

Olga Cerar

Sistemsko zdravljenje ponovitve raka jajčnikov

Sistemsko zdravljenje predstavlja temeljno zdravljenje makroskopsko vidne (z UZ/CT, RTG, ali kliničnim pregledom) ponovitve bolezni. Vrsta sistemskega zdravljenja je odvisna od časa, ki je minil od konca primarnega zdravljenja:

1. Ponovitev >12 mesecev po zaključenem zdravljenju – bolezen občutljiva na platino
2. Ponovitev 6-12 mesecev po zaključenem zdravljenju – bolezen delno občutljiva na platino
3. Ponovitev < 6 mesecev od konca primarnega zdravljenja – bolezen rezistentna na platino
4. Progres med sistemskim zdravljenjem oz. recidiv <1 mesec od konca primarnega sistemskega zdravljenja – bolezen refraktarna na platino

V tabeli 1 prikazujemo citostatske sheme, ki jih uporabljamo pri zdravljenju ponovitve epiteljskega raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC.

Tabela 1: Sistemsko zdravljenje ponovitve raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC

Sistemsko zdravljenje ponovitve bolezni	Citostatske sheme	+/- bevacizumab*** +/- olaparib ****
Bolezen občutljiva na platino (PFI** > 12 mesecev)	PLD* + karboplatin Paklitaksel + karboplatin Gemcitabin + karboplatin Karboplatin	
Bolezen delno občutljiva na platino (PFI** 6-12 mesecev)	PLD* + trabectedin Paklitaksel + karboplatin PLD* + karboplatin Gemcitabin karboplatin Karboplatin	
Bolezen rezistentna/refraktarna na platino (PFI** < 6 mesecev)	PLD* Gemcitabin Paklitaksel Etoposid Docetaxel Topotekan,...	

* PLD – pegiliran liposomalni doksorubicin

** PFI – »platinum free interval«

*** bevacizumab se lahko priključi kemoterapiji v kolikor ni bil dodan v primarnem zdravljenju

**** olaparib je indiciran za samostojno vzdrževalno zdravljenje bolnic z mutacijo genov BRCA 1/2 po zaključenem zdravljenju s kemoterapijo s platino

BOLEZEN OBCUTLJIVA NA PLATINO

Leta 2003 je bila objavljena raziskava ICON 4/AGO-OVAR 2.2 (1), v katero je bilo vključenih 802 bolnic z recidivnim rakom jajčnikov >6 mesecev od zaključka primarnega zdravljenja. Bolnice so bile zdravljene s kombinacijo paklitaksela in preparatom platine ali s preparatom platine v monoterapiji. Bolnice, ki so bile zdravljene s kombinacijo paklitaksela in preparatom platine, so imele statistično značilno daljše celokupno preživetje kot bolnice, ki so bile zdravljene s preparatom platine v monoterapiji (29 mesecev proti 24 mesecev; HR 0.82 (95% CI 0.69-0.97), $p=0.02$), daljše je bilo tudi preživetje brez napredovanja bolezni (13 mesecev proti 10 mesecev; HR 0.76, $p=0.0004$). Pri bolnicah, ki so prejele kombinacijo dveh citostatikov je bilo značilno več nevropatije gradusa ≥ 2 (20% proti 1%) in alopecije (86% proti 25%). Omenjena raziskava je bila prva, ki je pokazala izboljšanje celokupnega preživetja pri recidivnem raku jajčnika pri bolnicah, ki so prejele kombinacijo dveh citostatikov. Kljub temu obstajajo številne kritike omenjene raziskave, kajti 30% bolnic, ki so bile vključene v raziskavo, predhodno ni bilo zdravljenih s taksani v sklopu primarnega zdravljenja raka jajčnikov.

Leta 2006 je bila objavljena raziskava AGO-OVAR (2), v katero je bilo vključenih 356 bolnic z recidivnim rakom jajčnikov >6 mesecev od zaključka primarnega zdravljenja. Bolnice so bile zdravljene s kombinacijo gemcitabina in karboplatina ali s karboplatinom v monoterapiji. Bolnice, ki so bile zdravljene s kombinacijo gemcitabina in karboplatina so imele statistično značilno daljše preživetje brez napredovanja bolezni kot bolnice, ki so bile zdravljenje s karboplatinom v monoterapiji (8.6 mesecev proti 5.8 mesecev; HR 0.72, $p=0.0031$). Med skupinama ni bilo razlik v celokupnem preživetju bolnic (18 mesecev proti 17.3 mesecev). Pri bolnicah, ki so bile zdravljene s kombinacijo je bilo značilno več nevtropenije gradusa 3-4 (71% proti 12 %) in trombocitopenije gradusa 3-4 (35% proti 11%). Tudi pri interpretaciji rezultatov te raziskave obstajajo številne kritike, ker veliko bolnic, ki so bile vključene v raziskavo, predhodno ni bilo zdravljenih s taksani v sklopu primarnega zdravljenja raka jajčnikov.

Leta 2010 je bila objavljena raziskava CALYPSO (3), v katero je bilo vključenih 976 bolnic z recidivnim rakom jajčnikov >6 mesecev po zaključenem primarnem ali sekundarnem zdravljenju raka jajčnikov, ki je vključevalo preparate platine in taksane. Bolnice so bile zdravljene s kombinacijo pegiliranega liposomalnega doksorubicina (PLD) in karboplatina ali kombinacijo paklitaksela in karboplatina. Bolnice, ki so bile zdravljene

s kombinacijo PLD in karboplatina so imele statistično značilno daljše preživetje brez napredovanja bolezni kot bolnice, ki so prejemale kombinacijo paklitaksela in karboplatina (11.3 mesecev proti 9.4 mesecev; HR 0.82, $p=0.005$). Leta 2012 so bili objavljeni končni rezultati raziskave CALYPSO (4), ki so pokazali, da med skupinama ni bilo razlik v celokupnem preživetju (33.0 mesecev proti 30.7 mesecev; HR 0.99, 95% CI 0.85-1.16). V skupini bolnic, ki so bile zdravljene s kombinacijo PLD in karboplatina je bilo statistično značilno manj prekinitev zdravljenja zaradi resnih neželenih učinkov (6% proti 15%), manj alopecije gradusa 2 (7% proti 84%), manj alergičnih reakcij (5.6% proti 18.8%) in manj senzorične nevropatije (4.9% proti 26.9%). Pri kombinaciji PLD in karboplatina je bilo več sindroma roka-noga gradusa 2-3 (12% proti 2%), več slabosti (35% proti 24%) in več mukozitisa gradusa 2-3 (14% proti 7%). Raziskovalci so zaključili, da je bilo zdravljenje s kombinacijo PLD in karboplatina povezano z manj neželenimi učinki kot zdravljenje s kombinacijo s paklitakselom in karboplatinom.

Leta 2012 je bila objavljena raziskava OCEANS (5), v katero je bilo vključenih 484 bolnic ≥ 6 mesecev po zaključenem primarnem zdravljenju raka jajčnikov. Bolnice so bile zdravljene s kombinacijo gemcitabina in karboplatin z ali brez dodatka bevacizumaba. Pri bolnicah, ki so prejemale bevacizumab je bilo statistično značilno daljše preživetje brez napredovanja bolezni (12.4 mesecev proti 8.4 mesecev; HR 0.48, log-rank $p<0.001$) in večji delež objektivnih odgovorov (78.5% proti 57.4%; $p<0.001$). Med skupinama ni bilo razlik v celokupnem preživetju. Pri bolnicah, ki so bile zdravljene z bevacizumabom je bilo značilno več arterijske hipertenzije gradusa 3 (17.4% proti 1%) in proteinurije (8.5% proti $<1\%$).

Na osnovi rezultatov raziskave CALYPSO (3,4) je kombinacija PLD in karboplatina pri nas trenutno standardno zdravljenje pri bolnicah z recidivnim ovarijskim karcinomom, ki je občutljiv na platino. Pri bolnicah, ki v sklopu primarnega zdravljenja niso bile zdravljene s taksani prihaja v poštev tudi kombinacija paklitaksela in karboplatina ali kombinacija gemcitabina in karboplatina. V primeru alergije na karboplatin uporabljamo kemoterapijo v monoterapiji, ki ne vsebuje platine.

Decembra 2014 je Evropska agencija za zdravila izdala dovoljenje za promet za zdravilo Lynparza (olaparib). Olaparib je prvo registrirano zdravilo iz skupine zdravil PARP inhibitorjev. Indicirano je za samostojno vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z germinalno ali somatsko mutacijo genov BRCA 1/2, pri katerih je prišlo do ponovitve slabo diferenciranega seroznega epiteljskega raka jajčnikov, karcinoma jajcevodov ali primarnega peritonealnega seroznega karcinoma, občutljivega na platino, ki so v popolnem ali delnem odzivu na kemoterapijo na osnovi platine.

Olaparib je bil registriran na osnovi podanalize raziskave faze II (6), v kateri so pri bolnicah z mutacijo *BRCA* ($n = 136$), ki so prejemale olaparib ugotovili za 7 mesecev statistično značilno daljše preživetje brez napredovanja bolezni kot pri bolnicah, ki so prejemale placebo (11.2 meseca proti 4.3 mesece; HR 0.18, $p < 0,00001$). Med skupinama

bolnic ni bilo statistično značilne razlike v celokupnem preživetju (34.9 mesecev proti 31.9 mesecev; HR 0.73, $p=0.19$). Ob zdravljenju z olaparibom so opažali več utrujenosti, slabosti in anemije, vendar so bile težave večinoma blage. Najpogostejši neželeni učinki stopnje III-IV so bili utrujenost (7%), bruhanje (3%), slabost (1%), anemija (5%). Glede na to, da je 25% bolnic prejelo olaparib dve leti ali več, in da je bilo prekinitev zdravljenja zaradi sopojavov malo (le pri 9% bolnic), kaže na to, da je zdravljenje z olaparibom večinoma dobro prenosljivo. V Sloveniji trenutno še ni odobreno financiranje zdravljenja z zdravilom Lynparza s strani Zavoda za Zdravstveno Zavarovanje (ZZZS).

BOLEZEN DELNO OBČUTLJIVA NA PLATINO

V primeru, da pride do recidiva karcinoma jajčnikov 6-12 mesecev po zaključenem primarnem zdravljenju gre za semirezistentno bolezen na platino.

Leta 2010 je bila objavljena raziskava OVA-301 (7), v katero je bilo vključenih 672 bolnic z recidivnim ovarijskim karcinomom, ki so bile zdravljene s kombinacijo pegiliranega liposomalnega doksorubicina (PLD) in trabectedina ali s PLD v monoterapiji. Bolnice, ki so bile zdravljene s kombinacijo PLD in trabectedina so imele statistično značilno daljše preživetje brez napredovanja bolezni (7.3 mesece proti 5.8 mesecev; HR 0.79, $p=0.019$) in večji delež objektivnih odgovorov na zdravljenje (27.6% proti 18.8%, $p=0.008$) v primerjavi s PLD v monoterapiji. Pri bolnicah z recidivom >6 mesecev po zaključenem primarnem zdravljenju je bilo v skupini s PLD in trabectedinom statistično značilno daljše preživetje brez napredovanja bolezni (9.2 mesece proti 7.5 mesece, HR 0.73, $p=0.017$) in večji delež objektivnih odgovorov (35.3% proti 22.6%, $p=0.0042$), kot v skupini s PLD v monoterapiji. Pri bolnicah z recidivom <6 mesecev po zaključenem primarnem zdravljenju med skupinama ni bilo razlik v preživetju brez napredovanja bolezni in objektivnem odgovoru. Pri zdravljenju s kombinacijo PLD in trabectedina je bila pogostejša nevtropenija stopnje III-IV in povečanje transaminaz stopnje III-IV, ki pa so bile prehodne in ne-akumulativne. Pri zdravljenju s PLD v monoterapiji je bilo značilno več sindroma roka-noga in mukozitisa, kot pri kombinaciji PLD in trabectedina.

Leta 2011 so bili objavljeni rezultati celokupnega preživetja subpopulacije bolnic iz raziskave OVA-301, ki so imele bolezen, ki je bila semirezistentna na platino (8). Bolnice s semirezistentnim recidivnim ovarijskim karcinomom, ki so bile zdravljene s kombinacijo PLD in trabectedina so imele statistično daljše celokupno preživetje (13.3 mesecev proti 9.8 mesecev, HR 0.63, $p=0.0357$) od bolnic, ki so bile zdravljene s PLD v monoterapiji. V tej raziskavi so ugotovili tudi, da med skupinama ni bilo večjih razlik glede kasnejšega sistemskega zdravljenja, po zaključeni raziskavi OVA-301.

Na osnovi rezultatov raziskave OVA-301 (7) in kasnejše analize celokupnega preživetja pri bolnicah, ki so imele bolezen, semirezistentno na platino (8), se pri teh bolnicah priporoča zdravljenje s kombinacijo PLD in trabectedina, v kolikor sta obe zdravili na voljo oz. ni kontraindikacij za uporabo obeh zdravil. Na ta način se podaljša t.i. »platinum

free interval«, ki omogoča bolnicam večjo verjetnost odgovora na preparate platine ob naslednjem progresu bolezni. Pogosto imajo bolnice prisotno nevropatijo po predhodnjem zdravljenju s preparati platine, tako da je tudi v tem pogledu kombinacija PLD in trabectedina bolj primerna. V kolikor zdravljenje s PLD in trabectedinom ni možno pa prihaja v poštev zdravljenje po enakih principih, kot veljajo za bolezen, ki je občutljiva na preparate platine.

RAK JAJČNIKOV, KI JE REFRAKTAREN IN/ALI REZISTENTEN NA PLATINO:

V primeru refraktarne oz. na platino rezistentne bolezni se priporoča zdravljenje s citostatiki v monoterapiji, ki ne vključuje platine. Od citostatikov uporabljamo PLD, paklitaksel, gemcitabin, etoposid, docetaxel, topotekan, itd.

Verjetnost objektivnega odgovora na zdravljenje je le 10-20% (9-11). Pričakovano preživetje bolnic je manj kot 12 mesecev, zato je cilj zdravljenja izboljšati kvaliteto življenja. Med citostatiki ni večjih razlik v učinkovitosti, obstajajo pa razlike v neželenih učinkih. Zato je izbor citostatika odvisen glede na stanje bolnika (simptomi bolezni, sočasna obolenja). V primeru, da gre za G1 epitelijski karcinom, ki je hormonsko odvisen, prihaja v poštev zdravljenje s hormonsko terapijo (tamoksifen, letrozol, megestrol acetat) (12,13). Pričakovan odgovor na hormonsko terapijo je okoli 10%. Pri bolnicah prihaja v poštev tudi podporno, simptomatsko zdravljenje.

Leta 2012 je bila objavljena raziskava AURELIA (14), v katero je bilo vključenih 361 bolnic z rakom jajčnikov, rezistentnim na preparate platine. Bolnice so bile zdravljene z različnimi citostatiki (paklitaksel, topotekan ali pegiliran liposomalni doksorubicin (PLD)) z ali brez bevacizumaba. Pri bolnicah, ki so bile zdravljene z bevacizumabom je bilo statistično značilno večji delež objektivnih odgovorov (31% proti 13%), značilno daljše je bilo tudi preživetje brez napredovanja bolezni (7 mesecev proti 3 mesece; HR 0.48). Bolnice, ki so prejemale bevacizumab so imeli značilno več arterijske hipertenzije stopnje 3 (20% proti 7%) in proteinurije (11% proti 0.6%).

Na osnovi rezultatov raziskave OCEANS in AURELIA je bilo dne 21.11.2014 s strani Zavoda za Zdravstveno Zavarovanje (ZZZS) odobreno financiranje zdravljenja recidivnega raka jajčnikov, raka jajcevodov ali primarnega peritonealnega seroznega raka z bevacizumabom ob sistemski kemoterapiji, v kolikor niso prejele bevacizumaba v sklopu primarnega zdravljenja.

Intraperitonealna kemoterapija:

Zaradi toksičnosti se izvaja le izjemoma, pri bolnicah, ki imajo le karcinozo peritoneja z ascitesom brez večjih tumorskih mas. Uporabljamo cisplatin.

HIPEC (heated intraperitoneal chemotherapy):

V primeru, da gre po mnenju kirurga pri bolnicah za kirurško makroskopsko odstranljiv recidiv raka jajčnikov, ki je občutljiv na platino, prihaja v poštev pri izbranih bolnicah. Indikacija za HIPEC se sprejme na ginekološko-onkološkem konziliju.

LITERATURA

1. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet*. 2003;361(9375):2099
2. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al.. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol*. 2006 Oct 10;24(29):4699-707. Epub 2006 Sep 11.
3. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3323-9.
4. Wagner U, Marth C, Largillier R, et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer*. 2012 Aug;107(4):588-91. Epub 2012 Jul 26.
5. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 10;30(17):2039-45. doi: 10.1200/JCO.2012.42.0505. Epub 2012 Apr 23.
6. Ledermann J, Harter P, Gourleya C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15: 852-61.
7. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 1;28(19):3107-14.
8. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive

- (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol.* 2011 Jan;22(1):39-48.
9. Gynecologic Oncology Group, Markman M, Blessing J, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2006 Jun;101(3):436-40.
 10. Gordon AN, Tonda M, Sun S, et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2004 Oct;95(1):1-8.
 11. Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 1;25(19):2811-8.
 12. Williams CJ. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1): CD001034.
 13. Gershenson DM, Sun CC, Iyer RB, et al. Hormonal therapy for recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecol Oncol.* 2012 Jun;125(3):661-6.
 14. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr LBA5002).