

PODSUMOWANIE DEBATY EKSPERTÓW PTGO

6.09.2022

WARSZAWA, PAP

Wrzesień był **miesiącem świadomości nowotworów ginekologicznych**. Z tej okazji, Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej podjęło liczne działania, skierowane do lekarzy i pacjentek, mające na celu podniesienie czujności onkologicznej skierowanej na nowotwory kobiece, oraz przedyskutowanie w środowisku medycznym obecnej sytuacji w ginekologii onkologicznej w Polsce.

Jednym z działań, skierowanych do lekarzy, była DEBATA EKSPERTÓW PTGO organizowana przez Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej i poświęcona diagnostyce i leczeniu raka jajnika.

Uczestnicy debaty:

- **Prof. Włodzimierz Sawicki**, specjalista ginekologii onkologicznej, Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej, kierownik Katedry i Kliniki Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej II Wydziału Lekarskiego WUM, Mazowiecki Szpital Bródnowski w Warszawie
- **Prof. Mariusz Bidziński**, specjalista ginekologii onkologicznej, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej, kierownik Kliniki Ginekologii Onkologicznej, Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie
- **Prof. Anita Chudecka-Głaz**, specjalista ginekologii onkologicznej, wiceprezes PTGO, konsultant wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej w województwie zachodniopomorskim, kierownik Kliniki Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 2 Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
- **Dr Anna Dańska-Bidzińska**, specjalista ginekologii onkologicznej, oddział ginekologii onkologicznej, Szpital Kliniczny im. Księżnej Anny Mazowieckiej w Warszawie

- **Dr Joanna Streb**, specjalista onkologii klinicznej, konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej w województwie małopolskim, Klinika Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
- **Prof. Paweł Blecharz**, specjalista ginekologii onkologicznej, kierownik Kliniki Ginekologii Onkologicznej, Narodowego Instytutu Onkologii w Krakowie
- **Dr Marcin Misiek**, specjalista ginekologii onkologicznej, konsultant wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej w województwie świętokrzyskim, kierownik oddziału ginekologii onkologicznej, Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach.
- **Prof. Jacek Sznurkowski**, specjalista ginekologii onkologicznej i chirurgii onkologicznej, Klinika Chirurgii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku

Goście spotkania:

- **Prof. Paweł Knapp**, specjalista ginekologii onkologicznej, koordynator Uniwersyteckiego Centrum Onkologii w Białymstoku
- **Dr n. med. Andrzej Tysarowski**, kierownik Pracowni Diagnostyki Genetycznej i Molekularnej, Nowotworów Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie

WNIOSKI Z DEBATY:

1. Standaryzacja leczenia operacyjnego raka jajnika w oparciu o protokół operacyjny.

W ramach prac Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej opracowano adaptację europejskiego raportu operacyjnego dotyczącego raka jajnika.

Zdaniem Ekspertów PTGO powyższy raport powinien stanowić wzorzec postępowania i powinien stać się dokumentem obowiązkowym w przypadku leczenia raka jajnika. Wprowadzenie raportu do pooperacyjnej dokumentacji i jego obligatoryjne stosowanie spowodowałoby ustandaryzowanie procedur w leczeniu raka jajnika a jednocześnie dawałoby możliwość odpowiedniego planowania leczenia systemowego u pacjentek z rakiem jajnika.

„Protokół europejski jest wzorcem i powinien obowiązywać. Jest dokumentem, który standaryzowałby postępowanie. (...) Postaramy się zrobić wszystko, aby ten protokół obowiązywał w ośrodkach które będą zakredytowane do leczenia raka jajnika”

Prof. Mariusz Bidziński

„My czekamy na taki protokół (...) leczenie systemowe opieramy na tym co widział operator” **Dr Joanna Streb**

2. Definicja choroby resztkowej w raku jajnika.

Stosowane powszechnie w onkologii mierniki jakości chirurgicznej R0 (wycięcie guza z marginesem tkanek zdrowych), R1 (mikroskopowa obecność raka w marginesie resekcji), R2 (w marginesie resekcji widoczny makroskopowo rak – chirurg nacinał widzialnego guza) wymagają wyjaśnienia w stosunku do stosowanych pojęć określających radykalność po operacji cytoredukcyjnej w zaawansowanym miejscowo raku jajnika/otrzewnej (FIGO II-IVA).

Brak widzialnych resztek po operacji zaawansowanego miejscowo raka jajnika/otrzewnej, określany jest terminem R=0 cm, który w żadnym wypadku nie może być mylony z onkologicznym miernikiem jakości R0.

R=0 cm, ze względu na fakt uogólnienia procesu złośliwego na całej otrzewnej odpowiada terminowi R1 (mikroskopowa obecność raka w marginesie – tu otrzewnej). Cytoredukcja optymalna w raku jajnika oznacza pozostawienie pojedynczych resztek < 1m czyli cięcie przez guza co odpowiada terminowi R2.

Zdaniem Ekspertów PTGO rak jajnika jest specyficzną jednostką chorobową. Każda chora z rakiem jajnika która ma chorobę miejscowo zaawansowaną, ma już chorobę uogólnioną, **w związku z tym, nomenklatura R0 czy R1 nie może być w raku jajnika traktowana tak jak w pozostałych guzach litych.**

Należałoby ujednoczyć definicję choroby resztkowej i **podzielić na chorobę mikroskopową i makroskopową.**

„Jeżeli to jest nowotwór jamy brzusznej, nowotwór otrzewnej, to nigdy nie powinniśmy mówić o R0, **bo zawsze mikroskopowo znajdziemy tam nowotwór (...)** Niestety, jeśli jest nowotwór w zakresie otrzewnej to on tam zawsze będzie. Nawet najlepsza chirurgia musi być uzupełniona leczeniem systemowym, bo nie uda nam się tego wyciąć do końca.”
Dr Marcin Misiek

CHIRURGIA W RAKU JAJNIKA

R=0 cm, R<1 cm, R>1cm

R= 0 cm -optimal microscopic; R<1cm optimal macroscopic; R>1 cm suboptimal



R1 lub R2

[2] Chi D.S., Eisenhauer E.L., Lang J., et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIc epithelial ovarian carcinoma (EOC)?, Gynecologic Oncology, 2006;103: 559-564

„Nawet w najbardziej optymalnym wariantcie – R0- my spodziewamy się w otrzewnej mikroskopowych zmian”. **Prof. Jacek Sznurkowski**

„Każda chora (z rakiem jajnika) która ma wydawać by się mogło, że ma chorobę miejscowo zaawansowaną często ma już chorobę uogólnioną. Radykalizacja leczenia operacyjnego opiera się na tym, że usuwamy jakąś część depozytu tkankowego. W stopniach od II wzwyż, mówimy o chorobie uogólnionej i w związku z tym, nomenklatura R0 czy R1 nie może być w raku jajnika traktowana tak jak w pozostałych guzach litych – istotne jest ujednoczenie czy mamy zmiany makroskopowe czy nie i ten temat wymaga redefiniowania.”

Prof. Mariusz Bidziński

„Uporczywie staramy się liczbowo opisać biologię guza, badania nowych leków ukierunkowanych molekularnie pokazuje, że ta wielkość resztek przestaje mieć znaczenie.” **Prof. Paweł Blecharz**

3. Redefinicja grup wysokiego ryzyka w raku jajnika.

Obecnie do grup wysokiego ryzyka kwalifikujemy:

- chore z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcyjnym
- chore które nie mogły być pierwotnie operowane- otrzymały NACT
- chore z FIGO IV.

Zdaniem naszych Ekspertów w opisie grup wysokiego ryzyka należy uwzględnić status molekularny pacjentki.

„Myślę, że w ogóle mówienie o niskiej grupie ryzyka w raku jajnika jest dużym eufemizmem. (...) Powinniśmy na nowo zdefiniować nasze rozumienie grup ryzyka z uwzględnieniem statusu molekularnego nowotworu.” **Prof. Paweł Blecharz**

„Właściwie każda pacjentka z zaawansowanym rakiem jajnika to pacjentka z grupy wysokiego ryzyka.” **Prof. Anita Chudecka-Glaz**

4. Leczenie systemowe - brak możliwości stosowania bewacizumabu w leczeniu nawrotowym raka jajnika oraz możliwości łączenia bewacizumabu z olaparibem w leczeniu podtrzymującym.

Eksperci odnieśli się do wykorzystania bewacizumabu w leczeniu raka jajnika i ograniczeń jakie nakłada na możliwość korzystania z katalogu chemioterapii załącznik C 82.a. do tego katalogu. **Pomimo udowodnionej skuteczności nie ma możliwości zastosowania leczenia bewacizumabem w nawrotowym raku jajnika.** Ograniczenie to dotyczy zarówno pacjentek platynowrażliwych jak i platynoopornych. Również możliwość łączenia bewacizumabu z lekiem olaparyb jest niedostępna.

Zważywszy, że powyższe opcje leczenia bewacizumabem są dostępne dla pacjentek innych krajów, ich wysoka skuteczność została wielokrotnie potwierdzona w badaniach

a sam lek jest dostępny w postaci licznych biosymilaówr i w związku z tym pierwotna cena leku uległa drastycznej obniżce, nie zrozumiałe jest wprowadzenie ograniczania na finansowanie leku w postaci załącznika C 82.a. do katalogu chemioterapii. Obostrzenie to prowadzi do odebrania lekarzowi możliwości podjęcia optymalnej decyzji terapeutycznej dla prowadzonej przez niego pacjentki.

„Brak jest możliwości stosowania bewacizumabu zgodnie z CHPL-em.

Ważne jest, jak zaplanować leczenie, czy to jest leczenie paliatywne, czy spodziewamy się, że będzie nawrót i musimy zastanowić się w jaki sposób ułożyć schematy, aby uzyskać jak najdłuższy czas do progresji choroby, ale przede wszystkim, aby to się przelożyło na jak najdłuższy czas całkowitego przeżycia pacjentki.”

Dr Joanna Streb

„Nie mamy bewacizumabu w leczeniu pacjentek platynoopornych, oraz brak tego leku do stosowania u chorych z nowotworem nawrotowym.” Prof. Mariusz Bidziński

Miejsce bewacizumabu i kto skorzysta na takim leczeniu.

Table 2: Efficacy results of 5 RCTs

References	Arms	Sample Size	Patient Characteristic	Primary Endpoint	PFS			OS			ORR (%)	
					Median (months)	HR	HR, 95% CI	Median (months)	HR	HR, 95% CI		
15	GOG218	TC+PL	625	Newly diagnosed	PFS	10.3	0.770	0.681-0.870	39.3	0.885	0.750-1.040	NR
		TC+Bev+Bev(m)	623			14.1			39.7			NR
7,5	ICON7	TC	764	Newly diagnosed	PFS	17.5	0.930	0.830-1.050	58.6	0.990	0.850-1.140	48.0
			TC+Bev+Bev(m)			764			19.9			58.0
15	OCEANS	GC+PL	242	Recurrent	PFS	8.4	0.484	0.388-0.605	32.9	0.952	0.771-1.176	57.4
			GC+Bev+Bev(m)			242			12.4			33.6
15	AURELIA	CT(PLD or PAC or TOP)	182	Recurrent	PFS	3.4	0.480	0.380-0.600	13.3	0.850	0.660-1.080	12.6
			CT+Bev+Bev(m)			179			6.7			16.6
	GOG213	TC	374	Recurrent	OS	10.4	0.614	0.522-0.722	37.3	0.827	0.683-1.005	NR
			TC+Bev+Bev(m)			374			13.8			42.2

TC, Paclitaxel+Carboplatin; GC, Gemcitabine+Carboplatin; PL, placebo; Bev(m), Bevacizumab (maintenance chemotherapy); CT, PLD or PAC or TOP; PLD, pegylated liposomal doxorubicin; PAC, weekly paclitaxel; TOP, topotecan; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; ORR, objective response rate; CI, confidence interval; NR, not reported.

Wu YS, et. al.. Bevacizumab combined with chemotherapy for ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2017 Feb 7;8(6):10703-10713. doi: 10.18632/oncotarget.12926. PMID: 27793044; PMCID: PMC5354693.

Prof. Jacek Sznurkowski

„Chcielibyśmy mieć możliwość wybrania bewacizumabu– czy do I linii, czy do II”
dr Joanna Streb

5. Leczenie systemowe – dostęp do inhibitorów PARP

Rok 2021 był przełomowy w leczeniu raka jajnika. Dostęp do leczenia inhibitorami PARP otrzymało większość nowozdiagnozowanych pacjentek z zaawansowanym,



platynowrażliwym rakiem jajnika, niezależnie od statusu mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2*.

Drugą grupą pacjentek, która mogłaby odnieść spektakularne korzyści z leczenia inhibitorami PARP, są chore z zaawansowanym rakiem jajnika i mutacją w genach *BRCA* lub niskiego ryzyka z HRD innymi niż *BRCA*, z chorobą resztkową (tzw. chore wysokiego ryzyka nawrotu), które już otrzymują leczenie bewacizumabem.

Opcje leczenia dla pacjentek bez *BRCA* ale z HRD:

- olaparib +bewacizumab – znacząco wydłuża PFS w grupie HRD vs sam olaparib
- niraparib który w grupie HRD wykazał skuteczność i znacznie dłuższe PFS w stosunku do grupy placebo.

*„Wybór zależy od charakterystyki klinicznej pacjenta i możliwości ośrodka. Jeśli nie mamy HRD możemy zastanowić się co może być surogatem HRD w warunkach klinicznych – warto zastanowić się czy odpowiedź na platynę może w jakimś stopniu zastąpić wynik tego badania i wtedy mamy w Polsce możliwość zastosowania niraparibu (u pacjentek bez mutacji *BRCA*).”*

Dr Anna Dańska-Bidzińska

*„Pacjentki z zaawansowanym rakiem jajnika, które udało się zoperować „doszczętnie” i nie mają mutacji *BRCA* nie możemy nazywać chorymi z grup niskiego ryzyka, mamy pewność, że one „nawrócą” a brak jest możliwości leczenia podtrzymującego inhibitorami PARP pomimo potwierdzenia skuteczności takiego leczenia w badaniach!”*

Prof. Paweł Blecharz

„Eliminacja CA 125 w trakcie chemioterapii może być pewnym predyktorem na leczenie podtrzymujące, co wykazano w badaniach GOG 218 i ICON7. Współczynnik kelly to trzy oznaczenia CA 125 w ciągu 100 pierwszych dni chemioterapii, jeżeli on jest korzystny, czyli jest szybka eliminacja CA 125 to wydaje się, że są to pacjentki, które nie do końca kwalifikują się na leczenie bewacizumabem a prawdopodobnie będą dobrymi kandydatkami do leczenia inhibitorami PARP.

Wydaje się, że to może być bardzo dobry czynnik predykcyjny w momencie, kiedy zastanawiamy się czy to jest pacjentka do leczenia bewacizumabem czy to pacjentka, która powinna mieć zastosowane inhibitory PARP.”

Prof. Anita Chudecka-Głaz

6. Możliwości diagnostyki w raku jajnika - biomarkery *BRCA*, HRD jak doprowadzić do wykonywania rutynowo oznaczeń?

Wykonywanie badań molekularnych w raku jajnika na świecie jest już standardem, a kompleksowa diagnostyka molekularna obejmuje nie tylko badania w kierunku wystąpienia mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* ale również badanie HRD. Liczymy, że najbliższe miesiące pozwolą również w Polsce poszerzyć panel badań pacjentek z rakiem jajnika o badanie HRD tym samym wyrównując szanse naszych pacjentek na dostęp do optymalnego leczenia z pacjentkami z innych krajów Europy. Należy kłaść nacisk na edukację w tym względzie zarówno pacjentów jaki i lekarzy.

Ośrodki zajmujące się leczeniem raka jajnika powinny standardowo móc wykonywać badanie HRD.

*„(...) ośrodki zajmujące się leczeniem raka jajnika powinny obligatoryjnie wchodzić w system, który będzie rzeczywiście dawał szansę na wykonywanie tych badań (HRD) jako standard postępowania.” **Prof. Mariusz Bidziński***



6.09.2022 Warszawa

