

Intraperitonealna kemoterapija pri raku jajčnikov, za in proti

Erik Škof

Povzetek

Rak jajčnikov je bolezen, za katero je značilno širjenje znotraj peritonealne votline. Zdravljenje s kemoterapijo predstavlja, poleg kirurškega zdravljenja, temeljno zdravljenje bolezni. Intraperitonealna aplikacija kemoterapije (IPKT) je vrsto let veljala za bolj učinkovito od standardne intravenske kemoterapije, vendar pa se zaradi toksičnosti ne priporoča kot standardno zdravljenje bolnic z napredujočim rakom jajčnikov. Leta 2019 je bila objavljena raziskava GOG 252, ki je pokazala, da je zdravljenje z intravensko kemoterapijo (kombinacija paklitaksela in karboplatina), enako učinkovito in manj toksično kot IPKT. IPKT se zato priporoča le v raziskovalne namene. V prispevku predstavljamo našo klinično prospektivno raziskavo z enkratno aplikacijo IPKT ob intervalni ginekološki operaciji kot dodatek standardnemu intravenskemu sistemskemu zdravljenju bolnic z napredujočim rakom jajčnikov kot novo možnost zdravljenja bolnic z napredujočim rakom jajčnikov.

Uvod

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, pri več kot 80 % bolnicah bolezen odkrita v napredovalem stadiju (stadij III/IV). To je glavni razlog, da se bolezen pri večini bolnic ponovi, 5-letno preživetje v Sloveniji je le okoli 40 %.

Peritonealna votlina je običajno prvo mesto, kamor je bolezen razširjena ob postavitvi diagnoze, oziroma predstavlja običajno mesto ponovitve bolezni. Pogosto gre za številne drobne zasevke po peritoneju - difuzno karcinozo peritoneja. V tem primeru radikalno kirurško zdravljenje (resekcija brez makroskopskega ostanka) 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 s kemoterapijo je dosežen pri 80% bolnic. Uporabljamo preparate platine (karboplatin, cisplatin) v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi citostatiki (paklitaksel, gemcitabin, pegilirani liposomalni doksorubicin). V primeru napredovale bolezni (stadij IIIB, IIIC, IV) dodamo kemoterapiji tudi vzdrževalno zdravljenje z bevacizumabom (zaviralec rastnega dejavnika za nastanek žil – VEGF). Od leta 2020 uporabljamo v primarnem zdravljenju tudi vzdrževalno zdravljenje z zaviralci PARP (poli-ADP riboza polimeraza), ki so najbolj učinkoviti kadar gre za mutacijo v *genih BRCA 1/2*. V Sloveniji imamo na voljo dva

zaviralca PARP – olaparib in niraparib. Aplikacija standardne kemoterapije in bevacizumaba je intravenska, zdravljenje z zaviralci PARP je oralno.

Glede na to, da je pri raku jajčnikov značilna prizadetost peritonealne votline (karcinoza peritoneja), obstaja tudi možnost aplikacije citostatikov neposredno v peritonealno votlino – intraperitonealna kemoterapija (IPKT). Preko katetra, ki je vstavljen v podkožje, se lahko aplicira citostatik direktno v trebušno votlino, kjer deluje neposredno na površino zasevkov. Na ta način lahko dostavimo večjo količino citostatika direktno 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 po-operativnega 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 IPKT, značilno daljše celokupno preživetje, kot bolnice, ki so bile zdravljene s standardno dopolnilno intravensko kemoterapijo. Ker je bilo zdravljenje z dopolnilno IPKT povezano z značilno večjo toksičnostjo (zapleti s katetri, vnetja, bolečine, nefropatija, nevropatija, itd.) in s tem povezano slabšo kvaliteto življenja, se kljub boljšemu celokupnemu preživetju bolnic, IPKT ne priporoča kot standardno zdravljenje. Eden izmed pomembnih očitkov glede prvih raziskav z IPKT je bil uporaba neprimernih citostatikov v neprimernih odmerkih, predvsem v skupini bolnic, ki so bile zdravljene z intravensko aplikacijo kemoterapije. Zaradi zgoraj navedenih zadržkov in očitkov o »zastarelosti« starejših raziskav z IPKT, je bila izvedena klinična prospektivna randomizirana raziskava GOG 252 v katero je bilo vključenih 1560 bolnic z napredovalim rakom jajčnikov, ki so bile zdravljene z najbolj »sodobno IPKT« - dve skupini bolnic, ki sta bili primerjani s skupino bolnic, ki je prejela »sodobno« intravensko kemoterapijo (kombinacija paklitaksela in karboplatina). Vse tri skupine bolnic so bile zdravljene tudi z bevacizumabom. Leta 2019 so bili objavljeni rezultati raziskave GOG 252, ki so pokazali, da med skupinama z IPKT in skupino z intravensko aplikacijo kemoterapije ni bilo značilnih razlik v celokupnem preživetju bolnic (73 in 79 mesecev v primerjavi z 75 mesecev), medtem ko je bila kvaliteta življenja bolnic, ki so prejele IPKT slabša. Od objave raziskave GOG 252 velja, predvsem v Evropi, da se IPKT ne priporoča kot del standardnega zdravljenja, v poštevek prihaja le v raziskovalne namene.

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

V obdobju 2015 – 2020 smo na Onkološkem Inštitutu Ljubljana izvedli klinično prospektivno raziskavo faze II, v katero so bile vključene bolnice z napredovalim rakom jajčnikov (stadij IIIC), ki so pričele zdravljenje s standardno predoperativno kemoterapijo, kateri je nato sledila intervalna

ginekološka operacija, pri kateri smo bolnicam aplicirali IPKT s cisplatinom. Bolnice so nato nadaljevale s standardno po-operativno kemoterapijo. Cilj raziskave je bil ugotoviti varnost in učinkovitost enkratne aplikacije IPKT s cisplatinom ob intervalni ginekološki operaciji kot dodatek standardnemu intravenskemu sistemskemu zdravljenju. Izhodišče za našo raziskavo z enkratno IPKT s cisplatinom so bili rezultati naše retrospektivne raziskave (objavljena v letu 2016) , ki je pokazala, da so imele bolnice, ki so pričele zdravljenje s predoperativno kemoterapijo, za 7 mesecev krajše celokupno preživetje, kot bolnice, ki so pričele zdravljenje z operacijo (24 mesecev proti 31 mesecev; $p=0.012$). Kljub večjemu deležu radikalnih resekcij v skupini bolnic, ki so bile zdravljene s predoperativno kemoterapijo, je bilo 5-letno preživetje le-teh značilno slabše od bolnic, ki so pričele zdravljenje z operacijo (20% proti 62%, $p<0.001$).

Namen naše raziskave z enkratno aplikacijo IPKT ob intervalni ginekološki operaciji je bil izboljšati preživetje bolnic, ki pričnejo zdravljenje s predoperativno kemoterapijo ob čim manjši dodatni toksičnosti. V raziskavo je bilo vključenih 50 bolnic, ki so v vmesnem času že zaključile z zdravljenjem in so v fazi sledenja. Trenutno poteka zbiranje podatkov glede varnosti in učinkovitosti zdravljenja. Naši preliminarni, še neobjavljeni rezultati kažejo, da je enkratna aplikacija IPKT s cisplatinom ob intervalni ginekološki operaciji dovolj varna, da omogoča pri večini (>80%) bolnic zaključek standardnega po-operativnega sistemskega zdravljenja po planu, ob majhnem deležu (<20%) resnih neželenih učinkih, kar je v skladu s protokolom raziskave. Podatkov glede učinkovitosti zdravljenja (preživetje brez ponovitve bolezni, celokupno preživetje) zaenkrat še nimamo. Analiza in objava rezultatov glede preživetja je predvidena v letu 2023.

Zaključek

IPKT je učinkovita pri zdravljenju napredovalega raka jajčnikov, vendar povzroča več resnih neželenih učinkov kot standardna intravenska kemoterapija, zato se ne priporoča v standardnem zdravljenju namesto intravenske aplikacije kemoterapije. Na Onkološkem Inštitutu Ljubljana smo izvedli prospektivno raziskavo z enkratno aplikacijo IPKT ob intervalni ginekološki operaciji kot dodatek standardni intravenski kemoterapiji. Naši preliminarni, še neobjavljeni rezultati so vzpodbudni. V kratkem je predvidena analiza in objava rezultatov. Tovrstno zdravljenje prihaja v poštev zaenkrat le v študijske namene pri izbranih bolnicah.

Literatura

1. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki Inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka republike Slovenije, 2022.
2. Priporočila za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom v Sloveniji / [avtorji Nina Kovačević ... [et al.] ; uredniki Nina Kovačević, Barbara Šegedin, Sebastjan Merlo]. - Ljubljana : Onkološki inštitut, 2022.

3. 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.
4. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354 (1): 34-43.
5. 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.
6. Walker JL, Brady MF, DiSilvestro PA, et al: Randomized Trial of Intravenous Versus Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1380-90.
7. The role of an intraoperative intraperitoneal chemotherapy after neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced (stage IIIC) epithelial ovarian cancer. [ISRCTN14782577](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02147825).
8. ŠKOF, Erik, MERLO, Sebastjan, 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.