



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Ginekološki simpozij

**RAK JAJČNIKOV
ČESA ŠE NE VEMO?**

ZBORNIK ZNANSTVENIH PRISPEVKOV

Ljubljana, 02.12.2021

Ginekološki simpozij: Rak jajčnikov – česa še ne vemo?

Zbornik znanstvenih prispevkov

Urednika: doc. dr. Sebastjan Merlo, dr. med., doc. dr. Nina Kovačević, dr. med.

Založnik: Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor operativnih dejavnosti

Recenzija: doc. dr. Andraž Perhavec, dr. med.

Organizacijski odbor: doc. dr. Sebastjan Merlo, dr. med., doc. dr. Nina Kovačević, dr. med.,
doc.dr. Gašper Pilko, dr. med.

Strokovni odbor: doc. dr. Nina Kovačević, dr. med., doc. dr. Sebastjan Merlo, dr. med., doc. dr.
Barbara Šegedin, dr. med.

Ljubljana, december 2021

Elektronska publikacija je brezplačno dostopna na spletnih straneh Onkološkega inštituta
<https://www.onko-i.si/publikacije-in-posnetki-predavanj-s-strokovnih-dogodkov>

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani
COBISS.SI-ID 89113859
ISBN 978-961-7029-41-3 (PDF)



PROGRAM

14.00 Uvod

14.10 Obnova bolnic s tumorjem jajčnikov

Gregor Vivod, dr. med.

14.30 Perioperativna obravnava bolnic z napredovalim rakom jajčnikov - ESGO priporočila

doc. dr. Nina Kovačević, dr. med.

14.50 Mejno maligni tumorji jajčnikov: individualizacija obravnave

doc. dr. Maja Pakiž, dr. med.

15.10 Vloga ekstraabdominalne kirurgije pri napredovalem raku jajčnikov

prof. dr. Borut Kopal, dr. med.

15.30 Napovedni model uspešnosti primarne citoredukcije pri zdravljenju raka jajčnikov

doc. dr. Sebastjan Merlo, dr. med.

15.50 Odmor za kavo

16.00 PARP inhibitorji v prvi liniji zdravljenja raka jajčnikov

Maja Ravnik, dr. med.

16.20 Bevacizumab pri zdravljenju raka jajčnikov

dr. Nina Fokter Dovnik, dr. med.

**16.40 Načrtovanje zdravljenja raka jajčnikov pri starejših in polimorbidnih bolnicah -
razmislek o radikalnosti kirurgije?**

izr. prof. dr. Špela Smrkolj, dr. med.

17.00 Stereotaktično obsevanje v kombinaciji z imunoterapijo pri raku jajčnikov

doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med.

17.20 Imunoterapija pri ginekoloških rakih?

doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.

17.40 Zaključek

Avtorji (po abecednem redu):

dr. Nina Fokter Dovnik, dr.med., Oddelek za onkologijo, UKC Maribor

prof.dr. Borut Kobal, dr.med., Ginekološka klinika, UKC Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

doc.dr. Nina Kovačević, dr.med., Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

doc.dr. Sebastjan Merlo, dr.med., Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

asist. Vita Andreja Mesarič, dr.med., Klinični oddelek za ginekologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

doc.dr. Tanja Mesti, dr.med., Onkološki Inštitut Ljubljana, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

doc.dr. Maja Pakiž, dr.med., Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC Maribor

Maja Ravnik, dr.med., Oddelek za onkologijo, UKC Maribor

izr. prof.dr. Špela Smrkolj, dr.med., Klinični oddelek za ginekologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

doc.dr. Barbara Šegedin, dr.med., Onkološki inštitut Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Gregor Vivod, dr.med., Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

KAZALO VSEBINE

Obravnavna bolnic s tumorjem jajčnikov – Gregor Vivod	7
Perioperativna obravna bolnic z napredovalim rakom jajčnikov – ESGO priporočila – Nina Kovačević	15
Mejno maligni tumorji jajčnikov: individualizacija obravnave – Maja Pakiž	23
Vloga ekstraabdominalne kirurgije pri napredovalem raku jajčnikov – Borut Kobal	28
Napovedni model uspešnosti primarne citoredukcije pri zdravljenju raka jajčnikov – Sebastjan Merlo	32
PARP inhibitorji v prvi liniji zdravljenja raka jajčnikov – Maja Ravnik	36
Bevacizumab pri zdravljenju raka jajčnikov – Nina Fokter Dovnik	40
Načrtovanje zdravljenja raka jajčnikov pri starejših in polimorbidnih bolnicah - razmislek o radikalnosti kirurgije – Špela Smrkolj, Vita Andreja Mesarič	47
Stereotaktično obsevanje v kombinaciji z imunoterapijo pri raku jajčnikov – Barbara Šegedin	52
Imunoterapija pri ginekoloških rakih – Tanja Mesti	58

Uvodni nagovor

Ginekološki simpozij Rak Jajčnika: Česa še ne vemo? zajema sklop predavanj, kjer so predstavljeni začetna obravnava žensk s tumorji v področju jajčnikov, nadaljnja predoperativna priprava, najradikalnejši kirurški posegi in zadnje smernice na področju sistemske terapije. Prav tako pozornost namenjamo tudi stereotaktičnemu obsevanju in imunoterapiji, ki na področju ginekoloških rakov počasi dobiva svojo veljavo in mesto.

Ginekološki stroki rak jajčnikov predstavlja svojevrsten izziv, saj kljub napredku znanosti in tehnologije še vedno ne pozna dovolj učinkovitega presejanja, ki bi bolezen lahko odkrilo že v njeni zgodnji fazi.

Stroka si vseskozi prizadeva, da bi bila obravnava žensk z rakom jajčnikov v slovenskem prostoru standardizirana in kakovostna.

doc.dr. Sebastjan Merlo, dr.med.

doc.dr. Nina Kovačević, dr.med.

Obravnava žensk s tumorjem jajčnikov

Management of women with ovarian tumor

Gregor Vivod

Izvleček

Obravnava žensk s tumorjem jajčnikov mora vedno vsebovati misel na možnost malignosti. Za ženske z anamnezo družinskega raka dojk in jajčnikov je potrebno preveriti, če izpolnjujejo kriterije za napotitev v Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje. Družinsko ogrožene posameznice za rak jajčnikov imajo možnost preventivne odstranitve jajčnikov in jajcevodov. Učinkovit program presejanja za zgodnje odkrivanje raka jajčnikov ne obstaja. Petletno preživetje bolnic z rakom jajčnika je kljub sodobnim načinom zdravljenja slabo, ker je bolezen v začetnih stadijih asimptomatska in približno tri četrtine bolnic z rakom jajčnika odkrijemo v razsejanem stadiju. Po natančno odvzeti anamnezi, splošnem kliničnem in ginekološkem pregledu, sledi vaginalna ultrazvočna preiskava, ki je pomembna metoda pri ločevanju benignih tumorjev od malignih. Ocena tumorjev jajčnika včasih ni enostavna, zato si lahko pomagamo z določenimi modeli. Ker imajo ženske z rakom jajčnika, ki so napotene v specializirane terciarne ustanove dokazano boljše preživetje, je cilj obravnave žensk s tumorjem jajčnika prepoznati tiste, pri katerih je potrebna takojšnja napotitev v specializirano terciarno ustanovo.

Ključne besede: Ciste jajčnika, Neoplazme jajčnika, Epitelijski rak jajčnika, IOTA skupina, Vaginalni ultrazvok, ADNEX model

Uvod

Zadnji register raka, ki je izšel leta 2021 vsebuje podatke za leto 2018, ko je v Sloveniji zbolelo za rakom jajčnikov 142 žensk. Za leto 2021 je ocenjeno, da bo za rakom jajčnika zbolelo 140 žensk. V zadnjih desetih letih se je incidenca znižala iz 160 na 140. Nižanje incidence lahko pripišemo širšemu konsenzu o smiselnem odstranjevanju jajcevodov ob elektivnih ginekoloških operacijah kot tudi delovanju genetske ambulante s preventivnim odstranjevanjem jajčnikov ter jajcevodov pri družinsko ogroženih posameznicah za rak jajčnika. Petletno preživetje bolnic z rakom jajčnika je 41,1% in se v zadnjih desetih letih ni izboljšalo. Pri 71,1% bolnic odkrijemo rak jajčnika v razsejanem stadiju. Učinkovitega presejalnega programa za rak jajčnikov nimamo.

Začetna obravnava

Pri začetni obravnavi žensk najprej opredelimo ali gre za ginekološki tumor ali ne. Potrebno je izključiti težave s sečili ter prebavili, v mislih moramo imeti retroperitonealne sarkome, ki zahtevajo posebno obravnavo. V laboratorijskih izvidih si pomagamo s tumorskima markerjema CA125 in HE4, pri mlajših ženskah s sumom na redkejšje oblike raka jajčnika pa z alfa fetoproteinom, beta HCG, laktatno dehidrogenazo ter inhibinom. Po skrbno odvzeti anamnezi ter splošnem in ginekološkem kliničnem pregledu sledi vaginalni ultrazvok, ki je prva in velikokrat edina slikovno diagnostična metoda, ki opredeli nadaljnji potek obravnave žensk s tumorjem jajčnika. Natančna ocena tumorja jajčnika je zelo pomembna za ločevanje med benignim in malignim. Ko smo v dvomih, si lahko pomagamo z določenimi modeli kot sta Risk of Malignancy Index (RMI) in Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA).

IOTA skupina

Leta 1999 je bila ustanovljena Mednarodna skupina IOTA (International Ovarian Tumor Analysis), ki se ukvarja s poenotenjem terminologije pri ultrazvočni oceni tumorjev jajčnika. Brezplačno nudijo preproste, razumljive sheme za ocenjevanje vsebine ciste, lokularnosti, solidnih delov, vključkov in stopnje prekrvljenosti. IOTA skupina je izpopolnila ter validirala več ultrazvočnih napovednih modelov za ločevanje benignih od malignih lezij. V klinični praksi so najbolj uveljavljeni IOTA easy descriptors, IOTA simple rules ter IOTA ADNEX model, ki imajo vsi boljšo specifičnost in senzitivnost kot starejša modela RMI in ROMA.

IOTA easy descriptors (enostavna opisna ocena)

Nekateri tumorji jajčnikov imajo tipične lastnosti in za njih ne potrebujemo matematičnih modelov ter tumorskih markerjev. Kot posledico klinične prakse lahko diagnozo postavimo intuitivno v trenutku. Študije so pokazale, da lahko z IOTA easy descriptors opredelimo do 50% tumorjev jajčnika.

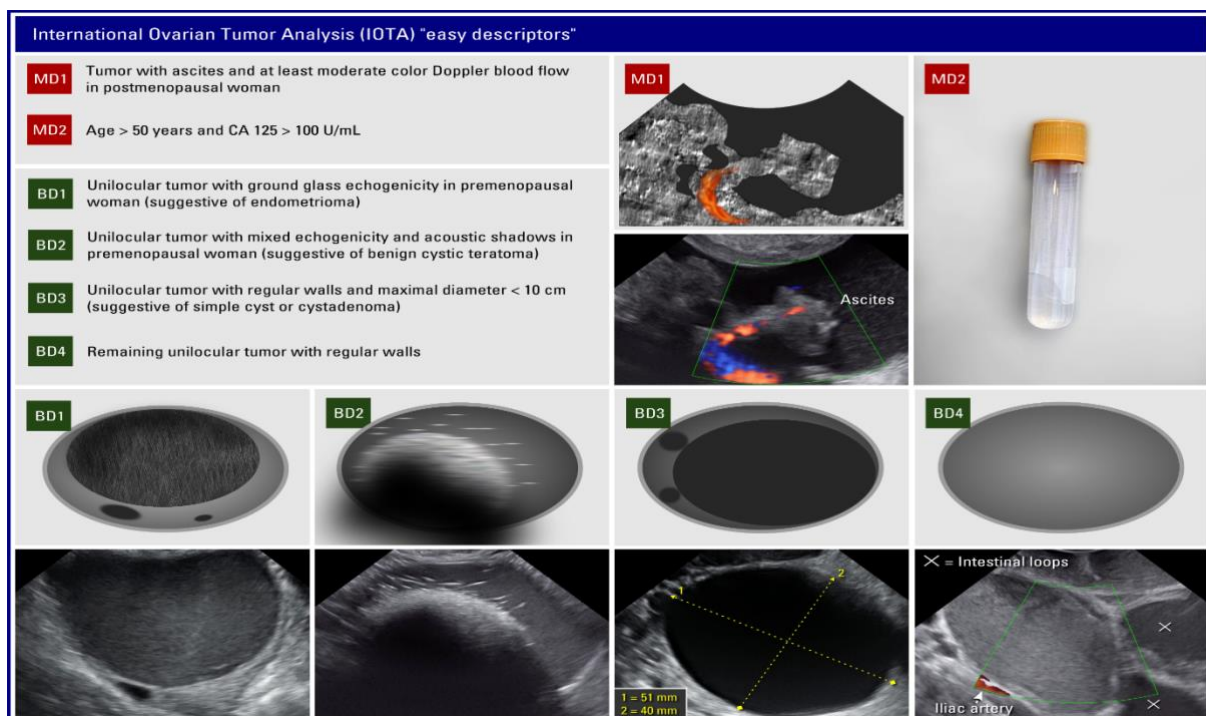
Kot malignen lahko tumor opredelimo z dvema deskriptorjema:

1. Tumor s prisotnim ascitesom pri pomenopavzalni ženski z ocenjeno prekrvavljenostjo tumorja Color score 3 ali 4
2. Starost ženske nad 50 let z vrednostjo tumorskega markerja CA125 nad 100.

Kot benignen lahko tumor opredelimo s štirimi benignimi deskriptorji.

1. Unilokularen tumor z ehogenostjo motnega stekla pri premenopavzalni ženski (endometriom)
2. Unilokularen tumor z mešano ehogenostjo in akustično senco pri premenopavzalni ženski (benigni cistični teratom)
3. Unilokularen tumor gladkih sten z najdaljšim premerom krajšim od 10 cm (enostavna cista ali cistadenom)
4. Ostali unilokularni tumorji gladkih sten

Originalna različica benignih deskriptorjev je bila modificirana tako, da za vse štiri velja najdaljši premer krajši od 10 cm. Premer tumorja več kot 10 cm poveča možnost malignosti.



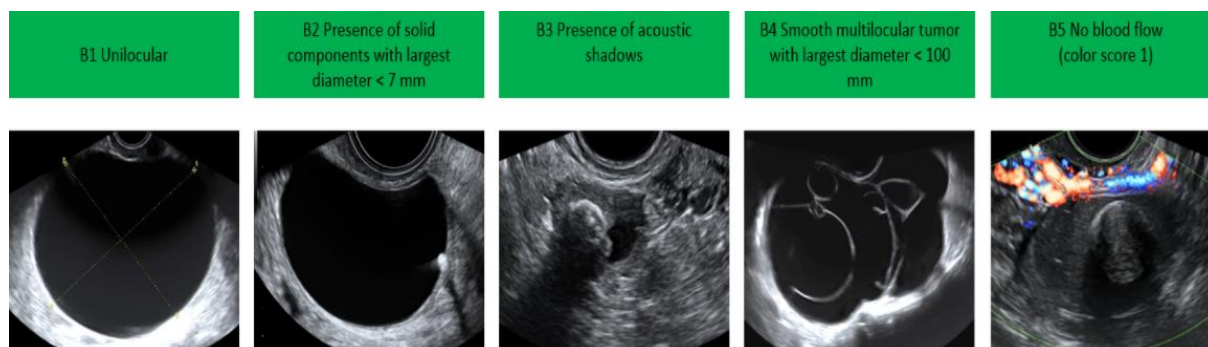
Slika 1: IOTA easy descriptors

IOTA simple rules (enostavna pravila)

Z IOTA simple rules lahko opredelimo do 75% tumorjev jajčnika. Model vsebuje 10 pravil oziroma značilnosti, in sicer 5 benignih in 5 malignih.

Benigne značilnosti IOTA simple rules:

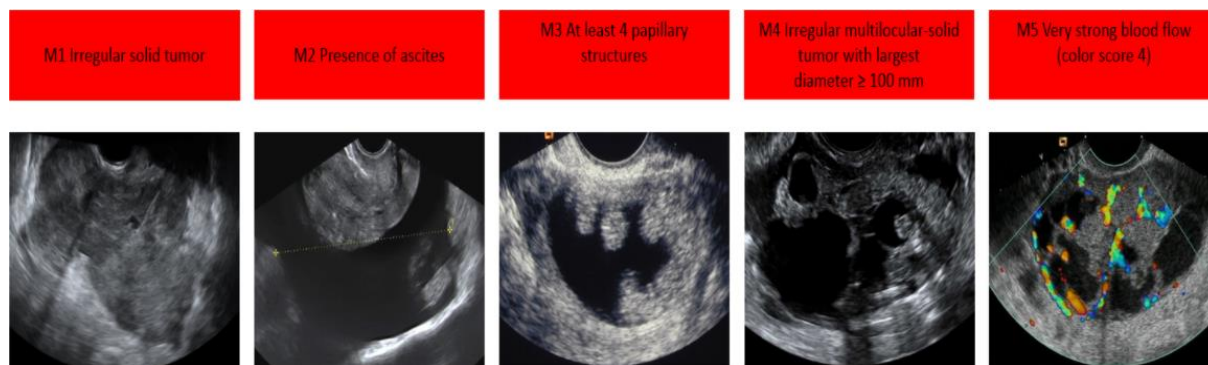
1. Unilokularna cista
2. Prisotnost solidne komponente, z najdaljšim premerom manjšim od 7 mm
3. Prisotnost akustičnih senc
4. Multilokularni tumor gladkih sten, z najdaljšim premerom manjšim od 100 mm
5. Odsotnost prekrvitve v tumorju (color score 1)



Slika 2: Benigne značilnosti IOTA simple rules

Maligne značilnosti IOTA simple rules:

1. Solidni tumor nepravilnih oblik
2. Prisotnost ascitesa
3. Najmanj 4 papilarni vključki
4. Multilokularno-solidni tumor nepravilne oblike z najdaljšim premerom daljšim od 100 mm
5. Dobro prekrvavljen tumor (color score 4)



Slika 3: Maligne značilnosti IOTA simple rules

Ultrazvočno ugotovljene značilnosti vnesemo v tabelo IOTA simple rules:

- če je prisotna ena ali več malignih značilnosti brez benignih značilnosti, se lezija oceni kot maligna
- če je prisotna ena ali več benignih značilnosti brez malignih značilnosti, se lezija oceni kot benigna
- v kolikor najdemo maligno in benigno značilnost ali da se ne opredelimo za nobeno od 10 značilnosti, lezijo opredelimo kot nerazvrščen tumor. V tem primeru je potrebno:
- napotiti posameznico na ekspertni ultrazvok
- opredeliti lezijo kot maligno (napotitev v specializiran terciarni center)
- uporabiti ADNEX model

Malignant feature (M)		Benign feature (B)	
M1	Irregular solid tumor <input type="checkbox"/>	B1	Unilocular cyst <input type="checkbox"/>
M2	Ascites <input type="checkbox"/>	B2	Largest solid component < 7 mm <input type="checkbox"/>
M3	4 or more papillations <input type="checkbox"/>	B3	Acoustic shadows <input type="checkbox"/>
M4	Irregular multilocular solid tumor ≥ 100 mm <input type="checkbox"/>	B4	Smooth multilocular tumor < 100 mm <input type="checkbox"/>
M5	High color content at color Doppler <input type="checkbox"/>	B5	No blood flow at color Doppler <input type="checkbox"/>

Slika 4: IOTA simple rules tabela

IOTA ADNEX model

IOTA ADNEX model je matematični model, ki izračuna možnost malignosti tumorja jajčnika in poda odstotek verjetnosti (%), da je lezija:

1. Benigni tumor (lahko se izognemo nepotrebnim operacijam)
2. Borderline tumor (pri mlajših ženskah fertility sparing kirurgija)
3. Stadij I rak jajčnika (potreben staging, odstranitev intaktnega tumorja)
4. Stadij II-IV rak jajčnika (popolna citoreduktivna operacija ali neoadjuvantna kemoterapija)
5. Metastaza v jajčniku (potreba po dodatnih preiskavah za odkritje primarnega tumorja)

Model vsebuje devet spremenljivk:

1. Starost pacientke
2. Obravnava v onkološki ustanovi
3. Najdaljši premer lezije (v mm)
4. Najdaljši premer največjega solidnega dela (v mm)
5. Število lokul
6. Število papilarnih vključkov
7. Prisotnost akustične sence
8. Prisotnost ascitesa
9. Tumorski marker Ca125

IOTA ADNEX model najdemo na IOTA internetni strani (www.IOTAgroup.org), lahko si ga naložimo kot aplikacijo na pametni telefon, nekatere ultrazvočne naprave imajo že naloženega v programu.

Junija 2021 so izšla priporočila za predoperativno obravnavo žensk s tumorjem jajčnika s strani organizacij European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG), International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) group in European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE). Priporočajo obravnavo žensk s tumorjem jajčnika glede na možnost malignosti po IOTA ADNEX modelu, in sicer:

- možnost malignosti manj kot 1% → konzervativna obravnava pri asimptomatskih pacientkah z intervalom spremljanja 3-6-12 mesecev

- možnost malignosti 1 do <10% → kirurška obravnava v sekundarni ustanovi oziroma na oddelku splošne ginekologije
- možnost malignosti 10 do <50% → napotitev v terciarno ustanovo na ginekološko onkološki oddelek
- možnost malignosti $\geq 50\%$ → napotitev v terciarno ustanovo na ginekološko onkološki oddelek

Zaključek

V zadnjem desetletju se kaže trend zniževanja incidence raka jajčnikov, kar pa žal ne velja za petletno preživetje, ki se ni izboljšalo. Če se srečamo z rakom jajčnikov v začetni fazi, gre velikokrat za naključno najdbo ob preiskavi z vaginalnim ultrazvokom in zato je natančna ocena tumorja jajčnika za ločevanje med benignim in malignim zelo pomembna. Ultrazvočni napovedni modeli so nam lahko v pomoč pri odločitvi za takojšnjo napotitev v specializirano terciarno ustanovo. Rezultat zdravljenja raka jajčnikov je odvisen od izkušenosti kirurga. Citoreduktivni ter ultraradikalni posegi zahtevajo multidisciplinarni pristop. Bolnice, ki so napotene v specializirane terciarne ustanove, imajo dokazano boljše preživetje.

Literatura

1. Cancer in Slovenia 2018. Ljubljana: Institute of Oncology Ljubljana, Epidemiology and Cancer Registry, Slovenian Cancer Registry, 2021
2. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(5):500-505
3. Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ.* 2014;349:g5920
4. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(6):681-690
5. Timmerman D, Planchamp F, Bourne T, et al. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on pre-operative diagnosis of ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(7):961-982

6. Mulligan KM, Glennon K, Donohoe F, et al. Multidisciplinary Surgical Approach to Increase Complete Cytoreduction Rates for Advanced Ovarian Cancer in a Tertiary Gynecologic Oncology Center. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(8):4553-4560

Perioperativna obravnava bolnic z napredovalim rakom jajčnikov – ESGO priporočila
Perioperative management of patients with advanced stage ovarian cancer – ESGO guidelines

Nina Kovačević

Izvleček

Evropsko združenje za ginekološko onkologijo (ESGO) je leta 2016 prvič predstavilo in nato leta 2020 posodobilo kazalnike kakovosti za kirurško zdravljenje napredovalih stadijev raka jajčnikov. Namen je bil poenotenje in izboljšanje klinične prakse v Evropi in zunaj nje.

Da bi dopolnili zgornje usmeritve, utrdili spodbujani sistemski napredek in kirurško strokovno znanje z ustreznim perioperativnim vodenjem bolnic, je ESGO pripravil klinično pomembne in na dokazih temelječe smernice in priporočila, ki se osredotočajo na ključne vidike perioperativne oskrbe bolnic z napredovalim rakom jajčnika in na obvladovanje pooperativnih zapletov. Osnovni namen je izboljšati kakovost oskrbe žensk z napredovalim rakom jajčnikov in zmanjšati iatrogeno obolevnost.

Ključne besede: rak jajčnikov, kirurško zdravljenje, obravnava bolnic

Uvod

Kirurško zdravljenje raka jajčnikov je v zadnjih desetletjih precej napredovalo, predvsem v smeri vedno večje radikalnosti. Cilj je doseči popolno ali vsaj optimalno citoredukcijo tudi pri napredovalih stadijih bolezni. Evropsko združenje za ginekološko onkologijo (ESGO) je leta 2016 prvič predstavilo in nato leta 2020 posodobilo kazalnike kakovosti za kirurško zdravljenje napredovalih stadijev raka jajčnikov. Namen je bil poenotenje in izboljšanje klinične prakse v Evropi in zunaj nje. Cilj ESGO je homogenizirati in standardizirati kirurško oskrbo z natančno opredeljenimi programi zagotavljanja kakovosti in ustreznim strokovnim znanjem. Pri čemer pa seveda kljub vedno radikalnejšim kirurškim pristopom ni povečane intra- in pooperativne obolevnosti in umrljivosti.

Da bi dopolnili zgornje usmeritve, utrdili spodbujani sistemski napredek in kirurško strokovno znanje z ustreznim perioperativnim vodenjem bolnic, je ESGO predstavil klinično pomembne in na dokazih temelječe smernice in priporočila, ki se osredotočajo na ključne vidike perioperativne oskrbe in obvladovanje zapletov. Osnovni namen je izboljšati kakovost oskrbe žensk z napredovalim rakom jajčnikov in zmanjšati iatrogeno obolevnost.

Splošna priporočila

Bolnica mora pred kirurškim posegom podpisati informiran pristanek. Seznanjena mora biti o tveganjih in koristih radikalne operacije raka jajčnikov. Seznanjena mora biti z najpogostejšimi zapleti in morebitnim reševanjem le-teh.

Čas kirurškega posega glede na uporabo tarčnih zdravil

Bevacizumab: priporočen je vsaj 28-dnevni interval brez zdravljenja z bevacizumabom in operacijo. Zdravljenje z bevacizumabom lahko nadaljujemo, ko je kirurška rana popolnoma zaceljena.

PARP inhibitorji: ni določenega natančnega časovnega okna med prenehanjem jemanja PARP inhibitorjev in kirurškim posegom.

Čiščenje črevesja

Rutinsko čiščenje črevesja se ne priporoča. V kolikor se kljub temu odločimo za čiščenje črevesja, je potrebna sočasna uporaba peroralnih antibiotikov.

Priprava operativnega polja

Kopanje ali prhanje bolnic pred operacijo z antiseptičnimi raztopinami se ne priporoča. Verjetnost okužbe kirurške rane ni nič manjša v primerjavi s prhanjem z navadno vodo in milom.

Predoperativno britje dlak ni priporočljivo.

Kirurško polje pripravimo z raztopimo 4 % klorheksidin glukonata in alkohola.

Check liste in položaj bolnice

Obvezno je uporabljati kirurške varnostne kontrolne sezmane (check-liste).

Za ustrezno in varno namestitev bolnice je potrebna dobra komunikacija in usposobljenost celotne kirurške ekipe, ki je prisotna v operacijski dvorani.

Položaj rok: roki sta lahko nameščeni ob bolnici ali sta odročeni. Izogibati se je potrebno abdukciji nad 90 stopinj

Uporaba retraktorjev: priporoča se uporaba najkrajših možnih kljuk za ustrezen odmik tkiv. Med retraktor in tkivo je smiselno namestiti zložene ali oblogo, da zmanjšamo pritisk na tkiva, zlasti pri suhih bolnikih.

Telesna temperatura: priporočljivo je stalno spremljanje temperature. Uporabiti je treba metode za aktivno ogrevanje bolnic.

Nadomeščanje tekočin

Predoperativno je potrebno urediti anemijo z železovimi pripravki (i.v. ali peroralno, odvisno od časa, razpoložljivosti in profila bolnika).

Ni natančno določene vrednosti hemoglobina kdaj je potrebna transfuzija s koncentriranimi eritrociti.

Možnost uporabe traneksamične kisline predoperativno, za zmanjšanje intraoperativne izgube krvi.

Uporaba albuminov i.v. se ne priporoča za prehransko podporo.

Za rutinsko nadomeščanje tekočine je priporočena uporaba kristaloidov.

Med- in po- operativna krvavitev

V vsakem centru, kjer se izvajajo radikalni kirurški posegi, bi moral obstajati multidisciplinarni protokol za masovno krvavitev.

Pri nenadzorovanih intraoperativnih krvavitvah prihaja v poštev tamponada trebušne votline, ki naj bo nameščena 1 do 3 dni.

Normotermija in preprečevanje acidoze sta ključnega pomena za učinkovit nadzor krvavitve. Ohranjati je potrebn pH 7,35–7,45 in telesno temperaturo jedra >34°C.

Priporočena je uporaba krvi in krvnih pripravkov, ter uporaba farmakoloških učinkovin za podporo koagulacijskih poti, kot je traneksamična kislina.

Interventne radiološke tehnike uporabimo kot možnost zdravljenja pri aktivni arterijski krvavitvi pri stabilnem pooperativnem bolniku, da se izognemo ponovnemu kirurškemu posegu.

Preprečevanje in obvladovanje zapletov v zgornjem delu trebuha

Priporočena je punkcija ali drenaža večjih količin ascitesa.

Jetra

Ginekološko onkološki kirurg mora poznati anatomijo jeter in žolčnega sistema, ter tudi različne indikacije tehnike resekcije jeter (tj. metastazektomija, segmentektomija in delna hepatektomija). V kolikor kirurškega posega na jetrih ne izvede sam, mora biti prisoten jetrni kirurg.

Vranica in trebušna slinavka

Bolnicam po splenektomiji in distalni pankreatektomiji ni priporočljivo rutinsko dodajati somatostatina.

Prepona in pleuralni izliv

Preventivna namestitev torakalnega drena po operaciji v prsnem košu ni smiselna.

Torakalni drena namestimo pri večjem pleuralnem izlivu, pri bolnicah s hipoalbuminemijo ali po obsežnejširesekciji prepone.

Majhne do zmerne pooperativne pleuralne izlive, ki niso progresivni in niso povezani z respiratornimi simptomi zdravimo konzervativno.

Želodec

Pooperativno gastroparezo urejamo s korekcijo elektrolitov, ustrezno prehrano in farmakološko podporo, vključno z metoklopramidom, domperidonom in eritromicinom

Preprečevanje in obravnava in uroloških zapletov

Pri bolnicah z visokim tveganjem za medoperativno poškodbe sečevodov, je smiselna preventivna vstavitev splintov.

Pri vsaki iatrogeni poškodbi sečevoda ugotovljeni med operacijo, je priporočljiva takojšnja primarna reparacija. Način reparacije je odvisen od mesta poškodbe sečevoda (end to end anastomoza ali reimplantacija). Nujna je vstavitev splinta.

Za poškodbe sečevoda/fistule, ki jih odkrijemo po operaciji, je priporočljiva vstavitev splinta in/ali nefrostome. Splint se lahko vstavi retrogradno ali anterogradno preko nefrostome.

V primeru veziko-vaginalne fistule je potrebna vstavitve urinskega katetra v sečni mehur. Urinski kateter se odstrani 7-21 dni po tem, ko na cistografiji ni več videti ekstravazacije kontrasta preko fistule.

Izpeljava stome

Pri bolnicah z rakom jajčnika, pri katerih je bila napravljena resekcija črevesja, rutinska izpeljava stome ni priporočljiva.

Pooperativno po resekciji črevesja bolnice lahko pričnejo s hranjenjem. Post ni priporočljiv.

V primeru puščanja oziroma dehiscence anastomoze je smiselno oceniti, če lahko ukrepamo z endoskopskim pristopom. Pri bolnicah z obsežnim peritonitisom zaradi črevesne vsebine je potrebna re-operacija z izpiranjem trebušne votline in izpljavo stome.

Bolnice brez simptomov dehiscence anastomoze, vendar z naključno odkritimi majhnimi puščanji/fistulami, je mogoče zdraviti konzervativno s skrbnim nadzorom.

V primeru izpelave stome je priporočljiva je podpora stoma terapevtke.

Antibiotična profilaksa

Preventivna aplikacija antibiotika je priporočeno v 2-urnem časovnem oknu pred kirurškim rezom, pri čemer se upošteva razpolovni čas antibiotika.

Ponavljajoče se intraoperativno odmerjanje antibiotika je smiselno glede na razpolovni čas antibiotika in trajanje operacije.

Rutinska podaljšana antibiotična profilaksa po koncu operacije z namenom preprečevanja pooperativnih okužb ni priporočljiva.

V primeru pooperativnih zapletov je smiselno uvesti antibiotik glede na klinično sliko, laboratorijske izvide, izvide mikrobioloških kultur in predhodne rabe antibiotikov .

Računalniška tomografija (CT – *angl. computed tomography*) je najustreznejša slikovna preiskava za bolnice z znaki sepe, za diagnostiko abscesov, tekočinskih kolekcij in iskanje izvora okužbe.

Če je mogoče absces perkutano dreniramo, da se izognemo možnosti re-operacije

Stanje po splenektomiji

Vse bolnice z rakom jajčnikov po splenektomiji morajo prejeticepivo proti *S. pneumoniae* (pnevmococcus), *H. influenzae* tipa b in *N. meningitidis* (meningokok) približno 2 tedna po operaciji

Zelo priporočljivo je letno cepljenje proti gripi.

Bolnice moramo izobraziti o večji dovzetnosti za določene okužbe.

Pooperativno lajšanje bolečine

Priporočljivo je uporabiti multimodalni pristop k pooperativni analgeziji, vključno s sistemskimi in regionalnimi tehnikami.

Dolgotrajna uporaba opioidov ni priporočljiva.

Tromboprofilaksa

Tromboprofilaksa pri bolnicah z nizkim tveganjem, brez trombofilije ali predhodne tromboze

Bolnice po citoreduktivni operaciji naj prejemajo pooperativno nizkomolekularnim heparinom (NMH) v profilaktičnih odmerkih še 28 dni.

Tromboprofilaksa pri bolnicah z visokim tveganjem, s predhodno vensko tromboembolijo, ki že prejemajo antikoagulantno terapijo (antagonisti vitamina K, NMH, peroralni antikoagulanti).

Pri bolnicah z vensko tromboembolijo v zadnjih 3 mesecih obstaja veliko tveganje za njeno ponovitev, kar zahteva premostitev antagonistov vitamina K z NMH v terapevtskih odmerkih.

Pri bolnicah z vensko tromboembolijo v zadnjih 3–12 mesecih obstaja zmerno tveganje za njeno ponovitev, kar zahteva premostitev antagonistov vitamina K z NMH z nižjimi odmerki od terapevtskih – na primer polovični terapevtski odmerek.

S terapevtskimi odmerki NMH je potrebno počakati 48 ur po operaciji.

Tromboprofilaksa pri bolnicah z visokim tveganjem s predhodno vensko tromboembolijo, ki ne prejemajo več antikoagulantne terapijo in pri visoko rizičnih bolnicah s trombofilijo, vendar brez predhodne venske tromboembolije

Bolnice naj prejmejo predoperativno (večer pred operacijo) in pooperativno tromboprofilakso z NMH v profilaktičnih odmerkih za 28 dni.

Bolnice, ki prejemajo antikoagulantno ali antiagregacijsko terapijo zaradi srčno-žilnih bolezni

Pri bolnicah z visokim tveganjem za srčno-žilne dogodke (ishemična bolezen srca, vstavljeni stenti ali cerebrovaskularne bolezni), ki prejemajo antiagregacijsko monoterapijo z acetilsalicilno kislino in potrebujejo operacijo, je potrebno z acetilsalicilno kislino nadaljevati peri- in intraoperativno.

Pri bolnikih z majhnim tveganjem za srčno-žilne dogodke, ki prejemajo antiagregacijsko monoterapijo z acetilsalicilno kislino, je treba zdravljenje prekiniti 7 do 10 dni pred operacijo raka jajčnikov.

Spinalna/epiduralna anestezija

Po zadnjem profilaktičnem odmerku NMH mora preteči najmanj 12 ur pred vstavitvijo ali odstranitvijo spinalnega/epiduralnega katetra.

Terapevtske odmerke NMH je potrebno prekiniti vsaj 24 ur pred vstavitvijo ali odstranitvijo spinalnega/epiduralnega katetra.

Nizki odmerki acetilsalicilne kisline (≤ 100 mg) niso kontraindikacija za spinalno/epiduralno anestezijo.

Zapleti povezani s kirurško rano

Natančna hemostaza, zlasti v podkožju, je priporočljiva za preprečevanje pooperativnih hematomov in seromov.

Priporočljiva je uporaba podkožnih drenov pri debelih bolnicah.

Trebušno fascijo je priporočljivo zapirati s tekočim šivom, s počasi resorbilno nitjo.

Nekrotizirajoči fasciitis: pri sumu na nekrotizirajoči fasciitis je potrebna kirurška eksploracija, nekrektomija in odvzem brisov za mikrobiološko preiskavo. Priporočljivo je začetno empirično zdravljenje s širokospektralnimi antibiotiki, ki pokrijejo tako gram-negativne kot gram-pozitivne mikroorganizme (npr. vankomicin ali linezolid in piperacilin tazobaktam ali karbapenem ali ceftriakson in metronidazol).

Prehranska podpora

Bolnice je potrebno pregledati in oceniti glede prehranskega statusa in po potrebi razmisliti o predoperativnih prehranski podpori.

Pred operacijo je priporočljiva podpora z ogljikovimi hidrati (6 do 2 uri pred indukcijo v anestezijo).

Zgodnje peroralno hranjenje, prilagojeno bolnikovim navadam in tolerancam, je priporočeno v prvih 24 urah po operaciji.

Visoko beljakovinska dieta in prehranska dopnila se lahko dodajajo pri zgodnjem hranjenju.

Parenteralna prehrana je priporočljiva pri podhranjenih bolnicah, pri katerih enteralna prehrana ni izvedljiva ali je bolnica ne prenaša, in pri bolnicah s pooperativnimi zapleti, ki poslabšajo delovanje prebavil, zaradi česar ne morejo prejemati in absorbirati zadostne količine peroralne/enteralne hrane vsaj 7 dni.

ERAS – enhanced recovery after surgery

V ginekološki onkologiji se priporoča izvajanje protokolov pospešenega okrevanja po operaciji.

Priporočljiv je multimodalni pristop, ki vključuje zgodnje hranjenje, telesno aktivnost, terapijo bolečine s čimmanj opioidi in zgodnjo mobilizacijo.

Pooperativna fizioterapija in mobilizacija

Fizioterapijo je treba ponuditi kot del rutinske peri- in pooperativne nege za ženske z rakom jajčnikov.

Priporočljiva je zgodnja mobilizacija po operaciji.

Psihoonkološka podpora

Za vsako žensko z rakom jajčnika je potrebno individualno oceniti potrebo po psihoonkološki podpori in ji jo ustrezno strokovno nuditi.

Presejanje za psihoonkološko podporo je smiselno ponavljati v rednih časovnih presledkih med in po zdravljenju.

Ženskam je potrebno svetovati glede posledic zdravljenja na spolno funkcijo, glede dolgoročnih stranskih učinkov zdravljenja ter splošno o krepitvi zdravja.

Zaključek

Osnovni namen priporočil je izboljšati kakovost oskrbe žensk z napredovalim rakom jajčnikov in zmanjšati iatrogeno obolevnost in umrljivost.

Literatura

1. Hall M, Savvatis K, Nixon K, et al. Maximal-effort cytoreductive surgery for ovarian cancer patients with a high tumor burden: variations in practice and impact on outcome. *Ann Surg Oncol* 2019;26:2943–51.
2. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, et al. European Society of Gynaecologic Oncology. Quality indicators for advanced ovarian cancer surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:1354–63.
3. Fotopoulou C, Concin N, Planchamp F, et al. Quality indicators for advanced ovarian cancer surgery from the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO): 2020 update. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:436–40.
4. Fotopoulou C, Planchamp F, Aytulu T, et al. European Society of Gynecological Oncology guidelines for the peri-operative management of advanced ovarian cancer patients undergoing debulking surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(9):1199–1206.

Mejno maligni tumorji jajčnikov: individualizacija obravnave

Borderline ovarian tumors: individual approach to treatment

Maja Pakiž

Izvleček

Mejno maligni tumorji jajčnika so tumorji z odlično prognozo, ki so v veliki večini primerov ob postavitvi diagnoze omejeni na jajčnik. Tretjina žensk je ob postavljeni diagnozi mlajša od 40 let, vrh obolenja je v starosti med 40 in 50 let, ko so ženske še predmenopavzne. Klasično zamejitveno kirurško zdravljenje zajema odstranitev obeh jajčnikov, jajcevodov in maternice, biopsije periotoneja, izpirke in omentektomijo, ter je tako povezano s prehodom v pomenopavzo ter nezmožnostjo zanositve. Raziskave in retrospektivni pregledi različnih kliničnih praks so pokazali, da je lahko bolj konzervativni pristop z ohranitvijo jajčnika tudi sprejemljiv, saj ne poslabša preživetja, je pa lahko povezan s potrebo po več operativnih posegih. Predoperativna slikovna diagnostika in natančen pojasnilni posvet z obolelo žensko je nujna osnova za učinkovito in varno individualizacijo pristopa k zdravljenju, ki se naj zato izvaja v centru z ustreznim znanjem in izkušnjami.

Ključne besede: mejno maligni tumorji jajčnika, operativno zdravljenje, ohranitev reproduktivne sposobnosti

Uvod

Mejno maligni tumorji jajčnika predstavljajo približno 15 % vseh neoplazem jajčnika, ocenjena incidenca je okoli 5 na 100000 žensk na leto. V Sloveniji letno zbolijo 70 žensk. Približno 70 % tumorjev, ki se jih poimenuje tudi s terminoma "atipični proliferativni tumorji" in "tumorji nizkega malignega potenciala", je ob postavitvi diagnoze omejenih na en ali oba jajčnika. Prognoza je odlična, z nad 95 % pet- in desetletnim preživetjem za stadij I ter nad 70 % za stadij IV.

Daleč najpogostejši so serozni mejno maligni tumorji (70 %), ki so v polovici primerov obojestranski, sledijo jim mucinozni (10 %), ostali pa so zelo redki (endometrioidni, svetlocelični, prehodnocelični/Brennerjev tumor).

Predoperativno postavimo sum na mejno maligne tumorje z upoštevanjem klinične slike in navadno ultrazvočnega pregleda rodil, ki je prva slikovna preiskava, uporabljena v ginekologiji. Mejno maligni tumorji nimajo zanesljivo tipičnih sprememb na ultrazvočni sliki, s katerimi bi lahko nedvoumno postavili diagnozo. Svetuje pa se, da se v največji možni meri poskusi postaviti predoperativno diagnozo vsaj v smislu, ali gre za jasno benigne spremembe, jasno maligno spremembe in spremembe, pri kateri se ne da izključiti maligne ali mejno maligne komponente. To omogoča več različnih predoperativnih orodij, kot so ginekološki ultrazvočni pregled pri specializiranem ginekologu, različna mednarodna IOTA orodja in druga.

Patogeneza

Sodobna dognanja kažejo, da imamo v sklopu klasično poimenovane bolezni "rak jajčnika" dve različni vrsti bolezni, glede na patogenezo, ki jo povzemamo na podlagi morfoloških značilnosti, imunohistokemičnih barvanj in melokularno genetskih raziskav. Tip I malignih tumorjev na jajčniku so serozni karcinom nizke stopnje malignosti, endometrioidni karcinom nizke stopnje malignosti, svetlocelični, mucinozni in Brennerjev maligni tumor. Le-ti nastanejo na površini jajčnika potem, ko se epitelij iz jajcevoda, endometrija ali cerviksa ob menstruacijah naseli na površino jajčnika, sledi nastanek cističnih cistadenomov. V teh cistah pa se lahko pojavi atipija celic brez invazije (mejno maligni tumorji), kasneje v karcinogenezi pa se lahko pojavi invazija. Benigni cistadenomi so tako prva stopnja v tem poteku, mejno maligni tumorji pa predstavljajo predrakavo spremembo na poti do invazivnega karcinoma tipa I. Vse našteje stopnje imajo načeloma počasen potek in odlično prognozo, tudi invazivni karcinomi so ob postavitvi diagnoze praviloma omejeni in imajo še vedno dobro prognozo. Za razliko od tipa II, seroznih karcinomov visoke stopnje malignosti, ki so praviloma ob diagnozi razsejani, imajo slabo prognozo, njihova predrakava sprememba pa je tako imenovani STIC na seroznem epiteliju jajcevodov, ki se nato hitro naseli na jajčniku in peritoneju. Ti nimajo patogenetske povezave z mejno malignimi tumorji.

Osnovno zdravljenje mejno malignih tumorjev jajčnika

Osnovno zdravljenje mejno malignih tumorjev sledi priporočilom za zdravljenje raka jajčnika na splošno. To pomeni, da se svetuje odstranitev obeh jajčnikov, maternice, omentuma, svetujejo se biopsije peritoneja in izpirki. Le rutinske odstranitve retroperitonealnih bezgavk se opustijo, ker so zasevki v njih izjemno redki, poleg tega pozitivne bezgavke ne poslabšajo preživetja, se pa seveda odstrani klinično ali slikovno spremenjene bezgavke. Načeloma se svetuje takšen poseg narediti preko mediane laparotomije. Kadar s slikovno diagnostiko posumimo na mejno maligne tumorje ali invazivni karcinom, se je v določenih okoliščinah smiselno odločiti za medoperativno hitro patohistološko oceno tumorja (vsem znan zmrzli rez). Namen celovitega kirurškega posega je dvojen. Prvič, na ta način je verjetnost ponovitve bolezni najnižja. In drugič, postavitev stadija bolezni je na ta način najbolj natančna.

Zakaj potreba in izvedljivost individualnega zdravljenja?

Ena tretjina žensk ob postavitvi diagnoze je mlajših od 40 let. Celovit klasični kirurški poseg pri njih pomeni nezmožnost zanositve. Prav tako je celovit kirurški poseg pri ženskah pred nastopom menopavze povezan s kirurškim nenadnim prehodom v menopavzo in s tem povezanimi težavami. Po drugi strani je to obsežen poseg, ki je lahko povezan z večjim tveganjem za zaplete pri ženskah, ki imajo več kroničnih soobolenj, še posebej, če so le-ta neurejena.

Kot rečeno, so mejno maligni tumorji v veliki večini primerov ob diagnozi omejeni na jajčnike. Tudi če so razširjeni v obliki implantov po peritoneju ali omentumu, ti implanti niso invazivni (če so, po novi klasifikaciji to ni več mejno maligni tumor). Tumorji so počasi rastoči in imajo odlično prognozo.

Raziskave in retrospektivni pregledi kliničnih praks so s časom pokazali, da je tudi bolj konzervativni pristop k zdravljenju, še vedno povezan z odličnim preživetjem, čeprav se poveča verjetnost ponovitve bolezni. V veliki večini primerov se namreč bolezen ponovi v obliki mejnomalignega tumorja ali neinvazivnih impantov, ki so obvladljivi kirurško.

Če povzamemo, je verjetnost ponovitve mejno malignih tumorjev po celoviti klasični operaciji okoli 1-2 %, po odstranitvi prizadetega jajčnika z jajcevodom okoli 5-7 % in po odstranitvi samo tumorja, okoli 30 %. To velja tudi za bolj napredovale stadije bolezni. Vpliva na slabše preživetje pa praktično ni. Z bolj konzervativnim pristopom se poveča le število potrebnih operativnih posegov.

Z razvojem laparoskopskih posegov se je pojavila tudi možnost, da se celovita operacija naredi laparoskopsko. Tovrstni pristop je v primerjavi z laparotomijo, povzeto po podatkih za benigno patologijo, povezan z boljšim kozmetičnim rezultatom, s krajšo hospitalizacijo in hitrejšim okrevanjem, z manj zgodnjih zapletov. Ni prospektivnih randomiziranih ali opazovalnih raziskav prav za mejnomaligne tumorje, retrospektivni pregledi pa nakazujejo, da bi lahko bilo pri laparoskopskem posegu več razlitij cističnih delov tumorjev in manj celovitih posegov za postavitev stadija bolezni. Ni pa jasno, ali ima to in sam laparoskopski pristop, dejansko vpliv na onkološki izhod.

Kako optimalno izvesti individualni pristop k zdravljenju mejno malignih tumorjev jajčnika?

Ženska se naj v prvi vrsti obravnava v centru, kjer imajo veliko izkušenj z zdravljenjem ovarijskih tumorjev.

Vsaka ženska z ovarijskim tumorjem, pri kateri UZ pregled in/ali biokemični izvidi nakazujejo, da ne gre za jasno benigno spremembo na jajčniku, bi morala optimalno imeti že pred operativnim posegom narejene slikovne preiskave za postavitve slikovnega stadija bolezni (običajno sta prvi preiskavi CT abdomna in prsnega koša). Slikovni stadij tumorja, ki ni jasno benigni, omogoča boljše predoperativno načrtovanje in svetovanje ženski.

Zelo pomembno je, da se ženski natančno razloži narava bolezni in se jo aktivno vključi v odločitve že pred operativnim posegom. Od tega je odvisen pristop k posegu in smiselnost zmrzlega reza. Če zboli ženska, ki ne želi ohranitve reproduktivne sposobnosti ali je pomenopavzna in sama po natančni razlagi želi celovit poseg, ki je onkološko najbolj varen in zanesljiv, je recimo smiselno narediti načrt za zmrzli rez in glede na ta izvid širok operativni poseg. Če po drugi strani zboli ženska, ki je mlada, še ni rodila, pa na primer zmrzli rez ni nujno smiseln, saj se lahko po pogovoru in pojasnitvi že predoperativno odločimo za povsem konzervativni pristop in luščenje tumorja, ob zavedanju, da je verjetnost ponovitve visoka (30 %), vendar ne ogrozi življenja, pomeni samo potrebo po ponovnem operativnem posegu. Ob tem se seveda vseeno zdi smiselno, da poseg naredi izkušen onkološki ginekolog, saj se vseeno svetuje narediti biopsije peritoneja in omentuma ter izpirke in odstranitve vseh na oko vidnih lezij. Seveda je možnih zelo veliko različnih scenarijev. Če torej naredimo dobro in celovito predoperativno diagnostiko ter natančen posvet z žensko pred prvim operativnim posegom, na ta način zmanjšamo verjetnost potrebe po več operativnih posegih en za drugim. Ali pa se za njih zavestno in s privolitvijo odločimo vnaprej.

Če obstaja želja po ohranitvi reproduktivne sposobnosti, je seveda potrebno predoperativno svetovanje pri specialistu reproduktivne medicine, ki naj bo član konzilija. Individualno se je smiselno pogovoriti o predoperativnem shranjevanju jajčnih celic ali zarodkov.

Laparoskopski pristop je fizično izvedljiv skoraj vedno, vključno s celovito operacijo za postavitve stadija, v kolikor ne gre za fizične ovire zaradi velikosti tumorjev in implantov. Zaenkrat ni podatkov o onkološkem izhodu, je pa zaradi narave bolezni malo verjetno, da bi bil pomemben vpliv. O izvedljivosti posega laparoskopsko ali preko laparotomije najbolj učinkovito seveda odloča izkušen onkološki ginekolog.

Tudi sledenje po zdravljenju mora biti individualizirano, saj je odvisno od vrste posega, ki smo ga izbrali. Osnovna strategija spremljanja temelji na tem, da gre za počasi rastoče tumorje, ki se, če se ponovijo, načeloma zdravijo kirurško. Zato je najbolj smiselno sledenje s slikovnimi preiskavami, ki jih izberemo glede na vrsto posega. Sledenje se svetuje dlje časa, čeprav je večina ponovitev sicer v prvih nekaj letih po diagnozi, se lahko ti tumorji ponovijo tudi po več kot 10 letih. Tudi odločitev o tem, ali se naj po zaključku rojstev otrok, odstrani jajčnike in maternico, je individualna.

Literatura:

1. Kurman RJ, Le-Ming Shih. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer. Shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011;42(7):918-931.
2. Rak v Sloveniji 2018. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2021.
3. Vasconcelos I, Mendes Sousa M. Conservative surgery in ovarian borderline tumours: A meta-analysis with emphasis on recurrence risk. *Eur J Cancer* 2015;51:620-631.
4. Suh-Burgmann E. Long-term outcomes following conservative surgery for borderline tumor of the ovary: a large population-based study. *Gynecol Oncol* 2006;103:841.
5. Ayhan A, Celik H, Taskiran C, et al. Oncologic and reproductive outcome after fertility-saving surgery in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24:223.
6. Darai E, Fauvet R, Uzan C, et al. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. *Hum Reprod Update* 2013;19:151.
7. Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol* 2017; 146:3.

Vloga ekstraabdominalne kirurgije pri napredovalem raku jajčnika

Role of ekstraabdominal surgery in advanced ovarian cancer

Borut Kobal

Izvleček

Cilj kirurškega zdravljenja napredovalih oblik raka jajčnika je doseči popolno odstranitev tumorskih infiltratov (R0) ne glede na njihovo lokacijo. Slednje velja tako za primarno kot intervalno kirurško zdravljenje. Večina bolezni je razširjena v intraperitonealnem prostoru, bodisi kot karcinoza peritoneja medenice, parakoličnih lož in diafragme. Pomen odstranjevanja zasevkov iz retroperitonealnih prostorov in kardiofreničnega prostora, kar predstavlja ekstraabdominalno kirurgijo, za obdobje do ponovitve bolezni in celokupno preživetje je zaenkrat še premalo raziskan.

V prispevku podajamo pregled pomena ekstraabdominalnih kirurških postopkov, s katerimi lahko dejansko dosežemo R0 ostanek bolezni pri bolnicah z napredovalim rakom jajčnika. Ti postopki zajemajo poleg odstranitve peritoneja diafragme ali njene delne resekcije tudi odstranitev bezgavk nad odcepiščem renalnih ven, zasevkov v Morisonovem prostoru in odstranitev kardiofreničnih bezgavk. Podani so kratki opisi kirurških tehnik ter izhodi tovrstne kirurgije glede na zahtevnost, zaplete in onkološki izhod zdravljenja.

Ključne besede: napredovali rak jajčnika, ekstraabdominalna kirurgija, karcinoza diafragme, kardiofrenične bezgavke.

Uvod

Izhod zdravljenja bolnic z napredovalim rakom jajčnika je v veliki meri odvisen od stopnje citoredukcije pri primarnem ali intervalnem kirurškem zdravljenju. Poleg intraperitonealnega razsoja boleznih lahko najdemo zasevke tudi v retroperitonealnih prostorih, ter v področju nad diafragmo, v kardiofreničnih (CPB) bezgavkah. Na ekstraabdominalno bolezen nas napotijo ustrezne slikovne preiskave, nekatere pa lahko najdemo šele med samo kirurgijo, oziroma nam določena lokacija zasevkov napoveduje možnost le-teh tudi v sosednjih retroperitonealnih strukturah. Pregled in odstranitev zasevkov iz teh prostorov bi lahko imel prognostični in terapevtski pomen in izboljšal onkološki izhod zdravljenja teh bolnic. Glede na dejstvo, da vsi ti postopki vodijo v doseganje popolnejše citoredukcije, je pričakovati izboljšanje onkološkega izhoda za bolnice za napredovalim rakom jajčnika.

V prispevku podajamo pregled pomena odstranjevanja ekstraabdominalnih zasevkov, kot ga je trenutno najti v literaturi.

Perinektomija in/ali delna resekcija diafragme

V večini primerov napredovalega raka jajčnika je prisotna karcinoma diafragme, tako desne kot leve polovice. Praviloma naj bi se, ob odločitvi za primarno citoredukcijo, operativni poseg začel z odstranjevanjem peritoneja diafragme. V večini primerov zadostuje sama perinektomija, brez resekcije mišic diafragme. Principe tehnike odstranjevanja peritoneja je že leta 1995 podal Sugarbaker in se jih v raznih modifikacijah radikalnosti od takrat redno uporablja. V grobem je na desni strani za popolno odstranitev peritoneja diafragme potrebna mobilizacija jeter na levi mobilizacija vranice, mobilizacija obeh fleksur kolona, postopki pri katerih običajno sodeluje abdominalni kirurg in presegajo namen tega prispevka.

Morisonov žep ali hepatorealni recessus (HRR)

HRR predstavlja prostor med ledvico in jetri in je opet z visceralnim peritonejem. Odprtje Morisonovega prostora je lahko del perinektomije desne diafragme, lahko pa se ga odpira ločeno. Prisotnost metastaz v tem prostoru največkrat napoveduje infiltrate v omentalni bursi, kar razširja kirurške postopke z namenom popolne citoredukcije.

Suprarenalne bezgavke

Odstranjevanje suprarenalnih bezgavk ne spada v standardne postopke lumboaortne limfadenektomije. Zasevki v teh bezgavkah so lahko vzrok za suboptimalno citoredukcijo pri napredovalim rakom jajčnika. Ker je klasičen pristop do tega predela povezan z večjimi izgubami krvi in podaljšanim časom operativnega posega se ga praviloma ne izvaja, razen v primeru jasnih infiltratov na slikovni diagnostiki. V literaturi najdemo kirurško tehniko, ki za odstranjevanje teh bezgavk uporablja t.i. Kocher-jev manever, ki je bil primarno razvit za kirurgijo raka trebušne slinavke. S tem manevrom mobilizirajo duodenum in glavo trebušne slinavke ter

druge retroperitonealne strukture okrog velikih žil, vstopijo v avaskularni prostor med Veno cavo in trebušno slinavko ter duodenumom in vstopijo v suprarenalni retroperitonealni prostor.

Odstranjevanje kardiofreničnih bezgavk (CPB)

Kardiofrenične bezgavke poznamo tudi kot parakardialne ali supradiafragmatske bezgavke, ležijo centralno tik nad diafragmo v bazalnem delu mediastinuma. Do nedavnega tem bezgavkam stroka ni posvečala posebne pozornosti, nedavno pa je bilo ugotovljeno, da so pri napreduvalih oblikah raka jajčnika lahko mesto metastaziranja in najpogostejše mesto ekstraabdominalne bolezni v stadiju IV. Radiološki kriteriji, ki naj bi kirurga opozorili za možnost zasevka v teh bezgavkah so velikost 5 mm in več. Prisotnost povečanih CPB naj bi bila povezana s slabšo prognozo ne glede na prizadetost peritoneja. V zadnjem obdobju so dokazali varno odstranjevanje CPB v sklopu primarne ali sekundarne citoreduktivne kirurgije, vendar jasnih dokazov dobrobiti odstranjevanja teh bezgavk zaenkrat še ni bilo moč dokazati. V eni zadnjih meta analiz so avtorji ugotavljali, da je bilo 50% vseh metastaz v CPB lociranih v desnem mediastinumu. Pri 82% od 194 bolnic s povečanimi CPB je histološki izvid potrdil metastatski proces. Najbolj pogosto uporabljena tehnika je bila transdiafragmalni pristop, ki sta mu sledila video asistirana torakalna kirurgija (VATS) in substernalni pristop. Okrog 30% bolnic je imela zaplete po Clavien-Dildo 3.stopnje. Poročali so o izboljšanju onkološkega izhoda pri bolnicah z resekcijo CPB; obdobje brez bolezni (PFS) je bilo 17.7 mesecev (95% CI 7.9–27.4), srednji čas preživetja (OS) 54.7 mesecev (95% CI 15.2–94.3), v primerjavi z olnicami brez resekcije CPB kjer sta bila PFS 15.3 mesecev (95% CI 3.5–27.1) in OS 35.6 mesecev (95% CI 19.0–52.2),

Zaključek

Natančna predoperativna diagnostika lahko pokaže sum na ekstraabdominalno bolezen, predvsem v retroperitonealnih in supradiafragmatskih prostorih. Odstranitev zasevkov iz teh prostorov vodi v doseganje popolne citoredukcije, s tem pa izboljšanje onkološkega izhoda zdravljenja pri bolnicah z napreduvalim rakom jajčnika. Izbor bolnic, ki bodo zmogle ultraradikalne kirurške posege je odvisen od njihove splošne kondicije, starosti in spremljajočih bolezni. Stroki pa novejša dognanja o pomenu ekstraabdominalne kirurgije nalagajo ustanovitev centrov, ki bodo izpolnjevali pogoje za izvajanje takih operativnih posegov.

Literatura

1. du Bois A, Harter P, Ataseven. Some thoughts about surgery in ovarian cancer 2021. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Nov;31(11):1492-1493.
2. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg*. 1995 Jan; 221(1): 29–42.

Song YJ, Suh DS, Kim KH, Na YJ, Lim MC, Park SY Suprarenal lymph node dissection by the Kocher maneuver in the surgical management of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2019 Mar;29(3):647-648.

3. Mukhopadhyay A, Bizzarri N, Bradbury M, Sinha S, Bhaumik J, Helm CW. Metastatic Involvement of Lesser Sac in Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 Feb;28(2):293-301.
4. Cowan RA, Tseng J, Murthy V, Srivastava R, Long Roche KC, Zivanovic O, Gardner GJ, Chi DS, Park BJ, Sonoda Y. Feasibility, safety and clinical outcomes of cardiophrenic lymph node resection in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2017 Nov;147(2):262-266.
5. Boria F, Rodriguez-Perez M, Vázquez-Vicente D, Castellanos T, Chacon E, Chiva L. Thoracic anatomical landmarks and uniportal VATS cardiophrenic lymph node resection in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 May;31(5):793-794.
6. Kengsakul M, Nieuwenhuyzen-de Boer GM, Bijleveld AHJ, Udomkarnjananun S, Kerr SJ, Niehot CD, van Beekhuizen HJ. Survival in Advanced-Stage Epithelial Ovarian Cancer Patients with Cardiophrenic Lymphadenopathy Who Underwent Cytoreductive Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 7;13(19):5017.

Napovedni model uspešnosti primarne citoredukcije pri zdravljenju raka jajčnikov

Sebastjan Merlo

Izvleček

Izhodišča: Rak jajčnikov je sedmi najpogostejši rak pri ženskah in osmi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. Zaradi pomanjkanja učinkovitih diagnostičnih postopkov in nespecifičnih simptomov ga v 75% primerov odkrijemo v napredovali fazi. Vrednost tumorskega markerja CA-125 je povišana pri več kot 85% žensk z napredovalim epiteljskega raka jajčnikov.

Vzorec in metode: Na Onkološkem Inštitutu v Ljubljani je bila izvedena retrospektivna raziskava 253 bolnic, ki so bile zdravljene zaradi raka jajčnikov, FIGO stadij IIIC in IV. Bolnice so bile razdeljene v dve skupini, glede na osnovni način zdravljenja. V prvo skupino (NACT) je bilo vključenih 215 bolnic, v drugo skupino (PDS) pa 38 bolnic. Analizirali smo pomen predoperativnih serumskih vrednosti tumorskega markerja CA-125 na obseg citoreduktivnega posega.

Rezultati: Mediana vrednost tumorskega markerja CA-125 je bila nižja v PDS skupini v primerjavi z NACT skupino (499 IU/ml v primerjavi z 972 IU/ml). Celokupno preživetje je bilo nižje v NACT skupini, kot v PDS skupini (25 mesecev (95 % IZ: 20.6–29.5) in 46 mesecev (95 % IZ: 32.9–62.1). Obdobje brez ponovitve bolezni je bilo v NACT skupini 8 mesecev (95 % IZ: 6.4–9.5) in 18 mesecev (95 % IZ: 12.5–23.4) v PDS skupini.

Zaključki: Predoperativna vrednost tumorskega markerja CA-125 do 500 IU/ml je obetajoč napovedni dejavnik za doseg vsaj optimalne primarne citoreduktivne operacije.

Ključne besede: rak jajčnikov, tumorski marker, CA-125, primarna citoredukcija, predoperativna kemoterapija

Uvod

Rak jajčnikov je sedmi najpogostejši rak pri ženskah in osmi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. Zaradi pomanjkanja učinkovitih diagnostičnih postopkov in nespecifičnih simptomov ga v 75% primerov odkrijemo v napredovali fazi. Vrenodst tumorskega markerja CA-125 je povišana pri več kot 85% žensk z napredovalim epiteljskim rakom jajčnikov.

Vzorec in metode

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana je bila izvedena retrospektivna opazovalna študija, od januarja 2005 do decembra 2014. Zbiranje podatkov in njihovo analizo je odobrila institucionalna etična komisija.

V študijo je bilo vključenih dvesto triinpetdeset žensk z napredovalim rakom jajčnikov. Vse ženske so imele histološko potrjene stopnje FIGO IIIC in IV EOC (epiteljskega ovarijskega karcinoma). Ženske so bile razdeljene v dve skupini glede na njihovo začetno zdravljenje. Prvo skupino je sestavljalo 215 žensk, ki so prejemale NACT (na osnovi karboplatina in paklitaksela), sledil je IDS (intervalna citoreduktivna operacija). Drugo skupino je sestavljalo 38 žensk, zdravljenih s PDS (primarno citoreduktivno operacijo), ki ji je sledila ACT (adjuvantna kemoterapija) (3 ciklusi, enakega režima kot NACT). Izbira žensk za specifično zdravljenje je temeljila na zmožnosti izvedbe popolne resekcije ali doseganja rezidualne bolezni 1 cm ali manj. Ta odločitev je temeljila na predoperativnih slikovnih preiskavah (CT trebuha in prsnega koša) in/ali diagnostični laparoskopiji. Nivo predoperativnega CA-125 ni vplival na odločitev o primarnem načinu zdravljenja. Kadar je bila možnost doseganja popolne ali vsaj optimalne citoredukcije ocenjena kot nizka, je bil izbran NACT. Bolnike smo ocenili kot primarno neoperabilne (majhna verjetnost preostale bolezni < 1 cm), če je tumor segal do medenične stene, če je bila prisotna karcinoza črevesja, črevesne seroze ali mezenterija ali če so slikovne preiskave pokazale širjenje tumorja v oddaljene organe. Čas od NACT do IDS je bil 4-6 tednov, interval od PDS do ACT pa 3-4 tedne za vse vključene bolnice.

PFS (progression free survival) je bil opredeljen kot čas od datuma zaključka zdravljenja do prvih radioloških znakov napredovanja bolezni. Povečanje serumske ravni CA-125 brez kliničnih znakov ponovitve se ni štelo za napredovanje bolezni, je pa vodilo v nadaljnje radiološke preiskave. OS (overall survival) je bil opredeljen kot interval med datumom diagnoze in datumom smrti.

Obseg preostale bolezni je temeljil na premeru največje posamezne lezije. Pri popolni resekciji ni bilo ostanka makroskopskih lezij, pri optimalni resekciji so imele lezije premer 1 cm ali manj, pri suboptimalni resekciji pa so bile lezije večje od 1 cm. Študija je izključila ženske z anamnezo drugih malignih tumorjev ali raka jajčnikov FIGO stadija I ali II in neepitelno histologijo raka jajčnikov.

Rezultati

Opravljen je bila retrospektivna analiza 253 bolnic z napredovalim EOC, ki so bili zdravljeni na Onkološkem inštitutu Ljubljana med januarjem 2005 in decembrom 2014. V skupino NACT je bilo vključenih 215 (84,9%) žensk, v skupini PDS pa 38 (15,1%) žensk. Bolnice v skupini PDS so bile statistično značilno mlajše (53,7 proti 62,2 let), z nižjo stopnjo bolezni (FIGO IIIC 89,5 % proti 66,6 %) in so imele nižje ravni CA 125 (499 ie/ ml proti 972 ie/ml).

Pri ženskah s PDS je imelo 23,7% (9/38) popolno resekcijo, 18,4% (7/38) optimalno resekcijo in 57,9% (22/38) suboptimalno resekcijo. Bolnice s popolno resekcijo so imele najnižjo raven CA-125 v času diagnoze, 359 ie/ml. Najvišja raven CA-125 je bila ugotovljena v skupini s suboptimalno resekcijo, 1522 ie/ml.

Pri bolnicah z NACT je imelo 57,6% (124/215) popolno resekcijo, 14,0% (30/215) optimalno resekcijo in 28,4% (61/215) suboptimalno resekcijo (p=0,002).

Raven CA-125 v skupini NACT s popolno resekcijo v času diagnoze je bila 943 ie/ml, po NACT pa 25 ie/ml (97,3% upad). Raven CA-125 v skupini NACT z optimalno resekcijo v času diagnoze je bila 1006 IU/ml, po NACT pa 36 IU/ml (96,4% upad). Raven CA-125 v serumu v skupini NACT s suboptimalno resekcijo v času diagnoze je bila 1063 ie/ml, po NACT pa 68 ie/ml (93,6% upad).

Če je predoperativna serumska raven CA-125 500 ie/ml, obstaja 59-odstotna možnost, da se doseže vsaj optimalna ciorredukcija.

Mediana OS v skupini NACT je bila 25 mesecev in 46 mesecev v skupini PDS (p=0,009).

PFS v skupini NACT je bil 8 mesecev in 18 mesecev v skupini PDS (p=0,008).

Zaključek

Mejna vrednost CA-125 pred operacijo 500 ie/ml je ustrezen prag za napoved uspešne PDS. Po NACT pa padec CA-125 za več kot 96,4 % napoveduje vsaj optimalno citoreduktivno IDS.

Literatura

1. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health* 2019; 11: 287–299. doi: 10.2147/IJWH.S197604.
2. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K-A, Mooij TM, Roos-Blom M-J et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* 2017; 317: 2402–2416. doi:10.1001/jama.2017.7112. doi: 10.2147/IJWH.S197604.
3. Neff RT, Senter L, Salani R. BRCA mutation in ovarian cancer: testing, implications and treatment considerations. *Ther Adv Med Oncol* 2017; 9: 519–531. doi: 10.1200/JCO.2003.01.068.
4. Bast RC. Status of Tumor Markers in Ovarian Cancer Screening. *J Clin Oncol* 2003; 21: 200s–220s. doi: 10.1200/JCO.2003.01.068.
5. Yawn BP, Barrette BA, Wollan PC. Ovarian Cancer: The Neglected Diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1277–1282. doi:https://doi.org/10.4065/79.10.1277.
6. Bottoni P, Scatena R. The Role of CA 125 as Tumor Marker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol* 2015; 867: 229–244. doi: 10.1007/978-94-017-7215-0_14.

7. Yang W-L, Lu Z, Bast RC. The role of biomarkers in the management of epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2017; 17: 577–591. doi: 10.1080/14737159.2017.
8. Sundar S, Neal RD, Kehoe S. Diagnosis of ovarian cancer. *BMJ* 2015; 351: h4443. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h4443>.
9. Elies A, Rivière S, Pouget N, Becette V, Dubot C, Donnadiou A et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018; 18: 555–566. doi: 10.1080/14737140.2018.1458614.
10. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115: 1234–1244. doi: 10.1002/cncr.24149.

PARP inhibitorji v prvi liniji zdravljenja raka jajčnika

PARP inhibitors in the first line of ovarian cancer treatment

Maja Ravnik

Izvleček

Pri raku jajčnika imamo po zaključenem primarnem zdravljenju (operaciji in sistemski terapiji) več možnosti nadaljevanja zdravljenja bolnic. Kakšen pristop bomo izbrali je odvisno od več dejavnikov; izhodiščnega stadija bolezni in odgovora na primarno zdravljenje. V kolikor ima bolnica izhodiščni stadij bolezni FIGO I, običajno sledi redno sledenje bolezni. Dodatna terapija tukaj ni potrebna. V primeru višjih stadijev pa imamo več možnosti, kar je odvisno od samega odgovora bolezni na uvedeno terapijo prve linije in nenazadnje od izbire bolnice.

V kolikor je bolezen napredovala med samim začetnim zdravljenjem, moramo zamenjati sistemsko zdravljenje z novo linijo. V kolikor je bil po prvem zdravljenju dosežen dober odgovor bolezni, lahko bolnici ponudimo vzdrževalno terapijo, bodisi s PARP inhibitorji ali bevacizumabom. Izbor PARP inhibitorja je odvisen tudi od prisotnosti mutacije v BRCA genu.

Ključne besede: PARP inhibitorji, rak jajčnika, vzdrževalno zdravljenje, BRCA mutacija.

Uvod

Epitelijski rak jajčnikov, rak jajcevodov in primarni peritonealni serozni karcinom (PPSC) imajo enak kliničen potek in enako sistemsko zdravljenje, zato so vsi obravnavani enako. Sistemsko zdravljenje pri epitelijskem raku jajčnikov, jajcevodov in PPSC uporabljamo v sklopu primarnega zdravljenja in tudi pri zdravljenju ponovitve bolezni.

Pri raku jajčnika imamo po zaključenem primarnem zdravljenju (operaciji in sistemski terapiji) več možnosti nadaljevanja zdravljenja bolnic. Kakšen pristop bomo izbrali je odvisno od več dejavnikov; izhodiščnega stadija bolezni in odgovora na primarno zdravljenje.

Nižji stadiji

V kolikor ima bolnica izhodiščni stadij bolezni FIGO I, običajno sledi redno sledenje bolezni. Dodatna terapija ni potrebna.

Višji izhodiščni stadiji - napredovala bolezen

V primeru višjih stadijev bolezni imamo več možnosti, kar je odvisno od samega odgovora bolezni na uvedeno terapijo prve linije in nenazadnje od izbire bolnice.

Pri bolnicah z napredovalo boleznijo imamo za vzdrževalno zdravljenje na voljo dve vrsti tarčnih zdravil: bevacizumab in zaviralce PARP (ang. Poly ADP - Ribose Polymerase).

Zaviralci PARP

V kliničnih raziskavah je bilo preizkušenih več PARP inhibitorjev, vendar imamo v Sloveniji možnost uporabe dveh: olapariba (Lymparza®) in nirapariba (Zejula®). Veliparib, tretji preizkušen PARP inhibitor, ki se je izkazal kot učinkovit pa v Sloveniji ni registriran. Možnost vzdrževalne terapije s PARP inhibitorji je zato že vključena v Slovenska priporočila za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov (Slika 1).

TARČNA ZDRAVILA

- *Bevacizumab:*
 - možnost pri stadiju IIIB, IIIC ali IV
 - sočasno s kemoterapijo in kot vzdrževalno zdravljenje v monoterapiji po koncu zdravljenja s kemoterapijo (ne glede mutacijo v genu BRCA 1/2)
 - pri bolnicah z mutacijo BRCA 1/2 ali okvaro homologne rekombinacije lahko v kombinaciji z vzdrževalnim zdravljenjem z olaparibom (financiranje kombiniranega zdravljenja s strani ZZS še ni odobreno)
- *Olaparib:*
 - možnost pri stadiju III ali IV
 - vzdrževalno zdravljenje v monoterapiji pri bolnicah z rakom visoke stopnje malignosti, ki so v popolnem ali delnem odzivu po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine (le bolnice z mutacijo v genu BRCA 1/2)
- *Niraparib:*
 - možnost pri stadiju III ali IV
 - vzdrževalno zdravljenje v monoterapiji pri bolnicah z rakom visoke stopnje malignosti, ki so v popolnem ali delnem odzivu po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine (ne glede na mutacijo v genu BRCA 1/2)

Slika 1. Izsek iz Slovenskih priporočil za obravnavno bolnic z rakom jajčnikov (v pripravi).

Olaparib

Olaparib je prvo registrirano tarčno zdravilo iz skupine zaviralcev PARP proteinov, ki sodelujejo pri popraviljanju napak v DNA. Učinkovitost vzdrževalne terapije z olaparibom je med drugim potrdila klinična raziskava SOLO-1. Vse vključene bolnice so imele izhodiščno napredovalo obliko bolezni (stadij FIGO III ali IV) in dokazano mutacijo v BRCA 1/2 genu. Prav tako so prejele sistemsko zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine. Raziskava je dokazala, da je vzdrževalna terapija z olaparibom, ki so ga bolnice prejemale 2 leti po uspešno zaključenem primarnem zdravljenju, omogočila zmanjšanje možnosti ponovitve bolezni ali smrti za 70%. Tudi kasnejši podatki spremljanja teh bolnic so pokazali, da je več kot 50% vključenih bolnic 5 let po zaključku terapije brez bolezni.

Na podlagi teh rezultatov je ZZZS registrirala olaparib (Lymparza®) kot vzdrževalno terapijo pri bolnicah z napredovalim (FIGO stadij III in IV) epitelijskim rakom jajčnikov, jajcevodov ali PPSC visoke stopnje malignosti z zarodno ali somatsko mutacijo gena BRCA 1/2 z delnim ali popolnim odgovorom po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine.

Zdravljenje po zaključeni kemoterapiji: Olaparib je peroralno zdravilo v obliki tablet (150mg, 100mg, 50mg tablete). Priporočen začetni dnevni odmerek olapariba je 2 x 300 mg. Trajanje vzdrževalnega zdravljenja je 24 mesecev.

Niraparib

Niraparib je drugi zaviralec PARP, ki je registriran kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje pri bolnicah z napredovalim epitelijskim rakom jajčnikov, jajcevodov ali PPSC visoke stopnje malignosti. Kot so pokazale že izhodiščne študije pri bolnicah s ponovitvijo bolezni, je niraparib učinkovit ne glede na prisotnost mutacije gena BRCA 1/2. V klinični raziskavi PRIMA, kjer je bil niraparib testiran kot vzdrževalno zdravljenje po prvi liniji zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine, je bila dokazana dobrobit terapije pri tistih bolnicah, ki so imele po zaključenem primarnem zdravljenju dosežen delni odgovor bolezni (8.3 mesecev vs. 5.6 mesecev v skupini placebo, HR 0.60). V skupini bolnic, ki so imele po zaključenem primarnem zdravljenju popolni odgovor, pa je čas brez ponovitve bolezni ali smrti bil 16.4 mesecev vs. 9.5 mesecev v skupini s placebom (HR 0.60).

Niraparib (Zejula®) je tako ZZZS odobrila kot monoterapijo za vzdrževalno zdravljenje pri bolnicah z napredovalim epitelijskim rakom jajčnikov, jajcevodov ali PPSC visoke stopnje malignosti z ali brez mutacije gena BRCA 1/2 z delnim ali popolnim odgovorom po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine.

Je peroralno zdravilo v obliki kapsul (100 mg kapsule). Priporočen začetni dnevni odmerek nirapariba je 200 mg ali 300 mg v enem odmerku. Priporočeno trajanje vzdrževalnega zdravljenja je 36 mesecev.

Stranski učinki zdravljenja

Stranski učinki zdravljenja z olaparibom in niraparibom so si zelo podobni in večinoma se pojavljajo v blažjih oblikah. Najpogosteje se pojavljajo slabost in bruhanje, utrujenost (fatigue),

anemija, nevtr- in trombopenija, redkeje driska ali zaprtost, bolečine v trebuhu, glavobol. Stanske učinke lahko zelo dobro odpravljamo z že znano podporno terapijo oziroma redno telesno aktivnostjo (utrujenost).

Zaključek

Možnost vzdrževalne terapije pri bolnicah z izhodiščno napredovalimi stadiji epiteljskega raka jajčnika so se v zadnjih letih močno razširile, v prid dolgoročnega in kvalitetnega nadzora nad boleznijo. Soočamo se z rezultati večletnega preživetja brez bolezni, kar smo pred uvajanjem tovrstnega zdravljenja le redko zasledili. Z napredovanjem spoznanj in razvoja medikamentozne terapije se bomo v prihodnosti soočali še s prihodom novih in učinkovitih zdravil, kot tudi z morebitnimi kombinacijami le teh. V prid tega govorijo znanstveni izsledki ob uporabi vzdrževalne kombinirane terapije olapariba in bevacizumaba.

Literatura

1. Slovenske smernice za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov (v pripravi, 2022).
2. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(26): 2495-505.
3. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154-2164.
4. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(25): 2391-402.

Bevacizumab pri zdravljenju raka jajčnikov

Bevacizumab in ovarian cancer treatment

Nina Fokter Dovnik

Izvleček

Bevacizumab se v kombinaciji s kemoterapijo pri zdravljenju raka jajčnikov uporablja že deset let. V zadnjih letih se zaradi dodatnih možnosti tarčnega zdravljenja z zaviralci PARP njegova vloga spreminja. Porajajo se vprašanja glede izbora bolnic, sosledja zdravljenja in kombinacij tarčnih zdravil. Prispevek opisuje dosedanje podatke o učinkovitosti bevacizumaba iz kliničnih raziskav faze III in opozarja na še neodgovorjena vprašanja.

Ključne besede: epiteljski rak jajčnikov; bevacizumab; terapevtska uporaba; neželeni učinki; izbor bolnic

Uvod

Bevacizumab je monoklonsko protitelo, ki nevtralizira vaskularni endotelijski rastni dejavnik (ang. *vascular endothelial growth factor, VEGF*), pomemben promotor tumorske angiogeneze. Zdravilo se v kombinaciji s kemoterapijo (KT) pri zdravljenju raka jajčnikov, jajcevodov ali primarnega peritonealnega seroznega karcinoma (v nadaljevanju »raka jajčnikov«) uporablja od leta 2011. V zadnjih letih prihaja ob vse širši uporabi zaviralcev PARP (ang. *poly [ADP-ribose] polymerase*) do spreminjanja vloge bevacizumaba predvsem pri prvem zdravljenju raka jajčnikov, uvajajo pa se tudi nove kombinacije tarčnih zdravil.

Bevacizumab pri prvem zdravljenju raka jajčnikov

Dodatek bevacizumaba standardni KT s paklitakselom in karboplatinom po operaciji napredovalega raka jajčnika sta proučevali dve veliki randomizirani klinični raziskavi.

Ameriška raziskava GOG-218 je randomizirala 1873 bolnic po operaciji raka jajčnikov stadija FIGO III z ostankom bolezni ali FIGO IV v tri roke: standardna dopolnilna KT s paklitakselom in karboplatinom + placebo ob KT in vzdrževalno; standardna KT + bevacizumab 15 mg/kg ob KT (od 2. kroga naprej) + placebo vzdrževalno; standardna KT + bevacizumab ob KT (od 2. kroga naprej) + bevacizumab vzdrževalno (do 10 mesecev vzdrževalnega zdravljenja). Primarni cilj raziskave je bilo celokupno preživetje (ang. *overall survival, OS*), vendar so ga kasneje spremenili v preživetje brez progressa bolezni (ang. *progression-free survival, PFS*). Raziskava je pokazala izboljšanje PFS v skupini, ki je prejela bevacizumab sočasno s KT in kot vzdrževalno zdravljenje, v primerjavi s standardno roko (razmerje tveganj [ang. *hazard ratio, HR*] 0,77; 95% interval zaupanja [ang. *confidence interval, CI*] 0,68 – 0,87). Izboljšanja OS ob dodatku bevacizumaba tudi po daljšem času sledenja niso dokazali (HR 0,96; 95 % CI 0,85 – 1,09). Naknadne analize so pokazale izboljšanje OS ob dodatku bevacizumaba v podskupini bolnic s stadijem IV (HR 0,75; 95 % CI 0,59 – 0,95) in z ascitesom (HR v multivariatni analizi 0,82; 95 % CI 0,70 – 0,96).

Istočasno objavljena evropska raziskava ICON7 je randomizirala 1528 bolnic z visoko tveganim (serozni karcinom visoke stopnje malignosti ali svetlocelični karcinom) rakom jajčnika stadija FIGO I-IIA ali katerim koli podtipom raka jajčnika stadija FIGO IIB-IV po operaciji v dve roki: standardno dopolnilno zdravljenje s šestimi cikli KT s paklitakselom in karboplatinom ali standardna KT z dodatkom bevacizumaba 7,5 mg/kg (od 2. kroga naprej, če se je KT pričela prej kot v 4 tednih od operacije) in vzdrževalni bevacizumab še največ 8 mesecev. Primarna cilja raziskave sta bila PFS in OS. Tudi ta raziskava je sprva pokazala izboljšanje PFS ob dodatku bevacizumaba (HR 0,81; 95 % CI 0,70 – 0,94), ki pa po daljšem sledenju ni bilo več statistično značilno (HR 0,93; 95 % CI 0,83 – 1,05). V celotni skupini bolnic ni bilo razlik v OS med obema načinoma zdravljenja (HR 0,99; 95 % CI 0,85 – 1,14). Naknadno so opredelili podskupino bolnic z visokim tveganjem za napredovanje bolezni, ki je vključevala bolnice s tumorji stadija IV, inoperabilnimi tumorji stadija III in bolnice z ostankom bolezni > 1 cm po primarni citoreduktivni operaciji. V tej podskupini so ugotovili izboljšanje PFS (HR 0,73; 95 % CI 0,61 – 0,88) in OS (HR 0,78; 95 % CI 0,63 – 0,97) ob zdravljenju z bevacizumabom.

Najpogostejša neželena učinka zdravljenja z bevacizumabom sta hipertenzija in proteinurija. Redki potencialno resnejši neželeni učinki so krvavitve, tromboembolični dogodki, gastrointestinalne perforacije in fistule. Gastrointestinalni neželeni učinki so pogostejši pri bolnicah s kronično vnetno črevesno boleznijo in pri bolnicah po resekciji tankega in/ali debelega črevesa.

Na osnovi opisanih kliničnih raziskav je Evropska agencija za zdravila za bolnice z rakom jajčnikov stadija FIGO IIIB, IIIC ali IV pri prvem zdravljenju odobrila zdravilo bevacizumab v odmerku 15 mg/kg kot dodatek KT s karboplatinom in paklitakselom in kot vzdrževalno zdravljenje do napredovanja bolezni, nesprejemljivih neželenih učinkov oz. skupnega trajanja največ 15 mesecev. Glede na podobno učinkovitost v raziskavah GOG-218 in ICON7 ter nekoliko manjšo pojavnost hipertenzije in proteinurije ob nižjem odmerku in krajšem trajanju zdravljenja z bevacizumabom v raziskavi ICON7 je skupina strokovnjakov Evropskega združenja za internistično onkologijo (ang. *European Society for Medical Oncology, ESMO*) in Evropskega združenja za ginekološko onkologijo (ang. *European Society of Gynaecological Oncology, ESGO*) v skupnih priporočilih izdala mnenje, da se lahko bevacizumab uporablja v odmerku 15 mg/kg ali 7,5 mg/kg v skupnem trajanju največ 15 mesecev.

V sklopu predoperativne KT se bevacizumab rutinsko ne uporablja, ker ni jasnih podatkov o koristi tovrstnega zdravljenja. Dve manjši raziskavi faze II sta pokazali, da je uporaba bevacizumaba ob predoperativni KT varna. Zaradi vpliva na celjenje ran je med aplikacijo bevacizumaba in operacijo potreben interval vsaj 4–6 tednov.

V zadnjih letih je več raziskav potrdilo učinkovitost vzdrževalnega zdravljenja z zaviralci PARP kot monoterapijo po zaključenem prvem zdravljenju s KT pri bolnicah z napredovalim rakom jajčnikov. Zaviralci PARP so najučinkovitejši pri bolnicah z zarodno ali somatsko mutacijo gena BRCA 1/2, učinkoviti so tudi pri bolnicah z drugimi vzroki okvare homologne rekombinacije (ang. *homologous recombination deficiency, HRD*). Kljub odsotnosti neposredne primerjave v randomizirani raziskavi se zdi, da je klinični pomen izboljšanja izidov zdravljenja zgoraj navedenih bolnic večji ob vzdrževalnem zdravljenju z zaviralci PARP kot z bevacizumabom v monoterapiji.

Leta 2019 so bili objavljeni rezultati mednarodne randomizirane dvojno slepe klinične raziskave faze III PAOLA-1, v kateri so bolnice z napredovalim seroznim ali endometrioidnim rakom jajčnikov visoke stopnje malignosti z delnim ali popolnim odgovorom na primarno zdravljenje s preparatom platine, taksanom in bevacizumabom randomizirali 2:1 v roko, ki je poleg vzdrževalnega zdravljenja z bevacizumabom prejela zaviralec PARP olaparib, in roko, ki je namesto olapariba prejela placebo. Zdravljenje z bevacizumabom je trajalo skupno 15 mesecev, vzdrževalno zdravljenje z olaparibom oz. placebom pa 24 mesecev oz. do napredovanja bolezni. Primarni cilj raziskave je bil PFS. Rezultati so potrdili izboljšanje PFS pri bolnicah, ki so prejemale bevacizumab in olaparib (HR 0,59; 95 % CI 0,49 – 0,72). Načrtovana analiza podskupin je pokazala izboljšanje PFS pri bolnicah s tumorsko mutacijo BRCA (HR 0,31; 95 % CI 0,20 – 0,47) in pri bolnicah z okvaro homologne rekombinacije (določeno s testom Myriad myChoice Plus) tudi brez mutacije BRCA (HR 0,43; 95 % CI 0,28

– 0,66). Pri bolnicah s HRD-negativnimi tumorji ali z neznanim HRD statusom dodatek olapariba ni izboljšal PFS (HR 0,92; 95 % CI 0,72 – 1,17). V skupini z olaparibom so pričakovano ugotovili nekaj več neželenih učinkov, znanih že iz predhodnih raziskav z zaviralci PARP (utrujenost, hematološki neželeni učinki). V tej skupini je prišlo pri višjem odstotku bolnic tudi do zmanjšanja odmerka (41 % proti 7 % v kontrolni skupini) ali prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov (začasna prekinitvev 54 % proti 24 %, trajna prekinitvev 20 % proti 6 %). Evropska agencija za zdravila je na osnovi teh rezultatov registrirala kombinirano vzdrževalno zdravljenje z bevacizumabom in olaparibom pri bolnicah z okvaro HRD, opredeljeno z mutacijo gena BRCA 1/2 in/ali genomsko nestabilnostjo, z delnim ali popolnim odgovorom po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine. V Sloveniji financiranje tovrstnega kombiniranega vzdrževalnega zdravljenja za zdaj še ni odobreno, prav tako še nimamo možnosti testiranja HRD v rutinski klinični praksi.

Raziskava PAOLA-1 je potrdila korist uporabe olapariba pri bolnicah z mutacijo BRCA ali okvaro HRD, žal pa glede na svojo zasnovo ni dala odgovora na vprašanje, ali je pri teh bolnicah potrebno tudi zdravljenje z bevacizumabom. V teku je nekaj raziskav faze II, ki bodo morda nekoliko osvetlile to dilemo.

Bevacizumab pri zdravljenju ponovitve raka jajčnikov

Bevacizumab je pri Evropski agenciji za zdravila registriran za zdravljenje ponovitve raka jajčnikov pri bolnicah, ki predhodno še niso prejele bevacizumaba ali drugih zaviralcev VEGF, in sicer tako v kombinaciji s KT na osnovi platine kot v kombinaciji z drugimi vrstami KT za bolezen, odporno na zdravljenje s preparati platine.

Pri bolnicah s t. i. na platino občutljivo boleznijo je dodatek bevacizumaba k prvemu KT zdravljenju za ponovitev bolezni proučevala randomizirana dvojno slepa klinična raziskava OCEANS. Bolnice z napredovanjem bolezni ≥ 6 mesecev po zaključenem prvem zdravljenju s KT na osnovi platine so bile zdravljene s KT z gemcitabinom in karboplatinom, ki so ji dodali bevacizumab ali placebo. Raziskava je dosegla primarni cilj izboljšanja PFS ob zdravljenju z bevacizumabom (HR 0,48; 95 % CI 0,39 – 0,61), razlik v OS pa ob pogosti uporabi bevacizumaba v kasnejših linijah niso ugotovili (HR ob končni analizi 0,95; 95 % CI 0,77 – 1,18).

Podobne bolnice s prvo ponovitvijo raka jajčnikov ≥ 6 mesecev po zaključenem prvem zdravljenju so bile vključene v raziskavo GOG-213, pri kateri je bil bevacizumab v eksperimentalni roki dodan KT s paklitakselom in karboplatinom. Raziskava s primarno načrtovano statistično analizo ni potrdila primarnega cilja izboljšanja OS v roki z bevacizumabom (HR 0,83; 95 % CI 0,68 – 1,01), izboljššan pa je bil PFS (HR 0,63; 95 % CI 0,53 – 0,74).

Rezultati evropske randomizirane klinične raziskave faze III so pokazali, da je pri bolnicah s ponovitvijo bolezni ≥ 6 mesecev po zaključenem primarnem zdravljenju kombinacija bevacizumaba, karboplatina in pegiliranega liposomalnega doksorubicina (PLD) še nekoliko učinkovitejša od zdravljenja z bevacizumabom, karboplatinom in gemcitabinom. Raziskava je

dosegla primarni cilj izboljšanja PFS ob kombinaciji zdravljenja s PLD v primerjavi z gemcitabinom (HR 0,81; 95 % CI 0,68 – 0,96).

Nedavno so bili objavljeni tudi rezultati randomizirane klinične raziskave faze III, ki je proučevala učinkovitost nadaljnega zdravljenja z bevacizumabom pri bolnicah, ki so bevacizumab prejemale že v sklopu prvega zdravljenja raka jajčnikov. Vključene so bile bolnice z napredovanjem bolezni ≥ 6 mesecev po zadnji aplikaciji primarne KT s platino, pri čemer je več kot 70 % bolnic v obeh rokah predhodno že zaključilo vzdrževalno zdravljenje z bevacizumabom, pri preostalih pa je prišlo do napredovanja bolezni med vzdrževalnim zdravljenjem. Kot standardno zdravljenje so bolnice prejele KT s karboplatinom v kombinaciji s paklitakselom, gemcitabinom ali PLD, polovica pa jih je poleg KT in kot vzdrževalno zdravljenje prejela tudi bevacizumab. Primarni cilj raziskave je bil PFS, ki je bil izboljšan v roki z bevacizumabom (HR 0,51; 95 % CI 0,41 – 0,65). Na osnovi teh rezultatov se zdi smiselno nadaljevanje zdravljenja z bevacizumabom ob progresu bolezni pri bolnicah, ki so bevacizumab prejemale že ob prvem zdravljenju. Ni pa še jasno, kaj ti rezultati pomenijo za sedanjo klinično prakso, ko so že ob prvem zdravljenju ali ob ponovitvi bolezni na voljo tudi zaviralci PARP. V omenjeni klinični raziskavi je bila mutacija BRCA dokazana pri relativno nizkem odstotku bolnic, statusa HRD pa niso določali.

Pri bolnicah z napredovanjem raka jajčnikov < 6 mesecev po zadnjem zdravljenju na osnovi platine, ki so prejele največ dva predhodna reda systemskega zdravljenja, je dodatek bevacizumaba proučevala randomizirana klinična raziskava AURELIA. Predhodno antiangiogeno zdravljenje je prejelo manj kot 10 % bolnic. Bolnice so bile zdravljene po izboru onkologa s paklitakselom, topotekanom ali PLD, polovica pa jih je poleg KT prejela tudi bevacizumab. Primarni cilj raziskave PFS je bil izboljšan v roki z bevacizumabom (HR 0,48; 95 % CI 0,38 – 0,60).

Raziskave z bevacizumabom pri zdravljenju ponovitve raka jajčnikov so uporabile stroge izključitvene kriterije za zmanjšanje tveganja gastrointestinalnih neželenih učinkov zdravljenja, ki so bili zato redki. Pred odločitvijo o zdravljenju z bevacizumabom je pri vsaki bolnici potreben skrben premislek o morebitni prisotnosti absolutnih ali relativnih kontraindikacij.

Zaključek

Bevacizumab ima pomembno vlogo pri zdravljenju raka jajčnikov, saj lahko v kombinaciji s KT na različnih stopnjah zdravljenja pomembno izboljša PFS in v nekaterih primerih najverjetneje tudi OS. V izogib možnim hudim neželenim učinkom zdravljenja je pomemben skrben izbor bolnic. Zdravljenje raka jajčnikov postaja vse bolj personalizirano. Pričakovati je, da bodo prihodnje klinične raziskave dodatno razjasnile, katerim podskupinam bolnic in v kakšnem sosledju ali kombinacijah z drugimi tarčnimi zdravili zdravljenje z bevacizumabom najbolj koristi.

Literatura

1. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365(26): 2473–83.
Tewari KS, Burger RA, Enserro D, et al. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2019; 37(26): 2317–2328.
2. Ferriss JS, Java JJ, Bookman MA, et al. Ascites predicts treatment benefit of bevacizumab in front-line therapy of advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers: an NRG Oncology/GOG study. *Gynecol Oncol.* 2015; 139(1): 17–22.
3. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365(26): 2484–96.
4. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(8): 928–36.
5. McCluggage WG, McNeish I, Morice P, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol.* 2019; 30(5): 672–705.
6. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(25): 2416–28.
7. 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; 30(17): 2039–45.
8. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015; 139(1): 10–6.
9. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(6): 779–91.

10. Pfisterer J, Shannon CM, Baumann K, et al. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(5): 699–709.
11. Pignata S, Lorusso D, Joly F, et al. Carboplatin-based doublet plus bevacizumab beyond progression versus carboplatin-based doublet alone in patients with platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(2): 267–76.
12. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32(13): 1302–8.

Načrtovanje zdravljenja raka jajčnikov pri starejših in polimorbidnih bolnicah - razmislek o radikalnosti kirurgije?

Planning ovarian cancer treatment in elderly and polymorbid patients - a reflection on the radicality of surgery?

Špela Smrkolj, Vita Andreja Mesarič

Izvleček

Rak jajčnikov je sedmi najpogostejši rak pri ženskah, približno polovica bolnic ob diagnozi raka jajčnikov je starejših od 65 let. V sklopu kirurškega zdravljenja, ki lahko pride na vrsto pred kemoterapijo ali po njej, želimo pri bolnicah odstraniti vso maligno bolezen, ki je lahko razširjena po celotni trebušni votlini in tudi izven nje. Za optimalen izhod je potrebno ustrezno načrtovanje poteka zdravljenja z upoštevanjem bolničinih zmožnosti in njenih omejitev. Ocenjevanje bolnic le na osnovi starosti lahko vodi v neupravičeno manj agresivno zdravljenje starejših bolnic, kar pomembno negativno vpliva na njihovo preživetje ne glede na njihovo starost. V sklopu multidisciplinarne obravnave starejših bolnic z rakom jajčnikov, je pomembna geriatrična ocena, pri kateri si lahko pomagamo z enim izmed validiranih vprašalnikov (CCI, mFI, CGA). Z geriatrično oceno pridobimo informacije o bolničinem psihofizičnem stanju in tako lažje predvidimo, ali bo stres velikega operativnega posega uspešno prenesla in ali koristi le-tega pretehtajo tveganja ter bo zato preživetje daljše oziroma kvaliteta življenja boljša.

Ključne besede: rak jajčnikov, starostniki, krhkost, polimorbidnost, polifarmacija, kirurgija, citoredukcija, geriatrična ocena

Uvod

Rak jajčnikov je sedmi najpogostejši rak pri ženskah. V Sloveniji za rakom jajčnikov vsako leto zbolijo približno 150 žensk. Najpogosteje se pojavi po 50. letu starosti. Mediana starost ob diagnozi je 65 let, torej je približno polovica bolnic ob diagnozi raka jajčnikov starejših od 65 let. 5-letno preživetje se v zadnjih desetletjih nekoliko povečuje, vendar še vedno znaša le okoli 40 %, kar je najmanj med vsemi ginekološkimi raki. Pri bolnicah, starejših od 75 let, je 5-letno preživetje še znatno slabše, in sicer 25 %. Zaradi nespecifičnih simptomov in znakov namreč bolezen v večini primerov odkrijemo v napredovali obliki¹. Rak jajčnikov zdravimo z obsežnimi citoreduktivnimi operacijami in sistemsko kemoterapijo, kar za bolnice predstavlja velik psihofizičen stres. Za optimalen izhod je potrebno ustrezno načrtovanje poteka zdravljenja z upoštevanjem bolničinih zmožnosti in njenih omejitev.

Starostnice in rak jajčnikov

Življenjska doba se vseskozi podaljšuje. Višja starost je neposredno povezana s večjo ogroženostjo za nastanek raka, zato pričakujemo, da bo delež starejših bolnic z rakom, tudi rakom jajčnikov, še naraščal². Številne raziskave so pokazale, da strategija zdravljenja raka jajčnikov pri starejših bolnicah ni izdelana in je pogosto neustrezna. V kliničnih raziskavah so namreč starejši bolniki in bolniki s številnimi pridruženimi boleznimi slabše zastopani, zato primanjkuje z dokazi podprtih smernic in priporočil za obravnavo le-teh³. Različni avtorji starejše bolnike definirajo različno. Nekateri menijo, da v to skupino spadajo starejši od 65 let, spet drugi so mejo postavili pri 70 ali 75 let. Kronološko starost navadno enačimo z biološko starostjo teh bolnic, ustrežneje pa bi bilo bolnice obravnavati glede na njihovo krhkost. Krhkost je rezultat podpraznega zmanjšanja zmogljivosti številnih fizioloških sistemov, ki je posledica staranja in bolezni. Zaradi zmanjšane zmožnosti vzdrževanja homeostaze gre za stanje visokega tveganja za neugodne zdravstvene izide, vključujoč nezmožnost opravljati vsakodnevna opravila, odvisnost od drugih, padce, potrebo po dolgotrajni oskrbi in smrt⁴.

Ocenjevanje bolnic le na osnovi starosti lahko vodi v neupravičeno manj agresivno zdravljenje starejših bolnic, kar pomembno negativno vpliva na njihovo preživetje ne glede na njihovo starost. V raziskavah so pokazali, da le polovica bolnic z rakom jajčnikov, starejših od 65, prejme standardno zdravljenje. Ob tem ni nujno, da bolnice v določeni starosti omenjenega zdravljenja ne bi prenesle. Če bolnice za tovrstno zdravljenje ustrezno izberemo, je pogostost zapletov primerljiva z mlajšimi, ob tem pa je primerljivo tudi preživetje⁵. Po drugi strani moramo biti pozorni na podskupino bolnic, pri katerih preveč agresivno zdravljenje lahko vodi v številne zaplete, ki poslabšajo njihovo kakovost življenja in jih prikrajšajo za čas, ki bi ga lahko kvalitetno preživele s svojimi bližnjimi⁶.

Zdravljenje raka jajčnikov

Zlati standard zdravljenja raka jajčnikov predstavljata kirurško zdravljenje in kemoterapija. V sklopu kirurškega zdravljenja, ki lahko pride na vrsto pred kemoterapijo ali po njej, želimo odstraniti vso maligno bolezen, ki je lahko razširjena po celotni trebušni votlini in tudi izven

nje. Pogosto so za optimalno citoredukcijo poleg histerektomije, adnektomije, omentektomije, pelvične in paraaortne limfadenektomije potrebni tudi zapleteni in dolgotrajni kirurški postopki, ki vključujejo resekcijo črevesja s formacijo anastomoze ali stome, resekcijo trebušne slinavke ali jeter, splenektomijo, resekcijo diafragme⁷. Dokazano je namreč, da je obseg ostanka bolezni po citoreduktivni operaciji najpomembnejši prognostični dejavnik za preživetje bolnic⁸. Zgodi se, da se operativni poseg pri starejših bolnicah poenostavi v upanju na zmanjšanje pojava peri- in postoperativnih zapletov, vendar pa tovrstno ravnanje zgolj na podlagi kronološke starosti ni ustrezno. Le na podlagi let namreč ne moremo sklepati o uspešnosti operacije ter pogostosti zapletov, kar so pokazale tudi različne raziskave⁹. Omenjenih obsežnih operacij nekatere bolnice ne prenesejo dobro, pojavijo se številni zapleti, ki močno znižajo kvaliteto njihovega življenja in morda koristi tovrstnih operacij pri njih ne odtehtajo tveganj.

Geriatrska ocena

Smernice narekujejo, da bi morali vsi starejši bolniki v sklopu načrtovanja zdravljenja opraviti geriatrsko oceno, vendar pa ne obstaja standardni točkovnik, ki bi bil ustrezno validiran in bi bil dovolj preprost za uporabo v klinični praksi. Pogosto se uporablja točkovnik Ameriškega združenja za anesteziologijo (ASA), ki je ustrezen za napovedovanje morebitnih anestezioloških zapletov med operacijo, slabo pa napove pooperativne zaplete¹⁰. V oceni ranljivosti bolnic je lahko uporaben Charlsonski indeks komorbiditet (CCI) ima dobro pozitivno napovedno vrednost za določanje ogroženosti za smrt v naslednjih desetih letih in bi lahko bil uporaben pri načrtovanju obsega zdravljenja. Modificiran indeks krhkosti (mFI) opisuje 11 spremenljivk in v primeru, da bolnik izpolnjuje 4 ali več, spada v skupino visoko ogroženih bolnikov, pri katerih je potrebno premisliti o standardnem zdravljenju². Celovita geriatrska ocena (CGA) ocenjuje več področij in sistematično razdeli bolnike v skupine glede na tveganje za pojav pooperativnih zapletov. Ocenjuje se telesno pripravljenost, pridružene bolezni, število predpisanih zdravil, prehranski status, kognicijo in čustveno stanje bolnikov. Randomizirane kontrolirane raziskave so pokazale, da imajo intervencije, ki so v skladu s CGA, ugoden vpliv na zdravje, funkcionalni status in smrtnost¹¹. Prospektivna observacijska raziskava na 185 bolnikih s kolorektalnim karcinomom, starih 70 let in več, je pokazala, da je CGA uspešno napovedala pogostost zapletov po elektivni onkološki operaciji, med tem ko pa pogostost zapletov ni bila povezana s starostjo, ASA ali stadijem bolezni¹⁰.

Prehranski status, ki ga lahko ocenjujemo kot nehoteno izgubo 10 -15 % telesne teže ali kot prisotnost hipoalbuminemije (albumin < 35 g/L), se prav tako pogosto omenja kot negativni napovedni dejavnik za pojav pooperativnih zapletov, prav tako pa je preživetje pri bolnikih s hipoalbuminemijo slabše. V retrospektivni multicentrični raziskavi so pokazali, da so imele bolnice z epitelijskim rakom jajčnikov značilno slabše preživetje, če je bila vrednost albumina pred citoreduktivno operacijo zmanjšana (24 proti 84 mesecev, $p < 0,001$), prav tako pa so bile v tej skupini pomembno pogostejše hudi pooperativni zapleti (HR 2,2 (95 % CI 1,6 – 3,0); $p < 0,01$)¹².

Zaključek

Pred veliko načrtovano onkološko operacijo, npr. citoredukcijo zaradi razsejanega karcinoma jajčnikov, je ključno, da je bolnica v dobri kondiciji, česar pa ne smemo povezovati le z njeno starostjo. V sklopu multidisciplinarne obravnave bolnic je pomembna geriatrična ocena, pri kateri si lahko pomagamo z enim izmed validiranih vprašalnikov (CCI, mFI, CGA). Z geriatrično oceno pridobimo informacije o bolničnem psihofizičnem stanju in tako lažje predvidimo, ali bo stres velikega operativnega posega uspešno prenesla in ali koristi le-tega pretehtajo tveganja ter bo zato preživetje daljše oziroma kvaliteta življenja boljša. V primeru, da je načrtovano neoadjuvantno sistemsko zdravljenje, lahko obdobje do operacije izkoristimo za izboljšanje psihofizične kondicije, prehranskega statusa ter socialnega statusa bolnice in na ta način pripomoremo k boljšemu izhodu zdravljenja ter izboljšanju kvalitete življenja.

Literatura

1. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, Jarm K, Ivanus U, Zagar T. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol. Oncol.* 2017;51(1):47–55.
2. Ferrero A, Fuso L, Tripodi E, Tana R, Daniele A, Zanfagnin V, et al. Ovarian cancer in elderly patients: Patterns of care and treatment outcomes according to age and modified frailty index. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2017;27(9):1863–71.
3. Joueidi Y, Dion L, Bendifallah S, Mimoun C, Bricou A, Timoh KN, et al. Management and survival of elderly and very elderly patients with ovarian cancer: An age-stratified study of 1123 women from the francogyn group. *J. Clin. Med.* 2020;9(5).
4. Gabrijelčič Blenkuš M. Perspektive: Krhkost. *Javno Zdr.* 1(1):92–123.
5. Freyer G, Tew WP, Moore KN. Treatment and Trials: Ovarian Cancer in Older Women. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. B.* 2013;(33):227–35.
6. Lakhanpal R, Yoong J, Joshi S, Yip D, Mileskin L, Marx GM, et al. Geriatric assessment of older patients with cancer in Australia-A multicentre audit. *J. Geriatr. Oncol.* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015;6(3):185–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgo.2015.03.001>
7. Takač I, editor. *Ginekološka onkologija: univerzitetni učbenik.* Maribor: Medicinska fakulteta Maribor; 2020.
8. Di Donato V, Kontopantelis E, Aletti G, Casorelli A, Piacenti I, Bogani G, et al. Trends in Mortality After Primary Cytoreductive Surgery for Ovarian Cancer: A Systematic Review and Metaregression of Randomized Clinical Trials and Observational Studies. *Ann. Surg. Oncol.* 2017;24(6):1688–97.

9. Dion L, Mimoun C, Timoh KN, Bendifallah S, Bricou A, Collinet P, et al. Ovarian cancer in the elderly: Time to move towards a more logical approach to improve prognosis—a study from the francogyn group. *J. Clin. Med.* 2020;9(5).
10. Kristjansson SR, Nesbakken A, Jordhøy MS, Skovlund E, Audisio RA, Johannessen HO, et al. Comprehensive geriatric assessment can predict complications in elderly patients after elective surgery for colorectal cancer: A prospective observational cohort study. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2010;76(3):208–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2009.11.002>
11. Ferrucci L, Guralnik JM, Cavazzini C, Bandinelli S, Lauretani F, Bartali B, et al. The frailty syndrome: A critical issue in geriatric oncology. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2003;46(2):127–37.
12. Ataseven B, Du Bois A, Reinthaller A, Traut A, Heitz F, Aust S, et al. Pre-operative serum albumin is associated with post-operative complication rate and overall survival in patients with epithelial ovarian cancer undergoing cytoreductive surgery. *Gynecol. Oncol.* [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;138(3):560–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.07.005>

Stereotaktično obsevanje in imunoterapija pri raku jajčnikov

Stereotactic body radiotherapy and immunotherapy in ovarian cancer

Barbara Šegedin

Izvleček

Rak jajčnikov ima od ginekoloških rakov najvišjo smrtnost. Kljub napredku na področju sistemskega zdravljenja je dolgotrajno preživetje bolnic nizko. Obsevanje v zdravljenju raka jajčnikov že desetletja ni imelo pomembne vloge. V zadnjih leti se je stereotaktično obsevanje telesa izkazalo za učinkovito in varno metodo pri bolnikih z oligometastatsko boleznijo. Redko po stereotaktičnem obsevanju pride do abskopalnega učinka, ki je posledica aktivacije imunskega sistema ob sproščanju imunomodulatorjev in tumorskih antigenov pred celično smrtjo. S kombinacijo SBRT in imunoterapije zaradi sinergističnega delovanja morda lahko dosežemo boljšo in predvsem dolgotrajnejšo lokalno kontrolo in tako vplivamo na preživetje.

Ključne besede: rak jajčnikov, stereotaktično obsevanje, imunoterapija, abskopalni učinek

Uvod

Rak jajčnikov je v Sloveniji drugi najpogostejši ginekološki rak, odkritih je okrog 150 novih primerov na leto. Ker se znaki in simptomi pojavijo pozno, velik delež bolnic (75%) odkrijemo v napredovali fazi bolezni.

Primarno zdravljenje raka jajčnikov predstavlja kirurgija z uvodnim ali dopolnilnim sistemskim zdravljenjem. Kljub velikemu napredku na področju zdravljenja raka jajčnikov, predvsem na področju sistemskega zdravljenja in intraperitonealne aplikacije citostatikov, obstoječe vrste zdravljenja ne zagotavljajo dolgotrajnega preživetja bolnic. Do ponovitve bolezni pride pri do 70% bolnic z doseženo remisijo. 5-letno preživetje bolnic z napredovalo obliko raka jajčnikov je okrog 25%, 10-letno preživetje pa okrog 15%. Rak jajčnikov ima med ginekološkimi raki najvišjo smrtnost.

Pri večini bolnic se bolezen ponovi v sistemski obliki, s karcinomo peritoneja in/ ali oddaljenimi zasevki, v manjši skupini bolnic pride do omejene lokoregionalne ponovitve bolezni ali ponovitve v obliki oligometastatske bolezni. Definicija oligometastatske bolezni ni povsem jasna, večina avtorjev pa se strinja, da gre za omejeno bolezen, z 1 – 5 zasevki. Pri oligometastatski bolezni lahko z dobro lokalno kontrolo morda vplivamo na preživetje bolnic.

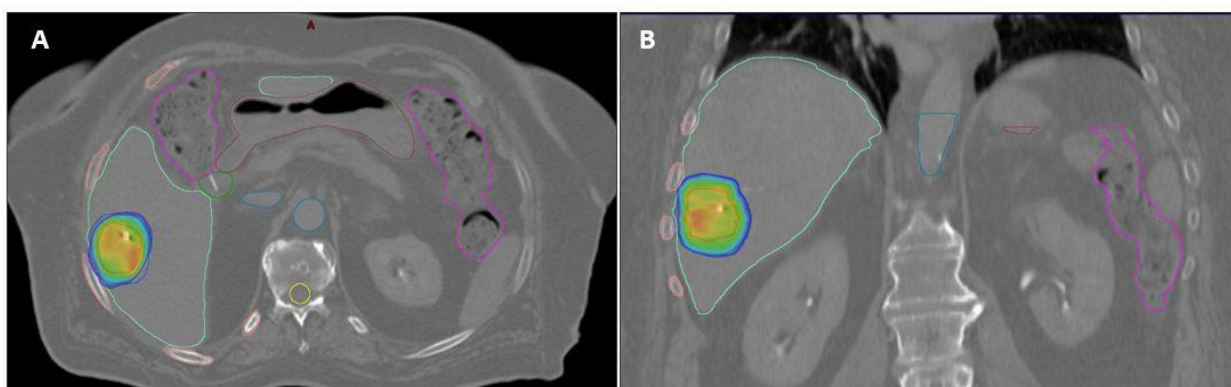
Stereotaktično obsevanje

Stereotaktično obsevanje telesa (*angl.* stereotactic body radiotherapy – SBRT) je visoko konformna, modulirana obsevalna tehnika, ki omogoča dvig doze v tarčni ob ohranitvi doznih omejitev na zdrava tkiva. Pri SBRT obsevamo majhne volumne z visoko dozo na frakcijo (>5 Gy) in majhnim številom frakcij (1 – 5). S SBRT dosežemo dobro lokalno kontrolo in predvsem pri bolnicah z oligoprogresom bolezni odložimo čas do ponovne uvedbe sistemskega zdravljenja. Raziskave so pokazale, da je SBRT učinkovita tudi pri kemorezistentni bolezni, zaradi možnosti sproščanja tumorskih neoantigenov ob celični smrti pa je zanimiva tudi za kombinacijo z imunoterapijo. Dobrobit SBRT je bila dokazana pri različnih vrstah solidnih rakov, v randomizirani raziskavi SABR-COMET so v primerjavi s standardno paliativno oskrbo, ki je vključevala tudi obsevanje, dokazali boljše preživetje brez napredovanja bolezni pri različnih solidnih rakih, vključno z rakom jajčnikov (12 : 6 mesecev, $p=0,001$).

Objavljenih je nekaj retrospektivnih raziskav, v katerih so ugotavljali uspešnost SBRT pri bolnicah z rakom jajčnikov. Najpogosteje uporabljeni obsevalni režimi so 24 Gy v 1 frakciji, 24 Gy v 3 frakcijah ter 25 – 35 Gy v 5 frakcijah. V monoinstitucionalni seriji 82 bolnic je bil po mediani dozi 24 Gy v 3 frakcijah pri 60% bolnic dosežen popoln odgovor, pri 17% delen odgovor, pri 16% pa stagnacija bolezni. Mediani interval brez sistemske terapije po SBRT je bil 7,4 mesece, 1 leto po SBRT je bila ena tretjina bolnic brez bolezni. Večina ponovitev bolezni je bila izven obsevalnega polja. Tudi v manjši ameriški retrospektivni seriji 32 bolnic je bila po mediani biološko efektivni dozi (BED) 38,4 Gy dosežena 80% 2 – letna lokalna kontrola. Varnost in učinkovitost SBRT pri bolnicah z rakom jajčnikov so preverjali v največji multicentrični retrospektivni seriji 261 bolnic s 449 lezijami, zdravljenimi s SBRT. Popoln odgovor so dosegli pri 65,2%, delen odgovor pri 23,8% ter stagnacijo bolezni pri 7,4%

obsevanih lezij. Boljše odgovore so dosegli pri bolnicah mlajših od 60 let, z boleznijo v bezgavkah, tarčnim volumnom manjšim od 18ccm in BED $\alpha\beta10 > 70$ Gy. Lokalna kontrola (LK) po dveh letih je bila 81,9%, boljša LK je bila dosežena pri bolnicah s popolnim odgovorom in tistih, obsevanih z dozo, višjo od 25 Gy. Akutni sopojavi $G \leq 2$ so se pojavili pri 20,7% bolnic, po dveh letih je bilo 95,1% bolnic brez poznih posledic obsevanja. Trenutno je teku prva prospektivna, multicentrična raziskava faze II pri bolnicah z rakom jajčnikov MITO-RT3/RAD, katere namen je identificirati napovedne dejavnike za odgovor na SBRT in izid zdravljenja.

Kljub odlični lokalni kontroli, ki lahko omili simptome bolezni, izboljša kvaliteto življenja in podaljša interval do ponovne uvedbe sistemskega zdravljenja, pa do napredovanja bolezni izven obsevalnega polja še vedno pride pri 60 – 80% bolnic.



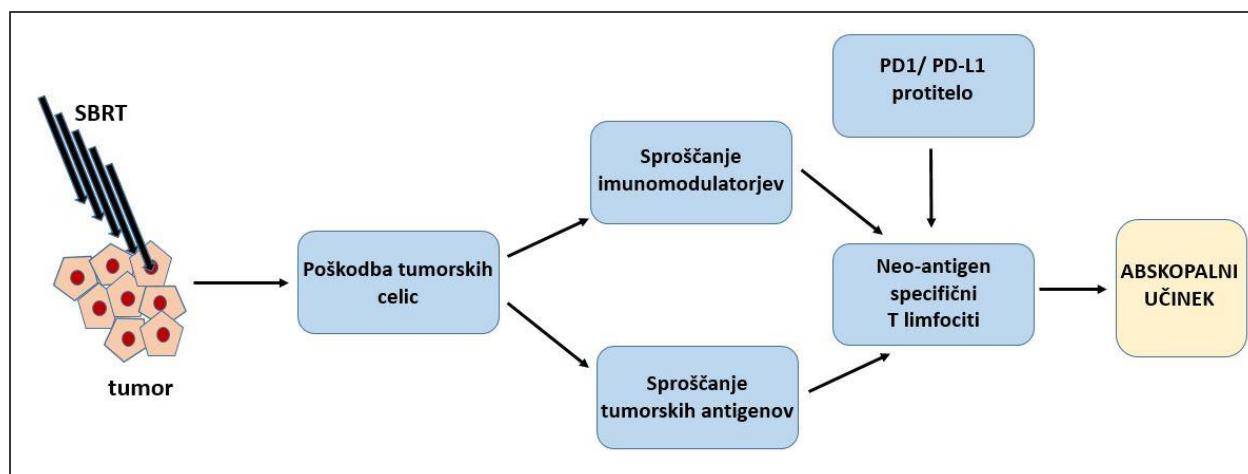
Slika 1. Obsevalni načrt za stereotaktično obsevanje bolnice s solitarnim jetrnim zasevkom v transverzalni (A) in koronarni (B) ravnini. Od kritičnih organov so vrisani želodec (rjava), črevo (vijolična), hrbtenjača (rumena), velike žile (modra), jetra (svetlo zelena) in rebra (bledo roza).

Abskopalni učinek

Abskopalni učinek je bil prvič opisan 1953 in pomeni zmanjšanje zasevkov izven obsevalnega polja po obsevanju ene od tumorskih lokalizacij. V zadnjih letih so ta redek fenomen povezali z obsevanjem povzročeno proti tumorsko imunostjo (radiation induced anti tumor immunity). Obsevanje povzroča dvojne prelome DNK in poškoduje tumorske celice. Te pred celično smrtjo sprostijo številne biološko učinkovite mediatorje, ki so povezani z medceličnim sporočanjem in vnetnim odzivom. Imunomodulatorne molekule, ki jih sprostijo tumorske celice pred smrtjo, sprožijo fenomen imunogene celične smrti. Te molekule, ki jih imenujemo tudi s poškodbo povezani molekularni vzorci (*angl.* damage-associated molecular patterns – DAMP), povzročijo aktivacijo antigen-predstavitvenih celic (dendritične celice) v tumorju, ki preko poglavitnega kompleksa tkivne skladnosti (*angl.* major histocompatibility complex - MHC I) aktivirajo citotoksične T limfocite. Aktivirani poliklonalni antigen specifični T limfociti napadejo tumorske celice izven obsevalnega polja in tako povzročijo abskopalni učinek.

Kljub dolgoletni uporabi hipofrakcionirane radioterapije je ta fenomen opisan zelo redko, pogostost ponovitev bolezni znotraj, predvsem pa izven obsevalnega polja, kaže, da je proti tumorska imunost, ki jo dosežemo zgolj z obsevanjem nezadostna za vzdrževanje dolgotrajnejšega proti tumorskega učinka.

Zaviralci imunskih nadzornih točk bi teoretično lahko ojačali proti tumorsko imunomodulacijo SBRT in s sinergističnim delovanjem dosegli boljše in trajnejše odgovore na zdravljenje.



Slika 2. Shematski prikaz mehanizma, po katerem SBRT povzroči abskopalni učinek. Ionizirajoče sevanje povzroči poškodbo DNK vijačnice. Tumorske celice pred smrtjo sprostijo številne imunomodulatorje in tumorske antigene, ki jih dendritične celice predstavijo T limfocitom. Nastanejo specifični T limfociti, sproži se sistemski proti tumorski odgovor, t.i. in situ vakcinacija. SBRT = stereotaktično obsevanje telesa, PD1/PD-L1 = programmed cell death protein 1/programmed cell death protein 1

SBRT v kombinaciji z imunoterapijo

Kombinacija obsevanja z različnimi vrstami sistemskega zdravljenja se rutinsko uporablja za zdravljenje številnih vrst rakov. Tako predklinični modeli kot klinične raziskave so pokazale, da je faktor ojačanja obsevanja (*angl.* radiation enhancement factor – REF) za različne vrste imunoterapije 1,7 – 9,1, kar pomeni, da je imunoterapija boljši radiosenzitizator od, pri ginekoloških rakih sočasno z obsevanjem najpogosteje uporabljenega citostatika, cisplatina. To pomeni, da bi s kombinacijo imunoterapije in SBRT potencialno lahko dosegli boljšo lokalno kontrolo kot z enako dozo same SBRT. V predkliničnih raziskavah je bila pri kombinaciji obsevanja s CTLA-4 inhibitorji doza na frakcijo najpomembnejši napovedni dejavnik za odgovor na zdravljenje, zato se zdi, da je SBRT bolj primerna za kombinirano zdravljenje kot frakcionirano obsevanje, saj sproži bolj robusten imunski odgovor.

Luke in sod. so v raziskavo faze I, v kateri so preizkušali varnost in učinkovitost kombinacije pembrolizumaba in SBRT, vključili 79 bolnikov in bolnic, med katerimi so bile tudi bolnice z rakom jajčnikov. 1-letna lokalna kontrola je bila 89,5%, lokalna kontrola je pomembno zmanjšala riziko za smrt (HR 0,36, p=0,006). Dobra lokalna kontrola je bila dosežena tudi pri bolnikih, pri katerih zaradi velikosti v obsevalno polje niso mogli vključiti celega zasevka. Do odgovora na zdravljenje je prišlo pri 94,5% zasevkov, ki so zaradi velikosti prejeli nizko obsevalno dozo (povprečna minimalna doza na tarčo 9 Gy v 3 frakcijah), kar so avtorji pripisali kombinaciji z zaviralci imunskih nadzornih točk. 6 bolnikov je imelo toksične sopojuje \geq G3 (3 pneumonitisi, 2 kolitisa, 1 hepatotoksičnost). Ostale raziskave SBRT v kombinaciji z

zaviralci imunskih nadzornih točk večinoma niso vključevale bolnic z rakom jajčnikov, so pa potrdile varnost kombiniranega zdravljenja.

Obsevanje in zaviralci poli (adenozin-difosfat-riboza) polimeraze – prihodnost?

Zaviralci poli (adenozin-difosfat-riboza) polimeraze so potencialni radiosenzitizatorji zaradi svojega mehanizma delovanja, ki preprečuje popravilo poškodb DNK. V tumorskih modelih so se izkazali kot dobri radioseizitizatorji pri številnih rakah, z REF 1,04 – 2,87. Objavljeni so rezultati klinične raziskave LDFWAR, ki je potrdila varnost kombinacije velapariba z nizkodoznim obsevanjem celega trebuha, vendar je bilo objektivnih odgovorov na zdravljenje manj kot 5%. Raziskava faze I (NCT03968406), ki vključuje bolnice z recidivnim ginekološkimi raki, je zasnovana za določitev maksimalne tolerirane doze talazopariba v kombinaciji s klasično frakcioniranim obsevanjem.

V fazi načrtovanja je randomizirana EORTC raziskava, ki bo primerjala učinkovitost standardne sistemske terapije in vzdrževalne terapije po izbiri raziskovalca z konvencionalno frakcioniranim obsevanjem s sočasno aplikacijo zaviralcev PARP pri bolnicah z recidivnim rakom jajčnikov.

Raziskave, ki bi ugotovljale varnost in učinkovitost kombinacije SBRT in zaviralcev PARP zaenkrat ne potekajo.

Zaključek

Obsevanje pri zdravljenju raka jajčnikov dolgo ni imelo pomembne vloge. V zadnjih letih se je SBRT izkazala kot varna in učinkovita vrsta zdravljenja tudi pri bolnicah z recidivnim rakom jajčnikov, saj pri nezanemarljivem deležu bolnic dosežemo dober odgovor ob sprejemljivi toksičnosti. Kombinacija visoko konformnih obsevalnih tehnik kot je SBRT z zaviralci imunskih kontrolnih točk in zaviralci PARP je povzročila pomemben premik v radioterapiji, vendar so potrebne nadaljnje klinične raziskave, ki bodo opredelile optimalno zaporedje zdravljenj ter varnost in učinkovitost sočasnih shem zdravljenja.

Literatura

1. Herrera FG, Irving M, Kandalajt LE, Coukos G. Rational combinations of immunotherapy with radiotherapy in ovarian cancer. *Lancet Oncol* 2019;20: e417 – 33.
2. Macchia G, Lazzari R, Colombo N et al. A large, Multicenter, Retrospective Study on Efficacy and Safety of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Oligometastatic Ovarian Cancer (MITO RT1 Study): A Collaboration of MITO, AIRO GYN and MaNGO Groups. *The Oncologist* 2020; 25: e311 – e320.
3. Levy A, Chargari C, Marabelle A, Perfettini JL, Magne N, Deutsch E. Can immunostimulatory agents enhance the abscopal effect of radiotherapy?. *Eur J of Cancer* 2016; 62: 36 – 45.

4. Luke JJ, Onderdonk BE, Bhave SR et al. Improved survival associated with local tumor response following multi-site radiotherapy and pembrolizumab: secondary analysis of a phase I trial *Clin Cancer Res.* 2020; 26(24): 6437 – 6444.
5. Lazzari R, Rochi S, Gandini S et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Oligometastatic Ovarian Cancer: A Step Toward a Drug Holiday. *Int J Rad Onc Biol Phys* 2018; 101(3): 650 – 660.
6. Vanneste BGL, Van Limbergen EJ, Dubois L et al. Immunotherapy as sensitizer for local radiotherapy. *Oncoimmunology* 2020; 9(1): e1832760.
7. Iorio GC, Martini S, Arcadipane F, Ricardi U, Franco P. The role of radiotherapy in epithelial ovarian cancer: a literature overview. *Medical Oncology* 2019; 36: 64 – 79.

Imunoterapija pri Ginekoloških rakih – Zaviralci kritičnih točk

Immunotherapy in Gynecological Cancers – Immune Checkpoint Point

Tanja Mesti

Izvleček

Imunoterapija, predvsem v obliki zaviralcev imunskih kontrolnih točk (ICI), je bila prelomnica pri solidnih tumorjih. Pri bolnikih s solidnimi tumorji kot je maligni melanom, ki je imel izredno slabo prognozo in preživetje manj kot eno leto, smo ob tovrstni terapiji dosegli dolgotrajne odgovore in preživetja več kot tri leta. Na žalost se vsi solidni tumorji niso izkazali za tako imunogene in odzivne na imunoterapijo kot maligni melanom in ostali kožni raki. Izkazalo se je, da je pri večini solidnih tumorjev visoka imunogenost dokaj redka, izjema so le podkupnine bolnikov, ki imajo solidne tumorje z mikrosatelitsko nestabilnostjo (MSI), z visokim deležem tumorskih mutacij (TMB) ali z visoko izraženostjo PDL-1. Solidni tumorji teh podskupin so občutljivi na imunoterapijo in pri teh bolnikih lahko dosežemo dolgotrajne odgovore. Ta pregled se osredotoča na do sedaj opažene možnosti uporabe imunoterapije z ICI pri bolnicah z ginekološkimi raki s poudarkom na rezultate novejših študij o uporabi imunoterapije pri raku jajčnikov, endometrija in materničnega vratu.

Ključne besede: imunoterapija, zaviralci kontrolnih točk, rak jajčnikov, rak endometrija, rak materničnega vratu.

Uvod

Področje onkologije je nedavno doživelo revolucionarno spremembo z uvedbo imunoterapije (IT) kot standardne možnosti zdravljenja več malignih bolezni. Obseg zdravljenja z IT je precej širok in zajema zdravljenje z onkolitičnimi virusi, zdravljenje s T-celicami s himernimi antigenskimi receptorji (CAR-T), cepiva proti raku, posvojitveno zdravljenje s T-celicami in predvsem še najbolj odmevno zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ICI). Odobreni ICI, tako imenovana "prva generacija", vključujejo monoklonska protitelesa, usmerjena proti PD-1 (pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab), proti PD-L1 (atezolizumab, avelumab in durvalumab) in proti proteinu citotoksični T-limfocitni antigen 4, CTLA-4 (ipilimumab). ICI so pridobili veliko pozornost zaradi svojih impresivnih rezultatov zdravljenja pri številnih vrstah tumorjev, vključno s tistimi, ki so nekoč veljali za zelo slabo odzivne na zdravljenje, vključno z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC) in metastatskim melanomom. Gre za zdravljenje s katerim se v primerjavi s kemoterapijo doseže višja stopnja odgovora, daljše preživetje in ima veliko bolj ugodni profil prenašanja.

Imunoterapija deluje tako, da modulira ali manipulira z imunskim sistemom in posledično aktivira imunski odziv na rakaste celice. Kljub začetnemu optimizmu se je izkazalo, da niso vsi bolniki s solidnimi tumorji dovzetni in odzivni na zdravljenje z zaviralci kontrolnih točk. Izkazalo se je, da je visoka imunogenost solidnih tumorjev pomemben dejavnik pri zdravljenju z ICI – podskupine teh tumorjev so tumorji z visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo oz. neustrezno sintezo MMR proteinov (MSI-H/dMMR), visoko izraženostjo PD-L1 na tumorskih celicah ali z visokim bremenom tumorskih mutacij (TMB).

Imunoterapija – ICI pri ginekoloških rakih

Rak endometrija

Rak endometrija je najpogostejši med ginekološkimi raki. Približno 25–30 % primarnih rakov endometrija je imunogenih oz. imajo prisotno visoko mikrosatelitsko nestabilnost (MSI-H), 13–30 % ponavljajočih rakov endometrija je MSI-H oz dMMR. Kot poroča The Cancer Genome Atlas Network, obstajajo štiri molekularni podtipi primarnega rak endometrija, in sicer polimeraza ϵ (POLE) mutant/ultra-mutant, MSI-H, z nizkim številom kopij in s visokim številom kopij. Med podvrstami raka endometrija sta najbolj imunogena podtipa POLE mutant/MSI-H, saj nosita več neoantigenov, zaradi česar se posledično poveča število tumorskih infiltrirajočih T limfocitov (TIL) in kompenzacijski porast izražanja molekul kontrolnih točk. Tudi pri raku endometrija potekajo študije z ICI, bodisi kot monoterapija bodisi kombinirano.

Podatki študije faze 2, Keynote 158 so pokazali, da so bolnice z napredoavlim rakom endometrija z MSI-H/dMMR zelo dobro odzivne na zdravljenje z PD-1 zaviracem pembrolizumabom v monoterapiji. Dosežen je bil odgovor 50%, pri skoraj 70% bolnic, ki so na zdravljenje odgovorile, je odgovor trajal več kot 3 leta. Štiriletno preživetje je bilo 60%, ob sprejemljivem in že znanem profilu prenašanja.

Druga omembe vredna študija pri populaciji bolnic z napredovalim, rekurentnim in metastatskim rakom endometrija, je študija faze 3 Keynote-775, ki je pokazala dobrobit kombiniranega zdravljenja PD-1 zaviralca pembrolizumaba z multitirozin kinaznim zaviralcem lenvatinibom. Pri skupini bolnic z MSI-H/dMMR je bilo doseženo preživetje brez ponovitve bolezni 10,7 mesecev v primerjavi z 3,7 mesecev v skupini zdravljeni s standardno kemoterapijo (Doksorubicin/Paklitaksel). Ob enoletnem spremljanju preživetje v skupini z MSI-H/dMMR zdravljenih s pembrolizumabom in lenvatinibom ni bila dosežena, pri bolnic zdravljenih z doksorubicin/paklitakselom je bilo 8,6 mesecev. Srednje trajanje odgovora na zdravljenje s pembrolizumabom in lenvatinibom je bilo več kot leto dni (14,4 mes), s kemoterapijo pa je bilo manj kot pol letno (5,7 mes). Podatki o učinkovitosti in trajanju odgovora kombinacije pembrolizumaba in lenvatiniba postanejo še posebej zanimivi, ko upoštevamo dejstvo, da je skoraj tretjina bolnic zdravljenih s tovrstno terapijo zdravljenje zaključila zaradi stranskih pojavov.

Rak materničnega vratu

Rak materničnega vratu ima specifično etiologijo povezano s HPV virusom in relativno visok TMB, kar kaže na možnost dobre odzivnosti na zdravljenje z ICI. Podatki The Cancer Genome Atlas Network navedeno dodatno podkrepijo, saj kažejo visoko stopnjo izraženosti PDL-1 in PDL-2 v tumorskem tkivu. V praksi to potrjujejo rezultati študije faze 2, Keynote 158., v kateri so bolnice z napredovalim/razsejanim rakom materničnega vratu na standardnem sistemskem zdravljenju ob progresu prejele pembrolizumab v monoterapiji. Dosežen je bil odgovor 12,2%, pri bolnic pa z visoko izraženostjo PD-L1 je bil dosežen odgovor 17,1% in na podlagi te študije je FDA odobrila pembrolizumab za drugi red zdravljenja. Pri polovici bolnic, ki so na zdravljenje s pembrolizumabom odgovorile, je odgovor trajal več kot dve leti.

Obetavne rezultate pri bolnicah s ponovnim oz. rekurentim ali razsejanim rakom materničnega vratu, ki so bile zdravljenjene s kombinacijo ICI, kemoterapije in/ali VEGF zaviralecem, kažejo tudi rezultati študije faze 3, Keynote – 826. Na kombinacijo pembrolizumaba, kemoterapije (paklitaksel/cispatin ali karboplatin) in/ali bevacizumaba, ne glede na raven PD-L1 CPS (≥ 1 ali ≥ 10) je odgovorila skoraj polovica bolnic zdravljenih s trojčkom. Doseženi so bili dolgotrajni odgovori (≥ 24 mes).

Kombinacija dveh ICI, PD-1 zaviralca nivolumaba in CTLA-4 zaviralca ipilimumaba, je bila raziskovana v Rezultati študiji faze 1/2, CheckMate 358. V študiji so bile vključene bolnice s ponavljajočim se ali razsejanim rakom materničnega vratu. Bolniki so bili randomizirani na nivolumab 3mg/kg in Ipilimumab 1mg/kg (Roka A) ali Nivolumab 1mg/kg in Ipilimumab 3mg/kg za 4 odmerke, na kar so bolnice nadaljevale z nivolumabom v monoterapiji (Roka B), za ≤ 24 mesecev do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Bolnice so bile še naprej porazdeljene, glede na to ali so bile že zdravljenjene s sistemsko terapijo (PST) ali ne. Mediana spremljanja je bila 10,7 meseca [kombinacija A, n = 45] in 13,9 meseca [kombinacija B, n = 46]. Odgovor na zdravljenje (ORR) je bil višji v Roki B v primerjavi z Roko A brez PST (46 % proti 32 %) in s PST (36 % proti 23 %). Srednji čas do napredovanja bolezni v Roki A je bila 13,8 mesecev pri osebah brez PST in 3,6 mes pri osebah s PST. Srednji čas do

napredovanja bolezni v Roki B je bil 8,5 mesecev brez PST in 5,8 mesecev s PST. Srednje preživetje v Roki A ni bilo doseženo pri bolnicah brez PST in 10,3 meseca pri bolnicah s PST. Srednje preživetje v Roki B tudi ni bilo doseženo pri bolnicah brez PST in 25,4 mesecev pri bolnicah s PST. Incidenca vseh/stopnje 3–4 povezanih z zdravljenjem neželenih učinkov (AE) je bila 80,0 %/28,9 % v Roki A in 82,6 %/37,0 % v Roki B.

Rak jajčnikov

Rak jajčnikov ima visoko smrtnost. Značilna je slaba imunogenost zaradi celičnih populacij, ki kažejo imunosupresivne lastnosti. Kljub temu rezultati študij kažejo, da lahko tudi pri bolnicah z rakom jajčnikov, ki imajo visoko izražene imunogene parametre, z ICI dosežemo dolgotrajni odgovor.

Bolnice z epiteljskim rakom jajčnikov zdravljene s PD-1 zaviralcem pembrolizumabom v monoterapiji v študiji faze 2, Keynote-100, so v času spremljanja od 16,9 mesecev dosegle odgovor med 9% in 18%, odvisno od izraženosti PD-L1. Višji odgovor je bil pričakovano dosežen pri podskupini bolnic z CPS PD-L1 ≥ 10 . Doseženo preživetje je bilo od 18,7 mesecev pri bolnicah z CPS PD-L1 ≥ 1 , ter do 24 mesecev pri bolnicah z CPS PD-L1 ≥ 10 . Dve tretjini vključenih v študijo so doživeli imunogeno povzročene stranske sopojavae, od tega kar 20% gradusa 3/4. Zabeležili so dve smrti (Steven Johnson sindrom in hipoaldosteronizam).

Rezultati študije faze 2, CA209-323 kaže, da je kombinacija ICI in VEGF zaviralcev pri bolnicah z epiteljskim rakom jajčnikov občutljivim na platino lahko učinkovita. Namreč, dosežen je bil odgovor pri skoraj 30% na kombinacijo z nivolumabom in bevacizumabom. Čas do progressa bolezni je bil 8,1 mes.

Pri BRCA mutiranih bolnic z rakom jajčnikov so PARP zaviralci standardno učinkovito zdravljenje. Trenutno potekata študiji, ki raziskujeta učinkovitost kombinacije PARP in ICI zaviralcev. Izidi študije faze 2 MODIOLA, ki preizkuša učinkovitost kombinacije olapariba in durvalumaba ter študije faze 1/2 TOPACIO (Keynote-162) z niraparibom in pembrolizumabom še pričakujemo.

Zaključek

Prihod imunoterapije z ICI je bila prelomnica v zdravljenju bolnikov z raki z izjemno slabo prognozo, kot je maligni melanom ali pljučni rak, vendar kot že pri vsakdanjem onkološkem delu vidimo ne gre za čudežno zdravljenje. Še vedno ginekološki raki ostajajo trd oreh, vendar ločimo lahko na podlagi vseh dostopnih rezultatov podkupine bolnic z ginekološkimi raki, ki so MSI-H/dMMR ali visoko izražajo PD-L1 in imajo visoko breme mutacij. Gre za podskupine ginekoloških rakov, ki so visoko imunogeni in zelo dobro odzivni na zdravljenje z ICI. Doseženi odgovori z ICI so dolgotrajni in trajajo dalj kot dve leti.

Za zdravljenje bolnic z ginekološkimi raki z zaviralci kontrolnih točk ustrezna izbira za zdravljenje predvsem sloni na imunogene kazalnike raka, doseženi odgovori pa lahko trajajo več let.

Literatura

1. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015;27:450–61.
2. Le DT, Durham JN, Smith KN *et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409–13.
3. Cancer Genome Atlas Research N, Kandoth C, Schultz N *et al.* Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67–73.
4. Howitt BE, Shukla SA, Sholl LM *et al.* Association of Polymerase emutated and microsatellite-unstable endometrial cancers with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes, and expression of PD-1 and PD-L1. *JAMA Oncol* 2015;1:1319–23.
5. Marabelle A, Fakih M, Lopez J *et al.* Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353–65.
6. Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, *et al.* Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol.* 2020 Sep 10;38(26):2981-2992. doi: 10.1200/JCO.19.02627. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32167863; PMCID: PMC7479759.
7. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, *et al.*; KEYNOTE-826 Investigators. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Nov 11;385(20):1856-1867. doi: 10.1056/NEJMoa2112435. Epub 2021 Sep 18. PMID: 34534429.
8. Naumann RW, Oaknin A, Picaso-Lopez RM *et al.*; LBA62 - Efficacy and safety of nivolumab (Nivo) + ipilimumab (Ipi) in patients (pts) with recurrent/metastatic (R/M) cervical cancer: Results from CheckMate 358. *Annals of Oncology, Volume 30, Supplement 5, 2019, Pages v898-v899.* <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.059>
9. Matulonis UA, Shapira-Frommer R, Santin AD *et al.* Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study. *Ann Oncol* 2019;30:1080–7.
10. Liu JF, Herold C, Gray KP *et al.* Assessment of combined nivolumab and bevacizumab in relapsed ovarian cancer: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5:1731–38.