

GINEKOLOGIJA

Razlike u liječenju ginekoloških karcinoma

Dva vrlo zanimljiva predavanja o novim spoznajama vezanim uz sarkome maternice i primarne peritonealne karcinome na kongresu je održao predstavnik Europskog društva za ginekološku onkologiju (*European Society of Gynaecological Oncology, ESGO*), klinički onkolog dr. Nicholas Reed. Osim što se posljednjih 30 godina u *Beatson Oncology Centeru* u Glasgowu bavi zračenjem i kemoterapijom solidnih, prvenstveno ginekoloških tumora, dr. Reed kroz aktivno sudjelovanje u ESGO-u prati razvoj kliničkih istraživanja za unapređenje liječenja ginekoloških karcinoma te je ovom prilikom iznio najnovije spoznaje iz tog područja.

S dr. Nicholasom Reedom razgovarala Lea Rukavina Kralj

MEDIX: Dr. Reed, na kongresu ste održali predavanje o sarkomima maternice. Što je novo na tom polju?

DR. REED: Na kongres sam pozvan kao predstavnik ESGO-a (*European Society of Gynaecological Oncology*), a predavanje koje sam održao trebalo je dati kratak pregled novosti na području terapije sarkoma maternice. U prošlosti su svi sarkomi maternice svrstavani u istu skupinu i liječeni su na isti način, što nije davalo dobre rezultate. Postoje brojne histološke razlike, od glatkomišićnih lejomiosarkoma, do karcinosarkoma, koji vjerojatno uopće ne bi trebali pripadati u skupinu sarkoma.

MEDIX: U koju bi onda skupinu trebali pripadati karcinosarkomi?

DR. REED: Novi molekularni markeri upućuju na činjenicu da su karcinosarkomi vjerojatno maligni tipovi endometralnog karcinoma visokoga gradusa (G3), koji se na taj način i ponašaju (način širenja i reakcija na liječenje). Idealno liječenje tih tumora uključuje histerektomiju i limfadenektomiju te nakon toga odgovarajuću kemoterapiju i/



Klinički onkolog dr. Nicholas Reed ističe kako su, prema novim molekularnim markerima, karcinosarkomi najvjerojatnije maligni tipovi endometralnog karcinoma visokoga gradusa (G3), čemu odgovara i njihovo biološko ponašanje

ili zračenje, ovisno o prisutnim čimbenicima rizika. Standardnu adjuvantnu terapiju kod ovih karcinoma predstavlja kemoterapija, a može se raspravljati i o ulozi vaginalne brahiterapije. Kod karcinosarkoma upitna je uloga teleradioterapije u adjuvantnom liječenju.

MEDIX: Po čemu je drugačije liječenje lejomiosarkoma?

DR. REED: Lejomiosarkomi se izravno šire u pluća i jetru, uz nizak rizik metastaza u zdjeličnim limfnim čvorovima. Zbog toga kod te skupine tumora nema razloga za zdjeličnu limfadenektomiju. Posebnost je što su neki izrazito indolentni, bez povrata bolesti tijekom 10-15 godina, a uz to često imaju i pozitivne estrogenske i progesteronske receptore, pa se mogu liječiti hormonskom terapijom.

S druge strane, postoji vrlo agresivna podskupina lejomiosa, kod koje preživljenje bolesnica, bez obzira na primijenjenu terapiju, nije dulje od dvije godine. Kod te se podskupine dosadašnja kemoterapija nije pokazala vrlo učinkovitom.

Zanimljivi novi koncepti u liječenju lejomiosarkoma, kao što je onaj dr. Martee L. Hensley iz *Memorial Sloan-Kettering Cancer Centera* u New Yorku, ukazuju na učinkovitost Gemcitabina i Docetaxela, pa se u velikom kliničkom istraživanju u kojem surađuju SAD i velika Britanija ispituje njihova učinkovitost u kombinaciji s Doxorubicinom. U istraživanje su uključene bolesnice s lejomiosarkomom visokoga gradusa ograničenim na uterus, kod kojih

se postoperativno primjenjuje navedena adjuvantna kemoterapija, te proučava njen utjecaj na rizik povrata bolesti.

MEDIX: Vaše drugo predavanje odnosilo se na primarni peritonealni karcinom. Postoje li nove spoznaje o etiopatogenezi tog karcinoma?

DR. REED: Primarni peritonealni karcinomi nisu vrlo česti, obuhvaćaju oko 10% karcinoma jajnika. Primarne peritonealne karcinome trebamo shvatiti kao serozne karcinome visokog stupnja zloćudnosti. To potvrđuje njihovo ponašanje, kao i molekularni put koji potiče razvoj karcinoma. Jedina razlika između primarnoga peritonealnog karcinoma i seroznog karcinoma jajnika je što kod peritonealnog karcinoma jajnici nisu povećani, a bolest se nalazi na površini jajnika.

Novije teorije objašnjavaju da mnogi od tih karcinoma nastaju na distalnom dijelu jajovoda kao serozni intraepitelni karcinom, tzv. STIC (engl. *serous tubular intraepithelial carcinoma*, STIC), čije stanice otplutaju niz jajovod i pozicioniraju se na površini jajnika. Smatra se da pritom ispuštaju čimbenike rasta poput VEGF-a, koji im omogućuju da se šire po abdominalnoj šupljini. To bi objasnilo prirodu te bolesti koja je karakterizirana ekstenzivnim zahvaćanjem peritoneja uz minimalno zahvaćenu površinu jajnika. Kod nekih će se bolesnica taj tip karcinoma prikazivati u obliku minimalne *bulky* promjene kod koje tumor nije veći 2 cm, dok će kod drugih postojati difuzna infiltracija peritoneja, opisivana kao tzv. *omental cake*.

MEDIX: Kako se liječe primarni peritonealni karcinomi?

DR. REED: O idealnom načinu liječenja tih karcinoma još se uvijek raspravlja. Trenutačno ih se liječi kao serozne karcinome jajnika, uz operaciju i primjenu kemoterapije. Pri postavljanju dijagnoze se kod tih karcinoma po definiciji radi o III. ili IV. stadiju bolesti. Ovisno o ekstenzivnosti bolesti, u liječenju se

sve više primjenjuje i neoadjuvantna kemoterapija uz odgođenu primarnu operaciju. Mudro je napraviti laparoskopiju kako bi se potvrdila dijagnoza te dobio uzorak tkiva za analizu i kompletan uvid u abdomen i zdjelište, potreban za adekvatnu procjenu resektabilnosti karcinoma.

Bolja je opcija ako prije operacije postoji *bulky* tumor ili *omental cake*, koji se mogu resekirati, ali ukoliko karcinom odlično reagira na kemoterapiju i ostane nekoliko malih fokusa na peritoneju, bit će nemoguće postići optimalnu citoredukciju pod kojom podrazumijevam odsustvo rezidualne bolesti.

MEDIX: U posljednjih dvadeset godina spoznaje o prognozi bolesti, ovisno o izvedenoj citoredukciji i veličini rezidualne bolesti, značajno su se promijenile.

DR. REED: Najnoviji rezultati koje je iznio jedan od vodećih ginekoloških onkologa, prof. Andreas du Bois, pokazuju da optimalna citoredukcija podrazumijeva potpuno odstranjenje tumorskog tkiva. Rezidualna bolest od 0,5 cm naime u njegovih pacijentica ima istu prognozu kao ona od 1 ili 2 cm. Valja uzeti u obzir da se ne slažu svi autori s takvom kirurškom radikalnošću, kao i činjenicu da s obzirom na starost i komorbidity ne mogu sve bolesnice podnijeti takav zahvat.

Uskoro se u Velikoj Britaniji planira provesti veliko istraživanje u kojem će se ispitivati razlika u učinkovitosti primjene kombinirane kemoterapije i operativnog zahvata, u odnosu na kemoterapiju. Isključene će biti bolesnice koje bi imale evidentnu korist od operativnog zahvata poput onih s *bulky* tumorom. Nadamo se da će rezultati olakšati i primjenu bevacuzimaba koji ima dobar učinak u bolesnica s rezidualnom bolešću, ali zbog skupoće nije registriran niti se primjenjuje u mnogim zemljama.

MEDIX: Što biste istaknuli u usporedbi uloge kemoiradijacijske između najčešćih ginekoloških karcinoma?

DR. REED: Kad karcinoma jajnika, endometrija, ranih stadija karcinoma vulve i ranih stadija karcinoma cerviksa, primarno je liječenje kirurško. Nakon operativnog zahvata slijedi odluka hoće li se primijeniti adjuvantna kemoterapija ili radioterapija. Kod karcinoma jajnika, osim stadija IAG1 i IBG1, u principu će operativnom zahvatu slijediti kemoterapija.

Kod karcinoma endometrija važno je bolesnice podijeliti u skupine s niskim, srednjim (intermedijarnim) i visokim rizikom. Kod niskorizičnih bolesnica će se primijeniti isključivo operativni zahvat. Kod bolesnica sa srednjim rizikom vjerojatno će se primijeniti vaginalna brahiterapija, dok će kod bolesnica s visokim rizikom važnu ulogu imati kemoterapija, a moguće i vaginalna brahiterapija. Teleradioterapija ima sve manju ulogu. U slučaju makroskopski rezidualne bolesti, situacija je ipak drugačija.

Kada govorimo o liječenju karcinoma cerviksa, situacija je sasvim drugačija. U uznapredovalim slučajevima karcinoma cerviksa, kemoiradijacijska terapija je jednako učinkovita kao kirurgija. Samo u mlađih žena treba razmotriti kirurški pristup kako bi se sačuvala reproduktivna sposobnost, a još uvijek se istražuje i učinkovitost neoadjuvantne kemoterapije nakon koje se obavlja operativni zahvat, uz transpoziciju jajnika kako bi se sačuvala njihova funkcija.

Kod malih tumora se, kod mlađih žena koje žele očuvati fertilitet, neoadjuvantna terapija i trahelektomija čine kao sigurna opcija. Postoje izvješća o stotinjak takvih slučajeva. Kemoiradijacijska terapija je međutim standard liječenja za uznapredovale stadije karcinoma cerviksa.

Karcinom vulve se liječi primarno kirurški, a u uznapredovalim slučajevima i velikim tumorima koji zahvaćaju vulvu i klitoris, ili vulvu i anus, razmatra se uloga indukcijske kemoterapije, nakon čega slijede operativni zahvat pa zračenje. Taj pristup mora biti multidisciplinarni i uključivati onkologa, ginekološkog onkologa i plastičnog kirurga.