

Sonja Bebar

Obravnavna bolnic z rakom jajčnikov

V Sloveniji zbolijo za rakom jajčnikov približno 160 bolnic letno, to število ostaja približno enako že vrsto let. Preživetje je kljub sodobnim načinom zdravljenja slabo zaradi nespecifičnih kliničnih znakov, kar ne omogoča prepoznavanja bolezni v zgodnjih stadijih, približno tri četrtine bolnic odkrijemo v stadiju III in IV. Dodatna težava je, da ne obstajajo učinkoviti programi presejanja za zgodnje odkrivanje raka jajčnikov.

Rak jajčnikov je pogubna bolezen. Nastanek in patogeneza te bolezni po desetletjih raziskav še ni natančno pojasnjena. Jasno pa je, da epitelijski rak jajčnikov ni ena bolezen, gre za skupino tumorjev, ki jih razvrstimo glede na njihove različne morfološke in molekularno genetske značilnosti.

Pred kratkim je bilo objavljeno poročilo EUROCORE-5 študije za obdobje od 1999 do 2007. EUROCORE je največja kooperativna populacijska študija preživetja rakavih bolnikov v Evropi. Podatke zajema iz 107 registrov raka v 29 državah in vključuje približno 10 milijonov bolnikov, ki so zboleli v zgoraj navedenem obdobju.

V Sloveniji je 1-letno preživetje 72,7% (70,3-75,2) in 5-letno preživetje 37,9% (35,0-41,1), CI = 52,2, kar nas po uspešnosti zdravljenja uvršča v sredino (The EUROCORE – 5 working group, 1). Poudariti je treba, da je večina registrov nepopolnih.

Bolnice z rakom jajčnikov zdravimo s kombinacijo citoreduktivne kirurgije in kemoterapije. Obe metodi zdravljenja sta se intenzivno razvijali zadnjih 40 let.

Prvi pomemben članek, ki je opredelil dobrobit citoreduktivne kirurgije pri napredovalem epitelijskem raku jajčnikov, je objavil Griffiths leta 1975 (2). Predstavil je retrospektivno študijo 102 bolnic, ki so bile zdravljene v eni ustanovi. Poročal je o boljšem preživetju bolnic z napredovalim rakom, če so bili odstranjeni vsi tumorji večji od 1,5cm. V skupini so bile bolnice, ki so bile primarno operirane, tiste po neoadjuvantni KT in tudi z recidivno boleznijo. Kirurgijo, ki jo je predstavil, je imenoval optimalno.

Hacker s sodelavci je 1983 objavil poročilo, ki govori o boljšem preživetju bolnic, pri katerih so bili ostanki bolezni po kirurškem posegu veliki 5 mm ali manj. Bil je prvi, ki je izpostavil, da je biologija tumorja neodvisen prognostični faktor (3).

Napovedna vrednost ob sežne metastatske bolezni se ujema z Goldie-Coldman-ovo hipotezo, to je matematični model, ki predvideva, da se v vsakem tumorju zgodi določeno

število spontanih mutacij, kar vodi do nastanka rezistence na zdravila. Večji kot je tumor ob kirurškem posegu, večja je verjetnost, da so kemorezistentni kloni že prisotni (4).

Naslednja študija, ki je poudarila pomen tumorske biologije so leta 1992 objavili sodelavci kalifornijske univerze (UCLA), ki so obdelali skupino bolnic z rakom jajčnikov, kjer je bil po citoredukciji ostanek bolezni velik do 5 mm. V skupini, ki je zajela večje število bolnic, se je jasno pokazalo, da imajo bolnice z dobro diferenciranimi tumorji pomembno daljše preživetje (5).

Do podobnih zaključkov je istega leta prišel Hoskins s sodelavci (UCLA, GOG 52). Potrdili so, da je obseg metastatske bolezni pred citoredukcijo in velikost rezidualnih nodulov po posegu prognostično pomembna (6).

Eisenkop s sodelavci je 1998 leta poskušal doseči kompletno in ne optimalne citoredukcije. Pri 139 od 163 vključenih bolnic (85,3%) so bile odstranjene vse makroskopsko vidne lezije, pri 22 (13,5%) so bili ostanki bolezni manjši od 1cm, le pri dveh bolnicah kirurški poseg ni bil mogoč. Da so dosegli kompletno resekcijo, so pri 85 (52,1%) bolnicah odstranili poleg maternice z jajčniki še del rektosigmoidnega črevesa, resecirali diafragmo, odstranili vse vidne peritonealne zasevke, v nekaj primerih je bilo potrebno odstraniti še jetrne zasevke in vranico. Bolnice s kompletno citoredukcijo so imele srednje preživetje 62 mesecev, bolnice z vidnimi ostanki bolezni pa le 20 mesecev. Z multivariatno analizo so pokazali, da je pričakovati slabše preživetje pri bolnicah, ki so starejše od 61 let, imajo več kot 1000ml ascitesa, ostanek bolezni po kirurgiji večji od 10 mm in mucinozni ali svetlocelični karcinom (7).

Pomen kompletne citoredukcije je v članku leta 2009 potrdil Du Bois, ki je v retrospektivno raziskavo vključil 3126 bolnic z rakom jajčnikov FIGO stadij IIB – IV (Du Bois, 8). Približno tretjina jih je ustrezala kriterijem za kompletno citoredukcijo (1046 bolnic), tretjina za optimalno citoredukcijo z ostanki bolezni velikimi do 10 mm (975 bolnic). Preostale bolnice so po kirurgiji z ostanki bolezni večjimi od 10 mm uvrstili v skupino z suboptimalnim posegom. Multivariatna analiza je pokazala večje celokupno preživetje (OS) in podaljšan čas do ponovitve bolezni (PFS) v skupini s kompletno citoredukcijo. Neodvisni prognostični delavniki, ki so vplivali na celokupno preživetje so bili starost, stanje zmogljivosti, gradus tumorja, FIGO stadij in histološki tip tumorja (mucinozni tip).

Ne nazadnje je potrebno omeniti, da je rezultat zdravljenja odvisen od izkušenosti kirurga. Njegovo znanje in vedenje kako pristopiti k ultra radikalnim posegom korelira z stopnjo njegove uspešnosti, pomemben je multidisciplinarni pristop. Bolnice, ki so napotene v specializirane ustanove, v katerih se redno izvaja debulking kirurgija imajo dokazano boljše preživetje (9).

Prvi, ki je opisal odstranitev tumorja jajčnika je bil Meigs leta 1934. V naslednjih nekaj desetletjih se kirurška tehnika ni dosti spremenila, razlog za to je bilo pomanjkanje

učinkovitih citostatikov, s katerimi bi nadaljevali zdravljenje po kirurškem posegu. Ko so se ti pojavili, so se pričele razvijati agresivnejše kirurške tehnike.

Do leta 1970 so za zdravljenje raka jajčnikov uporabljali alkilirajoče agense, kot so melfalan, klorambucil in ciklofosfamid. Bolnice so tudi operirali in obsevali, a je bilo 5-letno preživetje pri napredovali bolezni skromno in ni presevalo 7%.

Cisplatin se je kot prvi učinkovit citostatik za zdravljenje raka jajčnikov v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi citostatiki pričel uporabljati 1978 leta (10). Še večji napredek v zdravljenju je bil dosežen s pojavom karboplatina 1989 leta. Ta se je najprej predpisoval kot kemoterapevtik drugega reda, dve leti kasneje pa že v primarnem zdravljenju, kjer je ostal vse do danes. Dokazano je namreč bilo, da je enako učinkovit kot cisplatin, ob tem pa povzroča bistveno manj stranskih učinkov (11).

Po letu 1992 se je standardnih shemah zdravljenja uveljavil paklitaksel, v kombinaciji s karboplatinom ostaja vse do danes zlati standard in prva izbira v sistemskem zdravljenju raka jajčnikov (12).

V naslednjih letih sta bila za zdravljenje raka jajčnikov registrirana še topotekan (1996) in liposomalni doksorubicin (1999). Slednji je edinstven, saj je tu aktivna učinkovina ujeta v drobnih maščobnih mehurčkih, ki zdravilo sproščajo v samem tumorju. S tem dovedemo več citostatika v tumorsko tkivo in manj v druga tkiva v telesu, manj je stranskih učinkov (13).

Končno se je po letu 2010 pričelo v zdravljenju raka jajčnikov uporabljati še tarčno zdravilo bevacizumab, ki zaviralec angiogeneze, po standardnem zdravljenju se aplicira kot vzdrževalna terapija. Bevacizumab deluje tako, da upočasni rast krvnih žil in s tem prepreči rast tumorja (14).

V zdravljenje epiteljskega raka jajčnikov pri nas študijsko uvajamo olaparib. Spada med polii (ADP-riboza) polimerazne inhibitorje – PARP inhibitorji. Ti pri bolnicah, ki so nosilke BRCA mutacij preprečujejo popravke DNA okvar, kar vodi v celično smrt (15). Olaparib je namenjen zdravljenju recidivnega raka jajčnikov pri bolnicah, ki so rezistentne na preparate platine.

Bolnice z rakom jajčnikov danes živijo dlje in imajo boljšo kvaliteto življenja, kar je rezultat boljšega zdravljenja in razumevanja bolezni. Uspešnejše zdravljenje in boljše preživetje teh bolnic je posledica novih kirurških principov zdravljenja in odkritja novih citostatikov in tarčnih zdravil. Uspešnost zdravljenja zagotavlja kombinacija obeh metod. Poleg standardnega zdravljenja, kjer operaciji sledi kemoterapija, lahko v določenih primerih najprej uvedemo tako imenovano neoadjuvantno kemoterapijo. V poštevh prihaja pri tistih bolnicah, ki imajo obsežno bolezen, za katero že v naprej ocenimo, da bo ostanek bolezni velik, kar je prognostično neugodno. Tudi v primeru, da je že ob odkritju bolezni prisoten plevralni izliv (FIGO stadij IV), pri bolnicah s slabim stanjem zmogljivosti, s

slabim prehranskim statusom in pri tisti z številnimi pridruženimi boleznimi se odločamo za ta pristop. Neoadjuvantna kemoterapija nam tudi omogoča testiranje kemosenzitivnosti. Pri bolnicah s kemorezistentno boleznijo se tako izognemo fizični in psihološki travmi ob kirurškem posegu (16)

Ena od možnosti zdravljenja je še intraperitonealna kemoterapija, ko citostatik apliciramo v trebušno votlino po koncu operacije ali preko posebnih portov kasneje v enakomernih časovnih razmikih. Z njo dosežemo dobre rezultate zdravljenja, je pa več sopojavov in stranskih učinkov kot sicer.

Nove raziskave so razlog za optimizem. Razkritje genoma te bolezni bo omogočilo sintezo novih, učinkovitejših zdravil in vodilo tudi do preprečitve razvoja bolezni in odkrivanja bolezni v zgodnjih stadijih, kjer že danes beležimo dobre uspehe zdravljenja.

LITERATURA

1. The EURO CARE 5 working group. Eur J Cancer. 2015; 51 (15): 2191-205.
2. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian cancer. Natl Cancer Inst monogr. 1975; 42: 101-4.
3. Hacker NF, Berek JS, Lafasse LD e tal. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol. 1983; 61: 413-20.
4. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumours to their spontaneous mutation rate. Cancer Treat Rep. 1973; 63:1727-33.
5. Farias-Eisner R, Teng F, Oliveira M e tal. The influence of tumor grade, distribution and extent of carcinomatosis in minimal residual stage III epithelial ovarian cancer after optimal primary cytoreductive surgery. Gynecol Oncol. 1994; 55: 108-10.
6. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT e tal. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small volume stage III epithelial ovarian cancer. A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 1992; 47: 159-66.
7. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery in feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. Gynecol Oncol. 1998; 69: 103-8.
8. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Louraine E e tal. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. Cancer. 2009; 115: 1234-44.
9. Ang C, Chan KK, Bryant A, Naik R, Diskinson HO. Ultra-radical (extensive) surgery versus standard surgery for the primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. Cocroane Database Syst Rev. 2011; 4:CD007697.
10. Wiltshaw E, Kroner T. Phase II study of cis-dichlorodiammineplatinum(II) (NSC-119875) in advanced adenocarcinoma of the ovary. Cancer Treat Rep. 1976; 60:55-60.

11. HE Lambert, GJ Rustin, WM Gregory, AE Nelstrop A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol.* 1997; 8: 327–33.
12. McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenshein NB, Grumbine FC, Ettinger DS, Armstrong DK, Donehower RC. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Intern Med.* 1989;111:273–9.
13. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, GebSKI V, Heywood M, Vasey PA, Volgger B, Vergote I, Pignata S, Ferrero A, . Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol.* 2010; 28:3323 – 9
14. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, Liang SX, Gynecologic Oncology Group: Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365:2473–83.
15. Kim A, Ueda Y, Naka T, Enomoto T. Therapeutic strategies in epithelial ovarian cancer. *J Experim Clinic Cancer Res.* 2012; 31: 14-21.
16. Hecker NF. State of the art surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2013; 24: 27-31.