

Epitelijski rak jajčnikov, rak jajcevodov, primarni peritonealni serozni karcinom (PPSC)

– Priporočila za sistemske zdravljenje

Erik Škof, Olga Cerar

Uvod

Epitelijski rak jajčnikov velja za enega najbolj občutljivih karcinomov na sistemske zdravljenje s kemoterapijo. Objektivni odgovor na zdravljenje dosežemo pri več kot 80 % bolnic. Zato je zdravljenje s kemoterapijo standardni del primarnega zdravljenja po zaključenem kirurškem zdravljenju (adjuvantno zdravljenje). Če kirurško zdravljenje ni možno, pričnejo bolnice zdravljenje s predoperativno (neoadjuvantno) kemoterapijo, ki ji sledi kirurško zdravljenje. V primarnem sistemske zdravljenju uporabljamo kemoterapijo v kombinaciji s taksani in preparati platine. V sistemske zdravljenju raka jajčnikov uporabljamo, poleg kemoterapije, tudi tarčno zdravilo bevacizumab – inhibitor vaskularnega endotelnega rastnega faktorja (VEGF).

Sistemske zdravljenje predstavlja temeljno zdravljenje tudi pri ponovitvi bolezni. Vrsta sistemskega zdravljenja pri ponovitvi bolezni je odvisna od časa, ki je minil od zaključka primarnega zdravljenja do ponovitve. Po dolgem času smo v zadnjih dveh letih priča uvajanju novih zdravil pri zdravljenju bolnic z rakom jajčnikov. Zato smo v letošnjem letu na Onkološkem inštitutu Ljubljana posodobili smernice za sistemske zdravljenje epitelijskega raka jajčnikov. V tem članku prikazujemo trenutna priporočila za sistemske zdravljenje epitelijskega raka jajčnikov v Sloveniji. Epitelijski rak jajčnikov, rak jajcevodov in primarni peritonealni serozni karcinom (PPSC) imajo enak kliničen potek ter enako sistemske zdravljenje, zato so vsi obravnavani enako. Epitelijski rak jajčnikov je drugi najpogostejši ginekološki rak. Po zadnje objavljenih uradnih podatkih Registra raka Republike Slovenije je bila leta 2010 incidenca raka jajčnikov 172 bolnic na leto, kar ga uvršča na drugo mesto med ginekološkimi raki. V zadnjih letih incidenca ne narašča (1). Zaenkrat za to vrsto raka nimamo učinkovite preventive, zato je pri več kot 70 % bolnic rak jajčnikov odkrit v napredovalem stadiju bolezni (stadij FIGO III ali stadij IV) (1). To je tudi glavni razlog, da se bolezen ponovi pri več kot 80 % bolnic.

Po podatkih raziskave EUROCARE-5 je bilo petletno preživetje bolnic, ki so bile zdravljene zaradi raka jajčnikov, v obdobju 2000–2007, v Sloveniji 37,9-odstotno, kar je podobno evropskemu povprečju (37,6 %) (2). Po podatkih Registra raka Republike Slovenije 2010 je bilo petletno relativno preživetje bolnic, ki so bile zdravljene zaradi raka jajčnikov, v obdobju 2006–2010, 42,1-odstotno (1).

Epitelijski rak jajčnikov ni ena bolezen, ampak poznamo pet različnih histoloških oblik: serozni (dobro in slabo diferenciran), endometrioidni, mucinozni in svetlocelični. Kljub različnim histološkim tipom pa je zaenkrat sistemske zdravljenje enako pri vseh histoloških tipih.

V nadaljnjem besedilu predstavljamo trenutna priporočila sistemskega zdravljenja, ki so dostopna tudi na spletni strani Onkološkega inštituta v Ljubljani (www.onko-i.si), kjer se sproti posodabljaajo.

Smernice

Epitelijski rak jajčnikov, rak jajcevodov in primarni peritonealni serozni karcinom (PPSC) imajo enak kliničen potek ter enako sistemske zdravljenje, zato so vsi obravnavani enako. Sistemske zdravljenje pri epitelijskem raku jajčnikov, jajcevodov in PPSC uporabljamo v sklopu primarnega zdravljenja ali pri zdravljenju recidivne bolezni.

V tabeli 1 prikazujemo citostatske sheme, ki jih uporabljamo v primarnem zdravljenju raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC.

V tabeli 2 prikazujemo citostatske sheme, ki jih uporabljamo pri zdravljenju recidivnega epitelijskega raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC.

Tabela 1. Primarno sistemske zdravljenje raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC

Primarno sistemske zdravljenje	Citostatske sheme
	Paklitaksel + karboplatin +/- bevacizumab
	PLD* + karboplatin Docetaksel + karboplatin
	Karboplatin

* PLD – pegiliran liposomalni doksorubicin

Tabela 2. Sistemske zdravljenje recidivnega raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC

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

* PLD – pegiliran liposomalni doksorubicin

** PFI – »platinum free interval«

*** Bevacizumab se lahko priključi kemoterapiji, če ni bil dodan v primarnem zdravljenju.

Primarno sistemsko zdravljenje:

1. Pooperativna (adjuvantna) kemoterapija po zaključenem kirurškem zdravljenju.
2. Predoperativna (neoadjuvantna) kemoterapija, ki ji sledi kirurško zdravljenje.
3. Paliativna kemoterapija z namenom zmanjšanja simptomov bolezni.

Trenutno priporočljivo primarno sistemsko zdravljenje

Adjuvantno sistemsko zdravljenje se priporoča pri večini bolnic z epiteljskim rakom jajčnikov (izjema je le G1-karcinom FIGO IA ali IB). Raziskave so pokazale, da dosežemo največji odstotek kliničnih in patoloških kompletnih odgovorov na zdravljenje s kemoterapijo, ki vključuje preparate platine in paklitaksela. Leta 2003 je bila objavljena raziskava (3), ki je pokazala, da je kombinacija paklitaksela in karboplatina enako učinkovita z manj neželenimi učinki kot kombinacija paklitaksela in cisplatina, zato je postala kombinacija paklitaksela (175 mg/m² – 3-urna infuzija) in karboplatina (AUC 5–7) standardno zdravljenje v primarnem zdravljenju epiteljskega raka jajčnikov. Običajno bolnice prejmejo 6 do 8 ciklov, aplikacija ciklusa je vsakih 21 dni.

Leta 2013 je bila objavljena metaanaliza dveh randomiziranih raziskav (4), v katerih so primerjali kombinacijo PLD in karboplatina s kombinacijo paklitaksela ter karboplatina v primarnem sistemskem zdravljenju bolnic z epiteljskim rakom jajčnikov. Rezultati so pokazali, da med skupinama ni bilo statistično značilnih razlik v preživetju brez napredovanja bolezni (HR 1,01; 95 % CI 0,85–1,19), niti v celokupnem preživetju (HR 0,94; 95 % CI 0,78–1,13). V kombinaciji PLD in karboplatina je bilo značilno več anemije stopnje 3 ali 4 (RR 2,74; 95 % CI 1,54–4,88) in trombopenije stopnje 3 ali 4 (RR 8,09; 95 % CI 3,93–16,67), medtem ko je bilo značilno manj alopecije stopnje 2 (RR 0,09; 95 % CI 0,06–0,14) in nevropatije stopnje 3 ali 4 (RR 0,09; 95 % CI 0,01–0,66). Med skupinama ni bilo statistično značilnih v deležu bolnic, ki so predčasno zaključile zdravljenje zaradi neželenih učinkov (RR 1,30; 95 % CI 0,98–1,74).

Kontraindikacije za kombinacijo paklitaksela in karboplatina – slabo splošno stanje zmogljivosti (PS \geq 3 po WHO), pomembna sočasna obolenja (srčno popuščanje, ishemična bolezen srca, nevropatija itd.), neobvladljiva preobčutljivost na zdravila in visoka biološka starost bolnic. Alternativa paklitakselu je lahko docetaxel 75 mg/m². V poštven prihaja tudi monoterapija s karboplatinom AUC 5–7, predvsem pri bolnicah s slabim splošnim stanjem zmogljivosti. Pri bolnicah, kjer je aplikacija paklitaksela kontraindicirana oz. ni možna, prihaja v poštev kombinacija pegiliranega liposomalnega doksorubicina (PLD) 30 mg/m² in karboplatina AUC 5, 6 ciklov, aplikacija ciklusa je vsakih 28 dni.

V letu 2011 sta bili objavljeni raziskavi GOG 218 (5) in ICON 7 (6), ki sta pokazali, da je dodatek bevacizumaba k standardni kemoterapiji s paklitakselom in karboplatinom pri bolnicah v prvem zdravljenju raka jajčnikov značilno podaljšal preživetje brez ponovitve bolezni – v raziskavi GOG 218 za 4 mesece (14 mesecev proti 10 mesecev; HR 0,7, $p < 0,0001$), v raziskavi ICON 7 pa za 2 meseca (19 mesecev proti 17 mesecev, HR 0,87, $p < 0,039$). V obeh raziskavah med skupinama ni bilo statistično značilnih razlik v celokupnem preživetju bolnic. Na osnovi rezultatov raziskav je Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) nato 24. julija 2013 odobril financiranje zdravljenja z bevacizumabom v

kombinaciji s paklitakselom in karboplatinom za prvo linijo zdravljenja napredovalega (FIGO-klasifikacija: stadij III B, III C in IV) epiteljskega raka jajčnikov, jajcevodov ali primarnega peritonealnega karcinoma. Priporočljiv odmerek bevacizumaba je 15 mg/kg/3 tedne, trajanje zdravljenja je 15 mesecev.

Neoadjuvantna kemoterapija

Rak jajčnikov je pogosto odkrit v napredovalem stadiju (FIGO IIIC in IV). Če radikalna odstranitev tumorja po mnenju kirurga ni možna, oziroma bolnice niso sposobne za kirurško zdravljenje, prihaja v poštev zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo. Vloga in pomen zdravljenja z neoadjuvantno kemoterapijo zaenkrat ni povsem dorečena.

Leta 2010 je bila objavljena raziskava EORTC 55971 (7), v katero je bilo vključenih 670 bolnic z napredovalim rakom jajčnikov (stadij FIGO IIIC ali IV). Bolnice so bile randomizirane v skupino s primarno kirurgijo ali v skupino z neoadjuvantno kemoterapijo. Rezultati so pokazali, da zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo ni inferiorno v primerjavi s primarno kirurgijo – med skupinama ni bilo razlik v celokupnem preživetju (29 mesecev proti 30 mesecev; HR 0,98), prav tako ni bilo razlik v preživetju brez napredovanja bolezni (12 mesecev v obeh skupinah; HR 1,01). Pri bolnicah, ki so bile zdravljene z neoadjuvantno kemoterapijo, je bilo manj zapletov v postoperativnem obdobju. Najpomembnejši prognozični dejavnik je bila radikalnost operacije (brez makroskopskega ostanka) v obeh skupinah.

Leta 2013 so bili predstavljeni rezultati raziskave CHORUS (8), v katero je bilo vključenih 550 bolnic z napredovalim rakom jajčnikov (FIGO IIIC ali IV), ki so bile randomizirane v skupino s primarno kirurgijo ali v skupino z neoadjuvantno kemoterapijo. Med skupinama ni bilo statistično značilnih razlik v celokupnem preživetju (22,8 meseca proti 24,5 meseca; HR 0,87), niti v preživetju brez napredovanja bolezni (10 mesecev proti 12 mesecev). V skupini z neoadjuvantno kemoterapijo je bil večji delež bolnic, pri katerih je bila dosežena maksimalna citoredukcija (35 % proti 15 %), manj je bilo tudi postoperativnih zapletov.

V neoadjuvantnem zdravljenju najpogosteje uporabljamo kombinacijo paklitaksela in karboplatina. Po 3 do 6 ciklusih neoadjuvantne kemoterapije sledi intervalna operacija z namenom maksimalne citoredukcije (po možnosti brez makroskopskega ostanka), ki ji sledi še postoperativno sistemsko zdravljenje.

Intraperitonealna kemoterapija ali HIPEC (heated intraperitoneal chemotherapy)

V primarnem sistemskem zdravljenju se uporablja le izjemoma.

Sistemsko zdravljenje recidivnega epiteljskega raka jajčnikov

Sistemsko zdravljenje predstavlja temeljno zdravljenje recidivnega raka jajčnikov. Vrsta sistemskega zdravljenja je odvisna od časa, ki je minil od konca primarnega zdravljenja:

1. Recidiv > 12 mesecev po zaključenem zdravljenju – bolezen občutljiva na platino.
2. Recidiv 6 do 12 mesecev po zaključenem zdravljenju – bolezen delno občutljiva na platino.
3. Recidiv < 6 mesecev od konca primarnega zdravljenja – bolezen rezistentna na platino.

4. Progres med sistemskim zdravljenjem oz. recidiv < 1 mesec od konca primarnega sistemskega zdravljenja – bolezen refraktarna na platino.

Bolezen, občutljiva na platino:

Leta 2003 je bila objavljena raziskava ICON 4/AGO-OVAR 2.2 (9), v katero je bilo vključenih 802 bolnic z recidivnim rakom jajčnikov > 6 mesecev od zaključka primarnega zdravljenja. Bolnice so bile zdravljene s kombinacijo paklitaksela in preparatom platine ali s preparatom platine v monoterapiji. Bolnice, ki so bile zdravljene s kombinacijo paklitaksela in preparatom platine, so imele statistično značilno daljše celokupno preživetje kot bolnice, ki so bile zdravljene s preparatom platine v monoterapiji (29 mesecev proti 24 mesecev; HR 0,82 (95 % CI 0,69–0,97), $p = 0,02$), daljše je bilo tudi preživetje brez napredovanja bolezni (13 mesecev proti 10 mesecev; HR 0,76, $p = 0,0004$). Pri bolnicah, ki so prejele kombinacijo dveh citostatikov, je bilo značilno več nevropatije gradusa ≥ 2 (20 % proti 1 %) in alopecije (86 % proti 25 %). Omenjena raziskava je bila prva, ki je pokazala izboljšanje celokupnega preživetja pri recidivnem raku jajčnika pri bolnicah, ki so prejele kombinacijo dveh citostatikov. Kljub temu obstajajo številne kritike omenjene raziskave, kajti 30 % bolnic, ki so bile vključene v raziskavo, predhodno ni bilo zdravljenih s taksani v sklopu primarnega zdravljenja raka jajčnikov.

Leta 2006 je bila objavljena raziskava AGO-OVAR (10), v katero je bilo vključenih 356 bolnic z recidivnim rakom jajčnikov > 6 mesecev od zaključka primarnega zdravljenja. Bolnice so bile zdravljene s kombinacijo gemcitabina in karboplatina ali s karboplatinom v monoterapiji. Bolnice, ki so bile zdravljene s kombinacijo gemcitabina in karboplatina, so imele statistično značilno daljše preživetje brez napredovanja bolezni kot bolnice, ki so bile zdravljenje s karboplatinom v monoterapiji (8,6 meseca proti 5,8 meseca; HR 0,72, $p = 0,0031$). Med skupinama ni bilo razlik v celokupnem preživetju bolnic (18 mesecev proti 17,3 meseca). Pri bolnicah, ki so bile zdravljene s kombinacijo, je bilo značilno več nevtropenije gradusa 3–4 (71 % proti 12 %) in trombocitopenije gradusa 3–4 (35 % proti 11 %). Tudi pri interpretaciji rezultatov te raziskave obstajajo številne kritike, ker veliko bolnic, ki so bile vključene v raziskavo, predhodno ni bilo zdravljenih s taksani v sklopu primarnega zdravljenja raka jajčnikov.

Leta 2010 je bila objavljena raziskava CALYPSO (11), v katero je bilo vključenih 976 bolnic z recidivnim rakom jajčnikov > 6 mesecev po zaključenem primarnem ali sekundarnem zdravljenju raka jajčnikov, ki je vključevalo preparate platine in taksane. Bolnice so bile zdravljene s kombinacijo pegiliranega liposomalnega doksorubicina (PLD) in karboplatina ali kombinacijo paklitaksela in karboplatina. Bolnice, ki so bile zdravljene s kombinacijo PLD in karboplatina, so imele statistično značilno daljše preživetje brez napredovanja bolezni kot bolnice, ki so prejele kombinacijo paklitaksela in karboplatina (11,3 meseca proti 9,4 meseca; HR 0,82, $p = 0,005$). Leta 2012 so bili objavljeni končni rezultati raziskave CALYPSO (12), ki so pokazali, da med skupinama ni bilo razlik v celokupnem preživetju (33 mesecev proti 30,7 meseca; HR 0,99, 95 % CI 0,85–1,16). V skupini bolnic, ki so bile zdravljene s kombinacijo PLD in karboplatina, je bilo statistično značilno manj prekinitev zdravljenja zaradi resnih neželenih učinkov (6 % proti 15 %), manj alopecije gradusa 2 (7 % proti 84 %), manj alergičnih reakcij (5,6 proti 18,8 %) in manj senzorične nevropatije (4,9 % proti 26,9 %).

Pri kombinaciji PLD in karboplatina je bilo več sindroma roka–noga gradusa 2–3 (12 % proti 2 %), več slabosti (35 % proti 24 %) in več mukozitisa gradusa 2–3 (14 % proti 7 %). Raziskovalci so zaključili, da je bilo zdravljenje s kombinacijo PLD in karboplatina povezano z manj neželenimi učinki kot zdravljenje s kombinacijo s paklitakselom ter karboplatinom. Leta 2012 je bila objavljena raziskava OCEANS (13), v katero je bilo vključenih 484 bolnic ≥ 6 mesecev po zaključenem primarnem zdravljenju raka jajčnikov. Bolnice so bile zdravljene s kombinacijo gemcitabina in karboplatina z ali brez dodatka bevacizumaba. Pri bolnicah, ki so prejele bevacizumab, je bilo statistično značilno daljše preživetje brez napredovanja bolezni (12,4 meseca proti 8,4 meseca; HR 0,48, log-rank $p < 0,001$) in večji delež objektivnih odgovorov (78,5 % proti 57,4 %; $p < 0,001$). Med skupinama ni bilo razlik v celokupnem preživetju. Pri bolnicah, ki so bile zdravljene s bevacizumabom, je bilo značilno več arterijske hipertenzije gradusa 3 (17,4 % proti 1 %) in proteinurije (8,5 % proti < 1 %).

Na osnovi rezultatov raziskave CALYPSO (11, 12) je kombinacija PLD in karboplatina pri nas trenutno standardno zdravljenje pri bolnicah z recidivnim ovarijskim karcinomom, ki je občutljiv na platino. Pri bolnicah, ki v sklopu primarnega zdravljenja niso bile zdravljene s taksani, prihajata v poštev tudi kombinacija paklitaksela in karboplatina ali kombinacija gemcitabina ter karboplatina. V primeru alergije na karboplatin uporabljamo kemoterapijo v monoterapiji, ki ne vsebuje platine.

Bolezen delno občutljiva na platino

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

Leta 2010 je bila objavljena raziskava OVA-301 (14), v katero je bilo vključenih 672 bolnic z recidivnim ovarijskim karcinomom, ki so bile zdravljene s kombinacijo pegiliranega liposomalnega doksorubicina (PLD) in trabectedina ali s PLD v monoterapiji. Bolnice, ki so bile zdravljene s kombinacijo PLD in trabectedina, so imele statistično značilno daljše preživetje brez napredovanja bolezni (7,3 meseca proti 5,8 meseca; HR 0,79, $p = 0,019$) in večji delež objektivnih odgovorov na zdravljenje (27,6 % proti 18,8 %, $p = 0,008$) v primerjavi s PLD v monoterapiji. Pri bolnicah z recidivom > 6 mesecev po zaključenem primarnem zdravljenju je bilo v skupini s PLD in trabectedinom statistično značilno daljše preživetje brez napredovanja bolezni (9,2 meseca proti 7,5 meseca, HR 0,73, $p = 0,017$) in večji delež objektivnih odgovorov (35,3 % proti 22,6 %, $p = 0,0042$), kot v skupini s PLD v monoterapiji. Pri bolnicah z recidivom < 6 mesecev po zaključenem primarnem zdravljenju med skupinama ni bilo razlik v preživetju brez napredovanja bolezni in objektivnem odgovoru. Pri zdravljenju s kombinacijo PLD in trabectedina je bila pogostejša nevtropenija stopnje III–IV in povečanje transaminaz stopnje III–IV, ki pa so bile prehodne in neakumulativne. Pri zdravljenju s PLD v monoterapiji je bilo značilno več sindroma roka–noga in mukozitisa, kot pri kombinaciji PLD in trabectedina.

Leta 2011 so bili objavljeni rezultati celokupnega preživetja subpopulacije bolnic iz raziskave OVA-301, ki so imele bolezen, ki je bila semirezistentna na platino (15). Bolnice s semirezistentnim recidivnim ovarijskim karcinomom, ki so bile zdravljene s kombinacijo PLD in trabectedina, so imele statistično daljše celokupno preživetje (13,3 meseca proti

9,8 meseca, HR 0,63, $p = 0,0357$) od bolnic, ki so bile zdravljene s PLD v monoterapiji. V tej raziskavi so tudi ugotovili, da med skupinama ni bilo večjih razlik glede kasnejšega sistemskega zdravljenja, po zaključeni raziskavi OVA-301. Na osnovi rezultatov raziskave OVA-301 (14) in kasnejše analize celokupnega preživetja pri bolnicah, ki so imele bolezen, semirezistentno na platino (15), se pri teh bolnicah priporoča zdravljenje s kombinacijo PLD in trabectedina, če sta obe zdravili na voljo oz. ni kontraindikacij za uporabo obeh zdravil. Na takšen način se podaljša t. i. »platinum free interval«, ki omogoča bolnicam večjo verjetnost odgovora na preparate platine ob naslednjem progresu bolezni. Pogosto imajo bolnice prisotno nevropatijo po predhodnem zdravljenju s preparati platine, tako da je tudi v tem pogledu kombinacija PLD in trabectedina bolj primerna. Če zdravljenje s PLD in trabectedinom ni možno, pa prihaja v poštev zdravljenje po enakih načinih, kot veljajo za bolezen, ki je občutljiva na preparate platine.

Rak jajčnikov, ki je refraktaren in/ali rezistenten na platino

V primeru refraktarne oz. na platino rezistentne bolezni se priporoča zdravljenje s citostatiki v monoterapiji, ki ne vključuje platine. Od citostatikov uporabljamo PLD, paklitaksel, gemcitabin, etoposid, docetaxel, topotekan itd. Verjetnost objektivnega odgovora na zdravljenje je le 10- do 20-odstotna (16–18). Pričakovano preživetje bolnic je manj kot 12 mesecev, zato je cilj zdravljenja izboljšati kakovost življenja. Med citostatiki ni večjih razlik v učinkovitosti, obstajajo pa razlike v neželenih učinkih. Zato je izbor citostatika odvisen glede na stanje bolnika (simptomi bolezni, sočasna obolenja). Če gre za G1-epitelijski karcinom, ki je hormonsko odvisen, prihaja v poštev zdravljenje s hormonsko terapijo

(tamoksifen, letrozol, megestrol acetat) (19, 20). Pričakovani odgovor na hormonsko terapijo je okoli 10-odstoten. Pri bolnicah prihaja v poštev tudi podporno, simptomatsko zdravljenje.

Leta 2012 je bila objavljena raziskava AURELIA (21), v katero je bilo vključenih 361 bolnic z rakom jajčnikov, rezistentnim na preparate platine. Bolnice so bile zdravljene z različnimi citostatiki (paklitaksel, topotekan ali pegilirani liposomalni doxorubicin (PLD)) z ali brez bevacizumaba. Pri bolnicah, ki so bile zdravljene z bevacizumabom, je bilo statistično značilno večji delež objektivnih odgovorov (31 % proti 13 %), značilno daljše je bilo tudi preživetje brez napredovanja bolezni (7 mesecev proti 3 mesece; HR 0,48). Bolnice, ki so prejemale bevacizumab, so imele značilno več arterijske hipertenzije stopnje 3 (20 % proti 7 %) in proteinurije (11 % proti 0,6 %). Na osnovi rezultatov raziskave OCEANS in AURELIA je Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) 21. novembra 2014 odobril financiranje zdravljenja recidivnega raka jajčnikov, raka jajcevodov ali primarnega peritonealnega raka zdravljenja z bevacizumabom ob sistemske kemoterapiji, če niso prejele bevacizumaba v sklopu primarnega zdravljenja. Intraperitonealna kemoterapija Zaradi toksičnosti se izvaja le izjemoma, pri bolnicah, ki imajo le karcinoma peritoneja z ascitesom brez večjih tumorskih mas. Uporabljamo cisplatin.

HIPEC (heated intraperitoneal chemotherapy)

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

Literatura

1. Rak v Sloveniji 2010. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2013.
2. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE–5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014 Jan; 15(1): 23–34.
3. Du Bois AD, Lück HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(17): 1320–29.
4. Lawrie TA, Rabbie R, Thoma C, et al. Pegylated liposomal doxorubicin for first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 10: CD010482.
5. 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.
6. 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.
7. Vergote I, Tropé CC, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363(10): 943.
8. Kehoe S, et al. Chemotherapy or Upfront Surgery for Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer: Results from the MRC CHORUS trial. *J Clin Oncol.* 2013; 31(Suppl): Abstract 5500.
9. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet.* 2003; 361(9375): 2099.
10. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol.* 2006 Oct 10; 24(29): 4699–707. Epub 2006 Sep 11.
11. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 10; 28(20): 3323–9.
12. Wagner U, Marth C, Largillier R, et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer.* 2012 Aug; 107(4): 588–91. Epub 2012 Jul 26.
13. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 10; 30(17): 2039–45. doi: 10.1200/JCO.2012.42.0505. Epub 2012 Apr 23.
14. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 1; 28(19): 3107–14.

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