

Helena Barbara Zobec Logar

Obsevanje pri raku jajčnikov

UVOD

Rak jajčnikov najpogosteje prizadene ženske v rodni dobi in ima med vsemi ginekološkimi raki največjo smrtnost. Večinoma se bolezen odkrije v napredovalem stadiju. Najpomembnejšo vlogo pri zdravljenju raka jajčnikov imata kirurško in sistemsko zdravljenje. V preteklosti je imelo obsevanje pomembnejšo vlogo, z uporabo novejših citostatikov pa se njegova vloga zmanjšuje. Rak jajčnikov je bolezen, ki je dobro občutljiva na sistemsko zdravljenje, na žalost pa se bolezen v visokem odstotku (približno v 50-70%) ponovi (1, 2). Z vsako ponovitvijo bolezni se uspešnost sistemskega zdravljenja zmanjšuje. Tako se obsevanje večinoma uporablja v zdravljenju napredovale bolezni, ko sta kirurško oziroma sistemsko zdravljenje izčrpana.

Obsevanje pri raku jajčnikov lahko razdelimo na dopolnilno (adjuvantno) obsevanje v sklopu primarnega zdravljenja raka jajčnikov, reševalno obsevanje ostanka bolezni (po primarnem zdravljenju ali ob ponovitvi bolezni) in paliativno obsevanje pri razširjenem raku jajčnikov.

DOPOLNILNO (ADJUVANTNO) OBSEVANJE

Rak jajčnikov sodi med tumorje, ki so občutljivi na obsevanje. V preteklosti je bilo obsevanje vključeno v primarno zdravljenje raka jajčnikov. V 50. letih prejšnjega stoletja je bilo obsevanje celega trebuha (abdominalna kopel) priključeno operativnemu zdravljenju (3). Obsevanje z abdominalno kopeljo se je pokazalo kot uspešno pri bolnicah z nizkim stadijem bolezni in minimalnim ostankom po operaciji. Tudi v naših smernicah za zdravljenje raka jajčnikov iz leta 2002 je bila podana možnost uporabe abdominalne kopeli v primeru mikroskopskega ostanka bolezni po operaciji in kontraindikacijah za sistemsko zdravljenje (4).

Z uporabo novih citostatikov z manjšo toksičnostjo in visokim odstotkom odgovorov na zdravljenje, se je uporaba obsevanja v primarnem zdravljenju praktično povsem opustila. Kljub temu je bilo na tem področju objavljenih nekaj zanimivih raziskav, podrobneje sta predstavljeni dve raziskavi (5, 6).

Sorbe je s sodelavci objavil prospektivno randomizirano raziskavo zdravljenja napredovalega raka jajčnikov stadija FIGO III pri 172 bolnicah, ki so po operaciji in uvodni kemoterapiji v primeru popolnega odgovora ali mikroskopskega ostanka bolezni,

prejele bodisi konsolidacijsko obsevanje celega trebuha ali pa nadaljevale zdravljenje s kemoterapijo. V primeru kompletne remisije brez mikroskopskega ostanka bolezni je bila statistično značilna razlika v preživetju brez ponovitve bolezni ("progression free survival"-PFS) boljša v obsevalni roki, v primeru mikroskopskega ostanka pa razlike v PFS med obema rokama ni bilo. V skupini bolnic, ki je prejela dodatno zdravljenje z obsevanjem, je bilo manj ponovitev bolezni in trend k podaljšanju celokupnega preživetja ($p=0.084$), a več zapletov zaradi zdravljenja (5). Z novejšimi tehnikami obsevanja (intenzitetno modulirajoče obsevanje-IMRT) je število teh zapletov manjše.

Na podlagi rezultatov te raziskave se poraja vprašanje ali lahko z dodatnim obsevanjem pri bolnicah z napredovalim rakom jajčnika (FIGO III) brez mikroskopskega ostanka po primarnem zdravljenju, zmanjšamo možnost za ponovitev bolezni in s tem vplivamo na preživetje. V teku je raziskava faze II OVAR-IMRT-02, ki vključuje bolnice z napredovalim rakom jajčnika stadija FIGO III (6). Kljub agresivnemu zdravljenju z operacijo in kemoterapijo se bolezen v tem stadiju pogosto ponovi prej kot v dveh letih. Zato ostaja 5-letno preživetje nizko (20-25%) (7-9). V tej raziskavi se bolnicam brez mikroskopskega ostanka po zaključenem primarnem zdravljenju priključi obsevanje (abdominalna kopel v skupni dozi 30 Gy, 1.5 Gy na frakcijo). Primarni cilj raziskave je toksičnost z uporabo IMRT obsevanja, sekundarni cilj pa vpliv na ponovitev bolezni in celokupno preživetje (6).

REŠEVALNO OBSEVANJE

Z lokaliziranim ostankom bolezni se lahko srečujemo v sklopu primarnega zdravljenja (ostanek po primarni kirurgiji in kemoterapiji) in pri ponovitvi bolezni, ko operativni poseg ni izvedljiv ali pa je po operaciji recidiva prisoten ostanek tumorja (nepopolna sekundarna citoredukcija). Pri ponovitvi bolezni je učinkovitost systemskega zdravljenja manjša. V primeru razvoja odpornosti na preparate platine, je število odgovorov na zdravljenje le še 10-20%. Dodatek reševalnega obsevanja (angl. salvage radiotherapy) na lokaliziran ostanek bolezni vpliva na boljše lokoregionalno kontrolo bolezni, verjetno tudi na boljše preživetje (10, 11). Ker je ostanek bolezni omejen, se lahko obseva z višjo dozo, ki lahko uniči tudi bolj odporne tumorske celice (Slika 1). V raziskavi Yahara et al., so bile vključene bolnice z lokalizirano ponovitvijo bolezni. Srednja doza na tumor ($\alpha/\beta=10$) je bila pri večini bolnic 60 Gy, stranski učinki pa blagi do zmerni (brez G3 toksičnosti).

Pri raku jajčnikov je pogosto mesto ponovitve in ostanka bolezni celotna trebušna votlina. Ker ostanek bolezni ni omejen, obsevanje z višjo celokupno dozo na celotno trebušno votlino in organe, ki se nahajajo v njej, zaradi toksičnosti takšnega zdravljenja ni izvedljivo. Obsevanje celotne trebušne votline je možno le do določene doze, običajno do celokupne doze 25-30 Gy, z nižjo dozo na frakcijo. Prav tako iz do sedaj objavljenih študij ni povsem jasno razvidna indikacija za uporabo abdominalne kopeli, saj so jo uporabljali tako pri bolnicah brez ostanka kot konsolidacijsko zdravljenje, kot pri tistih z

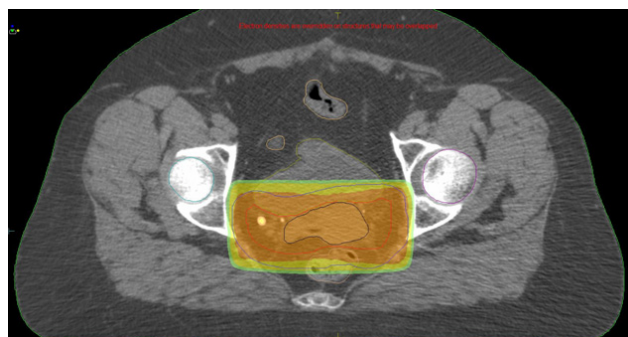
mikroskopskim ali makroskopskim ostankom bolezni, ne glede na to, da je doza, ki jo lahko prejme trebušna votlina in v njej ležeči organi ves čas enaka (3, 4, 5, 6, 12). Uporabo abdominalne kopeli z IMRT tehniko obsevanja pri ponovitvi bolezni je opisal Shetty v raziskavi faze II (12). Osem bolnic, ki sem jim je bolezen ponovila, je bilo zdravljenih z operacijo in kemoterapijo, temu pa je bilo priključeno obsevanje celega trebuha. Vključene so bile tako bolnice z majhnim ostankom po operaciji, kot tudi tiste, kjer odstranitev tumorja ni bila izvedljiva. Vse bolnice, ne glede na velikost ostanka, so prejele dozo 25 Gy, 1,5 Gy na frakcijo na celotno trebušno votlino in dodatek ("simultani boost") na medenico do 45 Gy, 1,8 Gy na frakcijo. Po srednjem času spremljanja 15-ih mesecev se je bolezen ponovila pri treh bolnicah, najizrazitejši so bili hematološki stranski učinki (G3 in G4) pri treh bolnicah (12).

PALIATIVNO OBSEVANJE

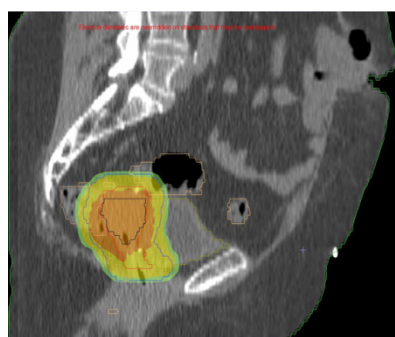
S tovrstnim obsevanjem imamo veliko izkušenj. Več raziskav potrjuje učinkovitost paliativnih doz obsevanja pri lajšanju simptomov, kot so na primer: bolečina, krvavitev iz nožnice, dispneja zaradi pritiska povečanih mediastinalnih bezgavk, lajšanje simptomov zaradi možganskih zasevkov, ipd. (Slika 2) (13-17). Celokupne doze obsevanja, ki se jih uporablja pri paliativnem obsevanju so nižje, ob višji dozi na posamično frakcijo obsevanja, odgovor pa se doseže v 70% ali več. V raziskavi Choan et al. je bila potrjena učinkovitost obsevanja pri zaustavljanju krvavitve v 88%, pri zmanjšanju bolečine pa v 65% (13).

ZAKLJUČEK

Pri primarnem zdravljenju raka jajčnikov z operacijo in kemoterapijo, zaenkrat ni trdnih dokazov o učinkovitosti dopolnilnega (adjuvantnega) obsevanja. Z reševalnim obsevanjem v primeru lokaliziranega ostanka bolezni izboljšamo lokalno kontrolo bolezni, morda tudi preživetje, a le v primeru obsevanja z višjo dozo. Paliativno obsevanje učinkovito zmanjšuje simptome kot sta krvavitev in bolečina.

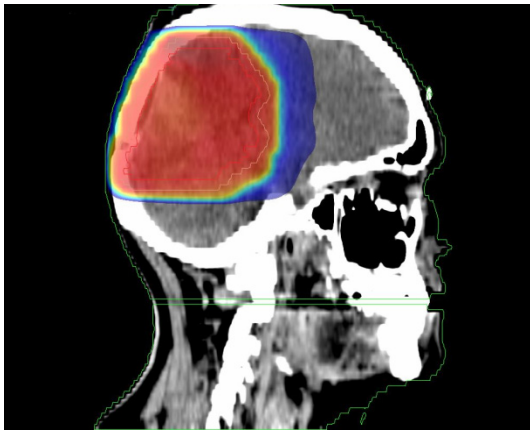


a)



b)

Slika 1. Obsevanje ostanka v slepem koncu nožnice z IMRT tehniko (a - transverzalna slika in b - sagitalna slika obsevalnega polja)



Slika 2. Paliativno obsevanje glave po operaciji možganskega zasevka

LITERATURA

1. Burke TW, Morris M. Secondary cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994; 21:167–78.
2. Gadducci A, Cosio S. Surveillance of patients after initial treatment of ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;71(1):43-52.
3. Dembo AJ, Bush RS, Beale FA, Bean HA, Pringle JF, Sturgeon J, et al. Improved survival following abdominopelvic irradiation in patients with a completed pelvic operation. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134, 793-800.
4. Stržinar V, Baškovič M, Bebar S, Cerar O, Fras AP, Koritnik K, et al. Ginekološki malignomi, Doktrina zdravljenja ginekoloških malignomov na Onkološkem inštitutu in Univerzitetni ginekološki kliniki. 3. revidirana izd. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2002.
5. Sorbe B. 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: 278-86.
6. Rochet N, Kieser M, Sterzing F, Krause S, Lindel K, Harms W, et al. Phase II study evaluating consolidation whole abdominal intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with advanced ovarian cancer stage FIGO III - The OVAR-IMRT-02 Study. *BMC Cancer* 2011; 28:11:41.
7. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ: Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002, 20:1248-1259.

7. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ: Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002, 20:1248-1259.
8. Cannistra SA, Bast RC Jr, Berek JS, Bookman MA, Crum CP, DePriest PD, et al: Progress in the management of gynecologic cancer: consensus summary statement. *J Clin Oncol* 2003, 21:129-132.
9. Lambert HE, Gregory WM, Nelstrop AE, Rustin GJ: Long-term survival in 463 women treated with platinum analogs for advanced epithelial carcinoma of the ovary: life expectancy compared to women of an age- matched normal population. *Int J Gynecol Cancer* 2004, 14:772-778.
10. Yahara K, Ohguri T, Imada H, Yamaguchi S, Kawagoe T, Matsuura Y, et al. Epithelial ovarian cancer: definitive radiotherapy for limited recurrence after complete remission had been achieved with aggressive front-line therapy. *J Radiat Res* 2013; 54, 322-9.
11. Brown AP, Jhingran A, Klopp AH, Schmeler KM, Ramirez PT, Eifel PJ. Involved-field radiation therapy for locoregionally recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 130, 300-5.
12. Shetty UM, Shankar S, Engineer R, Chopra S, Gupta S, Maheshwari A, et al. Image-guided intensity-modulated whole abdominal radiation therapy in relapsed epithelial ovarian cancers: A feasibility study. *J Can Res Ther* 2013; 9: 17-21.
13. Choan E, Quon M, Gallant V, Samant R. Effective palliative radiotherapy for symptomatic recurrent or residual ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 204-209.
14. Firat S, Erickson B. Selective irradiation for the treatment of recurrent ovarian carcinoma involving the vagina or rectum. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 213-220.
15. Corn BW, Lanciano RM, Boente M, Hunter WM, Ladazack J, Ozols RF. Recurrent ovarian cancer. Effective radiotherapeutic palliation after chemotherapy failure. *Cancer* 1994; 74: 2979-2983.
16. Tinger A, Waldron T, Peluso N, Katin MJ, Dosoretz DE, Blitzer PH, et al. Effective palliative radiation therapy in advanced and recurrent ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 1256-1263.
17. Teckie S, Makker V, Tabar V, Alektiar K, Aghajanian C, Hensley M, et al. Radiation therapy for epithelial ovarian cancer brain metastases: clinical outcomes and predictors of survival. *Radiat Oncol* 2013; 8: 36.