

9. ZHOUBNÝ NOVOTVAR OVARIÍ A TUBY (C56-57)

9.1 Epiteliální

9.1.1 Chemoterapie jako součást primární léčby

Po chirurgické léčbě epitheliálních ovariálních ZN nutno považovat primární chemoterapii za kurativní. Doporučené chemoterapeutické postupy lze považovat za nepodkročitelné.

Chirurgický staging a chirurgická léčba by měla být prováděna s cílem maximální cytoredukce nádorových hmot. Přítomnost nádorového rezidua po chirurgické léčbě je nejvýznamnějším negativním prognostickým faktorem.

Podmínkou potencionálně kurativní chemoterapie je performance status ECOG 0, 1, 2, předpokládaná délka života více než 6 měsíců, interkurentní onemocnění umožňující dodržet kurativní dávku chemoterapie.

9.1.1.1 Stadium Ia, b (N0!) – G 1

dispenzarizace bez adjuvantní chemoterapie

9.1.1.2 Stadium Ia, Ib, G 2 observace nebo chemotertapie (3–6 cyklů)

paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy)

9.1.1.3 Stadium Ia, Ib, G 3 chemoterapie (3–6 cyklů)

paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy)

9.1.1.4 Stadium Ic, G 1, G 2, G 3 chemoterapie (3–6 cyklů)

paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy)

Neoadjuvantní chemoterapie je indikována u pacientek ve špatném celkovém stavu, u kterých není aktuálně možný rozsáhlý operační výkon a u pokročilých stadií onemocnění, u kterých je na základě zobrazovacích vyšetření malá pravděpodobnost dosažení optimálního výkonu. Rozhodnutí o operačním výkonu (interval debulking surgery – IDS) zvažovat po 3–4 cyklech.

9.1.1.5 Stadium II, III, IV bez ohledu na grade a histologický typ

Paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy), 6–8 cyklů.

U III. stadia lze použít IP chemoterapii v případě rezidua menšího než 1 cm (intraperitoneální chemoterapie není vhodná u pacientek s operačními výkony na střevě v rámci primární cytoredukční operace).

Doporučená schémata

| | dávka (mg/m ²) | den aplikace | opakování cyklu |
|------------------------|----------------------------|--------------|-----------------|
| paklitaxel | 175 | 1. | |
| + CBDCA (karboplatina) | AUC 5–6 | 1. | à 3 týdny |
| paklitaxel weekly | 80 | 1. | à 1 týden |
| CBDCA | AUC 5–6 | 1. | à 3 týdny |
| paklitaxel | 175 | 1. | |
| cisplatina | 75 | 1. | à 3 týdny |

| | dávka (mg/m ²) | den aplikace | opakování cyklu |
|---|----------------------------|--------------|---------------------------|
| docetaxel | 60–75 | 1. | à 3 týdny |
| karboplatina | AUC 5–6 | 1. | à 3 týdny |
| paklitaxel | 175 | 1. | |
| CBDCA | AUC 5–6 | 1. | |
| *bevacizumab | 15 mg/kg | 1. | à 3 týdny |
| Chemoterapie 6–8 cyklů + bevacizumab celkem 15 měsíců | | | |
| paklitaxel | 135 | 1. | ve 24 hod. i.v. infuze |
| cisplatina | 75–100 | 2. i. p. | |
| paklitaxel | 60 | 8. i. p. | à 3 týdny |
| Chemoterapie 6 cyklů | | | |
| Standardní dávkování PAC a alternativní režimy | | | |
| PAC | | | |
| cisplatina | 50–75–100 | 1. | |
| doxorubicin | 35–50 | 1. | |
| CFA (cyklofosamid) | 500–800 | 1. | à 24–28 dnů |
| PEC | | | |
| cisplatina | 75–100 | 1. | |
| epirubicin | 50–60 | 1. | |
| CFA | 500–800 | 1. | à 24–28 dnů |
| PC | | | |
| cisplatina | 75–100 | 1. | |
| CFA | 500–800 | 1. | à 21–24 dnů |
| CBDCA+C | | | |
| CBDCA | AUC 5–6 | 1. | |
| CFA | 500–800 | 1. | à 21–24 dnů |
| P | | | |
| cisplatina | 75–100 | 1. | à 3 týdny |
| CBDCA | | | |
| karboplatina | AUC 6,0–7,5 | 1. | à 3 týdny |

***O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 2. 2012 rozhodnuto.**

9.1.2 Chemoterapie jako součást sekundární léčby

9.1.2.1 Relaps do 6 měsíců (od ukončení primární léčby)

V těchto případech jsou pacientky hodnoceny jako platina rezistentní a ve II. linii lze doporučit léčbu monoterapií.

9.1.2.2 Relaps mezi 6. měsícem a 12. měsícem (od ukončení primární léčby)

Pouze u žen s dobrým performance status anebo chirurgicky odstraněnou recidivou je chemoterapie potenciálně kurativní. Režimy léčby jako pro druhou linii relapsů po 12 měsících od ukončení primární léčby. Jinak je chemoterapie paliativní.

9.1.2.3 Relaps – recidiva po 12 měsících od primární léčby

Chemoterapie má potenciál dosažení dlouhodobé remise a přináší prokazatelný efekt v prodloužení života ženy. Při rozhodování o typu chemoterapie je nutno zvažovat kvalitu života s ohledem na další toxicitu léčby. Kombinovaná chemoterapie založená na platinovém derivátu v této skupině dosahuje lepších výsledků než monoterapie.

- podmínkou efektivní chemoterapie je performance status ECOG 0, 1
- předpokládaná délka života více než 6 měsíců
- interkurentní onemocnění umožňující dodržet kurativní dávku chemoterapie

Možné kombinace cytostatik jsou založeny na kombinaci s platinovým derivátem, 6 až 8 cyklů.

Navrhovaná schémata pro relaps onemocnění

| | dávka (mg/m ²) | den aplikace | opakování cyklu |
|----------------------------|----------------------------|--------------|-----------------|
| paklitaxel | 175 | 1. | |
| CBDCA (karboplatina) | AUC 5–6 | 1. | à 3 týdny |
| alternativní režimy | | | |
| paklitaxel | 175 | 1. | |
| cisplatina | 75 | 1. | à 3 týdny |
| GEM+DDP | | | |
| gemcitabin | 500–1000 | 1., 8., 15. | |
| cisplatina | 75 | 1. | à 4 týdny |
| DOCE+DDP | | | |
| docetaxel | 50–100 | 1. | |
| cisplatina | 75 | 1. | à 3 týdny |
| DDP+C | | | |
| cisplatina | 75–100 | 1. | |
| CFA | 500–800 | 1. | à 3 týdny |
| CBDCA+C | | | |
| CBDCA | 5–6 AUC | 1. | |
| CFA | 500–800 mg/m ² | 1. | à 3 týdny |

| | dávka (mg/m ²) | den aplikace | opakování cyklu |
|---|------------------------------|--------------|-----------------|
| Pegylovaný lipozomální doxorubicin (PLD) | | | |
| Caelyx | 30 | 1. | |
| *Yondelis (po PLD) | 1,1 | 1. | à 3 týdny |
| Caelyx | 30 | 1. | à 4 týdny |
| CBDCA (karboplatina) AUC | 5-6 | 1. | à 4 týdny |
| režimy pro monoterapii | | | |
| topotecan | 1,5 | 1.–5. | à 3 týdny |
| etoposid p.o. | 25–50 mg/m ² /den | 1.–14. | à 3 týdny |
| gemcitabin | 750–1000 | 1., 8., 15. | à 3 týdny |
| CBDCA | 5–6 AUC | 1. | à 3 týdny |
| cisplatina | 75 | 1. | à 3 týdny |
| peglylovaný lipozomální doxorubicin (Caelyx) | 50 | 1. | à 4 týdny |
| docetaxel | 75–100 | 1. | à 3 týdny |
| paklitaxel weekly | 80 | 1. | à 1 týden |

Režimy 3. a další linie patří do paliativní chemoterapie (založené na cisplatině, karboplatině, doxorubicinu, cyklofosfamid, pokud nebyly použity dříve).

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 2. 2012 rozhodnuto.**

9.2 Neepiteliální ovariální ZN

9.2.1 Chemoterapie jako součást primární léčby

Po chirurgické léčbě neepiteliálních ovariálních ZN nutno považovat primární chemoterapii za kurativní. Doporučené chemoterapeutické postupy lze považovat za nepodkročitelné.

9.2.1.1 Germinální ZN

Standardní adjuvantní terapie

| | dávka (mg/m ²) | den aplikace | opakování cyklu |
|--|----------------------------|---------------------------------|-----------------|
| BEP (cisplatina, etoposid, bleomycin) | | | |
| DDP | 20 | 1.–5. | |
| etoposid | 100 | 1.–5. | |
| bleomycin | 30 mg | 2., 9., 16. nebo 1., 8., 15. | à 3 týdny |
| EP (etoposid, cisplatina) | | | |
| DDP | 20 | 1.–5. | |
| etoposid | 100 | 1.–5. | à 3 týdny |

Neexistuje standardní doporučení pro rekurentní onemocnění, zejména „salvage“ terapii. Lze zvážit léčbu jako u testikulárních a/nebo extragonadálních germinativních nádorů (režimy na bazi cisplatinu, ifosfamid, paklitaxelu: Velp (vinblastin, IFO, DDP), TIP (paklitaxel, IFO, DDP, VAC (vinkristin, daktinomycin, cyklofosfamid), paklitaxel/gemcitabin, paklitaxel/CBDCA, docetaxel/CBDCA, paklitaxel/IFO)), platina-refrakterní a rezistentní pacientky mají horší prognózu při rekurenci.

9.2.1.2 Nádory ze zárodečných pruhů a stromatu gonád

Není konsenzus ve standardní chemoterapii, chemoterapie musí být založena na cisplatině, léčbou volby je dnes kombinace BEP.

- BEP (cisplatina, etoposid, bleomycin), 3–6 cyklů

Alternativní režimy

- BIP (cisplatina, ifosfamid, bleomycin), 3–6 cyklů
- PAC (cisplatina, doxorubicin, cyklofosfamid), 3–6 cyklů
- paklitaxel/platinový derivát, paklitaxel/IFO, paklitaxel/gemcitabin

Poznámka: cisplatinu lze v kombinacích nahradit CBDCA v odpovídající dávce

9.3 Vybrané informace k biologické léčbě

9.3.1 Yondelis® (trabektedin)

Indikace

Yondelis je indikován k léčbě pacientů s pokročilým sarkomem měkkých tkání poté, co léčba antracykliny a ifosfamidem selhala, nebo pacientů, u nichž léčba těmito přípravky není vhodná.

Yondelis v kombinaci s pegylovaným liposomálním doxorubicinem (PLD) je indikován k léčbě pacientek s relabujícím ovariálním karcinomem citlivým na platinu.

Kontraindikace

Hypersenzitivita na trabektedin nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku, souběžná infekce, kojení, kombinace s vakcínou proti žluté zimnici

Nežádoucí účinky

Neutropenie: počet neutrofilů dosahoval minimálních hodnot za 15 dní (medián) a poté se upravily do jednoho týdne.

Trombocytopenie: příhody krvácení spojené s trombocytopenií se objevily u < 1 % pacientů léčených monoterapeutickým režimem.

Anémie se vyskytla u 93 % pacientů léčených monoterapií a u 94 % pacientů léčených režimem s kombinací.

Poruchy jater a žlučových cest: střední doba do dosažení vrcholových hodnot byla 5 dnů jak pro AST, tak pro ALT. Většina hodnot poklesla na 1. stupeň nebo se upravila do dne 14 či 15.

Bilirubin dosahuje maximální hodnoty přibližně týden po nástupu a jeho hladina se upravuje přibližně za dva týdny po nástupu.

Zvýšení CPK a rhabdomyolýza: Zvýšení CPK jakéhokoliv stupně bylo pozorováno u 23 - 26 % pacientů v obou režimech. Zvýšení CPK společně s rhabdomyolýzou bylo hlášeno u méně než 1 % pacientů.

Dávkování

Pro léčbu sarkomu měkkých tkání je doporučená dávka 1,5 mg/m² plochy povrchu těla, podává se jako intravenózní infuze po dobu 24 hodin s třítydenním intervalem mezi cykly.

Yondelis se pro léčbu ovariálního karcinomu podává každé tři týdny jako 3hodinová infuze v dávce 1,1 mg/m² bezprostředně po PLD 30 mg/m². Pro minimalizaci rizika reakcí na infuzi PLD se úvodní dávka podává rychlostí nejvýše 1 mg/min. Pokud nebude pozorována žádná reakce na infuzi, následné infuze PLD mohou být podávány po dobu 1 hodiny. Důrazně se doporučuje podávání centrálním žilním katétre

Všem pacientům musí být 30 minut před podáním PLD (v případě kombinované léčby) nebo přípravku Yondelis (podávaného v monoterapii) podány kortikosteroidy, např. 20 mg dexamethazonu intravenózně, nejen jako antiemetická profylaxe, ale zdá se, že jeho podání má i hepatoprotektivní účinky.

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 2. 2012 rozhodnuto.

9.3.2 Avastin (bevacizumab)

Indikace

Avastin v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je indikován k úvodní léčbě pokročilého (stádia III B, III C a IV dle FIGO) epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice.

Avastin se podává spolu s až 6 cykly karboplatiny a paklitaxelu a následně se pokračuje v samostatné léčbě přípravkem Avastin do progresu nemoci nebo maximálně po dobu 15 měsíců nebo do nepřijatelné toxicity dle toho, co nastane nejdříve.

Na rozdíl od všech ostatních indikací, kde je Avastin vždy podáván až do progresu nebo nepřijatelné toxicity, je u nádoru vaječniku léčba ukončena po 15 měsících.

Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku, na látky produkované ovariálními buňkami čínských křečků (CHO) nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky, těhotenství.

Upozornění

V současné době není k dispozici žádný klinický ani biochemický marker, podle kterého by bylo možno vybírat nemocné k léčbě. Hypertenze: korigovaná hypertenze není kontraindikací léčby bevacizumabem. U všech nemocných je nutné v průběhu léčby monitorovat krevní tlak, při výskytu nové (nebo zhoršení stávající) hypertenze se doporučuje přerušit léčbu bevacizumabem do úpravy hodnot. Arteriální tromboembolie: výskyt arteriální tromboembolie (mozkové cévní příhody, přechodné ischemické ataky, infarkt myokardu) v anamnéze nebo věk nad 70 let souvisí se zvýšeným rizikem vzniku arteriálních tromboembolických příhod během léčby bevacizumabem. Proto je nutné věnovat těmto pacientům během léčby přípravkem bevacizumab zvýšenou pozornost, věk nebo pozitivní anamnéza však samy o sobě nejsou kontraindikací.

Dávkování

15 mg/kg tělesné hmotnosti každé 3 týdny. Léčba Avastinem by měla být zahájena v odstupu nejméně 4 týdnů od operace nebo až po úplném zhojení operační rány. Pokud je podávání chemoterapie zahájeno dříve, zahajuje se podávání Avastinu od druhého cyklu léčby.

První dávka bevacizumabu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut.

O úhradě přípravku Avastin v této indikaci ze zdravotního pojištění dosud nebylo rozhodnuto.

Literatura:

1. Burger RA et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2473-83.
2. Peren TJ et al. Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2484-96.

9.4. Terapie maligního ascitu

*Catumaxomab (REMOVAB) - je trojfunkční myší-potkaní hybridní IG2 monoklonální protilátka, která je specificky zaměřena proti adhezni molekule epitelových buněk (EpCAM a antigenu CD3)

Indikace

Removab – je indikován k intraperitoneální terapii maligního ascitu u pacientů s EpCAM pozitivními karcinomy, kde není k dispozici standardní terapie nebo již není standardní terapie dále použitelná (pacienti KI ≥ 60 , BMI ≥ 17).

Kontraindikace

Hypersenzitivita na myši nebo potkaní proteiny nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku.

Nežádoucí účinky

Cytokine release related symptoms: horečka, nauzea, zvracení, dyspnoe, hypo/hypertenze jsou často přítomná v průběhu nebo po aplikaci Removabu. V premedikaci před samotnou aplikací bylo v rámci klinických studií ke kontrole horečky a bolesti aplikováno i.v. 1000 mg paracetamolu. Vznik těchto symptomů souvisí s mechanismem účinku Catumaxomabu a jsou plně reverzibilní.

SIRS (syndrom systémové zánětlivé odpovědi): horečka, tachykardie, tachypnoe, leukocytóza – objevuje se během prvních 24 hodin po infuzi, vyskytuje se méně často než výše uvedené. V rámci premedikace se tedy ke tlumení symptomů dále doporučují analgetika/antipyretika nebo nesteroidní antiflogistika.

Gastrointestinální reakce jako abdominální bolest, nauzea, vomitus, diarhea jsou časté a dobře reagují na adekvátní symptomatickou terapii

Další nežádoucí účinky: cytolytická hepatitída, hyperbilirubinémie, infekce, iontová dysbalance (hypokalcémie, hyponatrémie, hypokalcémie), anorexie, stomatitis, lymfopenie, anémie, leukocytóza, trombocytóza, astenie, bolesti hlavy, nespavost, rush, artralgie, myalgie, zimnice, třesavka atd.

Dávkování

U každého pacienta se vyhodnocují laboratorní parametry (jaterní, renální funkce), dále krevní tlak, hladina krevních proteinů atd. V případě hypovolémie, hypoproteinémie, hypotenze, cirkulační nestability či při akutním renálním selhání je toto nutno před aplikací vyřešit.

Removab je určen pouze k intraperitoneální aplikaci

Před samotnou aplikací je nutné zavedení drénu do dutiny břišní pod UZ kontrolou s následním odpuštěním ascitu (do dosažení subjektivní úlevy nebo do zastavení drenáže samospádem). Před aplikací Removabu je nutno podat infuzi 500 ml NaCl 0,9% intraperitoneálně. Následně je aplikován samotný Removab - délka aplikace musí být nejméně 3 hodiny

1. dávka 10 ug v den 0
2. dávka 20 ug v den 3
3. dávka 50 ug v den 7
4. dávka 150 ug v den 10

Interval mezi infuzemi může být prodloužen v závislosti od rozvoje nežádoucích účinků, neměl by přesáhnout 20 dnů.

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 2. 2012 rozhodnuto.**