

Jaka jest optymalna terapia pierwszej linii dla chorych na zaawansowanego raka jajnika?

What first-line therapy is optimal for patients with advanced ovarian cancer?

Klinika Ginekologii Operacyjnej, Katedra Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska
Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Rafał Moszyński, Klinika Ginekologii Operacyjnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-535 Poznań, tel.: + 48 61 841 94 90, e-mail: rafalmoszynski@gmail.com

Surgical Gynecology Unit, Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecologic Oncology, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland
Correspondence: Rafał Moszyński, MD, PhD, Surgical Gynecology Unit, Poznan University of Medical Sciences, Polna 33, 60-535 Poznań, Poland, tel.: + 48 61 841 94 90, e-mail: rafalmoszynski@gmail.com

Streszczenie

Rak jajnika wciąż stanowi poważny problem kliniczny. Odsetek 5-letnich przeżyć w grupie pacjentek z rakiem jajnika sięga zaledwie 46%, a odsetek chorych z zaawansowanym rakiem jajnika (w III i IV stopniu według International Federation of Gynecology and Obstetrics) to aż 70%. U pacjentek z podejrzeniem złośliwego guza jajnika bardzo ważne są postawienie prawidłowej diagnozy, potwierdzenie rozpoznania w badaniu histopatologicznym i zaplanowanie leczenia. W procesie diagnostycznym należy ocenić, czy istnieje możliwość wykonania całkowitej cytoredukcji, gdyż jedynie takie leczenie jest optymalne dla pacjentki. Po leczeniu operacyjnym chora najczęściej otrzymuje chemioterapię według schematu paklitaksel i karboplatyna w 6 kursach co 3 tygodnie. W niektórych przypadkach możliwe jest łączenie chemioterapii dożylną i dootrzewnową. Najnowsze badania wykazały również korzyści płynące z dodawania leków antyangiogennych, takich jak bevacizumab, do chemioterapii, co wiąże się z przedłużeniem przeżycia bez nawrotu choroby średnio o 4 miesiące. Najczęstszymi powikłaniami leczenia antyangiogenne okazały się białkomocz i nadciśnienie tętnicze. Gdy przeprowadzenie pierwotnej cytoredukcji u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika jest niemożliwe, stosuje się chemioterapię neoadiuwantową, zazwyczaj według schematu paklitaksel i karboplatyna. Wyniki leczenia są podobne do tych uzyskiwanych w grupie chorych poddanych pierwotnej nieoptymalnej resekcji, natomiast umieralność okołoperacyjna jest znacząco mniejsza. Po 3 kursach terapii można rozważyć operację cytoredukcyjną. W przypadku stosowania leków antyangiogennych ważne jest zachowanie 6-tygodniowego okresu bez podawania bevacizumabu przed operacją i po niej – lek ma bowiem negatywny wpływ na gojenie się rany pooperacyjnej.

Słowa kluczowe: rak jajnika, leczenie operacyjne, chemioterapia, leczenie antyangiogenne

Abstract

Ovarian carcinoma remains a serious clinical challenge. Five-year survival rates in patients with ovarian carcinoma reach merely 46%, while the rate of patients diagnosed with advanced ovarian carcinoma (stage III and IV according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics) amounts to 70%. It is very important to establish the correct diagnosis, confirm it histopathologically, and plan treatment in patients suspected of having a malignant ovarian tumor. In the diagnostic process, one should assess whether complete cytoreduction is possible, as this is the only optimal therapy for patients. After surgery, patients usually receive chemotherapy, typically paclitaxel and carboplatin in 6 courses every 3 weeks. In certain cases, intravenous chemotherapy can be combined with intraperitoneal therapy. The latest studies have also shown benefits of adding antiangiogenic agents, such as bevacizumab, to chemotherapy. This modification is associated with prolonged recurrence-free survival by approximately 4 months. The most common complications of antiangiogenic therapy are proteinuria and hypertension. When it is not possible to perform primary cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer patients, neoadjuvant chemotherapy, usually including paclitaxel and carboplatin, can be applied. Treatment outcomes are similar to those obtained in patients with suboptimal primary resection, whilst perioperative mortality is significantly lower. Debulking surgery can be reconsidered after 3 courses of chemotherapy. In patients using antiangiogenic agents, such as bevacizumab, it is important to maintain a 6-week drug-free interval before and after surgery, as this drug affects operative wound healing.

Keywords: ovarian carcinoma, surgery, chemotherapy, antiangiogenic therapy

WSTĘP

Rak jajnika wciąż stanowi poważny problem kliniczny. Odsetek 5-letnich przeżyć w grupie pacjentek z tym nowotworem złośliwym sięga zaledwie 46%⁽¹⁾. Zdecydowanie gorsze wyniki leczenia uzyskuje się wtedy, gdy w momencie postawienia diagnozy choroba jest już zaawansowana. Odsetek chorych, u których rozpoznaje się raka jajnika w III lub IV stopniu klinicznego zaawansowania (według klasyfikacji International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO), wynosi około 70%⁽²⁾. Stopień III obejmuje guzy jednego lub obu jajników albo jajowodów, może to być również pierwotny rak otrzewnej z przerzutami do otrzewnej poza miednicą mniejszą i/lub przerzutami do węzłów chłonnych zaotrzewnowych. Według najnowszej klasyfikacji z 2017 roku w obrębie tej grupy wyróżniamy podgrupy IIIA, IIIB i IIIC. Podgrupa IIIA obejmuje stopień zaawansowania IIIA1, z przerzutami nowotworowymi tylko w węzłach chłonnych zaotrzewnowych, potwierdzonymi cytologicznie lub histologicznie [przerzuty wielkości ≤ 10 mm – IIIA1(i), przerzuty >10 mm – IIIA1(ii)], oraz stopień IIIA2, z mikroskopowymi przerzutami do otrzewnej (poza miednicą mniejszą), z przerzutami do węzłów chłonnych zaotrzewnowych lub bez nich. Stopnie FIGO IIIB i IIIC charakteryzują się makroskopowymi (IIIB: ≤ 2 cm, IIIC: >2 cm) przerzutami do otrzewnej poza miednicą mniejszą, włączając torebkę wątroby i śledziony bez naciekania ich mięszu, niezależnie od tego, czy istnieją przerzuty do węzłów chłonnych zaotrzewnowych. Stopień IV obejmuje odległe przerzuty, wyłączając przerzuty do otrzewnej. W podgrupie IVA obserwuje się wysięk w jamie opłucnej z potwierdzoną cytologicznie obecnością komórek nowotworowych, a w podgrupie IVB – przerzuty do mięszu wątroby i śledziony oraz przerzuty do narządów poza jamą brzuszną (włączając węzły pachwinowe i węzły chłonne poza jamą brzuszną), a także zajęcie naciekiem nowotworowym całej grubości jelita. Chore z zaawansowanym rakiem jajnika wymagają kompleksowego, wielodyscyplinarnego leczenia, które zapewni im możliwie największą szansę na przeżycie.

DIAGNOZA

W przypadku pacjentek z podejrzeniem złośliwego guza jajnika bardzo ważne są uzyskanie właściwej diagnozy, potwierdzenie rozpoznania w badaniu histopatologicznym i opracowanie planu leczenia onkologicznego. W procesie diagnostycznym stosuje się badanie ultrasonograficzne, które – jeśli zostanie wykonane przez doświadczonego klinicystę – gwarantuje najlepsze wartości czułości i swoistości w ocenie ryzyka złośliwości guzów jajnika⁽³⁾.

Można również przeprowadzić inne badania obrazowe, takie jak pozytonowa tomografia emisyjna wraz z tomografią komputerową (*positron emission tomography/computed tomography*, PET/CT), oraz badania laboratoryjne.

INTRODUCTION

Ovarian carcinoma still remains a serious clinical challenge. Five-year survival in patients with this malignancy reaches merely 46%⁽¹⁾. Significantly worse treatment outcomes are obtained when the disease is already advanced at the diagnosis. The percentage of patients diagnosed with stage III or IV ovarian cancer (in the classification of the International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) is approximately 70%⁽²⁾. Stage III encompasses tumors of one or two ovaries or fallopian tubes. It may also refer to primary peritoneal cancer with peritoneal metastases beyond the pelvis and/or metastases in the retroperitoneal lymph nodes. In the latest classification, from 2017, this group is divided into subgroups IIIA, IIIB and IIIC. The IIIA subgroup encompasses stage IIIA1 with cytologically or histologically proven metastases only within the retroperitoneal lymph nodes [metastases ≤ 10 mm – IIIA1(i), metastases >10 mm – IIIA1(ii)], and stage IIIA2 with microscopic metastases to the peritoneum (beyond the pelvis minor) with or without metastases to the retroperitoneal lymph nodes. Stages FIGO IIIB and IIIC are characterized by macroscopic peritoneal metastases (IIIB: ≤ 2 cm, IIIC: >2 cm) beyond the pelvis, including involvement of the capsule of the liver and spleen without parenchymal infiltration with or without retroperitoneal lymph node metastases. Stage IV encompasses distant metastases, excluding peritoneal metastases. In the subgroup IVA, there is pleural effusion with cytologically proven presence of cancer cells, while group IVB is characterized by metastases to the hepatic and splenic parenchyma and extra-abdominal metastases (including inguinal lymph nodes and lymph nodes beyond the abdominal cavity) as well as involvement of the full-thickness bowel. Patients with advanced ovarian cancer require comprehensive multidisciplinary treatment that would offer the best chances for survival.

DIAGNOSIS

It is very important to establish the correct diagnosis, confirm it histopathologically, and develop a treatment plan in patients suspected of having a malignant ovarian tumor. The diagnostic process involves an ultrasound examination which, when performed by an experienced clinician, offers the best sensitivity and specificity in the assessment of the malignancy risk of ovarian tumors⁽³⁾.

Other imaging modalities, such as positron emission tomography/computed tomography (PET/CT), and laboratory tests can be ordered as well. In patients with unclear ultrasonographic presentation, CA-125 and HE4 values can be used to calculate the ROMA score. This seems particularly important in young women, but the accuracy of this method is not superior to the accuracy of subjective ultrasound assessment. Moreover, it is recommended to

U chorych z niejasnym obrazem ultrasonograficznym można wykorzystać oznaczenia stężeń CA-125 i HE4, na których podstawie oblicza się wartości algorytmu ROMA. Wydaje się to szczególnie ważne u młodych kobiet, jednak dokładność tej metody nie przewyższa dokładności subiektywnej oceny ultrasonograficznej. Ponadto zaleca się, aby u wszystkich pacjentek oceniać ryzyko genetyczne, lecz nie powinno to opóźniać rozpoczęcia leczenia pierwotnego. W procesie diagnostycznym trzeba ocenić, czy istnieje możliwość wykonania całkowitej cytoredukcji, bo jedynie takie leczenie jest optymalne dla chorej⁽⁴⁾. W wyniku zabiegu chirurgicznego ustala się stopień zaawansowania choroby i weryfikuje możliwość przeprowadzenia całkowitej cytoredukcji. Po leczeniu operacyjnym rozpoczyna się leczenie systemowe.

LECZENIE OPERACYJNE

Przeprowadzenie pierwotnej operacji i dokonanie oceny zaawansowania choroby przez ginekologa onkologicznego zwiększają szansę na powodzenie leczenia i poprawiają rokowania⁽⁵⁾. Po zabiegu chirurgicznym bardzo ważne jest histopatologiczne potwierdzenie rozpoznania. Przy zaawansowanym raku jajnika można zastosować leczenie neoadiuwantowe, które powinien prowadzić ośrodek ginekologii onkologicznej. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (*progression-free survival*, PFS) i czas przeżycia całkowitego (*overall survival*, OS) zależą od wielkości resztek nowotworu pozostawionych po operacji. Przy braku pozostałości tkanki nowotworowej średnia przeżycia wynosi 99,1 miesiąca, a jeżeli resztki mają wielkość >10 mm, spada do 29,6 miesiąca⁽⁶⁾. Występuje też zależność między OS a referencyjnością ośrodka prowadzącego leczenie⁽⁷⁾. W ośrodkach rekomendowanych przez National Cancer Institute (NCI) średnia OS wynosi 77,9 miesiąca, w innych dużych ośrodkach – 51,9 miesiąca, a w ośrodkach mniejszych – 43,4 miesiąca⁽⁷⁾. W zaawansowanym raku jajnika wskazana jest maksymalna cytoredukcja bez pozostawienia choroby resztkowej, ewentualnie z pozostałościami tkanki nowotworowej nie większymi niż 1 cm³⁽⁴⁾. Zaleca się wycięcie macicy z przydatkami, usunięcie sieci większej i zmienionych węzłów chłonnych. W stopniach zaawansowania do IIIB stosuje się limfadenektomię miedniczną i paraaortalną. U pacjentek z guzem jajnika w stopniu II lub III i niskoobjętościową chorobą resztkową po operacji cytoredukcyjnej istnieje możliwość zastosowania terapii dootrzewnowej⁽⁸⁾. U kobiet tych należy rozważyć implantację cewnika dootrzewnowego jednocześnie z operacją pierwotną. Jeśli choroba ewidentnie przekracza obszar miednicy mniejszej, pobranie płynu i wymazów do badania cytologicznego nie jest konieczne, gdyż wyniki tych badań nie zmienią stopnia zaawansowania ani postępowania terapeutycznego. W celu optymalnej cytoredukcji można poszerzyć zakres operacji o resekcję nacieków w obrębie przepony i otrzewnej, a także o częściową resekcję jelita, wątroby, pęcherza moczowego i żołądka oraz

assess genetic risk in all patients, but this should not delay primary treatment. In the diagnostic process, one should assess whether complete cytoreduction is possible, as this is the only optimal therapy for patients⁽⁴⁾. Surgery is the basis of disease staging and verification whether complete cytoreduction can be performed. Systemic therapy follows surgery.

SURGERY

Primary surgery and precise staging by a gynecologic oncologist increase the chance for successful treatment and improve prognosis⁽⁵⁾. After surgery, it is imperative to verify the diagnosis with a histopathological examination. In advanced ovarian carcinoma, one may apply neoadjuvant treatment that should be implemented in a gynecologic oncology center. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) depend on the size of residual disease after surgery. When there is no residual tumor, the mean survival reaches 99.1 months, but when the residual tumor is >10 mm, survival declines to 29.6 months⁽⁶⁾. Moreover, there is a relationship between OS and the referral level of the treatment center⁽⁷⁾. In centers recommended by the National Cancer Institute (NCI), the mean OS reaches 77.9 months, while in other large centers, it is 51.9 months, and in smaller centers – 43.4 months⁽⁷⁾. In advanced ovarian cancer, maximal cytoreduction without residual disease, or with residual tumor that is not larger than 1 cm³, is recommended⁽⁴⁾. The uterus, adnexa, greater omentum, as well as any involved lymph nodes should be removed. In stages up to IIIB, pelvic and para-aortic lymphadenopathy is performed. Patients with stage II or III ovarian tumor and slight residual disease after cytoreductive surgery can be candidates for intraperitoneal therapy⁽⁸⁾. These women can have an intraperitoneal catheter implanted during the primary surgery. If the disease clearly extends beyond the pelvis minor, collection of fluid and smears for a cytological examination is not necessary as their results will not change disease advancement or therapeutic management. In order to achieve optimal cytoreduction, the extent of surgery can be broadened to include resection of infiltrations within the diaphragm and peritoneum as well as partial resection of the bowel, liver, urinary bladder and stomach, and splenectomy. In some cases, exenteration is required. At the beginning of the surgery, one should evaluate the stage of the disease (in the pelvis, midabdomen and epigastric region), and any residual disease (volume and number) should be described postoperatively. In patients with advanced cancer (FIGO stage III or IV) who are not candidates for surgery, neoadjuvant therapy may be considered based on biopsy results (or sometimes based on peritoneal fluid evaluation). Endoscopic techniques should be used solely for operability assessment⁽⁹⁾. Diagnostic laparoscopy significantly lowers the number of futile laparotomies in patients with suspected ovarian tumors (10% vs. 39%)⁽⁹⁾.

usunięcie śledziona. W niektórych przypadkach konieczne okazuje się wytrzewienie. Na początku operacji należy dokonać oceny zaawansowania choroby (w miednicy, śródbrzuszu i nadbrzuszu), a po operacji – opisać pozostałości (wielkość i liczba). U pacjentek z zaawansowanym procesem nowotworowym (III lub IV stopień FIGO), które nie kwalifikują się do operacji, na podstawie histopatologicznych wyników biopsji (a niekiedy jedynie oceny płynu otrzewnowego) można rozważyć terapię neoadiuwantową. Techniki endoskopowe powinny być stosowane wyłącznie w ramach oceny operacyjności⁽⁹⁾. Laparoscopia diagnostyczna istotnie zmniejsza liczbę daremnych laparotomii u pacjentek z podejrzeniem zaawansowanego raka jajnika (10% vs 39%)⁽⁹⁾.

LECZENIE POOPERACYJNE

Według wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN) i rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej jako leczenie pooperacyjne stosuje się kilka rodzajów chemioterapii systemowej pierwszej linii. Chemioterapia IV/IP (*intravenous/intraperitoneal*) jest kombinacją chemioterapii dożylniej i dootrzewnej, a w jej ramach podaje się paklitaksel (135 mg/m² IV d1), cisplatynę (75–100 mg/m² IP d2) i ponownie paklitaksel (60 mg/m² IP d8) w 6 cyklach co 3 tygodnie. W dożylniej chemioterapii pierwszej linii istnieje możliwość zastosowania kilku rodzajów leczenia. Jeden z nich to paklitaksel (175 mg/m² IV d1) i karboplatyna AUC 5–6 IV w 6 cyklach co 3 tygodnie. Inną opcją jest zastosowanie zagęszczenia dawki (*dose-dense chemotherapy*, DDC) – podaje się wówczas paklitaksel w dawce 80 mg/m² IV d1, d8, d15 i karboplatynę AUC 5–6 IV d1 w cyklach jak wyżej. Można również podawać paklitaksel w dawce 60 mg/m² IV i karboplatynę AUC 2 IV w 18 cyklach w odstępach tygodniowych. Alternatywą powyższych schematów jest wariant: docetaksel (60–75 mg/m² IV d1) i karboplatyna AUC 5–6 IV w 6 cyklach co 3 tygodnie. Alternatywnie stosuje się także karboplatynę AUC 5 IV i pegylowaną liposomalną doksorubicynę (30 mg/m²) w 6 cyklach co 4 tygodnie. Kolejnymi opcjami leczenia pierwszego rzutu u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika są schematy: a) paklitaksel w dawce 175 mg/m² IV d1, karboplatyna AUC 5–6 IV oraz bevacizumab (ICON7 i GOG 218; 7,5 mg/kg IV) w 5–6 cyklach co 3 tygodnie, a następnie kontynuacja bevacizumabu przez kolejne 12 cykli; b) paklitaksel w dawce 175 mg/m² IV d1, karboplatyna AUC 6 IV w 6 cyklach co 3 tygodnie z włączeniem od 2. cyklu bevacizumabu (15 mg/kg) przez 22 cykle w przerwach 3-tygodniowych. Ten ostatni schemat jest najczęściej stosowany u polskich pacjentek z zaawansowanym, nieoptymalnie zoperowanym rakiem jajnika, gdyż kwalifikuje się on do programu lekowego. W Polsce do programu włączane są chore z rakiem jajnika w stopniu III według FIGO z chorobą resztkową >1 cm po zabiegu cytoredukcyjnym i chore w stopniu IV.

POSTOPERATIVE TREATMENT

According to the guidelines of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society, several types of adjuvant first-line chemotherapy can be used. The recommended IV/IP (*intravenous/intraperitoneal*) therapy is a combination of intravenous and intraperitoneal chemotherapy, which includes paclitaxel (135 mg/m² IV d1), cisplatin (75–100 mg/m² IP d2) and paclitaxel again (60 mg/m² IP d8) in 6 cycles every 3 weeks. As for intravenous first-line chemotherapy, there are several types of treatment available. One of them includes paclitaxel (175 mg/m² IV on d1) and carboplatin AUC 5–6 IV in 6 cycles every 3 weeks. Another option is dose-dense chemotherapy (DDC) which involves paclitaxel at a dose of 80 mg/m² IV on d1, d8 and d15, and carboplatin AUC 5–6 IV on d1 in cycles as above. Other doses can be 60 mg/m² IV for paclitaxel and AUC 2 IV for carboplatin in 18 cycles with one-week intervals. An alternative for all the above-mentioned regimens is docetaxel (60–75 mg/m² IV d1) and carboplatin AUC 5–6 IV in 6 cycles every 3 weeks. Moreover, carboplatin AUC 5 IV and pegylated liposomal doxorubicin (30 mg/m²) in 6 cycles every 4 weeks are also used. Other first-line treatment options in patients with advanced ovarian carcinoma include the following regimens: a) paclitaxel at a dose of 175 mg/m² IV on d1, carboplatin AUC 5–6 IV and bevacizumab (ICON7 and GOG 218; 7.5 mg/kg IV) in 5–6 cycles every 3 weeks followed by bevacizumab for the subsequent 12 cycles; b) paclitaxel at a dose of 175 mg/m² IV on d1, carboplatin AUC 6 IV in 6 cycles every 3 weeks and bevacizumab (15 mg/kg) added from cycle 2 for 22 cycles with 3-week intervals. The last mentioned regimen is the most common in Polish patients with advanced ovarian carcinoma after suboptimal surgery as it falls within a drug prescription program. In Poland, the program covers FIGO stage III ovarian cancer patients with residual disease >1 cm after cytoreductive surgery, and stage IV patients.

ANTIANGIOGENIC THERAPY IN OVARIAN CANCER

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a key promoter of angiogenesis and disease progression in epithelial ovarian carcinoma. Bevacizumab is a monoclonal antibody that acts as a VEGF inhibitor. The usefulness of this antibody in patients with epithelial ovarian carcinoma has been verified by research. A cohort of 1,873 patients was divided into three groups with three different first-line chemotherapies. All groups were administered paclitaxel (175 mg/m²) and carboplatin AUC 6 in 6 cycles every 3 weeks. From treatment cycle 2, the first group ($n = 625$) received placebo, while the second ($n = 625$) and third groups ($n = 623$) were given bevacizumab (15 mg/kg). Subsequently, from cycle 7 to 22 every 3 weeks, the first

TERAPIA ANTYANGIOGENNA RAKU JAJNIKA

Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) jest kluczowym promotorem angiogenezy i postępu choroby w nabłonkowym raku jajnika. Bewacyzumab to przeciwciało monoklonalne, które działa jako inhibitor VEGF. Przeprowadzono badania w celu sprawdzenia przydatności tego przeciwciała w leczeniu chorych z nabłonkowym rakiem jajnika. Kohortę ($n = 1873$) podzielono na trzy grupy, w których zastosowano trzy różne chemioterapie pierwszej linii. Wszystkie grupy otrzymały paklitaksel (175 mg/m^2) i karboplatinę AUC 6 w 6 cyklach co 3 tygodnie. Od drugiego cyklu leczenia w pierwszej grupie ($n = 625$) włączono placebo, natomiast w drugiej ($n = 625$) i trzeciej ($n = 623$) podawano bewacyzumab (15 mg/kg). Następnie od 7. do 22. cyklu co 3 tygodnie w pierwszej i drugiej grupie podawano jedynie placebo, a w trzeciej grupie kontynuowano podawanie samego bewacyzumabu (15 mg/kg). Stwierdzono, że zastosowanie bewacyzumabu w trakcie chemioterapii paklitakseliem i karboplatiną oraz do 10 miesięcy po niej wydłuża okres przeżycia bez nawrotu choroby średnio o 4 miesiące⁽¹⁰⁾. Podobne wyniki uzyskano w kohorcie ($n = 764$) chorych z guzem jajnika – dodanie bewacyzumabu do chemioterapii również znacząco wydłużyło okres przeżycia bez nawrotu choroby⁽¹¹⁾. W innych badaniach klinicznych zastosowanie chemioterapii z udziałem tego leku u pacjentek ze złym rokowaniem (po nieoptymalnej cytoredukcji guza) wydłużyło całkowite przeżycie średnio o 4,7 miesiąca w porównaniu z konwencjonalną terapią⁽¹²⁾. W ramach międzynarodowego projektu ROSiA zbadano też działania niepożądane bewacyzumabu w długoterminowej (>15 miesięcy) terapii, a w ocenie skuteczności porównywano PFS i OS⁽¹³⁾. Częstymi objawami niepożądanymi były białkomocz i nadciśnienie tętnicze, jednak stosunkowo niewiele osób przerwało leczenie z tego powodu. Czas terapii bewacyzumabem w badaniu ROSiA jest najdłuższym poddanym dotąd obserwacji, a mediana PFS – najdłuższą osiągniętą w pierwszej linii terapii zawierającej bewacyzumab: ogółem 25,5 miesiąca, a w podgrupie wysokiego ryzyka – 18,3 miesiąca⁽¹⁴⁾. Wyniki uzyskane w projekcie ROSiA pokazują, że przedłużona terapia bewacyzumabem (do progresji u jednej trzeciej chorych i przez 2 lata u 29%) jest stosunkowo dobrze tolerowana i może być stosowana w terapii raka jajnika⁽¹⁴⁾.

CHEMIOTERAPIA INDUKCYJNA (NEOADIUWANTOWA)

Chemioterapię neoadiuwantową stosuje się wtedy, gdy przeprowadzenie pierwotnej cytoredukcji u pacjentek z III i IV stopniem zaawansowania choroby jest niemożliwe. Do takiego leczenia kwalifikuje się chore z histologicznym potwierdzeniem raka jajnika, guzem w przydatkach oraz stosunkiem CA-125 do CEA 25:1. Zasadne jest stosowanie

and second groups received only placebo, while the third group patients were given only bevacizumab (15 mg/kg). It was concluded that bevacizumab used during paclitaxel/carboplatin chemotherapy and up to 10 months after prolongs recurrence-free survival by a mean of 4 months⁽¹⁰⁾. Similar outcomes have been obtained in a cohort of 764 patients with ovarian cancer: bevacizumab added to chemotherapy is associated with significantly prolonged recurrence-free survival⁽¹¹⁾. Other clinical trials have found that chemotherapy with bevacizumab administered to patients with poor prognosis (after suboptimal cytoreduction) prolongs overall survival by approximately 4.7 months compared with the conventional therapy⁽¹²⁾. Moreover, adverse effects of bevacizumab used in long-term (>15 months) therapy and efficacy based on PFS and OS have been analyzed in the international ROSiA project⁽¹³⁾. Common adverse events were proteinuria and hypertension, but relatively few patients discontinued the therapy because of these complications. The bevacizumab therapy duration in the ROSiA trial is the longest observed thus far, while median PFS is the longest survival achieved so far in first-line therapy with bevacizumab: it reached 25.5 months in the entire group and 18.3 months in the high risk group⁽¹⁴⁾. The results of the ROSiA project show that prolonged bevacizumab therapy (up to progression in one third of patients and for 2 years in 29% of patients) is relatively well-tolerated and may be used in ovarian cancer treatment⁽¹⁴⁾.

INDUCTION (NEOADIJUVANT) CHEMOTHERAPY

Neoadjuvant chemotherapy is used when it is not possible to perform primary cytoreductive surgery in patients with stage III and IV disease. The candidates for this therapy are women with histologically proven ovarian carcinoma, adnexal tumor and CA-125 to CEA ratio of 25:1. It seems sensible to use initial neoadjuvant chemotherapy according to the typical paclitaxel/carboplatin regimen. Treatment outcomes are similar to those obtained in patients undergoing suboptimal primary resection, whilst perioperative mortality is significantly lower. After 3 courses of neoadjuvant therapy, one may consider interval debulking surgery (IDS). In other clinical situations, there are no indications for neoadjuvant chemotherapy in ovarian carcinoma patients^(15,16).

The EORTC 55971 trial, the aim of which was to compare survival after neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery, included 670 patients with FIGO stage III or IV disease⁽¹⁷⁾. The study showed no difference in overall survival⁽¹⁷⁾. Another study in which the impact of neoadjuvant chemotherapy was compared with primary debulking surgery was the CHORUS trial⁽¹⁸⁾. The most significant endpoint was mortality at 28 days after therapeutic intervention: 0.5% after neoadjuvant chemotherapy and 5.6% after primary debulking surgery. More than three

wstępnej neoadiuwantowej chemioterapii według typowego schematu z paklitaksem i karboplatiną. Wyniki leczenia są podobne do tych, które uzyskuje się w grupie chorych poddanych pierwotnej nieoptymalnej resekcji, natomiast umieralność okołoperacyjna jest znacząco mniejsza. Po 3 kursach terapii neoadiuwantowej można rozważyć przeprowadzenie operacji cytoredukcyjnej (*interval debulking surgery*, IDS). W innych sytuacjach klinicznych nie ma wskazań do neoadiuwantowej chemioterapii u pacjentek z rakiem jajnika^(15,16).

Do badania EORTC 55971, mającego na celu porównanie przeżycia chorych po chemioterapii neoadiuwantowej i po pierwotnej cytoredukcji, włączono 670 pacjentek w stopniu III lub IV według FIGO⁽¹⁷⁾. Badanie wykazało brak różnicy w czasie całkowitego przeżycia⁽¹⁷⁾. Kolejnym badaniem analizującym wpływ chemioterapii neoadiuwantowej w porównaniu z pierwotną cytoredukcją jest CHORUS⁽¹⁸⁾. Najważniejszym punktem końcowym była śmiertelność w okresie 28 dni od interwencji terapeutycznej: po podaniu chemioterapii neoadiuwantowej wynosiła ona 0,5%, natomiast po pierwotnej cytoredukcji – 5,6%. Więcej niż trzy powikłania rozwijały się po przyjęciu neoadiuwantowej chemioterapii w 14%, natomiast po pierwotnej cytoredukcji – w 24% przypadków. Wypis pooperacyjny następował wcześniej niż w 14. dobie w 92% przypadków po otrzymaniu chemioterapii neoadiuwantowej i w 74% po pierwotnej cytoredukcji⁽¹⁸⁾.

Badanie ANTHALYA miało na celu ocenę zasadności stosowania bewacyzumabu połączonego z chemioterapią karboplatyna–paklitaksel w leczeniu neoadiuwantowym, mierzonej na podstawie możliwości całkowitej resekcji zmiany (IDS). Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii neoadiuwantowej pozwoliło uzyskać zachęcający odsetek (58,6%) kompletnej cytoredukcji (*complete resection rate*, CRR) w IDS u pacjentek w stopniu FIGO IIIC/IV z nowotworem pierwotnie uznanym za nieoperacyjny. Wyniki sugerują, że bewacyzumab może być bezpiecznie dodawany do chemioterapii neoadiuwantowej u chorych z rakiem pierwotnie nieoperacyjnym. Należy jednak zachować ostrożność i co najmniej 6-tygodniowy okres bez leku przed operacją i po niej z uwagi na niekorzystny wpływ bewacyzumabu na proces gojenia się ran⁽¹⁹⁾.

PODSUMOWANIE

Najistotniejsze dla wyników leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika jest przeprowadzenie całkowitej cytoredukcji. Leczenie systemowe pierwszej linii w niektórych przypadkach może polegać na kombinacji terapii dootrzewnowej i dożylniej. Zdecydowana większość chorych odnosi korzyść w wyniku zastosowania schematów chemioterapii proponowanych w wytycznych. Dodanie do chemioterapii leków antyangiogennych poprawia wyniki leczenia – w wybranych podgrupach pacjentek wydłuża to nawet okres całkowitego przeżycia.

complications after administration of neoadjuvant chemotherapy occurred in 14% of patients compared with 24% of women after primary cytoreductive surgery. The earliest postoperative discharge occurred on day 14 in 92% of patients who received neoadjuvant chemotherapy and in 74% of patients after primary cytoreductive surgery⁽¹⁸⁾.

The aim of the ANTHALYA trial was to assess the sensibility of using bevacizumab combined with carboplatin/paclitaxel chemotherapy in neoadjuvant therapy. It was measured on the basis of total tumor resectability (IDS). Adding bevacizumab to neoadjuvant chemotherapy resulted in an encouraging complete resection rate (CRR) of 58.6% in IDS in FIGO IIIC/IV patients with cancer primarily considered inoperable. The results suggest that bevacizumab may be safely added to neoadjuvant chemotherapy in patients with primarily inoperable cancer. However, caution must be exercised and at least a 6-week bevacizumab-free interval observed before and after surgery due to adverse effects of the drug on the wound healing process⁽¹⁹⁾.

CONCLUSION

Complete cytoreduction is the most significant factor affecting outcomes in patients with advanced ovarian carcinoma. In certain cases, first-line systemic treatment can involve a combination of intraperitoneal and intravenous therapy. A considerable majority of patients benefit from chemotherapy regimens proposed in guidelines. Adding antiangiogenic agents to chemotherapy improves treatment outcomes by prolonging overall survival in selected patient subgroups.

Conflict of interest

The publication has been prepared on the basis of a lecture called: "What first-line therapy is optimal for patients with advanced ovarian cancer?," presented during the Gynecologic Oncology – Controversies conference (Poznan, May 18–19, 2018). The lecture was sponsored by Roche.

Piśmiennictwo / References

1. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975–2014. Updated April 2, 2018. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7–30.
3. Meys EM, Kaijser J, Kruitwagen RF et al.: Subjective assessment versus ultrasound models to diagnose ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016; 58: 17–29.
4. Fleming GF, Seidman JD, Yemelyanova A et al.: Epithelial ovarian cancer. In: Chi DS, Berchuck A, Dizon DS et al. (eds): *Principles and Practice in Gynecologic Oncology*. 7th ed., Wolters Kluwer, Philadelphia 2017: 611–705.
5. du Bois A, Quinn M, Thigpen T et al.; Gynecologic Cancer Inter-group; AGO-OVAR; ANZGOG; EORTC; GEICO; GINECO; GOG; JGOG; MRC/NCRI; NCIC-CTG; NCI-US; NSGO; RTOG; SGCTG; IGCS; Organizational team of the two prior International OCCG: 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic

Konflikt interesów

Publikacja została przygotowana na podstawie wykładu „Jaka jest optymalna terapia pierwszej linii dla chorych na zaawansowanego raka jajnika”, przedstawionego na konferencji *Ginekologia Onkologiczna – Kontrowersje* (Poznań, 18–19.05.2018 r.). Wykład był sponsorowany przez firmę Roche.

- Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). *Ann Oncol* 2005; 16 Suppl 8: viii7–viii12.
6. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E et al.: 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.
 7. Bristow RE, Chang J, Ziogas A et al.: Impact of National Cancer Institute Comprehensive Cancer Centers on ovarian cancer treatment and survival. *J Am Coll Surg* 2015; 220: 940–950.
 8. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L et al.; Gynecologic Oncology Group: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34–43.
 9. Rutten MJ, van Meurs HS, van de Vrie R et al.: Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: 613–621.
 10. Burger RA, Brady MF, Bookman MA et al.; Gynecologic Oncology Group: Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473–2483.
 11. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J et al.; ICON7 Investigators: A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484–2496.
 12. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J et al.; ICON7 trial investigators: 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: 928–936.
 13. Oza AM, Selle F, Davidenko I et al.: Efficacy and safety of bevacizumab-containing therapy in newly diagnosed ovarian cancer: ROSIA single-arm phase 3B study. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 50–58.
 14. ROSIA: a single-arm study in more than 1000 patients (pts) receiving front-line bevacizumab (BEV) + chemotherapy (CT) for ovarian cancer (OC). Available from: <http://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2012/ROSIa-a-single-arm-study-in-more-than-1000-patients-pts-receiving-front-line-bevacizumab-BEV-chemotherapy-CT-for-ovarian-cancer-OC>.
 15. Kehoe S, Hook J, Nankivell M et al.: Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386: 249–257.
 16. Markman M, Liu PY, Wilczynski S et al.: Southwest Oncology Group; Gynecologic Oncology Group: Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2460–2465.
 17. Vergote I, Tropé CG, Amant F et al.; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group: Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 943–953.
 18. Kehoe S, Hook J, Nankivell M et al.: ASCO Annual Meeting, 2013. Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer: results from the MRC CHORUS trial. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2013; 31 (Suppl): Abstract 5500.
 19. Rouzier R, Gouy S, Selle F et al.: Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: results from the ANTHALYA trial. *Eur J Cancer* 2017; 70: 133–142.