

Krzysztof Urbański

Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

Terapia konsolidacyjna chorych na raka jajnika. Argumenty za i przeciw

Consolidation therapy of ovarian cancer

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Krzysztof Urbański
Klinika Ginekologii Onkologicznej
Centrum Onkologii — Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków
tel./faks: (012) 423 10 46
e-mail: z5urbans@cyf-kr.edu.pl

STRESZCZENIE

U większości chorych na zaawansowanego raka jajnika stwierdza się bardzo dobrą odpowiedź na pooperacyjną chemioterapię opartą na związkach platyny. Niestety efekt jest krótkotrwały i dochodzi do nawrotu choroby. Założeniem leczenia konsolidacyjnego jest zastosowanie środków, które wydłużą czas do progresji choroby, ale przede wszystkim przedłużą całkowity czas przeżycia. Stosowano wiele różnych metod leczenia, takich jak chemioterapię dożylną związkami platyny, paklitaksellem oraz innymi chemioterapeutykami, a także chemioterapię dootrzewnową, chemioterapię doustną, chemioterapię wysokodawkową z przeszczepem allogenicznym komórek szpiku, teleterapię radioterapię jamy brzusznej, dootrzewnowe infuzje fosforu ³²P oraz różne rodzaje tak zwanych terapii biologicznych (głównie przeciwciał monoklonalnych). Mimo to nie stwierdzono ewidentnej ich skuteczności klinicznej. Wyniki badań klinicznych są często sprzeczne, nieprowadzące do konkretnych wniosków i niespełniające oczekiwań. Ostatnio opublikowane wyniki amerykańskiego badania z randomizacją, dotyczące przedłużonego stosowania paklitakselu (175 mg/m² co 3 tygodnie), wykazały znaczące wydłużenie czasu wolnego do progresji u chorych z całkowitą remisją po chemioterapii I rzutu opartej na paklitakselu i związkach platyny. Różne alternatywne schematy konsolidacyjnej chemioterapii mogą być bardziej korzystnie zrównoważone między ich działaniem przeciwnowotworowym i wpływem na zapewnienie dobrej jakości życia.

Słowa kluczowe: rak jajnika, leczenie konsolidacyjne**ABSTRACT**

Most patients with advanced epithelial ovarian cancer experience objective responses to paclitaxel/platinum-based chemotherapy, but responses are generally short-term and the clinical outcome is still unsatisfactory. Therefore, the strategy to consolidate and to prolong the duration of response is very attractive. Different consolidation or maintenance treatments have been attempted, such as whole abdomen radiotherapy, intraperitoneal chromic phosphate, radioimmunotherapy, intraperitoneal chemotherapy, high-dose chemotherapy with haematopoietic support, prolonged administration of the first-line regimen, second-line single-agent chemotherapy, and biological agents. Clinical studies have given conflicting, inconclusive, and generally disappointing results. A recent US randomised trial appeared to show that the prolonged administration of single-agent paclitaxel (175 mg/m² every 3 weeks) significantly improved the progression-free survival of complete responders to paclitaxel/platinum-based chemotherapy. Alternative less toxic and probably more effective schedules of administration of chemotherapy (i.e. weekly paclitaxel) might assure a better balance between quality of life and anti-tumor activity in patients previously exposed to chemotherapy.

Key words: ovarian cancer, consolidation therapy

Wstęp

Termin „konsolidacja” oznacza utrwalenie, umocnienie dotychczasowego korzystnego efektu leczenia. U chorych na raka jajnika dotyczy to sytuacji po operacjach doszczętnych lub maksymalnie cytoredukcyjnych i po standardowej obecnie chemioterapii I rzutu opartej na paklitakselu i karboplatynie, kiedy nie stwierdza się klinicznych (i markerowych) objawów choroby. Jej celem jest przedłużenie całkowitego czasu przeżycia i czasu przeżycia do nawrotu choroby.

Część autorów, głównie anglosaskich, wyróżnia dodatkowo pojęcie terapii podtrzymującej (*maintenance therapy*), która powinna trwać co najmniej 6 lub więcej miesięcy lub do wystąpienia progresji. Natomiast leczenie konsolidacyjne powinno być relatywnie krótkie i agresywne, jak na przykład wysokodawkowa chemioterapia z przeszczepem szpiku, dootrzewnowe infuzje fosforu ^{32}P lub napromienianie jamy brzusznej.

Na rycinie 1 dużymi literami wyróżniono dwie grupy potencjalnych chorych, u których po skutecznej chemioterapii pierwszej linii można rozważyć leczenie konsolidacyjne.

Ocenia się, że wznowa wystąpi u około 25% chorych na nowotwory w niezaawansowanych stopniach i u 75%

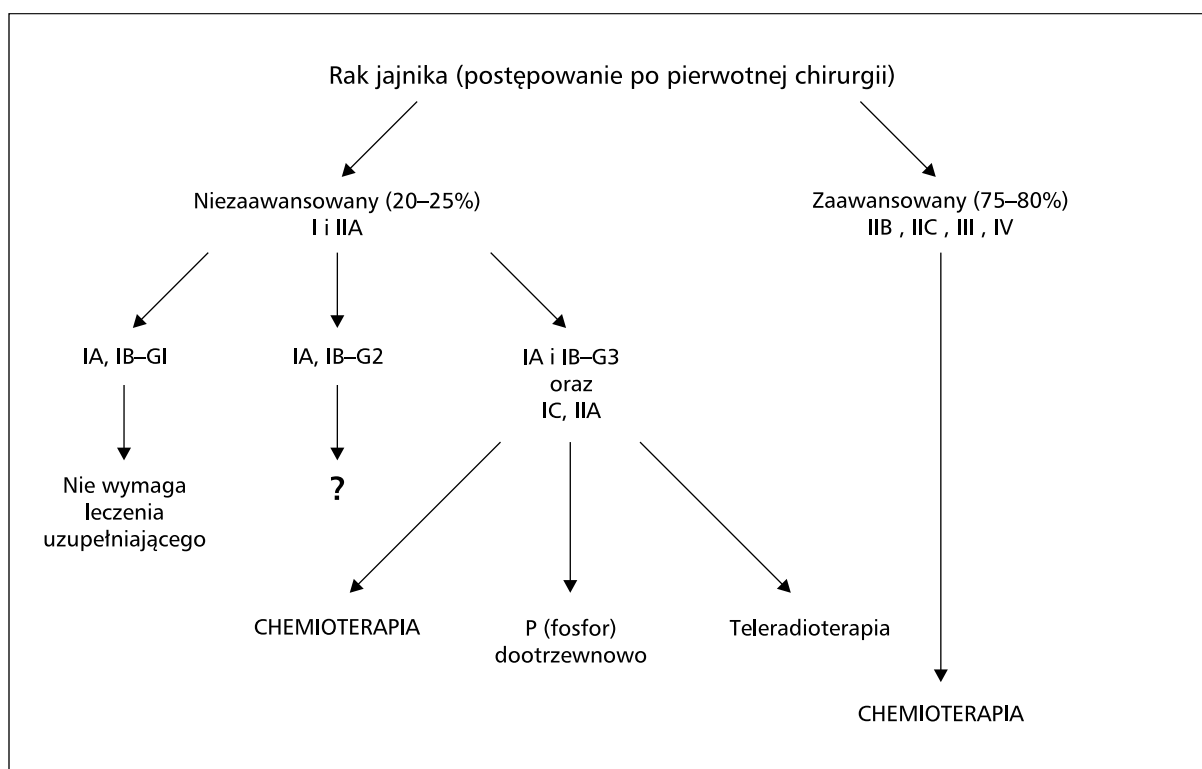
chorych na nowotwory w stopniach zaawansowanych, zatem 60–65% chorych mogłoby odnieść potencjalną korzyść z efektywnej terapii konsolidacyjnej.

Rodzaje terapii konsolidacyjnej

Do tego rodzaju postępowania zalicza się podawanie dożylnie związków platyny, paklitakselu oraz wlewy dożylnie innych chemioterapeutyków, chemioterapię dootrzewnową, chemioterapię doustną, chemioterapię wysokodawkową z przeszczepem allogenicznym komórek szpiku, teleterapię jamy brzusznej, dootrzewnowe infuzje fosforu ^{32}P oraz stosowanie różnego rodzaju tak zwanych terapii biologicznych (głównie przeciwciał monoklonalnych).

Związki platyny stosowane dożylnie

Chemioterapia oparta na związkach platyny okazała się jedną z najbardziej skutecznych w leczeniu chorych na raka jajnika. Ten fakt skłonił badaczy do zastosowania cisplatyny również u chorych, u których uzyskano całkowitą remisję choroby, w przekonaniu, że dodatkowe cykle cisplatyny poprawią wyniki leczenia.



Rycina 1. Postępowanie po pierwotnym leczeniu chirurgicznym raka jajnika

Figure 1. Postsurgery therapy of ovarian cancer

W badaniu grupy *North Thames Ovary Group* 233 chore na raka jajnika losowo przydzielano do dwóch grup: w pierwszej pacjentki otrzymywały 5, a w drugiej 8 cykli cisplatyny lub karboplatyny w 4-tygodniowych odstępach. Nie zanotowano różnic pod względem całkowitego czasu przeżycia i czasu wolnego do nawrotu. Prawie połowa chorych nie ukończyła planowanych 8 cykli leczenia, w tym 10% z powodu nasilonych działań niepożądanych. U 21% chorych leczenie przerwano z powodu progresji choroby. Badanie nie ograniczało się wyłącznie do chorych platyno-wrażliwych [1].

W badaniach obejmujących mniejsze grupy chorych porównywano efekt stosowania 5 wobec 10 cykli lub 6 wobec 12 cykli cyklofosfamidu, adriamycyny i cisplatyny (CAP) u chorych z całkowitą remisją patologiczną. W obu badaniach nie wykazano różnic w zakresie przeżycia.

W powyższych badaniach z randomizacją nie wykazano korzyści ze stosowania więcej niż 6 cykli chemioterapii opartej na cisplatynie, natomiast znacząco narastało pogorszenie tolerancji leczenia [2, 3].

Paklitaksel stosowany dożylnie

Paklitaksel jest wysoce specyficznym lekiem dla cyklu komórkowego, z wzrastającą aktywnością związaną z czasem ekspozycji. Ta biologiczna aktywność i skuteczność w leczeniu chorych na raka jajnika zarówno w pierwszym rzucie chemioterapii, jak i w leczeniu nawrotów była przesłanką do zastosowania go w leczeniu konsolidacyjnym.

W dwóch badaniach bez randomizacji, dotyczących przedłużonego stosowania paklitakselu (powyżej 15 cykli lub powyżej 1 roku), stwierdzono dobrą tolerancję tego postępowania bez narastającej toksyczności oraz przedłużenie czasu przeżycia. Należy jednak zaznaczyć, że badania obejmowały niewielkie grupy chorych (11 i 16 pacjentek) [4, 5].

Southwest Oncology Group i *Gynecologic Oncology Group* (SWOG S9701/GOG 178) przeprowadziły prospektywne badanie III fazy z randomizacją u chorych na raka jajnika z całkowitą kliniczną remisją po chemioterapii opartej na związkach platyny i paklitakselu. Do badania włączono 296 chorych, które w jednej grupie otrzymywały dodatkowo 3 cykle paklitakselu, a w drugiej 12 cykli w dawce 175 mg/m² co 28 dni. Zanotowano 24% przypadków neuropatii obwodowej w stopniu 2 lub 3 w grupie leczonej 12 cyklami i 14% w grupie chorych otrzymujących 3 cykle. Średnie przeżycia wolne od progresji (PFS, *progression free survival*) wyniosły 28 i 21 miesięcy odpowiednio dla grupy otrzymującej 12 cykli i 3 cykle ($p = 0,0023$). Badanie przerwano z powodu znamiennej statystycznie przewagi w czasie do progresji w grupie chorych leczonych rok, ale bez różnic pod

względem całkowitego czasu przeżycia [6]. Po 3 latach, w 2006 roku ponownie przeanalizowano wyniki badania i stwierdzono utrzymującą się przewagę czasu wolnego od progresji w grupie otrzymującej 12 cykli niż w grupie otrzymującej 3 cykle; 22 i 14 miesięcy odpowiednio ($p = 0,01$). Nie wykazano natomiast różnicy statystycznie znamiennej pod względem całkowitego czasu przeżycia; 53 i 46 miesięcy odpowiednio ($p = 0,27$) oraz czasu od zakończenia chemioterapii do zgonu; odpowiednio 10 i 11 miesięcy. Zauważono natomiast dłuższe znamienne przeżycia w podgrupie chorych, u których wyjściowe (po zakończeniu podstawowego leczenia) stężenie markera Ca125 wynosiło mniej niż 10 U/ml [7]. Należy więc odpowiedzieć na zasadnicze pytanie: czy rzeczywiście istnieje korzyść z zastosowania 9 dodatkowych cykli paklitakselu i kilkumiesięcznego przedłużenia czasu wolnego od progresji, ale związanego z narastającą toksycznością, nie tylko w postaci neuropatii, ale przedłużonego wylęśnienia, bólów mięśniowych, zmęczenia i pogarszającej się jakości życia, bez przedłużenia całkowitego czasu przeżycia?

Obecnie trwa włoskie wieloośrodkowe badanie II fazy obejmujące chore na raka jajnika z mikroskopowo przetworzoną chorobą stwierdzoną w czasie operacji *second look* po zabiegu pierwotnym i chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i paklitakselu. Pacjentki otrzymują paklitaksel w dawce 60 mg/m² co tydzień, łącznie 21 cykli. Po zakończeniu chemioterapii wykonuje się operację sprawdzającą (*third look*) w celu oceny odsetka całkowitej remisji patologicznej. Tymczasowa analiza 41 chorych wykazała dobrą tolerancję leczenia [8]. Lee i wsp. przeprowadzili nierandomizowane badanie nad skutecznością 3 dodatkowych cykli paklitakselu i cisplatyny lub karboplatyny u chorych z rakiem jajnika w stopniach II–IV według *International Federation of Gynecology & Obstetrics* (FIGO) z kliniczną całkowitą remisją po pierwotnym leczeniu chirurgicznym i klasycznej chemioterapii I rzutu. U 42 chorych, które wyraziły zgodę, zastosowano leczenie konsolidacyjne, 39 chorych, które odmówiły, stanowiło grupę kontrolną. Czas bezobjawowego przeżycia wynosił odpowiednio 25 i 26 miesięcy, a toksyczność leczenia dodatkowego nie była istotna. Badanie wykazało brak skuteczności tego schematu leczenia konsolidacyjnego [9].

Inne chemioterapeutyki stosowane dożylnie

W wieloośrodkowym włoskim badaniu z randomizacją, obejmującym 122 chore po leczeniu chirurgicznym i chemioterapii I rzutu (doksorubicyna + cyklofosfamid lub cisplatyna + cyklofosfamid lub mitoksantron + karboplatyna) z całkowitą remisją kliniczną, w grupie 61 chorych zastosowano leczenie konsolidacyjne. Polega-

ło ono na podaniu 3 serii 5-fluorouracylu (500 mg/m^2) przez 5 dni i następnie cisplatyny w dawce 100 mg/m^2 w dniach 6. i 7. co 28 dni. Druga grupa (61 chorych) nie otrzymywała leczenia chemicznego. Średni czas przeżycia całkowitego wyniósł 95 miesięcy (w grupie otrzymującej chemioterapię), podczas gdy w grupie wyłącznie obserwowanej — 96 miesięcy. W badaniu nie wykazano żadnej korzyści z zastosowania tego rodzaju leczenia konsolidacyjnego [10]. Bolis i współpracownicy zastosowali epirubicynę w dawce 120 mg/m^2 (4 cykle co 21 dni) u 64 chorych na raka jajnika w III i IV stopniu zaawansowania po całkowitej klinicznej remisji, po operacji i standardowej chemioterapii pooperacyjnej, natomiast 74 pacjentki wyłącznie obserwowano. Trzyletnie całkowite przeżycia wyniosły odpowiednio 79,0% i 78,7% ($p = 0,93$) [11]. W dużym włoskim badaniu z randomizacją, obejmującym 273 chore z całkowitą kliniczną remisją po operacji i chemioterapii paklitaksellem i karboplatiną (6 serii), w jednej grupie zastosowano topotekan w dawce $1,5 \text{ mg/m}^2$ przez 5 dni co 3 tygodnie, łącznie 4 cykle. W drugiej grupie pacjentki wyłącznie obserwowano. Nie odnotowano różnicy pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji w obu grupach ($p = 0,83$). W grupie chorych otrzymujących topotekan u 58% wystąpiła neutropenia w stopniu 3 i 4 oraz trombocytopenia w stopniu 3 u 21% i w stopniu 4 u 3% badanych [12]. Rocconi i wsp. w grupie 30 chorych na zaawansowanego raka jajnika w stopniu IIIC i IV według FIGO, u których po pierwotnym leczeniu chirurgicznym i chemioterapii uzyskano całkowitą remisję kliniczną, podawali pegylowaną liposomalną doksorubicynę w dawce 40 mg/m^2 co 4 tygodnie, łącznie 4 serie. Średni czas do progresji wyniósł w tej grupie chorych 15 miesięcy, a średni całkowity czas przeżycia — 31 miesięcy (47% chorych przeżyło 4 lata) [13].

Chemioterapia dootrzewnowa

Ten sposób podawania cytostatyków od dłuższego czasu jest przedmiotem zainteresowania w leczeniu chorych na raka jajnika, co wynika z lepszej farmakokinetyki leków w porównaniu z wlewami dożylnymi. W 3 badaniach III fazy z randomizacją (GOG 104, 114, 172) wykazano poprawę czasu przeżycia wolnego od progresji u chorych po operacjach optymalnie cytoredukcyjnych i dootrzewnowym podawaniu cisplatyny jako chemioterapii I rzutu [14–16]. Wyniki te były inspiracją do przeprowadzenia wielośrodkowego badania III fazy z randomizacją w ramach *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) u chorych po operacji doszczętej i chemioterapii I rzutu, u których w operacji *second look* stwierdzono całkowitą remisję patologiczną. Do badania zakwalifikowano 153 pacjentki. W jednej grupie podawano dootrzewnowo cisplaty-

nę w dawce 90 mg/m^2 co 3 tygodnie, łącznie 4 cykle, w drugiej pacjentki wyłącznie obserwowano. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były wymioty; u 82% chorych w stopniu 2 i powyżej, wzrost stężenia kreatyniny u 14% w stopniu 2 i powyżej, bóle w jamie brzusznej u 38% (stopień 1 do 2) oraz objawy neurotoksyczności u 15% chorych (stopień 2 i 3). Średni czas obserwacji wyniósł 8 lat. W tym czasie u 52% chorych wystąpiła wznowa, a 49% pacjentek zmarło. Współczynniki ryzyka dla przeżycia wolnego od progresji i całkowitego czasu przeżycia [z 95-procentowym przedziałem ufności (CI, *confidential interval*)] dla obu grup wyniosły odpowiednio 0,89 (0,59–1,33) i 0,82 (0,52–1,29). Nieco korzystniejsze wyniki leczenia konsolidacyjnego nie były jednak znamienne statystycznie. Dootrzewnowa terapia była źle akceptowana przez chore (a także personel) i związana z trudnościami i powikłaniami ze stosowaniem kateterów dootrzewnowych [17].

Interesujące badanie dotyczące konsolidacji z zastosowaniem dootrzewnowej chemioterapii w warunkach hipertermii przedstawili Gori i wsp. Badaną grupę stanowiło 29 chorych na raka jajnika w stopniach IIB i IIIC według FIGO, po operacjach doszczętnych i chemioterapii I rzutu (6 serii cisplatyny i cyklofosfamidu), u których w operacji *second look* klinicznie nie stwierdzono objawów choroby. Chore otrzymywały cisplatynę w roztworze soli fizjologicznej w dawce 100 mg/m^2 w czasie 60-minutowej perfuzji, roztwór podgrzano do temperatury $41\text{--}43^\circ\text{C}$. Grupę kontrolną stanowiły chore, które nie zgodziły się na tę terapię. W grupie pacjentek leczonych z zastosowaniem hipertermii odnotowano wyższy odsetek 5-letnich przeżyć oraz mniejszą liczbę nawrotów w porównaniu z grupą chorych wyłącznie obserwowanych, chociaż różnice nie były znamienne statystycznie [18].

Chemioterapia doustna

Doustne podawanie leków przeciwnowotworowych byłoby najprostszym i najłatwiejszym sposobem leczenia podtrzymującego, przy założeniu ich skuteczności, dobrej tolerancji i minimalnej toksyczności. Dotychczas przeprowadzono niewiele badań klinicznych i wyłącznie II fazy nad tolerancją doustnej chemioterapii. W badaniu SWOG chore na raka jajnika w III stopniu zaawansowania klinicznego według FIGO z całkowitą remisją kliniczną po leczeniu pierwotnym otrzymywały doustnie altretaminę (Hexalen) jako leczenie konsolidacyjne. Zakwalifikowano do leczenia 112 pacjentek, które doustnie stosowały altretaminę w dawce 260 mg/m^2 przez 14 dni co 4 tygodnie, łącznie 6 cykli w czasie 6 miesięcy. Oceniano efekt u 97 chorych, z których 58 (60%) zakończyło pełny cykl leczenia. U 22% chorych wystąpiły uboczne objawy 3 stopnia głównie w postaci nudności i wymio-

tów, neutropenii, zmęczenia, lęku i parestezji [19]. W kolejnym doniesieniu przedstawiono 6-letnie wyniki leczenia w tej grupie chorych. Średni czas przeżycia wolny od progresji wynosił w całej grupie 28 miesięcy (95% CI: 19–43), u chorych z optymalną pierwotną cytoredukcją — 45 miesięcy (95% CI: 27–48) i 17 miesięcy (95% CI: 12–26) po zabiegach suboptymalnych. Spośród badanych 43% chorych po optymalnych operacjach i 14% po suboptymalnych zabiegach żyje bez objawów choroby. Średni czas przeżycia po suboptymalnych operacjach wyniósł 39 miesięcy (95% CI: 19–51), natomiast dotychczas nie oceniono go u chorych po optymalnych zabiegach. W okresie obserwacji nie zanotowano poważniejszych działań niepożądanych. W konkluzji stwierdzono, że dostna konsolidacyjna terapia altretaminą była dobrze tolerowana i zwiększała czas wolny od progresji i całkowity czas przeżycia w ramach badania II fazy [20]. Z innych potencjalnie skutecznych leków mogących mieć zastosowanie w leczeniu podtrzymującym można wymienić tamoksyfen i talidomid, których pozytywny wpływ na przeżycia oceniano w niewielkich grupach chorych z nawrotem raka jajnika lub w zaawansowanych stadiach [21–24].

Chemioterapia wysokodawkowa z przeszczepem allogenicznym komórek szpiku

Istnieje bardzo mało doniesień dotyczących znaczenia tej formy leczenia konsolidacyjnego u chorych na raka jajnika. Legros i wsp. w grupie 19 chorych z całkowitą remisją mikroskopową, stwierdzoną w czasie operacji *second look* (po operacji pierwotnej i I rzucie chemioterapii), obserwowali 32,8% 5-letnich przeżyć bezobjawowych i 74,2% 5-letnich przeżyć całkowitych. W tej grupie chorych stosowano melfalan w dawce 140 mg/m² w 1. dniu i/lub karboplatynę w dawce 400 mg/m² z cyklofosfamidem w dawce 1,6 g/m² w dniach 1.–4. [25]. Jedyne badanie III fazy z randomizacją przeprowadzone w ramach grupy *Group d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens* (GINECO) dotyczyło 102 chorych na raka jajnika w III i IV stopniu według FIGO po leczeniu pierwotnym (chirurgicznym i chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny), u których w czasie operacji *second look* nie stwierdzono mikroskopowych zmian nowotworowych lub pozostawione ogniska nie przekraczały 2 cm wielkości. W jednej grupie pacjentki otrzymywały leczenie konsolidacyjne w postaci wysokodawkowanej chemioterapii: karboplatynę w dawce 400 mg/m² i cyklofosfamid w dawce 1500 mg/m² w dniach 1.–4. z przeszczepem komórek macierzystych szpiku. W drugiej grupie stosowano konwencjonalną chemioterapię zawierającą karboplatynę w dawce 300 mg/m² i cyklofosfamid w dawce 500 mg/m² podawane co 3 tygodnie, w sumie 3 cykle. Podczas 36 miesięcy ob-

serwacji średni czas przeżycia bez wznowy był znacznie statystycznie dłuższy ($p = 0,005$) w grupie chorych leczonych wysokimi dawkami cytostatyków, a w analizie wielocechowej chemioterapia wysokodawkowana była jednym z niezależnych korzystnych czynników prognostycznych w odniesieniu do wystąpienia nawrotu ($p = 0,02$) [26]. Jednak późniejsza analiza z 2004 roku (po 3 latach) nie potwierdziła poprzednich wyników. Po średnio 60 miesiącach obserwacji u 94 badanych stwierdzono nawrót choroby, a 63 chore zmarły. Nie odnotowano różnic statystycznie w obu grupach zarówno pod względem całkowitego czasu przeżycia, jak i przeżyć do wystąpienia progresji [27].

Radioterapia konsolidacyjna

Terapia z zastosowaniem napromieniania całej jamy brzusznej ma długą historię w leczeniu chorych na raka jajnika. Wprowadzenie chemioterapii opartej na związkach platyny znacznie ograniczyło wskazania do radioterapii. W 1993 roku Thomas ocenił rolę radioterapii jamy brzusznej u 713 chorych w zaawansowanych stopniach choroby, włączonych do 28 badań klinicznych, jako leczenia konsolidacyjnego lub ratującego (po operacjach i chemioterapii I rzutu). Wyniki były bardzo trudne do interpretacji ze względu na brak odpowiedniej randomizacji, małe i niejednorodne grupy pacjentek i różne techniki napromieniania. Najważniejszym czynnikiem prognostycznym dla przeżyć okazała się obecność resztkowych zmian nowotworowych. U chorych bez tych zmian przeżycia wynosiły 76%, z patologiczną remisją lub makroskopową poniżej 5 mm — 49% i tylko 17% przy obecności większych zmian [28]. W ostatnich latach po udoskonaleniu technik radioterapii nastąpiło ponowne zainteresowanie tą metodą leczenia. Do prospektywnego badania z randomizacją *Swedish-Norwegian Ovarian Cancer Study Group* z 2003 roku zakwalifikowano 172 chore z rakiem jajnika w III stopniu zaawansowania według FIGO po pierwotnym leczeniu chirurgicznym i chemioterapii składającej się z 4 cykli cisplatyny w dawce 50 mg/m² i doksorubicyny w dawce 50 mg/m² (lub epirubicyny w dawce 60 mg/m²). Chore, u których w operacji *second look* nie stwierdzono mikroskopowych ognisk nowotworu ($n = 98$), losowo przydzielano do 3 grup. W pierwszej grupie stosowano dodatkowe 6 cykli chemioterapii składającej się z cisplatyny i doksorubicyny/epirubicyny w takich samych dawkach jak poprzednio. W drugiej grupie przeprowadzano napromienianie całej jamy brzusznej, trzecią natomiast stanowiły pacjentki poddane wyłącznie obserwacji. W grupie 74 chorych z przetrwałą mikroskopowo chorobą zastosowano chemioterapię lub radioterapię. U chorych z całkowitą patologiczną remisją stwierdzono 5-letni okres przeżycia wolnego od nawrotu u 56,3% pacjentek napromienianych i 36,0% oraz 35,5%

odpowiednio dla chorych leczonych chemicznie i wyłącznie obserwowanych ($p = 0,034$). Nie zanotowano natomiast różnic w zakresie przeżyć całkowitych. W grupie chorych z mikroskopowo przetrwałą chorobą nie wykazano różnic w obu tych rodzajach przeżyć [29]. Jedną z krytycznych uwag dotyczących badania był fakt niestosowania taksoidów. Debby i wsp. u 32 chorych z całkowitą patologiczną remisją po zabiegu chirurgicznym i chemioterapii opartej na związkach platyny po 3–4 tygodniach od operacji *second look* zastosowali jednorazowe napromienianie całej jamy brzusznej w dawce 800 cGy. Pięcioletnie przeżycia wyniosły 78,7%, a 10-letnie — 63,3% [30]. W *Princess Margaret Hospital* w Toronto u 29 chorych po operacji i chemioterapii opartej na cisplatynie z całkowitą remisją makroskopową zastosowano radioterapię jamy brzusznej. Czteroletnie całkowite przeżycia wyniosły 92%, a bezobjawowe — 57% [31]. Dusenbery i wsp. analizowali 5 kontrolowanych i randomizowanych badań porównujących radioterapię i chemioterapię jako leczenie konsolidacyjne. W 2 badaniach wykazano lepsze wyniki napromieniania, w 1 — chemioterapii, a w 2 nie wykazano różnic między oboma rodzajami leczenia [32]. W 2006 roku Petit i wsp. z 5 ośrodków francuskich opublikowali wyniki odległych przeżyć u 106 chorych na raka jajnika w III stopniu zaawansowania według FIGO po operacjach cytoredukcyjnych i chemioterapii opartej na cisplatynie, u których w operacji *second look* stwierdzono albo całkowitą remisję mikroskopową, albo ogniska przetrwałego nowotworu mniejsze od 1 cm. Średni czas obserwacji wynosił 14 lat. Całkowite 5-letnie przeżycia wyniosły 53%, a 10-letnie — 36%. Radioterapię przerwano u 11 chorych z powodu objawów toksycznych, u 21 wystąpiły objawy późnego odczynu popromiennego ze strony jelit, 4 chore zmarły z tego powodu [33]. Z niepublikowanych badań w Centrum Onkologii w Krakowie wynika, że spośród 20 chorych (18 pacjentek z rakiem jajnika w stopniu III wg FIGO, 1 badana w stopniu Ic oraz 1 chora w stopniu IIc) po operacji pierwotnej, chemioterapii opartej na związkach platyny i paklitakselu i operacji *second look* z całkowitą remisją makroskopową 13 chorych żyje do 41 miesięcy po radioterapii całej jamy brzusznej. Z powyższych danych wynika, że radioterapia może mieć pozytywny wpływ na przeżycia w nielicznej grupie chorych z całkowitą remisją patologiczną lub z chorobą minimalną makroskopowo.

Dootrzewnowe infuzje radioaktywnego fosforu ^{32}P

Tylko w nielicznych badaniach bez randomizacji wykazano nieznaczny wpływ na wydłużenie czasu wolnego od progresji i całkowitego czasu przeżycia u chorych otrzymujących dootrzewnowo fosfor ^{32}P [34]. W kolejnych dwóch badaniach z randomizacją nie wykazano żadnej

korzyści ze stosowania fosforu radioaktywnego jako leczenia konsolidacyjnego, odnotowano natomiast znaczący wzrost powikłań jelitowych [35, 36]. W badaniu *Gynecologic Oncology Group* oceniano dużą grupę obejmującą 202 chore na raka jajnika w III stopniu zaawansowania według FIGO. Pacjentki z całkowitą mikroskopową remisją w operacji sprawdzającej losowo przydzielano do dwóch grup. W jednej 104 chore otrzymały 15 mCi fosforu ^{32}P dootrzewnowo, w drugiej pacjentki wyłącznie obserwowano. Podczas 63-miesięcznej obserwacji 5-letni odsetek przeżyć bezobjawowych wyniósł 42% w grupie chorych otrzymujących fosfor i 36% w grupie kontrolnej ($p = 0,27$). Nie odnotowano również istotnych różnic pod względem całkowitego czasu przeżyć. Objawy toksyczne ze strony przewodu pokarmowego wykazano u 15% chorych leczonych dootrzewnowo [37]. W konkluzji stwierdzono, że leczenie konsolidacyjne z zastosowaniem fosforu ^{32}P jest nieefektywne.

Terapie biologiczne

Postępy w naukach medycznych i biologicznych i odkrycie wielu nowych mechanizmów nowotworzenia i czynników mających hamujący wpływ na te zjawiska były przesłankami do zastosowania odkrytych substancji w terapii konsolidacyjnej. Zarówno interferon alfa, jak i inhibitory metaloproteinaz (MMP, *metalloproteinases*) działające antyangiogennie i zmniejszające ryzyko powstawania przerzutów były dobrze tolerowane, ale nie wpływały na wyniki leczenia u chorych na raka jajnika [38, 39]. Immunoterapia w postaci przeciwciał monoklonalnych wydaje się idealną formą leczenia konsolidacyjnego u chorych z resztkową chorobą nowotworową. W badaniu II fazy z randomizacją u 67 chorych po pierwotnej optymalnej operacji (resztkowe ogniska nowotworu poniżej 2 cm), chemioterapii I rzutu i operacji *second look* z całkowitą makroskopową remisją zastosowano w jednej grupie przeciwciało monoklonalne przeciwko antygenowi CA125 (oregovamab, Ovarex) dożylnie w tygodniach: 0., 4. i 8., a następnie, co 3 miesiące do 2 lat lub do wystąpienia wznowy, natomiast w drugiej grupie stosowano placebo. Wyniki wykazały trend w wydłużeniu czasu wolnego od progresji w grupie chorych otrzymujących oregovamab, wyniósł on 24 miesiące, podczas gdy w grupie chorych otrzymujących placebo — 10,8 miesiąca ($p = 0,06$), jednak różnica nie była znamienna statystycznie. Lek był bardzo dobrze tolerowany [40]. Kolejną próbą celowanego leczenia konsolidacyjnego było wykorzystanie metody radioimmunoterapii przez zastosowanie mysiego przeciwciała monoklonalnego (muHMFG1) z dołączonym pierwiastkiem ^{90}Y (Itr 90) przeciwko antygenowi MUC1, który wykazuje nadekspresję u 90% raków gruczołowych, w tym w raku jajnika. Itr (^{90}Y) emituje promieniowanie β

o energii $E = 2,3$ MeV, zasięgu 5 mm w tkance i czasie połowicznego rozpadu $T_{1/2}$ wynoszącym 8 dni. W wielośrodowym badaniu III fazy z randomizacją uczestniczyły 447 chore na raka jajnika w stopniach Ic–IV według klasyfikacji FIGO, po operacji pierwotnej, chemioterapii i operacji *second look* ze stwierdzoną całkowitą remisją kliniczną. W grupie 224 chorych, u których zastosowano pojedyncze podanie ^{90}Y -muHMFG1 (25 mg; dawka 666 MBq/m²) w średnim czasie obserwacji wynoszącym 3,5 roku 70 chorych zmarło, podczas gdy w grupie 223 pacjentek wyłącznie obserwowanych zmarło 61 chorych. W obu grupach nie stwierdzono różnic w zakresie czasu do wystąpienia wznowy. U chorych, u których podawano itr, zanotowano toksyczność hematologiczną, bóle stawowe i mięśniowe [41, 42].

Podsumowanie

Leczenie chorych na raka jajnika pozostaje nadal problemem niezwykle złożonym. Mimo niewątpliwych postępów w chirurgii i chemioterapii I rzutu po leczeniu operacyjnym u większości chorych stwierdza się wznowę nowotworu będącą w następstwie przyczyną zgonu. Rak jajnika stał się obecnie w większości przypadków chorobą przewlekłą, ale nadal nieuleczalną. Dlatego bardzo ważne jest zidentyfikowanie tych chorych, u których leczenie konsolidacyjne może przedłużyć czas przeżycia do wystąpienia nawrotu choroby, ale przede wszystkim przedłużyć czas całkowitego przeżycia. Dotychczasowe wyniki wielu badań nie są optymistyczne. Mimo że obejmowały większość metod leczenia, jak chemioterapię dożylną związkami platyny, paklitaksem, wlewy innych chemioterapeutyków, chemioterapię dootrzewnową, chemioterapię doustną, chemioterapię wysokodawkową z przeszczepem allogenicznym komórek szpiku, radioterapię jamy brzusznej ze źródeł zewnętrznych, dootrzewnowe infuzje fosforu ^{32}P oraz stosowanie różnego rodzaju tak zwanych terapii biologicznych (głównie przeciwciał monoklonalnych) nie stwierdzono ich ewidentnej skuteczności klinicznej. Trwają badania nad chemoprewencją (tamoksyfen, inhibitory cyklooksygenazy COX-2, fentridina), przedłużeniem czasu do wystąpienia nawrotu oraz skutecznością biologicznych form leczenia konsolidacyjnego (substancje antyangiopoetyczne, inhibitory kinazy tyrozynowej, inhibitory cyklooksygenazy COX-2, szczepionki przeciwnowotworowe).

Piśmiennictwo

- Lambert H.E., Rustin G.J., Gregory W.M. i wsp. A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. A North Thames Ovary Group Study. *Ann. Oncol.* 1997; 8: 327–333.
- Hakes T.B., Chalas E., Hoskins W.J. i wsp. Randomized prospective trial of 5 versus 10 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 1992; 45: 284–289.
- Bertelsen K., Jakobsen A., Stroyer J. i wsp. A prospective randomized comparison of 6 and 12 cycles of cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatin in advanced epithelial ovarian cancer: a Danish Ovarian Study Group trial (DACOVA). *Gynecol. Oncol.* 1993; 49: 30–36.
- Rohl J., Kushner D., Markman M. Chronic administration of single-agent paclitaxel in gynecologic malignancies. *Gynecol. Oncol.* 2001; 81: 201–205.
- Eitabbakh G.H., Piver M.S., Hempling R.E. i wsp. Prolonged disease-free survival by maintenance chemotherapy among patients with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 1998; 71: 190–195.
- Markman M., Liu P.Y., Wilczynski S. i wsp. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2460–2465.
- Markman M., Liu P., Wilczynski S. i wsp. Survival of ovarian cancer patients treated on SWOG9701/GOG178: 12 versus 3 cycles of monthly single-agent paclitaxel following attainment of a clinically-defined complete response to platinum. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2006; 24: 257s. (Abstract 5005).
- Pecorelli S., Odicino F., Favalli G. Consolidation therapies revisited: weekly paclitaxel. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2003; 13 (supl. 2): 208–211.
- Lee S.J., Lee J.W., Min J.A. i wsp. A pilot study of three-cycle consolidation chemotherapy with paclitaxel and platinum in epithelial ovarian cancer patients with clinical complete response after paclitaxel and platinum chemotherapy. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2006; 16: 95–100.
- Nicoletto M.O., Tumolo S., Falci C. i wsp. A randomized study of epithelial ovarian cancer: is chemotherapy useful after complete remission? *Int. J. Med. Sci.* 2004; 1: 116–125.
- Bolis G., Danese S., Tateo S. i wsp. Epidoxorubicin versus no treatment as consolidation therapy in advanced ovarian cancer: results from a phase II study. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2006; 16 (supl. 1): 74–78.
- De Placido S., Scambia G., Di Vagno G. i wsp. Topotecan compared with no therapy after response to surgery and carboplatin/paclitaxel in patients with ovarian cancer: Multicenter Italian trials in ovarian cancer (MITO-1) randomized study. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2635–2642.
- Rocconi R.P., Straughn J.M. Jr. i wsp. Pegylated liposomal doxorubicin consolidation therapy after platinum/paclitaxel-based chemotherapy for suboptimally debulked, advanced-stage epithelial ovarian cancer patients. *Oncologist* 2006; 11: 336–341.
- Alberts D.S., Liu P.Y., Hannigan E.V. i wsp. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1950–1955.
- Markman M., Bundy B.N., Alberts D.S. i wsp. 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.
- Walker J.L., Armstrong D., Bundy B. Intraperitoneal Catheter Outcomes on GOG 172: Randomized Trial of IV vs IP Chemotherapy in Optimal Ovarian Cancer. Presented at the Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists (SGO); San Diego, CA; Feb 4–9, 2004.
- Piccart M.J., Floquet A., Scarfone G. i wsp. Intraperitoneal cisplatin versus no further treatment: 8-year results of EORTC 55875, a randomized phase III study in ovarian cancer patients with a pathologically complete remission after platinum-based intravenous chemotherapy. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2003; 13 (supl. 2): 196–203.
- Gori J., Castano R., Toziano M. i wsp. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2005; 15: 233–239.
- Rothenberg M.L., Liu P.Y., Wilczynski S. i wsp. Phase II trial of oral altretamine for consolidation of clinical complete remission

- in women with stage III epithelial ovarian cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG-9326). *Gynecol. Oncol.* 2001; 82: 317–322.
20. Alberts D.S., Jiang C., Liu P.Y. i wsp. Long-term follow-up of a phase II trial of oral altretamine for consolidation of clinical complete remission in women with stage III epithelial ovarian cancer in the Southwest Oncology Group. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2004; 14: 224–228.
 21. Hatch K.D., Beecham J.B., Blessing J.A. i wsp. Responsiveness of patients with advanced ovarian carcinoma to tamoxifen. A Gynecologic Oncology Group study of second-line therapy in 105 patients. *Cancer* 1991; 68: 269–271.
 22. Markman M., Webster K., Zanotti K. i wsp. Use of tamoxifen in asymptomatic patients with recurrent small-volume ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2004; 93: 390–393.
 23. Abramson N., Stokes P.K., Luke M. i wsp. Ovarian and papillary-serous peritoneal carcinoma: pilot study with thalidomide. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1147–1149.
 24. Chan J.K., Manuel M.R., Ciaravino G. i wsp. Safety and efficacy of thalidomide in recurrent epithelial ovarian and peritoneal carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2006; 103: 919–923.
 25. Legros M., Dauplat J., Flenerly J. i wsp. High-dose chemotherapy with hematopoietic rescue in patients with stage III to IV ovarian cancer: long-term results. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 1302–1308.
 26. Cure H., Battista C., Guastalla J. i wsp. Phase III randomized trial of high-dose chemotherapy (HDC) and peripheral blood stem cell (PBSC) support as consolidation therapy for patients (pts) with responsive low-burden advanced ovarian cancer (AOC): preliminary results of a GINECO/FNCLCC/SFGM-TC study. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2001; 20: 204a (Abstract 815).
 27. Cure H., Battista C., Guastalla J.P. i wsp. Phase III randomized trial of high-dose chemotherapy (HDC) and peripheral blood stem cell (PBSC) support as consolidation in patients (pts) with advanced ovarian cancer (AOC): 5-year follow-up of a GINECO/FNCLCC/SFGMTC study. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2004; 23: 449 (Abstract 5006).
 28. Thomas G. Is there a role for consolidation or salvage radiotherapy after chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer? *Gynecol. Oncol.* 2005; 96: 307–313.
 29. Sorbe B., on behalf of the Swedish-Norwegian Ovarian Cancer Study Group. Consolidation treatment of advanced (FIGO stage III) ovarian carcinoma in complete surgical remission after induction chemotherapy: a randomized, controlled, clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy, and no further treatment. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2003; 13: 278–286.
 30. Debby A., Levy H., Hayat T. i wsp. Whole-abdomen, single-dose consolidation radiotherapy in patients with pathologically confirmed complete remission of advanced ovarian epithelial carcinoma: a long-term survival analysis. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2004; 14: 794–798.
 31. Dinniwel R., Lock M., Pintilie M. i wsp. Consolidative Abdomino-pelvic Radiotherapy After Surgery and Carboplatin/Paclitaxel Chemotherapy for Epithelial Ovarian Cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2005; 62: 104–110.
 32. Dusenbery K.E., Bellaris E.E., Potish R.A. i wsp. Twenty-five year outcome of sequential abdominal radiotherapy and melphalan: implications for future management of epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol. Oncol.* 2005; 96: 307–313.
 33. Petit T., Velten M., d'Hombres A. i wsp. Long-term survival of 106 stage III ovarian cancer patients with minimal residual disease after second-look laparotomy and consolidation radiotherapy. *Gynecol. Oncol.* 2007; 104: 104–108.
 34. Rogers L., Varia M., Halle J. i wsp. 32P following negative second-look laparotomy for epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 1993; 50: 141–146.
 35. Vergote I.B., Winderen M., De Vos L.N. i wsp. Intraperitoneal radioactive phosphorus therapy in ovarian carcinoma. Analysis of 313 patients treated primarily or at second-look laparotomy. *Cancer* 1993; 71: 2250–2260.
 36. Varia M.A., Stehman F.B., Bundy B.N. i wsp. Intraperitoneal radioactive phosphorus (³²P) versus observation after negative second-look laparotomy for stage III ovarian carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2849–2855.
 37. Varia M.A., Stehman F.B., Bundy B.N. i wsp. Intraperitoneal radioactive phosphorus (³²P) versus observation after negative second-look laparotomy for stage III ovarian carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2849–2855.
 38. Hall G.D., Brown J.M., Coleman R.E. i wsp. Maintenance treatment with interferon for advanced ovarian cancer: results of the Northern and Yorkshire gynaecology group randomised phase III study. *Br. J. Cancer* 2004; 91: 621–626.
 39. Hirte H.W., Vergote I.B., Jeffrey J.R. i wsp. An International Multi-centre phase III study of BAY 12-9566 (BAY) versus placebo in patients (pts) with advanced ovarian cancer (OVCA) responsive to primary surgery/paclitaxel + platinum containing chemotherapy (CT). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2001; 20: 211a (Abstract 843).
 40. Berek J.S., Taylor P.T., Gordon A. i wsp. Randomized, placebo-controlled study of oregovomab for consolidation of clinical remission in patients with advanced ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3507–3516.
 41. Verheijen R.H., Massuger L.F., Benigno B.B. i wsp. Phase III trial of intraperitoneal therapy with yttrium-90-labeled HMFG1 murine monoclonal antibody in patients with epithelial ovarian cancer after a surgically defined complete remission. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 571–579.
 42. Markowska J., Mądry R., Kierzkowski J. i wsp. Zastosowanie radioimmunoterapii u chorych na raka jajnika w fazie całkowitej remisji klinicznej po I rzutowym leczeniu chemicznym potwierdzonym operacją typu second look. *Gin. Pol.* 2003; 74: 799–804.