



Ocena preživetja bolnic z napredovalim epitelijem rakom jajčnikov; ali je neoadjuvantna kemoterapija učinkovitejši način zdravljenja kot primarna citoreduktivna operacija?

Survival in patients with advanced staged epithelial ovarian cancer: is treatment with neoadjuvant chemotherapy more effective than primary debulking surgery?

Sebastjan Merlo,^{1,2} Tina Pavlin,² Nina Kovačević^{1,2}

Izvleček

Izhodišča: Umrljivost zaradi raka jajčnikov je v svetu pomemben zdravstveni problem. Namen raziskave je bil primerjati uspešnost zdravljenja bolnic z napredovalim rakom jajčnikov z neoadjuvantno kemoterapijo pred operacijo ali s primarno citoreduktivno operacijo.

Metode: V retrospektivno raziskavo smo vključili bolnice, ki so bile zdravljene na Onkološkem inštitutu od januarja 2005 do decembra 2015 zaradi napredovelega epitelijeskega raka jajčnikov (FIGO stadij IIIc/IV). Primerjali smo celokupno preživetje, petletno preživetje, obdobje brez ponovitve bolezni in uspešnost operacije glede na ostanek bolezni.

Rezultati: V raziskavo sta bili vključeni 302 bolnici, od katerih je 254 (84,1 %) bolnic prejelo kemoterapijo pred operacijo, 48 (15,9 %) pa jih je bilo zdravljenih s primarno citoreduktivno operacijo. Srednja starost preiskovank je bila 61 let (razpon 29–85 let). Celokupno preživetje bolnic in obdobje brez ponovitve bolezni v skupini, ki je prejela kemoterapijo pred operacijo, je bilo 24 in 9 mesecev ter 52 in 19 mesecev v skupini s primarno citoreduktivno operacijo. Pri bolnicah, zdravljenih s primarno citoredukcijo, je bilo petletno preživetje 35 %, pri bolnicah, zdravljenih s kemoterapijo pred operacijo, pa 15 %. V skupini s popolno primarno citoredukcijo, brez makroskopskega ostanka, in kemoterapijo po operaciji je bilo celokupno preživetje 54 mesecev, pri bolnicah, zdravljenih s kemoterapijo pred operacijo ter odloženo citoredukcijo brez makroskopskega ostanka pa 36 mesecev. Popolna primarna citoredukcija, brez makroskopskega ostanka, je bila narejena pri 35,4 % bolnic, po kemoterapiji pred operacijo pa se je popolna intervalna citoredukcija opravila pri 52,4 % operirank.

¹ Sektor operativnih strok, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Nina Kovačević, e: nkovacevic@onko-i.si

Ključne besede: rak jajčnikov; kemoterapija pred operacijo; primarna citoredukcija; odložena citoredukcija; kemoterapija po operaciji

Key words: ovarian cancer; adjuvant chemotherapy; primary debulking surgery; interval debulking surgery; neoadjuvant chemotherapy

Prispelo / Received: 18. 5. 2020 | **Sprejeto / Accepted:** 21. 7. 2021

Citirajte kot/Cite as: Merlo S, Pavlin T, Kovačević N. Ocena preživetja bolnic z napredovalim epitelijem rakom jajčnikov; ali je neoadjuvantna kemoterapija učinkovitejši način zdravljenja kot primarna citoreduktivna operacija? Zdrav Vestn. 2022;91(1–2):3–13. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3087>



Avtorske pravice (c) 2022 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

Zaključek: V raziskavi so imele najdaljše celokupno preživetje bolnice s popolno primarno citoredukcijo in kemoterapijo po operaciji. Če je bolnica prejela kemoterapijo pred operacijo, se je verjetnost popolne odložene citoredukcije brez makroskopskega ostanka povečala, vendar je bilo kljub temu celokupno preživetje krajše kot pri bolnicah s popolno ali optimalno primarno citoredukcijo.

Abstract

Background: The aim of this research was to evaluate the superiority or non-inferiority of neoadjuvant chemotherapy (NACT) or primary debulking surgery (PDS) in the management of patients with advanced-stage epithelial ovarian carcinoma.

Methods: The study evaluated consecutive patients with advanced-stage (FIGO stage IIIC/IV) ovarian cancer treated at the Institute of Oncology institute Ljubljana from 01/01/ January 2005 to 31/12/ December 2015. The study tried to determine whether PDS and adjuvant chemotherapy compared to NACT and interval debulking surgery are equivalent management of patients with advanced epithelial ovarian cancer, in regard to overall survival (OS), 5-year survival, progression-free survival and resection rates.

Results: Three hundred and two women met the inclusion criteria, 84.1% (254/302) were treated with NACT and 15.9% (48/302) with PDS. Median age was 61 years (range 29–85). The median OS was lower in the NACT group compared to PDS group, i.e. 24 months and vs. 52 months, respectively. The PFS in NACT group was 9 months in NACT group and 19 months in PDS group. Five-year survival rate was 35% in patients treated with PDS 5-year survival rate was 35% and 15% in NACT group. In patients with complete gross resection treated with PDS median OS was 54 months compared to 36 months in patients treated with NACT and complete gross resection in IDS. Complete gross resection was achieved in 35.4% in PDS group and in 52.4% in NACT group.

Conclusion: In this single institution analysis, the best survival outcomes were observed in patients who were treated with PDS followed by adjuvant chemotherapy. If the patient is not fit for the surgical procedure, NACT doubles the possibility to have feasibility of complete gross resection. Despite higher rates of complete gross resection achieved after NACT, patients who were treated with PDS (complete gross resection or optimal surgery) had higher OS.

1 Uvod

Po podatkih Registra raka RS je v obdobju 2012–2016 za rakom jajčnikov letno zbolelo 156 žensk (15,0/100.000), umrlo pa 147 (14,5/100.000). Po pogostosti je med vsemi ženskami rak jajčnikov z 2,9 % na 8. mestu (1).

Epitelijski rak jajčnikov se zaradi neznačilnih simptomov, ki nastanejo kot posledica s tumorjem povezane kompresije sosednjih organov, ascitesa ter pomanjkanja učinkovitih diagnostičnih preiskav, večinoma odkrije v napredovalem stadiju. Dve tretjini bolnic ima po mednarodni klasifikaciji FIGO (*fr.* Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique) stadij III ali IV (2,3).

Pri bolnicah z napredovalim rakom jajčnikov se bolezen v 85 % ponovi v prvih dveh letih po končanem kirurškem zdravljenju in kemoterapiji po operaciji. Tako je petletno preživetje le okoli 40 % (2,4).

Osnovno zdravljenje raka jajčnikov je primarna citoreduktivna operacija in kemoterapija s preparati platinine in taksani po operaciji. Za takšen pristop zdravljenja se odločimo pri 70 % bolnic (4,5). Pri bolnicah, ki zaradi pridruženih bolezni ali starosti niso primerne za

kirurško zdravljenje, je osnovno zdravljenje kemoterapija pred operacijo, ki ji nato sledi odložena citoreduktivna operacija (6). Merila za odločitev o kemoterapiji pred operacijo niso jasno določena, vendar se za slednji način zdravljenja odločimo predvsem pri bolnicah, pri katerih je bolezen tako napredovala, da popolna ali vsaj optimalna kirurška citoredukcija sploh ni izvedljiva (8,9).

Odsotnost makroskopskega ostanka tumorja po primarni citoreduktivni operaciji je najpomembnejši napovedni dejavnik, ki vpliva na trajanje preživetja. Raziskave so pokazale, da je primarna citoredukcija smiselna le pri bolnicah, pri katerih je ostanek tumorja manjši od 1 cm (10,11). Te ugotovitve privedejo do vprašanja, ali je kemoterapija pred operacijo, ki ji sledi odložena citoredukcija, enako učinkovit pristop zdravljenja kot primarna citoredukcija in kemoterapija po operaciji.

Cilj raziskave je bil ugotoviti, ali je pri bolnicah z napredovalim epitelijskim rakom jajčnikov zdravljenje s primarno citoredukcijo in kemoterapijo po operaciji primerljivo z zdravljenjem s kemoterapijo pred operacijo in odloženo citoredukcijo. Zanimalo nas je celokupno

preživetje, 5-letno preživetje, obdobje brez bolezni in uspešnost kirurškega posega glede na ostanek bolezni med skupinama.

2 Metode

2.1 Načrt raziskave in bolnice

V retrospektivno raziskavo smo vključili 302 bolnici s histološko potrjeno diagnozo napredovalega epiteljskega raka jajčnikov (FIGO stadij IIIC/IV), ki so bile zdravljenje na Onkološkem inštitutu med januarjem 2005 in decembrom 2015. S tem smo zajeli vsaj 60-mesečno obdobje sledenja.

Glede na primarni pristop zdravljenja smo bolnice razdelili v dve skupini. V prvo skupino smo vključili 254 (84,1 %) bolnic, ki so bile zdravljenje s kemoterapijo pred operacijo (pripravki platine in paklitaksela) ter odloženo citoredukcijo. V drugo skupino smo vključili 48 (15,9 %) bolnic s primarno citoreduktivno operacijo, ki so nato prejele kemoterapijo po operaciji (3 ciklusi po enaki shemi kot pri kemoterapiji pred operacijo). Histološko-patološka diagnoza se je postavila z diagnostično laparoskopijo ali z debeloigelnno biopsijo. Na podlagi slikovnih preiskav in mnenja ginekologa-onkologa je bila sprejeta odločitev o vrsti zdravljenja. Za primarno citoreduktivno operacijo smo se odločili v primeru, ko je bilo ocenjeno, da bo možna popolna ali vsaj optimalna citoredukcija. V nasprotnem primeru smo se odločili za zdravljenje s kemoterapijo pred operacijo in odloženo citoredukcijo. Tumor je bil ocenjen kot neresektabilen, če je bila prisotna karcinoza črevesne seroze in/ali mezenterija oziroma so slikovne preiskave pokazale širjenje tumorja v oddaljene organe. Časovno okno od zadnjega ciklusa kemoterapije pred operacijo do odložene citoreduktivne operacije je bilo 4–6 tednov, interval od primarne citoredukcije do prvega ciklusa kemoterapije po operaciji pa je bil 3–4 tedne za vse vključene bolnice.

Preživetje brez ponovitve bolezni je bilo definirano kot čas od zaključka zdravljenja do slikovno potrjene ponovitve bolezni. Porast tumorskega označevalca CA-125 brez kliničnih znakov ponovitve bolezni je bil indikacija za dodatno diagnosticiranje s slikovnimi preiskavami. Celokupno preživetje je bilo definirano kot čas od postavitve diagnoze raka jajčnikov do smrti.

Uspešnost kirurškega posega smo ocenjevali z ostanekom tumorja oziroma s premerom največje spremembe. Pri popolni resekciji ni bilo makroskopskega ostanka bolezni, pri optimalni resekciji so bile spremembe velike 1 cm ali manj, pri suboptimalni resekciji pa je bil ostanek večji kot 1 cm.

Iz raziskave smo izključili bolnice z anamnezo drugih malignih tumorjev, rakom jajčnikov nižjega stadija (FIGO I do IIB), histološko diagnozo neepiteljskega raka jajčnikov in tiste, ki so v preteklosti že prejele kemoterapijo pred operacijo.

Raziskavo je odobrila Etična komisija Onkološkega Inštituta Ljubljana (št. soglasja ERIDNPVO-0002/2020, z dne 6. 4. 2019).

2.2 Statistična analiza

Statistično analizo smo izdelali s programom SPSS, verzija 26, Chicago, ZDA. Kjer so bile spremenljivke razporejene normalno, smo uporabili Pearsonov hi-kvadratni test. Če spremenljivke niso bile razporejene normalno, smo uporabili neparametrični Mann-Whitneyev U-test, kot srednjo vrednost pa smo upoštevali mediano z najnižjo in najvišjo vrednostjo. S pomočjo Kaplan-Meierjevega modela je bilo ocenjeno celokupno preživetje in obdobje brez ponovitve bolezni. Vrednosti v obeh skupinah smo primerjali s testom log-rank. $P < 0,05$ je predpostavljalo, da je bila razlika med skupinama statistično pomembna.

3 Rezultati

Od januarja 2005 do decembra 2015 smo v raziskavo vključili 302 bolnici, ki so ustrezale vključitvenim merilom. S kemoterapijo pred operacijo je bilo zdravljenih 254 bolnic in s primarno citoreduktivno operacijo 48 bolnic. Osnovne značilnosti preiskovank, ki so predstavljene v [Tabeli 1](#), so bile primerljive med obema skupinama, razen starosti, ocene po ASA pred operacijo, ocene stanja zmogljivosti po Svetovni zdravstveni organizaciji (WHO), vrednosti CA-125 in stadija FIGO pred operacijo. Mediana trajanja sledenja bolnic je bila 28 mesecev (razpon 0,5–170 mesecev).

Celokupno preživetje v skupini, zdravljeni s kemoterapijo pred operacijo, je bilo 24 mesecev (95 % IZ: 20,5–27,4) in 52 mesecev (95 % IZ: 43,2–60,7) v skupini, zdravljeni s primarno citoreduktivno operacijo ($p < 0,001$).

Obdobje brez ponovitve bolezni v skupini, zdravljeni s kemoterapijo pred operacijo, je bilo 9 mesecev (95 % IZ: 7,6–10,3), v skupini, zdravljeni s primarno citoreduktivno operacijo, pa 19 mesecev (95 % IZ: 13,6–24,4) ($p < 0,001$).

Med letoma 2005 in 2010 smo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani zdravili 163 bolnic z napredovalim epiteljskim rakom jajčnikov, od tega jih je bilo 30 zdravljenih s primarno citoredukcijo in kemoterapijo po operaciji, 133 pa s kemoterapijo pred operacijo in odloženo

Tabela 1: Osnovne značilnosti bolnic (N=302).

Značilnosti		Primarna citoredukcija (N=48)	Kemoterapija pred operacijo (N=254)	p vrednost
Starost (leta)	Mediana	54,5	62,0	< 0,001
	Razpon	38–85	29–84	
ITM (kg/m ²)	Mediana	24,9	24,3	0,135
	Razpon	18,2–39,5	17,4–45,7	
Pariteta (število)	Mediana	2	2	0,049
	Razpon	0–4	0–6	
Menopavza (leta)	Mediana	50,0	50,0	0,615
	Razpon	37–58	42–58	
ASA	1	16 (33,3 %)	26 (10,2 %)	< 0,001
	2	24 (50,0 %)	157 (61,8 %)	
	3	8 (16,7 %)	70 (27,6 %)	
	4	0 (0 %)	1 (0,4 %)	
Stanje zmogljivosti po SZO	0	31 (64,6 %)	92 (36,2 %)	0,007
	1	13 (27,1 %)	122 (48,0 %)	
	2	4 (8,3 %)	32 (12,6 %)	
	3	0 (0 %)	6 (2,4 %)	
	4	0 (0 %)	2 (0,8 %)	
FIGO stadij	IIIC	44 (91,7 %)	176 (69,3 %)	< 0,001
	IV	4 (8,3 %)	78 (30,7 %)	
Histološki tip	Serozni	43 (89,6 %)	241 (94,9 %)	0,251
	Endometrioidni	4 (8,3 %)	8 (3,1 %)	
	Mucinozni	1 (2,1 %)	2 (0,8 %)	
	Svetlocelični	0 (0,0 %)	3 (1,2 %)	
Kemoterapija pred operacijo (125U/mL)	Mediana	287	892	0,008
	Razpored	34–5739	10–31481	
Kirurški izid	Popolna resekcija	17 (35,4 %)	133 (52,4 %)	0,037
	Optimalna resekcija (< 1 cm)	14 (29,2 %)	70 (27,6 %)	
	Suboptimalna resekcija (> 1 cm)	17 (35,4 %)	51 (20,1 %)	

Legenda: ITM – indeks telesne mase; ASA – *angl.* American Society of Anesthesiology; WHO – *angl.* World Health Organisation; FIGO – *fr.* Federation Internationale de Gynecologie et d Obstetriques; CA – cancer antigen.

citoredukcijo. V letih 2011–2015 smo zaradi napredovalega raka jajčnikov zdravili 139 bolnic, 18 s primarno citoreduktivno operacijo in kemoterapijo po operaciji, ter 121 s kemoterapijo pred operacijo in odloženo citoredukcijo. Celokupno preživetje in obdobje brez ponovitve

bolezni v letih 2005–2010 je prikazano v [Tabeli 2](#), v letih 2011–2015 pa v [Tabeli 3](#). Ni statistično značilne razlike v celokupnem preživetju in obdobju brez ponovitve bolezni med obdobjem 2005–2010 in obdobjem 2011–2015 ([Tabela 4](#)).

Tabela 2: Celokupno preživetje in obdobje brez ponovitve bolezni (v mesecih) v obdobju 2005–2010.

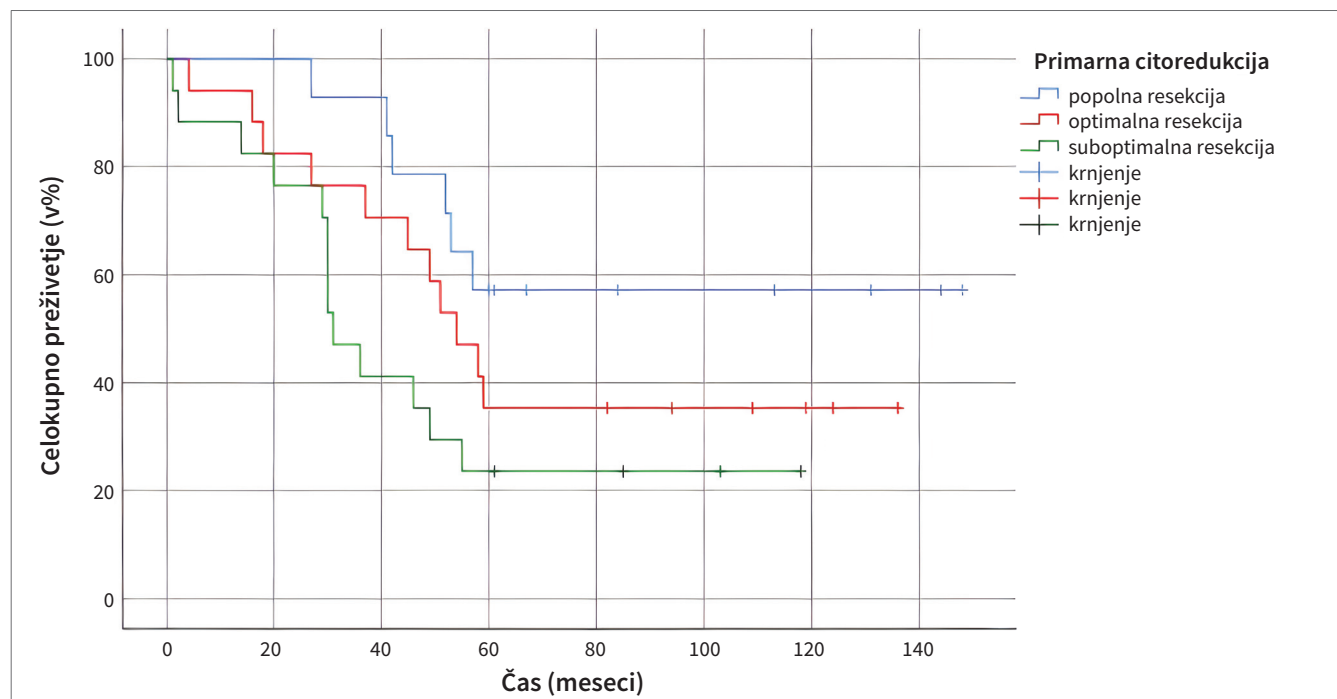
Obdobje 2005–2010	Primarna citoredukcija (N=30)	Kemoterapija pred operacijo (N=133)	p vrednost
Celokupno preživetje (mesece)	49 (95 % IZ: 26,1–71,8)	23 (95 % IZ: 18,7–27,2)	< 0,001
Obdobje brez ponovitve bolezni (mesece)	21 (95 % IZ: 12,6–29,3)	8 (95 % IZ: 6,3–9,6)	< 0,001

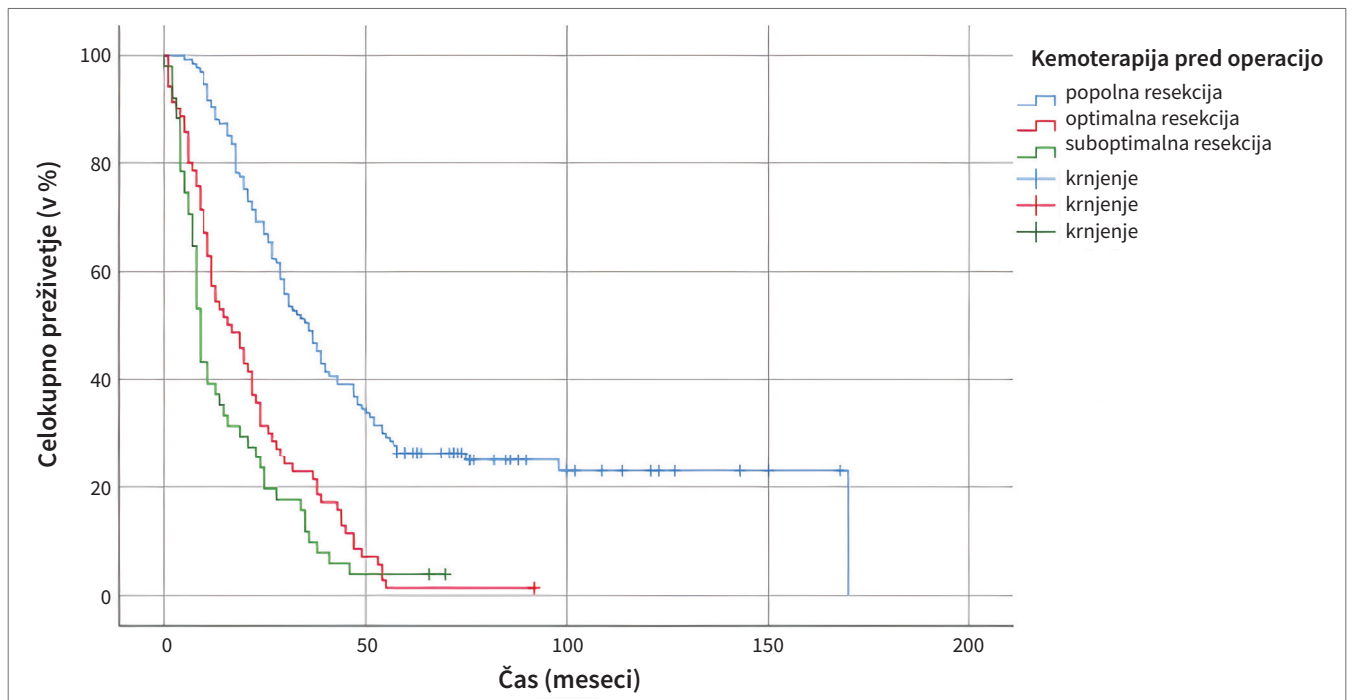
Tabela 3: Celokupno preživetje in obdobje brez ponovitve bolezni (v mesecih) v obdobju 2011–2015.

Obdobje 2005–2010	Primarna citoredukcija (N=18)	Kemoterapija pred operacijo (N=121)	p vrednost
Celokupno preživetje (mesece)	52 (95 % IZ: 47,8–56,1)	27 (95 % IZ: 21,9–32,0)	0,014
Obdobje brez ponovitve bolezni (mesece)	18 (95 % IZ: 6,2–29,7)	10 (95 % IZ: 7,6–12,3)	0,343

Tabela 4: Primerjava celokupnega preživetja in obdobja brez ponovitve bolezni v obdobjih 2005–2010 in 2011–2015.

Obdobje 2005–2010	Obdobje 2005–2010 (N=163)	Obdobje 2011–2015 (N=139)	p vrednost
Celokupno preživetje (mesece)	52 (95 % IZ: 43,5–62,2)	46 (95 % IZ: 32,1–51,6)	0,820
Obdobje brez ponovitve bolezni (mesece)	19 (95 % IZ: 15,2–23,8)	16 (95 % IZ: 12,6–17,5)	0,851

**Slika 1:** Celokupno preživetje pri bolnicah po primarni citoredukciji glede na kirurški izid.

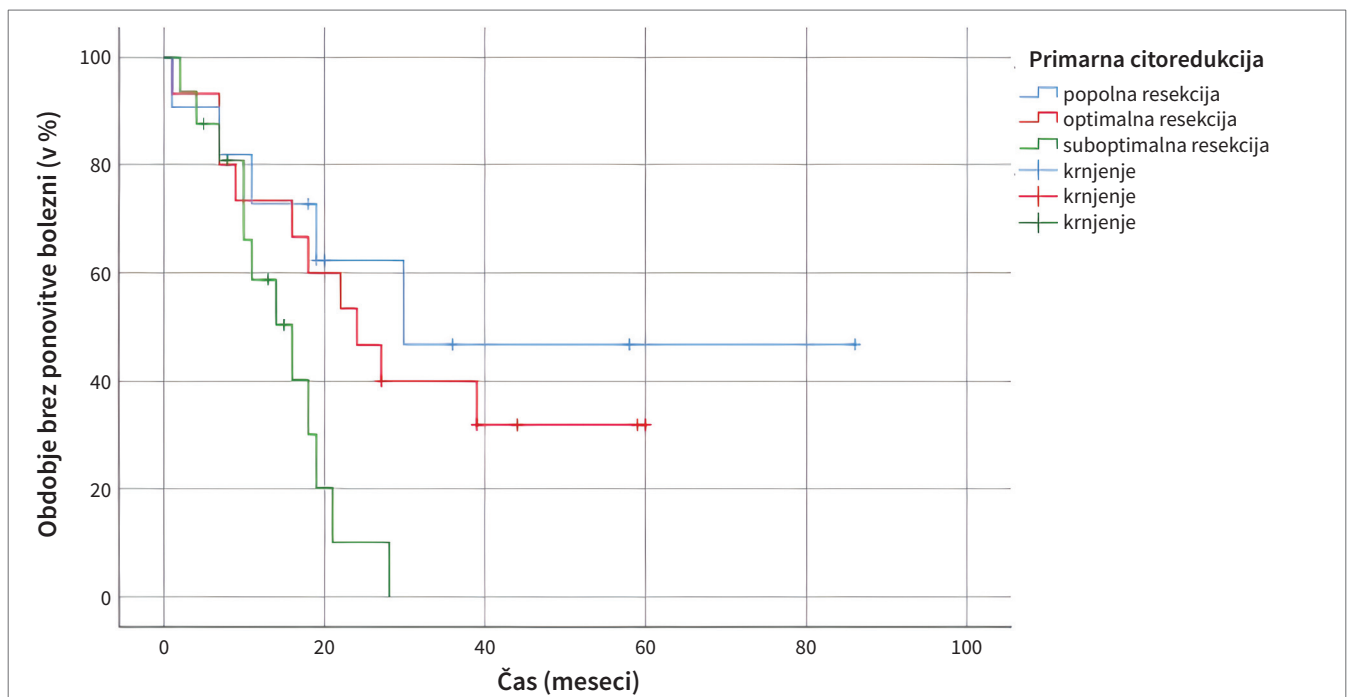


Slika 2: Celokupno preživetje pri bolnicah po kemoterapiji pred operacijo glede na kirurški izid.

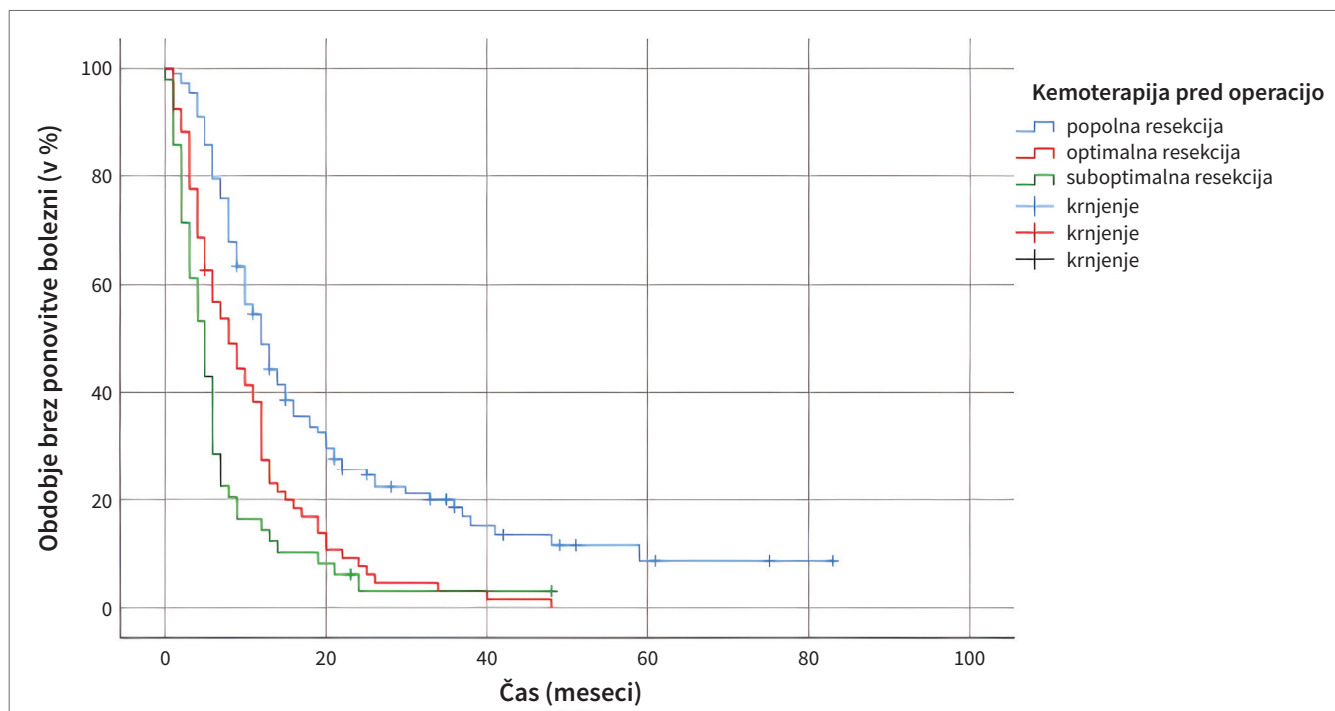
Petletno preživetje bolnic po primarni citoredukciji je bilo 35 %, po kemoterapiji pred operacijo pa 15 % ($p < 0,001$). V obdobju 2005–2010 je bilo petletno preživetje pri bolnicah, zdravljenih s primarno citoredukcijo 37 %, v obdobju 2011–2015 pa 34 % ($p=0,786$). Petletno preživetje pri bolnicah, ki so bile zdravljenje s kemoterapijo pred operacijo v obdobju 2005–2010,

je bilo 16 %, v obdobju 2011–2015 pa 14 % ($p=0,754$).

Najdaljše celokupno preživetje je bilo pri bolnicah, ki so bile zdravljene s primarno citoredukcijo in pri katerih je bil kirurški ostanek 1 cm ali manj ($p < 0,001$, [Slika 1](#) in [2](#)). Prav tako so najdaljše obdobje brez ponovitve bolezni dosegle bolnice s primarno popolno citoredukcijo ($p < 0,001$, [Slika 3](#) in [4](#)). Vpliv različnih



Slika 3: Obdobje brez ponovitve bolezni pri bolnicah po primarni citoredukciji glede na kirurški izid.



Slika 4: Obdobje brez ponovitve bolezni pri bolnicah po kemoterapiji pred operacijo glede na kirurški izid.

kirurških izidov na celokupno preživetje in na obdobje brez ponovitve bolezni prikazuje [Tabela 5](#).

Do ponovitve bolezni je prišlo pri 89,7 % (271/302) bolnic. Bolezen se je ponovila pri 87,5 % (42/48) bolnic, ki so bile zdravljene s primarno citoredukcijo in kemoterapijo po operaciji. Pri bolnicah, ki so bile zdravljene s kemoterapijo pred operacijo in odloženo citoredukcijo, je prišlo do ponovitve bolezni v 90,2 %

(229/254) ([Tabela 6](#)). Ponovitev bolezni je bila pri 16,2 % (44/271) bolnic zdravljena s sekundarno citoredukcijo in kemoterapijo II. reda. Samo sekundarna terapija II. reda je bila uvedena pri 83,8 % (227/271) bolnicah ([Tabela 7](#)).

Delež sekundarnih citoredukcij je bil večji v skupini s primarno citoredukcijo (42,9 % v primerjavi z 11,4 %, $p < 0,001$).

Tabela 5: Celokupno preživetje in obdobje brez ponovitve bolezni (v mesecih) pri različnih kirurških izidih v skupini, zdravljeni s primarno citoredukcijo in kemoterapijo pred operacijo.

Kirurški izidi		Primarna citoredukcija (N=48)	Kemoterapija pred operacijo (N=254)	p vrednost
Celokupno preživetje (meseci)	Popolna resekcija	54 (95 % IZ: 41,8 –66,1)	36 (95 % IZ: 30,0 –41,9)	< 0,001
	Optimalna resekcija (≤ 1 cm)	52 (95 % IZ: 33,3 –60,3)	16 (95 % IZ: 9,4 –22,5)	
	Suboptimalna resekcija (> 1 cm)	31 (95 % IZ: 25,3 –36,6)	9 (95 % IZ: 7,7–0,2)	
Obdobje brez ponovitve bolezni (meseci)	Popolna resekcija	24 (95 % IZ: 10,7–37,2)	13 (95 % IZ: 10,7–15,2)	< 0,001
	Optimalna resekcija (≤ 1 cm)	18 (95 % IZ: 9,4–25,3)	8 (95 % IZ: 6,4–9,5)	
	Suboptimalna resekcija (> 1 cm)	16 (95 % IZ: 8,4–23,5)	5 (95 % IZ: 3,4–6,5)	

Tabela 6: Ponovitev bolezni pri bolnicah, zdravljenih s primarno citoredukcijo, in pri bolnicah, zdravljenih s kemoterapijo pred operacijo.

Ponovitev bolezni	Primarna citoredukcija (N=48)	Kemoterapija pred operacijo (N=254)	p vrednost
Brez ponovitve bolezni	6 (12,5 %)	25 (9,8 %)	0,578
Ponovitev bolezni	42 (87,5 %)	229 (90,2 %)	

Tabela 7: Način zdravljenja ponovitve bolezni pri bolnicah, zdravljenih s primarno citoredukcijo in pri bolnicah, zdravljenih s kemoterapijo pred operacijo.

Zdravljenje ponovitve bolezni	Primarna citoredukcija (N=42)	Kemoterapija pred operacijo (N=229)	p vrednost
Sekundarna citoredukcija in kemoterapija II. reda	18 (42,9 %)	26 (11,4 %)	< 0,001
Kemoterapija II. reda	24 (57,1 %)	203 (88,6 %)	

4 Razprava

Osnovno zdravljenje napredovalnega raka jajčnikov je primarna citoreduktivna operacija in po operaciji kemoterapija s preparati platine in taksanov. Kadar je popolna ali optimalna odstranitev tumorja zaradi zasevkov in/ali infiltrativne rasti tumorja neizvedljiva, je smiselna uporaba kemoterapije pred operacijo.

Rezultati raziskav EORTC/NCIC in CHORUS so pokazali primerljivo učinkovitost zdravljenja s kemoterapijo pred operacijo ali s primarno citoreduktivno operacijo. Celokupno preživetje bolnic je bilo pri obeh skupinah primerljivo, vendar je bil delež optimalnih resekcij večji v skupini preiskovank, ki so bile zdravljene s kemoterapijo pred operacijo. Obdobje brez ponovitve bolezni in celokupno preživetje za bolnice, ki so bile zdravljene s primarno citoredukcijo, je bilo v raziskavi EORTC/NCIC 12 in 29 mesecev, v primerjavi z 12 in 30 meseci za skupino bolnic, ki so bile zdravljene s kemoterapijo pred operacijo. V raziskavi CHORUS je bilo obdobje brez ponovitve bolezni in celokupno preživetje pri primarni citoredukciji 11 in 23 mesecev, pri kemoterapiji pred operacijo pa 12 in 24 mesecev. Ti podatki zagovarjajo kemoterapijo pred operacijo kot varno alternativo primarni citoredukciji (4,12).

V naši ustanovi je bila kemoterapija pred operacijo zdravljenje izbire za bolnice z napredovalim rakom jajčnikov, ker nismo rutinsko izvajali radikalnih peritonektomij in operacij v zgornjem delu trebušne votline. Prav tako je bila to izbira zdravljenja za bolnice s pridruženimi boleznimi, ki niso bile primerne za obsežnejše kirurške posege.

Obdobje brez ponovitve bolezni in celokupno preživetje za preiskovanke, zdravljene s kemoterapijo pred operacijo v naši raziskavi, je bilo 9 in 24 mesecev, v primerjavi z 19 in 52 meseci pri bolnicah, ki so imele primarno citoreduktivno operacijo. Naši rezultati so v nasprotju z rezultati, ki so bili objavljeni v raziskavah EORTC/NCIC in CHORUS, vendar pa so primerljivi z raziskavo, ki jo je objavil Mueller s sodelavci (5). Vzrok krajšega celokupnega preživetja in obdobja brez ponovitve bolezni pri bolnicah, ki so prejele kemoterapijo pred operacijo je bila višja starost, višji stadij bolezni, višja vrednost CA-125 pred operacijo ter bolj razširjena bolezen v primerjavi s skupino bolnic, ki je bila zdravljena s primarno citoredukcijo.

Petletno preživetje je bilo višje v skupini, ki je bila zdravljena s primarno citoredukcijo, kot pri bolnicah, ki so prejele kemoterapijo pred operacijo (35 in 15 %). Enake rezultate v raziskavi je objavil Rosen (12): 7-letno preživetje je bilo nižje pri bolnicah, zdravljenih s kemoterapijo pred operacijo (8,6 % v primerjavi z 41 %; $p < 0,001$), medtem ko je May objavil raziskavo o primerljivem 5-letnem preživetju v skupini, zdravljeni s kemoterapijo pred operacijo in primarno citoredukcijo (27 % in 39 %) (13).

Bolnice, zajete v analizo, so se primarno obravnavale v 11-letnem obdobju, kar je v sodobni medicini res dolga doba, v kateri se lahko spremenijo načini diagnosticiranja in zdravljenja. Po podatkih Registra raka je bilo petletno preživetje za bolnice z rakom jajčnikov v obdobju 2008–2012 daljše kot v obdobju 2013–2017 (43,2 % v primerjavi s 40,0 %) (14). Naši rezultati niso pokazali statistično pomembne razlike v celokupnem

preživetju bolnic, ki so bile zdravljenje v obdobju 2005–2010, v primerjavi z bolnicami, ki so bile zdravljene v obdobju 2011–2015 (52 in 46 mesecev, $p=0,820$). Prav tako ni bilo statistično pomembne razlike v obdobju brez ponovitve bolezni pri bolnicah, ki so bile zdravljene v obdobju 2005–2010, in tistih, ki so bile zdravljene v obdobju 2011–2015 (19 in 16 mesecev, $p=0,851$). Statistično pomembne razlike ne ugotavljamo v petletnem preživetju bolnic, ki so bile zdravljene s primarno citoredukcijo v obdobju 2005–2010 v primerjavi z obdobjem 2011–2015 (37 % in 34 %, $p=0,786$), ali s kemoterapijo pred operacijo (16 % in 14 %, $p=0,754$). Kljub napredku v diagnostičnih postopkih še vedno več kot polovico primerov raka jajčnikov odkrijemo v napredovalim stadiju. Visoka umrljivost je v prvi vrsti posledica velikega deleža napredovalih primerov, pri katerih so možnosti za preživetje bistveno slabše kot pri še omejeni bolezni (92 % v primerjavi z 34 %) (15).

V naši raziskavi opazimo statistično pomembno razliko v kirurškem izidu pri obeh skupinah bolnic. Celokupno preživetje je bilo najdaljše pri bolnicah s popolno primarno citoredukcijo, in sicer 54 mesecev. Celokupno preživetje v skupini s kemoterapijo pred operacijo ter odloženo citoredukcijo brez makroskopskega ostanka je bilo 36 mesecev. Opaziti je bilo pristranskost pri izbiri bolnic za specifično vrsto zdravljenja, saj so bile starejše bolnice z bolj napredovalo boleznijo pogosteje zdravljene s kemoterapijo pred operacijo. Kljub vsemu so imele te bolnice boljše preživetje kot bolnice, pri katerih je bila opravljena suboptimalna primarna citoredukcija (celokupno preživetje 31 mesecev). Slabše preživetje pri skupini, ki je prejela kemoterapijo pred operacijo, lahko pripišemo manj ugodnim biološkim značilnostim tumorja in vmesni prekinitvi zdravljenja s citostatiki zaradi odložene citoredukcije. To je lahko negativno vplivalo na tumorsko kinetiko in prispevalo k tem, da se je razvila kemorezistenca.

Prav tako smo ugotavljali statistično pomembne razlike v uspešnosti kirurških resekcij med obema skupinama. Popolna resekcija je bila dosežena pri 35,4 % bolnic, ki so imele primarno citoredukcijo, ter pri 52,4 % bolnic, ki so prejele kemoterapijo pred operacijo. Mnogi raziskovalci menijo, da je izvedljivost popolne resekcije najpomembnejši dejavnik za odločitev o primarni citoredukciji. Če popolne resekcije ni mogoče doseči, se svetuje kemoterapija pred operacijo (16–18). Kljub temu, da je delež popolnih resekcij statistično značilno višji pri bolnicah, ki so prejele kemoterapijo pred operacijo, pa je naša raziskava pokazala, da je celokupno preživetje in obdobje brez ponovitve bolezni daljše pri bolnicah, pri katerih lahko dosežemo vsaj

optimalno primarno citoredukcijo.

Verjetnost, da se doseže popolna citoredukcija brez makroskopskega ostanka, je skoraj dvakrat višja pri bolnicah, ki so prejele kemoterapijo pred operacijo. Tumorski označevalec CA-125, slikovne diagnostične preiskave, starost, stadij bolezni in pridružene bolezni so kazalniki, s katerimi so poskusili napovedati uspešnost primarnega kirurškega posega. Fagotti je za laparoskopijo izdelala točkovni napovedni model, ki služi kot orodje, s katerim lahko natančno ovrednotimo možnost optimalne citoredukcije pri bolnicah z napredovalim rakom jajčnikov, hkrati pa negativno ne vpliva na preživetje in ne povečuje obolevnosti (19).

Pri 75–85 % bolnic z napredovalim epitelijskim rakom jajčnikov se bolezen ponovi v dveh letih po zaključku zdravljenja (20). Bolnice se zdravijo s sekundarno citoredukcijo in kemoterapijo II. reda ali zgolj s kemoterapijo II. reda (21,22). Rezultati so pokazali, da se je bolezen ponovila pri 89,7 % bolnic z napredovalim epitelijskim rakom jajčnikov. Bolezen se je ponovila pri 87,5 % bolnic, ki so bile zdravljene s primarno citoredukcijo in kemoterapijo po operaciji, in pri 90,2 % bolnic, ki so bile zdravljene s kemoterapijo pred operacijo in odloženo citoredukcijo. 16,2 % bolnic se je ob ponovitvi bolezni zdravilo s sekundarno citoredukcijo in kemoterapijo II. reda, 83,8 % pa le s kemoterapijo II. Reda. Pri tem je bil delež sekundarnih citoredukcij večji v skupini s primarno citoredukcijo. V raziskavi, ki jo je objavil Petrillo s sodelavci, so 16,5 % bolnicam ob ponovitvi bolezni napravili sekundarno citoredukcijo in so dobile kemoterapijo II. reda. Delež sekundarnih citoredukcij ni bil odvisen od načina primarnega zdravljenja bolnic (22). Manjši delež sekundarnih citoredukcij pri bolnicah, ki so bile primarno zdravljene s kemoterapijo pred operacijo, lahko pripišemo večjemu tumorskemu bremenu in obsežnejši ponovitvi bolezni. Prav tako so bile bolnice, zdravljene s kemoterapijo pred operacijo starejše, imele so višji stadij bolezni in slabšo splošno zmogljivost.

Za določitev bolnic, ki so bile ob ponovitvi bolezni kandidatke za sekundarno citoredukcijo, je bila narejena ocena po lestvici AGO (popolna resekcija pri prvi citoredukciji, dobra zmogljivost bolnic, ascites, manjši od 500 mL) in model TIAN (stadij FIGO, velikost ostanka bolezni po primarni citoredukciji, obdobje brez ponovitve bolezni, zmogljivost ob ponovitvi bolezni, vrednost CA-125 ob ponovitvi bolezni, ascites ob ponovitvi bolezni) (23). V naši ustanovi se za sekundarno citoredukcijo odločimo pri bolnicah, pri katerih gre ob ponovitvi za eno samo spremembo in pri katerih glede na slikovne preiskave obstaja velika verjetnost za popolno citoredukcijo brez makroskopskega ostanka. Kolikor ti dve merili

nista izpolnjeni, so bolnice kandidatke za kemoterapijo II. reda.

Preliminarni rezultati raziskave DESKTOP III so pokazali daljše obdobje brez ponovitve bolezni pri bolnicah, pri katerih se je bolezen ponovila, prej zdravljena s sekundarno citoredukcijo in kemoterapijo II. reda, v primerjavi z bolnicami, ki so prejele zgolj kemoterapijo II. reda (19,6 mesecev v primerjavi s 14,0 mesecev, $p < 0,001$) (24). Raziskava GOG-213 ni pokazala razlik v celokupnem preživetju in obdobju brez bolezni pri bolnicah, ki se jim je ponovila bolezen, in so bile zdravljene s sekundarno citoredukcijo in kemoterapijo II. reda ali samo s kemoterapijo II. reda (25).

Raziskava je bila zasnovana retrospektivno, kar je njena omejitev. V naši ustanovi ni bilo splošno sprejetih meril, katere bolnice so primerne za primarno citoredukcijo in katere za kemoterapijo pred operacijo. Izbira zdravljenja je bila odvisna od klinične slike, laboratorijskih izvidov, slikovnih preiskav, diagnostične laparoskopije in subjektivne ocene ginekologa-onkologa o resektabilnosti tumorske tvorbe. Mednarodna raziskava ICON8 predlaga odložitev citoredukcije 4 do 6 tednov po zadnjem ciklusu kemoterapije pred operacijo ter kemoterapijo po operaciji v čim krajšem časovnem oknu

po opravljeni odloženi citoredukciji (26-28).

Oddaljeni zasevki, slabše stanje zmogljivosti ter številni zapleti med in po operaciji pri bolnicah z napredovalim rakom jajčnikov so razlogi, da se vse pogosteje odločamo za kemoterapijo pred operacijo in odloženo citoreduktivno operacijo (7,29). V naši raziskavi so bolnice, ki so prejele kemoterapijo pred operacijo, predstavljale za napoved izida bolezni slabšo skupino glede na starost, splošno zmogljivost in stadij bolezni.

5 Zaključek

Osnovno zdravljenje napredovalega raka jajčnikov ostaja primarna citoredukcija in kemoterapija po operaciji, ki naj se ponudi kot možnost zdravljenja bolnicam, pri katerih lahko napravimo vsaj optimalno citoredukcijo. Ostalim bolnicam, pri katerih optimalna citoredukcija ni izvedljiva, ali bolnice niso sposobne za obsežnejši kirurški poseg, pa kot alternativno možnost ponudimo zdravljenje s kemoterapijo pred operacijo in odloženo citoredukcijo.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Literatura

1. Onkološki inštitut. Register raka Republike Slovenije in drugi registri. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2016 [cited 2020 May 6]. Available from: <https://www.onko-i.si/rrs/>.
2. Makar AP, Tropé CG, Tummers P, Denys H, Vandecasteele K. Advanced Ovarian Cancer: Primary or Interval Debulking? Five Categories of Patients in View of the Results of Randomized Trials and Tumor Biology: Primary Debulking Surgery and Interval Debulking Surgery for Advanced Ovarian Cancer. *Oncologist*. 2016;21(6):745-54. DOI: [10.1634/theoncologist.2015-0239](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0239) PMID: 27009938
3. Chen L, Berek JS. Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Incidence and risk factors. *Post TW. UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2020 [cited 2020 May 6]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum-incidence-and-risk-factors>.
4. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, 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(9990):249-57. DOI: [10.1016/S0140-6736\(14\)62223-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62223-6) PMID: 26002111
5. Mueller JJ, Zhou QC, Iasonos A, O'Ceirbhail RE, Alvi FA, El Haraki A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery utilization for advanced-stage ovarian cancer at a comprehensive cancer center. *Gynecol Oncol*. 2016;140(3):436-42. DOI: [10.1016/j.ygyno.2016.01.008](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.01.008) PMID: 26777991
6. Elies A, Rivière S, Pouget N, Becette V, Dubot C, Donnadiou A, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(6):555-66. DOI: [10.1080/14737140.2018.1458614](https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1458614) PMID: 29633903
7. Leiserowitz GS, Lin JF, Tergas AI, Cliby WA, Bristow RE. Factors Predicting Use of Neoadjuvant Chemotherapy Compared With Primary Debulking Surgery in Advanced Stage Ovarian Cancer-A National Cancer Database Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(4):675-83. DOI: [10.1097/IGC.0000000000000967](https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000967) PMID: 28328580
8. Cho JH, Kim S, Song YS. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: optimal patient selection and response evaluation. *Chin Clin Oncol*. 2018;7(6):58. DOI: [10.21037/cco.2018.10.11](https://doi.org/10.21037/cco.2018.10.11) PMID: 30509079
9. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. 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(6):1234-44. DOI: [10.1002/cncr.24149](https://doi.org/10.1002/cncr.24149) PMID: 19189349
10. Gorodnova TV, Sokolenko AP, Kuligina E, Berlev IV, Imyanitov EN. Principles of clinical management of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol*. 2018;7(6):56. DOI: [10.21037/cco.2018.10.06](https://doi.org/10.21037/cco.2018.10.06) PMID: 30509078
11. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, 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(10):943-53. DOI: [10.1056/NEJMoa0908806](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908806) PMID: 20818904

12. Rosen B, Laframboise S, Ferguson S, Dodge J, Bernardini M, Murphy J, et al. The impacts of neoadjuvant chemotherapy and of debulking surgery on survival from advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;134(3):462-7. DOI: [10.1016/j.ygyno.2014.07.004](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.07.004) PMID: 25026637
13. May T, Comeau R, Sun P, Kotsopoulos J, Narod SA, Rosen B, et al. A Comparison of Survival Outcomes in Advanced Serous Ovarian Cancer Patients Treated With Primary Debulking Surgery Versus Neoadjuvant Chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(4):668-74. DOI: [10.1097/IGC.0000000000000946](https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000946) PMID: 28441250
14. Onkološki inštitut Slovenije. Rak v Sloveniji = Cancer in Slovenia. Ljubljana: Onkološki inštitut Slovenije; Epidemiologija in register raka; Register raka v Sloveniji; 2017.
15. Barbič M, Bebar S, Cerar O, Cvjetičanin B, Čarman J, Djurišić A, et al. Smernice za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom. Ljubljana: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD; 2015.
16. Sioulas VD, Schiavone MB, Kadouri D, Zivanovic O, Roche KL, O'Ceirbhail R, et al. Optimal primary management of bulky stage IIIc ovarian, fallopian tube and peritoneal carcinoma: are the only options complete gross resection at primary debulking surgery or neoadjuvant chemotherapy? *Gynecol Oncol*. 2017;145(1):15-20. DOI: [10.1016/j.ygyno.2017.02.023](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.023) PMID: 28238354
17. Vermeulen CK, Tadesse W, Timmermans M, Kruitwagen RF, Walsh T. Only complete tumour resection after neoadjuvant chemotherapy offers benefit over suboptimal debulking in advanced ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;219:100-5. DOI: [10.1016/j.ejogrb.2017.10.019](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.10.019) PMID: 29078115
18. Medina-Franco H, Mejía-Fernández L. Neoadjuvant chemotherapy and interval debulking surgery for advanced ovarian cancer, an alternative with multiple advantages. *Chin Clin Oncol*. 2018;7(6):57. DOI: [10.21037/cco.2018.06.10](https://doi.org/10.21037/cco.2018.06.10) PMID: 30180749
19. Fagotti A, Vizzielli G, Fanfani F, Costantini B, Ferrandina G, Gallotta V, et al. Introduction of staging laparoscopy in the management of advanced epithelial ovarian, tubal and peritoneal cancer: impact on prognosis in a single institution experience. *Gynecol Oncol*. 2013;131(2):341-6. DOI: [10.1016/j.ygyno.2013.08.005](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.08.005) PMID: 23938372
20. Corrado G, Salutati V, Palluzzi E, Distefano MG, Scambia G, Ferrandina G. Optimizing treatment in recurrent epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17(12):1147-58. DOI: [10.1080/14737140.2017.1398088](https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1398088) PMID: 29086618
21. Jennifer A, Iptissem N, Aurélie R, Philippe K, Marc AJ. The place of secondary complete cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2019;41(3):20190030. DOI: [10.1515/hmbci-2019-0030](https://doi.org/10.1515/hmbci-2019-0030) PMID: 31782948
22. Petrillo M, Ferrandina G, Fagotti A, Vizzielli G, Margariti PA, Pedone AL, et al. Timing and pattern of recurrence in ovarian cancer patients with high tumor dissemination treated with primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(12):3955-60. DOI: [10.1245/s10434-013-3091-6](https://doi.org/10.1245/s10434-013-3091-6) PMID: 23838915
23. Capozzi VA, Rosati A, Turco LC, Sozzi G, Riccò M, Chiofalo B, et al. Surgery vs. chemotherapy for ovarian cancer recurrence: what is the best treatment option. *Gland Surg*. 2020;9(4):1112-7. DOI: [10.21037/gs-20-326](https://doi.org/10.21037/gs-20-326) PMID: 32953626
24. Pignata S, C Cecere S, Du Bois A, Harter P, Heitz F. Treatment of recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2017;28:i51. DOI: [10.1093/annonc/mdx441](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx441) PMID: 29232464
25. Garzon S, Laganà AS, Casarin J, Raffaelli R, Cromi A, Franchi M, et al. Secondary and tertiary ovarian cancer recurrence: what is the best management? *Gland Surg*. 2020;9(4):1118-29. DOI: [10.21037/gs-20-325](https://doi.org/10.21037/gs-20-325) PMID: 32953627
26. Lee YJ, Chung YS, Lee JY, Nam EJ, Kim SW, Kim S, et al. Impact of the time interval from completion of neoadjuvant chemotherapy to initiation of postoperative adjuvant chemotherapy on the survival of patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2018;148(1):62-7. DOI: [10.1016/j.ygyno.2017.11.023](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.11.023) PMID: 29174056
27. Clamp AR, James EC, McNeish IA, Dean A, Kim J-W, O'Donnell DM, et al. Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8): primary progression free survival analysis results from a GCIg phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10214):2084-95. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)32259-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32259-7) PMID: 31791688
28. Li X, Du X. Neoadjuvant chemotherapy combined with interval cytoreductive surgery in ovarian cancer. *J Buon*. 2019;24(5):2035-40. PMID: 31786872
29. Bartels HC, Rogers AC, McSharry V, et al. A meta-analysis of morbidity and mortality in primary cytoreductive surgery compared to neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian malignancy. *Gynecol Oncol* 2019; 154(3): 622-30.
30. Bartels HC, Rogers AC, McSharry V, McVey R, Walsh T, O'Brien D, et al. A meta-analysis of morbidity and mortality in primary cytoreductive surgery compared to neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian malignancy. *Gynecol Onco*. 2019;154(3):622-30. PMID: 31349996