

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA JAJČNIKOV

Olga Cerar

V obdobju 2001–2005 je bilo v Sloveniji več kot 80 % primerov raka jajčnikov obravnavano tudi s sistemskim zdravljenjem. In čeprav je rak jajčnikov tretji najpogostejši ginekološki rak, je med njimi žal še vedno na prvem mestu po umrljivosti (1).

Podatki iz sveta in tudi naši objavljeni podatki kažejo, da se relativno preživetje bolnic z rakom jajčnika vendarle boljša: v zadnjih 15 letih se je 5-letno relativno preživetje popravilo za 10 %, k čemur je poleg boljše kirurgije vsekakor prispevalo tudi sistemsko zdravljenje, predvsem uvedba taksanov v multimodalno zdravljenje raka jajčnikov (2).

Po danes veljavnih smernicah za zdravljenje epiteljskega raka jajčnikov v Sloveniji in razvitem svetu le malo bolnic s stadijem FIGO I.A in B (dobro diferencirani epiteljski tumorji) ne potrebuje sistemskega zdravljenja, vse ostale pa naj bi po optimalnem kirurškem zdravljenju prejemale tudi sistemske citostatike.

Kljub opaznemu napredku pa seveda z rezultati zdravljenja raka jajčnikov nismo zadovoljni. Mediana preživetja – samo 3 leta, srednji čas do ponovitve bolezni – 15 mesecev, od nas zahtevata, da poskušamo z novimi spoznanji – izboljšano kirurgijo, boljšo kemoterapijo in uporabo novih zdravil v zdravljenju – rezultate izboljšati. Ocenjujemo, da smo na dobri poti, saj približno 30 % naših bolnic že zdaj preživi več kot 10 let, kar je že mera za dolgo preživetje.

Za prvo zdravljenje raka jajčnikov še vedno velja »zlati« standard: po operaciji kombinacija dveh citostatikov – preparati platine in taksani, najpogosteje paklitaksel + karboplatin.

Leta 2008 so bili objavljeni izsledki raziskave EORTC po protokolu 55971. Potrdili so, da je pri inoperabilnih rakah jajčnikov smiselno najprej sistemsko zdravljenje in nato operacija (kar je bila tudi naša praksa), saj se tako zagotovijo optimalni kirurški rezultati, zmanjša pooperacijska morbiditeta in izboljša življenje teh bolnic (4).

V svetu so poskušali že na več načinov izboljšati rezultate zdravljenja. Med drugim so standardnemu dvojčku dodali tretji citostatik, vendar kombinacije treh niso dosegale boljših rezultatov kot tako imenovani »zlati« standard paklitaksel in karboplatin (5).

Nekatere raziskave so nakazovale, da je mogoče po zaključenem pooperacijskem sistemskega zdravljenju smiselno še vzdrževalno zdravljenje, ker naj bi le-to podaljšalo čas do ponovitve bolezni. Vendar rezultatov ni bilo mogoče ponoviti, vzdrževalno zdravljenje pa je povezano tudi s precej stranskimi učinki (6).

V zadnjem času preučujejo kemoterapijo (KT) večje intenzitete. V neki japonski raziskavi so dajali standardne citostatike, vendar v krajših intervalih; dosegli so boljše rezultate kot s standardnim dvojčkom paklitaksel + karboplatin. Raziskavo ponavljajo v Ameriki in Evropi, na rezultate še čakamo (7).

Že dolgo časa vemo, da je pri raku jajčnikov smiselno dajati sistemska zdravila v trebušno votlino, saj preparati platine prehajajo 1–3 mm skozi oboleli peritonej. Doslej pa še nismo odkrili primernega načina dajanja citostatikov. Pred dvema letoma objavljena študija na ASCO o pooperacijskem zdravljenju raka jajčnikov s sistemske terapijo intravensko in intraperitonealno je pokazala, da se lahko na ta način doseže bistveno podaljšanje preživetja. Žal pa je intraperitonealno KT zaključilo le 60 % bolnic. Še vedno je zelo veliko težav z aplikacijo zdravila – predvsem še ni odgovorov na vprašanja o najboljšem načinu, času dajanja, lokaciji katetrov, ki se uporabljajo za taka zdravljenja....(8).

Na letošnjem sestanku ASCO so predstavili prvo raziskavo, ki je pokazala dobrobit v primarnem zdravljenju raka jajčnikov z dodatkom tarčnega zdravila bevacizumab. To je že znano tarčno zdravilo in preprečuje angiogenezo – tvorbo patološkega ožilja. Uporabljamo ga že za zdravljenje raka prebavil, raka dojk, objavljeni so tudi rezultati zdravljenja žleznih rakov pljuč (9).

Zdravilo je v fazi registracije v ZDA, v Evropi pa čakamo na rezultate druge evropske študije, katere rezultati bodo objavljeni na letošnjem kongresu ESMO v začetku oktobra v Milanu.

Veliko bolnic z rakom jajčnikov bo doživelo ponovitev bolezni, ki je neozdravljiva. Vendar je rak jajčnikov še vedno bolezen, ki je zelo občutljiva na citostatike. Po tem sodi med izjeme v solidnih tumorjih. Pogosto ga je celo mogoče zdraviti z istimi citostatiki, kot smo jih uporabili v primarnem zdravljenju.

Recidive raka jajčnikov razvrščamo po času do ponovitve bolezni v *refraktarne*, ko bolezen napreduje že med prvim zdravljenjem oz. tik po njem. Druga skupina so *rezistentne oblike*; bolezen se ponovi manj kot 6 mesecev po zaključenem primarnem zdravljenju. Tretja skupina so primeri, ko se bolezen ponovi po več kot 6 mesecih od zaključenega zdravljenja, četrta pa je *zelo senzibilna skupina*, ko se bolezen ponovi 12 in več mesecev po zaključenem zdravljenju. Izbira ponovnega sistemskega zdravljenja je odvisna od uvrstitve primera v eno od teh skupin.

Za rezistentne oblike najpogosteje uporabljamo liposomski doksorubicin, med novejšimi citostatiki tudi topotecan, gemcitabin oz. starješi etopozid. Pri senzitivnih oblikah danes v prvem zdravljenju najpogosteje uporabljamo dvojček liposomski doksorubicin in karboplatin, kar je kot ugodno kombinacijo potrdila tudi raziskava CALYSO (10).

Pri izbiri zdravljenja recidivnega raka jajčnikov se moramo vedno zavedati svojih ciljev: predvsem zmanjšati simptome ponovitve bolezni, izboljšati kakovost preostalega življenja bolnice, podaljšati čas do kliničnega napredovanja, izboljšati preživetje in na koncu doseči objektivni odziv.

Pri odločitvi o zdravljenju recidivnega raka jajčnikov tako upoštevamo poleg že omenjene občutljivosti bolezni na preparate platine še stranske učinke poprejšnjega zdravljenja, stranske učinke predvidene sistemske terapije, seveda pa tudi želje bolnic. Vedno se za način zdravljenja in ukrepe ob napredovanju bolezni odločimo po dogovoru z bolnico.

LITERATURA

1. Primic Žakelj M, Zadnik V, Žagar T, Zakotnik B. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1991–2005 v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2009.
2. Piccart MJ, Bertelsen K, Stuard G, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, et al. Long-term follow-up confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamide-cisplatin combination in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13 (Suppl 2): 144–8.
3. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Genetic/familial high-risk assessment: Breast and ovarian. V.1. 2007. www.nccn.org
4. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Sardi JE, Ehlen T, et al. EORTC-GCG/NCIC - CTG randomized trial comparing primary debulking surgery with neoadjuvant chemotherapy in stage IIC-IV ovarian, Fallopian tube and peritoneal cancer. Planery presentation at the 12th Biennial meeting International Gynecological Cancer Society IGCS, Bangkok, Thailand, 2008 Oct 25–28 (abstract). <http://www.multiwebcast.com/igcs/2008/12th/2717/ignace.b.vergote.eortc-gcg.ncic-ctg.randomised.trial.comparing.primary.html>
5. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: A phase III trial of the Gynecologic cancer intergroup. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1419–25.
6. Vasey PA. Ovarian cancer: Front-line standard treatment in 2008. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 7): vii61–6.
7. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every weeks for 3 weeks for advanced ovarian cancer: A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1331–8.
8. Vermorken JB. Intraperitoneal chemotherapy in advanced ovarian cancer: Recognition at last. *Ann Oncol* 2006; 17 (Suppl 10): 241–6.
9. Martin L, Schilder R. Novel approaches in advancing the treatment of epithelial ovarian cancer: The role of angiogenesis inhibition. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2894–901.
10. Vermorken JB. Second-line randomized trials in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18 (Suppl 1): 59–66.