

Nové trendy v systémové léčbě ovariálního karcinomu

Pavel Vlasák, Jiří Bouda, Jan Kostun, Denis Berezovskiy, Jiří Presl
Gynekologicko-porodnická klinika LF UK a FN Plzeň

Korespondenční adresa: MUDr. Pavel Vlasák, Gynekologicko-porodnická klinika LF UK a FN Plzeň, alej Svobody 80, 304 60 Plzeň, tel.: +420 377 105 240, e-mail: vlasakp@fnplzen.cz

Publikováno: 10. 4. 2018 Přijato: 12. 12. 2017 Akceptováno: 14. 3. 2018
Actual Gyn 2018, 10, 4-9 ISSN 1803-9588 © 2018 Aprofema s.r.o.
Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Vlasák P, Bouda J, Kostun J, Berezovskiy D, Presl J. Nové trendy v systémové léčbě ovariálního karcinomu. Actual Gyn. 2018;10:4-9

NEW TRENDS IN SYSTEMIC TREATMENT OF OVARIAN CANCER

Review article

Abstract

The surgical treatment with an effort for maximal cytoreduction is the most important therapeutic method in early and majority of advanced ovarian cancer. Most patients undergo an adjuvant chemotherapy based on a combination of platinum and taxane after primary cytoreductive surgery. Approximately 30% of patients with ovarian carcinoma have any of the signs of inoperability at the time of diagnosis. Neoadjuvant chemotherapy is then initiated and followed by interval debulking surgery in case of a good effect of the treatment.

The combination of surgical treatment and chemotherapy as an initial therapy of ovarian cancer achieves high curative responses. However, the recurrence, shortened disease-free interval (due to decreasing response to chemotherapy in subsequent treatment) and decreased 5-year survival are observed in more than 50% of patients in spite of a complete response to initial treatment.

New methods in the systemic treatment of ovarian cancer are investigated for improving prognosis, prolonging progression free interval and overall survival of the patients with ovarian cancer.

Recently, the targeted molecular biological therapy has achieved the most progress. Increasing knowledge of the internal molecular processes, the recognition of cellular receptors and the understanding of the transmission of information within the cell are the principles of use and success of biological treatment. The basic parts of targeted treatment are monoclonal antibodies and low-molecular-weight receptor tyrosine kinase inhibitors.

Hormonal therapy is used with relatively low response rate only in later stages of the systemic treatment of ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, systemic treatment, chemotherapy

Přehledový článek

Abstrakt

Nejdůležitější léčebnou modalitou časných a převážně části pokročilých stadií karcinomu vaječníku je radikální operační výkon se snahou o maximální debulking s ponecháním žádného nebo jen malého pooperačního rezidua (R0, R1). Většina pacientek podstupuje po primární cytoredukční operaci adjuvantní chemoterapii založenou na kombinaci taxanu s platinovým preparátem. Asi 30 % pacientek s karcinomem vaječníku má v době diagnózy některou ze známek inoperability. U této skupiny pacientek zahajujeme neoadjuvantní chemoterapii založenou na platinovém preparátu a v případě dobré odpovědi následně pacientky indikujeme k intervalové operaci.

Úvodní terapie karcinomu ovaria spočívající v kombinaci operační léčby a chemoterapie dosahuje vysoké léčebné odpovědi. Nicméně u více než 50 % pacientek s kompletní odpovědí na léčbu dochází k recidivě onemocnění, zkrácení doby do dalšího relapsu (vzhledem ke snižující se odpovědi na chemoterapii v dalších sériích) a úmrtí do 5 let.

Tyto údaje vedly k hledání nových metod v systémové léčbě karcinomu ovaria, které by přispěly ke zlepšení prognózy, prodloužení doby do progresu onemocnění a celkového přežití pacientek s ovariálním karcinomem. Největší rozvoj v poslední době zaznamenala cílená molekulárně biologická léčba. Podstatou využití a úspěchu biologické léčby je stále narůstající znalost o vnitřních pochodech v organizmu na molekulární úrovni, rozpoznání určitých buněčných receptorů a pochopení šíření informací uvnitř buňky. Základními nástroji cílené léčby jsou monoklonální protilátky a nízkomolekulové tyrozinkinázové inhibitory. Hormonální léčba se s poměrně nízkou úspěšností využívá v systémové léčbě ovariálního karcinomu až ve vyšších liniích léčby.

Klíčová slova: ovariální karcinom, systémová léčba, chemoterapie

Chemoterapie

Chemoterapie je standardní léčbou většiny pacientek s karcinomem ovaria, buď jako léčba adjuvantní (následující po radikální chirurgické léčbě), nebo léčba neoadjuvantní (předcházející chirurgickou léčbu). Cytostatickou léčbu nepodstupují pouze pacientky ve stádiu IA (event. IB) G1 bez přítomnosti rizikových faktorů po adekvátně provedené stagingové operaci, u kterých je riziko relapsu bez adjuvantní chemoterapie pod 10 %. Dále chemoterapii nepodáváme u kachekticky nemocných, u nemocných v terminálním stadiu, polymorbidním pacientkám či pacientkám odmítající cytostatickou léčbu.

Po chirurgické léčbě s ponecháním jen malého, nejlépe žádného pooperačního rezidua je nutno adjuvantní chemoterapii považovat za kurativní. Podmínkou potenciálně kurativní chemoterapie je dobrý performance status a možnost dodržet kurativní dávku. Asi 30 % pacientek s karcinomem vaječniku vykazuje v době diagnózy některou ze známek inoperability. U této skupiny pacientek, pokud to jejich stav umožňuje, zahajujeme neoadjuvantní chemoterapii a v případě dobré odpovědi následně indikujeme k intervalové operaci s následným pokračováním v chemoterapii. Podmínkou této alternativy léčby je histologická verifikace tumoru. Spolehlivou, minimálně invazivní a bezpečnou metodou k získání validního histologického vzorku je ultrazvukem naváděná biopsie silnou jehlou – trucut biopsie (1).

Cytostatická léčba karcinomu ovaria prošla za posledních 60 let vývojem od monoterapie alkylačními látkami typu meltafanu či cyklofosfamidu (resp. -4-hydr-oxycyklofosfamid - metabolit vznikající v játrech, protože cyklofosfamid samotný je neúčinný) s léčebnou odpovědí 30–40 %, přes přidání platinového derivátu v 70. letech či antracyklinu (doxorubicin) v 80. letech s odpovědí okolo 75–80 % až do současnosti, kdy je pro první linii chemoterapie standardem léčba založena na platinovém derivátu v kombinaci s taxanem, a to jak pro léčbu po radikální operaci či maximálním debulkingu, tak i jako neoadjuvantní chemoterapie u pokročilého, primárně inoperabilního karcinomu vaječniku.

Vyšší účinnost platinového preparátu v kombinaci s paclitaxelem oproti kombinaci s cyklofosfamidem potvrdily dvě nezávisle probíhající studie GOG 111 a OV 10. Studie GOG 111 zaznamenala v rameni paclitaxel/cisplatina vyšší léčebnou odpověď 73 vs. 60 % s vyšším počtem CR – 51 vs. 31 %, delší PFI – 18 vs. 13 měsíců a delším OS 38 vs. 24 měsíců (2). Evropsko-kanadská studie OV 10 publikovala podobné výsledky, jen s vyšším výskytem zá-

važné neurotoxicity 19 vs. 4 % ve skupině pacientek léčených kombinací s paclitaxelem (3).

Karboplatina (biologicky aktivní derivát cisplatiny) byla jako léčivo schválena v roce 1985 ve Velké Británii a Kanadě. Původně byla dávka karboplatiny, obdobně jako u cisplatiny, udávána v mg/m² a až později (Calvertova rovnice - 1989) byla aplikace karboplatiny založena na rychlosti glomerulární filtrace. Studie AGO a GOG 158 potvrdily, že karboplatina, jejíž aplikace na rozdíl od cisplatiny nevyžaduje hydrataci, je při stejné účinnosti (PFI, OS, response rate) podstatně méně nefrotická, emetogenní a má i menší ototoxicitu než cisplatina (4). Limitujícím nežádoucím účinkem karboplatiny je myelosuprese, hlavně trombocytopenie (5).

Od 90. let do současnosti je kombinace paclitaxel 175 mg/m² v 3hodinové infuzi + karboplatina 5 AUC, event. paclitaxel 135 mg/m² v 24hodinové infuzi + cisplatina 75 mg/m² základní cytostatickou léčbou, kdy dosahujeme 85% léčebné odpovědi a pětileté přežití se u pozdních stadií za posledních 20 let zvýšilo o 10 % na současných 25–30 %. V posledních 15 letech byla provedena řada studií, které byly zaměřeny na zvýšení dávky či prodloužení trvání infuze paclitaxelu, zavádění tripletů cytostatik, změnu paclitaxelu či karboplatiny v základním dubletu, změny způsobu aplikace cytostatik či aplikace konsolidační nebo udržovací chemoterapie. Cílem studií byla snaha o prodloužení intervalu bez progresu (PFI) a celkového přežití (OS).

Randomizovaná studie neprokázala vyšší počet objektivních odpovědí při zvýšení dávky paclitaxelu (225 mg/m²) (6). Další studie byly zaměřeny na alternativní možnosti v první linii chemoterapie. Ve studii SCOTROC byl v experimentálním rameni paclitaxel 175 mg/m² nahrazen docetaxelem v dávce 75 mg/m². Byly zjištěny minimální rozdíly ve sledovaných parametrech (PFI, response rate, OS), v rameni s docetaxelem bylo zaznamenáno více hematologických nežádoucích účinků, v rameni s paclitaxelem více periferní neurotoxicity (7). Kombinace docetaxel/karboplatina se jeví vhodná u pacientek s vyšším rizikem periferní neuropatie, např. pacientky s diabetem. Ve studii MITO-2 byl ve zkušební rameni paclitaxel 175 mg/m² nahrazen lipozomálním pegylovaným doxorubicinem v dávce 30 mg/m². Opět nebyly zjištěny rozdíly ve sledovaných parametrech (PFS, OS, response rate, QoL), v rameni s doxorubicinem bylo zaznamenáno méně neurotoxicity a alopecie, ale více hematologických nežádoucích účinků (8).

Celá řada dalších studií se zaměřovala na porovnání standardního dupletu s polychemoterapií, tzn. rozšíření dupletu o další cytostatickou látku. Du Bois et al. publikoval výsledky studie, kde ke kombinaci karboplatina/paclitaxel byl přidán epirubicin. V rameni s tripletem byla zaznamenána vyšší toxicita a nižší kvalita života, výsledky PFS a OS byly shodné (9). Obdobné výsledky byly publikovány ze studií, kde byla kombinace karboplatina/paclitaxel rozšířena o topotecan (10) či gencitabin (11). Ze závěrů studií vyplývá, že polychemoterapie nezlepšuje objektivní výsledky, ale pouze zvyšuje riziko nežádoucích účinků.

Epiteliální zhoubné nádory vaječníků se i v pokročilých stadiích šíří primárně v peritoneální dutině s tvorbou implantačních metastáz, hematogenní rozsev do vzdálených orgánů je méně častý. Proto se jako alternativní způsob podání chemoterapie jeví intraperitoneální aplikace (i.p.). V rámci i.p. lze podat několikanásobně více vyšších dávek cytostatik při předpokládaném menším počtu nežádoucích účinků. Při i.p. aplikaci je průnik cytostatika do nádoru limitován pouze do hloubky několika milimetrů a příznivých výsledků je dosahováno pouze u nádorů s limitovaným peritoneálním rozsevem.

Intraperitoneální aplikací chemoterapie se zabývala řada studií. Jednou z prvních a zároveň jednou z nejčastěji citovaných studií, jejíž výsledky byly publikovány již před 20 lety, je studie vedená jihozápadní onkologickou skupinou SWOG (8501) s GOG (104). K terapii byl využit i.v. cyklofosamid v kombinaci buď s i.p., nebo i.v. aplikací cisplatin. Lepších výsledků bylo dosaženo v rameni s i.p. aplikací cisplatin, ale vzhledem ke zveřejnění výsledků studií s paclitaxelem u pacientek se suboptimálně operovaným onemocněním v následujících letech, nebyly výsledky široce aplikovány v praxi (2). Další studie těchto dvou skupin (SWOG 9227, GOG 114) porovnávala i.v. aplikaci paclitaxelu s cisplatinou s kombinací karboplatina/paclitaxel i.v. následovanou i.p. podávanou cisplatinou. Výsledky opět prokázaly delší období přežití bez progresu a období celkového přežití ve prospěch i.p. skupiny. Zároveň ale byl zjištěn vyšší výskyt toxicity, a to převážně neutropenie, trombocytopenie a gastrointestinální potíže (12). Novější studie GOG 172 z roku 2006 porovnávala režim paclitaxel/cisplatin s dávkově intenzifikovaným režimem paclitaxel i.v. (den 1), cisplatin i.p. (den 2), paclitaxel i.p. (den 8). V rameni s i.p. byly zaznamenány lepší výsledky (OS 65 vs. 50 m., PFS 23 vs. 18 m.), snížení rizika recidivy o 28 %, ale při zvýšení toxicity (13). I přes pozitivní výsledky studií a metaanalýz ve smyslu prodloužení doby přežití u pacientek s pooperačním reziduem menším než 5 mm není intraperitoneální aplikace všeobecně přijata jako léčba 1. linie. Je spojená s vyšším výskytem kate- trem indukovaných nežádoucích účinků, není vhodná pro pacientky po resekčních výkonech na střevech, ani pro pacientky s větším pooperačním reziduem.

Více než 70 % pacientek s pokročilým karcinomem ovaria recidivuje v určitém časovém odstupu po skončení adjuvantní chemoterapie 1. linie. Podle časnosti recidivy dělíme karcinomy na platina rezistentní, platina parciálně senzitivní a při recidivě onemocnění po více než 12 měsících nazýváme karcinomy platina senzitivní. Vzhledem k vysokému počtu recidiv má koncept konsolidační léčby (spočívající v krátkodobé limitované aplikaci cytostatik) či udržovací léčby (aplikovaná až do prokázání progresu nemoci) svoje opodstatnění, ale přes očekávání, studie,

kte- které se zabývaly udržovacím či konsolidačním podáváním chemoterapie, neprokázaly výrazné zlepšení léčebných výsledků. Studie SWOG 9701, zařazující konsolidační monoterapii paclitaxelem, prokázala mírně vyšší PFS, ale stejné OS (14). Studie italských autorů také neprokázala prodloužení PFS či OS v konsolidační terapii, spočívající v 6 cyklech paclitaxelu á 3 týdny (15).

Chemoterapie zůstává spolu s radikální chirurgickou léčbou základní modalitou léčby zhoubných nádorů vaječniku. I přes celou řadu studií, zaměřených na zvýšení dávky cytostatik, polychemoterapii, konsolidační nebo udržovací chemoterapii, změnu kombinace v základním dubletu či změny způsobu aplikace cytostatik, zůstává kombinace paclitaxel 175 mg/m² v 3hodinové infuzi + karboplatina 5 AUC základní cytostatickou léčbou 1. linie.

Pro úplnost uvádíme některé alternativní režimy:

- docetaxel 60-75 mg/m² i.v. + karboplatina AUC 5 i.v. á 21 dnů (v případě neurotoxicity, adekvátní účinek jako CBDCA/PTX),
- paclitaxel 175 mg/m² i.v. + cisplatin 75 mg/m² i.v. á 21 dnů (v případě hematotoxicity),
- paclitaxel 60 mg/m² i.v. + karboplatina AUC 2 i.v./týden po dobu 18 týdnů kontinuálně (starší pacientky, horší PS),
- karboplatina 4 – 5 AUC i.v. á 21 – 28 dnů (pokud pacientka neunesla kombinaci),
- cisplatin 75-100 mg/m² i.v. á 21 dnů (pokud pacientka neunesla kombinaci a lze předpokládat hematotoxicitu – např. pacientky předléčené pro jinou malignitu),
- atd.

Cílená molekulárně biologická terapie (targeted therapy)

Rozvoj této nové metody léčby zhoubných nádorů je umožněn díky rozvoji molekulární patologie, která využívá znalosti molekulární genetiky a patologie buňky. Předpokladem zavedení cílené molekulární léčby bylo podrobné zmapování kaskády nitrobuňčného přenosu signálu, identifikace cílových struktur, identifikace všech možností terapeutické intervence. Smyslem této terapie je cíleně vyhledat a zneškodnit nádorové buňky a ostatní zdravé buňky neovlivnit. Pochopitelně se ani u biologické léčby nejedná o zázrak, má své vedlejší účinky a omezení. Základními nástroji cílené biologické léčby jsou monoklonální protilátky a nízkomolekulové jednozásahové nebo vícezásahové tyrozinkinázové inhibitory. Novým trendem je kombinace monoklonální protilátky s cytotoxickým chemoterapeutikem (Antibody-drug conjugate). Cílem postupně se rozvíjející imunoterapie je obnovit porušenou funkci specifické i nespecifické imunity.

Monoklonální protilátky jsou monospecifické (mají afinitu k jednomu stejnému antigenu) a všechny jsou identické, protože jsou produktem identické buňky imunitního systému – lymfocytu. Váží se na antigeny specificky expri- mované na povrch nádorových buněk a indukují imunologickou odpověď jen proti buňkám nádoru. Nádorové buňky exprimují množství různých růstových faktorů, které jsou pro monoklonální protilátky antigenem, jen pro skupinu receptorů růstových faktorů exprimují nádorové buňky více než 20 antigenů. Po navázání protilátky na určitý antigen dochází k přenosu informace do intracelulárního prostředí až do jádra buňky, kde dochází k indukci exprese určitých genů, zodpovědných za proliferaci či mitotickou aktivitu.

Bevacizumab (Avastin) je inhibitor VEGF (vascular endothelial growth factor) receptoru, brání vazbě VEGF na receptory na endoteliích, což vede k normalizaci nádorového krevního řečiště, regresi nádorových cév, brání neoangiogenezi a tím inhibuje růst nádoru. Zároveň stabilizace cévního řečiště přispívá k lepšímu průniku cytostatik a dalších léků k nádorovým buňkám. Vysoké hladiny VEGF jsou spojeny s progresí nemoci a špatnou prognózou.

Na základě výsledků 2 největších prospektivních studií GOG 0218 a ICON7 byl bevacizumab schválen a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v 1. linii léčby pacientek s pokročilým karcinomem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice (stadia IV dle FIGO nebo stadia III u neoperovaných pacientů nebo stadia III s větším než 1 centimetrovým residuem po operaci) v dávce 7,5 mg/kg každé 3 týdny v kombinaci s karboplatinou a paclitaxelem až po 6 léčebných cyklů a následně se pokračuje v samostatné léčbě bevacizumabem. Nově lze bevacizumab v dávce 10 mg/kg využít i při léčbě recidivujícího platinu rezistentního karcinomu ovaria v kombinaci s monoterapií paclitaxelem u pacientek dosud neléčených bevacizumabem.

Z poslední analýzy dat studie ICON7 však vyplývá, že nedochází ke statisticky významnému prodloužení OS. Až z podrobnější analýzy dat, která se zaměřila na skupinu pacientek s vysokým rizikem (sub-optimálně debulkovaný stupeň III, stupeň IV a neoperabilní pacientky), se ukazuje pozitivní vliv aplikace bevacizumabu, protože u této skupiny pacientek došlo ke statisticky významnému prodloužení PFS i OS (16).

Podání bevacizumabu se doporučuje nejdříve 4 týdny po operaci a léčba se ukončuje při zjištění progresy či při netoleranci léčby, ale nejdéle po 12 měsících (18 cyklech) léčby, dle toho, co nastane dříve. Výsledky výše uvedených, ale i dalších studií, definovaly spektrum nežádoucích účinků léčby bevacizumabem. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří hypertenze, tromboembolismus a proteinurie, mezi vzácnější, ale zároveň nebezpečnější komplikace patří gastrointestinální perforace, gastrointestinální-vaginální píštěle či komplikace při hojení ran (např. anastomotická komplikace). Ve studii GOG 0213 byla diagnostikována hypertenze u 12 % a proteinurie u 8 % pacientek (17).

Mezi další schválené indikace bevacizumabu patří:

- 1) metastatický karcinom tlustého střeva nebo rekta,
- 2) metastatický karcinom prsu v kombinaci s paclitaxelem, který je HER-2 negativní,
- 3) neresekabilní pokročilý, metastatický nebo rekurentní nemalobuněčný karcinom plic,
- 4) v kombinaci s interferonem alfa-2a v 1. linii léčby pacientů s pokročilým a/nebo metastatickým karcinomem ledvin.

Nově je schválena indikace perzistujícího, metastatického a recidivujícího nádoru hrdla děložního s chemoterapeutickým režimem karboplatina/paclitaxel či topotecan/paclitaxel.

Existuje celá řada dalších monoklonálních protilátek využívaných v onkologické léčbě, nejčastěji v léčbě kolorektálního karcinomu (např. cetuximab, panitumumab) a karcinomu prsu (trastuzumab, pertuzumab). U pacientek s maligním ascitem po selhání standardní léčby lze i.p. aplikovat trifunkční protilátku catumaxomab.

Dalším nástrojem cílené léčby jsou nízkomolekulové ty-

rozinkinázové inhibitory. Tyrozinkináza je jedním z klíčových enzymů nutných pro buněčný růst, diferenciaci, dělení buňky a její adhezivitu. Blokáda přenosu signálu vede k zástavě buněčného cyklu, potenciaci apoptózy, inhibici nádorového růstu a metastazování. Mezi inhibitory tyrozinkinázy zaváděných do léčby karcinomu prsu patří lapatinib, everolimus, neratinib či sorafenib.

Další možnost využití cílené léčby jsou monoklonální protilátky navázané na cytotoxické léky, tzn. antibody-drug conjugate. Principem a výhodou tohoto spojení je, že cytotoxická substance je transportována cíleně monoklonální protilátkou na místo určení. Od této terapie si slibujeme menší nežádoucí účinky a rozšíření terapeutických možností. Jako příklady tohoto typu léčby mohou sloužit glembatumumab vedotin (monoklonální protilátka s navázanou antimitotickou látkou monomethyl auristatinem E) či trastuzumab-DM1 (na trastuzumab navázaná cytotoxická látka maytansin).

V posledních 5 letech se jednou z hlavních oblastí výzkumu léčby karcinomu ovaria staly PARP inhibitory a možnost opravy deoxyribonukleové kyseliny (DNA). Ke spontánně vzniklým chybám při replikaci DNA dochází neustále.

Pro zachování genomové integrity jsou buňky vybaveny celou řadou mechanismů k opravě poškozené DNA. Jednou z nich je homologní rekombinace a právě její porucha hraje významnou roli v procesu vzniku a progresu ovariálních karcinomů. Inhibitory poly(ADP-ribóza)polymerázy (PARP) blokují v buňce enzymy, které jsou součástí mechanismu opravy poškozené DNA. Neopravené jednovláknové zlomy vedou k poruše replikační vidlice a následnému vzniku dvouvláknových zlomů a jejich reparace je prováděná právě homologní rekombinací, kterou zajišťují geny BRCA1 a BRCA2. Jejich zárodečnou či somatickou mutací je homologní rekombinace vyřazena a otevírá se cesta ke karcinogenezi. 13 – 18 % karcinomů vaječniku vzniká na základě dědičné zárodečné mutace (BRCA1/2), celoživotní riziko u BRCA1 je 40 – 60 % a u BRCA2 10 – 30 %. Principem protinádorového účinku je tzn. koncept syntetické letality, tzn. kombinace defektu homologní rekombinace vlivem mutace BRCA a defektu opravy jednovláknových zlomů DNA inhibicí PARP1.

Olaparib je perorální inhibitor PARP1 a PARP2, který prošel nejrozsáhlejšími klinickými zkouškami. Studie 19 byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrovaná studie využití olaparibu v konsolidační léčbě recidivujícího ovariálního karcinomu. Do studie byly zařazeny pacientky s recidivujícím high grade serózním epiteliálním karcinomem vaječniku citlivým na léčbu platinou, které po posledním cyklu chemoterapie zahájily užívání olaparibu 400 mg dvakrát denně do progresy (dle kritérií RECIST) či placebo. Analýza dat prokázala statisticky významné prodloužení PFS (8,4 měsíce vs. 4,8 měsíce) ve skupině pacientek užívajících olaparib, rozdíl v OS (29,7 měsíce vs. 29,9 měsíce) však nebyl signifikantní. Vzhledem k domněnce vyšší účinnosti olaparibu u pacientek s mutací genů BRCA1 a BRCA2 byla provedena subanalýza, která prokázala významně delší PFS oproti skupině s placebem (11,2 měsíce vs. 4,3 měsíce), avšak nebyl zjištěn rozdíl v OS (18). Na základě výsledků studie fáze II (Study 19) bylo schváleno použití olaparibu (Lynparza) v monoterapii k udržovací léčbě (nejpozději 8 týdnů od ukončení chemoterapie, 400 mg dvakrát denně do

progrese onemocnění nebo toxicity) dospělých pacientek s relabujícím high grade serózním epiteliálním nádorem vaječniku, vejcovodu nebo primárně peritoneálním s mutací BRCA (zárodečnou a/nebo somatickou), citlivým na léčbu platinou, u nichž došlo k relapsu a které odpovídají (úplně nebo částečně) na chemoterapii založenou na platině. Mezi nejčastější nežádoucí účinky užívání olaparibu patřily nevolnost a zvracení, únava a anemie.

Úspěch výše uvedené studie vedl k celé řadě dalších prací s olaparibem a objevují se i studie s dalšími zástupci PARP inhibitorů jako veliparib, rucaparib či iniparib.

Hormonální léčba

Hormonální léčba se využívá ve vyšších liniích léčby relabujícího karcinomu ovaria po vyčerpání možností cytostatické léčby a její aplikace má spíše charakter paliativní. Lze podávat inhibitory aromatáz letrozol a anastrozol, antiestrogen tamoxifen, analoga gonadoliberinů či gestageny. Úspěšnost léčby je poměrně nízká, pohybuje se do 15 % s mediánem trvání odpovědi 4-8 měsíců.

Závěr

Epiteliální ovariální karcinom, který má z gynekologických zhoubných nádorů nejvyšší mortalitu, je závažné onemocnění se špatnou prognózou. Více než 70 % pacientek je vzhledem k nespecifickým symptomům diagnostikována až v pokročilém stadiu nemoci. Základními pilíři terapie karcinomu ovaria je kombinace primární cytoredukční operace a chemoterapie na bázi platiny a taxanu, která dosahuje vysoké léčebné odpovědi. Přesto u více než poloviny pacientek s kompletní odpovědí na léčbu dochází k recidivě onemocnění. Tyto informace vedly k hledání nových postupů v systémové léčbě recidivujícího karcinomu ovaria, které by přispěly k prodloužení doby do progrese či celkového přežití. Největšího rozvoje v poslední době zaznamenala cílená molekulárně biologická léčba, která signifikantně zlepšuje prognózu pacientek s relabujícím ovariálním karcinomem.

Literatura

- Zikan M, et al. Ultrasound guided tru cut biopsy of abdominal and pelvic tumors in gynecology. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2010;36(6):767-772
- McGuire WP, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(1):1-6
- Piccart MJ, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(9):699-708
- Bookman MA, Greer BE, Ozols RF. Optimal therapy of advanced ovarian cancer: carboplatin and paclitaxel vs. cisplatin and paclitaxel (GOG 158) and an update on GOG0 182 ICON5. *International journal of gynecological cancer*. 2003;13(6):735-740
- Ozols RF, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(17):3194-3200
- Bolis G, et al. Paclitaxel 175 or 225 mg per meters squared with carboplatin in advanced ovarian cancer: a randomized trial. *Journal of clinical oncology*. 2004;22(4):686-690
- Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1682-1691
- Pignata S, Scambia G, Savarese A, et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin for advanced ovarian cancer: preliminary activity results of the MITO-2 phase III trial. *Oncology*. 2009;76:49-54
- du Bois A, et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *Journal of clinical oncology*. 2006;24(7):1127-1135
- Hoskins P, et al. Advanced ovarian cancer: phase III randomized study of sequential cisplatin-topotecan and carboplatin-paclitaxel vs carboplatin-paclitaxel. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(20):1547-1556
- du Bois A, et al. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(27):4162-4169
- Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2001;19:1001-1007
- Armstrong DK, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(1):34-43
- Markman M, Liu PY, Moon J, et al. Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m²) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel: follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial. *Gynecol Oncol*. 2009;114:195-198
- Conte PF, Favalli G, Gadducci A, et al. Final results of After-6 protocol 1: A phase III trial of observation versus 6 courses of paclitaxel in advanced ovarian cancer patients in complete response after platinum-paclita-

- xel chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25: abstract 5505
16. Oza AM, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology.* 2015;16(8):928-936
 17. Coleman RL, et al. Bevacizumab and paclitaxel–carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2017;18(6):779-791
 18. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:852-861, doi: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1