

RAK JAJČNIKOV IN INTRAPERITONEALNA KEMOTERAPIJA

Erik Škof

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor za internistično onkologijo

Povzetek

Rak jajčnikov je bolezen, za katero je značilno širjenje znotraj peritonealne votline. Zdravljenje s kemoterapijo predstavlja temeljno zdravljenje bolezni. Intraperitonealna kemoterapija je vrsto let veljala za bolj učinkovito od standardne intravenske kemoterapije, vendar pa se zaradi toksičnosti ne priporoča kot standardno zdravljenje bolnic z napredovalim rakom jajčnikov. Zadnji podatki kažejo, da je trenutno standardno intravensko sistemsko zdravljenje napredovelega raka jajčnikov, pri katerem je poleg kemoterapije (paklitaksel in karboplatin) dodan tudi bevacizumab (zaviralec VEGF), enako učinkovito in manj toksično kot intraperitonealna kemoterapija. Intraperitonealna kemoterapija se zato priporoča le v raziskovalne namene.

Rak jajčnikov je bolezen, za katero je značilno, da nima zgodnjih simptomov ali znakov. Poleg tega tudi nimamo učinkovitega preventivnega programa za preprečevanje in/ali zgodnje odkrivanje bolezni. Zato je, kljub napredkom v medicini, rak jajčnikov pri več kot 80 % bolnic odkrit v napredovalem stadiju (stadij III/IV). To je tudi glavni razlog, da se bolezen pri večini bolnic ponovi, 5-letno preživetje v Sloveniji je le 43-%.

Peritonealna votlina je običajno prvo mesto, kamor je bolezen razširjena ob postavitvi diagnoze, oziroma predstavlja običajno mesto pri ponovitvi bolezni. Pogosto gre za številne drobne zasevke po peritoneju - difuzno karcinozo peritoneja. V tem primeru radikalno kirurško zdravljenje (resekcija R0) večinoma ni možno, zato pričnemo zdravljenje s predoperativno kemoterapijo. Intravenska kemoterapija predstavlja, poleg kirurškega zdravljenja, temeljno zdravljenje bolnic z rakom jajčnikov. Rak jajčnikov je namreč eden izmed najbolj kemosenzitivnih rakov – odgovor na zdravljenje dosežemo pri 80 % bolnic. Uporabljamo preparate platine (karboplatin, cisplatin) v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi citostatiki (paklitaksel, gemcitabin, pegilirani liposomalni doksorubicin). Pri napredovali bolezni (stadij IIIB, IIIC, IV) dodamo kemoterapiji tudi tarčno zdravilo bevacizumab (zaviralec ravnega dejavnika za nastanek žil – VEGF). Standardno kemoterapijo in bevacizumab apliciramo intravensko.

Glede na to, da je pri raku jajčnikov značilna prizadetost peritonealne votline (karcinoma peritoneja), obstaja tudi možnost aplikacije citostatikov neposredno v peritonealno votlino – intraperitonealna kemoterapija. Preko katetra, ki je vstavljen v podkožje, lahko apliciramo citostatik neposredno v trebušno votlino, kjer deluje neposredno na površino zasevkov. Na ta način lahko dostavimo večjo količino citostatika neposredno na mesto, kjer se tumor nahaja. Že pred več kot 30 leti so z aplikacijami cisplatina intraperitonealno zdravili bolnice, pri katerih je prišlo do ponovitve bolezni z nabiranjem proste tekočine v trebuhu (ascites). Kmalu zatem so pričeli z intraperitonealnimi aplikacijami cisplatina v sklopu primarnega pooperativnega dopolnilnega zdravljenja. Tovrstno zdravljenje se je sicer izkazalo za učinkovito, vendar izrazito toksično. Objavljene so bile tri večje randomizirane raziskave, ki so pokazale, da so imele bolnice po primarnem kirurškem zdravljenju napredovelega raka jajčnikov (stadij III), ki so bile zdravljene z dopolnilno intraperitonealno kemoterapijo, značilno daljše celostno preživetje, kot bolnice, ki so bile zdravljene s standardno dopolnilno intravensko kemoterapijo. Ker je bilo zdravljenje z dopolnilno intraperitonealno kemoterapijo povezano z značilno večjo toksičnostjo (zapleti s katetri, vnetja, bolečine, nefropatija, nevropatija itd.) in s tem povezano slabšo kakovostjo življenja, se kljub boljšemu celostnemu preživetju bolnic intraperitonealna kemoterapija ne priporoča kot standardno zdravljenje. Pred kratkim je bila objavljena klinična raziskava GOG 252, ki je prvič po več kot 30 letih pokazala, da je intravensko sistemsko zdravljenje s paklitakselom in karboplatinom in bevacizumabom enako učinkovito kot intraperitonealna kemoterapija. Prav dodatek bevacizumaba, ki so ga prejele bolnice v raziskavi GOG 252, naj bi bil glavni razlog, da ni bilo razlik v preživetju.

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana imamo izkušnje z intraperitonealno kemoterapijo s cisplatinom pri bolnicah z rakom jajčnikov. V preteklosti so bili posamezni primeri bolnic, ki so po predhodni odobritvi ginekološkega konzilija prejele enkratno intraoperativno aplikacijo cisplatina. Pri nekaterih bolnicah je bila dosežena dolgotrajna remisija bolezni. Ker je šlo le za nekaj posameznih primerov, vloga takšnega zdravljenja, predvsem vpliv na celostno preživetje bolnic, ni znana.

Trenutno poteka na Onkološkem inštitutu Ljubljana klinična raziskava faze II, v katero so vključene bolnice z napredovalim neoperabilnim rakom jajčnikov (stadij IIIC), ki pričnejo zdravljenje s standardno predoperativno kemoterapijo, ki ji nato sledi operacija, pri kateri apliciramo intraperitonealno cisplatin. Za enkrat imamo zelo malo podatkov o vlogi intraperitonealne kemoterapije pri bolnicah, ki so bile zdravljene s predoperativno kemoterapijo. Objavljena je bila manjša raziskava faze II, v kateri je zaradi izrazite toksičnosti le 69 % bolnic zaključilo predvideno kombinirano dopolnilno zdravljenje.

Izhodišče za našo raziskavo z intraperitonealno aplikacijo cisplatina so rezultati naše retrospektivne raziskave, ki je bila objavljena leta 2016. Ta je pokazala, da so imele bolnice, ki so pričele zdravljenje s predoperativno ke-

moterapijo, za sedem mesecev krajše celostno preživetje, kot bolnice, ki so pričele zdravljenje z operacijo (24 mesecev proti 31 mesecev; $p=0,012$). Kljub večjemu odstotku resekcij R0 v skupini bolnic, ki so bile zdravljene s predoperativno kemoterapijo, pa je bilo 5-letno preživetje le-teh značilno slabše od bolnic, ki so pričele zdravljenje z operacijo (20 % proti 62 %, $p<0,001$). Pričakujemo, da bo dodatek intraperitonealne aplikacije cisplatina izboljšal celostno preživetje bolnic, ob tem da bo odstotek resnih neželenih učinkov majhen (< 10 %) in da bo večina bolnic (> 80 %) prejela zdravljenje, kot je predvideno v protokolu.

Zaključek

Intraperitonealna kemoterapija je učinkovita pri zdravljenju napredovelega raka jajčnikov, vendar povzroča več hudih neželenih učinkov kot intravenska kemoterapija, zato se ne priporoča v standardnem zdravljenju, temveč prihaja v poštev le v študijske namene pri izbranih bolnicah.

Literatura

1. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 335 (26): 1950-5.
2. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354 (1): 34-43.
3. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. 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 (4): 1001-7.
4. Rak v Sloveniji 2013. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2016.
5. Škof, Erik, Merlo, Sebastijan, Pilko, Gašper, Kobal, Borut. The role of neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced (stage IIIC) epithelial ovarian cancer. *Radiology and oncology*, 2016; 50 (3): 341-6.
6. The role of an intraoperative intraperitoneal chemotherapy after neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced (stage IIIC) epithelial ovarian cancer. *ISRCTN14782577*.
7. Tiersten AD, Liu PY, Smith HO, et al. Phase II evaluation of neoadjuvant chemotherapy and debulking followed by intraperitoneal chemotherapy in women with stage III and IV epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: Southwest Oncology Group Study S0009. *Gynecol Oncol*, 2009; 112 (3): 444.

8. Walker JL, Brady MF, DiSilvestro PA, et al: A phase III trial of bevacizumab with IV versus IP chemotherapy in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma NCI-supplied agent(s): A GOG/NRG trial (GOG 252). 2016 Society of Gynecologic Oncology Annual Meeting. Late-breaking abstract 6. Presented March 21, 2016. NCT01167712.
9. Zobec Logar, Helena Barbara, Smrkolj, Špela, Škof, Erik, Bebar, Sonja. Povzetek smernic za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom. *Onkologija*, 2016; 1: 27-39.