

Systémová léčba karcinomu ovaria

Mária Hanišová¹, Munachiso Ndukwe²

¹Klinika onkologie a radioterapie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Porodnická a gynekologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Nejčastějším subtypem ovariálních nádorů je epitelální high grade serózní karcinom. Již několik desítek let je základem jeho léčby optimální cytoredukční výkon v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny. Vzhledem k faktu, že zhruba 70 % pacientek relabuje v prvních 3 letech po indukční terapii, hledají se strategie jak prodloužit dobu do další progresse nemoci. Udržovací terapie cílenými léky (PARP inhibitory a antiangiogenní terapie) představuje efektivní variantu, která umožňuje prodloužit dobu do progresse nemoci, dle studií zlepšuje i celkové přežití pacientek a pomáhá oddálit toxicitu navozenou chemoterapií. Léčba rekurentního ovariálního karcinomu je trvalou léčebnou výzvou a hledají se nové terapeutické přístupy (imunoterapie, protilátkové lékové konjugáty, inhibitory FRa a další), které by zlepšily špatnou prognózu těchto pacientek.

Klíčová slova: ovariální nádory, PARP inhibitory, antiangiogenní terapie.

Systemic treatment of ovarian cancer

The most common subtype of ovarian cancer is high grade epithelial serous carcinoma. For several decades, the standard of care has been optimal cytoreductive surgery in combination with platinum-based chemotherapy. Due to the fact that roughly 70% of patients relapse in the first 3 years after induction chemotherapy, strategies are being sought to extend the time until further progression of the disease. Maintenance therapy with targeted drugs (PARP inhibitors and antiangiogenesis inhibitors) is an effective option that makes it possible to extend the time until the disease progresses, it also improves the overall survival and helps to delay the toxicity induced by chemotherapy. The treatment of recurrent ovarian cancer is a therapeutic challenge and new therapeutic approaches (immunotherapy, antibody drug conjugates, FRa inhibitors and others) are being sought to improve the poor prognosis of these patients.

Key words: ovarian cancer, PARP inhibitors, antiangiogenesis inhibitors.

Úvod

Nádory vaječníku představují velmi heterogenní skupinu nádorů, a to na klinické, patologické i molekulární úrovni (1). Za rok se v celosvětovém měřítku vyskytnou u více než 313 tis. žen a i přes významné posuny v léčbě představují signifikantní příčinu gynekologické mortality (207 tis. úmrtí/rok) (2). Jejich diagnostika a terapie je výzvou hned z několika důvodů. Především pro vysokou míru rekurence, absenci efektivního screeningu a nespecifické symptomy, kterými se tumory vaječníku prezentují. Nejčastěji je

doprovází bolest břicha nebo pánve, zácpa, nebo naopak průjem, změna frekvence močení, krvácení z pochvy, abdominální distenze a únava. V pokročilých stádiích vede onemocnění k produkci ascitu, tumorózní masy působí nadýmání, nevolnosti, často dyspeptické obtíže či anorexii. Následné rozšíření nádoru do hrudní dutiny může způsobit výpotky a respirační příznaky (1). Až 75 % nádorů vaječníku je tak diagnostikováno ve stadiu lokálně pokročilého či metastatického tumoru (3). Maligní epitelové nádory ovaria (EOC) dle patogeneze, molekulárních změn,

DECLARATIONS:

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(1):25-31
<https://doi.org/10.36290/xon.2024.006>
Článek přijat redakcí: 1. 12. 2023
Článek přijat k tisku: 5. 1. 2024

MUDr. Mária Hanišová
maria.hanisova@fnhk.cz

klinicko-patologických charakteristik a biologického chování dělíme do dvou základních skupin: karcinomy typu I a II.

Karcinomy typu I jsou většinou pomalu progredující nádory s lokalizovaným typem růstu v ovariu či malé pánvi, s menší tendencí k extraovariálnímu či extrapelvickému peritoneálnímu rozsevu. Často jsou to unilaterální nádory, které jsou diagnostikovány v časných stadiích. Histologicky mají nižší stupeň malignity i nižší proliferační frakci nádorových buněk, z čehož plyne i menší odpověď na chemoterapii, proto je u nich základní léčebnou strategií chirurgická intervence. Do této skupiny patří low-grade serózní karcinom (LGSC), clear cell karcinom (CCC), endometroidní karcinom (EC) a mucinózní karcinom (MC).

Karcinomy skupiny typu II, kam patří high grade serózní karcinom (HGSC), karcinosarkom a nediferencovaný karcinom, jsou naopak velmi agresivní nádory s rychlou progresí a tendencí k extraovariální a extrapelvické peritoneální diseminaci doprovázené tvorbou ascitu. Molekulárně-biologicky se jedná o nádory s chromozomální instabilitou s inaktivací TP53. Histologicky zde vidíme high grade karcinomy s vysokou proliferační frakcí, a tedy s poměrně dobrou odpovědí na podávanou chemoterapii, která vede k přechodnému navození remise nemoci. Nicméně k relapsu a progresi nemoci dochází až v 70 % případů.

Léčba

Základní léčebnou modalitou nově diagnostikovaného EOC je kombinace optimální cytoredukční chirurgie a chemoterapie založená na platině (5). Léčebná strategie by měla být diskutována v rámci multidisciplinárního týmu a je silně závislá na stadiu nemoci, biologii tumoru, performance stavu (PS) pacientky a komorbiditách (6).

Časně tumor ovaria (eOC), tj. FIGO stadium I–II, jsou indikovány k primární cytoredukční operaci (PCS). Cílem chirurgického výkonu je kompletní resekce tumoru, tj. s nulovým makroskopickým nádorovým reziduem (R0) (7). Pro další léčbu je důležitý chirurgický staging. K jeho dosažení je v rámci chirurgického výkonu vyžadováno provedení střední laparotomie s inspekcí a palpací celé břišní dutiny, peritoneální výplach s odběrem vzorku ascitu k cytologickému

vyšetření, biopsie ze všech částí abdominální dutiny, bilaterální salpingo-oophorektomie, hysterektomie, omentektomie a apendektomie (u MC). Systematická pelvická a paraaortální lymfadenektomie pro účel stagingu je doporučovaná u high grade histologických subtypů (1). Naopak u pacientek s low-grade EC nebo expanzivním podtypem MC je uzlinové postižení u méně než 1 % případů, proto lze v těchto situacích od provedení stagingové lymfadenektomie upustit, pokud jsou uzliny radiologicky a klinicky negativní (8). Po provedení optimálního chirurgického výkonu v závislosti na stadiu nemoci a histologii následuje pouze dispenzarizace, nebo v indikovaných případech adjuvantní chemoterapie (CHT). Výsledky studie ICON 1 demonstrovaly benefit v parametru celkového přežití (OS) i doby do rekurence (RFS) při podání adjuvantní CHT. Benefit byl vyšší v případě vysoce rizikových subtypů tumoru. Nejistota ale panuje v souvislosti s optimálním terapeutickým režimem (9).

Standardní adjuvantní CHT eOC se skládá ze 3–6 cyklů CHT na bázi platiny. GOG studie porovnávala 3 versus 6 cyklů adjuvantní CHT paklitaxel + karboplatina (PTX + CBDCA), přičemž delší terapie nevedla k signifikantní redukci rekurence, ale způsobovala větší míru toxicity. Pouze u serózních tumorů je pozorován benefit z delší adjuvance (10).

Pro pacientky ve stadiu IA u LGSC, low grade EC a expanzivního MC stadia IA a B je indikována pouze dispenzarizace. V případě, že se jedná o pacientky s LGSC stadia IB–C, CCC IA–C1, low grade EC IB–C, expanzivní MC stadia IC a infiltrativní MC stadia IA, je podání CHT terapeutickou možností. Pro tyto účely se aplikuje CHT ve složení CBDCA + PTX, a to minimálně 3 cykly nebo 6 cyklů od stadia FIGO IC anebo 6 cyklů CBDCA v monoterapii. HGSC či high grade EC bez ohledu na stadium, CCC stadia IC2–3, infiltrativní MC stadia IB–IC3, a všechny tumory bez ohledu na subtyp u stadia II jsou indikovány k adjuvantní CHT – 6 cyklů CBDCA + PTX nebo karboplatina v monoterapii (1).

Pro pokročilý ovariální karcinom (AOC) dle FIGO klasifikace, nádory stadia III a IV je nejvýznamnějším prognostickým faktorem kompletní resekce makroskopicky viditelné nemoci, která je spojená s prodloužením doby do progresu (PFS) a OS (11, 12). K dosažení

tohoto cíle jsou u AOC často nutné extenzivní chirurgické výkony (stripping peritonea, parciální či kompletní splenektomie, parciální resekce jater, intestinální resekce, případně lymfadenektomie paketů uzlin). To je důvodem, proč jsou tyto pacientky referovány multidisciplinárnímu týmu ve specializovaném centru (13). Pro optimalizaci léčebného plánu je nutné pečlivé posouzení stavu pacientky a správné načasování chirurgického výkonu ve vztahu k podané chemoterapii. Pokud lze na základě předoperačního stagingu očekávat kompletní resekci makroskopické nemoci při akceptovatelné operační morbiditě, PCS následovaný adjuvantní CHT PTX + CBDCA je standardem léčby. PCS je doporučováno u pacientek s méně chemosenzitivními subtypy jako MC nebo LGSC, a to i v případě nejistoty dosažení kompletní resekce a pravděpodobností ponechání malého rezidua (do 1 cm). Dle studií (EORTC55971 a CHORUS) u pacientek stadia IIIc a IV, u kterých je kompletní resekce nepravděpodobná (přítomnost difúzní infiltrace mezenteria, karcinomatóza v oblasti žaludku nebo velké části tenkého či tlustého střeva, infiltrace duodena nebo pankreatu, při infiltraci velkých cév – truncus coeliacus, v. portae, při rozsáhlém postižení bránice, supragenální paraaortální lymfadenopatii, vícečetných jaterních metastázách vyžadujících extenzivní hepatektomii a při extraperitoneálních metastázách – plicních nebo mozkových), anebo by extenzivní chirurgický výkon nebyl tolerován z důvodu křehkosti či jiných signifikantních komorbidit, je podání 3 cyklů neoadjuvantní chemoterapie (NACHT) následované intervalovou operací (IDS) a dokončením chemoterapie noninferiorní v OS v porovnání s PCS (1, 14).

Prvoliniová systémová terapie pokročilého ovariálního karcinomu

Systémová terapie po provedení chirurgického výkonu je doporučována u všech pacientek s AOC. Základem chemoterapeutické kostry je 6 cyklů kombinované CHT PTX 175 mg/m² a CBDCA AUC5–6 i.v. až 3 týdny. Přidání třetího cytostatika k léčebnému dubletu nevede k žádnému benefitu (1). V případě kontraindikace PTX (alergická reakce, intolerance či neuropatie) lze jako alternativní režim použít kombinaci s docetaxelem 75 mg/m² či

INZERCE

pegylovaný lipozomální doxorubicin (PLD) 30 mg/m². Obě cytostatika v kombinaci s CBDCA vykazovala proti standardní kombinaci obdobný počet odpovědí (RR), lišil se pouze profil toxicity. Rameno s docetaxelem i s PLD mělo evidovaný nižší výskyt neurosenzorické i neuromotorické toxicity a vyšší výskyt hematologické toxicity (15, 16). CBDCA je stejně efektivní jako cisplatina (cDDP) a přitom lépe tolerována, při indikaci cDDP je používaná dávka 75 mg/m² (7).

Vedle standardně používané systémové chemoterapie se při léčbě OC zkoušejí další přístupy. Použití postoperační intraperitoneální (i. p.) chemoterapie vychází z předpokladu, že při i. p. podání je clearance cytostatika výrazně pomalejší než při i. v. podání, čím se dosáhne protražované expozice cytostatiku a současně se eliminuje faktor horšího průniku cytostatika peritoneem. Limitaci představuje fakt, že cytostatikum proniká do tumoru pouze do hloubky cca 0,5 mm, technické komplikace spojené s touto formou aplikace a samozřejmě vyšší toxicita (4). I. p. podání není běžně léčebnými standardy doporučováno vzhledem k negativnímu výsledku studie GOG 252, která u pacientek s malým reziduem do 1 cm nebo s R0 resekci neprokázala statisticky signifikantní rozdíl v PFS mezi i. v. a i. p. režimem (1). Další léčebnou možností je hypertermická intraperitoneální chemoterapie (HIPEC), která kombinuje extenzivní chirurgický cytoredukční výkon s intraoperační laváží peritoneální dutiny roztokem cytostatika zahřátým zpravidla na 42 °C. Využívá se zde cytotoxického působení vyšší teploty i synergistického účinku hypertermie s chemoterapií, čím je posílen průnik cytostatika do nádorové tkáně (4). Účinnost tohoto přístupu byla zkoumána ve studii OVHIPEC, ve které byla NACHT následována IDS s nebo bez HIPEC. Dle výsledku studie při použití HIPEC došlo k prodloužení PFS i OS bez vyšší toxicity. Design této studie byl ale kritizován a v rámci dalších proběhlých studií nebyla superiorita tohoto přístupu prokázána, proto je jeho použití předmětem dalšího zkoumání a standardně se nedoporučuje (1, 4).

PIPAC (pressurized intraperitoneal aerosol chemoterapy) spočívá v aplikaci normotermického chemoterapeutického roztoku přímo do peritoneální dutiny ve formě aerosolu pod tla-

kem. V současnosti je tento postup zkoumán jako léčebná možnost v případech neresekabilní peritoneální karcinomatózy (17).

Vzhledem k velkému počtu rekurencí nemoci časně po skončení iniciační terapie se v současné době studie zaměřují na strategii udržovací tzv. **maintenance terapie** s cílem prodloužení platina-free intervalu (PFI), který má prognostickou i prediktivní roli v odpovědi na následnou léčbu rekurentní nemoci (18). Z toho důvodu se již v 1. linii terapie AOC přidává cílená terapie. K dispozici jsou inhibitory angiogeneze, bevacizumab (bev) nebo PARP inhibitory (PARPi).

Bev je rekombinantní monoklonální protilátka, která blokuje vaskulární endoteliální růstový faktor A (VEGF) a brání tak aktivaci VEGF receptoru, interferuje s angiogenezí, která je jedním z klíčových procesů pro růst a metastazování nemoci (6). Dle výsledku studie GOG218 u pacientek s de novo EOC a nekompletní resekci ve stadiu III nebo u pacientek stadia IV přidání bev v dávce 15 mg/kg ke standardnímu dubletu PTX + CBDCA následované udržovací terapií bev v době trvání 21 cyklů signifikantně zlepšilo PFS. Taktéž ve studii ICON 7, která zahrnovala vysoce rizikové pacientky, s EOC (stadia I a IIA, CCC nebo G3 tumory) nebo s AOC stadia IIB až IV byl výsledek PFS obdobný i přes nižší dávku a počet cyklů bevacizumabu (7,5 mg/m² a 18 cyklů). Ani jedna ze studií nepotvrdila benefit v parametru OS pro celkovou populaci. Následná subanalýza podskupin ale prokázala statisticky signifikantní OS benefit u pacientek stadia IV a pacientek FIGO stadia III s pooperačním reziduem > 1 cm. Pro tyto pacientky lze bev přidat ke standardnímu dubletu, v dávce 7,5 mg/kg po dobu 1 roku/18 cyklů nebo do neakceptovatelné toxicity (hypertenze, proteinurie, trombembolické příhody a gastrointestinální toxicita – perforace, krvácení, tvorba píštělí). Z důvodu profilu toxicity je zahájení terapie bevacizumabem nejdříve 4 týdny od provedení operativního výkonu (12). Přidání bev již k NACHT zkoumaly studie ANTHALYA and GEICO 1205/NOVA. Ve studii pacientky dostaly 4 cykly NACHT s 3 cykly bev v dávce (15 mg/kg) s následnou IDS. Ve studii ANTHALYA byl podíl kompletních resekcí vyšší při přidání bev. Naopak studie GEICO 1205/NOVA neprokázala benefit v počtu komple-

tních makroskopických odpovědí, vedla pouze ke zvýšení operability. Bev v neoadjuvanci představuje možnost, která potenciálně zlepšuje chirurgický výsledek, bez prokazatelného zvýšení toxicity při správné selekci pacientek (12). V této indikaci ale není bev v ČR hrazen.

PARP (poly(ADP-ribose) polymerázy) enzymy hrají kritickou roli v opravě jednolákových zlomů DNA (SSB). Inhibice funkce PARP vede k akumulaci SSB, což v krátkém čase způsobí kolaps replikační vidlice a rozvoj dvoulákových zlomů (DSB), na jejichž opravě se účastní enzymy homologní rekombinace (HR). Deficit v genech homologní rekombinace (HRD) následně způsobí akumulaci neopravených DNA zlomů, což vede k buněčné smrti. HRD se vyskytuje zhruba u 50 % HGSC. Nejčastější alterací je mutace BRCA 1/2, a to např. při de novo vzniklé somatické mutaci 4 %, z důvodu epigenetických změn – hypermetylace promotoru BRCA 1 anebo při germinální mutaci 16 % (12). Germinální nebo somatická mutace v genech HR je asociována s lepší odpovědí na platinovou CHT, delším DFS (disease free survival) a lepší prognózou (7). HRD tedy představuje zásadní prediktivní faktor odpovědi na léčbu PARPi. Z klinického hlediska je tedy největší výzvou identifikace pacientek BRCA nemutovaných (wt), které jsou nositelkami alterace v genech HR a sdílejí tak stejné molekulární rysy jako BRCAmut pacientky, tzv. BRCAness fenotyp, a budou mít stejný benefit z terapie PARPi. K identifikaci HRD+ pacientek jsou v současnosti dostupné 2 komerční testy. Test MyChoice HRD testuje přítomnost ztráty heterozygosity (LOH), alelickou telomerickou dysbalancí (TAI) a velké tranziční (LST) skrze genom. Výsledek testu je prezentován jako tzv. HRD skóre, přičemž tumory s HRD skóre ≥ 42 jsou označeny jako HRD-pozitivní. Druhým testem je FoundationFocus CDx BRCA LOH, který je vytvořen tak, aby detekoval přítomnost mutace v BRCA genu a procentuální podíl genomu ovlivněného ztrátou heterozygosity v DNA ze vzorku tkáně tumoru. Nádory jsou hodnoceny jako LOH high při hodnotě ≥ 16. Ze studií s PARPi vyplývá, že z PARPi mají větší klinický benefit ty pacientky, které jsou HRD+/BRCA mut (19). V ČR nejsou testy k detekci HRD k dispozici. Olaparib byl prvním PARPi schváleným jako 1. linie udržovací terapie na

základě výsledku studie SOLO1. Následovalo schválení niraparibu na základě výsledku studie PRIMA. U obou studií měl zkoumaný soubor následující charakteristiky. Jednalo se o pacientky stadia FIGO III nebo IV s high-grade serózním či endometroidním epiteliálním karcinomem vaječníku, vejcovodu nebo primárně peritoneálním karcinomem, které měly kompletní nebo parciální odpověď po chemoterapii na bázi platiny. Zatímco ve studii SOLO1 byly pouze pacientky s BRCAmut, ve studii PRIMA byly pacientky léčené bez ohledu na BRCA status, tedy i wt a v rámci exclusion kritérií byly vyřazeny pacientky s nulovým makroskopickým reziduem po PCS. Ve studii SOLO1 byly pacientky léčené olaparibem v dávce 300 mg 2× denně po dobu 2 let či do progresu nemoci. U pacientek se známkami nemoci i po 2 letech a jasným klinickým benefitem z terapie bylo povoleno pokračovat ve studijní terapii. Při follow-up 5 let prokázal olaparib vs. placebo statisticky signifikantní zlepšení v parametru PFS 56,0 vs. 13,8 měsíce. Po 5 letech bylo bez známek progresu nemoci 48 % pacientek v rameni s olaparibem vs. 21 % v rameni s placebem. Na základě deskriptivní analýzy celkového přežití při follow-up 7 let bylo prokázáno klinicky významné zlepšení v parametru OS při udržovací terapii s olaparibem (medián OS nebyl zatím dosažen). Po 7 letech bylo naživu 67 % pacientek v rameni s olaparibem vs. 46,5 % pacientek v kontrolním rameni (20). Ve studii PRIMA byly pacientky léčeny udržovací terapií niraparibem vs. placebo po dobu 36 měsíců nebo do progresu nemoci. Zařazení do studie bylo bez ohledu na přítomnost či absenci BRCA mut. Dle protokolu studie byla použita individualizovaná dávka, a to s ohledem na hmotnost a počet krevních destiček (vzhledem ke zvýšenému riziku trombocytopenie). Primární endpoint ve studii byl PFS, který byl hodnocen v podskupině HRD+ pacientek a v celé populaci. Medián PFS byl signifikantně delší v rameni s niraparibem, a to jak v podskupině HRD+ (21,9 vs. 10,4 měsíců), tak i v celé populaci (13,8 vs. 8,2 měsíců). Dle následně provedené explorativní analýzy PFS benefit byl přítomný napříč spektrem pacientek, tj. u pacientek BRCAmut, BRCAwt/HDR+ i HRD-. Data pro OS nejsou k dispozici. Při mediánu follow-up 3,5 roku trvá PFS benefit napříč podskupinami

(21). Vzhledem k prokázanému benefitu PARPi a bev v udržovací terapii OC v monoterapii se studie zaměřily i na jejich vzájemnou kombinaci (22). Efektivita kombinované terapie byla ověřována ve studii PAOLA-1. Pacientky s AOC, s/bez BRCAmut, dostávaly olaparib 300 mg 2× denně po dobu 2 let v kombinaci s bev (15 mg/kg) à 3 týdny po dobu 15 měsíců jako udržovací léčbu 1. linie. Jednalo se o pacientky bez známek nemoci nebo s kompletní či parciální odpovědí po platinové CHT. V rámci studie bylo dosaženo statisticky signifikantní zlepšení PFS při kombinované terapii vs. bev v monoterapii (22,1 vs. 16,6 měsíců) v celé populaci. Při subanalýze bylo významnějšího PFS benefitu dosaženo v podskupině pacientek s HRD+ tumory/BRCAmut 37,2 vs. 17,7 měsíců a u HRD+/BRCAwt 28,1 vs. 16,6 měsíců. Přidání olaparibu k bev u pacientek HR proficientních nevedlo ke zlepšení PFS. V podskupině pacientek s HRD+ bylo dosaženo i statisticky významného OS benefitu. Medián OS v rameni s kombinovanou terapií byl 75 vs. 57 měsíců a podíl pacientek, které jsou naživu i po 5 letech 65,5 % versus 48,4 % (23). Na základě kolektivních výsledků ze studií PAOLA-1, SOLO-1 a PRIMA je doporučována udržovací terapie PARPi pro pacientky s de novo AOC (22). Udržovací terapie PARPi s/bez bev je doporučována pro pacientky BRCA1/2mut nebo BRCA1/2wt/HRD+ bez známek nemoci po skončení CHT na bázi platiny nebo s kompletní či parciální odpovědí po 1. linii CHT.

Pro pacientky s HGSC či EC karcinomem vaječníku, vejcovodu nebo primárně peritoneálním karcinomem stadia III nebo IV s prokázanou gBRCA1/2mut nebo sBRCA1/2 mut je v současnosti v ČR dostupný olaparib v dávce 300 mg 2× denně po dobu 2 let s nutností zahájení terapie do 8 týdnů od ukončení CHT 1. linie, která obsahovala platinu a bylo při ní dosaženo odpovědi (parciální či kompletní remise), přičemž odpověď trvá i po ukončení platinové chemoterapie. Po 2 letech lze pokračovat, pouze pokud je přítomno reziduální onemocnění, a to do progresu či nezvratelné toxicity (1, 24). Druhou možností je podání niraparibu 300 mg 1× denně (nebo 200 mg při hmotnosti pod 77 kg a PLT pod 150 tis.) po dobu 3 let se zahájením do 12 týdnů od ukončení CHT. Kombinovaná terapie olaparib + bev po dobu 2 let není v ČR

hrazená ze zdravotního pojištění, při indikaci je nutné schválení zdravotní pojišťovnou. Pro pacientky BRCA1/2wt a HRD+ je k dispozici niraparib na 3 roky nebo kombinace olaparib + bev na 2 roky. Vzhledem k absenci běžně dostupného, ze zdravotního pojištění hrazeného validovaného testu ke stanovení HRD je v této skupině v ČR hrazen pouze niraparib. Pro pacientky HRD- je doporučena udržovací terapie bev nebo niraparib na 3 roky (1).

Systémová terapie pacientek s non-HGSC AOC má některá svá specifika. I když je u LGSC standardním chemoterapeutickým režimem PTX+CBDCA, několik retrospektivních studií prokázalo menší počet léčebných odpovědí i menší benefit v parametru OS v porovnání s HGSC, který vyplývá z relativní chemorezistence této nemoci. Z toho důvodu i provedení debulkingu s reziduální nemocí může zlepšit přežití v případě, že kompletní cytoredukce nelze dosáhnout. Podobné nálezy jsou známy i pro MC a CCC. MC představuje spíše diagnózu per exclusionem, po tom co vyloučíme, že se nejedná o metastázu mucinózního adenokarcinomu původem z GIT do oblasti páneve. Velká část LGSC má zvýšenou expresi ER a PR receptorů. Existují retrospektivní studie, ze kterých vyplývá možný benefit udržovací hormonální terapie (12). Pacientky s MC ovaria mohou mít benefit z gastrointestinálního typu CHT (5-fluorouracil, capecitabine, irinotecan nebo oxaliplatin) (6).

Rekurentní ovarialní karcinom (rOC)

Až 70 % pacientek s tumory stadia III a IV relabuje v prvních 3 letech po úvodní léčbě. Hlavní výzvou terapie rOC je postupně klesající benefit (< 20 %), zvyšující se toxicita a zhoršující se kvalita života pacientek s každou další linií léčby. Z toho plyne potřeba optimalizace léčby rOC.

Hlavní cíle léčby rekurence by měly být: paliace symptomů, prodloužení OS a udržení dobré kvality života (25). Při rozhodování o strategii léčby si musíme říct, zda je pacientka vhodnou kandidátkou protinádorové léčby (dobrý PS) a zda si ji přeje podstoupit. Následně se zváží možnost sekundární cytoredukce, a to v případě, že u pacientky existuje pravděpodobnost kompletní resekce. Úspěšné provedení výkonu favorizuje několik

faktorů: PFI > 6 měsíců, pozitivní AGO scóre (dobrý PS, kompletní resekce v době PCS, absence ascitu o objemu více než 500 ml), absence pravděpodobně neresekovatelné léze dle zobrazovacích vyšetření, absence kontraindikací chirurgického výkonu (závažné komorbiditity či předchozí závažné chirurgické komplikace). Ve studii DESKTOP u pacientek, které dosáhly kompletní cytoredukce a následně absolvovaly CHT, byl prokázán signifikantně lepší PFS a OS (medián OS, 45,2 vs. 19,7 měsíce při reziduu větším než 1 cm) (12, 26). Chirurgický přístup využíváme i při řešení symptomů, nejčastěji maligní střevní obstrukce.

Na základě dalších parametrů (biologie tumoru, histologický podtyp, předchozí terapie, předchozí odpověď na léčbu, perzistující toxicita, preference pacientky, přítomné symptomy) přistupujeme k výběru vhodné systémové terapie. Rozhodující otázkou je, jestli lze očekávat senzitivitu nemoci vůči CHT platinou. V současné době není k dispozici žádný molekulární biomarker, který by predikoval efektivnost platinové terapie. Definice platina free intervalu (PFI) jako hlavního indikátoru senzitivity či rezistence k platině, založeném na cut-off 6 měsíců od poslední platinové CHT, se již v odborné literatuře nepoužívá, i když v klinické praxi se s ní stále setkáváme (12). K platinové rechallenge přistupujeme v případech, že lze předpokládat její možný léčebný benefit. Současně je ale prokázáno, že s každou další rekurencí senzitivita i odpověď k platinové CHT dramaticky klesají (ve 2. linii je odpověď v 50 % případů, ve 3. linii je to již pouze necelých 12 %) (25). Primární rezistence na platinu se projeví progresí již při podání 1. linie CHT. Za těchto okolností je vhodné vybrat režimy bez platiny (1). Standardem systémové léčby v případě, že je platina možností, bývají na karboplatině založené dublety. Dle retrospektivních studií mají benefit v parametru PFS i OS proti monoterapii CBDCA. Možným partnerem CBDCA je PTX, gemcitabine nebo PLD. Standardně podáváme 4–6 cyklů (1). U pacientek, u kterých bylo CHT dosaženo odpovědi, je doporučováno pokračovat v udržovací terapii vzhledem k očekávané progresi v budoucnu (27). K dispozici jsou 2 možnosti maintenance (udržovací) terapie: antiangiogenní terapie bev a PARPi.

Přidání cílené terapie bev ke kombinaci s chemoterapií na platině založené (pokud je PFI > 6 měsíců) je schváleno, ale v ČR není hrazeno. Bev + CBDCA+ (PLD/gemcitabine) s následnou udržovací terapií bev – do progresu nebo nezvladatelné toxicity zlepšuje počet odpovědí a PFS. Doporučován je především u vysoce symptomatických pacientek, které vyžadují rychlou odpověď (1).

Pro udržovací terapii PARPi jsou schválené olaparib (na základě studie SOLO2) a niraparib (studie NOVA), a to za podmínek, že se jedná o relabující HGSC/EC tuboovariálního původu/ primární peritoneální tumor, u kterého bylo po platinové rechallenge 2. linie dosaženo odpovědi (tj. došlo k úplné či částečné remisi) (1). V ČR je k použití hrazen olaparib pro pacientky s gBRCA/sBRCA mut. V terapii lze pokračovat do progresu či nezvladatelné toxicity (29). Toxicita PARPi je obecně dobře řešitelná, a to díky individualizaci dávky, její redukci, případně přerušení. Nejzávažnějším AE je rozvoj myeloidní leukemie nebo myelodysplastického syndromu, které jsou frekventnější u nosiček BRCA mutace vs. BRCA wt a častěji při léčbě rekurence než v 1. linii. Mnohem častěji se při léčbě potkáváme s hematologickými nežádoucími účinky (NÚ) – anémie, neutropenie, trombocytopenie. Z nehematologických NÚ jsou časté astenie, únava, nauzea, zvracení a bolesti hlavy (22).

V případě, že na základě časné progresu či progresu při léčbě není platinová re-challenge nejvhodnější možností (dříve PFI kratší než 6 měsíců), jsou k dispozici jiné, alternativní léčebné možnosti. U pacientek v dobrém klinickém stavu je preferovanou možností zařazení pacientky v rámci klinické studie. Neplatinové chemoterapeutické režimy s jedním cytostatikem zahrnují weekly PTX, topotecan, gemcitabine, PLD, orální metronomický cyklofosamid. Tyto režimy mají relativně nízkou efektivitu s 10–15% počtem objektivních odpovědí a mediánem OS 10–12 měsíců. K určení preferenčního režimu neexistují data z randomizovaných studií, které by preferovaly jeden režim před jiným. Z toho důvodu se doporučuje vzít v úvahu preferenci pacientky a profil toxicity cytostatika. Optimální délka léčby není jasně daná, obecným doporučením je pokračovat do progresu či nezvladatelné

toxicity. Přidání anti VEGFi bev ve druhé či třetí linii neplatinové CHT (paklitaxel, PLD anebo topotecan) ve studii AURELIA, vedlo ke zlepšení v parametru PFS, počtu nádorových odpovědí a kvalitě života v porovnání se samotnou CHT (1). V ČR je bev hrazen pouze v kombinaci s paklitaxelem u pacientek, které nejsou předléčené více než 2 liniemi CHT (29). Použití bev po předchozí terapii bev v předešlé linii není schváleno (18). U pacientek se špatným PS a výraznou gastrointestinální symptomatologií lze očekávat časné přerušení terapie (často v prvních 8 týdnech léčby) především, pokud se jedná o pacientky s časným relapsem či po 3 liniích terapie. Měly by být informovány o nízké pravděpodobnosti odpovědi k další platinové či non-platinové CHT. S cílem zlepšení kvality života a zmírnění symptomů by měly být referovány k časné paliativní péči (12).

Jak již bylo zmíněno, pacientky s méně častými subtypy OC (LGSC, CCC, karcinosarkom) mají mnohem menší tendenci k léčebné odpovědi při léčbě režimy s platinou. Proto je u nich silně doporučováno zařazení a léčba v rámci klinické studie. Tyto často pomalu progredující tumory exprimují ER a PR a ačkoliv je objektivní odpověď nízká, hormonální terapii (inhibitory aromatázy, tamoxifen) lze použít ke kontrole nádorového růstu (1).

Vzhledem ke stále špatné prognóze u pacientek s pokročilými OC pokračují snahy o rozšíření terapeutických možností vyhledáváním nových léčebných cílů a strategií.

Jednou z nich je použití imunoterapie. EOC představuje potenciální validní cíl, jelikož u > 50 % pacientek nacházíme v tumoru tumor infiltrující lymfocyty (TILs), EOC také představuje nádor se signifikantní mutační náloží (27). Ukazuje se, že intratumorální T lymfocyty (IT T ly), hlavně CD8+ T lymfocyty, jsou u léčebně naivního OC asociovány s lepším RR a OS. Na TILs u OC jsou přítomné mnohé imunitní checkpointy PD-1, CTLA-4, TIM-3, jejich rolí je modulovat imunosupresivní účinek. Výsledkem je, že pacientky s OC s vysokou expresí PD-L1 mají signifikantně nižší 5letý OS i PFS. Z těchto faktů by měla plynout opodstatněnost použití inhibitoru kontrolních bodů imunitní odpovědi (ICI) v terapii OC, s cílem obnovit antitumorální funkci IT T ly. Ve skutečnosti terapie s použitím protilátek

proti PD-1 a PD-L1 ukazují pouze slabé výsledky s response rate mezi 6–22%. A to i u pacientek PD-L1 pozitivních (28). V současnosti jsou testovány kombinované přístupy s cílem zlepšení efektivity a trvání odpovědi. Cílem je přidání terapie, která způsobí poškození DNA, v tomto případě se zdá vhodná kombinace s CHT nebo antiangiogenní terapií (aa). Přidání CHT moduluje dendritické buňky (DCs), zvyšuje efektivitu antigen prezentujících buněk (APCs), zvyšuje počet TILs a vede k imunologické buněčné smrti. Kombinace s aa terapií vychází z faktu, že VEGF je vysoce imunosupresivní molekula, která způsobuje přímou i nepřímou inhibici T-ly, inhibici APCs a indukuje abnormální vaskulaturu tumoru (27).

DCs představují složku imunitního systému, která internalizuje a zpracovává antigeny na prezentaci a aktivaci Tly. DCs jsou aktivovány prostřednictvím antigenů asociovaných s tumorem (TAA) a částečně i při kontaktu s neoantigeny, následně dochází k aktiva-

ci cytotoxických T ly (CTLs). Použití vakcín na bázi DCs představuje léčebnou strategii, při které se izolují nebo in vitro generují autologní DCs, následuje ex vivo manipulace a reinfuze pacientům. Jako zdroj TAA jsou použity alogenní nádorové buňky usmrčené vysokým hydrostatickým tlakem. Po podání vyvolají připravené DCs polyklonální T-buněčnou reakci schopnou zacílit existující maligní buňky (30).

Jiným přístupem je cílená terapie zahrnující vazbu na folátový receptor (FR), a tím doručení léčebného konjugátu (ADCs). Na rozdíl od normální ovariální tkáně 70% de novo a 80% rEOC exprimují FR. Mirvetuximab soravtansine je ADC složený z anti-FRα protilátky vázané na maytansinoid DM4, potentní antimetotikum. ADC zajistí doručení antimitotika selektivním způsobem k ovariálním nádorovým buňkám exprimujícím FRα. Navíc aktivní metabolity DM4 difundují k okolním buňkám a indukují tzv. bystander efekt. Dle výsledku

studie MIRASOL vede použití mirvetuximabu u pacientek s platina rezistentním OC, které mají vysokou nádorovou expresi FRα (≥ 75% buněk) k prodloužení PFS i OS (7).

Závěr

Zatímco standard CHT pro OC se nezměnil již několik dekád, s příchodem cílené terapie do léčebného algoritmu AOC v klinické praxi čelíme několika výzvám. Se schválením PARPi v 1. linii terapie je hlavní výzvou zvolení vhodného postupu sekvenční terapie. Poskytneme pacientkám všechna dostupná léčiva up front, kdy je větší pravděpodobnost dobré tolerance léčby, nebo si je ponecháme do pozdějších linií (22)? Ideální udržovací terapie by měla zajistit oddálení progresu a prodloužení intervalu mezi jednotlivými liniemi CHT, umožnit pacientkám vyhnout se toxicitě způsobené CHT, měla by mít dobře řešitelnou toxicitu a měla by být bez negativního vlivu na účinnost následné terapie (18).

LITERATURA

- González-Martín A, Harter P, Leary A, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up Annals of oncology. 2023;(34):883333833.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249.
- Armstrong DK, Ronald D, Alvarez MD, et al. NCCN guidelines insights: ovarian cancer, version 1.2019. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17:896-909.
- Finek J, Zikán M, et al. Karcinom ovaria. Praha: Farmakon Press; 2019.
- Banerjee S, Kaye SB. New strategies in the treatment of ovarian cancer: current clinical perspectives and future potential. Clin Cancer Res. 2013;19(5):961-968.
- Sambasivan S. Epithelial ovarian cancer: Review article. Cancer Treat Res Commun. 2022;33:100629. doi: 10.1016/j.ctarc.2022.100629. Epub 2022 Sep 8. PMID: 36127285.
- Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. CA Cancer J Clin. 2019;69(4):280-304.
- Heitz F, Harter P, Ataseven B, et al. Stage – and histologic subtype-dependent frequency of lymph node metastases in patients with epithelial ovarian cancer undergoing systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy. Ann Surg Oncol. 2018;25(7):2053-2059.
- Collinson F, Qian W, Fossati R, et al. Optimal treatment of early-stage ovarian cancer. Ann Oncol. 2014;25(6):1165-1171.
- Bell J, Brady MF, Young RC, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2006;102(3):432-439.
- du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. Cancer. 2009;115(6):1234-1244.
- Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO/ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. Ann Oncol. 2019;30(5):672-705.
- Moschetta M, Boussios S, Rassy E, et al. Neoadjuvant treatment for newly diagnosed advanced ovarian cancer: where do we stand and where are we going? Ann Transl Med. 2020;8(24):1710.
- Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2015;386(9990):249-257.
- 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(22):1682-1691.
- Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2011;29(27):3628-3635.
- Taliento C, Restaino S, Scutiero G, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in patients with ovarian cancer: A systematic review. Eur J Surg Oncol. 2023;49(12).
- Lorusso D, Ceni V, Daniele G, et al. Newly diagnosed ovarian cancer: Which first-line treatment? Cancer Treat Rev. 2020;91:102111.
- Pellegrino B, Mateo J, Serra V, et al. Controversies in oncology: are genomic tests quantifying homologous recombination repair deficiency (HRD) useful for treatment decision making? ESMO Open. 2019;4(2).
- Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med. 2018;379(26):2495-505.
- González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med. 2019;381(25):2391-2402.
- Alvarez Secord A, O'Malley DM, Sood AK, et al. Rationale for combination PARP inhibitor and antiangiogenic treatment in advanced epithelial ovarian cancer: A review. Gynecol Oncol. 2021;162(2):482-495.
- Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. Ann Oncol. 2023;34(8):681-692.
- Available from: www.sukl.cz.
- Gupta S, Nag S, Aggarwal S, et al. Maintenance therapy for recurrent epithelial ovarian cancer: current therapies and future perspectives – a review. J Ovarian Res. 2019;12(1):103.
- Sehouli J, Grabowski JP. Surgery in recurrent ovarian cancer. Cancer. 2019;125 Suppl 24:4598-4601.
- Buechel M, Herzog TJ, Westin SN, et al. Treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer for whom platinum is still an option. Ann Oncol. 2019;30(5):721-732.
- Caro AA, Deschoemaeker S, Allonsius L, et al. Dendritic Cell Vaccines: A Promising Approach in the Fight against Ovarian Cancer. Cancers (Basel). 2022;14(16).
- ZHOUBNY NOVOTVAR OVARIÍ A TUBY (C56-57). Available from: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/29-17-zhoubny-novotvar-ovarii-a-tuby-c56-57/>.
- Rob L, Cibula D, Knapp P, et al. Safety and efficacy of dendritic cell-based immunotherapy DCVAC/OvCa added to first-line chemotherapy (carboplatin plus paclitaxel) for epithelial ovarian cancer: a phase 2, open-label, multicenter, randomized trial. J Immunother Cancer. 2022;10(1).