

A decorative border of pink flowers with yellow centers surrounds the central text. The flowers are of various sizes and are arranged in a dense, overlapping pattern.

SEMINAR

**RAK JAJČNIKOV -
POVEZOVANJE STROKE ZA BOLJŠE IZIDE
ZDRAVLJENJA**

elektronski zbornik znanstvenih prispevkov

Ljubljana, 04. december 2025



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Seminar:

Rak jajčnikov - povezovanje stroke za boljše izide zdravljenja

elektronski zbornik znanstvenih prispevkov

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

Recenzija: doc. dr. Gašper Pilko, dr. med.

Organizatorja: doc. dr. Sebastjan Merlo, dr. med. in doc. dr. Nina Kovačević, dr. med.

Vodji seminarja: doc. dr. Sebastjan Merlo, dr. med. in doc. dr. Nina Kovačević, dr. med.

Strokovni odbor: doc. dr. Andraž Dovnik, dr. med., izr. prof. dr. Jure Knez, dr. med., doc. dr. Vid Janša dr. med., Maja Ravnik dr. med.

Izdajatelj: Onkološki inštitut Ljubljana

Ljubljana, december 2025

Publikacija je brezplačno dostopna na spletnih straneh Onkološkega inštituta Ljubljana

<https://www.onko-i.si/publikacije-strokovnih-dogodkov-oi>

Katalogni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani
COBISS.SI-ID 263891459

ISBN 978-961-7248-17-3 (PDF)

AVTORJI (po abecednem redu)

prim. Branko Cvjetičanin, dr. med., UKC Ljubljana

doc. dr. Andraž Dovnik, dr. med., UKC Maribor

Brigita Gregorič, dr. med, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Vid Janša, dr. med., UKC Ljubljana

izr. prof. Jure Knez, dr. med., UKC Maribor

doc. dr. Nina Kovačević, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Sebastjan Merlo, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Maja Ravnik, dr. med., UKC Maribor

dr. Vida Stegel, univ. dipl. biol., Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Erik Škof dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Breda Škrbinc, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

14.00 Uvod

PROGRAM

14.05 IMPLEMENTACIJA ROBOTSKE KIRURGIJE NA OI LJUBLJANA

doc. dr. Sebastjan Merlo, dr. med.

14.20 CENTRALIZIRANA OBRAVNAVA GINEKOLOŠKIH RAKOV – KLJUČEN DEJAVNIK ZA IZBOLJŠANJE PREŽIVETJA BOLNIC

doc. dr. Andraž Dovnik, dr. med.

14.35 LIMFADENEKTOMIJA IN RAK JAJČNIKOV: MED TEORIJO IN KLINIČNO PRAKSO

izr. prof. dr. Jure Knez, dr. med.

14.50 ALI JE TUBEKTOMIJA DOVOLJ PRI PREVENTIVNI GINEKOLOŠKI OPERACIJI

doc. dr. Vid Janša, dr. med., prim. Branko Cvjetičanin, dr. med.

15.05 HIPOESTROGENIZEM PRI BOLNICAH Z RAKOM JAJČNIKOV

doc. dr. Nina Kovačević, dr. med.

15.20 Z BIOMARKERJI USMERJENO ZDRAVLJENJE PRI RAKU JAJČNIKOV

dr. Vida Stegel, univ. dipl. biol.

15.35 PRVA LINIJA ZDRAVLJENJA NAPREDOVALEGA RAKA JAJČNIKOV

Breda Škrbinc, dr. med.

15.50 NIRAPARIB: IZBOR BOLNIC, UČINKOVITOST IN OBVLADOVANJE TOKSIČNOSTI

doc. dr. Erik Škof, dr. med.

16.05 PEMBROLIZUMAB PRI PONAVLJAJOČEM RAKU JAJČNIKOV

Maja Ravnik, dr. med.

16.20 RAK JAJČNIKOV REZISTENTEN NA PLATINO, KAKO NAPREJ?

Brigita Gregorič, dr. med.

16.35 Zaključek

KAZALO

IMPLEMENTACIJA ROBOTSKE KIRURGIJE NA OI LJUBLJANA	7
<i>Sebastjan Merlo</i>	
CENTRALIZIRANA OBRAVNAVA GINEKOLOŠKIH RAKOV – KLJUČEN DEJAVNIK ZA IZBOLJŠANJE PREŽIVETJA BOLNIC	11
<i>Andraž Dovnik</i>	
LIMFADENEKTOMIJA IN RAK JAJČNIKOV: MED TEORIJO IN KLINIČNO PRAKSO	14
<i>Jure Knez</i>	
HIPOESTROGENIZEM PRI BOLNICAH Z RAKOM JAJČNIKOV	17
<i>Nina Kovačević</i>	
PRVA LINIJA ZDRAVLJENJA NAPREDOVALEGA RAKA JAJČNIKOV	20
<i>Breda Škrbinc</i>	
NIRAPARIB: IZBOR BOLNIC, UČINKOVITOST IN OBVLADOVANJE TOKSIČNOSTI	25
<i>Erik Škof</i>	
PEMBROLIZUMAB PRI PONAVLJAJOČEM RAKU JAJČNIKOV	28
<i>Maja Ravnik</i>	
RAK JAJČNIKOV REZISTENTEN NA PLATINO, KAKO NAPREJ?	29
<i>Brigita Gregorič</i>	

UVODNI NAGOVOR

Spoštovane kolegice, spoštovani kolegi,

Raznolikost znanja in izkušenj daje našim seminarjem izjemno vrednost, saj prav vsak prispeva del mozaika, ki je nujno potreben za napredek na področju ginekološke onkologije.

Rak jajčnikov ostaja ena najzahtevnejših malignih bolezni, s katero se srečujemo v klinični praksi. Kljub napredku v diagnostiki in terapiji je bolezen pogosto odkrita pozno, zaradi svoje biološke narave pa zahteva izredno natančno diagnostiko, premišljeno kirurško obravnavo, optimalno izbiro sistemskega zdravljenja in dolgotrajno spremljanje. Zato je razumevanje celotnega spektra izzivov – od preventivnih pristopov, kirurških tehnik, hormonskih posledic, uporabe biomarkerjev, do napredka v imunoterapiji in zdravljenju ponovitev – ključno za učinkovito in varno obravnavo bolnic.

Tokratni program nas vodi skozi različna področja, ki krojijo sodobno obravnavo ginekoloških rakov. Predstavljena so tako najnovejša tehnološka orodja, ki spreminjajo klinično prakso, kot tudi organizacijski vidiki, ki v sodobnem zdravstvenem sistemu postajajo vse pomembnejši. Centralizirana obravnava, jasni diagnostični algoritmi, utemeljene kirurške strategije in izbiranje najprimernejših terapevtskih pristopov so elementi, ki odločilno vplivajo na izid zdravljenja. Hkrati pa ne smemo spregledati širše slike: kakovosti življenja bolnic, obvladovanja posledic zdravljenja ter psihofizične podpore, ki jo te ženske potrebujejo skozi celoten potek bolezni.

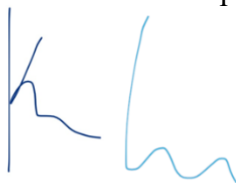
Ključno sporočilo tokratnega seminarja je, da je prihodnost naših bolnic neposredno povezana s kakovostjo sodelovanja med vsemi strokami. Ni več dovolj, da vsak deluje znotraj meja svojega področja; uspešna obravnava ginekoloških rakov zahteva preplet izkušenj, znanstvenih dokazov in individualnih potreb bolnic. Multidisciplinarni pristop ni le dobra praksa – je temelj sodobne onkologije. Veseli nas, da se tudi v Sloveniji v zadnjih letih vse bolj utrjuje sistem, ki spodbuja centralizacijo obravnave, uvajanje presejalnih in preventivnih strategij ter integracijo novih terapevtskih možnosti.

Napredek, ki ga spremljamo v zadnjih letih, temelji na kombinaciji inovacij in poglobljenega razumevanja bolezni. Na eni strani stojijo tehnološke rešitve, ki omogočajo natančnejšo diagnostiko, varnejše kirurške posege in bolj ciljno usmerjene terapije. Na drugi strani pa je zavedanje, da so naši uspehi odvisni tudi od subtilnejših elementov – od tega, da znamo pravočasno prepoznati stranske učinke, obvladovati toksicnost zdravljenja, ovrednotiti vpliv hormonskih sprememb ter pri ponovitvah izbrati najbolj premišljeno terapijo, ki uravnoteži učinkovitost in varnost.

Naj bo seminar posvečen učenju, povezovanju in skupnemu cilju – boljši prihodnosti naših bolnic.

doc.dr. Nina Kovačević, dr.med.

doc.dr. Sebastjan Merlo, dr.med.



IMPLEMENTACIJA ROBOTSKE KIRURGIJE NA OI LJUBLJANA

Sebastjan Merlo

Izveček

V zadnjem desetletju je robotsko asistirana kirurgija (RAS) postala ključna komponenta minimalno invazivne kirurgije v onkologiji, saj ponuja prednosti v natančnosti, ergonomiji in okrevanju pacientov. Implementacija RAS v instituciji s specializirano onkološko dejavnostjo zahteva celovit pristop, ki vključuje strateško načrtovanje infrastrukture, izobraževanje ekip, klinične protokole, upravljanje stroškov in sistem merjenja kakovosti. Ta prispevek povzema proces implementacije robotske kirurgije na Onkološkem inštitutu (OI) Ljubljana, izpostavlja temeljne korake in izzive ter povzema prve izkušnje in potencialne smernice za nadaljnji razvoj programov robotske kirurgije v onkoloških centrih. Ključne teme vključujejo organizacijske priprave, selekcijo primerov, izobraževanje in akreditacijo, varnost pacientov, spremljanje izidov in ekonomske vidike. Na koncu predlagamo okvir za trajnostno integracijo RAS v onkološko obravnavo, ki temelji na mednarodnih izkušnjah in priporočilih.

Ključne besede: ginekologija, onkologija, robotsko asistirana kirurgija, kirurgija, kirurške tehnike

Uvod

Robotsko asistirana kirurgija je v mnogih kirurgijah preoblikovala način dela, pri čemer je še posebej v zadnjih letih opazen porast uporabe v ginekološki, uroginekološki, urološki in abdominalni onkologiji. Prednosti vključujejo visoko resolucijo, 3D vizualizacijo, zamenjavo tresenja rok kirurga z digitalno natančnostjo gibov, izboljšano ergonomijo in možnost izvedbe kompleksnih rekonstrukcij minimalno invazivno. Hkrati pa postopek uvajanja RAS v bolnišnico zahteva strateško zasnovo, saj vključuje visoke začetne investicije, spremembe v organizaciji dela in prilagoditve procesov. Z vidika OI Ljubljana so ključni cilji ohranitev onkološke varnosti, izboljšanje perioperativnih izidov in širjenje dostopa do minimalno invazivnih pristopov brez ogrožanja kakovosti oskrbe.

Metode implementacije — okvirni pristop

Implementacija RAS na OI Ljubljana je bila izvedena kot večstopenjski projekt, sestavljen iz naslednjih elementov: strateška odločitev in analiza potreb, priprava infrastrukture in nabava opreme, oblikovanje multidisciplinarne ekipe, razvoj kliničnih poti in protokolov, izobraževanje in trening kadra, pilotna faza z izborom primernih primerov in sistem za spremljanje rezultatov in kakovosti.

1. Strateška odločitev in analiza potreb

- Ocena kliničnega bremena, potencialnih indikacij in pričakovane letne volumnosti posegov.
- Finančna analiza stroškov in koristi (kapitalni stroški, tekoči stroški pribora, amortizacija, možne prihranke zaradi krajših hospitalizacij).
- Določitev ciljev: katere specialnosti bodo vključene, katere vrste posegov in kriteriji uspeha.

2. Infrastruktura in nabava

- Prilagoditev operacijske dvorane (prostorski zahtevek robotne konzole, dostop za večdisciplinarno ekipo, urniki).
- Načrtovanje logike poteka pacientov (predoperativna priprava, postoperativna nega) in zagotavljanje tehnične podpore.
- Vključitev klavzule za nadgradnje in servis ter pogodbeno urejanje z dobavitelji.

3. Organizacija in multidisciplinarna ekipa

- Vzpostavitev tima, ki vključuje kirurge, anesteziologe, operacijske sestre, biomedicinske inženirje ter upravne strokovnjake.
- Določitev vodje programa, odgovornosti za varnost, protokole in zbiranje podatkov.

4. Usposabljanje in akreditacija

- Program za kirurge: simulacijski trening, opazovanje izkušenih kirurgov v tujih centrih, mentorstvo pri prvih posegih in sistematično beleženje operativnega dnevnika.
- Usposabljanje perioperativnega osebja: set-up, troubleshooting, instrumentacija in postopki za krizne situacije.
- Uporaba strukturiranih učnih poti za skrajšanje krivulje učenja in zmanjšanje variabilnosti v izidih.

Klinični protokoli in selekcija pacientov

Pri uvajanju je bila strategija konservativna: najprej selekcija bolnikov z nižjim kirurškim tveganjem in primerih, kjer je pričakovani terapevtski učinek minimalno invazivnega pristopa jasn (npr. radikalne histerektomije za izbrane primere, prostatektomije, nekatere resekcije ledvic). Postopoma se je razširila spektralnost posegov z merjenjem varnosti in učinkovitosti. Ključno je bilo določiti jasne inkluzijske in ekskluzijske kriterije, protokole za prehod na konvencionalne metode in jasne merilne točke (operativni čas, izguba krvi, konverzija, zapleti, dolžina hospitalizacije, kratkoročni onkološki izidi).

Organizacijski in vedenjski izzivi

Literatura opozarja, da je implementacija RAS več kot le tehnični projekt - gre za spremembo sistemskih procesov, vedenja in kulturnih vzorcev v bolnišnici. Med najpogostejšimi ovirami so visoki začetni stroški, potreba po reorganizaciji operacijskih terminov, prepričevanje uprave in deležnikov o dolgoročnih koristih, vprašanja medicinsko-pravne odgovornosti in potreba po vzpostavitvi kontinuiranega usposabljanja. Hkrati pa so ključni elementi, ki olajšajo

implementacijo: jasno vodstvo, pilotni projekti, partnerske pogodbe z dobavitelji za izobraževanje, merjenje izidov in vnaprej določeni KPI-ji.

Perioperativni in onkološki izidi

Meta-analize in sistematski pregledi kažejo, da RAS v primerjavi z laparotomijo pogosto prinaša manjšnje intraoperativne izgube krvi, krajše hospitalizacije in nižjo stopnjo perioperativnih zapletov, pri čemer so onkološki izidi (pri primerjalnih skupinah) v večini študij podobni. Pri raku jajčnikov so podatki o uporabi RAS za primarni radikalni poseg omejeni, vendar se pojavljajo dokazi o varni uporabi pri izbranih primerih ter pri intervalnem debulkingu in ponovljenih posegih, kadar je selekcija pacientov ustrezna. Pomembno je poudariti, da kakovost izvajanja in izidov močno korelira s količino izkušenj centra in kirurga — centralizacija primerov in standardizacija oskrbe povečata verjetnost dobrih izidov.

Ekonomika in trajnost

Ekonomski modeli kažejo, da so začetni stroški za nabavo in vzdrževanje robotskih sistemov visoki, vendar se lahko pri večjih volumnostih in z optimizacijo poteka dela nekaj stroškov nadoknadi z manjšimi hospitalizacijami, hitrejšim okrevanjem in potencialno zmanjšanim številom zapletov. Pri načrtovanju programa je priporočljivo izvesti večscenarijske finančne analize, vključno s stroški amortizacije, porabnimi materiali, izobraževanja in vzdrževanja, ter spremljati realne KPI-je za prilagoditve. Prav tako je pomembno preučiti možnosti sodelovanja z drugimi centri, deljeni programi in javno-zasebna partnerstva za optimizacijo izkoriščenosti opreme.

Primer OI Ljubljana

Onkološki inštitut Ljubljana je leta 2025 izvedel prve robotsko asistiranje operacije, kar predstavlja pomemben mejnik za onkološko kirurško oskrbo v Sloveniji; poročila o prvih posegih izpostavljajo dobro pripravo, varnost in hitro okrevanje pacientov. Te začetne izkušnje potrjujejo, da je skrbno načrtovana implementacija, ki vključuje trening ekip in pilotno uvajanje primerov, primeren pristop za specializirane onkološke centre. Dolgoročno bo nujno sistematično zbiranje podatkov in vpeljava registerskega spremljanja izidov, da bo možno objektivno ovrednotiti vpliv RAS na onkološke in funkcionalne rezultate v slovenskem okolju.

Priporočila za trajnostno integracijo

Na podlagi literature in praktičnih izkušenj predlagamo naslednje ključne elemente za trajnostno integracijo RAS v onkološki center:

- Vzpostavitev multidisciplinarnega vodstva in jasnih KPI-jev.
- Programirano usposabljanje in mentoring z obveznim beleženjem operativnih logov.
- Selektivna ekspanzija indikacij glede na izkušnje in zbiranje kakovostnih podatkov o varnosti in onkoloških izidih.

- Ekonomska analiza, optimizacija urnikov in iskanje rešitev za povečanje izkoriščenosti aparature.
- Vključevanje programa v mrežo nacionalne in mednarodne izmenjave izkušenj in sodelovanja pri kliničnih raziskavah.

Zaključek

Robotska kirurgija predstavlja pomembno priložnost za dvig kakovosti kirurške obravnave bolnikov z malignimi obolenji. Njena uspešna implementacija na Onkološkem inštitutu Ljubljana je možna z doslednim strateškim načrtovanjem, ustreznim izobraževanjem, multidisciplinarnim sodelovanjem in sistematičnim spremljanjem izidov. Pri tem je ključna zavezanost k ohranitvi onkološke varnosti ter racionalni ekonomski rabi virov. Nadaljnje raziskave in regijski registri bodo pomembni za dolgoročno oceno učinka RAS na preživetje in kakovost življenja bolnic in bolnikov.

Literatura

1. Lawrie L, Gillies K, Duncan E, Davies L, Beard D, Campbell MK. Barriers and enablers to the effective implementation of robotic assisted surgery. *PLoS One*. 2022;17(8):e0273696.
2. Tang Q, Liu W, Jiang D, Tang J, Zhou Q, Zhang J. Perioperative and Survival Outcomes of Robotic-Assisted Surgery, Comparison with Laparoscopy and Laparotomy, for Ovarian Cancer: A Network Meta-Analysis. *J Oncol*. 2022;2022:2084774.
3. Shi C, Gao Y, Yang Y, Zhang L, Yu J, Zhang T. Comparison of efficacy of robotic surgery, laparoscopy, and laparotomy in the treatment of ovarian cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2019 Sep 13;17(1):162.
4. Gallotta V, Jeong SY, Conte C, et al. Minimally invasive surgical staging for early stage ovarian cancer: a long-term follow up. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(7):1698–1704.

CENTRALIZIRANA OBRAVNAVA GINEKOLOŠKIH RAKOV – KLJUČEN DEJAVNIK ZA IZBOLJŠANJE PREŽIVETJA BOLNIC

Andraž Dovnik

Izveček

Centralizacija obravnave ginekoloških rakov je povezana z večjo natančnostjo predoperativne diagnostike ter manjšo pojavnostjo medoperativnih in pooperativnih zapletov. Rezultati raziskav nakazujejo na boljše preživetje bolnic z ginekološkimi raki, ki so obravnavane v subspecializiranih bolnišnicah, najbolj izrazita razlika je pri raku jajčnikov.

Ključne besede: centralizacija, ginekologija

Uvod

Centralizacija obravnave ginekoloških rakov je povezana z natančnejšo predoperativno diagnostiko v smislu natančnejše histopatološke diagnostike ter natančnejše ultrazvočne preiskave. Prednosti so vidne tudi pri operativnem zdravljenju saj je centralizacija povezana z natančnejšim kirurškim stagingom, manjšim odstotkom medoperativnih in pooperativnih zapletov. Centralizacija je povezana tudi s primernejšo izbiro adjuvantnega zdravljenja ter bolj doslednim upoštevanjem mednarodnih smernic. V Sloveniji je obravnavna ginekoloških rakov v domeni dveh konzilijev za ginekološko onkologijo in sicer v Ljubljani in v Mariboru. Dokumentacija bolnic je predstavljena na enem izmed dveh konzilijev, podatki iz Registra raka pa kažejo, da je operativno zdravljenje predvsem raka endometrija razpršeno med sekundarnimi in terciarnimi ustanovami.

Diagnostika pred zdravljenjem

Diagnostika ginekoloških tumorjev v specializiranih ginekološko onkoloških centrih je povezana z natančnejšo histopatološko diagnostiko ter natančnejšo predoperativno slikovno diagnostiko. Za primer vzemimo rak endometrija, katerega zdravljenje je odvisno od kombinacije klasičnih histopatoloških dejavnikov kot so, histopatološki podtip, globina invazije v miometrij, limfovaskulatne invazije ter gradusa tumorja na eni ter molekularnih značilnosti tumorja na drugi strani. Z retrospektivnimi raziskavami so ugotovili, da pride največkrat do napak v histopatološkem podtipu, določitvi gradusa tumorja ter globine miometrijske invazije. Do napak v histopatološki diagnozi lahko pride tudi pri diagnostiki tumorjev jajčnika. Največkrat gre za mejno maligne tumorje, ki so bili diagnosticirani kot rak jajčnika ali pa gre za metastazo tumorjev drugih organskih sistemov v jajčnik. V takšnih primerih je adjuvantno zdravljenje, ki se ga določi na multidisciplinarnih konzilijih napačno.

Smiselna je tudi centralizacija slikovne diagnostike pelvičnih tumorjev v specializiranih centrih. V predoperativni diagnostiki raka endometrija lahko za oceno lokalne razširjenosti tumorja uporabimo transvaginalni ultrazvok ter magnetno resonanco male medenice. Številne raziskave so potrdile, da je transvaginalni ultrazvok enako zanesljiv pri oceni globine miometrijske invazije ter invazije v stromo materničnega vratu kot magnetna resonanca male medenice. V kolikor se ultrazvok izvede s strani ekspertnega ultrazvočista je bilo z raziskavami potrjeno večje ujemanje s končno histopatološko diagnozo v primerjavi z ultrazvokom, ki ga izvede splošni ginekolog.

Centralizacija zdravljenja

Centralizacija operativnega zdravljenja je povezana z natančnejšim kirurškim stagingom, pogostejšo uporabo minimalno invazivnih tehnik ter manjšo pojavnostjo medoperativnih in pooperativnih zapletov. V Sloveniji je operativno zdravljenje raka endometrija razpršeno med sekundarnimi in terciarnimi centri. Podatki iz leta 2021 nakazujejo, da je približno ena tretjina bolnic zdravljenih primarno z operacijo v sekundarnem centru. V literaturi najdemo več raziskav, kjer so primerjali izide operativnega zdravljenja raka endometrija med ginekološkimi onkologi ter splošnimi ginekologi. Tudi v tujini je zdravljenje teh rakov razpršeno. Podatki iz Združenih Držav ter Združenega Kraljestva nakazujejo, da le okoli 50 % teh bolnic operativno zdravijo ginekološki onkologi. Več raziskav je potrdilo, da je obravnava s strani ginekoloških onkologov povezana z natančnejšim stagingom, na drugi strani pa so si podatki glede vpliva mesta zdravljenja na preživetje nasprotujoči. Ob tem je operativno zdravljenje s strani ginekoloških onkologov povezano s krajšim operativnim časom ter manjšo pojavnostjo medoperativnih in pooperativnih zapletov.

Operacije napredovalih tumorjev s strani specializiranih ginekoloških onkologov je povezano z višjimi ravnmi popolnih resekcij, pomemben aspekt kirurškega zdravljenja ginekoloških rakov pa je tudi tehnika biopsije varovalne bezgavke. Ta tehnika je pomembna pri stagingu zgodnjega raka endometrija ter raka materničnega vratu. Centralizacija teh posegov je povezana z višjo stopnjo unilateralnih in bilateralnih detekcij varovalne bezgavke.

Vpliv centralizacije zdravljenja na preživetje bolnic

Največja meta-analiza, ki je obravnavala vpliv centralizacije zdravljenja ginekoloških rakov na preživetje bolnic je zajemala pet retrospektivnih raziskav z več kot 50.000 vključenimi bolnicami. Izsledki te meta-analize so prikazali, so je preživetje bolnic v ustanovah, ki imajo zaposlene subspecialiste ginekološke onkologije višje v primerjavi s splošnimi bolnišnicami. Razlika v celokupnem preživetju je bila najbolj izrazita pri raku jajčnikov.

Zaključek

Centralizacija obravnave ginekoloških tumorjev je povezana s številnimi ugodnimi vplivi na kakovost obravnave ter tudi na preživetje bolnic. Boljše preživetje je posledica kombinacije dejavnikov od natančnejše predoperativne diagnostike, bolj kakovostnega kirurškega zdravljenja ter primernejše izbire adjuvantnega zdravljenja.

Literatura

1. Mandato VD, Palicelli A, Torricelli F, Mastrofilippo V, Leone C, Dicarlo V, Tafuni A, Santandrea G, Annunziata G, Generali M, Pirillo D, Ciarlini G, Aguzzoli L. Should Endometrial Cancer Treatment Be Centralized? *Biology (Basel)*. 2022 May 18;11(5):768.
2. Concin N, Planchamp F, Abu-Rustum NR, Ataseven B, Cibula D, Fagotti A, Fotopoulou C, Knapp P, Marth C, Morice P, Querleu D, Sehouli J, Stepanyan A, Taskiran C, Vergote I, Wimberger P, Zapardiel I, Persson J. European Society of Gynaecological Oncology quality indicators for the surgical treatment of endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Dec;31(12):1508-1529.
3. Fotopoulou C, Concin N, Planchamp F, Morice P, Vergote I, du Bois A, Querleu D. Quality indicators for advanced ovarian cancer surgery from the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO): 2020 update. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Apr;30(4):436-440.
4. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, Fischerová D, Jahnn-Kuch D, Joly F, Kohler C, Lax S, Lorusso D, Mahantshetty U, Mathevet P, Naik R, Nout RA, Oaknin A, Peccatori F, Persson J, Querleu D, Bernabé SR, Schmid MP, Stepanyan A, Svintsitskyi V, Tamussino K, Zapardiel I, Lindegaard J. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023. *Int J Gynecol Cancer*. 2023 May 1;33(5):649-666.
5. Concin N, Creutzberg CL, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann JA, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Fotopoulou C, González-Martín A, Lax SF, Lorusso D, Marth C, Morice P, Nout RA, O'Donnell DE, Querleu D, Raspollini MR, Sehouli J, Sturdza AE, Taylor A, Westermann AM, Wimberger P, Colombo N, Planchamp F, Matias-Guiu X. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Virchows Arch*. 2021 Feb;478(2):153-190.
6. Woo YL, Kyrgiou M, Bryant A, Everett T, Dickinson HO. Centralisation of services for gynaecological cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;2012(3):CD007945. doi: 10.1002/14651858.CD007945.pub2. PMID: 22419327; PMCID: PMC4020155.

LIMFADENEKTOMIJA IN RAK JAJČNIKOV: MED TEORIJO IN KLINIČNO PRAKSO

Jure Knez

Izveček

Limfadenektomija je standarden kirurški postopek v procesu zdravljenju bolnic z epitelijem rakom jajčnikov, predvsem kot del zamejitvene operacije in natančnega določanja stadija bolezni. V zadnjem desetletju so številne retrospektivne in prospektivne raziskave pomembno prispevale k boljšemu razumevanju njenega dejanskega kliničnega pomena. Namen prispevka je kritično ovrednotiti vlogo sistematske pelvične in paraaortne limfadenektomije v zgodnjem in napredovalem stadiju raka jajčnikov ter osvetliti vpliv histološkega podtipa na tveganje za metastaze v bezgavkah. Poseben poudarek je namenjen terapevtski vrednosti limfadenektomije, njeni povezanosti s preživetjem ter tveganju za perioperativne zaplete. Na osnovi razpoložljivih dokazov limfadenektomija ohranja prognostično vrednost v zgodnjem stadiju bolezni, medtem ko terapevtske koristi, zlasti v napredovalem stadiju ob klinično negativnih bezgavkah, niso bile dokazane.

KLJUČNE BESEDE: rak jajčnikov; limfadenektomija; kirurško zdravljenje;

Uvod

Kirurško zdravljenje je danes kljub napredku sistemske terapije osnova obravnave bolnic z epitelijem rakom jajčnikov. Poleg citoredukcije ima pomembno vlogo tudi natančna določitev stadija bolezni, saj ta neposredno vpliva na prognozo in odločanje o dopolnilnem zdravljenju. Limfadenektomija (LND) je del standardne zamejitvene operacije, vendar se njena vloga v zadnjih letih vse bolj presoja v luči novih kliničnih dokazov in večje osredotočenosti na zmanjševanje obolevnosti.

Razlogi za limfadenektomijo

Glavni namen limfadenektomije je ugotavljanje prisotnosti metastaz v bezgavkah in s tem postavitve stadija bolezni. Incidenca zasevkov v bezgavkah je odvisna od stadija bolezni, histološkega podtipa in diferenciacije tumorja. Dolgo je prevladovalo prepričanje, da ima sistematska LND tudi terapevtski učinek, vendar sodobni podatki tega ne potrjujejo enoznačno.

Limfadenektomija v zgodnjem stadiju raka jajčnikov

Pri klinično zgodnjem raku jajčnikov (FIGO I–II) je limfadenektomija del standardnega kirurškega staginga. Analiza bolnic, ki so bile podvržene popolni zamejitveni operaciji, je pokazala, da je incidenca pozitivnih bezgavk bistveno višja ob sistematski limfadenektomiji v primerjavi z vzorčenjem (»sampling«), kar potrjuje pomen obsega posega za natančnost.

Histološki podtip tumorja ima ključno vlogo pri tveganju za metastaze v bezgavkah. Pri endometrioidnih in mucinoznih tumorjih nizkega gradusa v stadijih I–II je incidenca zasevkov v bezgavkah izjemno nizka ali nična, medtem ko je pri seroznih tumorjih nizkega gradusa bistveno višja, tudi v zgodnjih stadijih bolezni. Ti podatki postavljajo pod vprašaj rutinsko izvajanje sistematske limfadenektomije pri vseh bolnicah v zgodnjem stadiju.

Terapevtska vrednost limfadenektomije v zgodnjem stadiju

Retrospektivne analize niso pokazale izboljšanja celokupnega preživetja (OS) ali preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) pri bolnicah z zgodnjim stadijem raka jajčnikov, ki so imele opravljeno limfadenektomijo ob slikovno negativnih bezgavkah in prejele ustrezno dopolnilno zdravljenje. Nasprotno, limfadenektomija je bila povezana z večjo pojavnostjo perioperativnih zapletov.

Ponovna operacija z namenom postavitve stadija

Ponovna operacija z namenom postavitve stadija predstavlja pomembno klinično dilemo. Čeprav je sistematska limfadenektomija del standardnega zamejitvenega posega, je raven dokazov, ki kaže na njeno dobrobit za dolgoročni izid zdravljenja, nizka. V primerih, ko dodatni kirurški poseg ne vpliva na nadaljnji terapevtski pristop, je opustitev limfadenektomije sprejemljiva možnost.

Limfadenektomija v napredovalem stadiju

V napredovalem stadiju raka jajčnikov (FIGO IIB–IV) je najpomembnejši prognostični dejavnik popolna citoredukcija (R0). Randomizirana raziskava LION je pokazala, da sistematska pelvična in paraaortna limfadenektomija pri bolnicah s klinično in slikovno negativnimi bezgavkami ne izboljša OS ali PFS, temveč pomembno poveča pogostnost pooperativnih zapletov. Podobne ugotovitve veljajo tudi za druge histološke podtipе raka jajčnika po doseženi popolni resekciji.

Zaključek

Limfadenektomija ima pomembno prognostično vlogo pri klinično zgodnjem raku jajčnikov, vendar njena terapevtska vrednost v vseh kliničnih situacijah ni dokazana. V napredovalem stadiju ob klinično negativnih bezgavkah sistematska limfadenektomija ne prinaša koristi glede preživetja in povečuje tveganje za zaplete. Individualiziran pristop, ki upošteva histološki podtip, stadij bolezni in vpliv na nadaljnje zdravljenje, je ključen za sodobno obravnavo bolnic z rakom jajčnikov.

Literatura

1. Powless CA, Aletti GD, Bakkum-Gamez JN et al. L Risk factors for lymph node metastasis in apparent early-stage epithelial ovarian cancer: implications for surgical staging. *Gynecol Oncol* 2011; 122 (3): 536-40.
2. Kleppe M, Wang T, Van Gorp T et al. Lymph node metastasis in stages I and II ovarian cancer: a review. *Gynecol Oncol* 2011; 123 (3): 610-4.

3. Heitz F, Harter P, Ataseven B S et al. Stage- and Histologic Subtype-Dependent Frequency of Lymph Node Metastases in Patients with Epithelial Ovarian Cancer Undergoing Systematic Pelvic and Paraaortic Lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol* 2018; 25 (7): 2053-9.
4. Minig L, Heitz F, Cibula D et al. Patterns of Lymph Node Metastases in Apparent Stage I Low-Grade Epithelial Ovarian Cancer: A Multicenter Study. *Ann Surg Oncol* 2017; 24 (9): 2720-6.
5. Deng T, Huang Q, Wan T et al. The impact of lymph node dissection on survival in patients with clinical early-stage ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2021; 32 (3): e40.
6. Harter P, Sehouli J, Lorusso et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med* 2019; 380 (9): 822-32.
7. Nasioudis D, Latif NA, Haggerty et al. Outcomes of comprehensive lymphadenectomy for patients with advanced stage ovarian carcinoma and rare histologic subtypes. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31 (8): 1132-6.

HIPOESTROGENIZEM PRI BOLNICAH Z RAKOM JAJČNIKOV

Nina Kovačević

Izvleček

Hipoestrogenizem pri bolnicah z rakom jajčnikov je pogost in klinično pomemben pojav, predvsem zaradi kombinacije kirurške odstranitve jajčnikov (bilateralna ovariectomija), gonadotoksičnih učinkov kemoterapije in hormonskih sprememb povezanih z onkološkim zdravljenjem. Ta nenaden prehod v menopavzo pogosto povzroči intenzivne vazomotorne simptome (vročinski oblivi, nočno potenje), urogenitalno atrofijo, suhost sluznic, disparevnijo, pogoste uro-genitalne okužbe, motnje spanja, zmanjšano kostno gostoto in pospešeno osteopenijo ali osteoporozo. Poleg telesnih simptomov je prisoten tudi psihosocialni stres — vpliv na samopodobo, spolno funkcijo, kakovost življenja in partnerske odnose. Zaradi tehtanja koristi in tveganj zdravljenja je individualiziran pristop nujen. Pri nekaterih bolnicah kjer je rak hormonsko neodvisen je možna hormonska nadomestna terapija (HNT), ki lahko učinkovito lajšala vazomotorne simptome, izboljša težave z genitourinarno atrofijo ter pripomore k ohranjanju kostne mase. Epidemiološki podatki in nekatere kohortne študije kažejo, da HNT po zdravljenju epiteljskega raka jajčnikov ne poveča tveganja za ponovitev bolezni in morda celo ugodno vpliva na celokupno preživetje. Pri bolnicah, kjer HNT ni priporočljiva, so na voljo nehormonske farmakološke možnosti (npr. SSRI/SNRI za vazomotorne simptome, vaginalni lubrikanti ali vlažilci, bisfosfonati ali denosumab za osteopenijo) ter nefarmakološki ukrepi kot so redna telesna aktivnost, akupunktura, vedenjsko-kognitivne metode, spremembe življenjskega sloga in psihoseksualna podpora. Celostno obravnavanje hipoestrogenizma po zdravljenju raka jajčnikov tako zahteva multidisciplinarni pristop, ki upošteva onkološko varnost, individualne želje bolnic in kakovost življenja.

Ključne besede: rak jajčnikov, hipoestrogenizem, genitourinarni sindrom, menopavza, ginekologija

Uvod

Hipoestrogenizem je pri bolnicah z rakom jajčnikov pogost in klinično pomemben pojav, ki bistveno vpliva na njihovo kakovost življenja. Epitelni rak jajčnikov je praviloma diagnosticiran v poznejšem življenjskem obdobju, ko je endogena produkcija estrogenov že zmanjšana. Pri mlajših bolnicah pa zdravljenje pogosto vodi v prezgodnjo izgubo hormonske funkcije jajčnikov. Kirurška odstranitev jajčnikov (ooforektomija), ki je standardni del primarnega zdravljenja, povzroči nenaden in izrazit padec estrogenov, kar vodi v t. i. kirurško menopavzo. Kemoterapija, zlasti na osnovi alkilirajočih učinkovin, lahko dodatno poškoduje ovarijsko rezervo in povzroči

trajno ali dolgotrajno insuficienco jajčnikov. Nekatere sodobne tarčne terapije ter imunski modulatorji lahko prav tako vplivajo na hormonsko ravnovesje.

Hipoestrogenizem

Hipoestrogenizem se klinično manifestira s širokim spektrom simptomov. Vazomotorni simptomi (vročinski oblivi, nočno potenje) pomembno vplivajo na delovno sposobnost, koncentracijo in spanec. Urogenitalni simptomi – suhost, disparevnija, ponavljajoče se okužbe sečil – so posledica atrofičnih sprememb sluznic, ki so pri onkoloških bolnicah pogosto še izrazitejše zaradi kemoterapije ali predhodnega obsevanja. Dolgoročne posledice vključujejo pospešeno izgubo kostne mase in povečano tveganje za osteoporozo ter kardiovaskularne spremembe, ki lahko prispevajo k večjemu tveganju srčno-žilnih zapletov. Nezanemarljiv je tudi psihološki vpliv, saj simptomi pomembno vplivajo na spolnost, samopodobo in partnerske odnose.

Možnosti zdravljenja so raznolike in morajo biti individualno prilagojene.

1. Hormonsko zdravljenje

Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) je pri določenih bolnicah lahko varna in učinkovita možnost, zlasti pri tistih z ne-endokrino odvisnimi histološkimi podtipi raka jajčnikov, kot je serozni karcinom visokega gradusa. Dokazi nakazujejo, da HNZ pri teh bolnicah ne poveča tveganja za ponovitev bolezni. Sistemka terapija z estrogeni, z ali brez progestagena, učinkovito lajša vazomotorne simptome, izboljšuje spanje, razpoloženje in preprečuje kostno izgubo. Lokalni vaginalni estrogeni so varna izbira, saj je sistemska absorpcija minimalna. Učinkoviti so pri zdravljenju suhosti nožnice, bolečin pri spolnih odnosih in ponavljajočih se uro-genitalnih okužb, kar pomembno izboljša kakovost življenja.

2. Nehormonske farmakološke možnosti

Pri bolnicah, pri katerih hormonska terapija ni priporočljiva ali je neželena, so na voljo učinkovite nehormonske terapije:

- **SSRI in SNRI** (npr. venlafaksin, paroksetin) za zmanjšanje vazomotornih simptomov.
- **Gabapentin** ali **klonidin** kot alternativa pri motnjah termoregulacije.
- **Vaginalni vlažilci in lubrikanti**, vključno s hialuronsko kislino, za lajšanje atrofije.
- **Zdravljenje osteoporoze** z bisfosfonati ali denosumabom pri visoko ogroženih bolnicah.

3. Nefarmakološki ukrepi

Ti vključujejo celosten pristop k obvladovanju simptomov:

- redna telesna aktivnost,
- akupunktura,
- vedenjsko-kognitivne tehnike za obvladovanje vročinskih oblivov,
- izogibanje sprožilcem (alkohol, kofein, začinjena hrana),
- uravnavanje telesne teže,

- psihoseksualno svetovanje in podpora parom.

Nefarmakološki pristopi so varni in pogosto dopolnjujejo farmakološke terapije, hkrati pa krepijo občutek nadzora in dobrobiti bolnic.

Zaključek

Upravljanje hipoestrogenizma pri bolnicah z rakom jajčnikov zahteva občutljivo ravnovesje med onkološko varnostjo in učinkovitim obvladovanjem simptomov. Sodobni dokazi podpirajo individualiziran pristop, ki vključuje kombinacijo hormonskih in nehormonskih terapevtskih strategij ter celostno podporo. Z multidisciplinarnim sodelovanjem je mogoče pomembno izboljšati kakovost življenja teh bolnic med zdravljenjem in v obdobju preživetja.

Literatura

1. Nasiadka-Konieczna A, Szymanski M, Grodecka-Gałęczka M, et al. Hormone replacement therapy after epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2015;137(3):651–657.
2. Koshiyama M, Hirasawa A, Yaegashi N. Diagnosis and treatment for ovarian cancer in the next decade. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;46(10):1635–1648.
3. Lampejo O, Haldar K, Kelsey A, et al. Impact of post-operative hormone replacement therapy on life quality and prognosis in patients with ovarian malignancy. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(5):789–795.
4. Moore HC, Nagle CM, Bain CJ, et al. Premature menopause after bilateral oophorectomy and risk of cardiovascular disease: a population-based study. *Menopause.* 2022;29(4):413–421.
5. Bazed-S S, Petersen LK, Larsen MD, et al. Vaginal DHEA for genitourinary atrophy in post-oophorectomy women: a randomized pilot study. *Menopause.* 2023;30(2):185–193.
6. Smith IE, Taylor W, Blamey RW, et al. SSRI therapy for hot flushes in menopausal women after cancer treatment: a randomized double-blind study. *J Clin Oncol.* 2024;42(7):754–761.
7. Johansson H, Larsson I, Altman D. Non-hormonal interventions for menopausal symptoms in cancer survivors: a comprehensive review. *Support Care Cancer.* 2022;30(9):6481–6493.

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 napredovalim 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 napredovalim 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 napredovalim 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 napredovalim 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 napredovalim 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 napredovalim 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. Clamp 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 IIIIV 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.

NIRAPARIB: IZBOR BOLNIC, UČINKOVITOST IN OBVLADOVANJE TOKSIČNOSTI

Erik Škof

Izveček

Zdravilo niraparib je zaviralec PARP, ki predstavlja del standardnega zdravljenja raka jajčnikov v 1. liniji ali ob ponovitvi bolezni, kot samostojno vzdrževalno zdravljenje, po odgovoru na zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine. Verjetnost odgovora zdravljenje z niraparibom je največja, če gre v tumorju za mutacijo v genih BRCA1/2 ali okvaro homologne rekombinacije (HRD pozitiven karcinom). V Evropi je niraparib indiciran ne glede na status BRCA ali HRD. V Sloveniji uporabljamo niraparib od leta 2021. Naše izkušnje z učinkovitostjo in neželenimi učinki nirapariba so v skladu z rezultati raziskav PRIMA in NOVA, na osnovi katerih je bilo zdravilo odobreno.

Ključne besede: niraparib, zaviralec PARP, rak jajčnikov, BRCA, HRD

Uvod

Rak jajčnikov je bolezen z najslabšo prognozo med ginekološkimi raki. Kljub dobri občutljivosti na preparate platine, se bolezen pogosto ponovi. Do leta 2019 smo imeli na voljo kot vzdrževalno zdravljenje (po operaciji in kemoterapiji) zdravilo bevacizumab, ki smo ga uporabljali pri vseh bolnicah z napredovalo boleznijo (stadij FIGO III,IV), ne glede na histološke ali molekularne lastnosti raka jajčnikov. Kljub vzdrževalnemu zdravljenju z bevacizumabom je bil čas do ponovitve bolezni 10-18 mesecev, 70% bolnic je imelo ponovitev bolezni po 3 letih, 5-letno preživetje je bilo le okoli 40%, celokupno preživetje le 40 mesecev.

Niraparib

Zdravilo niraparib je pokazalo učinkovitost v vzdrževalnem zdravljenju napredovalega raka jajčnikov (po operaciji in kemoterapiji) v klinični raziskavi PRIMA. Že pred tem se je niraparib izkazal za učinkovitega pri zdravljenju ponovitve bolezni (po odgovoru na kemoterapijo s platino) v klinični raziskavi NOVA. Niraparib spada v skupino zaviralcev PARP (poli-ADP riboza polimeraza), ki preprečujejo popravljanje napak DNA v tumorju. Izkazali so se za zelo učinkovite pri okvari homologne rekombinacije (HRD pozitiven karcinom). Le-ta je prisotna pri 50% bolnic z rakom jajčnikov – lahko je posledica okvare v genih *BRCA1/2* ali zaradi drugih razlogov, katerim je skupna genetska nestabilnost tumorja. V raziskavi PRIMA je bil niraparib bolj učinkovit kot placebo ne glede na status HRD – značilno je podaljšal preživetje brez ponovitve bolezni (14 mesecev proti 8 mesecev, $p<0.001$) v primerjavi s placebom. V primeru HRD pozitivnega karcinoma je bil učinek še boljši (22 mesecev proti 10 mesecev, $p<0.001$). Na osnovi rezultatov raziskave PRIMA je bil niraparib leta 2020 odobren s strani evropske agencije za

zdravila (EMA) za vzdrževalno zdravljenje napredovalega raka jajčnikov ne glede na status BRCA ali HRD.

V Sloveniji smo leta 2019 pričeli s testiranjem mutacije v genih *BRCA1/2* iz tumorja – za namen zdravljenja. Poleg tega smo vsem bolnicam že ob diagnozi predlagali tudi onkološko genetsko svetovanje in testiranje na morebitno zarodno mutacijo *BRCA1/2* iz krvi. Rezultat genetskega testiranja iz krvi je pomemben za opredelitev vrste mutacije v genih *BRCA1/2* (zarodna ali somatska) – to ni pomembno za zdravljenje bolnic, ampak za njihove svojce. Leta 2023 smo na Onkološkem inštitutu Ljubljana uvedli HRD testiranje iz tumorja, ki poleg *BRCA1/2* genov (prisotni v 25%) odkrije tudi druge razloge za HRD, ki je prisotna pri 50% bolnic.

Zdravilo niraparib imamo v Sloveniji na voljo od aprila 2021. Uporabljamo ga kot vzdrževalno zdravljenje v prvi liniji (po operaciji in kemoterapiji) ali kot vzdrževalno zdravljenje pri ponovitvi bolezni (po odgovoru na kemoterapijo s platino), ne glede na status BRCA ali HRD.

Leta 2022 smo opravili prvo analizo naših izkušenj z niraparibom pri 101 bolnici. Od tega je 43 bolnic prejelo niraparib v 1. liniji, preostale so prejemale niraparib v sklopu zdravljenja ponovitve bolezni. V času analize je bil mediani čas zdravljenja je bil 4.5 mesece (1-15 mesecev), 50 bolnic je bilo še na terapiji, 51 bolnic je zaključilo zdravljenje. Mediana starost bolnic je bila 69 let (38-87let). Zaradi kratkega časa sledenja analiza učinkovitosti zdravljenja ni bila opravljena, smo pa pridobili izkušnje glede neželenih učinkov zdravljenja z niraparibom: skupaj je imelo 45% bolnic neželeni učinke (vse stopnje), resne neželene učinke (stopnje 3 ali 4) je imelo 20% bolnic (9% anemija, 4% trombopenija, 4% anemija in trombopenija, 2% COVID-19, 1% anemija in CVI). Neželeni učinki so bili pričakovani v skladu z rezultati raziskave PRIMA na osnovi katere je bil niraparib odobren.

V Letu 2024 so bili objavljeni končni rezultati celokupnega preživetja bolnic, ki so bile vključene v raziskavo PRIMA. Rezultati so pokazali, da ni bilo značilnih razlik v celokupnem preživetju bolnic, ki so bile zdravljene z niraparibom ali placebom. Na osnovi tega je ameriška agencija za zdravila (FDA) pred kratkim omejila indikacijo za niraparib v 1. liniji na HRD pozitivne karcinome. Evropska agencija za zdravila (EMA) pa zaenkrat indikacije ni spremenila, tako da v Evropi ostaja indikacija za niraparib v 1. liniji zdravljenja za vse bolnice, ne glede na status BRCA ali HRD.

Zaključek

- Zdravilo niraparib je del standardnega vzdrževalnega zdravljenja bolnic z napredovalim rakom jajčnikov (v 1. liniji ali ob ponovitvi bolezni), po odgovoru na zdravljenje na kemoterapijo s platino. V Evropi je indiciran ne glede na status HRD, medtem ko je v ZDA indikacija omejena le na HRD pozitivne tumorje.
- Status BRCA/HRD je pomemben biooznačevalec za napoved ugodnega odgovora na zdravljenje z zaviralci PARP.
- Določanje statusa BRCA/HRD iz tumorja je del standardnega patohistološkega izvida pri bolnicah z rakom jajčnikov.
- Toksični profil nirapariba (hematotoksičnost) je pričakovan in obvladljiv.

Literatura

1. 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: 2317-28. DOI:10.1200/JCO.19.01009.
2. Gonzales-Martin A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2391-402. DOI: 10.1056/NEJMoa1910962.
3. Monk BJ, Barretina-Ginesta MP, Pothuri B, 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;35 (11): 981-92. doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.2241. Epub 2024 Sep 14.
4. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 2154-64. DOI: 10.1056/NEJMoa1611310.

PEMBROLIZUMAB PRI PONAVLJajoČEM RAKU JAJČNIKOV

Maja Ravnik

Izvleček

Uporaba imunoterapije je v zadnjih letih prinesla pomemben premik pri zdravljenju predvsem raka materničnega telesa in raka materničnega vratu. Žal pa so do sedaj študije na področju uporabe imunoterapije pri raku jajčnika kazale le skromne učinke.

V letošnjem letu pa je študija faze III KEYNOTE-B96 (ENGOT-ov65) prinesla pomemben napredek v zdravljenju na platino-rezistentnega recidivnega raka jajčnika. V tej randomizirani, dvojno slepi, placebo-kontrolirani študiji je dodatek pembrolizumaba k tedenskemu paklitakselu, z ali brez bevacizumaba, v primerjavi s standardno kemoterapijo statistično značilno izboljšal preživetje brez napredovanja bolezni (PFS). Kaplan–Meierjeva analiza je pokazala zgodnjo in trajno ločitev krivulj PFS v korist eksperimentalne veje. Ključno je tudi doseženo izboljšanje celokupnega preživetja (OS), kar predstavlja prvi dokaz klinično pomembne koristi imunoterapije. Učinek zdravljenja je bil opažen neodvisno od izraženosti PD-L1, kar razširja potencialno klinično uporabnost takega terapevtskega pristopa. Varnostni profil kombinacije je bil obvladljiv in skladen s pričakovanim profilom imunoterapije, brez zaznanih novih neželenih sopojavov.

Ključne besede: rak jajčnika, imunoterapija, pembrolizumab

Rezultati študije KEYNOTE-B96 nakazujejo novo terapevtsko možnost za bolnice z recidivnim in na platino-rezistentnim rakom jajčnika, kar bo zagotovo vplivalo na prihodnje standarde zdravljenja.

Literatura

1. 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(7):1080–1087.
2. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *Lancet*. 2019;393(10177):1240–1253.
3. Merck. Phase 3 KEYNOTE-B96 trial met primary endpoint of progression-free survival in patients with platinum-resistant recurrent ovarian cancer. Press release; 2024.
4. Moore KN, Colombo N, Scambia G, et al. Pembrolizumab plus weekly paclitaxel with or without bevacizumab in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: results from the phase III KEYNOTE-B96 (ENGOT-ov65) study. *J Clin Oncol*. 2025;43(suppl):abstract.
5. Hamanishi J, Mandai M, Konishi I. Immune checkpoint inhibition in ovarian cancer. *Int Immunol*. 2016;28(7):339–348.

RAK JAJČNIKOV REZISTENTEN NA PLATINO, KAKO NAPREJ?

Brigita Gregorič

Izvleček

Rak jajčnikov, rezistenten na platino, ostaja eden največjih terapevtskih izzivov v ginekološki onkologiji. Kljub optimalni citoredukciji se bolezen ponovi pri 60 % bolnic, pri suboptimalni citoredukciji pa pri 80 % že v 18 mesecih. Ko nastopi rezistenca na platino, delež odgovorov na kemoterapijo pade na približno 15 %, celokupno preživetje pa znaša okoli 12 mesecev. Standardna kemoterapija ponuja omejene koristi; med najbolj učinkovitimi možnostmi ostaja tedenski paklitaksel, s celokupnim deležem odgovorov med 20,9–35 % ter medianim časom do napredovanja okoli 3,6–3,7 meseca.

Raziskava AURELIA je dokazala pomembno vlogo bevacizumaba tudi v platinsko rezistentnem okolju, kjer je dodatek angiogenetskega zaviralca k kemoterapiji statistično značilno podaljšal čas do napredovanja bolezni, ob sprejemljivem varnostnem profilu. Pomemben napredek predstavljajo tudi konjugati protitelo–zdravilo. Mirvetuximab soravtansin je v raziskavi MIRASOL pri bolnicah z visoko ekspresijo folatnega receptorja alfa izboljšal čas do napredovanja, celokupno preživetje ter imel ugodnejši profil toksičnosti v primerjavi s kemoterapijo. Obetavni so tudi rezultati za trastuzumab deruxtecan pri HER2-pozitivnih tumorjih, kjer je dosežen 45-odstotni celokupni delež odgovorov in dolgotrajno vzdrževanje remisije.

Med novejši terapevtske pristope sodi relacilirant, antagonist glukokortikoidnih receptorjev, ki je v kombinaciji z nab-paklitakselom v raziskavi ROSELLA podaljšal čas do napredovanja in celokupno preživetje, zlasti pri bolnicah s PFI $\leq$ 6 mesecev. Najnovejši podatki raziskave KEYNOTE-B96/ENGOT-ov65 pa prvič potrjujejo preživetveno korist dodatka pembrolizumaba k standardni kemoterapiji $\pm$ bevacizumabu.

Napredek pri razumevanju mehanizmov odpornosti in razvoju tarčnih terapij odpira nove možnosti za individualizirano zdravljenje ter izboljšanje izidov pri bolnicah s platinsko rezistentnim rakom jajčnikov.

Ključne besede: rak jajčnikov, ginekologija, kemoterapija, platina, kemorezistenca

Uvod

Pri bolnicah se epitelni rak jajčnikov ob optimalni citoredukciji ponovi v 60%, ob suboptimalni citoredukciji v 80% že v roku 18 mesecev in ko postane rezistenten na platino je odgovor na kemoterapijo 15% in do 12 mesecev celokupno preživetje.

Najbolj učinkovita kemoterapija, ko platina ni najboljša možnost je tedenski paklitaksel, ki ima delež celokupnih odgovorov med 20,9% do 35% in mediani čas do napredovanja bolezni 3,6-3,7 mesecev.

Glede na AURELIA raziskavo ima tudi v primeru rezistence na platino dobrobit bevacizumab. AURELIA raziskava je bila multicentrična raziskava faze 3, ki je vključevala 361 bolnic, prejele so kemoterapiji po izbiri raziskovalca +/- bevacizumab. Kemoterapija je bila enakomerno porazdeljena med pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (PLD), tedenskim paklitakselom in topotekanom. Primarni cilj raziskave je bil čas do napredovanja bolezni, ki je bil v roki z bevacizumabom podaljšan 16,6 vs 13,3 mesece. Stranski učinki, povezani z dodatkom bevacizumaba so bili gradus ≥ 2 AH (20%) in proteinurija (2%) in 2,2% bolnic v tej roki je imelo perforacijo črevesja.

Kot nova možnost so se pojavila konjugati protelesa z zdravilom, imamo globalno fazo 3 raziskave z mirvetuximabom soravtansinom (MIRV), raziskava MIRASOL je vključevala 453 bolnic, dovoljeni so bili do trije redi predhodnega sistemskega zdravljenja.

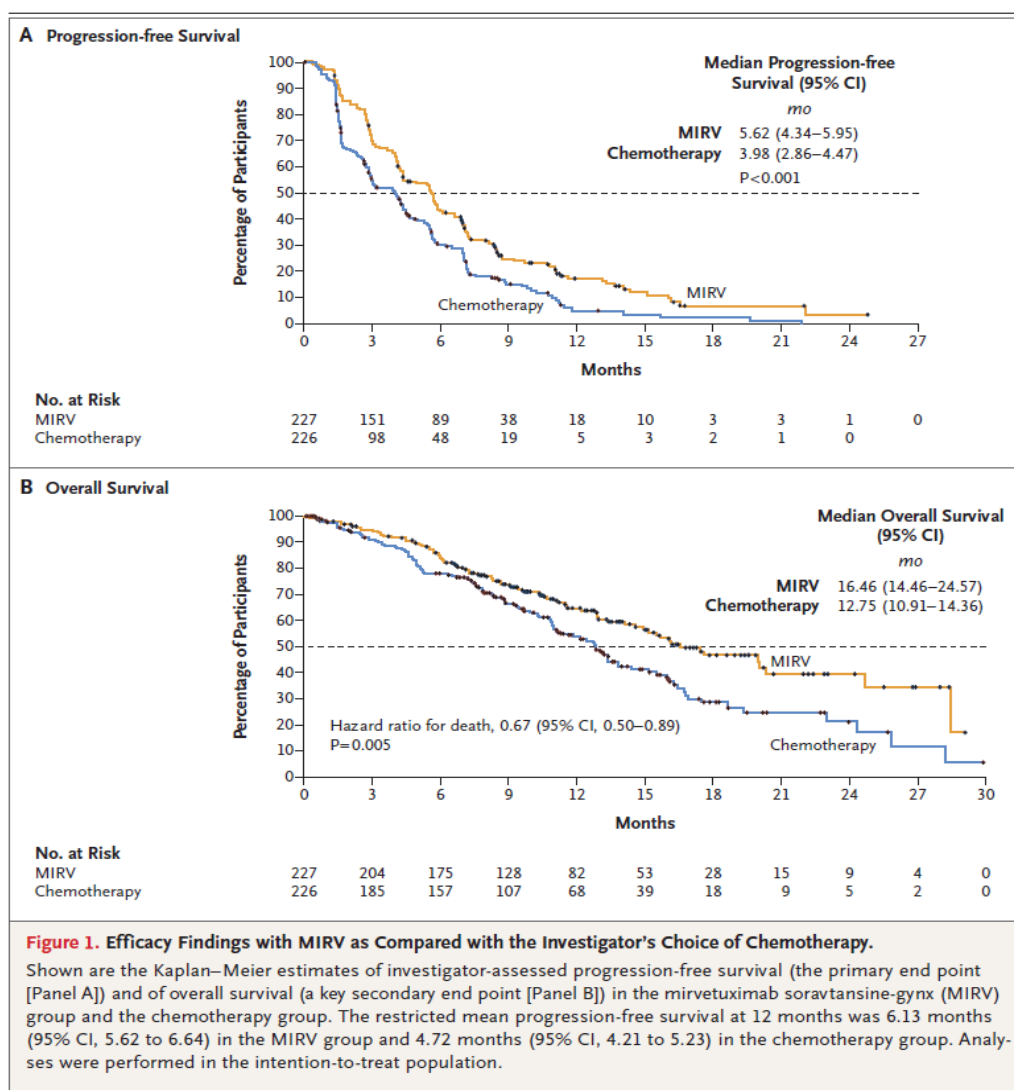
Primerjali so MIRV (6 mg/kg/3t) proti kemoterapiji po izbiri raziskovalca, slednja je bila lahko PLD, tedenski paklitaksel ali topotekan. Folatni receptorji so bili določeni imunohistokemično (Ventana test). Za pozitivno ekspresijo štejemo, če je intenzivnost reakcije $\geq 2+$ in obarvanost $\geq 75\%$ celic.

Pri vključenih bolnicah v roko z MIRV (N= 227) je bilo 47,1% nad starostjo 65 let, primarni stadij je bil IIIC prav tako v 47,1% in stadij IV v 33,5%. BRCA negativen ali neznan status je bil v 87,2% in vsaj 3 predhodne rede sistemskega zdravljenja je prejelo 47,6% bolnic.

V predhodnih redih je prejelo terapijo z bevacizumabom 60,8% bolnic, s PARP inhibitorjem 54,6% , s paklitakselom 100% in s PLD 57,3%.

Platina prost interval je med 3 in 6 meseci pri 60,8% bolnic in ≤ 3 mesece pri 38,8% bolnic.

Primarni cilj raziskave je bil čas do napredovanja bolezni, signifikantno je bil podaljšano tudi celokupno preživetje.



Manj stranskih učinkov je bilo v roki z MIRV, z manj reakcij gradusa ≥ 3 (41,7% vs 54,1%), manj prekinitev zdravljenja (9,2% vs 15,9%).

56% bolnic je imelo katerikoli neželjeni očesni sopojav (122/218), 14% je imelo gradus ≥ 3 . Le 2% bolnic je moralo zaradi očesnih sopojevov mirvetuximab soravtansin ukiniti. Mediani čas do očnega dogodka je bil 5,4 tednov (razpon od 0,1 do 68,6 tednov, večinoma med 2. in 3. ciklusom). Kot dodatna možnost zdravljenja je trastuzumab deruxtecan (T-DXd; 5,4 mg/kg/3 t), pri bolnicah, ki imajo imunohistokemično določeno Her-2 obarvanje 2+ ali 3+. Podatki so glede na raziskavo faze 2 DESTINY-PanTumor02. Za vključene bolnice je bil uporabljen HercepTest (DAKO), s kriteriji glede na ASCO/CAP smernice za testiranje raka želodca.

Primarni cilj raziskave celokupni delež odgovorov, ta je bil 45% za celotno skupino bolnic z rakom jajčnikov (N=40), mediani čas trajanja odgovora je bil 11,3 mesece. Najboljši je bil celokupni delež odgovorov za bolnice z imunohistokemičnim Her-2 obarvanjem 3+ in je bil 63,6%.

V raziskavi so bili stranski učinki gradusa ≥ 3 opisani pri 40,8% bolnikov, intersticijska pljučna bolezen pa pri 10,5% bolnikov. Pri podskupini bolnic z rakom jajčnika je imelo stranske učinke

gradusa ≥ 3 52,5% bolnic in prekinitiv zdravljenja je bila zaradi stranskih učinkov potrebna pri 2,5%.

Raziskujejo številne mehanizme preko katerih bi lahko nadalje razvijali zdravila za bolnice z na platino rezistentno bolezen in s tem izboljšali njihovo prognozo.

Mednje ob konjugatih protitelo- zdravilo tudi štejemo učinkovine, ki spodbudijo imunski odziv, delujejo kot metabolni remodulatorji, naredijo tumorske celice ponovno občutljive na platino/kemoterapijo, so modulatorji celičnega cikla ali izkoriščajo sintetično letalnost.

Globalna faza III raziskave ROSELLA je imela roki z relacolibirant +/- nab-paklitakselom, relacolibirant je novejši antagonist glukokortikoidnih receptorjev. Relacolibirant je bil v raziskavi uporabljen, ker je glukokortikoidna signalna pot eden od razlogov, da bolnice postanejo rezistentne na kemoterapijo, saj poveča sintezo anti-apoptotičnih proteinov.

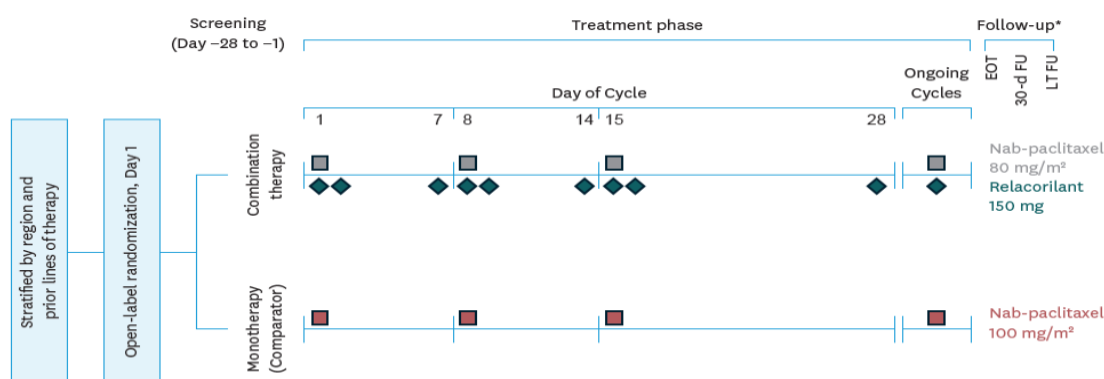


Fig. 1. Study schema.

30-d FU, 30-day follow-up visit (phone); EOT, end-of-treatment visit; LTFU, long-term follow-up visit (phone).

*For patients who discontinue treatment at the time of disease progression, or decline further radiographic tumor assessments, LTFU is every 3 months after last study treatment. For patients who discontinue treatment before disease progression, follow-up is every 8 weeks for 40 weeks, then every 12 weeks until disease progression.

Vključili so 381 bolnic, 1 do 3 predhodnje terapije in predhodnem zdravljenju z bevacizumabom. 188 bolnic je bilo randomiziranih v roko z nab-paklitakselom v kombinaciji z relacolibirantom in 193 bolnic v roko z nab-paklitakselom v monoterapiji. Primarni cilj raziskave je bil PFS, 90% bolnic je prejelo več kot 2-3 predhodne terapije, 60% jih še ni prejelo terapije za platino-rezistentno bolezen, približno 60 % je predhodno že prejelo PARP inhibitor.

Po medianem sledenju 9 mesecev je bil mediani čas do napredovanja bolezni signifikantno podaljšan v roki z relacolibirantom.

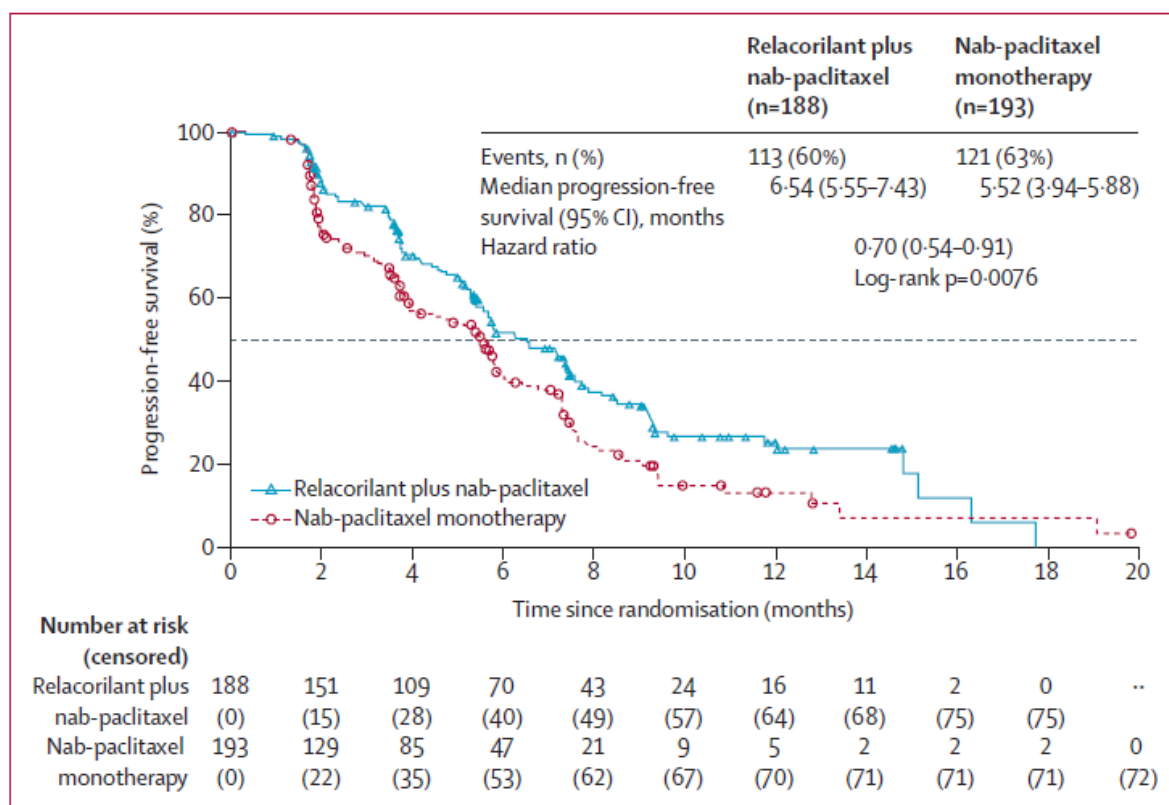


Figure 2: Efficacy findings comparing relacorilant plus nab-paclitaxel with nab-paclitaxel monotherapy for progression-free survival
 Kaplan-Meier estimates of the dual primary endpoint progression-free survival assessed by blinded independent central review in the relacorilant plus nab-paclitaxel group and the nab-paclitaxel monotherapy group are shown. Analyses were performed in the intent-to-treat population.

Po medianem sledenju 13,9 mesecev je vmesna analiza potrdila podaljšanje medianega celokupnega preživetja v roki z relacolibromom.

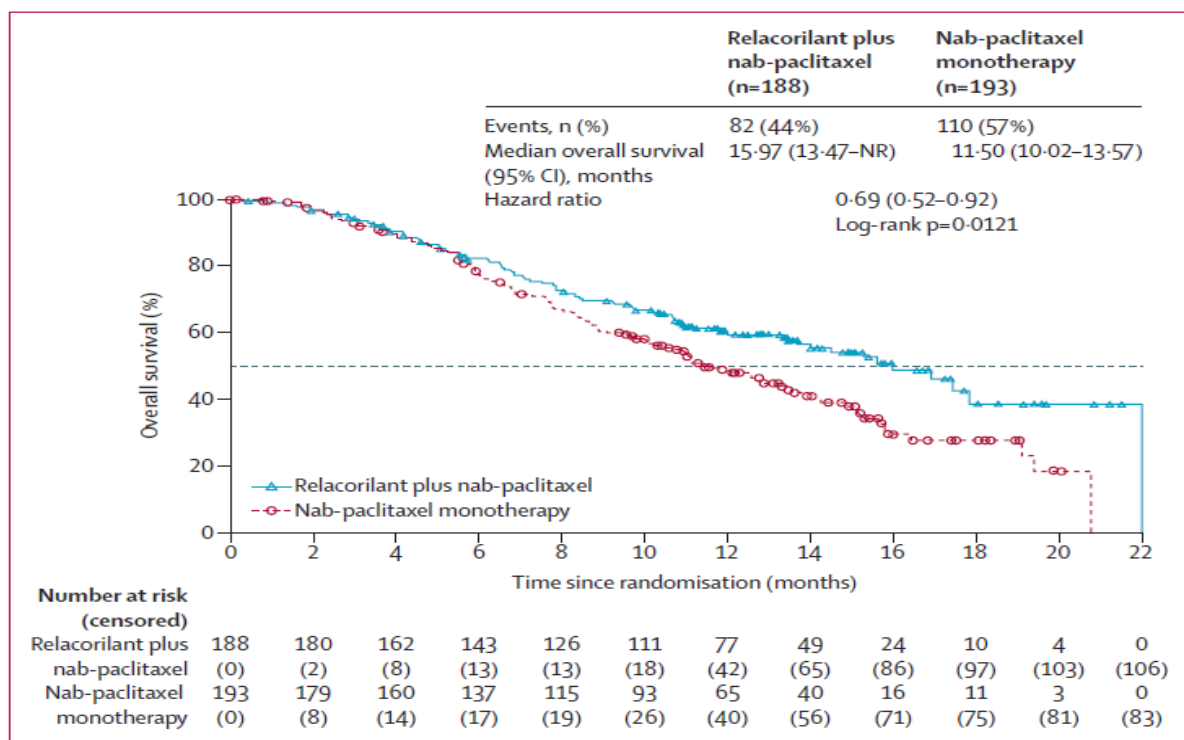


Figure 3: Efficacy findings comparing relacorilant plus nab-paclitaxel with nab-paclitaxel monotherapy for the interim overall survival analysis

Kaplan-Meier estimates of the dual primary endpoint of overall survival (at an interim analysis) in the relacorilant plus nab-paclitaxel group and the nab-paclitaxel monotherapy group are shown. Analyses were performed in the intent-to-treat population. 30 (8%) of 381 patients were censored in the first 6 months of the overall survival Kaplan-Meier curve, 13 in the combination group and 17 in the nab-paclitaxel monotherapy group; six patients were lost to follow-up and 24 withdrew consent. NR=not reached.

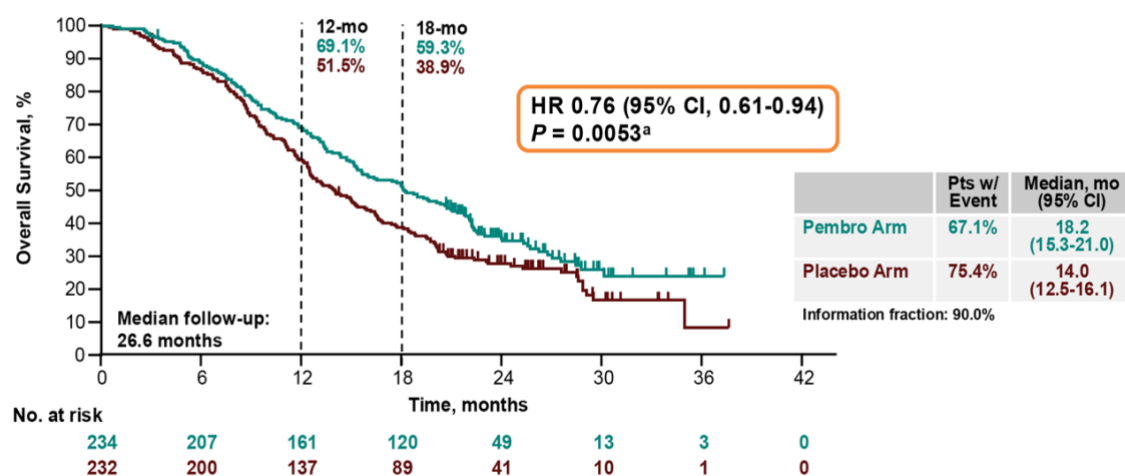
Tudi celokupni odgovor je bil boljši v roki z relacolirantom (36,9% vs 30,1%). Dobrobit je bila tudi pri bolnicah z PFI $\leq$ 6 mesecev, za PFS HR 0,50 in OS HR 0,52.

Sopjavi gradusa $\geq$ 3 so bili pogostejši v roki z relacolirantom (74,5 vs 59,5%), prekinitev zdravljenja pa je bila podobna v obeh rokah (9,0 vs 7,9%). Najpogostejši neželeni sopjavi gradusa 3 in 4 so bili nevtropenija (44 vs 25%), anemija (28 vs 8%) in utrujenost (9 vs 2%).

Na kongresu ESMO 2025 pa prvokrat predstavljena pozitivna raziskava z zaviralci imunskih točk, KEYNOTE-B96/ENGOT-ov65 ,tedenski paklitaksel +/- bevacizumab + pembrolizumab vs placebo do 18 aplikacij/6 tednov do 2 leti. Multicentrična raziskava, faze III, vključevala 643 bolnic, dovoljena do 2 prehodna reda sistemskega zdravljenja (vsaj 1 red, ki je vključeval KT s platino)

Po vmesni analiza in povprečnem času sledenja 15,6 mesecev je bil čas do napredovanja bolezni pri neselekcioni ITT populaciji v roku s pembrolizumabom signifikantno podaljšan, 8,3 mesece vs 6,4 mesece (HR 0,70). Tudi pri PD-L1 pozitivni populaciji (CPS $\geq$ 1) se je dobrobit dodatka pembrolizumaba potrdila, čas do napredovanja bolezni je bil 8,3 mesece vs 7,2 meseca (HR 0,72). Ob drugi vmesni analizi je bil v roki s pembrolizumabom signifikantno podaljšan tudi sekundarni cilj raziskave celokupno preživetje pri populaciji s CPS $\geq$ 1.

Key Secondary Endpoint: Overall Survival in the CPS ≥ 1 Population at IA2



^aThe observed p-value crossed the prespecified nominal boundary of 0.0083 at this planned second interim analysis. Data cutoff date: March 5, 2025.

Literatura

- Gonzales-Martin A, Harter P, Leary A, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2023; 34(10):833-48
- Tavares V, Marques IS, Guerra de Melo I, et al Paradigm Shift: A Comprehensive Review of Ovarian Cancer Management in an Era of Advancements. Int J Mol Sci 2024; 25(3):1845.
- Harter P, Marth C, Mouret-Reynier MA, et al. Efficacy of subsequent therapies in patients with advanced ovarian cancer who relapse after first-line olaparib maintenance: results of the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. Ann Oncol 2025; 36(2):185-96.
- Baert T, Ferrero A, Sehouli J, et al. The systemic treatment of recurrent ovarian cancer revisited. Ann Oncol 2021; 32(6):710-25.
- 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
- Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, et al. Mirvetuximab Soravtansine in FR α -Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. N Engl J Med 2023; 389:2162-74.
- Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial J Clin Oncol 2023; 42:47-58.
- McMullen M, Madariaga A, Lheureux S. New approaches for targeting platinum-resistant ovarian cancer. Seminars in Cancer Biology 2021; 77:167-81.

9. Olawaiye AB, Gladieff L, O'Malley DM, et al. Relacorilant and nab-paclitaxel in patients with platinum-resistant ovarian cancer (ROSELLA): an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2025; 405:2205-16.
10. Colombo N. LBA3 Survival benefits demonstrated with immunochemotherapy in PROC. ESMO Congress 2025 Berlin 18 Oktober 2025.