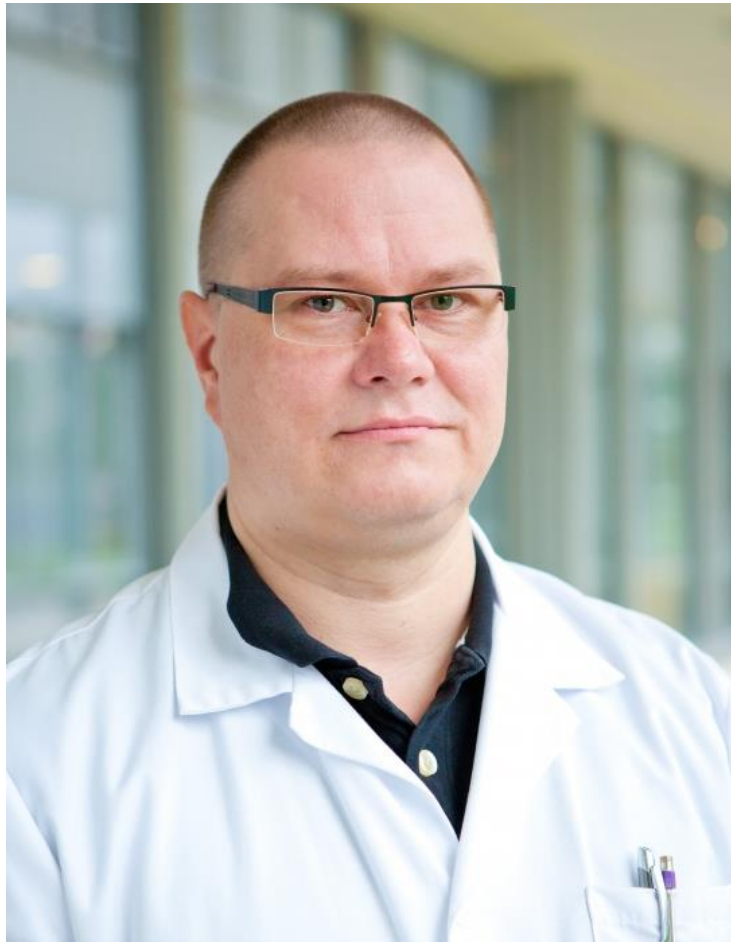


# Herki Kaljusmaa



- Lõpetasin onkoloogia residentuuri 2006 aastal ja samast aastast alates töötan onkoloogina Põhja-Eesti Regionaalhaiglas keemiaravi arstina
- Pingeid maandan raamatuid lugedes ja kahes relvaklubis

# Munasarjavähi süsteemravi Ravijärgne järel kontroll

Herki Kaljusmaa  
29.03.2019



# Munasarjavähi süsteemravi ajalugu

- 1950 – 1960 alküleeriv preparaat melfalaan
- 1976 Suurbritannias võeti kasutusele tsisplatiin
- 1989 paklitakseel
- 1996 randomiseeritud III f uuring: tsisplatiin + paklitakseel võrrelduna tsisplatiin + tsüklofosfamiid
- 21 saj: karboplatiin + paklitakseel sama efektiivsusega, vähem toksiline

# Munasarjavähi süsteemravi

“Kuldne standard”

Karboplatiin AUC 4-6

Paklitakseel 175 mg/m<sup>2</sup>

3-nädalase intervalliga

# Millal kasutatakse süsteemravi

- Adjuvantne ravi
- Neoadjuvantne ravi
- Säilitusravi
- Palliatiivne ravi retsidiivide/progressiooni korral

# Munasarjavähi süsteemravi

- Süsteemravi õige ajastus
- Seleksioon, kes ei vaja süsteemravi
- Uute ravimite areng
- Molekulaarsete markerite areng, mis on individualiseeritud ravi aluseks

# Varase, FIGO st I-II adjuvantravi

- 5 a elulemus st I > 80% ja st II 60 – 70%
- Retsidiivirisk kõrge
- ICON1 ja ACTION uuringud
- St IA G1-2 ja st IB G1, prognoos hea, adjuvantravi pole näidanud kasu
- Kõrgem risk: st IB G2-3, st IC, G3, clear cell histoloogia, suboptimaalselt *staged*

Plaatinal põhinev keemiaravi vs jälgimine annab OS kasu

Optimaalne ravi kestus ei ole selge, 3 – 6 kuuri

Ei ole piisavalt tõendus põhisust, et paklitakseeli lisamisel oleks eelis karboplatiini monoterapiaga võrreldes

- Soovituslik karboplatiin + paklitakseel 6 kuuri

## Levinud, FIGO st III-IV adjuvantravi

Diagnoosimisel enamik st III-IV

Optimaalne tsütoreduktiivne kirurgia on süsteemravi õnnestumise eelduseks (sillega nähtavat jääktuumorit ei ole) ja olulisim prognostiline faktor elulemusele

5 aasta elulemus:

- Optimaalne tsütoreduktsioon 55 %
- Jääktuumor kuni 1 cm 16 %
- Jääktuumor > 1 cm 13 %



## Jääktumori seos elulemusega

FIGO stage	No residual tumor	Any residual tumor	HR (95% CI)
	Median Survival (Months)		
FIGO IIB-IIIB	108.6	48.3	<b>+ 60.3 Mos.</b> 0.37 (0.30; 0.47)
FIGO IIIC	81.1	34.2	<b>+ 46.9 Mos.</b> 0.36 (0.31; 0.42)
FIGO IV	54.6	24.6	<b>+ 30.0 Mos.</b> 0.49 (0.34; 0.70)

HR = Hazard Ratio, reference class for HR is "Any residual tumor"

## Levinud, FIGO st III-IV adjuvantravi

- Adjuvantset keemiaravi soovitatakse kõikidele patsientidele kõrge retsidiiviriski tõttu
- Ravi kestuseks on 6 kuuri plaatina/taksaani kombinatsioon
- Karboplatiin/tsisplatiin ja paklitakseel/dotsetakseel – võrreldav efektiivsus  
Erinev kõrvaltoimete profiil

Ledermann, A. Newly Diagnosed and Relapsed Epithelial Ovarian Carcinoma: ESMO Clinical

Practice Guidelines Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 6): vi24-vi32.

# Levinud munasarjavähi adjuvantravi

## Säilitusravi

- Uued ravimid, suurem selektiivsus, madalam toksilisus
- Bevacizumab on monoklonaalne vaskulaarse endoteeli kasvufaktori vastane antikeha
- Bevacizumabi lisamine keemiaravile –
  - paraneb progressioonivaba elulemus (PFS)
  - paraneb üldine elulemus (OS) kõrge riskiga patsientidel  
(III-IV staadium, suboptimaalselt resetseeritud - jääktuumor >1cm)

# Neoadjuvantne keemiaravi

- Ühtne seisukoht puudub, selekteeritud patsientidel
- Halvas üldseisundis, kes ei kannata mahukat tsütoreduktiivset kirurgiat
- Suure tuumori levikuga, st III C – IV, esialgne optimaalne tsütoreduktsioon pole teostatav
- PFS ja OS paremus ei ole tõestatud
- Vähem operatsioonijärgseid tüsistusi
- 3 ravikuuri

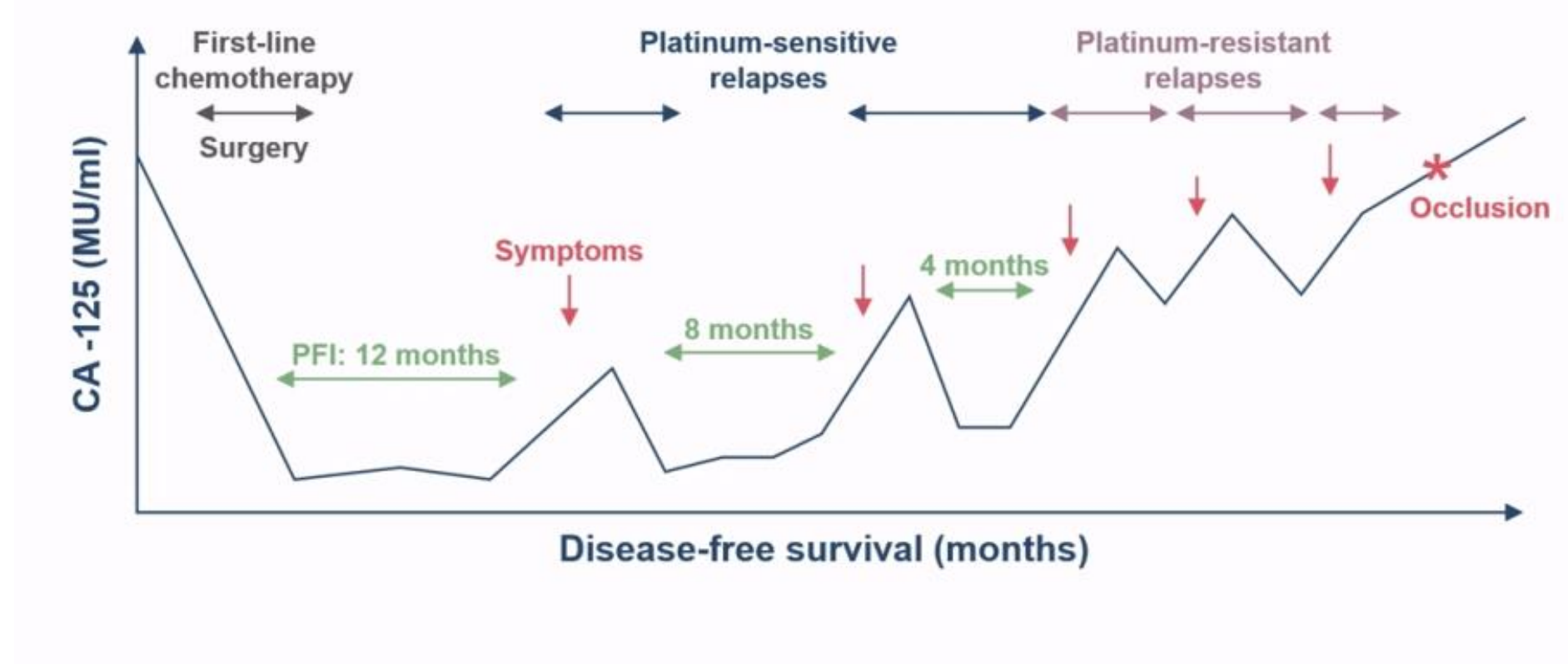
## Munasarjavähi retsidiiv

- Vaatamata kirurgilisele ravile ning adjuvantsele keemiaravile retsidiiveerub ~ 70% kasvajatest esimese 3 aasta jooksul
- Haiguse kordumisel lühenevad haigusvabad intervallid
- Iga järgneva retsidiivi korral väheneb tundlikkus keemiaravile
- Retsidiivi korral tervenemine enamasti ei ole võimalik
- Prognoosi määrab tundlikkus platinapreparaadile

# Recurrent Ovarian Cancer: GCIIG Definition

	Treatment-Free Interval (From Last Dose of Platin)
Platinum sensitive	>12 months
Platinum partially sensitive	6-12 months
Platinum resistant	<6 months
Platinum refractory	<4 weeks

# Munasarjavähk on “krooniline” haigus mitmete retsidiividega



## Munasarjavähi retsidiiv

- Keskmise elulemus on 16 – 24 kuud
- Plaatina refraktaarne 3 – 5 kuud
- Plaatina resistentne 9 – 12 kuud
- Plaatina tundlik 24 – 36 kuud



# Munasarjavähi retsidiiv

Kas üldse ravida?

Keemiaravi versus jälgimine:

2. retsidiiv OS 14,2 vs 4,1 kuud,  $p < 0,0001$

3. retsidiiv OS 10,6 vs 3,3 kuud,  $p < 0,0001$

4. retsidiiv OS 7,7 vs 3,4 kuud,  $p = 0,0002$

# Munasarjavähi retsidiiv

Millal ravida?

- Biokeemilise retsidiivi korral?  
(CA125  $\geq$  2x ULN või algväärtuse kahel mõõtmisel  $\geq$ 1 nädala)
- Radioloogilise retsidiivi korral?
- Sümptomite tekkel?

## Plaatinatundlik retsidiiv

- Plaatinatundlik retsidiiv – ravivastus (RR) 52 – 61 %
- Kombinatsioonraviga paraneb PFS (plaatina kombinatsioon paklitakseeli, dotsetakseeli, gemtsitabiini või PLD-ga)
- Efektiivseima plaatinapõhise keemiaravi kasutamist võib piirata toksilisus
- Uued “väljakutsed” - sihtmärkravimid, säilitusravi
- Kõige olulisemaks epiteliaalse munasarjavähi biomarkeriks BRCA1/BRCA2 geenimutatsioon

## Plaatinatundlik retsidiiv, säilitusravi

Kui tervenemine pole võimalik, siis säilitusravi eesmärk on pikendada retsidiivivaba perioodi ja tagada võimalikult hea elukvaliteet

# PARP inhibiitorid

- Olapariib - 2014 esimesena registreeritud PARP inhibiitor
- Olapariib on näidustatud retsiveerunud platinatundliku munasarjavähi säilitusravis patsientidel, kellel esineb BRCA mutatsioon (iduliini või somaatiline) ja madalalt diferentseerunud seroosne epiteliaalne munasarja-, munajuha- või primaarne peritoneaalne vähk ja kellel saavutatakse ravivastus (täielik või osaline) platinapõhise keemiaraviga.

## Plaatinatundetu retsidiiv

- Prognoos on halb, elulemus < 1 a.
- Ravi peamine eesmärk on sümptomite kontroll ja elukvaliteet
- Kombinatsioonraviga suureneb toksilisus, OS ei pikene
- Topotekaan, gemtsitabiin, etoposiid, paklitakseel, tamoksifeen
- Keskmise RR ~ 15 %

# Immuunravi

- Monoteraapia ravivastus on tagasihoidlik ja lühiajaline
- Subgrupid, kellel edu suurem: plaatina sensitiivsed tuumorid, eelnevalt vähem keemiaravi liine, PDL 1+ tuumorid
- Kombinatsioon keemiaraviga, angiogeneesi inhibiitoritega, PARP inhibiitoritega – uuringud käimas, hetkel näidustust ei ole

## Ravijärgne järelkontroll

- 61% retsidiividest on CA125 tõus
- 35% on retsidiivi tekkel sümptomid
- 4% on muutused objektiivses staatuses



## Ravijärgne järelkontroll

Tõendus põhjus on nõrk

III randomiseeritud uuring OV05-EORTC 55955:

Varane ravi alustamine CA125 tõusu alusel ei pikenda üldist elulemust võrreldes hilise ravi alustamisega kliinilise/radioloogilise leiu tekkimisel.

CA125 tõusu korral ravi algus ~ 4,6 kuud varem

Varase ravi alustamise korral halvem elukvaliteet seoses rohkemate keemiaravi tsüklitega

# Ravijärgne järelkontroll

- CA125 määramine neil, kellel ravieelselt oli tõusnud
- Kliiniline leid, günekoloogiline läbivaatus
- Radioloogilised jm uuringud ainult vastavalt kliinilisele vajadusele
  
- 2 aastat iga 3 kuu tagant
- Kuni 5 aastat iga 6 kuu tagant

## Kokkuvõte

- Plaatina ja taksaani kombinatsioonravi püsib oluliste muutusteta 1990ndatest
- Prognoosis määrav tähtsus staadiumil ja optimaalsel tsütoreduktsioonil
- Retsidiveerumise risk kõrge, mistõttu enamik patsiente vajab operatsioonijärgselt keemiaravi
- Retsidiivi korral määrab prognoosi tundlikkus platinapreparaadile
- Ravijärgses järelkontrollis piltdiagnostika vajadus sõltub kõrvalekalletest kliinilises leius ja patsiendi kaebustest

**Täna tähelepanu eest!**