

**GINEKOLOŠKI RAKI – NOVOSTI NA
PODROČJU ZDRAVLJENJA:
(INTRAOPERATIVNA KEMOTERAPIJA
BREZ HIPERTERMIJE)**

**Gynecological cancers – new approaches
in the field of treatment:
Intraoperative chemotherapy without hyperthermia**

Asist. dr. Sebastjan Merlo, dr.med.

Onkološki inštitut Ljubljana

smerlo@onko-i.si

UVOD

Letno za rakom jajčnika v Sloveniji zboli približno 160 žensk. Preživetje je kljub sodobnim načinom zdravljenja slabo zaradi nespecifičnih kliničnih znakov in odkrivanja bolezni v poznih stadijih (stadij III in IV). Širjenje v trebušno votlino je običajno prvo mesto in tudi prvo mesto ob morebitni ponovitvi bolezni. Pomembno je poudariti, da učinkoviti programi presejanja za rak jajčnika ne obstajajo (Bebar, 2015).

Nastanek in patogeneza te bolezni še vedno nista povsem pojasnjena. Trenutno velja spoznanje, da naj bi rak jajčnika nastajal v distalnem (fimbrialnem) delu jajcevoda ter se nato širil na jajčnik oz. v trebušno votlino. V Sloveniji je 1-letno preživetje 72,7 % in 5-letno preživetje 37,9% (Sant, et al., 2015).

Zdravljenje raka jajčnikov obsega kombinacijo operativnega in sistemskega zdravljenja. Retrospektivna raziskava, opravljena na Onkološkem inštitutu Ljubljana (v nadaljevanju OI), je pokazala višje 5-letno preživetje bolnic, pri katerih je bila opravljena primarna citoreduktivna operacija, ki ji je sledilo še sistemsko zdravljenje (Škof, et al., 2016). Pri citoreduktivnem

kirurškem zdravljenju so že leta 1983 pokazali, da je preživetje bolnic boljše v primerih, ko je po operativnem posegu dosežen ostanek bolezni manjši od 5 mm (Hacker, et al., 1983).

Zlati standard v sistemskega zdravljenju raka jajčnikov danes predstavlja paklitaksel in karboplatin (McGuire, et al., 1989). Po letu 2010 pa se uporablja tudi tarčno zdravilo bevacizumab, ki je zaviralec angiogeneze. Deluje po principu zaviranja oz. upočasnitve rasti krvnih žil in s tem preprečuje rast tumorja (Burger, et al., 2011). Intraperitonealna kemoterapija je dolgo veljala za učinkovitejšo od intravenske kemoterapije, vendar pa se zaradi stranskih učinkov ne priporoča kot standardno zdravljenje bolnic z napredovalim rakom jajčnikov (Škof, 2017).

Neoadjuvantna kemoterapija nam omogoča tudi testiranje kemosenzitivnosti. S tem pridobimo pomemben podatek in pri komorezistentni bolezni bolnicam prihranimo fizično in psihološko travmo ob morebitnem kirurškem posegu (Hecker, 2013).

METODE

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana trenutno poteka prospektivna klinična raziskava faze II. V raziskavo vključujemo bolnice z napredovalim, primarno inoperabilnim rakom jajčnikov (FIGO stadij IIIC). Pri teh bolnicah pričnemo zdravljenje s 3–6 cikli neoadjuvantne kemoterapije. Sledi operativni poseg z enkratno aplikacijo cisplatina intraperitonealno ter nato še 3 cikli kemoterapije. Vključiti želimo 100 bolnic.

Vključitveni kriteriji so (Hacker, 2013):

- Bolnice, mlajše od 75 let
- Stanje zmogljivosti 0–1 po WHO
- Histološko potrjen rak jajčnikov, jajcevodov ali PPSC
- Stadij bolezni FIGO IIIC – ocenjen kot primarno inoperabilen
- Zaključeno zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo s paklitakselom in karboplatinom (3–6 ciklov)
- Proces, ocenjen kot operabilen po neoadjuvantnem zdravljenju na osnovi preiskav
- Normalna krvna slika in ledvična funkcija

REZULTATI

Glede na to, da raziskava še poteka, končni rezultati še niso dostopni. Do sedaj smo v klinično raziskavo vključili 40 bolnic z rakom jajčnika. Dosedanji rezultati govorijo v prid varnosti in izvedljivosti uporabljene metode.

ZAKLJUČEK

Zdravljenje bolnic z rakom jajčnika v Sloveniji poteka v skladu s sprejetimi smernicami. Le-te so bile sprejete l. 2015. Preživetje bolnic nas uvršča v sredino držav, vključenih v EUROCARE-5 študijo (Sant, et al., 2015). S tem dokazujemo ustrezen pristop k temu zahrbtnemu malignemu obolenju. Praviloma vse odločitve o poteku zdravljenja bolnic z rakom jajčnika potekajo v multidisciplinarnem timu, ki ga sestavljajo ginekolog onkolog, internist onkolog in radioterapevt. Glede na podatke iz literature smo v želji po dodatnem izboljšanju učinkov kombiniranega zdravljenja prilagodili do sedaj opisane načine aplikacije kemoterapevtika v trebušno votlino. Izbrali smo metodo, ki ima po naši presoji najmanj stranskih učinkov in najvišji učinek na bolezen. Kljub številnim zapletom, opisanim v literaturi, naši dosedanji rezultati govorijo v prid varnosti in izvedljivosti izvajane metode zdravljenja raka jajčnikov, ki ni standardna.

LITERATURA

Bebar, S., 2015. Obravnava bolnic z rakom jajčnikov. In: Smrkolj, Š. eds. *Rak jajčnikov: zbornik predavanj. 1. šola o ginekološkem raku, Ljubljana 13. 11. 2015*. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za radioterapijo in onkologijo, pp. 1–5.

Burger, R.A., Brady, M.F., Bookman, M.A., Fleming, G.F., Monk, B.J., Huang, H., et al., 2011. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *New England Journal of Medicine*, 365(26), pp. 2473–2483.

Hacker, N.F., Berek, J.S., Lagasse, L.D., Nieberg, L.K., Elashoff, R.M., 1983. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstetrics & Gynecology*, 61(4), pp. 413–420.

Hacker, N.F., 2013. State of the art surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Annals of Oncology*, 24(Suppl. 10), pp. 27–31.

McGuire, W.P., Rowinsky, E.K., Rosenshein, N.B., Grumbine, F.C., Ettinger, D.S., Armstrong, D.K., et al., 1989. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Annals of Internal Medicine*, 111(4), pp. 273–279.

Protokol klinične raziskave: Prospektivna klinična raziskava faze II: Vloga enkratne intraoperativne intraperitonealne aplikacije cisplatina pri bolnicah s primarno napredovalim epitelijskim rakom jajčnikov (stadij FIGO IIIC), ki so pričele zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo in bodo nadaljevale s standardno postoperativno intravensko kemoterapijo; ISRCTN14785277, 2016. Ljubljana.

Sant, M., Chirlaque Lopez, M.D., Agresti, R., Sanchez Perez, M.J., Holleccek, B., Bielska – Lasota, M., et al., 2015. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999–2007: results of the EURO CARE – 5 study. *European Journal of Cancer*, 51(15), pp. 2191–2205.

Škof, E., Merlo, S., Pilko, G., et al., 2016. The role of neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced (stage III) epithelial ovarian cancer. *Radiology Oncology*, 50(3), pp. 341–346.

Škof, E., 2017. Rak jajčnikov in intraperitonealna kemoterapija. In: Novaković, S., et al. eds. *Izbrane teme iz ginekološke onkologije in državni program obvladovanja raka: ginekološka onkologija: zbornik*. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva, pp. 72–75.