorobą przeżyło 22 do 41 mies. bez objawów choroby, a 33 proc. z minimalną przetrwałą chorobą (ogniska  $\leq 5$  mm) przeżyło 19 do 40 mies. Chore, które zareagowały wyłącznie na leczenie chemiczne miały średnią przeżycia 38 mies. [28].

Tinger i wsp. opisali retrospektywne badania przy napromienianiu 80 chorych z remisją raka jajnika i przebyłą przynajmniej 1 laparotomią oraz chemioterapią (0 do 20 cykli, pochodne platyny). Powodem napromieniania były objawy choroby, pozytywny wynik laparotomii *second-look*, przerzuty do mózgu. Technika napromieniania była dobierana indywidualnie do stanu klinicznego chorej. U 28 proc. uzyskano całkowitą kliniczną odpowiedź. U 45 proc. uzyskano odpowiedź częściową. U 16 proc. zatrzymano rozwój procesu chorobowego. Odpowiedź utrzymywała się średnio 9 mies. (od 1 do 21 mies.) [29].

Z powyższych prac należy wnioskować, że teleradioterapia nie przestała odgrywać ważnej roli w leczeniu raka jajnika i choć zepchnięta przez pewien czas przez chemioterapię na tor boczny, po wprowadzeniu nowych rozwiązań technologicznych, medyc-

nych i nowych technik planowania może w niedługim czasie zacząć odgrywać niebagatelną rolę w leczeniu raka jajnika. Chemioterapia natomiast, pomimo pokładanych w niej nadziei, nie stanowi jedynej metody leczenia w przypadkach raka jajnika [30].

Publikowane badania kliniczne wskazują, że drogą, którą podążać będzie medycyna w walce z tą chorobą będzie współdziałanie radio- i chemioterapeuty.

## PIŚMIENICTWO

- Kędzia W, Spaczyński M. *Etiopatogeneza raka jajnika*. Służba Zdrowia 2001; 38-41: 26-9.
- Chadha S, Rao BR, Slotman BJ, et al. *An Immunohistochemical Evaluation of Androgen and Progesterone Receptors in Ovarian Tumors*. Human Pathology 1993; 24: 90-5.
- Spaczyński M, Michalak M. *Epidemiologia i wczesne wykrywanie nowotworów narządów płciowych*. Służba Zdrowia 2001; 38-41: 23-5.
- Gross TP, Schlesselman JJ. *The Estimated Effect of Oral Contraceptive Use on the Cumulative Risk of Epithelial Ovarian Cancer*. Obstetrics and Gynecology 1994; 83 (3): 419-24.
- Rosenblatt KA, Thomas DB, Noonan EA and the WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives: High-dose and Low-dose Combined Oral Contraceptives: Protection Against Epithelial Ovarian Cancer and the Length of the Protective Effect. *Eur J Cancer* 1992; 28a (11): 1872-6.
- Chi DS, Liao JB, Leon LF, et al. *Identification of Prognostic Factors in Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma*. Gynecologic Oncology 2001; 82: 532-7.
- Chiaffarino F, Parazzini F, Negri E, et al. *Time since Last Birth and the Risk of Ovarian Cancer*. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 233-6.
- Onkologia kliniczna*, red. Krzakowski M., wyd. Borgis Wydawnictwa Medyczne, wyd. I, 2001; 142-61.
- Smith SA, Richards WE, Caito K, et al. *BRCA1 Germline Mutation and Polymorphisms in a Clinic-Based Series of Ovarian Cancer Cases: A Gynecologic Oncology Group Study*. Gynecologic Oncology 2001; 83: 586-92.
- Malkasian GD, Knapp RC, Lavin PT, et al. *Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses: Discrimination of benign and malignant disease*. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 341-6.
- Jacobs I, Davies AP, Bridges J, et al. *Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography*. *Brit Med Journal* 1993; 306: 1030-4.
- Rubin SC, Hoskins WJ, Hakes TB, et al. *Serum CA 125 levels and surgical findings in patients undergoing secondary operations for epithelial ovarian cancer*. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 667-71.
- Griffiths TC, Silverstone A, Tobias JS, Benjamin E. *Gynecologic Oncology*. Wyd. Mosby-Wolf 1997; wyd. 151-93.
- Riman T, Dickman PW, Nilsson S, et al. *Risk Factors for Epithelial Borderline Ovarian Tumors: Results of a Swedish Case-Control Study*. Gynecologic Oncology 2001; 83: 575-85.
- Buser K, Bacchi M, Goldhirsch A, et al. *Treatment of ovarian cancer with surgery, short-course chemotherapy and whole abdominal radiation*. *Ann Oncol* 1996; 7: 65-70.
- Munkarah A, Levenback C, Wolf JK, et al. *Secondary Cytoreductive Surgery for Localized Intra-abdominal recurrences in Epithelial Ovarian Cancer*. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 237-41.
- Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, et al. *Prognostic Factors in Patients with Stage I Epithelial Ovarian Cancer*. *Obstetrics and Gynecology* 1990; 70 (5): 263-73.
- Advanced Ovarian Cancer Trialists Group: *Chemotherapy in advanced ovarian cancer: an overview of randomised Clinical trials*. *Brit Med J* 1991; 303: 884-93.
- Ozols RF. *Management of advanced ovarian cancer consensus summary*. *Semin Oncol* 2000; 27 (supl. 7): 47-53.
- McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. *Cyclophosphamide and Cisplatin Versus Paclitaxel and Cisplatin: A Phase III Randomized Trial in Patients With Suboptimal Stage III/IV Ovarian Cancer (From the GOG)*. *Seminars in Oncology* 1996; 23 (5): 40-7.
- 20a. Bridgewater JA, et al. *Comparison of standard and CA-125 response criteria in patients with epithelial ovarian cancer treated with platinum or paclitaxel*. *J Clin Oncol* 1999; 17: 501-507.
- Nejit JP, et al. *Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin vs. paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer*. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3084-97.
- Aabo K, et al. *Chemotherapy in advanced ovarian cancer*. *Br J Cancer* 1998; 78: 1479-95.
- Gronlund B, Hogdall D, Hansen HH, Engelholm SA. *Results of Reinduction Therapy with Paclitaxel and Carboplatin in Recurrent Epithelial Ovarian Cancer*. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 128-34.
- Ozols RF. *Optimum chemotherapy for ovarian cancer*. *Int J Gynecol Oncol* 2000; 10 (supl. 1): 33-39.
- Ahlgren JD, Ellison NM, Gottlieb RJ. *Hormonal Palliation of Chemoresistant Ovarian Cancer: Three Consecutive Phase II Trials of the Mid-Atlantic Oncology Program*. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1957-68.
- Fazekas JT, Maier JG. *Irradiation of Ovarian Carcinomas: A Prospective Comparison of the Open-Field and Moving-Strips Techniques*. *Am J Roentgenol Rad Therapy Nuclear Med* 1974; 120: 118-23.
- Fyles AW, Dembo AJ, Bush RS, et al. *Analysis of complications in patients treated with abdomino-pelvic radiation therapy for ovarian carcinoma*. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1992; 22 (5): 847-51.
- Hacker NF, Berek JS, Burinson M, et al. *Whole Abdominal Radiation as Salvage Therapy for Epithelial Ovarian Cancer*. *Obstet Gynecol* 1985; 65 (1): 60-6.
- Tinger A, Waldron T, Peluso N, et al. *Effective Palliative Radiation Therapy in Advanced and Recurrent Ovarian Carcinoma*. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001; 51 (5): 1256-63.
- Dańska A, Olejnik M, Spaczyński M. *Leczenie raka jajnika*. Służba zdrowia 2001; 38-41: 30-5.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. med. Andrzej Urban

Zakład Radioterapii

Centrum Onkologii

Oddział w Gliwicach

ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15

44-100 Gliwice

PS Po zakończeniu przygotowywania pracy i odesłaniu do publikacji, ukazały się wyniki badania The International Collaborative Ovarian Neoplasm Group „Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial” [Lancet 2002 Aug, 17; 360 (9332): 550-1], których ze względu na powyższe nie byliśmy w stanie umieścić w publikacji.

Zainteresowanych odsyłamy do opublikowanych w piśmie Lancet wyników badania, które wzbudziło żywe komentarze i polemikę.