

Stručná historie léčby karcinomu ovaria

Monika Náležinská, Renata Kalábová, Josef Chovanec

Oddělení gynekologické onkologie, Klinika operační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Přehled sumarizuje dostupná dohledatelná fakta o léčbě karcinomu ovaria na území současné České republiky, která pocházejí z archivu pracoviště autorů v listinné podobě a z digitalizovaných časopisů v internetové databázi Medvik. Uvedena je stručná historie využití dosud známých metod onkologické terapie karcinomu ovaria: onkologická chirurgie, radioterapie, konvenční systémová léčba, imunoterapie, cílená terapie.

Klíčová slova: karcinom ovaria, intraperitoneální chemoterapie, cytembena, radio-koloid zlata ¹⁹⁸Au, BCG vakcíny, imunoterapie.

Brief history of ovarian cancer treatment

In this article we present an overview of available facts about the treatment of ovarian cancer in the territory of the current Czech Republic. We used data stored in paper form in the mother institute of the authors as well as data from the internet database Medvik. We present a brief history of all known therapeutical modes in ovarian cancer treatment: cytoreductive surgery, radiotherapy, systemic chemotherapy, immunotherapy, target therapy.

Key words: ovarian cancer, intraperitoneal chemotherapy, cytembena, radio colloid gold ¹⁹⁸Au, BCG vaccination, immunotherapy.

Úvod

Na začátku záměru sumarizovat poznatky z léčby karcinomu ovaria v Rakousko-Uhersku, Československu až k soudobým postupům byla naivní představa, že pročtením dobové odborné literatury (například v digitalizované podobě v databázi Medvik) se takový přehled nekomplikovaně vytvoří. V podstatě se nám podařilo zdokumentovat vývoj léčebných postupů na mateřském pracovišti, a to díky archivaci odborných sdělení a především sborníků přednášek z Brněnských onkologických dnů, které se pravidelně ročně pořádají od roku 1976 s účastí mnoha pracovišť v tehdejší Československu. Vytvořit historický přehled léčebných postupů na území současné České republiky by znamenalo projít archivy fakultních nemocnic – respektive jeho gynekologicko-porodnických klinik a získat informace o tamních postupech. Uvedené informace se tedy především vztahují na terapeutické protokoly Masarykova onkologického

ústavu v Brně (MOÚ), jehož dřívější název do konce roku 1990 zněl Výzkumný ústav klinické a experimentální onkologie (VÚKEO). Záměrem sdělení je především připomenout terapeutické postupy, které byly ve své době úspěšné, a připomenout výzkumníky a lékaře, kteří se léčbou karcinomu ovaria zabývali. Více prostoru jsme ve sdělení věnovali zapomenutému preparátu cytembena z Výzkumného ústavu pro farmacii a biochemii v Praze ve spolupráci s pražskými klinikami a vývoji cytostatik v Lachemě Brno s onkologií VÚKEO.

Chirurgická léčba

Chirurgická léčba karcinomu vaječníku je dosud nepřekonanou základní metodou s jednoznačným prognostickým dopadem v léčbě primárního onemocnění i recidiv. Má charakter status quo. Dominantní metodou je otevřená pánevní a břišní operativní extenzivní i na oblast bránice v případě jejího postižení. Ve všech revidovaných textech od

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(2):152-158

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.029>

Článek přijat redakcí: 1. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 12. 2. 2024

MUDr. Monika Náležinská

monika.nalezinska@mou.cz

19. století, uveřejněných v Časopise lékařů českých, je cílem operačního vstupu dosažení minimálního makroskopického pooperačního rezidua. Přestože se udává, že až do 80. let byl základním operačním výkonem pro karcinom ovaria provedení hysterektomie s bilaterální salpingooforektomií, v mnoha historických odborných textech se akcentuje význam cytoredukce a význam operačního rezidua.

V internetové databázi Medvik je nejstarším dohledatelným textem popisujícím rozsah operačního výkonu pro rakovinu vaječníku text prof. Rubešky z roku 1883. Popisuje kazuistiku z Bilrothovy kliniky ve Vídni, ve které je detailně popsána operace zahrnující resekci tenkého střeva a močového měchýře za účelem maximální cytoredukce při pokročilém nález, text byl publikován v Časopise lékařů českých. Úsměvná je zejména část upomínající na dobový ERAS protokol – podávání vína po operaci jako posilujícího prostředku (2) (Obr. 1).

Od této doby se styl operování pro karcinom ovaria prakticky neměnil.

Na Brněnských onkologických dnech byly od r. 1979 pravidelně přednášeny zásady operování karcinomu ovaria. Pro primární operaci pokročilých onemocnění bylo cílem zjistit skutečný stav choroby, provést staging a stanovit plán léčby. Cílem cytoredukční operace bylo odstranění maxima tumoru, tolerovalo se reziduum o velikosti 2 cm. Sekundární operace byl v 70. a 80. letech termín označující operační vstup po chemoterapii, která navazovala na prvotní explorativní laparotomii. Cíl second look operace se shoduje s dnešním pojetím interval debulking surgery. Dalším smyslem second look operace bylo histopatologicky posoudit míru destrukce tumoru chemoterapií a při známkách svědčících pro malý efekt dosud podávané chemoterapie se změnil protinádorový preparát/preparáty. V přednáškách z uvedených let je vždy zmíněno, že operace pro karcinom ovaria jsou technicky náročné, časově náročné, ale jejich provedení výrazně zlepšuje osud nemocných (3, 4). To je postulát platící do dnešních dnů mnohokrát ověřený klinickými studiemi jak pro primární karcinom, tak pro recidivy. Dr. Kalábová R., Ph.D., uvádí, že ve stejném záměru se prováděla i third look operace (posouzení efektu II. linie chemoterapie pro

Obr. 1. Text prof. Rubešky 1883

málo pohyblivé, pevné, s malými hrbolky na povrchu. Per vaginam čípek nalezen v pravo v před, klenbou poševní lze hmatat hrboly nádoru, děloha v levo a v zad zvrácena s nádorem trochu pohyblivá. Moč bez bílkoviny. Volná tekutina v břiše.

Poznání učiněno na novotvar, bezpochyby obou vaječnkův s volnou tekutinou v dutině pobřišniční a bezpochyby se srostěninami, jež i z předchorobí i z nepohyblivosti nádorů bylo nutno očekávat.

Za příčinou postupující sešlosti určeno vykonání ovariotomie, jež ale pro dostavivší se čerstvou peritonitidu s vysokými večerními teplotami musela být odložena až do 18. října 1881, kdy příznaky peritonitické zmizely. Řez až 3 cm, nad pupek, jemné srostěnin s přední stěnou břišní, byly tupě rukou protřeny. Nádor ale nebylo možno z dutiny břišní vyzdvihnouti, protože souvisel pevně s bořennou částí zadní stěny měchýře močového v rozsahu toleru; proto byla z měchýře část 3 cm. dlouhá a 2 cm. široká nůžkami vyříznuta. Kraje rané proštepce ihned zachyceny a assistenty vyzdvíženy, aby moč nevytékala do dutiny břišní. rána pak ihned 6 stehy hedvábnými po způsobu L e m b e r t o v ý c h stehů střevních exaktně uzavřena.

Rovněž souvisel nádor pevně s tenkým střevem, jehož část 12 ctm. dlouhá byla vyříznuta a oba konce cirkulárně nejprv na straně okružní 5 vnitřními stehy Wölflerovými a 9 stehy Lembertovými spojeni. Stopka levého nádoru byla pak dvěma silnými ligaturami hedvábnými dvojnásob podvázána a nádor žehadlem Pagnelinovým odstraněn, totéž na stopce nádoru pravého provedeno, oba nádory spolu souvisící na jednou odstraněny a rána břišní sešita.

Operace trvala 2 hodiny. Komprimující obvaz z mullu jodoformovaného.

Průběh byl dobrý, teplota nepřestoupila nikdy 38°C, puls byl jen v prvních dnech urychlen, stav povšechný uspokojivý.

První dva dny dostala nemocná jen pilulky ledové, od 3. dne mléko, polévku a víno. Druhého dne už odcházely větry, 10. dne po klystéru stolice. Moč byla zprvu odváděna cévkou Nélatonovou, později močila nem. sama. Stehy břišní odstraněny 7. a 10. dne rána břišní byla zhojena úplně per primam nt.

10. listopadu operovaná vstala a 12. opustila kliniku.

V červenci 1882 podal muž její zprávu, že je úplně zdráva, že snáší veškerá jídla, že stolice i močent jsou zcela správné. Tři měsíce po operaci dostavila se 1. čmýra a je od té doby pravidelná po 3—4 dny. List z 3. ledna 1883 potvrzuje její úplné zdraví.

Nádory vážily dohromady 2000 grammů objevily se mikroskopicky medullárními karcinomy. —

Poranění měchýře i střev ovariotomií udává se vědomě i nevědomě před tím dosti často; pevných srostěninách bylo razeno, raději části nádoru na nich ponechati, než útroby ty poraniti. Na základě nynějšího stavu chirurgie nitrobřišní ale rozhodně přý se musí odsouditi toto jednání. Při srostěninách, jež nelze bez nebezpečí poranění neb protržení útroby uvolniti, jest vždy lépe uvolniti otvor lege artis, jenž hodí se i k řádnému uzavření stehem i k prvotnému srostění.

Tím zamezí se i vstoupení obsahu střev měchýře do dutiny pobřišniční, jak se při bedlivém natržení tak často stává, neopomenují žádné rány v pobřišnici a mimo té lze řádně resekci vše chorobné odstraniti, což se při odprůparování pravidelně neděje. Rubeška.

Poranění měchýře močového při laparotomii (John Homans-Boston Medical and Surgical Journal, February 16. 1882.)

Ve schůzi „the Suffolk District Medical Society“ dne 27. ledna r. 1882 uvedl John Homans případ, ve kterém při extirpaci dermatálního boubele s tíží 22 liber, poranil nevědomě měchýř močový, vyříznuv z prodlouženého vředu jeho kus stěny zvíci nehtu u palce. Nabyv přisvědčení, že poranil útrobu tu, zažil ránu v měchýři po vyjmutí boubele vaječnickového hedvábně a nad ní stěny břišní, jak obvykle, vložil na 11 dní trvalý kateter do měchýře a dosáhl úplného zhojení per primam. Za 3 neděle byla nemocná zdráva propuštěna.

Ve schůzi té byla zmínka ještě o případech těchto učiněna:

Dr. Neale: Po otevření peritonea objevil se ještě jedna vrstva přeměněné serosy, jež pokrývala nádor. Prst zavedený cítil všude srostěninu, jež nebylo možno nikde odloupnout. Operace byla přerušena a rána zavřena. Příští den nepřišla žádná moč katetrem, ale odtékala dolením úhlem rány. Sedmadvacátého dne šla veškerá moč ranou břišní. Tato byla znovu na několik palců otevřena.

recidivu onemocnění, pokus o cytoredukční výkon nebo minimálně biopsie a dle histologického výsledku výměna chemoterapeutik).

V současné době probíhá celoevropsky na pracovištích s akreditací ESGO (Evropská společnost pro gynekologickou onkologii) retrospektivní studie ESGO Database, do které se z dostupné dokumentace vyplňují údaje z operačních technik a výsledků operací u pacientek s karcinomem ovaria zatím za roky 2020–2022. Cílem je ověřit validitu 10 předem stanovených indikátorů kvality (5). V důsledku bychom mohli očekávat vytvoření jednotné

šablony pro operační protokol a pro takový optimální rozsah operačních výkonů, který pacientkám zajišťuje výsledek s přesahem do prodloužení intervalu do progresu a celkové přežívání, výměnou za únosnou morbiditu takové operace. V době dokončování tohoto sdělení jsou v databázi údaje přibližně od 10 tisíc pacientek s karcinomem ovaria.

Radioterapie

Radioterapie jako lokální léčebná metoda patří spolu s operačními technikami k nejstarším modalitám onkologické léčby.

Hodnocení výsledků ozařování jako metody u nádorů adnex je historicky složité, neboť se v literatuře nestratifikovaly histologické typy, klinická stadia, typy radioterapie. Vzhledem k šíření karcinomu ovaria po peritoneálních površích a lymfatickými cestami byla nejprve vyvinuta velkoobjemová metoda radioterapie celého břicha (WAR – whole abdominal radiotherapy). Velmi podrobný popis problematiky ozařování nádorů ovaria jsme našli v poznámkách radiačního onkologa dr. Konečného (VÚKEO) (3, 4). Pro 70. léta již platily striktní indikace pro ozařování. Z dnešního pohledu překvapivě existovala možnost neoadjuvantní radioterapie po diagnostické laparotomii, což otvíralo cestu k dodatečnému operačnímu výkonu s možností kompletního odstranění nádorové tkáně po ozařování celého břicha. V článku se rozlišují radiosenzitivní nádory: dysgerminom, granulózocell (původní termín z přednášky) tumory a chorioepiteliom. U dysgerminomu se doporučuje adjuvantní (pooperační) radioterapie pánve, paraaortálních uzlin a při jejich zřejmém postižení postupovat i do oblasti mediastina a nadklíčků. U grancel tumorů se doporučuje rutinní pooperační ozařování u menopauzálních žen. Chorioepiteliom (v dnešní terminologii gestační choriokarcinom jako maligní forma gestační trofoblastické nemoci) je od r. 1956 považován za chemokurabilní, avšak v tomto textu autor uvádí konsolidační význam záření pro značnou radiosenzitivitu.

U epitelových nádorů se udává nízká radiosenzitivita, jenže metoda se aplikovala v naději na alespoň částečný úspěch. Ve stadiu I a II se prováděla radioterapie celé pánve megavoltážním zářením (radiokobalt) a tzv. box techniky (pomocí dvou protilehlých polí předního a zadního a dvou protilehlých bočních polí). Obvyklá dávka byla 2 Gy na frakci v celkové dávce 40 Gy za 4 týdny s udávanou dobrou lokální a systémovou tolerancí. U pokročilých stadií s postižením lymfatických uzlin a peritoneálních povrchů se cílová pole vymezovala olověnými bloky (například pole ve tvaru obráceného Y při lymfograficky verifikovaném postižení paraaortálních uzlin), nebo ozařování celého břicha technikou moving strip (posouvající se postupné pruhy – více pracná metoda, vyšší riziko komplikací na podkladě dozimetrických výkyvů v místě posouvajících

se sousedních polí, ale snad lepší tolerance pacientkami a nižší myelotoxicita) a aplikace velkého ozářeného pole. Aplikovaná dávka byla 30–40 Gy v 6 týdnech a mohla se doplnit ještě dávkou na oblast pánve nebo na oblast reziduálního ložiska pomocí box techniky. Úhrnem se celková dávka ozařování z obou technik pohybovala kolem 60–70 Gy pro pacientky s nejčastěji diagnostikovaným klinickým stadiem III (diseminace po dutině břišní). Nežádoucí účinky WAR byly časté, vzácně závažné. Především se jednalo o gastrointestinální toxicitu a myelotoxicitu v akutní fázi. Pozdní nežádoucí účinky souvisely opět s adhezivním procesem v dutině břišní (až obstrukční ileus), vzácně s poruchami funkce ledvin, fibrózami bazí plic, strikturami uretry. Do nástupu chemoterapie založené na derivátech platiny (80. léta 20. století) pak zůstala radioterapie jako adjuvantní metoda po chirurgickém výkonu (3, 4). Úspěchy cytotoxické léčby a toxicita WAR vedly k opuštění této metody (6). Nicméně až do 90. let je v naší revidované literatuře zevní ozařování doporučováno jako konsolidační terapie (6).

V současné době byly zveřejněny studie s použitím WAR radioterapie jako konsolidační léčby po operaci a adjuvantní chemoterapii, zatím bez jednoznačného průkazu evidence stupně 1 a zařazení do mezinárodních terapeutických postupů (1).

Další možností využití radioterapie je IORT (intraoperační radioterapie). Využití je u operací pro recidivu onemocnění, kdy na chirurgický výkon navazuje aplikace záření na lůžko tumoru s cílem eradikace minimálního reziduálního mikroskopického postižení. Dávka se pohybuje 9–14 Gy a kombinuje se s pooperační zevní radioterapií a s paliativní chemoterapií. Vzhledem k finanční a technické náročnosti je metoda velmi omezená na jednotky pracovišť (1).

Již představenou cestou k budoucímu využití je tzv. flash radioterapie – velmi vysoká přesně nasměrovaná dávka v krátkém čase do malého objemu tkáně s minimálním vlivem na okolní zdravé tkáně (1).

Radiokoloid zlata

Uvedná fakta pocházejí z přednášky dr. Holleho z května 1979 na Brněnských onkologických dnech (3). Dr. Holle byl z I. gy-

nekologicko-porodnické kliniky FN Brno, vedoucí lékař prof. Čupr. První nitrobrší podání radiozlata (^{198}Au) bylo popsáno Hahnem v r. 1956, do 70. let pak byly vypracovány postupy, jak bylo radiozlato používáno u karcinomů adnex. ^{198}Au je 90% β -zářič, podával se adjuvantně po radikální operaci s cílem nulového makroskopického rezidua u klinického stadia I, max. II, a i u nádorů potenciálně maligních, kdy při operaci došlo k poruše integrity nádoru nebo pokud na konci operace zůstal drobný miliární rozsev na peritoneu. Podmínky pro aplikaci se utvářely už při operačním výkonu, především byla provedena omentektomie a důsledně rozrušeny adheze, které by pak bránily optimální distribuci léčiva. Udávaná maximální účinnost radiozlata byla do hloubky 3,8 mm. Instilace se prováděla 10.–14. pooperační den, hned po zhojení laparotomie. Dávkování je popsáno ve starších jednotkách pro aktivitu – Curie – Ci. Dávka 80 mCi byla zhodnocena jako nedostatečná, obvykle se podávalo 150 mCi. Podání se z dnešního pohledu jeví jako poměrně riskantní. Provádělo se naslepo punkční jehlou, kdy se nejprve do dutiny břišní aplikovalo cca 400–700 ml fyziologického roztoku, následně se vyprázdnil celý obsah olověného kontejneru s radiokoloidem a ten se ještě vypláchl fyziologickým roztokem, pacientkou se pohybovalo za účelem ideální distribuce radiofarmaka v dutině břišní.

Posuzování účinnosti radiozlata je udáváno jako obtížné, neboť navazovalo vždy na radikální operační výkon ve stadiích I a II a vždy se používalo v kombinaci s podáním cytostatik (alkylační látky) a radioterapie (a jako podpůrná terapie tzv. roborantia – přípravky s anabolickým efektem – zvýšení tělesné hmotnosti na vrub zvýšení podílu svalové hmoty) (3).

Komplikace instilace radiokoloidu zlata postihovaly přibližně čtvrtinu pacientek a souvisely s ozařením orgánů dutiny břišní (místní účinky) a se systémovými dopady. Systémové účinky byly popisovány jako mírné: nauzea, subfebrilie, mírné stupně myelotoxicity. Místní komplikace jsou však popisovány jako závažné a opět se dělí na povrchové a hluboké. Povrchové nežádoucí účinky souvisejí s chybou aplikací radiofarmaka – do stěny břišní místo do dutiny břišní a rozsahem se projevovaly jako erytém kůže až po ložiskové

nekrózy stěny břišní. Hluboké nežádoucí účinky souvisely s poškozením orgánů dutiny břišní nevhodnou distribucí radiofarmaka, kdy aktivita vypočtená na celou stěnu břišní působí v jednom místě a zdaleka překračuje toleranční dávku tkání. Byly popsány nekrózy stěny kliček, sterkorální peritonitidy, adhezní procesy vedoucí k obstrukčnímu ileu. Konsekutivní operace řešící tyto akutní komplikace pak měly rovněž špatné výsledky na vrub poruše hojení v ozářeném terénu.

Ve sdělení, z něhož pocházejí výše uvedené poznatky, se konstatuje, že za dobu od r. 1956 do 1979 bylo radiumzlato podáno u 395 pacientek, které ale byly zároveň léčeny operačně a cytostatiky. 5leté přežití v této skupině pacientek (klinické stadium I a II) dosahovalo 40 % (3). Ve stejné indikaci jako radiumzlato byl používán i izotop fosforu ^{32}P (6). Rozvoj a úspěchy systémové léčby vedly k opuštění instilace radioizotopů intraperitoneálně.

Chemoterapie

Historie podávání chemoterapie u karcinomu ovaria začíná v 50. letech a velmi hrubě ji můžeme rozdělit na období před objevem účinku platinových derivátů a období s využitím platiny.

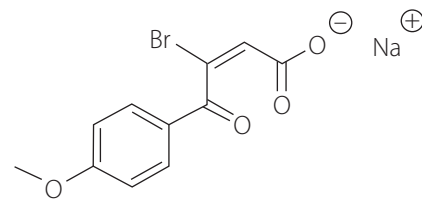
První dokumentovaná podání systémové protinádorové léčby jsou z 50. let: použití alkylačních činidel s 50 % účinností – odpovědí a docílení 20 % remisí. Udává se, že tato léčba prodloužila dobu do úmrtí, bez zjevného vlivu na 5leté přežití. Konkrétní záznam citujeme z roku 1958 – monochemoterapie, cyklofosfamid (CFA) se podával buď v denních nízkých dávkách, nebo v týdenních středních dávkách (prof. Emil Šlot ve sborníku přednášek z r. 1979) (3), nebo ve 14denních intervalech (600–800 mg), které se postupně prodloužily na 3 týdenní intervaly po dobu 1 roku. Dále byly oblíbené chorambucil a melfalan. Od 70. let se užívala polychemoterapie, především kombinace těchto léčiv: cyklofosfamid CFA, fluorouracil FU, vincristin VCR, aktinomycin D ActD, adriamycin ADM. Ve sdělení předneseném v květnu 1979 na Brněnských onkologických dnech prof. Šlot (I. porodnicko-gynekologická klinika tehdejší Univerzity J. E. Purkyně, dnešní Masarykovy univerzity) kriticky postulují, že ve svém souboru 165 pacientek léčených monoterapií CFA a v souboru 113 pacientek

léčených polychemoterapií (většinou FU, ADM, VCR) neshledal žádné zlepšení terapeutických výsledků, ani nedošel ke statisticky významnému navýšení počtu a délky remisí. Na pracovišti VÚKEO se u pokročilých stadií podávala polychemoterapie MAFC (metotrexát, aktinomycinD, fluorouracil, cyklofosfamid). Deklarované zlepšení 3letého přežití ve skupině pokročilých karcinomů ovaria (klinické stadium III a IV) bylo vyhodnoceno o 19 %, 5leté přežití o 7,2 %.

Tato kapitola je ale především věnována preparátu **Cytembena**, který je zapomenutý, v přehledových učebnicích zmiňovaný pouze lakonicky. V našich dostupných brněnských materiálech jsme zmínky o jeho podávání ve VÚKEO nebo na gynekologických pracovištích FN Brno a ÚJEP (Univerzita Jana Evangelisty Purkyně, dnešní Masarykova univerzita) Brno nenašli. Cytembena patří do skupiny derivátů kyseliny beta-bromakrylové. Tyto deriváty byly syntetizovány v Československu ve Výzkumném ústavu farmacie a biochemie (VÚFB), který se od svého založení v r. 1951 zaměřoval na syntézu tuzemských farmaceutických preparátů. V 60. letech pracovní skupina doc. Miroslava Semonského pracovala na výzkumu antimetabolitů odvozených od sodné soli kyseliny cis- β -4-metoxibenzoyl-beta-bromakrylové (reverzibilní inhibitor syntézy kyseliny listové) (7) (Obr. 2, 3). Základním preparátem byla Cytembena – bromebrát sodný, mebyrl. Jeho strukturními obměnami vznikly další látky, např. perorálně účinný Edikron (inhibitor syntézy purinů, proteosyntézy, syntézy nukleových kyselin), Penberon. V experimentu měla Cytembena stejné antiproliferační účinky jako alkylační prepráty při nižší toxicitě. V klinické aplikaci vysoká toxicita účinných dávek vedla k jejímu vyřazení z praxe (6).

Klinicky se Cytembena začala experimentálně podávat v polovině 60. let a publikace z výsledků podávání jsou dohledatelné od roku 1967, vycházejí ze spolupráce doc. Semonského (VÚFB a ÚKHT) a lékařů gynekologických pracovišť I. LF UK (dr. Dvořák a kolektiv) a II. LF UK (dr. Škoda). Dr. Škoda v publikaci z roku 1970 postulují, že u pacientek s karcinomem ovaria léčených cytembenou byl terapeutický efekt přibližně stejný jako v rameni s cyklofosfamidem (8). Účinná dávka Cytembeny byla 2×200 mg ne-

Obr. 2. Chemický vzorec Cytembeny



Obr. 3. Kramerius NLK. Reklama v časopise Československá gynaekologie, časopis Gynekologické a porodnické společnosti

bo 3×200 mg i. m. (400–600 mg nitrovalově denně). Cytembena byla podávána i u pacientek s pokročilým karcinomem endometria a čípku děložního, nejlepších výsledků však bylo dosaženo právě u pacientek s adenokarcinomem ovaria (9).

Objev cisplatin (1965, Rosenberg) – prvního cytostatika založeného na platině, významně posunul systémovou terapii u karcinomu vaječníku. Během následujících čtyřiceti let bylo syntetizováno množství platnatých a platičitých komplexů. V 80. letech byla vyvinuta karboplatina jako méně toxická alternativa k cisplatině a v 90. letech oxaliplatin jako „třetí generace“ platinových léčiv k překonání rezistence vůči cisplatině a karboplatině. Cisplatin se začala široce podávat u karcinomu ovaria na začátku 80. let. Dr. Ptáčková z VÚKEO píše, že v léčbě pokročilých stadií karcinomu ovaria se cisplatin osvědčila v monoterapii po selhání konvenční chemoterapie (cyklofosfamid, adriamycin,

aktinomycin D). A že největšího efektu dosahuje ve spojení s adriamycinem a cyklofosfamidem v kurativním záměru, kde vede k léčebné odpovědi u 74 % patientek. Dále zde udává, že tato léčba umožnila zmenšení nádorových hmot a provedení druhé operace u 50 % patientek (interval debulking surgery v soudobé terminologii). Následně uvádí, že srovnání histologických nálezů z první a druhé operace může vést ke změně chemoterapie nebo k indikaci radioterapie. Kromě nefrotoxicity byla značně limitujícím faktorem pro compliance těžká nauzea a zvracení u patientek. Podávání antiemetik původní 1. generace, neuroplegik, antihistaminik a kortikoidů nemělo valného efektu (3, 4).

Cisplatina se vyráběla v Československu v národním podniku Lachema pod názvem Platidiam. Karboplatina v téže národním podniku se vyráběla pod názvem Cykloplatin. Smyslem této produkce bylo poskytnutí v té době nejúčinnějších cytostatik pacientům z tehdejšího politického východního bloku. Za vývojem platinových derivátů stál primář Mechl z VÚKEO, profesor Švejda jako ředitel VÚKEO, inženýr František Kiss z n. p. Lachema a doc. Drobník z Mikrobiologického ústavu ČSAV v Praze. Původní projekt se měl řešit v podniku Spofa, ale tamní výzkumníci z předběžných preklinických testů nebyli nadšení a padlo rozhodnutí finalizovat projekt v Lachemě. Ve stejném podniku byly nakonec syntetizovány i: metotrexát a jeho antidotum leukovorin, dakarbazin, tamoxifen (10). V Československu byl Platidiam registrován v r. 1981, pouhé 3 roky po americkém patentovaném preparátu Platinol firmy Bristol Myers (14).

Nefrotoxicitu Platidiamu řešil tým prim. Mechla s dr. Vorlíčkem – nefrologem a ordinářem pro chemoterapii a zároveň školencem prim. Mechla. Optimalizace hyperhydratačního režimu za účelem ochrany ledvin vznikala při pokusech na selatech a byla shrnuta v kandidátské práci dr. Vorlíčka – Některé problémy nefrotoxicity (14).

První klinické výsledky s podáváním Platidiamu byly předneseny na IV. farmaceutických dnech v Gottwaldově (14).

Intraperitoneální aplikace cisplatiny: ve sborníku přednášek z Brněnských onkologických dnů z roku 1984 referoval dr. Zatočil,

Tab. 1. Srovnání léčebného efektu cytostatik

Cytostatika	RR – % odpovědí	Medián přežití
Alkylační látky v monoterapii	40–50 %	12–15 měsíců
Alkylační látky v kombinaci s platinou	60 %	24 měsíců
Platina + paclitaxel	73 %	38 měsíců

Tab. 2. Výsledky BCG vakcinace prezentované na Brněnských onkologických dnech v květnu 1979

BCG vakcinace ve VÚKEO 1972–1974	Počty zařazených patientek	5leté přežití v rameni	5leté přežití u patientek stadia I
Rameno s vakcínou	55 patientek	65,4 %	21 patientek – 85,7 %
Rameno bez vakcíny	113 patientek	42 %	17 patientek – 80,9 %

VÚKEO Brno, soubor 9 patientek s recidivou karcinomu ovaria, které byly léčeny II. linií chemoterapie v kombinaci DDP, ADM, CFA (11). Pokud se u patientek i po několika sériích polychemoterapie tvořil ascites i po opakovaných punkcích, podal se do dutiny peritoneální Platidiam dávce 80 mg/m². Podmínkou dobré účinnosti bylo vytvoření umělého ascitu – 1 500–2 000 ml (11). Předpoklad byl, že látka proniká difúzí povrchem peritonea a je dále resorbována venózními a lymfatickými cestami. V uzlinách paraaortálních byla nalezena koncentrace v 78 %. Peritoneální permeabilita závisí na molekulární hmotnosti podané látky (6). Experimentálně bylo prokázáno, že DDP při molekulární hmotnosti 300 se z 24 % zresorbuje za hodinu. Venózní odvod pod viscerálním peritoneem směřuje do portální cirkulace jater, což má význam pro léčbu jaterních metastáz. Takto se resorbuje 80 % tekutiny. Ze souboru patientek 1 zemřela. Z dalších podání v pozdějších letech byla postulována tato kritéria pro intraperitoneální aplikaci: reziduální tumor menší než 2 cm dokumentovaný explorativní laparotomií, dostatečný intraperitoneální prostor dokumentovaný při laparotomii, pacientky reagovaly příznivě na prvoliniovou chemoterapii založenou na platině. Cytostatikum proniká max. do hloubky 1–3 mm, koncentrace lokálně působícího cytostatika je asi 12–15× vyšší než při systémovém podání. Dávka cisplatiny se pohybovala mezi 100–200 mg/m² a podávala se spolu s antidotem – natriumthiosulfát, resp. jeho pentahydrát. Malá molekula platiny se rychle resorbuje, je proto vhodné podávat antidotum redukcující nefrotoxicitu (6, 11).

Ve VÚKEO se používala vysokodávkovaná intraperitoneální chemoterapie cisplatinou: D1 se podala CDDP 100–200 mg/m² i. p. spolu s na-

trium thiosulfátem 4 g/m² i. v. bolus a 12 g/m² i. v. infuze kontinuálně 6 hodin. D2 se aplikoval cyklofosamid 600 mg/m² i. v. Interval mezi cykly byl 28 dní a zároveň s cytostatiky se podávala antiemetika a hydratace (6, 11).

U tohoto vysokodávkového režimu byl doporučován ethiofos, jako preparát modulující hematologickou toxicitu alkylačních látek (ale např. i ionizujícího záření), hlavním nežádoucím účinkem ethiofosu býval významný pokles TK, vyvstávala tedy nutnost pečlivé monitorace krevního tlaku při podávání.

Hlavní využití intraperitoneální chemoterapie bylo v tzv. konsolidační léčbě – udržení dobrého efektu indukční terapie. Používala se zejména cisplatina, a to až v dávkách 270 mg/m², fluorouracil, etoposid nebo taxol.

Nepříliš velké nadšení z preparátu Platidiam vyjadřuje lékařský tým profesora Dvořáka Odon z I. gynekologicko-porodnické kliniky UK v Praze v přednášce: Komplexní léčba karcinomu ovaria (11). V porovnání s aplikací radio-koloidu zlata a léčbou zářením neměl Platidiam dle názoru v této přednášce uspokojivý efekt.

Koncept intraperitoneální aplikace platinového derivátu v soudobém terapeutickém managementu pokročilého karcinomu ovaria je aplikován v postupu se zkratkou HIPEC – hypertermická intraperitoneální chemoterapie kombinující radikální cytoredukční výkon a podání cisplatiny, karboplatiny nebo oxaliplatiny ohřáté na 42 °C uzavřeným proplachovým systémem do dutiny břišní. Aplikace chemoterapie navazuje na cytoredukční operační výkon v jedné době.

Taxol

Léčebný efekt paclitaxelu v monoterapii byl poprvé popsán v roce 1989 McGuirem ve skupině patientek s pokročilým karcinomem ovaria. V kombinaci s platinovými deriváty se stal

nejúčinnější kombinací chemoterapie pro karcinom ovaria, která je od 90. let až do současnosti zlatým standardem systémové léčby karcinomu ovaria, ale i ostatních gynekologických malignit. Paclitaxel velmi dobře proniká do ascitu, nikoliv do likvoru, a dlouho v ascitické tekutině přetrvává. To je dobrá vlastnost pro potenciální intraperitoneální využití. Celková expozice peritoneální dutiny po intraperitoneální aplikaci byla až 1000× vyšší než při systémovém podání (6). Významnějšího významu intraperitoneální aplikace taxol ale nedosáhl. Rápidní zvýšení hodnocených parametrů přežívání dokumentuje i níže uvedená tabulka z přednášky MUDr. Kalábové R., Ph.D., na vnitroústavním semináři v r. 1996 (12).

Etoposid – VP16

Syntetický derivát podofylytoxinu byl syntetizován v r. 1973 a do klinické praxe se dostal v roce 1976, využíval se nejprve především v terapii hematologických malignit. V léčbě karcinomu ovaria se dostává do léčebného protokolu jako preparát pro léčbu recidiv, zkoušený v monoterapii od r. 1982. Zejména jako léčivo pro případ,

kdy onemocnění přestane reagovat na kombinační režim založený na cisplatině. Nicméně v monoterapii bylo dosahováno nízkých procent odpovědí (10–25%), proto se v II. linii spíše používal v kombinaci cisplatin/etoposid (CDDP/VP). Předpokládalo se, že tato kombinace je vysoce synergická a efektivní i v těch případech, kde se vyvinula rezistence na jedno z cytostatik, procento odpovědí dle dobové literatury kolísalo 10–53 % (13).

Zásadním milníkem v léčbě karcinomu ovaria jsou poznatky o mutacích v opravných systémech DNA a vývoj inhibitorů těchto opravných systémů – inhibitory PARP, cílená terapie. Tato terapeutika od dob objevu platiny přinesla zásadní posun v parametrech prodloužení intervalu do progresu a parametru celkového přežívání.

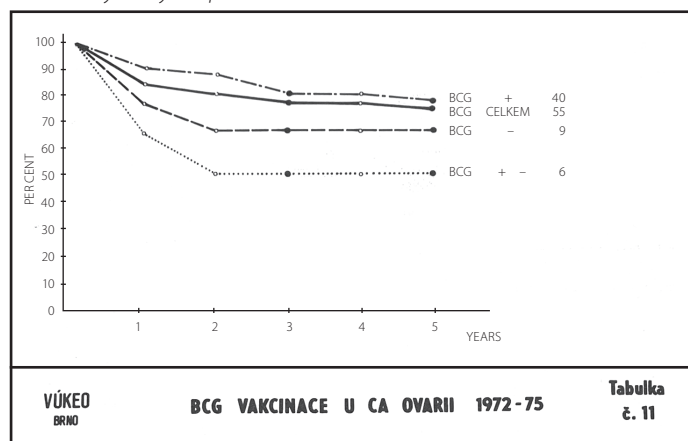
Imunoterapie

Do historie imunoterapie v léčbě karcinomu ovaria patří podávání BCG vakcíny za účelem aktivace imunitního systému. Za tímto projektem stojí tým dr. Blanky Ptáčkové, VÚKEO, gynekologické oddělení. Časově se jedná o 70. léta a nosnou myšlenkou

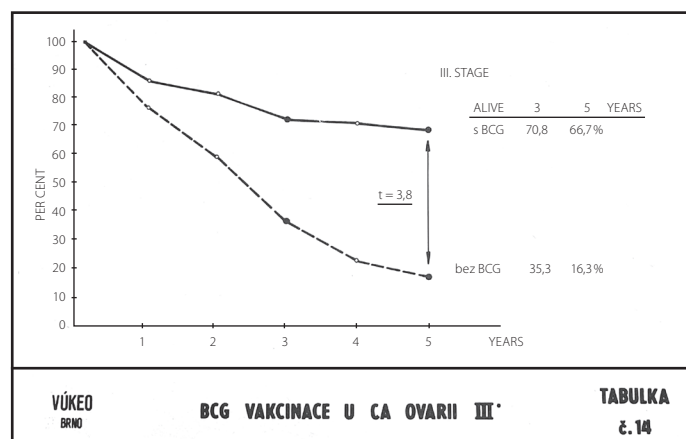
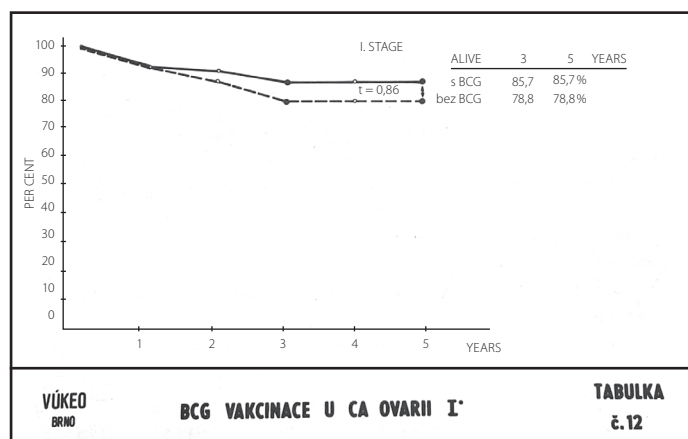
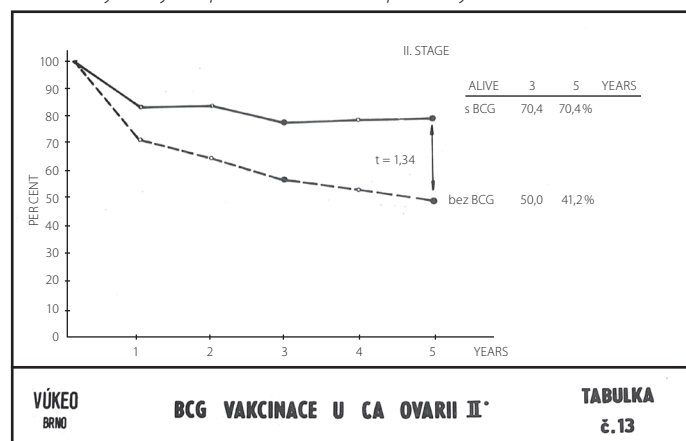
je rozšíření komplexnosti terapeutického přístupu o stimulaci celulární imunity ke stávající chirurgické léčbě, radioterapii megavoltážním ozařováním a chemoterapii. Teoreticky byla tato komplementární léčba opřena o práce Guttermanna, Mavlika, Hershe, kteří podávali imuno-chemoterapii u disseminovaných solidních nádorů (3). Studie byla založena empiricky na zkušenostech, že nescifické zásahy do organismu mohou zpomalit růst, nebo regresi nádorového bujení. Byly známy zkušenosti Cowleyho z 1911 o nepříznivém vlivu toxinů erysipelu a *Bacillus prodigiosus* na potlačení zhoubného bujení hostitele. Stejně zkušenosti s pozitivními účinky bakteriálních infekcí na potlačení zhoubného bujení u hostitele shrnul Nautus (1969) a nescifickou aktivní imunoterapii postavil na vědeckou bázi Mathé a jeho škola (3).

Popis metody: do skarifikované kůže o rozsahu 5×5 cm v oblasti horní poloviny stehna bylo aplikováno 100 mg vakcíny. První vakcinace byla prováděna ihned po přijetí pacientky do ústavu a sloužila jako kožní test oddálené imunologické reakce. Výsledky byly odečítány

Obr. 4. Výsledky terapie BCG vakcínou



Obr. 5. Výsledky terapie BCG vakcínou u pokročilých stadií



po dvou dnech a hodnoceny ve třech stupních: pozitivní reakce s jasnou tvorbou exantému, bez reakce jako negativní výsledek, a neurčitá reakce v případě nejasného nálezu. Terapie vakcinací byla zahájena 14 dní po operaci a týden po zahájení intermitentní léčby cyklofosfamidem. V léčbě vakcinací bylo pokračováno po dobu nejméně 1 roku. Při silných kožních reakcích se interval aplikace vakcíny prodlužoval na 2 týdny střídavě s chemoterapií.

Rozdíl mezi oběma skupinami bez stratifikace do stadií je statisticky signifikantní, při srovnání přežívání pacientek v klinickém stadiu I není rozdíl ve skupině pacientek s vakcínou a bez vakcíny. Jiné výsledky než empirické jsme v revidované literatuře nenašli, žádné

laboratorní parametry pravděpodobně nebyly hodnoceny (3) (Obr. 4, 5).

Soudobá imunoterapie v oblasti léčby karcinomu ovaria souvisí jednak s tvorbou vakcín na bázi dendritických buněk a s podáváním checkpoint inhibitorů (ICs). Účinnost ICs v monoterapii u karcinomu ovaria se ve studiích neprokázala jako optimální, proto se v současném designu klinických studií přidávají inhibitory PARP, případně kombinace s inhibitory vaskulárních endoteliálních faktorů a kombinace dvou ICs.

Závěr

Uvedené sdělení nepokrývá zcela historii terapie karcinomu ovaria na území

současné České republiky. Jakkoliv bylo tehdejší VÚKEO výkladní skříní československé onkologie a skutečně výzkumným pracovištěm s publikační a přednáškovou aktivitou, vlastní postupy na jednotlivých klinikách a pracovištích se mnohdy i významně lišily. Text vnímáme jako připomínku práce našich předchůdců, kteří nám umožnili cestu k soudobé onkologické léčbě. V současnosti se pozornost v léčbě karcinomu ovaria upírá k poznatkům z molekulární biologie nádorů a imunoterapie, léčba se stává specializovanou, konkrétně specializovanou na výsledky histologických a prediktivních parametrů jednotlivých nádorů (jednotlivých pacientek).

LITERATURA

1. Fínek J, Zikán M, et al. Karcinom ovaria. Praha: Farmakon Press; 2019.
2. Rubeška V. Rakovina obou vaječníků, oboustranná ovariotomie, resekce měchýře močového a střeva. Zhojení: (Z Billrothovy kliniky dr. Schustler ve Wiener mediz. Wochenschrift, 1883. Nr. 2. a 3.). Časopis lékařů českých. 1883;22(8):119-120.
3. Sborník přednášek Brněnské onkologické dny. Redakční rada VÚKEO. Květen 1979; p.1-45.
4. Sborník přednášek Brněnské onkologické dny. Redakční rada VÚKEO. Květen 1984; p.117-205.
5. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, et al. European Society of Gynaecologic Oncology Quality Indicators for Advanced

- Ovarian Cancer Surgery. Int J Gynecol Cancer. 2016;26(7):1354-1363. doi: 10.1097/IGC.0000000000000767. PMID: 27648648.
6. Klener P. Protinádorová chemoterapie. Praha: Galén; 1996.
7. Semonský M, Zikán V, Veselá H. Cytembena Spofa – nové cytostatikum. Československá farmacie. 1973;22(7):313-321.
8. Skoda V, Elis J, Jandová A. Comparison of Effects of cyclophosphamide, cytembena, and Ypenyl in the Treatment of Inoperable Ovarian Carcinoma. Neoplasma. 1971;18(5):471-472.
9. Dvořák O. Cytembena treatment of advanced genital cancer. In: Abstracta. 1971.
10. Available from: <https://cs.wikipedia.org/wiki/Lachema>. [Internet], [cited 30.1.2024].

11. Sborník přednášek Brněnské onkologické dny s tematikou diagnostika a terapie nádorů ovaria a terapie karcinomu endometria. Redakční rada VÚKEO. Květen 1984; p. 32.
12. Kalábová R, Tesařík Z, Boušková L, et al. Naše zkušenosti s preparátem Taxol u pokročilých a recidivujících ovariálních nádorů. Vnitroustavní seminář v r. 1996. Předneseno v Masarykově onkologickém ústavu.
13. Sborník přednášek Brněnské onkologické dny. Redakční rada VÚKEO. Únor 1990; p. 33-35.
14. Linhartová V. OnkoBrno. Z dějin Masarykova onkologického ústavu v Brně. Masarykův onkologický ústav. 2015/2016;p. 33-39.