

PRVA LINIJA ZDRAVLJENJA NAPREDOVALEGA RAKA JAJČNIKOV

Breda Škrbinc

Izvleček

Trije ključni stebri prvega reda zdravljenja napredovalega karcinoma ovarija so ginekološka kirurgija ter sistemsko zdravljenje s kemoterapijo (KT) in vzdrževalnim tarčnim zdravljenjem. Zlati standard zdravljenja s KT je kombinacija citostatikov paklitaksel in karboplatin, ki jo bolnice prejemajo v tri-tedenskih intervalih. Pri starejših, krhkih bolnicah z bremenom spremljajočih kroničnih obolenj, ki standardne KT zaradi potencialnih neželenih učinkov zdravljenja ne bi zmogle, so potrebne ustrezne prilagoditve standardne KT. Začetnemu operativnemu zdravljenju ter perioperativni KT praviloma sledi vzdrževalno tarčno zdravljenje, ki ga načrtujemo glede na izvid molekularno-genetske analize tumorskega tkiva. Vzdrževalno zdravljenje glede na izbiro tarčnega zdravljenja traja od 15 mesecev do 3 let. Imunoterapija, ki je v zadnjih letih v zdravljenje številnih vrst raka vnesla pomembno klinično dobrobit, v prvem redu zdravljenja napredovalega karcinoma ovarija, za enkrat še ne kaže pomembnejše vloge.

Ključne besede: napredovali karcinom ovarija, kemoterapija prvega reda, vzdrževalno zdravljenje, zaviralci VEGF, zaviralci PARP, okvara homologne rekombinacije, imunoterapija

Uvod

Trije ključni stebri učinkovitega zdravljenja napredovalega karcinoma ovarija so ginekološka kirurgija, sistemska kemoterapija (KT) in vzdrževalno tarčno zdravljenje. Gre za metode zdravljenja, ki se med seboj dopolnjujejo, nikakor pa ena metoda ne more nadomestiti druge, kar pomeni, da KT in vzdrževalno tarčno zdravljenje nikoli ne moreta kompenzirati manjka kirurgije in obratno. Optimalno zdravljenje napredovalega raka ovarija torej sloni na dobri ginekološki kirurgiji ter optimalnem izboru in izpeljavi spremljajočega sistema zdravljenja s KT in vzdrževalnim tarčnim zdravljenjem.

Kemoterapija prvega reda

V zadnjih 30 letih ostaja zlati standard prvega reda sistema zdravljenja karcinoma ovarija KT s kombinacijo taksana paklitaksela in pripravka platine karboplatina (P/K) v tri-tedenskih intervalih, ki so je perioperativno – v okviru zdravljenja s predoperativno (neoadjuvantno) in/ali s pooperativno (adjuvantno) KT deležne vse bolnice, ki so sposobne zdravljenja s to vrsto KT. To pomeni, da so bolnice zmožne prenesti tudi potencialne neželene učinke zdravljenja. Med potencialne neželene učinke zdravljenja s standardo shemo P/K sodijo preobčutljivostne infuzijske reakcije, zavora kostnega mozga s posledično anemijo, nevtropenijo, trombopenijo, tudi alopecija, nadalje mukozitis, ki posledično lahko sproži drisko, stomatitis in izgubo apetita. Neželeni učinki standardne sheme P/K so lahko tudi mišično-skeletne bolečine, utrujenost/utrudljivost, kognitivni upad, neredko kot trajen kroničen neželen učinek tudi

periferna senzori-motorična polinevropatija. Paklitaksel je tudi aritmogen, lahko privede do bradikardije, hipotenzije, sinkop, pa tudi do drugih motenj srčnega ritma. Zato so raziskave optimalnega sistemskega zdravljenja napredovalega raka ovarijskega potekale tudi v smeri modifikacije standardnega tritedenskega režima v razne oblike tedenskih aplikacij obeh citostatikov, vendar te prilagoditve zdravljenja niso privedle do boljših izidov zdravljenja, zaradi tedenskih aplikacij KT pa se je celo poslabšala kvaliteta življenja bolnic. V letu 2011 so bili objavljeni izsledki italijanske klinične raziskave MITO-2, šlo je za randomizirano multicentrično klinično raziskavo faze III, ki je primerjala učinkovitost in toksičnost klasične sheme P/K in sheme pegiliran-liposomalni doksorubicin/karboplatin (PLD/K). Raziskava je pokazala, da PFS (primarni cilj raziskave) in OS (sekundarni cilj raziskave) kombinacije PLD/K nista bila boljša kot pri standardni shemi P/K, kar je bila hipoteza študije, je pa bilo ob zdravljenju s shemo PLD/K manj neželenih učinkov zdravljenja in so bolnice to zdravljenje bolj prenašale – manj utrujenosti, skeletno-mišične simptomatike, mielosupresije, kardialnih težav, PLD tudi ne povzroča alopecije. Izsledki te raziskave so v Sloveniji privedli do odobritve sheme PLD/K za zdravljenje bolnic z napredovalim rakom jajčnika že v prvi liniji sistemskega zdravljenja. To shemo v prvi liniji uporabljamo praviloma v zdravljenju starejših, krhkih bolnic z večjim bremenom spremljajočih kroničnih obolenj.

Vzdrževalno tarčno zdravljenje

Raziskave podaljšanega-vzdrževalnega zdravljenja s citostatiki niso privedle do izboljšanja preživetja bolnic s karcinomom ovarijskega, so pa pomemben napredek v uspešnem zdravljenju teh bolnic prinesle raziskave tarčnih zdravil zaviralcev endotelne rastnega dejavnika (VEGFR) bevacizumaba in zaviralcev PARP (poli-(ADP-riboza)-polimeraza).

Ziralci endotelne rastnega dejavnika (ziralci VEGF)

Bevacizumab

Klinični raziskavi GOG 218 in ICON 7 sta obe potrdili podaljšanje PFS bolnic, ki so že ob sami KT in tudi po zaključku KT do celokupno največ 15 mesecev prejemale vzdrževalno zdravljenje z zaviralcem endotelne rastnega dejavnika (VEGF) bevacizumabom, glede na skupino bolnic, ki so v okviru raziskav prejemale placebo. Na podlagi izsledkov teh raziskav je bilo za vse bolnice z napredovalim karcinomom ovarijskega vzdrževalno zdravljenje z bevacizumabom vključeno v mednarodne smernice zdravljenja karcinoma ovarijskega. Kasnejše analize sicer niso potrdile tudi izboljšanja OS bolnic, ki so prejele vzdrževalno zdravljenje z bevacizumabom, je pa bevacizumab kljub temu ostal stalnica vzdrževalnega zdravljenja v okviru prvega reda sistemskega zdravljenja bolnic z napredovalim karcinomom ovarijskega. Razlog za to je v dejstvu, da podaljšanje PFS pomeni podaljšanje dobre kvalitete življenja bolnic, ki z recidivno boleznijo praviloma zapadejo v težko obvladljiv krog simptomatske bolezni. V l. 2025 so bili na letnem kongresu evropskega združenja ESMO (European Society of Medical Oncology) objavljeni rezultati klinične raziskave ICON8B, ki je pri bolnicah z visoko-rizičnim napredovalim karcinomom ovarijskega (FIGO st III z ostankom > 1 cm po primarni citoredukciji oz, če je bila potrebna NAKT ter FIGO st IV), v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale standardno tritedensko shemo P/K ter vzdrževalni bevacizumab, pokazala pomembno podaljšanje PFS (16,7 mes. vs 22,2 mes.), predvsem pa 10 mesecev daljše OS (39,6 mes vs 49,8 mes), če so bolnice ob tri-tedenskih odmerkih karboplatina in bevacizumaba prejemale intenzivirane tedenske odmerke paklitaksela in v okviru vzdrževalnega zdravljenja

nadalje prejemale bevacizumab do celokupno 15 mesecev. Tako v bodoče intenzivirana shema P/K/beva ponuja novo možnost učinkovitejšega sistemskega zdravljenja predvsem bolnicam z visoko-rizičnim napredujočim karcinomom ovarijskega karcinoma.

Zaviralci PARP

Zaviralci PARP predstavljajo prelomno točko v sistemskega zdravljenju karcinoma ovarijskega karcinoma.

1. Olaparib

Ključno prelomnico učinkovitega zdravljenja bolnic s karcinomom ovarijskega karcinoma je prinesla klinična raziskava SOLO 1. Gre za raziskavo, ki je v skupini bolnic z napredujočim karcinomom ovarijskega karcinoma (FIGO st III in IV) in BRCA 1/2 mutacijo (zarodno ali tumorsko), ki so se na operativno zdravljenje in KT odzvale vsaj s stagnacijo bolezni, primerjala učinkovitost dve-letnega vzdrževalnega zdravljenja z olaparibom proti placebo. Izkazalo se je, da je bilo tveganje (hazard ratio - HR) za progres bolezni pri bolnicah, ki so prejemale olaparib, v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale placebo, manjše za 70% oz., da je bil PFS bolnic na olaparibu podaljšan za 43 mesecev. Ta dobiti zdravljenja z olaparibom se je pri bolnicah z BRCA mutirano boleznijo prevedla tudi v klinično pomembno izboljšanje OS s 55 odstotnim zmanjšanim tveganjem za smrt in 20.5 odstotno absolutno razliko v preživetju po 7 letih opazovanja (67 % vs 46.5 %). To so bili rezultati, ki so dobesedno preobrnilo tok zgodovine zdravljenja bolnic z napredujočim karcinomom ovarijskega karcinoma.

Raziskave vzdrževalnega zdravljenja so se nadaljevale še z drugimi zaviralci PARP – niraparib, velaparib, rucaparib in drugimi. V klinični praksi v Sloveniji imamo poleg olapariba že nekaj let na voljo tudi niraparib.

2. Niraparib

Učinkovitost in varnost nirapariba so preskušali v klinični raziskavi PRIMA. V raziskavo so bile vključene vse bolnice z napredujočim karcinomom ovarijskega karcinoma, ne glede na prisotnost BRCA mutacije ali katere druge mutacije iz encimskega kompleksa homologne rekombinacije (HRD; angl. homologous recombination deficiency), ki je odgovoren za popravilo napak DNK, ki v procesu celične delitve nastanejo med podvajanjem DNK. Prve analize so kazale na ugodne rezultate zdravljenja vseh bolnic z napredujočim karcinomom ovarijskega karcinoma z niraparibom. PFS vseh bolnic, ne glede na prisotnost HRD, je bil podaljšan. Tveganje za progres bolezni je bilo pri bolnicah s HRD/BRCA mutacijami zmanjšano za 60%, pri bolnicah s HRD okvaro, vendar brez BRCA mutacije, za 50% in pri bolnicah brez okvare HRD za 40%. Na podlagi teh rezultatov je bil niraparib s strani regulatornih organov (EMA, FDA) odobren za vzdrževalno zdravljenje vseh bolnic z napredujočim karcinomom ovarijskega karcinoma. Kasnejše analize OS začetnih ugodnih rezultatov nirapariba v nobeni od analiziranih skupin niso potrdile, kar velja za celotno populacijo v raziskavo vključenih bolnic, kot za bolnice s HRD okvaro in za bolnice brez okvare HRD. Analize vzrokov za neugodne končne rezultate raziskave PRIMA še potekajo, zagotovo pa je med razlogi dejstvo, da so bile v raziskavo vključene bolnice iz izrazito slabe prognostične skupine.

3. Kombinacija olaparib + bevacizumab

Raziskava PAOLA 1 je pri bolnicah z napredovalim karcinomom ovarijskega jajčnika preučevala učinkovitost in varnost vzdrževalnega zdravljenja s kombinacijo bevacizumab/olaparib. Dobrobit te vzdrževalne kombinacije je bila potrjena pri bolnicah s HRD okvaro, ne glede na prisotnost BRCA mutacije, ne pa tudi pri bolnicah brez okvare HRD. PFS pri bolnicah s HRD okvaro, ki je vključevala BRCA mutacije je bil podaljšan za 19.5 meseca, pri bolnicah s HRD okvaro brez BRCA mutacije pa za 11.5 meseca. Ta dobrobit kombinacije olaparib/bevacizumab se je prevedla tudi v izboljšanje OS. Pri HRD/BRCAm je bilo tveganje za smrt zmanjšano za 40%, pri bolnicah s HRD okvaro brez BRCA mutacije pa za skoraj 30%. Vzdrževalno zdravljenje s kombinacijo olaparib/bevacizumab je na podlagi rezultatov raziskave PAOLA 1 bolnicam z napredovalim karcinomom jajčnika, ki imajo HRD okvaro, že več let na voljo tudi v Sloveniji.

Imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT)

V zadnjih 15 letih je imunoterapija z ZIKT dodobra pretresla in predručala svet sistemskega zdravljenja številnih vrst raka. Na področju ginekološke onkologije se je kot zelo učinkovito izkazalo zdravljenje z ZIKT pri bolnicah z napredovalim karcinomom endometrija in pa v zdravljenju začetnih ter tudi napredovalih stopenj karcinoma materničnega vratu. V zdravljenju karcinoma ovarijskega jajčnika pa raziskave z ZIKT ne kažejo pomembnega doprinosa imunoterapije z ZIKT k učinkovitosti dosedanjih metod sistemskega zdravljenja. V okviru prvega reda sistemskega zdravljenja potekajo številne raziskave z ZIKT v kombinaciji s KT, z ali brez bevacizumaba, z dodatkom tudi zaviralcev PARP. Rezultati večine raziskav so negativni. V posameznih podskupinah bolnic, pri katerih se nakazuje statistično značilno kratkotrajno podaljšanje PFS ob dodatku ZIKT in zaviralcev PARP dosedanjim standardnim vrstam sistemskega zdravljenja prvega reda (KT +/- bevacizumab + zaviralci PARP) pa je zaradi trajanja zdravljenja, razširjene kombinacije zdravil in razširjenega spektra potencialnih neželenih učinkov zdravljenja dejanska klinična dobrobit dodatka ZIKT zelo vprašljiva. Glede na izsledke dosedanjih kliničnih raziskav, v tem trenutku imunoterapija z ZIKT v okviru prvega reda sistemskega zdravljenja bolnic z napredovalim karcinomom ovarijskega jajčnika ne igra vidnejše vloge.

Zaključek

Zdravljenje bolnic z napredovalim karcinomom ovarijskega jajčnika temelji na učinkoviti kirurgiji in na optimalnem sistemskega zdravljenju. Sistemsko zdravljenje v okviru prvega reda zdravljenja je dolgotrajen proces, ki lahko traja več kot tri leta. Standardno pričnemo sistemsko zdravljenje s KT, ki vsebuje kombinacijo pripravka platine karboplatina in taksana paklitaksela, po zaključeni KT pa se zdravljenje nadaljuje z vzdrževalnim tarčnim zdravljenjem. Izbira vzdrževalnega zdravljenja temelji na molekularno-genetski analizi tumorskega tkiva, ki bolezen molekularno opredeli kot karcinom jajčnika z okvaro HRD, ki vključuje tudi mutacijo gena BRCA ali metilacijo njegovega promotorja, nadalje kot karcinom z okvaro HRD brez BRCA mutacije ter v molekularni podtip brez okvare HRD. Glede na lastnosti bolnic, glede na potek zdravljenja pred uvedbo vzdrževalnega zdravljenja in glede na molekularno opredelitev tumorja bolnice prejmejo vzdrževalno tarčno zdravljenje z zaviralci PARP, z zaviralcem VEGF bevacizumabom ali pa s kombinacijo obeh tarčnih zdravil. Napredovali karcinom jajčnika je tudi predmet intenzivnih

kliničnih raziskav, med najintenzivnejšimi so raziskave potencialne vloge imunoterapije z ZIKT, vendar raziskave do sedaj niso dale izsledkov, ki bi imeli vpliv na uveljavljeno standardno zdravljenje v okviru prvega reda sistemskega zdravljenja napredovalega karcinoma ovarijskega.

Literatura

1. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, Savarese A, Sorio R, Breda E, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 20;29(27):3628-35. doi: 10.1200/JCO.2010.33.8566. Epub 2011 Aug 15. PMID: 21844495.
2. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Sep 10;37(26):2317-2328. doi: 10.1200/JCO.19.01009. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31216226; PMCID: PMC6879307.
3. Clapp AR, McNeish I, Radice D, Lord R, Michaelb A, Cook a, et al. ICON8B: GCIG phase III randomised trial comparing first-line weekly dose-dense chemotherapy + bevacizumab to threeweekly chemotherapy + bevacizumab in high-risk stage III/IV epithelial ovarian cancer (EOC): Final overall survival (OS) analysis. *Ann Oncol* 2025 36(S2);S712-S713. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.08.1704>
4. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. SOLO1 Investigators. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Jan 20;41(3):609-617. doi: 10.1200/JCO.22.01549. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36082969; PMCID: PMC9870219.
5. Monk BJ, Barretina-Ginesta MP, Pothuri B, Vergote I, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Ann Oncol*. 2024 Nov;35(11):981-992. doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.2241. Epub 2024 Sep 14. PMID: 39284381; PMCID: PMC11934258.
6. Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, Cropet C, González-Martín A, Marth C, et al. PAOLA-1/ENGOT-ov25 investigators. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol*. 2023 Aug;34(8):681-692. doi: 10.1016/j.annonc.2023.05.005. Epub 2023 May 19. PMID: 37211045.
7. Bogani G, Moore KN, Ray-Coquard I, Lorusso D, Matulonis UA, Ledermann JA, et al. Incorporating immune checkpoint inhibitors in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2025 Feb;193:30-40. doi: 10.1016/j.ygyno.2024.12.011. Epub 2025 Jan 6. PMID: 39764856.