

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

17.1 Epiteliální

17.1.1 Chemoterapie jako součást primární léčby

Po chirurgické léčbě epitheliálních ovariálních ZN nutno považovat primární chemoterapii za kurativní. Chirurgický staging a chirurgická léčba by měla být prováděna s cílem maximální cytoredukce nádorových hmot. Přítomnost nádorového rezidia 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.

17.1.1.1 Stadium Ia, b (N0!) – G 1

dispenzarizace bez adjuvantní chemoterapie (za podmínek úplné stagingové operace včetně systematické pánevní a paraaortální lymfadenektomie)

17.1.1.2 Stadium Ia, Ib, G 2 observace nebo chemoterapie (3–6 cyklů)

paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy)

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

paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy)

17.1.1.4 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 (žádné makroskopické reziduum nádoru na konci operačního výkonu). Rozhodnutí o operačním výkonu (interval debulking surgery – IDS) zvažovat po 3–4 cyklech.

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

Paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy), 6–9 cyklů.

U III. stadia lze použít IP chemoterapii v případě rezidia menšího než 1 cm (intraperitoneální chemoterapie není vhodná u pacientek s operačními výkony na střevě v rámci primární cytoredukční operace). Tato léčba by měla být prováděna na pracovištích, která mají s tímto přístupem zkušenosti.

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., 8., 15.	à 1 týden
CBDCA	AUC 5–6	1.	à 3 týdny
paklitaxel	175	1.	
cisplatina	75	1.	à 3 týdny
docetaxel	60–75	1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC 5–6	1.	à 3 týdny

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
ICON 7			
paklitaxel	175	1.	
CBDCA	AUC 5–6	1.	
bevacizumab	7,5 mg/kg	1.	à 3 týdny
<i>Chemoterapie 6 cyklů, bevacizumab se zahajuje s 1 nebo 2 cyklem chemoterapie tak, aby byl zachován odstup minimálně 4 týdny od operace – délka aplikace 12 měsíců.</i>			
<i>Bevacizumab v dávce 7,5 mg/kg má v ČR úhradu v první linii léčby u pacientek ve stadiu IV nebo ve stadiu III s pooperačním reziduem nádoru alespoň 1 cm³.</i>			

Intraperitoneální chemoterapie

paklitaxel	135	1. i.v. infuze	ve 24 hod./3 hod.
cisplatina	75–100	2. i. p.	
paklitaxel	60	8. i. p.	à 3 týdny
<i>Chemoterapie 6 cyklů</i>			

U pacientek starších 65 let nebo ve špatném celkovém stavu či s četnými a závažnými interkurencemi, lze zvážit monoterapii platinovým derivátem nebo kombinovaný weekly režim.

paklitaxel	60	1.	à 1 týden
CBDCA	AUC 2	1.	à 1 týden
<i>Délka aplikace 18. týdnů</i>			

P			
cisplatina	75–100	1.	à 3 týdny

CBDCA

karboplatina	AUC 5–6	1.	à 3 týdny
--------------	---------	----	-----------

17.1.2 Chemoterapie jako součást sekundární léčby**17.1.2.1 Pacientky, u nichž není předpoklad odpovědi na léčbu platinovým derivátem**

Zpravidla pacientky, u nichž je recidiva nebo progrese onemocnění diagnostikována v kratším časovém odstupu od předchozí linie s platinovým derivátem, nejčastěji v intervalu kratším než 6 měsíců, nebo pacientky progredující na léčbě platinovým derivátem. Ve II. a dalších liniích lze doporučit léčbu monoterapií nebo kombinaci s bevacizumabem. Chirurgický vstup má pouze paliativní záměr – např. ileózní stav, atd. V této skupině pacientek lze předpokládat přibližně stejnou pravděpodobnost odpovědi na chemoterapii u všech používaných agens. Není doporučovaná monochemoterapie s platinovým derivátem. U indikovaných pacientek lze očekávat největší benefit při kombinaci s bevacizumabem. Bevacizumab lze kombinovat s paklitaxelem, topotekanem nebo pegylovaným liposomálním doxorubicinem, nejvhodnější je kombinace s paklitaxelem. Bevacizumab je v této indikaci hrazen pacientkám, které nebyly léčeny více než dvěma předchozími liniemi chemoterapie.

Doporučený režim pro pacientky nepředléčené bevacizumabem

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
paklitaxel	týdně 80	1., 8., 15., 22.	à 4 týdny
bevacizumab	10 mg/kg	1., 15.	à 4 týdny
topotekan	4	1., 8., 15.	à 4 týdny
*bevacizumab	10 mg/kg	1., 15.	à 4 týdny

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
topotekan	1,25	1.–5.	à 3 týdny
*bevacizumab	15 mg/kg	1.	à 3 týdny
pegylovaný lipozomální doxorubicin	40	1.	à 4 týdny
*bevacizumab	10 mg/kg	1., 15.	à 4 týdny

Popř. zvážit i oba další režimy, které však nebudou hrazeny

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2019 rozhodnuto.**

Doporučené režimy u pacientek předléčených bevacizumabem, nebo režimy vyšších linií

A/ **gemcitabine 800 mg/m² i.v. v týdenním režimu (weekly)**

B/ **etoposide 50 mg/m² p.o. 10-14 dnů se 14 denní pauzou** (perorální etoposid není t.č. v ČR dostupný)

C/ **liposomální doxorubicin 50 mg/m² i.v. (interval 28 dnů)**

D/ **doxorubicin 50 mg/m² i.v. (interval 28 dnů)**

E/ **docetaxel 100 mg/m² i.v. (interval 21 dnů)**

F/ **paklitaxel 80 mg/m² i.v. v týdenním režimu (weekly)**

G/ **topotecan 1,5 mg/m² i.v. 1.-5. den (interval 28 dnů)**

17.1.2.2 Pacientky, u nichž je předpoklad odpovědi na léčbu platinovým derivátem

Zpravidla pacientky, u nichž je diagnostikována recidiva/progrese onemocnění po době delší než 6 měsíců od ukončení předchozí linie chemoterapie s platinovým derivátem. Sekundární debulking je doporučován při relapsu onemocnění minimálně po 6 měsících od primární léčby (1. recidiva onemocnění), preferovaným postupem je však provedení debulkingu v případě progrese po 12 a více měsících.

Nejvhodnější k operaci je solitární recidiva u pacientek v dobrém celkovém stavu. V tuto chvíli nejsou jasná data o vlivu sekundárního debulkingu na prodloužení celkového přežití. U žen s dobrým výkonnostním stavem a/nebo chirurgicky odstraněnou recidivou je chemoterapie potencionálně kurativní. Chemoterapie má potenciál dosažení dlouhodobé remise. 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. U pacientek dosud neléčených antiangiogenní léčbou je možná kombinace karboplatina/gemcitabin/bevacizumab.

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	AUC 5–6	1.	à 3 týdny
paklitaxel weekly	80	1., 8., 15.	à 1 týden
CBDCA	AUC 5–6	1.	à 3 týdny
paklitaxel	175	1.	
cisplatina	75	1.	à 3 týdny
gemcitabin	1000	1., 8.	
CBDCA	AUC 5–6	1.	à 4 týdny
docetaxel	60–75	1.	
CBDCA	AUC 5–6	1.	à 3 týdny

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
cisplatina	75–100	1.	
CFA	500–800	1.	à 3 týdny
CBDCA	5–6 AUC	1.	
CFA	500–800	1.	à 3 týdny
Caelyx	30	1.	
*Yondelis (po PLD)	1,1	1.	à 3 týdny
<i>Tento režim je nejvhodnější pro pacientky, které zrelabovaly mezi 6.–12. měsícem po primární terapii.</i>			
Caelyx	30	1.	à 4 týdny
CBDCA	5 AUC	1.	à 4 týdny

Doporučený režim pro pacientky nepředlžené bevacizumabem

gemcitabin	1000	1., 8.	
CBDCA	AUC 4	1.	
*bevacizumab	15 mg/kg	1.	à 3 týdny

Chemoterapie 6–10 cyklů a bevacizumab od 1. cyklu chemoterapie do progresu onemocnění.

Režimy pro monoterapii

topotekan	1,5	1.–5.	à 3 týdny
etoposid p.o.	25–50	1.–14.	à 3 týdny
gemcitabin	750–1000	1., 8., 15.	à 4 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).

Maintenance terapie Olaparibem

Přípravek Lynparza je indikován v monoterapii k udržovací léčbě dospělých pacientek s relabujícím high grade serózním epiteliálním karcinomem vaječníku, vejcovodu, nebo primárně peritoneálním tumorem ve II. a vyšší linii s mutací BRCA (zárodečnou a/nebo somatickou) citlivým na léčbu platinou, u nichž došlo k relapsu onemocnění a které odpovídají (úplně nebo částečně) na chemoterapii založenou na platině. Přípravek Lynparza je hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

	dávka (mg)	den aplikace	opakování cyklu
*Olaparib	400		2× denně kontinuálně do progresu

Léčba Olaparibem má být zahájena nejpozději 8 týdnů po podání poslední série chemoterapie s platinovým derivátem

Poznámka: Germinální mutace jsou testovány ČIA akreditovanými molekulárně-genetickými laboratořemi, somatické mutace jsou testovány Patologickou společností vybranými referenčními laboratořemi.

17.2 Neepiteliální ovariální ZN

17.2.1 Chemoterapie jako součást primární léčby

Po chirurgické léčbě neepiteliálních ovariálních ZN nutno považovat primární chemoterapii za kurativní.

17.2.1.1 Karcinosarkom (Maligní smíšený Mulleriánský tumor) Po kompletním chirurgickém stagingu či radikální operaci je další terapie shodná s epiteliálními karcinomy ovaria.

Dále lze použít chemoterapeutické režimy: DDP/IFO, CBDCA/IFO, IFO/paklitaxel.

17.2.1.2 Mucinózní karcinom

U tohoto karcinomu by mělo být v rámci stagingových vyšetření provedeno došetření GIT-u (GFS, koloskopie) a stanovení hladiny CEA.

IA a IB stádium – observace

IC stádium – observace nebo chemoterapie platinový derivát/taxan, FOLFOX, XELOX

II – IV stádium – chemoterapie platinový derivát/taxan, FOLFOX, XELOX

17.2.1.3 Low grade (grade 1) serózní/endometroidní karcinom

IA a IB stádium – observace

IC a II stádium – chemoterapie platinový derivát/taxan

observace (2B)

hormonoterapie (anastrozol, letrozol, tamoxifen) (2B)

III – IV stádium – chemoterapie

hormonoterapie (2B)

17.2.1.4 Germinální ZN

Dysgerminom, stádium I. – observace

Dysgerminom, stádium II–IV. – chemoterapie BEP 3–4 cykly.

Nezralý teratom, stádium I, grade 1 – observace.

Nezralý teratom, stádium I grade 2–3, stádium II–IV – chemoterapie BEP 3–4 cykly.

Embryonální tumor, stádium I–IV – chemoterapie BEP 3–4 cykly.

Yolk sac tumor, stádium I–IV – chemoterapie BEP 3–4 cykly.

Standardní adjuvantní terapie

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
BEP (cisplatina, etoposid, bleomycin)			
DDP	20	1.–5.	à 3 týdny
etoposid	100	1.–5.	
bleomycin	30 mg	2., 9., 16. nebo 1., 8., 15.	
EP (etoposid, cisplatina)			
DDP	20	1.–5.	à 3 týdny
etoposid	100	1.–5.	
CE (etoposid, karboplatina)			
etoposid	120	1.–3.	à 4 týdny
CBDCA	400	1.	

Neexistuje standardní doporučení pro rekurentní onemocnění, zejména „salvage“ terapii. Lze zvážit léčbu jako u testikulárních a/nebo extragonadálních germinativních nádorů (režimy na bázi cisplatiny, ifosfamid, paklitaxel: VeIP (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.

17.2.1.5 Nádory ze zárodečných pruhů a stromatu gonád

Stádium I, low risk – observace.

Stádium I, intermediate and high risk – observace nebo chemoterapie.

Stádium II-IV, chemoterapie, v případě solitárního nálezu lze zvážit RT.

Není konsenzus ve standardní chemoterapii. Chemoterapie je založena na platinovém derivátu.

Nejčastěji používané režimy:

• BEP (cisplatina, etoposid, bleomycin), EP (cisplatina, etoposid)

Paklitaxel/platinový derivát

Další alternativní režimy:

• BIP (cisplatina, ifosfamid, bleomycin),

• PAC (cisplatina, doxorubicin, cyklofosfamid),

• paklitaxel/IFO, paklitaxel/gemcitabin

V této indikaci lze v případě recidivy onemocnění u pacientek zvážit i hormonoterapii IA (letrozol, anastrozol), tamoxifen, leuprolin acetát (GnRH analog). V rámci klinických studií je popisovaný i efekt bevacizumabu.

Poznámka: cisplatinu lze v kombinacích nahradit CBDCA v odpovídající dávce.

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.
3. Aghajanian C, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 10;30(17):2039-45. (OCEANS).
4. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003;361:2099-2106.
5. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1331-1338.
6. Strauss HG, Henze A, Teichmann A, et al. Phase II trial of docetaxel and carboplatin in recurrent platinum-sensitive ovarian, peritoneal and tubal cancer. *Gynecol Oncol* 2007;104:612-616.
7. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006;24:4699-4707.
8. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010;28:3323-3329.
9. Rose PG. Gemcitabine reverses platinum resistance in platinum-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:18-22.
10. Rose PG, Blessing JA, Ball HG, et al. A phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003;88:130-135.
11. Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:405-410.
12. Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2811-2818.
13. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:890-896.
14. Markman M, Blessing J, Rubin SC, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;101:436-440.
15. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:1-8.
16. Sehouli J, Stengel D, Harter P, et al. Topotecan weekly versus conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: A randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:242-248.

17.3. Terapie maligního ascitu

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

Indikace

Removab – je indikovaný 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).

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

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

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 3. 2019 rozhodnuto.**