Współczesna Onkologia (1999) 3 (5); 203–207

Chemioterapia ogólnoustrojowa złożona z cyklofosfamidu, epirubicyny, carboplatyny w połączeniu z chemioterapią dootrzewnową z carboplatyną w terapii raka jajnika

Ovarian cancer primary systemic chemotherapy with cyclophosphamide, epirubicin, carboplatin with concomitant intraperitoneal carboplatin

Paweł Nurzyński[1], Gabriel Wcisło[1], Jan Korniluk[1], Piotr Kowalski[1], Przemysław Langiewicz[1], Andrzej Staszewski[2], Adam Kaliński[2], Joanna Sielużycka[3], Cezary Szczylik[1]

Wstęp. Terapia raka jajnika stanowi ciągle istotny problem. Leczeniem pierwszego rzutu jest obecnie klasyczna chemioterapia ogólnoustrojowa. Celem pracy była ocena połączenia terapii ogólnoustrojowej złożonej z cyklofosfamidu (CTX) – 600 mg/m², carboplatyny (CBDCA) – 400 mg/m², epirubicyny (EPI) – 50 mg/m² oraz carboplatyny podawanej dootrzewnowo w dawce 30-40 proc. dawki dożylnej.
Metody. Do badania zakwalifikowano 29 pacjentek w przedziale wiekowym 41-77 lat (średni 55,7 lat). Pod względem odpowiedzi oceniono do tej pory 29 chorych, natomiast toksyczności – 131 kursów chemioterapii. Stopień zaawansowania choroby wg FIGO wahał się między II a IV stopniem. Badanie prowadzono między lutym 1995, a lipcem 1999 r. Podano łącznie 205 kursów chemioterapii. Skuteczność chemioterapii adjuwantowej oceniano w badaniach obrazowych oraz oceniając poziom markera Ca-125 we krwi po III i VI kursie chemioterapii lub wykonując operację second look po III lub po VI kursie. W przypadku nieobecności zmian patologicznych w badaniach obrazowych oraz prawidłowym poziomie Ca-125 przez okres 3 miesięcy mówiliśmy o remisji całkowitej klinicznej (cCR), zaś w przypadku nieobecności zmian nowotworowych w jamie otrzewnej w operacji second look w badaniach histopatologicznych bioptatów mówiliśmy o remisji histopatologicznej (pCR). W przypadku zmniejszenia się tych zmian o co najmniej 50 proc., jak i markera Ca-125, mówiono o remisji częściowej klinicznej lub histopatologicznej (PR). Stabilizację choroby (SD) określaliśmy jako nieobecność nowych ognisk lub nieobecność progresji zmian już istniejących przez okres 8 tygodni. Za progresję choroby (PD) uważaliśmy pojawienie się nowych zmian lub zwiększenie się starych zmian o 25 proc.

[1] Klinika Onkologii z Poradnią CSK WAM Warszawa
[2] Klinika Ginekologiczno-Położnicza CSK WAM Warszawa
[3] Zakład Radiologii CSK WAM Warszawa

WSTĘP

Rak jajnika stanowi w populacji polskiej istotny problem. Polska należy do krajów o średniej zachorowalności na nowotwory złośliwe jajnika. W 1991 zanotowano 2663 nowe zachorowania oraz 1787 zgonów z ich powodu. W roku 1992 zarejestrowano odpowiednio 2753 i 1805, a w 1993 – 2982 zachorowań i 1880 zgonów. Wśród nich przeważający odsetek rozpoznań stanowią zaawansowane postacie tego nowotworu. W USA w 1994 zanotowano 24 tys. nowych przypadków, a 13 600 kobiet zmarło z powodu raka jajnika [1]. Nowotwory jajnika stanowią piątą co do wielkości przyczynę zgonów z powodu nowotworów wśród kobiet polskich. Od lat 60. następuje wzrost liczby zachorowań na te nowotwory. Najczęściej występuje on w populacjach kobiet w wieku 40-65 lat [2, 3].

W chemioterapii raka jajnika początkowo stosowano jedynie leki alkilujące, m.in. melfalan, chlorambucil, cyklofosfamid, thiotepa. Uzyskiwane odpowiedzi były krótkotrwałe i pięcioletnie przeżycie wahało się od 0 do 9 proc. Początkowo jedynym dostępnym lekiem była cis platyna. Dawała ona wysoki odsetek odpowiedzi – 70-80 proc. nawet w zaawansowanym stopniu tego nowotworu, ale 5-letnie przeżycie wynosiło jedynie 20-25 proc., a 5-letni okres bez wznowy wynosił tylko 10-15 proc. [4]. Podobne odsetki odpowiedzi daje carboplatyna i jest ona jednak mniej neuro-, nefro i ototoksyczna [5, 6, 7, 8]. Obecnie wiele doniesień wskazuje na carboplatynę jako cytostatyk z wyboru w leczeniu raka jajnika [8]. Opracowanie formuły podawania tego związku przez A. H. Calverta wg AUC (*area under curve* – pole pod krzywą) oraz GFR (*glomerular filtration rate* – współczynnik przesączania kłębkowego) pozwoliło na zwiększenie dawki, jak również skuteczności chemioterapii wielolekowej z carboplatyną [9]. Kolejnym lekiem o udowodnionej wysokiej efektywności w raku jajnika jest paclitaxel. Jego skojarzenie ze związkami platyny może stać się złotym środkiem w terapii tego nowotworu. Już obecnie takie skojarzenie jest zalecane GOG (*Gynecologic Oncology Group*) [10]. Szereg doniesień potwierdza małą skuteczność klasycznej chemioterapii w przypadku zaawansowanego raka jajnika, zarówno niższy niż w przypadku postaci wczesnych współczynnik odpowiedzi, jak i krótki czas wolny od wznowy choroby – zaledwie około 13 miesięcy, częste nawroty wodobrzusza związanego ze wznową nowotworu [11, 12]. Celem naszej pracy jest ocena skuteczności carboplatyny podawanej dootrzewnowo w dawce 30-40 proc. dawki dożylnej, łącznie ze schematem chemioterapii dożylnej złożonej z carboplatyny – 400 mg/m², cyklofosfamidu – 600 mg/m² i epirubicyny w dawce 50 mg/m² w leczeniu zaawansowanych postaci raka jajnika. Dawka carboplatyny podawanej dootrzewnowo była częścią wyliczonej dawki całkowitej. Można postawić tezę, że ze względu na biologię tego nowotworu podanie dootrzewnowe carboplatyny poprawi skuteczność klasycznego schematu chemioterapii jw. nie zwiększając jej toksyczności [4]. Chcielibyśmy również zaproponować pewien własny schemat postępowania w przypadku podejrzenia nowotworu jajnika i śledzenia procesu terapeutycznego.

Wyniki. Uzyskano łącznie 14 (48 proc.) remisji całkowitych (CR) oraz 12 (45 proc.) remisji częściowych (PR). U dwóch pacjentek (7 proc.) doszło do stabilizacji choroby (SD). Łączny odsetek odpowiedzi wyniósł 93 proc. (27 chorych). Dziesięć całkowitych remisji (34 proc.) uzyskano u pacjentek z chorobą resztkową < 2 cm, a cztery (14 proc.) u pacjentek z chorobą resztkową powyżej 2 cm. Dwanaście częściowych remisji uzyskano u pacjentek ze zmianami nowotworowymi o rozmiarach powyżej 2 cm (41 proc.), a u jednej pacjentki z chorobą resztkową poniżej 2 cm (4 proc.). Stabilizacja choroby wystąpiła u pacjentek z chorobą resztkową > 2 cm. Czas trwania odpowiedzi wahał się od 1 do 46 miesięcy (średnio 11,9 miesięcy). Całkowite przeżycie wynosi 79 proc. (23 osoby). Toksyczność terapii była wg skali WHO średnia. W przypadku 30 kursów konieczne było podanie G-CSF, GM-CSF. Odnotowano 35 przypadków (27 proc.) toksyczności hematologicznej IV stopnia. Pięć pacjentek wymagało redukcji dawek ze względu na toksyczność.

Wnioski. Uzyskane wyniki potwierdzają skuteczność chemioterapii dożylnej skojarzonej z dootrzewnową. Skojarzenie tych dwóch metod podania leków przeciwnowotworowych pozwala na zwiększenie odsetka odpowiedzi. Problemem pozostaje jednak przedłużenie czasu trwania remisji.

Słowa kluczowe: gruczolakorak jajnika, chemioterapia, chemioterapia dootrzewnowa, toksyczność

METODYKA BADANIA

Do oceny włączono 29 chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka jajnika. Ocenę prowadzono między lutym 1995 r. a lipcem 1999 r. Kwalifikowano pacjentów w stanie ogólnym wg WHO 1 lub 2 stopień lub skali Karnofsky'ego 70-90 proc. Parametry funkcji nerek, wątroby oraz szpiku nie odbiegały od normy. Średni wiek pacjentek wynosił 55,7 lat (41-77). Stopień zaawansowania wg FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) wynosił: II – 5 chorych, III – 21 chorych, IV – 3 chore. Wszystkie chore otrzymywały chemioterapię dootrzewnową – carboplatyna w dawce 30-40 proc. dawki dożylnej (50-400 mg) w zależności od stanu ogólnego, warunków miejscowych oraz stopnia zaawansowania nowotworu i powierzchni ciała. Przyjęliśmy, że będzie ona skojarzona z szeroko przyjętym schematem chemioterapii dożylnej: cyklofosfamid – 600 mg/m^2, carboplatyna – 400mg/m^2 oraz farmorubicyna – 50 mg/m^2. Schemat ten był stosowany jako chemioterapia adjuwantowa (29 osób). Po III lub VI kursach chemioterapii pacjentki kwalifikowano do operacji *second look* (ponowna ocena) lub *third look* (kolejna weryfikacja) celem oceny patomorfologicznej stanu chorych po chemioterapii (tab. 1.).

KRYTERIA ODPOWIEDZI

Za całkowitą remisję (CR) uważaliśmy nieobecność nowotworu w preparatach histopatologicznych w materiale z operacji *second* i *third look* – patomorfologiczna całkowita remisja (pCR) lub normalizacje Ca-125 oraz nieobecność odchyleń w badaniach obrazowych (t.k. j. brzusznej, USG j. brzusznej i narządów rodnych, rtg kl. piersiowej) przez okres co najmniej trzech miesięcy – kliniczna całkowita remisja (cCR). Jako częściową remisję (PR) traktowaliśmy co najmniej 50 proc. zmniejszenie się rozmiarów guza zarówno w operacji lub/i w badaniach obrazowych i nie pojawienie się nowych zmian w ciągu 4 tygodni. Stabilizację choroby (SD) określaliśmy jako nieobecność nowych ognisk lub nieobecność progresji zmian już istniejących przez okres 8 tygodni. Za progresję choroby (PD) uważaliśmy pojawienie się nowych zmian lub zwiększenie się nowych zmian o 25 proc.

CZAS TRWANIA ODPOWIEDZI

Oceniano czas trwania remisji całkowitych i częściowych oraz stabilizacji choroby. Kryteria remisji i stabilizacji zostały przyjęte wg klasyfikacji WHO.

WYNIKI

Do badania włączono dotychczas 29 pacjentek. Podano łącznie 205 kursów chemioterapii z carboplatyną i.p. (średnio 6,6 kursu/pacjenta, od 3 do 9 kursów). Uzyskano 14 (58 proc.) całkowitych remisji (CR). Uzyskano również 13 (45 proc.) częściowych odpowiedzi (PR) i 2 (7 proc.) stabilizacje choroby. Łączny odsetek odpowiedzi wyniósł więc 93 proc. (27 osób). Dziesięć całkowitych remisji stwierdzono u pacjentek z chorobą resztkową mniejszą niż 2 cm, a cztery całkowite remisje u pacjentek z chorobą resztkową większą niż 2 centymetry. Dwanaście częściowych remisji uzyskano u pacjentek z chorobą resztkową większą niż 2 cm, a u jednej z chorobą resztkową mniejszą niż 2 cm. Stabilizację choroby zaobserwowano u dwóch chorych z chorobą resztkową >2 cm (tab. 2. i 3.).

Biorąc pod uwagę zaawansowanie wg klasyfikacji FIGO uzyskano następujące wyniki:

II stopień – 4 CR, 1 PR (100 proc. odpowiedzi),
III stopień – 7 CR, 12 PR, 2 SD (90 proc. odpowiedzi),
IV stopień – 1 CR, 2 PR (100 proc. odpowiedzi).

Tab. 1. Charakterystyka pacjentek

Liczba pacjentek	29
Średni wiek (lata)	55,6
Przedział wiekowy (lata)	41-77
Stopień złośliwości	
1	1
2	8
3	11
Nieoznaczono	9
Typ histologiczny	
surowiczy	16
śluzowy	0
endometrioidalny	5
jasnokomórkowy	1
mieszany	5
Inny	2
Wielkość guza pierwotnego	
<5 cm	2
5-10 cm	5
10-20 cm	12
>20 cm	6
Inne	4
Stopień FIGO	
I	0
II	5
III	21
IV	3
Liczba zmian	
<5	21
>5	8
Rozsiew w otrzewnej	
Tak	20
Nie	9
Wodobrzusze	
Tak	22
Nie	7
Ca-125 przed laparotomią	
Podwyższony	7
Nieznany	22
Rozmiary choroby resztkowej	
<2 cm	10
>2 cm	19
Inne	0

TOKSYCZNOŚĆ CHEMIOTERAPII

Średnie dawki cytostatyków były następujące: cyklofosfamid – 877,41 mg (przedział 800-1200), epirubicyna – 69,56 mg (przedział 40-100), carboplatyna i.v. – 603,22 mg (przedział 400-800), carboplatyna i.p. – 167,18 mg (przedział 50-400). Podawany schemat che-

Purpose. Debulking surgery followed by chemotherapy is a standard in ovarian cancer therapy. The aim of our study was estimation of efficacy of the ovarian cancer primary systemic chemotherapy combinig intravenous carboplatin (CBDCA), cyclophosphamide (CTX), epirubicin (EPI) with concomitant intraperitoneal carboplatin.
Methods. We have enrolled women with ovarian cancer (FIGO II-IV), 70-90% Karnofsky's score. Median age was 56 years (range, 38-77 years). They received a modified regimen consisting of: CTX – 600 mg/m² i.v., EPI – 50 mg/m², CBDCA – 400 mg/m² plus intraperitoneal CBDCA – 30-40% intravenous dose. Median dose of CTX was 877 mg, CBDCA – 603 mg, EPI – 70 mg, intraperitoneal CBDCA – 167 mg. After the surgery all patients received 205 cycles of chemotherapy (median, 6 [range 3-9 cycles] per patient). All investigated women have been assessed with imaging techniques, hematological & biochemical parameters and serum marker – Ca-125 concentration. Toxicity was assessed using the WHO score schedule. Moreover, laparoscopic evaluation of peritoneal cavity was performed when 3 and 6 chemotherapy cycles were completed.
Results. In the group of 29 patients we observed: 48% (14) CR, 45% (12) PR and 7% (2) SD. Overall response rate of 93% (27 females) was observed. Among 5 patients with FIGO II – 4 CR and 1 PR, FIGO III-7 CR, 12 PR, 2 SD; FIGO IV-1 CR, 2 PR have been observed. Stabilization was noticed in 2 women after debulking surgery. Median duration of response was 11,9 months (range 1-46+ months). Among the total estimated number of 131 cycles of chemotherapy in 35 cases (27%) haematologic toxicities (4th WHO degree) have been observed. During thirty cycles G-CSF/GM-CSF support was required. In one case chemotherapy has been stopped because of severe toxicities.
Conclusion. These results indicate importance of systemic chemotherapy combined with intraperitoneal chemotherapy in patients with ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, chemotherapy, intraperitoneal chemotherapy, toxicities

mioterapii z carboplatyną i.p. odznaczał się średnią toksycznością. 131 kursów chemioterapii zostało ocenionych pod względem toksyczności. Jedynie pięć pacjentek wymagało redukcji dawek kursów. W przypadku 30 (23 proc.) kursów wymagane było podanie G-CSF lub GM-CSF. Zaobserwowano łącznie 35 (27 proc.) przypadków mielotoksyczności 4 stopnia. Pacjentki wymagały przetoczenia ME w 22 przypadkach, a masy płytkowej w 9 przypadkach. U jednej z pacjentek odnotowano dwukrotnie toksyczność kardiologiczną, co było zresztą powodem odstawienia epirubicyny, zanotowano również 26 przypadków alopecji 3 stopnia oraz 5 przypadków dolegliwości bólowych związanych z podawaniem carboplatyny i.p. 2 stopnia (tab. 4.).

CZAS TRWANIA ODPOWIEDZI

Czas trwania odpowiedzi był oceniany w okresie od stycznia 1995 r. do sierpnia 1999 r. Wynosił on do dnia oceny (31 lipca 1999 r.) średnio 11,9 miesiąca (od 1 do 46 miesięcy). Z obserwowanej grupy chorych zmarło 6 osób. Całkowite przeżycie wynosi więc 79 proc. Dziesięć pacjentek jest obecnie w okresie remisji, co wynosi 34,5 proc. (odpowiednio: FIGO II – 2 pacjentki, FIGO III – 6 pacjentek, FIGO IV – 2 pacjentki).

DYSKUSJA

Uzyskane wyniki potwierdzają wcześniejsze doniesienia o skuteczności chemioterapii dootrzewnowej carboplatyną w chorobie resztkowej mniejszej niż 2 cm. Uważamy również, że dzięki podanej chemioterapii i.p., jako adjuwant w chorobie resztkowej >2 cm, można było przeprowadzić resekcje pozostałej masy guza w operacjach typu *second look*. Stosowanie carboplatyny we wlewie dożylnym skojarzonym z podawaniem dootrzewnowym wiązało się z mniejszą w porównaniu z leczeniem cis platyną neuro-, nefro- i ototoksycznością oraz ograniczonym działaniem emetogennym. Nie stwierdzono większego nasilenia mielotoksyczności. Zastosowanie związków platyny dootrzewnowo nie ma jeszcze ustalonego miejsca w terapii raka jajnika. Wielu autorów uważa, że podawanie tą drogą jest skuteczne jedynie w przypadku choroby resztkowej <5 mm i związkiem preferowanym w tym przypadku jest cis platyna ze względu na jej lepszą penetrację do komórki nowotworowej. Istnieją doniesienia, że terapia dootrzewnowa cis platyną daje większy odsetek całkowitych remisji u osób z chorobą resztkową <5 mm niż terapia carboplatyną. Carboplatynę rezerwuje się dla przypadków >5 mm z tzw. makroskopową chorobą resztkową oraz przypadków z tzw. mikroskopową chorobą resztkową [30]. Uważamy, że ze względu na dobre wstępne wyniki, schemat chemioterapii złożony z cyklofosfamidu – (CTX), farmorubicyny – (FRBC), carboplatyny – (CBDCA) i.v. oraz CBDCA i.p. może stać się wartościowym schematem w przypadku leczenia zaawansowanego raka jajnika. W naszym materiale znajdują się przede wszystkim pacjentki z zaawansowaną chorobą nowotworową, aby poprawić tę sytuację chcielibyśmy zapropono-

Tab. 2. Współczynnik odpowiedzi

CR	PR	SD
14 (48 proc.)	13 (45 proc.)	2 (7 proc.)

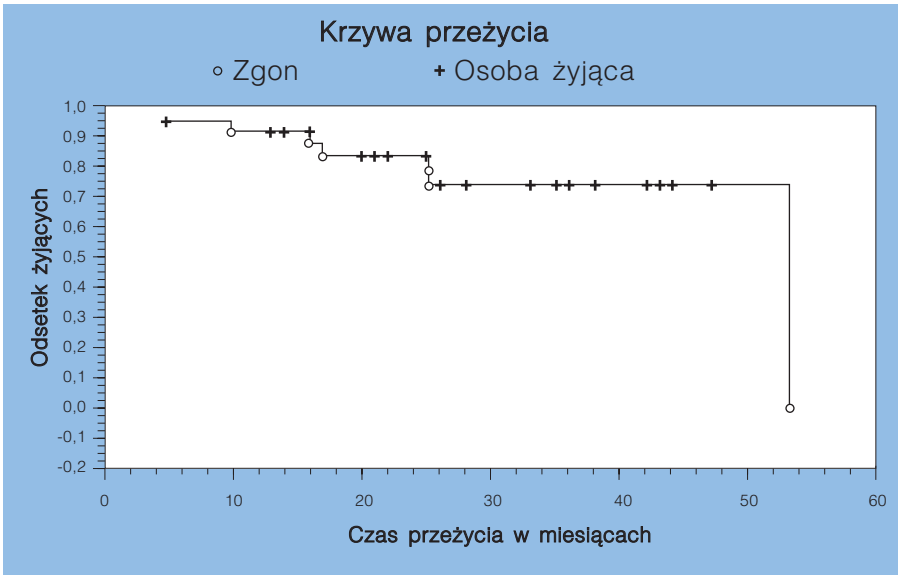
Do chwili obecnej oceniono 29 pacjentek,
CR – całkowita remisja, PR – częściowa remisja,
SD – stabilizacja choroby, PD – progresja choroby

Tab. 3. Odpowiedź w zależności od rozmiarów choroby resztkowej (RD)

Rodzaj odpowiedzi	RD<2 cm	RD>2 cm
CR	10	4
PR	1	12
SD	0	2

Tab. 4. Toksyczność chemioterapii wg WHO

Toksyczność chemioterapii wg WHO	1	2	3	4
Hematologiczna				
Hb	46	30	11	3
L	25	44	28	6
Gran	19	29	27	13
Plt	6	2	3	21
Krwawienie	2	0	0	0
Przewód pokarmowy				
AspAt i AlAt	1	0	0	0
Bilirubina	0	1	0	0
Fosfataza alkaliczna	0	0	0	0
Jama ustna	5	2	0	0
Nudności, wymioty	13	15	0	0
Biegunka	2	0	0	0
Nefrotoksyczność				
Poziom kreatyniny i mocznika	1	0	0	0
Białkomocz	2	0	0	0
Krwiomocz	4	0	0	0
Ból	2	5	0	0
Włosy	0	2	26	0



Ryc. 1.

wać schemat postępowania w przypadku podejrzenia guza przydatków oraz schemat terapii rozpoznanej choroby nowotworowej.

SCHEMAT POSTĘPOWANIA U PACJENTEK PODEJRZANYCH O PROCES NEO TOCZĄCY SIĘ W JAJNIKU

Etap I

Badanie ginekologiczne, USG j. brzusznej, w przypadku wątpliwości USG transwaginalne i/lub t.k. j. brzusznej i miednicy oraz pobranie krwi na podstawowe badania oraz marker Ca-125.

W przypadku rozpoznania nieprawidłowej masy w badaniach obrazowych lub Ca-125 powyżej normy:

Etap II

Laparotomia zwiadowcza i ewentualnie resekcja guza lub chirurgia cytoredukcyjna z bardzo dokładną oceną jamy brzusznej: ocena wątroby oraz przepony z biopsją przepony, ocena powierzchni żołądka, śledziony, jelita cienkiego, jelita grubego, biopsja zrostów w jamie otrzewnej, biopsja węzłów okołoaortalnych, biodrowych wspólnych, zewnętrznych i wewnętrznych, zasłonowych, w miednicy biopsja więzadeł lejkowo-miednicznych oraz otrzewnej z bocznych powierzchni miednicy oraz z powierzchni pęcherza moczowego, odbytnicy i zatoki Douglasa.

Zabieg powinien być bardzo rozległy [4]. Tak dokładna ocena pozwala sklasyfikować zaawansowanie nowotworu wg FIGO. Ogromną rolę odgrywa również bardzo dokładne rozpoznanie histopatologiczne z oceną rodzaju nowotworu, stopnia zróżnicowania i oceną genetyczną, np. genu BRCA 1,2; nm 23 H1 i H2 lub trisomii 12 chromosomu jako ważnych czynników prognostycznych [13, 14].

W przypadku rozpoznania gruczolakoraka jajnika podejmujemy następujące kroki:

Etap III

Chemioterapia I rzutu – miesiąc po operacji pobieramy krew na oznaczenie stężenia markera Ca-125, które będziemy oceniać również po III i po VI kursie. Chemioterapia składa się z: cyklofosfamidu – 600 mg/m^2, carboplatyny – 400 mg/m^2, epirubicyny – 50 mg/m^2 i.v. oraz carboplatyny podawanej dootrzewnowo w dawce od 30 do 40 proc. dawki dożylnej co 21 dni. Po III kursie chemioterapii wykonujemy rutynowo USG j. brzusznej, w przypadku jakichkolwiek wątpliwości t.k. j. brzusznej lub USG transwaginalne. Po VI kursach chemioterapii wykonujemy badania obrazowe jak wyżej plus rtg kl.p. oraz kierujemy pacjentkę na operację typu *second look*.

Etap IV

Operacja *second look* – obecność lub nie choroby resztkowej. Resekcja pozostałych zmian z dokładną oceną jamy brzusznej wg schematu jw. W przypadku obecności komórek nowotworowych w jamie brzusznej proponujemy podanie trzech dodatkowych kursów chemioterapii wg schematu jak wyżej i ponowną ocenę. W przypadku nieobecności zmian trzy kursy chemioterapii dootrzewnowej – 200 mg carboplatyny i.p.

Etap V

III dodatkowe kursy chemioterapii jw. Następnie kontrola Ca-125 oraz USG j. brzusznej i ewentualnie inne badania obrazowe co trzy miesiące przez okres dwóch lat, następnie co pół roku. W przypadku odchyleń w badaniach ewentualnie laparotomia typu *third look*, usunięcie zmian oraz chemioterapia II rzutu.

Etap VI

Chemioterapia II rzutu – carboplatyna w dawce wg AUC 6,0 oraz paclitaxel w dawce 175 mg/m^2 w 3-godzinnym wlewie co 21 dni lub w wybranych przypadkach chemioterapia wysokodawkowa z PBSCT.

Kontrola CA-125 oraz badania obrazowe co trzy miesiące.

PRZYSZŁOŚĆ – OBIECUJĄCE PERSPEKTYWY

Pomimo obecnego złego rokowania w przypadku zaawansowanego raka jajnika, perspektywy leczenia przedstawiają się obiecująco. Metodą terapii w obecnie dyskwalifikowanych przypadkach dużego zaawansowania procesu będzie z pewnością chemioterapia wysokodawkowa wraz z autologicznym przeszczepianiem szpiku (ABMT) lub izolacją komórek macierzystych z krwi obwodowej (PBSCT) [15]. Dużą rolę odegrają z pewnością preparaty cisu- taxoidy w skojarzeniu ze związkami platyny, szczególnie z carboplatyną [16, 17, 18]. Udowodniono, że paclitaxel spowalnia naprawę DNA uszkodzonego związkami platyny [19]. Obecnie w zaawansowanym raku jajnika polecany jest schemat – paclitaxel 175 mg/m^2 w 3 h wlewie oraz carboplatyna wg AUC (pole pod krzywą) – 7,5. To skojarzenie jest bardzo skuteczne i cechuje się niewielką toksycznością.

Podnosi się również rolę paclitaxelu podawanego dootrzewnowo [20]. Bardzo obiecującą drogą leczenia jest skojarzenie chemioterapii z immunoterapią. Zastosowanie w leczeniu raka jajnika znalazły już takie cytokiny, jak: interferon alfa, interferon gamma, interleukina 2. Wiemy, że interferon gamma moduluje ekspresję ważnych onkogenów, a w szczególności redukuje nadmierną ekspresję proto-onkogenu c-erb-2 ważnego czynnika złego rokowania w raku jajnika. Cytokina ta zwiększa również ekspresję antygenów HLA na komórkach ludzkich raka jajnika, co może mieć wpływ na ich wzrost, zdolność tworzenia przerzutów i czułość na cytotoksyczną aktywność limfocytów specyficznych klasy II. Interferon nasila również cytotoksyczność makrofagów względem komórek raka jajnika *in vitro*. Podanie dootrzewnowe interferonu gamma aktywuje *in situ* komórki efektorowe, w tym makrofagi u pacjentów z nawracającym wodobrzuszem lub chorobą resztkową po chemioterapii. Rola interferonu alfa jest podkreślana w przypadku zmian o mniejszych rozmiarach, poza tym jego podawanie wiąże się z większą ilością działań niepożądanych, na czele z pobudzaniem procesu włóknienia w otrzewnej, a co za tym idzie, masywnymi zrostami. Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku interleukiny 2.

Należy również wspomnieć o kilku metodach, które znajdują się obecnie w stadium badań klinicznych, tzn. TIL (*Tumor Infiltrting Lymphocytes*) w połączeniu z cytokinami podawane dootrzewnowo, czy też immunotoksyny. Opracowano już metodykę wytwarzania przeciwciał monoklonalnych przeciw antygenom powierzchniowym komórek raka jajnika. Mimo dużego postępu w leczeniu raka jajnika, cały czas ogromną rolę odgrywa wczesne rozpoznanie. W naszej klinice została opracowana karta badania onkologicznego, która może być pomocna w uzyskaniu tego celu. Lekarz pierwszego kontaktu nie powinien lekceważyć takich dolegliwości jak powiększanie się obwodu brzucha, upławy, pojawiające się od pewnego czasu zaparcia, dolegliwości dyspeptyczne. Wszystkie one mogą sugerować tak poważną patologię jak rak jajnika. Nie chodzi nam tutaj o wdrożenie od razu ogromnej machiny diagnostycznej, lecz wykonanie podstawowych badań, skierowanie do ginekologa oraz wykonanie badania USG j. brzusznej, które pozwolą już wiele wyjaśnić i dopomóc we wcześniejszym rozpoznawaniu raka jajnika.

PIŚMIENNICTWO

1. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer 1995; Ovarian Cancer JAMA, February 8, Volume 273.
2. Zatoński WA. *Nowotwory złośliwe w Polsce.* Warszawa 1993; Centrum Onkologii, s. 100-104.
3. Wronkowski Z, Zwierko M, Chmielarczyk W. *Epidemiologia nowotworów złośliwych miednicy.* Nowotwory, Warszawa 1995; Supl. 1, tom 45, s. 26-32.
4. Vincent de Vitta. *Cancer. Principles & Practice of Oncology; Fifth Edition JB Lippincott Co.* Philadelphia 1997; s. 1502-1539.
5. Alberts DS, Green S, Hannigan EV, et al. *Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamid versus cis platin plus cyclophosphamid. Final report by the Southwest Oncology Group of a phase III randomized trial in stage III and IV ovarian cancer.* J Clin Oncol 1992; 10, 706-717.
6. Swenerton K, Jeffrey J, Stuart G, et al. *Cis platin-cyclophosphamid versus carboplatin-cyclophosphamid in advanced ovarian cancer. A randomized phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group.* J Clin Oncol 1992; 10, 718-726.
7. Robert F. Ozols. *Treatment of ovarian cancer. Current status.* Semin Oncol 1994; Vol 21, No 2, Suppl 2 (April), 1-9.
8. David S. Alberts. *Carboplatin versus cis platin in ovarian cancer.* Semin Oncol 1995; Vol 22, No 5, Suppl 12 (October), 88-90.
9. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al. *Carboplatin dosage: Prospective evaluation of a simple formula based on renal function.* J Clin Oncol 1989; Vol 7, No 11 (November), 1748-56.
10. Ozols FR. *Combinations regimen of paclitaxel and the platinium drugs as first-line regimens for ovarian cancer.* Semin Oncol 1995; Vol 22, No 6, Suppl 15 (December), 1-6.
11. Macguire PW, et al. *Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer.* N Engl J Med 1994; January 4, Vol 334, 1-6.
12. Maurie Markman. *Intraperitoneal cis platin and carboplatin in the management of ovarian cancer.* Semin Oncol 1994; Vol 21, No 2, Suppl 2 (April), 17-19.
13. Scambia G, Ferrandina G, Marone M, et al. *nm 23 in ovarian cancer: Correlation withclinical outcome and other clinicopathologic and biochemical prognostic parameters.* J Clin Oncol 1996; Vol 14, No 2 (February), 334-342.
14. Pejovic T. *Genetic changes in ovarian cancer.* Ann Med 1995; 27, 73-78.
15. Benedetti-Panici P, Greggi S, Scambia G, et al. *High-dose chemotherapy with autologous peripheral stem cell support in advanced ovarian cancer.* Ann Med 1995; 27, 133-138.
16. Ozols RF. *Carboplatin and paclitaxel in ovarian cancer.* Semin Oncol 1995; Vol 22, No 3, Suppl 6 (June), 78-83.
17. Bookman AM, McGuire III WP, Kilpatrick D, et al. *Carboplatin and paclitaxel in ovarian carcinoma: A Phase I study of the Gynecologic Oncology Group.* J Clin Oncol 1996; Vol 14, No 6 (June), 1895-1902.
18. Bokkel Huinink W, Veenhof C, Helmerhorst T, et al. *Paclitaxel plus carboplatin in the treatment of ovarian cancer.* Semin Oncol 1995; Vol 22, No 3, Suppl 6 (June), 97-100.
19. Reed E, Kohn EC, Sarosy G, et al. *Paclitaxel, cis platin, cyclophosphamid in human ovarian cancer: Molecular rationale and early clinical results.* Semin Oncol 1995; Vol 22, No 3, Suppl 6 (June), 90-96.
20. Markman M, Francis P, Rowinsky E, Hoskins W. *Intraperitoneal paclitaxel: a possible role in the management of ovarian cancer.* Semin Oncol 1995; Vol 22, No 3, Suppl 6 (June), 84-87.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lekarz chorób wewnętrznych,
specjalista chemioterapii nowotworów
Paweł Nurzyński
Klinika Onkologii z Poradnią CSK WAM
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa