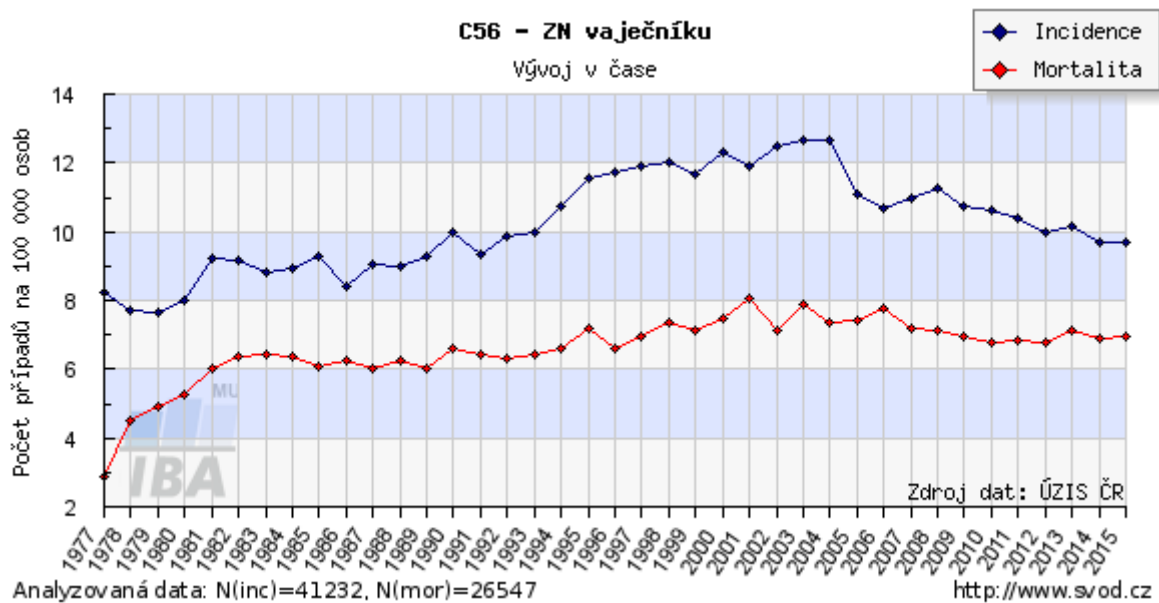


Iniciální systémová léčba pokročilého ovariálního karcinomu

Karcinom vaječníků představuje gynekologickou malignitu s nejhorší prognózou. Dochází-li u nádorů děložního hrdla ke snižování incidence a u nádorů děložního těla k jejímu zvyšování, pak incidence epitelových nádorů vaječníků v posledních letech mírně klesá. Za tímto poklesem se může skrývat řada faktorů, jako nejpravděpodobnější příčina je uváděn vliv perorální antikoncepce, blokující ovulaci. Mortalita se však snižuje pouze mírně.



V prvním a druhém stadiu onemocnění (tedy časně) je diagnostikováno pouhých 25 % nemocných. Zbýlých 75–80 % nemocných je diagnostikováno v pokročilém, tedy třetím a čtvrtém, stadiu onemocnění.

Existuje časná diagnostika ovariálního karcinomu?

Dosud neexistuje spolehlivá screeningová metoda zjištění ovariálních nádorů. Jsou-li nádory asymptomatické, jsou nacházeny při sonografickém vyšetření jako pánevní expanze, zvětšení ovarií. Bohužel běžná frekvence gynekologických vyšetření je pro včasnou diagnostiku rychle progredujícího ovariálního onemocnění nedostatečná a většinou se diagnostikují až pokročilá onemocnění. Vyšetření onkogenních markerů CA-125, HE 4, ROMA I a ROMA II pomáhá v diferenciální diagnostice, jako rutinní vyšetření při gynekologických prohlídkách se však nehodí. Fyziologické hodnoty markeru CA-125 se dle laboratoře pohybují kolem 28 kU/l 35 kU/l, hodnoty do 100 kU/l bývají většinou způsobeny jiným onemocněním – endometriózou.

Naopak tisícové hodnoty jsou jasně průkazné, ale signalizují přítomnost již pokročilého onemocnění.

Prognostické faktory

Za nejdůležitější prognostický faktor u ovariálního karcinomu jednoznačně považujeme stadium onemocnění a přítomnost či nepřítomnost pooperačního nádorového rezidua. To by nemělo být žádné; nelze-li radikální výkon provést a pooperační reziduum je v průměru nad 1 cm, výkon se považuje za insuficientní. Tedy není-li šance na radikální výkon, neměla by být chirurgická intervence prováděna, cytoredukční výkony nevedou k prodloužení života nemocných. U časných stadií má negativní prognostický vliv přítomnost ascitu či pozitivní peritoneální laváž. Mezi významné prognostické faktory musíme počítat i výkonnostní stav nemocné, věk, přítomnost ascitu, histologický typ onemocnění. Z hlediska histologického typu nádoru mají nejhorší prognózu dediferencované karcinomy, následuje clear cell, serózní karcinom, dále endometroidní karcinom, smíšený karcinom a mucinózní karcinom. Nejlepší prognózu má smíšený typ.

Základem je chirurgická léčba

Základem kurativní terapie ovariálního karcinomu je chirurgický výkon, který má kromě léčebného i zásadní diagnostický a stagingový význam. Za radikální výkon se z hlediska obou přístupů považuje explorace dutiny břišní, laváž z pánve, parakolických prostorů a subdiafragmatické oblasti, odběr peritoneální tekutiny, exstirpace adhezí a suspektních ložisek, odběr biopsií z peritonea, bilaterální adnexektomie, extrafasciální hysterektomie, omentektomie, apendektomie, paraaortální systematická lymfadenektomie, pánevní systematická lymfadenektomie. Jakkoli poslední klinické studie tento rozsah operace zpochybňují a považují jej za zbytečně radikální, je stále léčebnými guidelines doporučován. U pokročilých stadií onemocnění je to pak cytoredukční operace, intervalová operace, second operace. Operace významně zlepšuje prognózu nemocných s pokročilým onemocněním pouze v případě, že je u nemocných dosažena kompletní cytoredukce (studie DESKTOP – OVAR). Přibližně u 60–70 % nemocných dochází k recidivě či perzistenci choroby. Jediným objektivním faktorem, který predikuje výsledek vyšších linií léčby, je čas od ukončení primární léčby do recidivy či další progresie onemocnění (treatment free interval, TFI). Pokud je doložena objektivní léčebná odpověď a TFI je delší 6 měsíců, hovoříme o chemosenzitivním onemocnění, v jiných případech se jedná o chemorezistentní onemocnění. Pokud dojde k progresi onemocnění během léčby, jedná se o platina-refrakterní onemocnění. Pokud dojde k relapsu mezi 6. a 12. měsícem, hovoříme o parciálně senzitivním onemocnění.

Kurativní chemoterapie

Léčebné schéma karboplatina, paclitaxel + bevacizumab

Nové postavení bevacizumabu v léčbě ovariálního karcinomu potvrdily dvě klinické studie, a to GOG-0218 a ICON 7. Ve studii GOG-0218 bylo ve třech ramenech léčeno 1 873 pacientek. Byly to nemocné s histologicky verifikovaným epitelovým nádorem vaječníků, peritonea nebo vejcovodů, s maximální cytoredukcí: stadium III s optimální cytoredukcí (makroskopické reziduum ≤ 1 cm) nebo suboptimální cytoredukcí (> 1 cm), nebo stadium IV, bez předchozí chemoterapie, 1–12 týdnů po úvodní operaci, výkonnostní stav GOG PS 0–2, bez anamnézy významných cévních příhod a bez známek střevní obstrukce, která by vyžadovala parenterální podporu. Studie GOG-0218 byla třiramenná, ve všech ramenech byly nemocné léčeny standardní chemoterapií paclitaxel 175 mg/m^2 spolu s karboplatinou AUC 6 šesti cykly, v rameni prvním bez bevacizumabu, v rameni druhém s bevacizumabem po dobu chemoterapie v dávce 15 mg/kg à 3 týdny, v rameni třetím pak s bevacizumabem 15 mg/kg à 3 týdny po maximální dobu 15 měsíců, nedošlo-li v průběhu léčby k progresi či významné toxicitě. Hlavním cílem studie bylo porovnání času do progresse onemocnění, za progresi byl považován i vzestup hladin CA-125. PFS se v rameni s 15měsíčním bevacizumabem prodloužil z 12 měsíců u pouhé chemoterapie na 18 měsíců u kombinace s bevacizumabem ($p = 0,0001$, HR 0,645; CI 95% 0,551–0,756). Prodloužení přežití bez progresse bylo zaznamenáno ve všech podskupinách pacientů (stadium onemocnění, výkonnostní stav, věk nemocných) léčených kombinací a následnou pokračovací terapií bevacizumabem do celkové maximální doby 15 měsíců.

Studie ICON 7

Do studie ICON 7 byly zařazeny nemocné s histologicky verifikovaným epitelovým nádorem vaječníků, peritonea nebo vejcovodů, výkonnostní stav ECOG PS 0–2. Byla u nich provedena operace se snahou o maximální cytoredukcí a nebyla plánována další chirurgická cytoredukce před progresí nemoci (viz obr. 2). Pacientky ve studii měly dle klasifikace FIGO stadium onemocnění I–IIA s vysokým rizikem, grade 3 nádoru nebo světlobuněčná histologie (10 %), IIB–IV – všechny stupně a histologické podtypy, nemocné s inoperabilním stadiem III/IV mohly být zařazeny po provedené biopsii pouze v případě, že nebyla plánována další operace. Jednalo se tedy o nemocné časného i pokročilého stadia. Hlavním cílem dvouramenné studie bylo porovnání prodloužení času do progresse onemocnění, ta byla definována jako klinická, radiologická či symptomatická progresse. Sám vzestup markeru CA-125 nebyl považován za známku progresse. Celkem bylo ve studii léčeno v obou ramenech 1 528 nemocných, které byly randomizovány 1 : 1. V prvním rameni byly nemocné léčeny 6 cykly standardní chemoterapie karboplatina AUC 5 nebo 6 a paclitaxel 175 mg/m^2 , ve druhém rameni byl přidán bevacizumab od zahájení léčby v dávce $7,5 \text{ mg/kg}$ à 3 týdny po dobu 12 měsíců. U nemocných ve studii byla vydefinována skupina s vysokým rizikem relapsu. Jedná se o nemocné stadia III neoperované či po suboptimální resekci, nemocné stadia IV bez operace či operované, ovšem jak s optimální, tak suboptimální resekci.

Přínos pro nemocné s vysokým rizikem

U nemocných s vysokým rizikem se PFI prodloužil z mediánu 10,5 měsíce u pacientek léčených pouze chemoterapií na 16 měsíců u kombinační léčby ($p < 0,001$; HR 0,68; IS 95%

0,55– 0,85). Celkové přežití se u stejné vysoce rizikové skupiny prodloužilo z mediánu 30,3 měsíce u pouhé cytostatické léčby na medián 39,7 měsíce u kombinace s bevacizumabem ($p = 0,03$; HR 0,78; IS 95% 0,63–0,97). Kombinace chemoterapie s bevacizumabem tak prodlužuje medián přežití o 9,4 měsíce ve vysoce rizikové skupině.

Nový standard léčby

Kombinace standardní chemoterapie šesti cyklů paclitaxel a karboplatina s bevacizumabem v dávce 7,5 mg/kg à 3 týdny po dobu maximálně 12 měsíců představuje významný pokrok v boji s pokročilým ovariálním karcinomem a u vysoce rizikových nemocných je novým standardem v léčbě tohoto onemocnění. Karcinom vaječníku jednoznačně představuje gynekologickou malignitu s nejhorší prognózou. Za posledních 20 let však došlo k velmi malému pokroku v prodloužení přežívání nemocných. Ač v poslední době pozorujeme snížení incidence popsaného nádorového onemocnění, proporcionální snížení mortality, nejsou výsledky léčby tohoto nádoru uspokojivé. Obecnou zásadou systémové léčby pokročilé malignity je podat co nejúčinnější léčebné schéma v úvodní fázi terapie. Kombinace karboplatiny, paclitaxelu a bevacizumabu je dnes optimální volbou.