

Erik Škof

Primarno sistemsko zdravljenje raka jajčnikov

Epitelijski rak jajčnikov, rak jajcevodov in primarni peritonealni serozni karcinom (PPSC) imajo enak kliničen potek in enako sistemsko zdravljenje, zato so vsi obravnavani enako.

Sistemsko zdravljenje pri epitelijskem raku jajčnikov, jajcevodov in PPSC uporabljamo v sklopu primarnega zdravljenja ali pri zdravljenju recidivne bolezni.

V Tabeli 1 prikazujemo citostatske sheme, ki jih uporabljamo v primarnem zdravljenju raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC.

Tabela 1: Primarno sistemsko zdravljenje raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC

Primarno sistemsko zdravljenje	Citostatske sheme
	Paklitaksel + karboplatin +/- bevacizumab
	PLD* + karboplatin
	Docetaksel + karboplatin
	Karboplatin

* PLD – pegiliran liposomalni doksorubicin

Primarno sistemsko zdravljenje:

- Pooperativno (adjuvantno)
- Predoperativno (neoadjuvantno), kateri nato sledi kirurško zdravljenje
- Paliativno sistemsko zdravljenje

POOPERATIVNO (ADJUVANTNO) SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Adjuvantno sistemsko zdravljenje se priporoča pri večini bolnic z epitelijskim rakom jajčnikov (izjema je le G1 karcinom FIGO IA ali IB). Raziskave so pokazale, da dosežemo največji odstotek kliničnih in patoloških kompletnih odgovorov na zdravljenje s kemoterapijo, ki vključuje preparate platine in paklitaksela. Leta 2003 je bila objavljena

raziskava (1), ki je pokazala, da je kombinacija paklitaksela in karboplatina enako učinkovita z manj neželenimi učinki kot kombinacija paklitaksela in cisplatina, zato je postala kombinacija paklitaksela (175mg/m² – 3 urna infuzija) in karboplatina (AUC 5-7) standardno zdravljenje v primarnem zdravljenju epiteljskega raka jajčnikov. Običajno bolnice prejmejo 6-8 ciklusov, aplikacija ciklusa je vsakih 21 dni.

Leta 2013 je bila objavljena metaanaliza dveh randomiziranih raziskav (2), v katerih so primerjali kombinacijo PLD in karboplatina s kombinacijo paklitaksela in karboplatina v primarnem sistemskem zdravljenju bolnic z epiteljskim rakom jajčnikov. Rezultati so pokazali, da med skupinama ni bilo statistično značilnih razlik v preživetju brez napredovanja bolezni (HR 1.01; 95% CI 0.85–1.19), niti v celokupnem preživetju (HR 0.94; 95% CI 0.78-1.13). V kombinaciji PLD in karboplatina je bilo značilno več anemije stopnje 3 ali 4 (RR 2.74; 95% CI 1.54-4.88) in trombopenije stopnje 3 ali 4 (RR 8.09; 95% CI 3.93-16.67), medtem ko je bilo značilno manj alopecije stopnje 2 (RR 0.09; 95% CI 0.06-0.14) in nevropatije stopnje 3 ali 4 (RR 0.09; 95% CI 0.01-0.66). Med skupinama ni bilo statistično značilnih v deležu bolnic, ki so predčasno zaključile zdravljenje zaradi neželenih učinkov (RR 1.30; 95% CI 0.98-1.74).

Kontraindikacije za kombinacijo paklitaksela in karboplatina – slabo splošno stanje zmogljivosti (PS \geq 3 po WHO), pomembna sočasna obolenja (srčno popuščanje, ishemična bolezen srca, nevropatija, itd.), neobvladljiva preobčutljivost na zdravila, visoka biološka starost bolnic. Alternativa paklitakselu je lahko docetaxel 75mg/m². V poštevh prihaja tudi monoterapija s karboplatinom AUC 5-7, predvsem pri bolnicah s slabim splošnim stanjem zmogljivosti. Pri bolnicah, kjer je aplikacija paklitaksela kontraindicirana oz. ni možna, prihaja v poštevh kombinacija pegiliranega liposomalnega doksorubicina (PLD) 30mg/m² in karboplatina AUC 5, 6 ciklusov, aplikacija ciklusa je vsakih 28 dni.

V letu 2011 sta bili objavljeni raziskavi Raziskavi GOG 218 (3) in ICON 7 (4), ki sta pokazali, da je dodatek bevacizumaba k standardni kemoterapiji s paklitakselom in karboplatinom pri bolnicah v prvem zdravljenju raka jajčnikov značilno podaljšal preživetje brez ponovitve bolezni – v raziskavi GOG 218 za 4 mesece (14 mesecev proti 10 mesecev; HR 0.7, p<0.0001), v raziskavi ICON 7 pa za 2 meseca (19 mesecev proti 17 mesecev, HR 0.87, p<0.039). V obeh raziskavah med skupinama ni bilo statistično značilnih razlik v celokupnem preživetju bolnic. Na osnovi rezultatov teh dveh raziskav je bilo dne 24.7. 2013 s strani Zavoda za Zdravstveno Zavarovanje (ZZZS) odobreno financiranje zdravljenja z bevacizumabom v kombinaciji s paklitakselom in karboplatinom za prvo linijo zdravljenja napredovalega (FIGO klasifikacija: stadij III B, III C in IV) epiteljskega raka jajčnikov, jajcevodov ali primarnega peritonealnega karcinoma. Priporočljiv odmerek bevacizumaba je 15mg/kg/3 tedne, trajanje zdravljenja: 15 mesecev.

NEOADJUVANTNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE:

Rak jajčnikov je pogosto odkrit v napredovalnem stadiju (FIGO IIIC in IV). V primeru, da radikalna odstranitev tumorja po mnenju kirurga ni možna, oziroma bolnice niso sposobne za kirurško zdravljenje, prihaja v poštev zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo. Vloga in pomen zdravljenja z neoadjuvantno kemoterapijo zaenkrat ni povsem dorečena.

Leta 2010 je bila objavljena raziskava EORTC 55971 (5), v katero je bilo vključenih 670 bolnic z napredovalim rakom jajčnikov (stadij FIGO IIIC ali IV). Bolnice so bile randomizirane v skupino s primarno kirurgijo ali v skupino z neoadjuvantno kemoterapijo. Rezultati so pokazali, da zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo ni inferiorno v primerjavi s primarno kirurgijo – med skupinama ni bilo razlik v celokupnem preživetju (29 mesecev proti 30 mesecev; HR 0.98), prav tako ni bilo razlik v preživetju brez napredovanja bolezni (12 mesecev v obeh skupinah; HR 1.01). Pri bolnicah, ki so bile zdravljene z neoadjuvantno kemoterapijo je bilo manj zapletov v postoperativnem obdobju. Najpomembnejši prognostični dejavnik je bila radikalnost operacije (brez makroskopskega ostanka) v obeh skupinah.

Leta 2013 so bili predstavljeni rezultati raziskave CHORUS (6), v katero je bilo vključenih 550 bolnic z napredovalim rakom jajčnikov (FIGO IIIC ali IV), ki so bile randomizirane v skupino s primarno kirurgijo ali v skupino z neoadjuvantno kemoterapijo. Med skupinama ni bilo statistično značilnih razlik v celokupnem preživetju (22.8 mesecev proti 24.5 mesecev; HR 0.87), niti v preživetju brez napredovanja bolezni (10 mesecev proti 12 mesecev). V skupini z neoadjuvantno kemoterapijo je bil večji delež bolnic, pri katerih je bila dosežena maksimalna citoredukcija (35% proti 15%), manj je bilo tudi postoperativnih zapletov.

V neoadjuvantnem zdravljenju najpogosteje uporabljamo kombinacijo paklitaksela in karboplatina. Po 3-6 ciklusih neoadjuvantne kemoterapije sledi intervalna operacija z namenom maksimalne citoredukcije (po možnosti brez makroskopskega ostanka), kateri nato sledi še postoperativno sistemsko zdravljenje.

Intraperitonealna kemoterapija ali HIPEC (heated intraperitoneal chemotherapy) se uporablja le izjemoma.

PALIATIVNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE:

Uporabljamo enake sheme citostatskega zdravljenja. Namen zdravljenja je lajšanje simptomov in boljša kvaliteta življenja.

LITERATURA

1. Du Bois AD, Lück HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(17):1320-29.
2. Lawrie TA, Rabbie R, Thoma C, et al. Pegylated liposomal doxorubicin for first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10:CD010482.
3. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2473-83.
4. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011;365(26):2484-96.
5. Vergote I, TropéCG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(10):943.
6. Kehoe S, et al. Chemotherapy or Upfront Surgery for Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer: Results from the MRC CHORUS trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(Suppl): Abstract 5500.