

ULOGA NEOADJUVANTNE KEMOTERAPIJE KOD UZNAPREDOVALOG RAKA JAJNIKA

ROLE OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN THE ADVANCED OVARIAN CANCER

VIŠNJA MATAGA, VIŠNJA MATKOVIĆ*

Deskriptori: Tumori jajnika – patologija, farmakoterapija, kirurgija; Epitelni i žljezdani tumori – patologija, farmakoterapija, kirurgija; Protutumorski lijekovi – terapijska primjena; Neoadjuvantna terapija; Tumorski stadij; Ginekološki kirurški zahvati

Sažetak. Primarni kirurški zahvat i danas se još smatra temeljem liječenja lokalno uznapređovalog epitelnog raka jajnika. Kemoterapija uobičajeno slijedi nakon provedene operacije. No, preživljenje bolesnica s uznapređovalim epitelnim rakom jajnika, prema International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stadiji IIIC i IV, koje čine više od 75% svih bolesnica s rakom jajnika još ne zadovoljava. U tih bolesnica često nije moguće provesti adekvatnu resekciju svih promjena u abdomenu (optimalni »debulking« – odstranjenje svih vidljivih tumorskih promjena u abdomenu) pa je učinkovitost citostatika smanjena. Zbog toga se kao mogući optimalni pristup nameće prijeoperativna kemoterapija (neoadjuvantna) koja dovodi do smanjenja primarnog tumora i mogućih presadnica po abdomenu. Takvim pristupom omogućava se kraći i jednostavniji kirurški zahvat nakon 3–4 ciklusa kemoterapije uz veću vjerojatnost optimalnog smanjenja tumorskih masa u abdomenu. Neoadjuvantna kemoterapija (NAC) epitelnog raka jajnika danas je jedna od mogućnosti uspješnog liječenja uz značajno smanjenje postoperativnih komplikacija u bolesnica lošijeg općeg stanja ili primarno inoperabilne bolesti.

Descriptors: Ovarian neoplasms – pathology, drug therapy, surgery; Neoplasms, glandular and epithelial – pathology, drug therapy, surgery; Antineoplastic agents – therapeutic use; Neoadjuvant therapy; Neoplasm staging; Gynecologic surgical procedures

Summary. Primary surgery is still thought as cornerstone in treating locally advanced epithelial ovarian cancer. Subsequent to surgery is usually chemotherapy. Survival of patients with advanced epithelial ovarian cancer, according to International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage IIIC and IV, who make over 75% of total patients with ovarian cancer is still unsatisfactory. With these patients it is often impossible to perform adequate resection of all changes in the abdomen (optimal debulking) and so is the effectiveness of chemotherapy decreased. Therefore as a possible optimal approach appears neoadjuvant chemotherapy (NAC) that leads to the decreasing of the primary tumour and possible metastasis in the abdomen. With such an approach an operation procedure is shorter and easier after 3–4 cycles of chemotherapy with a stronger possibility of optimal »debulking«.

Liječ Vjesn 2013;135:21–26

U razvijenim zemljama epitelni rak jajnika je vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta među ginekološkim karcinomima. U vrijeme dijagnoze oko 70% bolesnica nalazi se u uznapređovalom stadiju bolesti (stadiji FIGO III i IV). Uobičajeni način liječenja uznapređovalog raka jajnika uključuje pokušaj primarne kirurške citoredukcije, nakon koje slijedi kombinirana kemoterapija bazirana na platini i taksanima.¹ Citoreduktivna (»debulking«) operacija kirurški je zahvat kojim se neizlječiv zloćudni tumor djelomično uklanja, omogućujući tako da dodatno liječenje bude učinkovitije te se na taj način poboljšava preživljenje. Ona je temeljni pristup u liječenju bolesnica s uznapređovalim epitelnim rakom jajnika.² Cilj je citoreduktivne operacije odstraniti sve tumorske mase prisutne bilo u zdjelici ili u trbušnoj šupljini. Mnoga su ispitivanja pokazala da je kod učinkovitijih kirurških resekcija veća vjerojatnost postizanja dugoročnog preživljenja tih bolesnica.³

Važnost citoreduktivne operacije u liječenju epitelnog raka jajnika razmatrana je godinama. Razlozi podvrgavanja ovakvoj operaciji su mnogobrojni. Naime, veliki tumori s relativno slabom centralnom krvožilnom opskrnom te područja s manjim postotkom rasta tumora uglavnom su neo-

sjetljivi na citotoksične lijekove. U bolje prokrvljenim, malim rezidualnim tumorima funkcija rasta i difuzija citostatika su bolje, a to su faktori koji povećavaju učinkovitost kemoterapije. Uklanjanje velikih tumora smanjuje mogućnost razvoja rezistentnih tumorskih klonova, kao rezultat spontanih mutacija. Štoviše, manji tumori zahtijevaju manje ciklusa kemoterapije i na taj način smanjuju mogućnost razvoja kemorezistencije.³

Radikalni kirurški zahvat trebao bi povećati postotak bolesnica sa što je manje moguće ostatnog tumora. No, unatoč naprednim kirurškim tehnikama i vještini operatera potpuno odstranjenje tumora moguće je u otprilike 40% bolesnica. Neka istraživanja pokazuju pak da vjerojatnost uspješne

* Zavod za radioterapiju i internističku onkologiju, Klinika za tumore, KBC »Sestre milosrdnice« (Višnja Mataga, dr. med.), Zavod za ginekološku onkologiju, Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prim. mr. sc. Višnja Matković, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. mr. sc. V. Matković, Zavod za ginekološku onkologiju, Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Petrova 13, Zagreb, e-mail: visnja.matko@gmail.com

Primljeno 25. lipnja 2011., prihvaćeno 4. siječnja 2013.

optimalne kirurške citoredukcije varira između 20 i 80%, a ovisi o biologiji tumora, volumenu tumora, njegovoj lokalizaciji te iskustvu kirurga.^{4,5}

Bolesnice kod kojih nije bilo moguće u cijelosti odstraniti tumor imat će samo djelomičnu korist od kasnije provedene dodatne (adjuvantne) kemoterapije. Za takve bolesnice s nepovoljnom prognozom novi terapijski postupci, koji uključuju prijeopeacijsku (neoadjuvantnu) kemoterapiju, utječu na njihovo preživljenje.⁶

Cilj rada

Cilj je rada pokušati objasniti razloge za uvođenje neoadjuvantne kemoterapije u liječenje bolesnica s uznapredovalim epitelnim tumorima jajnika te dati pregled literaturnih podataka. Neoadjuvantna kemoterapija (NAC u daljnjem tekstu) – kemoterapija primijenjena prije kirurške citoredukcije, predložena je kao oblik liječenja na Yaleu 1979. godine za bolesnice čije medicinsko stanje nije dopuštalo podvrgavanje agresivnoj citoreduktivnoj operaciji.⁷ Taj oblik liječenja predložen je kasnije i za bolesnice koje nisu bile pogodne za kiruršku citoredukciju prema nalazima dijagnostičkih pretraga. Retrospektivni podaci govore da se učinak ove terapije najviše očituje kasnije, u višem stupnju optimalne kirurške citoredukcije. Dodatni učinci uključuju činjenicu da su bolesnice u boljem nutritivnom stanju prije operacije u odnosu na konvencionalnu terapiju. Operacija koja slijedi nakon NAC-a traje kraće, povezana je s manjim gubitkom krvi, kraćim periodom boravka u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) te kraćim vremenom hospitalizacije.^{8,9}

NAC sam nije dovoljan za inicijalno liječenje uznapredovalog karcinoma jajnika; ona je, naime, samo jedan korak u procesu liječenja. Agresivna citoreduktivna operacija je nuždan idući korak. Operaciju bi trebalo izvesti ginekološki onkolog pripremljen za radikalnu operaciju kojom je nužno ukloniti cijelu masu tumora. Danas se vjeruje da je najveća vrijednost NAC-a u pripremi bolesnica za agresivnu citoreduktivnu operaciju, tako da njihov tumor može biti optimalno citoreduciran.¹⁰

Stanična kinetika

Do vremena dijagnoze tumora jajnika otprilike je prisutno $10^{10} - 10^{11}$ tumorskih stanica. Goldie-Coldmanova hipoteza predviđa da tumorske stanice mutiraju do rezistentnih, na određenoj intrinzičkoj vrijednosti genske nestabilnosti određenog tumora. Ovaj matematički model predviđa da se ovi događaji zbivaju kada populacija tumorskih stanica iznosi $10^3 - 10^6$ (supklinička bolest). Polazeći od ove pretpostavke, treba očekivati da će u vrijeme dijagnoze postojati barem $10^4 - 10^8$ rezistentnih tumorskih stanica.¹¹ Pod uspješnom citoreduktivnom operacijom razumijeva se uklanjanje 75–90% tumora, predstavljajući 1 log stanične smrti. Međutim jedan ciklus kemoterapije kod kemosenzitivnog tumora, kao što je karcinom jajnika, obično dovodi do 1–3 loga stanične smrti, predstavljajući 90–99,9% redukcije tumorskih stanica. U onih tumora gdje je količina stanica uništenih kemoterapijom manja prognoza je loša te je malo podataka koji govore da će ove bolesnice imati korist od daljnjeg liječenja, uključujući drugu liniju kemoterapije ili operaciju. Ove bolesnice imaju tendenciju progresije bolesti i/ili relapsa kratko nakon liječenja te umiru kratko nakon dijagnosticiranja bolesti.¹²

Uloga kirurškog zahvata

Kirurški zahvat, primarna citoredukcija, rabio se prije i u terapijske i u dijagnostičke svrhe. U dijagnostičke je svrhe

njegova primjena postala opsoletna s obzirom na danas dostupne radiološke dijagnostičke metode. No, operacija i dalje ima kompleksnu terapijsku ulogu u uznapredovalom epitelnom raku jajnika. Pitanje koristi citoreduktivne operacije postavlja se u slučajevima kada u bolesnica postoji potreba za resekcijom crijeva, »čišćenjem« peritoneuma/dijagrafme ili splenektomijom, za razliku od bolesnica gdje je optimalna citoredukcija postignuta samo histerektomijom, bilateralnom salpingooforektomijom i omentektomijom.^{13,14}

Uloga citoreduktivne operacije nije bazirana na prospektivnim randomiziranim studijama, već na retrospektivnim izvješćima brojnih institucija koje provode istraživanja.^{15,16} Pitanje koje ostaje nerazjašnjeno jest: omogućava li biološko ponašanje tumora optimalnu citoredukciju i time utječe na preživljenje ili pak kirurška intervencija ima nezavisan učinak?¹⁷

Svrha je studije Hoskinsa i suradnika iz 1994. bila da što bolje definira ostatnu bolest te pokušaj utvrđivanja utjecaja veličine ostatne bolesti na prognozu.¹⁸ Bolesnice s ostatnom bolesti manjom od 2 cm imale su duže preživljenje za razliku od onih s većom ostatnom bolesti. U skupini s većim ostatnim tumorom (>2 cm) veličina nije utjecala na prognozu bolesti. Rezultati studije pokazali su da postoji značajna razlika u relativnom riziku od umiranja, među ženama s veličinom ostatne bolesti između 1,1 i 1,9 cm i onih s ostatnim tumorom većim ili jednakim 2 cm. No, nema značajne razlike u relativnom riziku od umiranja među grupama bolesnica s ostatnom bolesti većom od 2 cm.^{16,17}

No, gore rečeno treba uzeti s rezervom. Prvo, najveći promjer rezidualne bolesti vrlo je grub pokazatelj ostatne rezidualne bolesti, primjerice u bolesnica sa suboptimalnom bolesti koje imaju difuznu proširenu bolest peritoneuma. Do sada se naime nije pokazalo što je važnije: ukupni volumen ostatne bolesti ili najveći promjer ostatne bolesti. Prijašnje studije pokazuju da je broj rezidualnih lezija bitan prediktor preživljenja za bolesnice s optimalnom bolesti, kao i volumen bolesti. Nažalost, ne postoji točna metoda kojom bi se izračunao volumen ostatne bolesti u bolesnica s karcinomatozom.^{13,18,19}

Druga nepoznanica koja zahtijeva oprez odnosi se na primarnu citoreduktivnu operaciju. Naime studije su pokazale da navedena operacija ima određeni utjecaj na preživljenje u bolesnica kod kojih je postignuta citoredukcija na manje od 2 cm ostatne bolesti. No, postavlja se pitanje imaju li neke forme ove bolesti određene karakteristike koje ih čine povoljnijima za operaciju i na taj način omogućuju njihovim domaćinima duže preživljenje. Također, zanimljiv je zaključak koji govori da je citoredukcija na veličinu manju od 2 cm ključna za preživljenje, no tomu je kontradiktorna teza da bolesnice kod kojih je provedena takva citoredukcija žive duže zbog indolentnih bioloških mehanizama samog tumora.^{6,8,16}

Bolesnice koje su podvrgnute suboptimalnoj kirurškoj citoredukciji izložene su riziku od većeg morbiditeta i mortaliteta, bez jasnog poboljšanja preživljenja, u usporedbi s bolesnicama kod kojih je učinjena samo biopsija te provedena kemoterapija.¹²

Inicijalna kirurška citoredukcija preferira se u mnogim centrima, s obzirom na to da se točnije definira izvorno siješlo bolesti te histološki tip, što omogućuje i pokušaj optimalne redukcije tumora. Bolesnice imaju puno bolju prognozu ako je provedena optimalna kirurška citoredukcija te ukoliko imaju bolest koja je osjetljiva na kemoterapiju baziranu na cisplatinским citostaticima i taksanima. No, neće sve žene s uznapredovalim epitelnim rakom jajnika odgovoriti na ovu terapiju. Bolesnice čija je bolest rezistentna na do-

stupnu kemoterapiju te one kod kojih je provedena suboptimalna resekcija neće imati dobar odgovor na ovakvo liječenje.²⁰ S obzirom na, u uvodu, navedeni postotak bolesnica u uznapredovalom stadiju bolesti, potpuna resekcija tumora obično nije moguća. Za mali broj bolesnica, a to su one koje su ozbiljno medicinski ugrožene (imaju masivni ascites ili pleuralni izljev) operacija pak nosi nepotrebni rizik.²¹

Upravo bolesnice za koje se smatra da trebaju biti podvrgnute suboptimalnoj kirurškoj citoredukciji mogu imati najviše koristi od alternativnog pristupa liječenju, koji uključuje neoadjuvantnu kemoterapiju.¹⁶

Parametri za izbor bolesnica

Brojni su pokušaji kojima se nastoje jasno definirati bolesnice, tj. karakteristike njihove bolesti, koje bi mogle imati koristi od neoadjuvantne kemoterapije. Neki od njih uključuju: volumen ascitesa, vrijednost karcinomskog antigena (CA-125) te sijela bolesti verificirane radiološkim metodama²¹

U studiji Kuhna i suradnika nastojale su se identificirati bolesnice kod kojih postoji mala mogućnost uspješnosti kompletne kirurške resekcije te koje će imati malu korist od konvencionalne terapije.¹¹ Ovdje je promatran volumen ascitesa (mjereno ultrazvučno) koji je lako mjerljiv »biomarker«, a predviđa mogućnost resektabilnosti tumora. Veliki volumen ascitesa obično je znak difuzne karcinoze peritoneuma te znak slabe mogućnosti za provođenje adekvatne kirurške resekcije. Volumen ascitesa veći od 500 mL determinanta je koja omogućuje predviđanje rezultata operacije.¹¹

Kod bolesnica za koje je zaključeno, mjereći volumen ascitesa, da će imati nepovoljan rezultat radikalne operacije provedena je neoadjuvantna kemoterapija. Mogućnost što radikalnije kirurške operacije u toj grupi bolesnica bila je veća, kao i medijan preživljenja u odnosu na grupu bolesnica liječenu konvencionalno. Vrijednosti perioperativnog morbiditeta i mortaliteta nisu se značajno razlikovale, kao ni potreba za transfuzijama krvi ili trajanje operacije. Bolje razumijevanje povezanosti između veličine rezidualne bolesti i preživljenja može poboljšati naše opće razumijevanje utjecaja operativnog liječenja ili bioloških karakteristika tumora na ishod. Jedan od najvažnijih prognostičkih faktora koji utječe na preživljenje svakako je veličina ostatnog tumora.

Nekoliko nerandomiziranih studija upućuje na bolje preživljenje bolesnica s rezidualnim tumorom manjim od 1 cm, nakon primarne operacije, u usporedbi s bolesnicama s većim tumorskim lezijama.¹⁹ Također, bolesnice kod kojih su sve manje lezije resecirane imaju bolje preživljenje nego bolesnice kod kojih to nije bio slučaj. No, unatoč tomu, studije pokazuju da je preživljenje bolesnica s velikim intraabdominalnim metastazama prije resekcije mnogo lošije od onog u bolesnica s manjim početnim intraabdominalnim lezijama. Ovi rezultati upućuju na to da su uz rezidualnu bolest nakon citoredukcije prognostički čimbenik i određene karakteristike tumora. Postavlja se pitanje ima li citoredukcija značajan utjecaj na preživljenje među bolesnicama s jednakom veličinom tumora i jednakim intrinzičkim prognostičkim faktorima.¹⁸

Većina je studija pokazala da je veličina rezidualnog tumora prije započinjanja kemoterapije važna determinanta prognoze.^{11,15,18} Neke su studije pokazale da se optimalni kirurški »debulking« odnosi na veličinu ostatnog tumora manju od 1,5 cm u promjeru. Studije također pokazuju da bolesnice bez rezidualnog tumora imaju bolje preživljenje

od bolesnica s ostatnim tumorom manjim od 0,5 cm, a ove pak bolju prognozu od onih s veličinom ostatnog tumora od 0,5 do 1,5 cm.¹⁷

Vergote i sur. pokazali su da su masa ostatnog tumora iskazana u gramima te dob bolesnice jedina dva nezavisna prognostička faktora.¹⁶ Predloženo je da optimalna kirurška citoredukcija bude definirana kao masa ostatnog tumora manja od 1 g. Preživljenje je bilo loše za bolesnice s masom ostatnog tumora većom od 1000 g i stadijem IV, unatoč primarnoj »debulking« operaciji. Prisutnost nebrojivih peritonealnih metastaza bila je najčešći razlog nemogućnosti izvođenja citoredukcije na manje od 1 g mase ostatnog tumora. Tomu govori u prilog i teorija potvrđena ranijim studijama da je tumore teže podvrgnuti »debulkingu« ako su prošireni u obliku konfluirajućih čvorova ili plakova.^{5,13,14} Broj rezidualnih peritonealnih metastaza najvažniji je prognostički faktor u bolesnica s veličinom rezidualnog tumora manjom od 0,5 cm. Eliminacija svih peritonealnih metastaza imala bi učinak na preživljenje.¹⁶

Neoadjuvantna kemoterapija predložena je u bolesnica s dokazanom velikom ostatnom bolesti. Studije pokazuju jednak učinak na preživljenje u usporedbi s konvencionalnom terapijom, no s manjim operativnim morbiditetom.²²

Postojeće su metode kvantifikacije rezidualnog tumora neprikladne te je zabilježena znatna razlika među operaterima. Točnost tumorskih mjerenja dvojbena je s obzirom na to da se ne rabi nijedan kalibrirani instrument ili standardizirana tehnika. Operateri su skloniji podcjenjivanju nego precjenjivanju tumorskih promjera. Smatra se da je čak 20–25% bolesnica krivo kategorizirano kao suboptimalne, odnosno one s optimalno reduciranim tumorom.²³

Smatra se također da je ukupni broj rezidualnih tumorskih stanica, odnosno volumen tumora važniji od najvećeg promjera pojedinačnog tumora. Ne može se očekivati da je prognoza bolesnice s difuznom karcinomatozom (svaka pojedinačna metastaza manja od 1 cm) slična prognozi bolesnice s jednim ili dva tumorska čvora veličine 1 cm. Bolesnice s presadnicama (manjima od 1 cm) tumora (difuzna karcinomatoza) imaju bitno lošije preživljenje u usporedbi s bolesnicama s velikom rezidualnom bolesti.^{17,20} U gotovo svakoj objavljenj retropektivnoj studiji optimalno operirane bolesnice preživljavale su duže od suboptimalno operiranih. No unatoč ovoj činjenici uočen je malen učinak na dugoročno preživljenje tih bolesnica te se mnogi kliničari slažu da je primarna svrha citoreduktivne operacije produljenje medijana preživljenja. Jedno centralno pitanje ostaje nerazjašnjeno: je li biološko ponašanje tumora odgovorno za optimalnu citoredukciju i samim time produljuje preživljenje ili kirurška intervencija ima neovisni učinak?²⁴

Postupci za određivanje statusa i praćenje bolesnica

Bolesnice kod kojih nije moguće postići primarnu optimalnu kiruršku citoredukciju moraju biti pažljivo odabrane. Predviđanje koje bolesnice imaju suboptimalni status od velike je kliničke važnosti, osobito u starijih bolesnica, onih s lošim općim stanjem (ECOG 3, 4 – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status), multiplim komorbiditetom, u onih s bolesti proširenom na gornji abdomen, retroperitonealno područje te s ekstraabdominalnom bolesti. Preoperativna dijagnostika (CT), osim točne dijagnoze, omogućuje i uvid u proširenost bolesti te mogućnost njezine optimalne resekcije. S obzirom na nedostatke CT-a u ocjeni proširenosti bolesti, dijagnostička laparoskopija može imati važnu ulogu i u histološkoj dijagnozi i u određivanju pro-

širenosti bolesti, tj. resektabilnosti. Pokušaj upotrebe mikrokirurških tehnika za identifikaciju bolesnica koje mogu biti optimalno citoreducirane ima prediktivnu vrijednost od 72,7%, podupirući hipotezu da je mogućnost optimalne kirurške citoredukcije povezana barem dijelom s biološkim karakteristikama tumora. Trenutačno, ne postoji apsolutni način za identifikaciju bolesnica s uznapredovalim karcinomom jajnika koje mogu ili ne mogu biti optimalno citoreducirane u vrijeme njihove inicijalne operacije.^{25,26}

Optimalna kirurška citoredukcija češće se postiže u bolesnica koje imaju kompletni ili parcijalni odgovor na kemoterapiju, za razliku od bolesnica sa stabilnom ili progresivnom bolesti. To upućuje na važnost kemosenzitivnosti u terapiji karcinoma jajnika. Nije potvrđeno da inicijalna vrijednost CA-125 te brzina pada njegove vrijednosti utječu na mogućnost postizanja optimalne citoredukcije.²⁷ Postotak pada apsolutne vrijednosti CA-125 od dijagnoze do operacije, nakon neoadjuvantne kemoterapije, govori u prilog različitoj kemosenzitivnosti. Naime, nemogućnost postizanja pada vrijednosti CA-125 za više od 50% nakon tri ciklusa kemoterapije govori u prilog nemogućnosti izvođenja optimalne citoredukcije. Razlika u preživljenju vidljiva je među bolesnicama kod kojih je provedena optimalna citoredukcija (najduže preživljenje bez znakova bolesti i ukupno preživljenje), suboptimalna citoredukcija te onih koje su primale samo kemoterapiju bez operacije. Dakle, kemosenzitivnost i kirurški zahvat utječu na ishod bolesti. Preživljenje je bolje u bolesnica kod kojih nije učinjena operacija, nego je samo provedena kemoterapija, za razliku od bolesnica koje su podvrgnute suboptimalnoj kirurškoj citoredukciji. Bolesnice koje imaju progresivnu bolest ili ne reagiraju na kemoterapijsko liječenje te one s ugrožavajućim komorbiditetom rijetko imaju korist od kirurške citoredukcije. Suboptimalna resekcija ne osigurava mjerljivu prednost vezanu uz preživljenje. Kemosenzitivnost određena postotkom pada vrijednosti CA-125 te kriterijima RECIST (prema engl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ključna je komponenta u određivanju resektabilnosti u bolesnica liječenih neoadjuvantnom kemoterapijom. Ako je neoadjuvantnom kemoterapijom moguće postići optimalnu citoredukciju, takve bolesnice imaju korist od provedenog liječenja, gledajući na ukupno preživljenje.

U studiji Ansquera i suradnika iz 2001. kod svih bolesnica uključenih u studiju učinjena je najprije kirurška ekscizija kako bi se ocijenila mogućnost resektabilnosti tumora.²² Valjalo je ocijeniti može li se učiniti optimalna kirurška citoredukcija te hoće li se kod primarno neresektabilnih tumora započeti s neoadjuvantnom kemoterapijom čime bi se tumor učinio povoljnim za resekciju. Izbor kirurške operacije (laparoskopija ili laparotomija) ovisio je o kirurgu koji je izvodio zahvat. Neoadjuvantna kemoterapija aplicirana je onda kada je kirurg zaključio da je nemoguće učiniti optimalnu kiruršku citoredukciju, a ona uključuje ovo: totalnu abdominalnu histerektomiju s bilateralnom salpingooforektomijom, apendektomiju, totalnu infragastričnu omentektomiju, peritonektomiju ograničenu na zdjelicu, parakolično područje te anterolateralni dio ošita, resekciju crijeva ograničenu na rektosigmoid, pelvičnu, obično ilijačnu te infrarenalnu paraortalnu limfadenektomiju. Primarni »debulking« učinjen je ako je kirurg zaključio da ga je moguće postići standardnom operacijom. Svi kemoterapijski protokoli bili su bazirani na platinskim citostaticima. Klinički odgovor na kemoterapiju praćen je kliničkim pregledom, vrijednostima CA-125 u serumu te CT-om abdomena i zdjelice. Bolesnice su zatim podvrgnute drugom kirurškom eksplorativnom

zahvatu, kada su se prezentirale bez znakova kliničke progresije za vrijeme kemoterapije.²²

Kirurškopatološki odgovor na neoadjuvantnu kemoterapiju utvrđen je na drugoj operaciji. Tijekom operacije, kada je bilo moguće, bolesnice su podvrgnute »debulking« postupku te je na kraju operacije zabilježena veličina ostatnog tumora. Agresivnost kirurškog liječenja praćena je u obliku potrebe za transfuzijama krvi, dužinom boravka u JIL-u te vremenom postoperativnog boravka u bolnici. Bolesnice koje su liječene neoadjuvantnom kemoterapijom prethodno su se prezentirale kao »neresektabilne« za vrijeme primarnoga kirurškog stupnjevanja.^{22,27} Kirurške metode ključne za stupnjevanje bolesti uključivale su uglavnom laparoskopiju i laparotomiju. 80% bolesnica imalo je odgovor na neoadjuvantnu kemoterapiju, što je potvrđeno kliničkim pregledom, serumskom razinom CA-125 i CT-snimkom abdomena i zdjelice. 20% bolesnica imalo je stabilnu bolest ili je došlo do progresije bolesti tijekom liječenja. Konačno, optimalna kirurška citoredukcija postignuta je u 91% bolesnica. Medijan preživljenja iznosio je 22 mjeseca. Stopa preživljenja bila je viša za bolesnice podvrgnute »debulking« operaciji nakon provedene neoadjuvantne kemoterapije, u usporedbi s bolesnicama kod kojih nije provedeno operativno liječenje.²⁶

Kriteriji za neoadjuvantnu kemoterapiju^{3,5,16,18}

- bolesnice u stadiju FIGO III ili IV
- sijela bolesti odgovorna za uključivanje bolesnica: intraparenhimne jetrene metastaze, bolest proširena u gornji dio trbušne šupljine te ekstenzivna retroperitonealna adenopatija, bolesnice s opsežnim pleuralnim izljevom, multiplim metastazama koje onemogućuju izvođenje citoreduktivne operacije, prisutnost velikih metastatskih plakova (ošit)
- ECOG jednak ili veći od 2, zbog teškoća prouzrokovanih osnovnom bolesti ili ozbiljnim medicinskim komorbiditetom, koji operaciju mogu učiniti nesigurnom.

Apsolutne indikacije za neoadjuvantnu kemoterapiju (Vergote i sur.¹⁶):

- stadij IV bolesti
- metastatska tumorska masa veća od 1 g, sijela metastaza koje citoreduktivnu operaciju čine nemogućom

Relativne indikacije za neoadjuvantnu kemoterapiju u bolesnica s tumorskom masom većom od 100 g (Vergote i sur.¹⁶):

- nebrojive (više od 100) peritonealne metastaze
- ostatna tumorska masa (intraperitonealna i retroperitonealna) veća od 1000 g
- prisutnost velikih (većih od 10 g) peritonealnih metastatskih plakova
- veliki volumen ascitesa (više od 5 L)
- ECOG 2 ili 3

Prognostički (nezavisni) parametri koji se prate tijekom liječenja u promatranim studijama prema različitim autorima^(3,5,8,16,18)

- karakteristike tumora: histološki tip, tumorski gradus, veličina primarnog i rezidualnog tumora, veličina najveće metastaze
- karakteristike bolesnice – status ECOG
- stadij bolesti

- vrijednost CA-125
- sijela bolesti: broj peritonealnih metastaza, zahvaćenost omentuma, prisutnost ascitesa
- veličina najveće metastaze

Preporuke za neoadjuvantnu kemoterapiju (prema Schwartz i sur.⁸)

- Bolesnice koje ne mogu tolerirati agresivnu citoreduktivnu operaciju trebaju biti podvrgnute najprije NAC-u.
- NAC treba biti standardni alternativni pristup za liječenje bolesnica u stadiju IV karcinoma jajnika.
- Bolesnice u stadiju IIIC trebaju biti pregledane od ginekološkog onkologa radi utvrđivanja mogućnosti optimalne citoredukcije. Ako se očekuje postojanje rezidualne makroskopske bolesti nakon provedene operacije, bolesnicama treba ponuditi opciju NAC.

Rasprava

Dostupni podaci o mogućoj ulozi NAC-a u liječenju uznapredovalog karcinoma jajnika dobiveni su nerandomiziranim, uvijek retrospektivnim studijama, od kojih neke uključuju mali broj bolesnica. Kriteriji za izbor bolesnica variraju, često su nejasni te u većini studija kemoterapija nije ono što se smatra suvremenim standardom liječenja. Izazov za buduća istraživanja bit će identificiranje bolesnica koje bi mogle imati najviše koristi od NAC-a te koji alati trebaju biti upotrijebljeni za njihov izbor (medicinski status, laparoskopija, CA-125, CT). Glavno nerazjašnjeno pitanje ostaje i optimalan broj ciklusa kemoterapije prije kirurškog zahvata.

Gotovo sva klinički objavljena istraživanja o NAC-u imaju isti problem: bolesnice opisane u ovim istraživanjima nisu randomizirane prema terapijskim protokolima. Bolesnice s uznapredovalom bolesti rutinski primaju NAC. Bolesnice koje su najizglednije za optimalnu kiruršku citoredukciju podvrgnute su konvencionalnom pristupu, citoreduktivnoj operaciji nakon koje slijedi adjuvantna kemoterapija.²⁸

Svi rezultati studija svrstani su u jednu od tri kategorije: prva grupa izvijestila je o slabijem preživljenju nakon NAC-a u usporedbi s bolesnicama koje su podvrgnute primarnoj citoreduktivnoj operaciji. Druga grupa nije pokazala razliku u preživljenju između NAC-grupe i manje nego maksimalnoga primarnog citoreduktivnog kirurškog pokušaja. Treća grupa bila je povezana s vrlo povoljnim rezultatima vezanim uz preživljenje za bolesnice tretirane NAC-om. Autori studija u svojim su zaključcima naglasili da su dodatna istraživanja potrebna za karakterizaciju pravog omjera bolesnica, u kojih pokušaj primarne operacije treba biti odgođen radi inicijalne kemoterapije.²⁸

Nema prospektivnih randomiziranih istraživanja ni u SAD-u koja bi evaluirala NAC naspram konvencionalnoj terapiji za uznapredovali karcinom jajnika. Studije u kojima se istražuje učinkovitost NAC-a uključuju EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) 55791, CHORUS (Chemotherapy or Upfront Surgery) te studiju Japanese Clinical Oncology Group. Ako studije pokažu da nema razlike u preživljenju između konvencionalne terapije i NAC-a te ako je morbiditet poboljšan među bolesnicama koje primaju NAC, NAC može postati prihvaćena standardna tehnika za liječenje bolesnica s uznapredovalim stadijem karcinoma jajnika.

Kritičko pitanje koje se odnosi na NAC u liječenju uznapredovalog karcinoma jajnika tiče se procjene kirurške cito-

redukcije. Podaci o preživljenju čvrsto pokazuju da je najbolji pristup inicijalnoj terapiji resekcija što veće mase tumora. Procjena citoredukcije s pomoću dijagnostičkih uređaja, serumskih biomarkera, laparoskopije te tehnike molekularne biologije, pokazala se manje pouzdanom. Moraju biti uloženi napor kako bi se identificirale bolesnice s uznapredovalom bolesti, koje mogu biti citoreducirane u smislu nepostojanja rezidualne bolesti.^{29,30}

Zaključci

Iako se prognoza bolesnica s uznapredovalim karcinomom jajnika poboljšala u posljednjih nekoliko desetljeća, dugoročno je preživljenje i dalje razočaravajuće nisko. Trebaju razviti učinkovitije terapijske pristupe, pogotovo za bolesnice čiji tumor ne može biti optimalno citoreduciran. Jedan je od takvih pristupa koncept kemijske citoredukcije prije »debulking« operacije, u određenih bolesnica.^{20,21,22}

Citoreduktivna operacija i dalje je zlatni standard u liječenju karcinoma jajnika. No, neoadjuvantna kemoterapija, nakon koje slijedi »debulking« operacija, u određenju skupini bolesnica ne pogoršava prognozu bolesti te omogućuje manje agresivan kasniji operativni pristup, poboljšavajući kvalitetu života.²⁴

U populaciji bolesnica s uznapredovalim rakom jajnika, s lošom prognozom, kod kojih je tumor ocijenjen neresektibilnim nakon prve kirurške eksploracije, neoadjuvantna kemoterapija pomaže u selekcioniranju takvih bolesnica za izvediv i manje agresivan kasniji kirurški »debulking« zahvat. Već je prije ustanovljeno da je primarna »debulking« operacija učinkovita kada je veličina rezidualnog tumora manja od 2 cm.¹⁵

Vrijednost neoadjuvantne kemoterapije leži u postizanju optimalne citoredukcije, što znači manje agresivan kirurški zahvat, koji je povezan s manjim morbiditetom.^{14,16}

Rabeći NAC kao bioesej, može se pratiti osjetljivost tumora na kemoterapiju. Na taj bi način, u budućnosti, bilo moguće identificirati bolesnice s ranom primarnom progresijom bolesti ili one s ranim recidivom, koje bi tako bile pošteđene »debulkinga« tumora, s obzirom na ograničenu prognozu. Za bolesnice kod kojih je NAC-om postignuta zadovoljavajuća remisija bilo bi moguće intenzivirati kiruršku radikalnost radi poboljšanja prognoze.²⁴ NAC je baziran na platini. Broj ciklusa varira od tri do šest, ovisno o centru gdje se liječenje provodi. Neke su studije utvrdile da se bolesnice koje su primile šest ciklusa neoadjuvantne terapije, umjesto tri, na »debulking« operaciji češće prezentiraju bez makroskopski rezidualnog tumora, no razlika u preživljenju nije zabilježena. Do sada ne postoje podaci koji bi upućivali na to koliko ciklusa neoadjuvantne kemoterapije treba biti aplicirano radi optimalnog liječenja. Nastoji se postići najveća mogućnost za postizanje optimalne »debulking« operacije, a istodobno limitirati rizik od nastanka kemorezistentnih klonova.^{20,22}

Iako većina studija upućuje na jednako preživljenje bez znakova bolesti, kao i ukupno preživljenje u skupinama bolesnica liječenih konvencionalno naspram onih liječenih neoadjuvantnom kemoterapijom, bolesnice u neoadjuvantnoj skupini imaju bolju kvalitetu života. Također, te se bolesnice oporavljaju mnogo brže nakon provedene kemoterapije, manji je volumen ostatne bolesti koji je lakše poslije operativno odstraniti te su te bolesnice podvrgnute manje agresivnoj operaciji. Primjena neoadjuvantne kemoterapije može prethodno neoperabilne bolesnice učiniti operabilnima.^{25,26,29}

Ono što ne ide u prilog neoadjuvantnoj kemoterapiji, a govori u prilog primarnoj »debulking« operaciji, odnosi se na ovo:

- 1) inicijalna »debulking« operacija povećava kemosenzitivnost rezidualnog tumora, jer veliki ostatni tumor ima slabu centralnu vaskularizaciju,
- 2) što je manji tumor u vrijeme započinjanja kemoterapije, manji je i rizik od njegovih spontanijih mutacija,
- 3) redukcija tumora poboljšava opći status bolesnice.²²

NAC prevenira mutilirajuću operaciju za bolesnice s vrlo lošom prognozom, bilo zbog progresivne bolesti koja rezultira ranom smrću, bilo zbog primarne kemorezistencije. Ona je alternativa uobičajenom načinu liječenja, osobito stoga jer je stupanj optimalne citoredukcije, nakon provedenog liječenja, značajno viši u te skupine bolesnica. NAC se pokazao kao dobra alternativa primarnoj »debulking« operaciji, osobito u bolesnica s velikom tumorskom masom, stadijem IV bolesti te prisutnošću brojnih peritonealnih metastaza uz loš opći status bolesnice. Ona je također pristup vrijedan truda, uzimajući u obzir morbiditet, troškove liječenja i kvalitetu života. Neke bolesnice s primarno kemorezistentnom bolesti tako mogu biti pošteđene tereta nepotrebne laparotomije.¹⁷

LITERATURA

1. *Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK i sur.* Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during platinum era: A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248–59.
2. *Markman M.* Concept of optimal surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. A brief critique and call for action. *J Clin Oncol* 2007; 25:4166–70.
3. *Vergote I, van Gorp T, Amant F, Leunen K, Neven P, Berteloot P.* Timing of debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:Suppl 1:11–9.
4. *du Bois A, Quin M, Thigpen T i sur.* 2004 Consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GFIG, OCCC 2004). *Ann Oncol* 2005;16:Suppl8:viii7–viii12.
5. *Covens AL.* Commentary. A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;78:269–74.
6. *van der Burg MEL, van Lent M, Buyse M i sur.* The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1995;351:2489–97.
7. *Salomon SE.* Kinetics of minimal residual disease. *Rec Res Cancer Res* 1979;67:5–24.
8. *Schwartz PE, Ely JS.* What is the role of neoadjuvant chemotherapy in the management of ovarian cancer? *Oncology* 2008;22;10:18–22.
9. *Schwartz PE, Zheng W.* Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer; the role of cytology in pretreatment diagnosis. *Gynecol Oncol* 2003;90:644–50.
10. *Kuhn W, Rutke S, Spathe K i sur.* Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in international federation of gynecology and obstetrics stage IIIc ovarian cancer. *Cancer* 2001;92;10:2585–91.
11. *Goldie JH, Coldman AJ.* A mathematical model of relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979;63:1727–33.
12. *Baekelandt M.* The potential role of neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13;suppl 2:163–8.
13. *Zivanovic O, Eisenhauer EL, Zhou Q i sur.* The impact of bulky upper abdominal disease cephalad to the greater omentum on surgical outcome for stage IIIc epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108:287–92.
14. *Aleotti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA.* Surgical treatment of diaphragm disease correlates with improved survival in optimally debulked advanced stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;100:283–7.
15. *Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M i sur.* Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer: a Cochrane systematic review. *Gynecol Oncol* 2009;112:257–64.
16. *Vergote I, De Wever I, Tjalma W i sur.* Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol Oncol* 1998;71:431–6.
17. *Vergote I, Trope CG, Amant F i sur.* Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363;10:943–53.
18. *Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF i sur.* The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:4:974–80.
19. *Kayikcioglu F, Kose MF, Boran N, Caliskan E and Tulunay G.* Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:466–70.
20. *Bristow RE, Chi DS.* Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta analysis. *Gynecol Oncol* 2006;103:1070–6.
21. *Bland AE, Everett EN, Pastore LM, Andersen WA and Taylor PT.* Predictors of suboptimal surgical cytoreduction in women with advanced epithelial ovarian cancer treated with initial chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:629–36.
22. *Ansquer Y, Lablanc E, Clough J i sur.* Neoadjuvant chemotherapy for unresectable ovarian carcinoma. *Cancer* 2001;91;12:2329–34.
23. *Risum S, Hogdall C, Loft A.* Prediction of suboptimal primary cytoreduction in primary ovarian cancer with combined positron emission tomography/computed tomography – a prospective study. *Gynecol Oncol* 2008;108:265–70.
24. *Chi DS, Eisenhauer EL, Land J i sur.* What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIc epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol* 2006;103:559–64.
25. *Fagotti A, Fanfani F, Ludovisi M i sur.* Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2005;96:729–35.
26. *Angoli R, Palaia I, Zullo MA i sur.* Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;100: 455–61.
27. *Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ.* Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20:1248–59.
28. *Kang S, Nam BH.* Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2315–20.
29. *Van der Burg MEL, Van Lent M, Buyse M i sur.* The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *NEJM* 1995;332;10:629–34.
30. *Braun JL, Rouzier R, Uzan S, Daral E.* External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability of advanced ovarian cancer: clues for a simplified score. *Gynecol Oncol* 2008;110:354–9.

