

Naše izkušnje z zdravilom bevacizumab v primarnem zdravljenju epiteljskega raka jajčnikov

Our experience with bevacizumab in the primary treatment of epithelial ovarian cancer

Škof Erik¹, Mangaroski Dušan

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
Korespondenca: doc. dr. Erik Škof, dr. med.
E-mail: eskof@onko-i.si
Poslano / Received: 10.2.2020
Sprejeto / Accepted: 27.3.2020
doi:10.25670/oi2020-003on

IZVLEČEK

Izhodišče: Zdravilo bevacizumab uporabljamo v sklopu primarnega sistemskega zdravljenja napredovalga epiteljskega raka jajčnikov v kombinaciji s paklitakselom in karboplatinom od leta 2013.

Namen: Prikazati učinkovitost in varnost zdravljenja z bevacizumabom v redni klinični praksi v sklopu primarnega zdravljenja raka jajčnikov.

Metode: V retrospektivno analizo smo vključili bolnice z epiteljskim rakom jajčnikov, ki so se zdravile z bevacizumabom na Onkološkem inštitutu Ljubljana v obdobju od 1. 1. 2013 do 31. 12. 2016. Cilja raziskave sta bila varnost in učinkovitost (preživetje brez ponovitve bolezni, celokupno preživetje) zdravljenja z bevacizumabom. Raziskavo je odobrila etična komisija na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

Rezultati: V opazovanem obdobju je bilo z bevacizumabom zdravljenih 111 bolnic z napredovalim epiteljskim rakom jajčnikov. Najpogostejši neželeni učinki so bili: bolečine (52 %), krvavitev (45 %), arterijska hipertenzija (44 %). Resne neželene učinke (stopnja 3/4) je imelo 12 % bolnic: venska tromboza/embolija (3 %), proteinurija (3 %), arterijska hipertenzija (2 %), krvavitev (2 %), bolečine (1 %), fistula (1 %). Mediani čas sledenja je bil 59 mesecev. Mediano preživetje brez ponovitve bolezni je bilo 18 mesecev, mediano celokupno preživetje pa 41 mesecev.

Zaključki: Zdravljenje z bevacizumabom v redni klinični praksi je varno in učinkovito – v skladu z do zdaj znanimi rezultati prospektivnih raziskav GOG 218 in ICON 7.

Ključne besede: bevacizumab, epiteljski rak jajčnikov, neželeni učinki zdravljenja, učinkovitost

ABSTRACT

Introduction: Bevacizumab has been used in advanced epithelial ovarian cancer patients as a part of standard primary systemic therapy together with paclitaxel and carboplatin combination chemotherapy since 2013.

Aim of study: To evaluate the safety and efficacy of bevacizumab in treatment of patients with advanced epithelial ovarian cancer in daily clinical practice.

Methods: Retrospective analysis of patients with advanced epithelial cancer treated with bevacizumab at the Institute of Oncology Ljubljana in the period from 1 Jan 2013 to 31 Dec 2016. The end points of the study were safety and efficacy (relapse-free survival, overall survival). The study was approved by our institutional ethics board.

Results: In the observed period, a total of 111 patients with advanced epithelial ovarian cancer were treated with bevacizumab. The most common adverse events were: pain (52%), bleeding (45%), and arterial hypertension (44%). Serious adverse events (grade 3/4) were observed in 12% of patients: 3% venous thrombosis/embolism, 3% proteinuria, 2% arterial hypertension, 2% bleeding, 1% pain, and 1% fistula. Median follow up was 59 months. Median progression-free survival was 18 months, while median overall survival was 41 months.

Conclusions: Treatment with bevacizumab in daily clinical practice is safe and effective – in concordance with published data from prospective studies GOG 218 and ICON 7.

Keywords: bevacizumab, epithelial ovarian cancer, adverse events, efficacy

UVOD

Epitelijski rak je najpogostejša oblika malignih tumorjev jajčnikov. Med epitelijske rake uvrščamo različne histološke tipe: serozni rak visokega gradusa (*ang. high-grade serous carcinoma*), serozni rak nizkega gradusa (*ang. low-grade serous carcinoma*) ter endometroidni, svetlocelični in mucinozni rak (1). Najpogostejši je serozni rak visokega gradusa, ki spada med najbolj kemosenzitivne solidne rake, saj je odgovor na prvo zdravljenje s kemoterapijo dosežen pri 80 % bolnic. Čeprav so preostali histološki tipi epitelijskega raka manj kemosenzitivni (zlasti to velja za svetlocelični in mucinozni rak), je primarno sistemsko zdravljenje enako za vse epitelijske rake jajčnikov (2).

Sodobno zdravljenje raka jajčnikov se začne s kirurškim posegom, katerega namen je optimalna citoredukcija, in se nadaljuje s sistemskim zdravljenjem. V sklopu sistema zdravljenja poleg kemoterapije uporabljamo tudi tarčno zdravilo bevacizumab. Bevacizumab je monoklonsko protitelo, usmerjeno proti rastnemu faktorju za nastanek žil (*ang. vascular epidermal growth factor – VEGF*). Leta 2011 sta bili objavljeni raziskavi GOG 218 in ICON 7, ki sta pokazali, da je dodatek bevacizumaba k standardni kemoterapiji s paklitakselom in karboplatinom pri bolnicah v primarnem zdravljenju epitelijskega raka jajčnikov značilno podaljšal preživetje brez ponovitve bolezni – v raziskavi GOG 218 za 4 mesece (14 mesecev proti 10 mesecem; HR 0,7; $p < 0,0001$), v raziskavi ICON 7 pa za 2 meseca (19 mesecev proti 17 mesecem, HR 0,87; $p < 0,039$) – v primerjavi z bolnicami, ki niso bile zdravljene z bevacizumabom (3,4). V obeh raziskavah bevacizumab ni imel vpliva na celokupno preživetje bolnic: v raziskavi GOG 218 je bilo celokupno preživetje v obeh skupinah 39 mesecev (HR 1,036; $p = 0,45$), v raziskavi ICON 7 pa 45 mesecev proti 44 mesecem (HR 0,99; $p = 0,85$) (5,6). Razlika v preživetju brez ponovitve bolezni in celokupnem preživetju med raziskavama GOG 218 in ICON 7 je nastala zato, ker so bile v raziskavo GOG 218 vključene le bolnice z napredovalo boleznijo (stadij III, IV), medtem ko so bile v raziskavo ICON 7 vključene tudi bolnice z nižjimi stadiji (stadiji I–IV). V raziskavi GOG 218 so bolnice prejemale bevacizumab v odmerku 15 mg/kg v skupnem trajanju 15 mesecev, v raziskavi ICON 7 pa bevacizumab v odmerku 7,5 mg/kg v skupnem trajanju 12 mesecev. Za bevacizumab je značilno, da lahko povzroča arterijsko hipertenzijo, proteinurijo, osteomuskularne bolečine, tromboze ali krvavitve (venske ali arterijske) in fistule (3,4).

V Sloveniji uporabljamo bevacizumab v sklopu primarnega zdravljenja epitelijskega raka jajčnikov od leta 2013 v skladu s priporočili Evropske agencije za zdravila (EMA). Ta je odobrila zdravljenje z bevacizumabom na osnovi rezultatov raziskave GOG 218. Bevacizumab uporabljamo v kombinaciji s paklitakselom in karboplatinom v primarnem zdravljenju napredovalega epitelijskega raka jajčnikov (stadiji IIIB, IIC in IV), če za to ni kontraindikacij. Priporočljiv odmerek bevacizumaba je 15 mg/kg intravensko, aplikacije ponavljamo na 3 tedne. Bevacizumab se običajno priključi ob kemoterapiji (od 2. cikla dalje), lahko pa se uvede tudi ob koncu kemoterapije. Po zaključenem zdravljenju s kemoterapijo se nadaljuje zdravljenje z bevacizumabom kot vzdrževalno zdravljenje v skupnem trajanju 15 mesecev (22 aplikacij), ki ga vodi internist onkolog. Namen naše raziskave je bil, da prikažemo rezultate večletne rutinske uporabe bevacizumaba v primarnem zdravljenju epitelijskega raka jajčnikov.

BOLNIKI IN METODE

Opravili smo retrospektivno analizo bolnic z epitelijskim rakom jajčnikov, ki so se začele zdraviti z bevacizumabom na Onkološkem inštitutu Ljubljana med 1. 1. 2013 in 31. 12. 2016. Primarna cilja raziskave sta bila varnost (neželeni učinki zdravljenja) in

preživetje brez napredovanja bolezni. Sekundarni cilj raziskave je bil celokupno preživetje bolnic. Preživetje brez ponovitve bolezni smo opredelili kot čas od začetka zdravljenja do ponovitve bolezni ali smrti. Celokupno preživetje smo opredelili kot čas od začetka zdravljenja do smrti. Ponovitev bolezni smo opredelili glede na mednarodno uveljavljene kriterije RECIST (*ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (7) in GCIG (*ang. Gynecologic Cancer InterGroup criteria*) (8). Podatke smo zbrali iz bolnišnične dokumentacije. Raziskavo je odobrila etična komisija na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

REZULTATI

V opazovanem obdobju je bilo na Onkološkem inštitutu Ljubljana z bevacizumabom zdravljenih 111 bolnic z napredovalim epitelijskim rakom jajčnikov (stadij IIIB, IIC, IV). V tabeli 1 prikazujemo klinične značilnosti in način zdravljenja bolnic.

Tabela 1: Klinične značilnosti in način zdravljenja bolnic.

Vse bolnice	n = 111
Starost (leta)	58 (36–75)
Stanje zmogljivosti po WHO#:	
- stanje zmogljivosti 0	61 (55 %)
- stanje zmogljivosti 1	50 (45 %)
- stanje zmogljivosti ≥ 2	0
Stadij bolezni:	
- IIIB	8 (7 %)
- IIC	85 (77 %)
- IV	18 (16 %)
Arterijska hipertenzija pred uvedbo zdravljenja z bevacizumabom	40 (36 %)
Patohistološki tipi raka jajčnikov:	
- serozni rak visokega gradusa	98 (88 %)
- serozni rak nizkega gradusa	3 (3 %)
- svetlocelični rak	1 (1 %)
- endometroidni rak	1 (1 %)
- drugi tipi	8 (7 %)
Vrsta operacije:	
- primarna operacija	42 (38 %)
- intervalna operacija	68 (61 %)
- brez operacije	1 (1 %)
Radikalnost operacije:	
- brez makroskopskega ostanka	72 (65 %)
- < 1 cm makroskopskega ostanka	38 (35 %)
- > 1 cm makroskopskega ostanka	0
Vrsta kemoterapije:	
- adjuvantna kemoterapija	42 (38 %)
- neoadjuvantna kemoterapija	65 (61 %)
Shema kemoterapije:	
- paklitaksel + karboplatin	108 (97 %)
- PLD* + karboplatin	3 (3 %)
Število ciklov kemoterapije**	7 (2–10)
Začetek jemanja bevacizumaba	
- med kemoterapijo	102 (92 %)
- po koncu kemoterapije	9 (8 %)

stopnja zmogljivosti po lestvici WHO: 0 – brez znakov bolezni, 1 – minimalni znaki bolezni, 2 – zmerni znaki bolezni, 3 – hudi znaki bolezni, 4 – zelo hudi znaki bolezni, 5 – smrt

* PLD – pegilirani liposomalni doksorubicin

** mediana (razpon)

Mediana starost bolnic je bila 63 let. Vse bolnice so imele ocenjeno stanje zmogljivosti 0 (55 %) ali 1 (45 %) po lestvici Svetovne zdravstvene organizacije (WHO). Večina (77 %) je imela ob diagnozi bolezen v stadiju IIIC. Tretjina bolnic je imela arterijsko hipertenzijo pred uvedbo zdravljenja z bevacizumabom. Ob zdravljenju z antihipertenzivi je bil krvni tlak pri teh bolnicah pred začetkom zdravljenja z bevacizumabom v mejah normale. Najpogostejši histološki tip raka je bil serozni rak visokega gradusa (88 %). Večina bolnic (61 %) je prejela zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo, ki ji je sledila intervalna ginekološka operacija. Večina bolnic (65 %) je imela operacijo brez makroskopskega ostanka bolezni. Velika večina (97 %) je bila zdravljena s kemoterapijo v kombinaciji s paklitakselom in karboplatinom. Mediano število aplikacij kemoterapije je bilo 7. Pri večini bolnic (92 %) je bilo zdravljenje z bevacizumabom uvedeno med kemoterapijo.

V tabeli 2 prikazujemo neželene učinke zdravljenja z bevacizumabom.

Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja z bevacizumabom (vse stopnje) so bili krvavitev (45 %), arterijska hipertenzija (44 %), bolečine (52 %) – večinoma so bili neželeni učinki blagi do zmerni (stopnje 1/2). Do resnega neželenega učinka (stopnja 3/4) je prišlo pri 13 bolnicah (12 %): venska tromboza/embolija (3 %), proteinurija (3 %), krvavitev (2 %) (krvavitev v centralni živčni sistem, krvavitev iz črevesa), arterijska hipertenzija (2 %), bolečine (1 %), vezikovaginalna fistula (1 %).

Mediano število aplikacij bevacizumaba je bilo 18, kar je 82 % od pričakovanih 22 aplikacij v sklopu 15-mesečnega priporočene zdravljenja. Pri 32 % bolnic je bil med zdravljenjem znižan odmerek bevacizumaba kot posledica neželenih učinkov. Načrtovano zdravljenje je bilo končano pri 46 % bolnic. Najpogostejši razlog za predčasno prekinitve zdravljenja z bevacizumabom je bila ponovitev bolezni pri 31 % bolnic, pri 21 % je bilo zdravljenje predčasno zaključeno zaradi neželenih učinkov bevacizumaba.

Mediani opazovani čas sledenja bolnic je bil 59 mesecev (36–78 mesecev). Mediano preživetje brez ponovitve bolezni je bilo 18,4 meseca (slika 1). V opazovanem obdobju je bilo brez ponovitve bolezni 21 bolnic (19 %). Preživetje brez ponovitve bolezni je bilo odvisno od radikalnosti operacije: bolnice brez ostanka po operaciji so imele daljše preživetje brez ponovitve bolezni (26,6 meseca) v primerjavi s tistimi, ki so imele ostanek po operaciji (14,1

Tabela 2: Neželeni učinki zdravljenja z bevacizumabom.

Neželeni učinki	Vse stopnje*	Stopnja 3/4*
Krvavitev	50 (45 %)	2 (2 %)
Arterijska hipertenzija	49 (44 %)	2 (2 %)
Proteinurija	10 (9 %)	3 (3 %)
Bolečine	58 (52 %)	1 (1 %)
Venska tromboza/embolija	3 (3 %)	3 (3 %)
Fistula	1 (1 %)	1 (1 %)
Uveitis	1 (1 %)	0
Aritmija	2 (2 %)	0
		Skupaj: 12 (12 %)

* stopnje neželenih učinkov glede na kriterije CTCAE (Common toxicity criteria for adverse events): stopnja 1 – blag, stopnja 2 – zmeren, 3 – resen, 4 – hud/življenjsko ogrožajoč, 5 – smrt

meseca) – razlika je bila statistično značilna ($p = 0,001$) (slika 2).

Celokupno preživetje bolnic je bilo 40,9 meseca (slika 3). V opazovanem obdobju je bilo 42 bolnic (38 %) še živih. Celokupno preživetje je bilo odvisno od radikalnosti operacije: bolnice brez ostanka bolezni po operaciji so imele daljše celokupno preživetje (56,0 mesecev) v primerjavi s tistimi, ki so imele ostanek bolezni po operaciji (32,8 meseca) – razlika je bila statistično značilna ($p = 0,001$) (slika 4).

RAZPRAVA

V raziskavi prikazujemo retrospektivno analizo bolnic z epiteljskim rakom jajčnikov, ki so bile na Onkološkem inštitutu Ljubljana zdravljene z bevacizumabom v obdobju med letoma 2013 in 2016. Naše klinične izkušnje z bevacizumabom v primarnem sistemskem zdravljenju so dobre, vendar smo želeli z opravljeno analizo prikazati objektivne podatke glede varnosti in učinkovitosti takšnega zdravljenja.

V opazovanem obdobju je bilo z bevacizumabom zdravljenih 111 bolnic, kar je po našem mnenju zadostno število za analizo učinkovitosti in varnosti zdravljenja. Ker so imele bolnice napredovalo bolezen, se je večina začela zdraviti z neoadjuvantno kemoterapijo, ki ji je sledila intervalna operacija. Pri večini bolnic je bilo zdravljenje z bevacizumabom uvedeno med zdravljenjem s kemoterapijo.

Bevacizumab je tarčno zdravilo (zaviralec VEGF), pri katerem gre za posebnost, da se njegova tarča (VEGF) ne nahaja na površini tumorja niti v samem tumorju, ampak je prisotna v krvi (9). Zaradi tega indikacija za uvedbo zdravljenja z bevacizumabom ni pogojena z določanjem tarče (VEGF), ampak je odvisna le od stadija bolezni, kar je izjema pri zdravljenju raka s tarčnimi zdravili. Predpogoj za uvedbo tarčnega zdravila je običajno namreč prisotnost tarče na površini tumorja ali v njem. Specifični neželeni učinki bevacizumaba se razlikujejo od klasičnih neželenih učinkov citostatikov: zvišan krvni tlak, motnje v koagulaciji (krvavitve in/ali tromboze), bolečine, podaljšano celjenje ran, fistule (3,4).

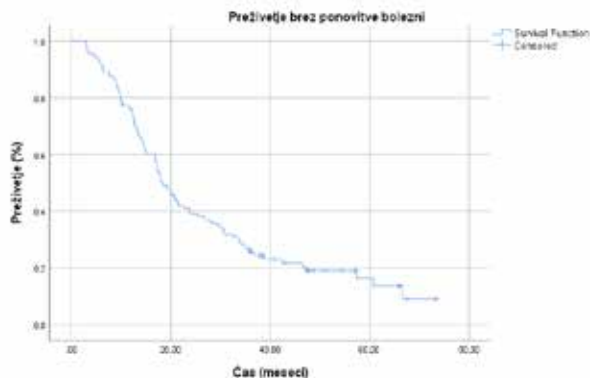
Kot je razvidno iz naših rezultatov, so bili najpogostejši neželeni učinki bevacizumaba krvavitve, bolečine in arterijska hipertenzija, ki pa so bili večinoma blagi. Naši rezultati glede neželenih učinkov zdravljenja z bevacizumabom so primerljivi z rezultati

Tabela 3: Potek zdravljenja z bevacizumabom

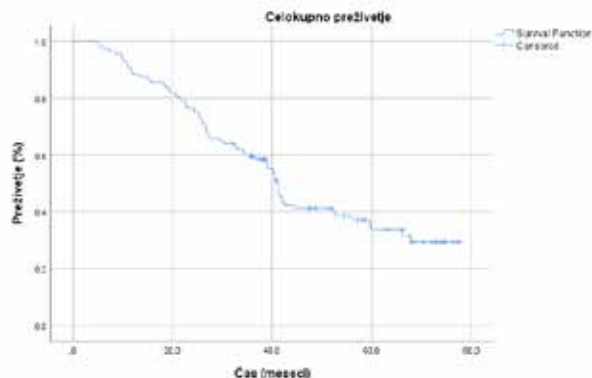
Vse bolnice	n = 111
Število aplikacij bevacizumaba *	18 (1–22)
Nižanje odmerka	36 (32 %)
Dokončanje zdravljenja po načrtu	51 (46 %)
Vzrok za predčasno prekinitve zdravljenja:	
- ponovitev bolezni	34 (31 %)
- neželeni učinki zdravljenja	23 (21 %)
- želja bolnice	1 (1 %)
- poškodba**	1 (1 %)

* Mediana (razpon).

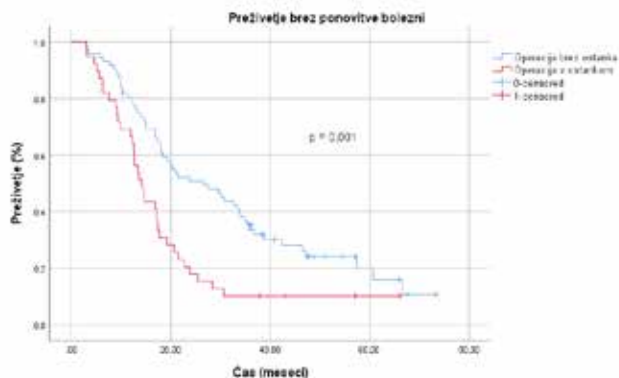
** Ena bolnica je imela frakturo kosti po padcu (zaplet ni bil posledica zdravljenja z bevacizumabom).



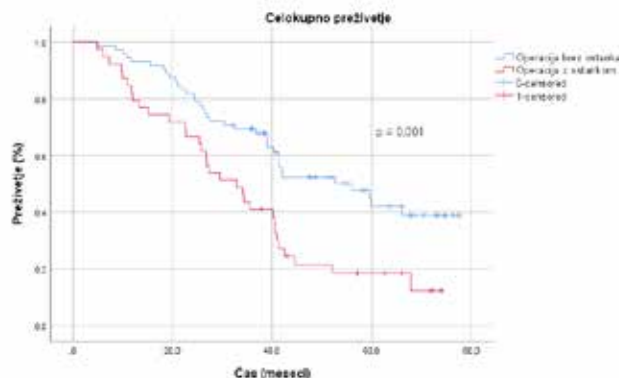
Slika 1. Preživetje brez ponovitve bolezni.



Slika 3. Celokupno preživetje bolnic.



Slika 2. Preživetje brez ponovitve bolezni glede na radikalnost operacije.



Slika 4. Celokupno preživetje bolnic glede na radikalnost operacije.

raziskav GOG 218 in ICON 7 (3,4). Krvavitve so se pojavljale kot blaga epistaksa ali krvavitev iz dlesni, ki je spontano izzvenela. Ob zdravljenju z bevacizumabom je pri 44 % bolnic prišlo do pojava arterijske hipertenzije (na novo ali do poslabšanja že znane arterijske hipertenzije), zaradi česar je bila potrebna uvedba ali prilagoditev antihipertenzivne terapije. Arterijska hipertenzija je sicer pričakovana neželeni učinek zdravljenja z bevacizumabom, zato so med zdravljenjem potrebne redne kontrole krvnega tlaka. Pogoj za uvedbo zdravljenja z bevacizumabom je urejen krvni tlak (z zdravili ali brez njih). Zdravljenje arterijske hipertenzije, povzročene z bevacizumabom, je enako kot v preostali populaciji. Pri večini bolnic z arterijsko hipertenzijo je uvedena oziroma prilagojena antihipertenzivna terapija, ki jo vodi izbrani lečeči zdravnik, le izjemoma je potrebna konzultacija s kardiologom. Bolečine ob zdravljenju z bevacizumabom so bile večinoma opredeljene kot osteomuskularne bolečine ali bolečine v sklepih. Pri večini bolnic je zadoščalo občasno jemanje nesteroidnih protirevmatikov. Pri 12 % bolnic je prišlo do resnega neželenega učinka (stopnja 3/4), kar je v skladu z do zdaj objavljenimi rezultati raziskav GOG 218 in ICON 7 (3,4). Vsi resni neželeni učinki so bili pravočasno prepoznani in ustrezno zdravljeni, tako da pri bolnicah ni prišlo do kroničnih posledic.

Med zdravljenjem z bevacizumabom se najbolj bojimo venskih ali arterijskih tromboemboličnih zapletov ali fistul/perforacij, ki se sicer zelo redko pojavljajo. Motnje v koagulaciji, kronično antikoagulantno ali antiagregacijsko zdravljenje in/ali težave s celjenjem ran v perioperativnem obdobju so kontraindikacije za uvedbo zdravljenja z bevacizumabom. Med zdravljenjem se odsvetuje

kakršenkoli kirurški poseg 6 do 8 tednov pred uvedbo ali po zaključku zdravljenja s tem zdravilom (2).

Preživetje brez ponovitve bolezni je bilo pri naši skupini bolnic 18,4 meseca, celokupno preživetje pa 40,9 meseca, kar je povsem primerljivo z raziskavama GOG 218 in ICON 7 (3–5). Večina bolnic (65 %) je imela operacijo brez makroskopskega ostanka, kar je zelo spodbudno. Radikalnost operacije je namreč eden najpomembnejših prognostičnih dejavnikov pri tej bolezni, ne glede na to, ali gre za primarno kirurško zdravljenje ali za intervalno operacijo po predhodnem zdravljenju z neoadjuvantno kemoterapijo (10). Tudi v naši raziskavi je bila radikalnost operacije najpomembnejši prognostični dejavnik – bolnice, ki so imele operacijo brez ostanka bolezni, so imele statistično značilno daljše preživetje brez napredovanja bolezni (26,6 meseca proti 14,1 meseca; $p = 0,001$) in daljše celokupno preživetje (56,0 mesecev proti 32,8 mesecem; $p = 0,001$) v primerjavi s tistimi, ki so imele operacijo z ostankom bolezni.

ZAKLJUČEK

Naši rezultati kažejo na to, da je zdravljenje z bevacizumabom v sklopu primarnega sistemskega zdravljenja epiteljskega raka jajčnikov varno in učinkovito ter v skladu z objavljenimi rezultati prospektivnih raziskav GOG 218 in ICON 7.

LITERATURA:

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. World Health Organization Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs. Fourth edition. IARC 2014: 1–307.
2. ŠKOF E., CERAR O, Epitelijski rak jajčnikov, rak jajcevodov, primarni peritonealni serozni karcinom (PPSC): priporočila za sistemsko zdravljenje. *Onkologija* 2015; 1: 17–21.
3. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer (GOG 218). *N Engl J Med.* 2011;365(26):2473– 83.
4. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, du Bois A, Schouli J, Kimmig R, Stähle A, Collinson F, Essapen S, Gourley C, Lortholary A, Selle F, Mirza MR, Lemin A, Plante M, Stark D, Qian W, Parmar MK, Oza AM; ICON7 Investigators. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484–96.
5. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, 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
6. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Park-Simon TW, Rustin G, Joly F, Mirza MR, Plante M, Quinn M, Poveda A, Jayson GC, Stark D, Swart AM, Farrelly L, Kaplan R, Parmar MK, Perren TJ; ICON7 trial investigators. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 928–36
7. Therasse P, Arbruck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205–16.
8. Rustin GJ, Marples M, Nelstrop AE, Mahmoudi M, Meyer T. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4054–7.
9. Inai T, Mancuso M, Hashizume H, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in cancer causes loss of endothelial fenestrations, regression of tumor vessels, and appearance of basement membrane ghosts. *Am J Pathol* 2004; 165 (1): 35–52.
10. Coleridge SL, Bryant A, Lyons TJ, Goodall RJ, Kehoe S, Morrison J. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019 (10). doi: 10.1002/14651858.CD005343.pub4.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>