

## GINEKOLOŠKA ONKOLOGIJA

# Novosti u liječenju bolesnica s uznapredovalim rakom jajnika

Rak jajnika šesti je po učestalosti i sedmi po smrtnosti rak žena u svijetu, koji se najčešće dijagnosticira u fazi lokalno uznapredovale bolesti (FIGO III stadij). Liječenje epitelnog raka jajnika temelji se na kombinaciji citoreduktivnog kirurškog zahvata i kemoterapije. Kemoterapija ima važnu ulogu kako u liječenju uznapredovalog raka, tako i u adjuvantnom liječenju ranog raka jajnika. Najveću novost u prvolinijskom liječenju bolesnica s uznapredovalim rakom jajnika predstavlja monoklonsko protutijelo bevacizumab, koje u kombinaciji s paklitakselom i karboplatinom (zlatni standard kemoterapije) osigurava statistički značajno i klinički upečatljivo 50%tno produljenje preživljenja bez progresije bolesti za sve bolesnice.

Da su i hrvatski stručnjaci prepoznali vrijednost tog lijeka, odobrenog od Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode u rujnu 2012.

Monoklonsko protutijelo bevacizumab predstavlja najveću novost u prvolinijskom liječenju bolesnica s uznapredovalim rakom jajnika. Bevacizumab u kombinaciji sa standardnim protokolom s paklitakselom i karboplatinom, a zatim nastavljen samostalno do progresije ili najdulje do 15 mjeseci, produljuje preživljenje bez progresije kod bolesnica s uznapredovalim rakom jajnika i lošom prognozom. Da su i hrvatski stručnjaci prepoznali vrijednost tog lijeka, odobrenog od Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode u rujnu 2012. za liječenje bolesnica s uznapredovalim rakom jajnika (FIGO IIIB-IV), govori i njegovo uvrštenje u dijagnostičko-terapijske smjernice triju stručnih društava.

za liječenje bolesnica s uznapredovalim rakom jajnika (FIGO IIIB-IV), govori i njegovo uvrštenje u dijagnostičko-terapijske smjernice triju stručnih društava (Hrvatsko onkološko društvo, Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju i Hrvatsko ginekološko-onkološko društvo), prezentirano na 1. hrvatskom onkološkom urogenitalnom simpoziju. U smjernicama se bevacizumab prepo-

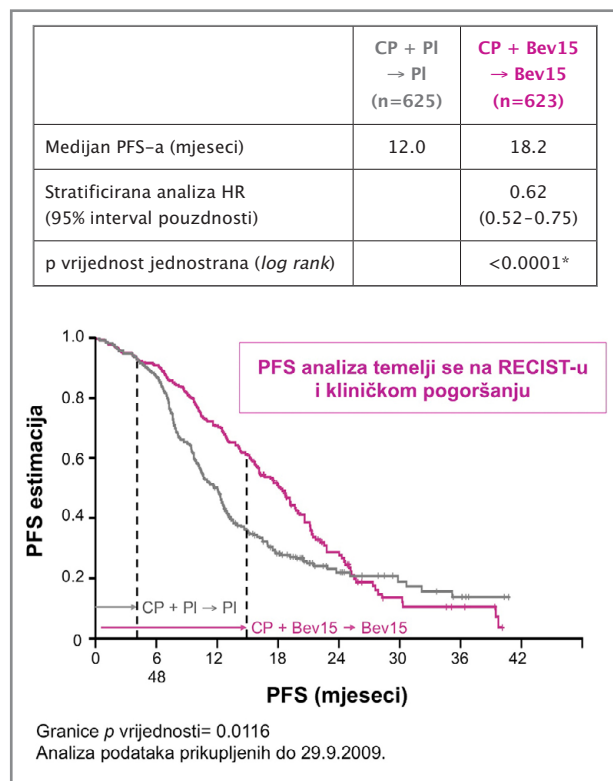
ručuje u kombinaciji s uobičajenom kemoterapijom za prvolinijsko liječenje raka jajnika gradusa 3 i 4.

## Jedini ciljani lijek s pozitivnim učinkom u dvije randomizirane studije

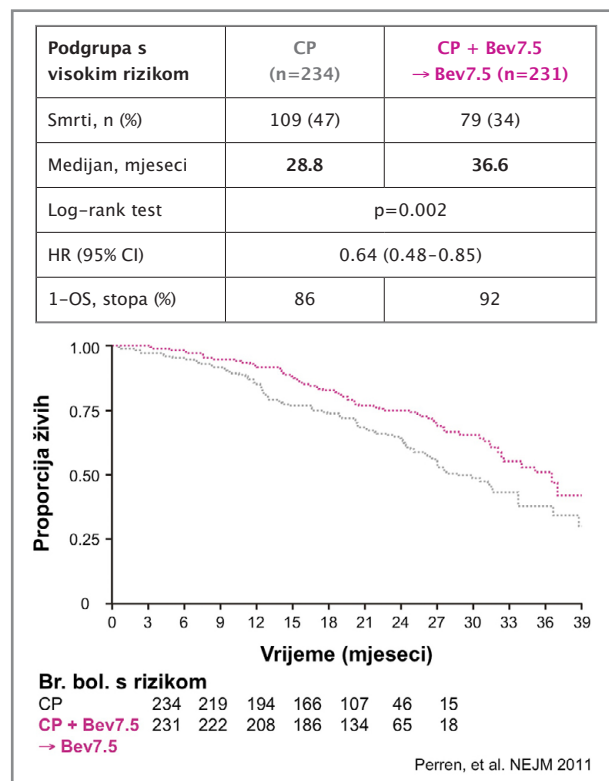
Kod bolesnica s uznapredovalim stadijem epitelnog raka jajnika (FIGO stadij III B ili IV), terapijski standard predstavlja postoperativna

Lea Rukavina Kralj, dr. med.

**SLIKA 1.** Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) značajno je produljeno u grani s bevacizumabom, koji se nastavlja davati nakon kemoterapije (do 15 mjeseci)



**SLIKA 2.** Ukupno preživljenje za bolesnice visokog rizika (FIGO stadij III suboptimalna citoredukcija i FIGO stadij IV s citoredukcijom)



kemoterapija koja se sastoji od šest ciklusa karboplatina i paklitaksela u trotjednim razmacima. Pojava paklitaksela potkraj 80-ih i početkom 90-ih godina prošlog stoljeća unijela je revoluciju u sustavnu terapiju raka jajnika. Tom kombinacijom može se očekivati postizanje stope odgovora od oko 65%, duljina preživljenja bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival* – PFS) između 16 i 21 mjeseca i ukupno preživljenje od 32 do 57 mjeseci.

Učinkovitost prve linije liječenja raka jajnika kombinacijom paklitaksela i karboplatina pokušala se povećati dodatkom trećeg citostatika. Niti jedan od ispitivanih lijekova (gemcitabin, topotekan, epirubicin) nije značajno pridonio produljenju preživljenja ili PFS-a, a bio je povezan s dodatnom toksičnošću. Uspješan nije bio niti pokušaj zamjene intravenskog puta primjene s intraperitonealnim. Iako intraperitonealna primjena kombinacije paklitaksela i karboplatina produljuje preživljenje u odnosu na i.v. kombinaciju istih citostatika, povezana je sa značajno više hematoloških i nehematoloških nuspojava. Jedina modifikacija standardnog protokola koja pokazuje pozitivne rezultate je tjedna umjesto trotjedne aplikacije paklitaksela.

Najveća očekivanja u smislu poboljšanja prognoze epitelnog raka jajnika usmjerena su na ciljanu terapiju. Dublje poznavanje mehanizma nastanka i razvoja raka jajnika, signalnih putova, regulacije staničnog ciklusa i procesa angiogeneze dovelo je u posljednjih desetak godina do pojave velikog broja molekula, od kojih je većina još uvijek u fazi ispitivanja.

Jedini ciljani lijek koji je do sada dokazao pozitivan učinak u dvije randomizirane studije u prvoj liniji liječenja je bevacizumab. Na temelju rezultata tih dviju studija, bevacizumab je u kombinaciji s kemoterapijom odobren od regulatornih tijela za primjenu u prvolinijskom liječenju epitelnog raka jajnika, raka jajovoda i primarnog raka peritoneuma.

### **Biološka i ciljana terapija**

Epitelni rak jajnika pokazuje visok stupanj kromosomske nestabilnosti. Genske promjene za posljedicu

imaju sposobnost stanice da izbjegne apoptotskim kontrolnim mehanizmima i počne nekontroliranu proliferaciju. Zahvaljujući laboratorijskim metodama otkrivanja promjena na genima, identificirano je 17 tumorskih supresor-gena i 15 onkogeno uključenih u razvoj raka jajnika. Razumijevanje njihove uloge u procesu nastanka epitelnog raka jajnika omogućilo je razvoj brojnih ciljanih lijekova od kojih je većina još uvijek u različitim pretkliničkim ili kliničkim fazama razvoja. Kao potencijalne mete ciljne terapije ističu se EGFR, HER2 i HER3, IGFR-1, c-kit, PI3K, mTOR, PARP, p53, ali i mnogi drugi. Posebno mjesto u ciljanom liječenju raka jajnika imaju lijekovi usmjereni na inhibiciju angiogeneze kao što su bevacizumab, aflibercept, cediranib, pazopanib, sunitinib i drugi.

Angiogeneza je proces stvaranja novih krvnih žila. Taj je proces ključan za rast zloćudnih tumora, osobito nakon što dosegnu veličinu od 1 do 2 mm u promjeru jer tada, da bi dalje rasli, moraju uspostaviti vlastiti krvotok. Dominantni regulator tumorske angiogeneze je vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), jedini angiogeni faktor prisutan u svim fazama rasta tumora. Kontinuirana prisutnost, kao i genetska stabilnost VEGF-a, čine ga pogodnom metom za antitumorsku terapiju.

Kod žena s epitelnim rakom jajnika dokazano je da je pojačana ekspresija VEGF-1 i VEGF-2 u tumoru nezavisni nepovoljni prognostički čimbenik. Među histološkim tipovima, VEGF ekspresija češća je kod seroznih tumora i tumora svijetlih stanica. VEGF se izlučuje u ascites i njegova je koncentracija u malignom ascitesu 50 do 200 puta viša nego u ascitesu nemalignog porijekla. Također, povišene koncentracije VEGF-a u serumu žena oboljelih od raka jajnika koreliraju s lošijom prognozom.

### **Bevacizumab u prvolinijskom liječenju raka jajnika**

Učinkovitost i sigurnost bevacizumaba u prvolinijskom liječenju raka jajnika ispituje se u brojnim studijama, u različitim podskupinama bolesnica i s različitim kemoterapijskim partnerima. Za sada su objavljeni

rezultati dvije velike randomizirane multicentrične studije faze III, pri čemu je bevacizumab dodan standardnoj kombinaciji karboplatina i paklitaksela. Radi se o studijama GOG-218 i ICON7.

GOG-218 studija, u koju je bilo uključeno 1800 bolesnica, pokazala je značajno produljenje PFS-a u skupini bolesnica koje su bevacizumab primale kontinuirano 15 mjeseci, u usporedbi s onima koje su primale samo kemoterapiju (14,1 vs. 10,3 mjeseca) (slika 1). Kada su iz analize učinkovitosti isključene bolesnice kod kojih je progresija određena samo na temelju povišenja vrijednosti markera CA-125 (temeljem zahtjeva regulatornih tijela), medijan PFS-a je iznosio 18 mjeseci u skupini liječenoj kemoterapijom i bevacizumabom tijekom 15 mjeseci vs. 12 mjeseci u skupini liječenoj samo kemoterapijom (HR= 0,645; p<0,001).

Rezultati ICON 7 studije, u koju je uključeno 1520 bolesnica, potvrdili su rezultate GOG-0218 studije: dodatak bevacizumaba standardnoj prvolinijskoj kemoterapiji značajno produljuje preživljenje bez progresije bolesti. PFS je iznosio 17,3 mjeseca u skupini liječenoj kemoterapijom i 19 mjeseci u skupini liječenoj bevacizumabom i kemoterapijom (p= 0,004; HR za 95% interval pouzdanosti: 0,81). Korist od bevacizumaba još je izraženija kod bolesnica s uznapredovalim rakom (FIGO stadij III, s reziduama tumora većim od 1 cm), kakvih je među 1528 uključenih žena bilo 30% (slika 2). Kod njih je medijan PFS-a iznosio 15,9 mjeseci vs. 10,5 mjeseci u skupini liječenoj samo kemoterapijom (p<0,0001; HR za 95% interval pouzdanosti: 0,68).

Zaključak koji su potvrdila ta dva velika randomizirana ispitivanja faze III je da bevacizumab u kombinaciji sa standardnim protokolom s paklitakselom i karboplatinom (tijekom najviše šest ciklusa), a zatim nastavljen samostalno do progresije ili najdulje do 15 mjeseci, produljuje preživljenje bez progresije kod bolesnica s uznapredovalim rakom jajnika i lošom prognozom. Preporučena doza bevacizumaba u liječenju raka jajnika je 15 mg/kg trotjedno, kao i.v. infuzija.