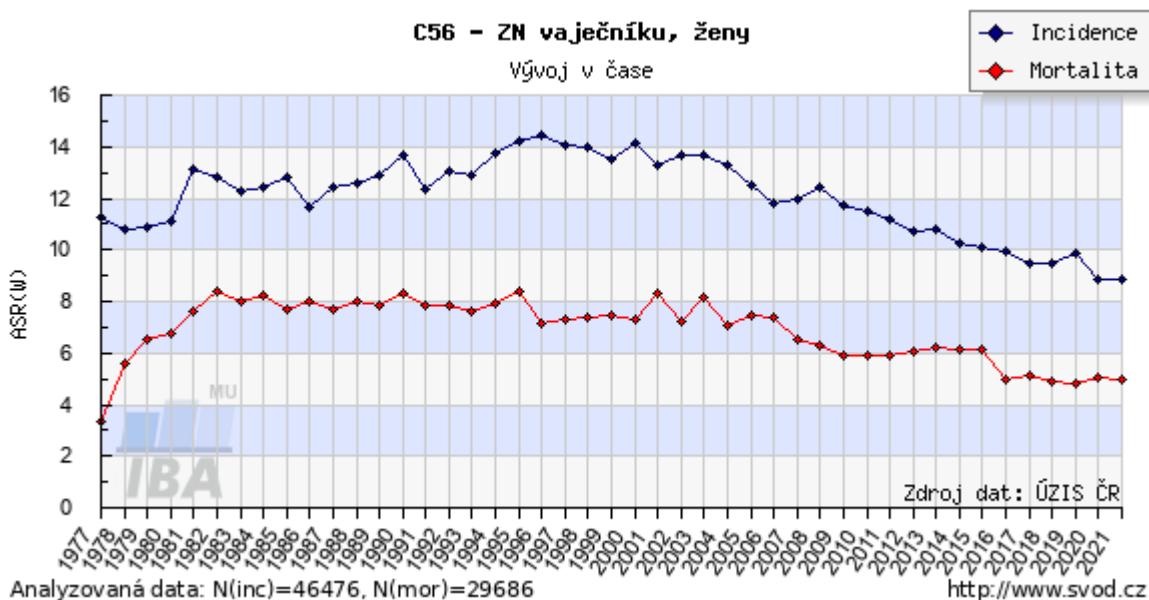


## 1 Epidemiologie:

V ČR bylo v roce 2021 diagnostikováno celkem 925 nových případů karcinomu ovaria (odpovídá incidenci 17,36 onemocnění na 100 000 žen). Mortalita činila 11,6 na 100 000 žen, tj. 618 úmrtí. Ovariální karcinomy zauímají dlouhodobě první místo v mortalitě na gynekologické nádory. U dvou třetin pacientek je nemoc diagnostikována v pozdním stadiu, které výrazně zhoršuje prognózu nemoci. Incidence ovariálního karcinomu stoupá s věkem a nejvyšší prevalence je mezi 6. a 7. dekadou života ženy. Celoživotní riziko rozvoje ovariálního karcinomu v běžné populaci se pohybuje kolem 1,5 %. Genetická zátěž se na všech případech ovariálního karcinomu účastní až v 15 % a nejlépe prozkoumanou je souvislost s mutacemi v genech BRCA 1 a BRCA2. Podle nejnovějších odhadů, u nosiček BRCA 1 mutace existuje riziko rozvoje ovariálního karcinomu kolem 39 % a u nosiček BRCA 2 mutace v 11 až 17 %. Rozvoj karcinomu ovaria je také častěji pozorován i u žen s rodinným výskytem hereditárního nepolyposního kolorektálního karcinomu (Lynchův syndrom). V současné době se karcinomy vaječníku, vejcovodu a primární peritonální karcinom mulleriánského původu řadí do společné skupiny stejného histopatologického původu. Počty karcinomů vejcovodů jsou malé. Pokročilé případy onemocnění mohou být histologem zařazeny mezi ovariální procesy.



## 2 Etiologie:

V posledních letech došlo ke změnám v chápání procesu tumorigeneze ovariálního karcinomu. Současné poznatky ukazují na důležitou roli extraovariální tkáně. Prosazuje se dualistický model karcinogeneze, který dělí nádory do dvou skupin. V první skupině jsou nádory s celkově lepší prognózou postihující často pouze jeden vaječník (low-grade serózní a endometrioidní adenokarcinom, mucinózní adenokarcinom, zhoubný Brennerův tumor a část světlóbněčných adenokarcinomů).

Mezi prekursorů této skupiny patří benigní a borderline tumory patřícíné diferenciace a endometrióza. Do druhé skupiny náležejí nádory s výrazně horší prognózou (nediferencovaný karcinom, high-grade serózní, endometrioidní karcinom, smíšený maligní mulleriánský nádor, high-grade karcinom z přechodných buněk a část světlóbněčných adenokarcinomů). Jako prekursor high-grade serózních karcinomů ovaria je v současnosti uváděn serózní tubární intraepiteliální karcinom (STIC), který má maligní potenciál a může diseminovat cestou implatačních metastáz.

### 3 Histologie:

Zhoubné novotvary vaječníků představují velmi heterogenní skupinu chorob. Nádor může vzniknout z jakéhokoliv typu buňky, která je přítomná v ovariální tkáni. Epiteliální nádory jsou odvozeny z epitelu povrchu ovaria a tvoří téměř 90% maligních nádorů ovarií. Dalšími důležitými, byť méně častými typy nádorů, jsou germinální ovariální karcinomy a nádory z buněk ovariálního stromatu, které naopak postihují mladší ženy a dívky. Ostatní typy maligních nádorů se vyskytují vzácně.

#### Nádory epiteliální

- serózní
- mucinózní
- endometrioidní
- ze světlých buněk (clear cell)
- Brennerův tumor
- nádory smíšené

#### Nádory z gonadálního mesodermu

- granulózový nádor ovaria
- arrhenoblastom
- jiné vzácnější mezodermální nádory ovaria

#### Germinální nádory

- dysgerminom
- non-dysgerminomy - z extraembryonálních tkání:
  - o nádor ze žloutkového váčku
  - o nádory z trofoblastu
  - o choriokarcinom
  - o z embryonálních tkání – teratom

### 4 Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko – léčebný plán

Uvedení odpovědnosti pro ošetřujícího lékaře:

- Ošetřující lékař či lékař s kompetencí

### 5 Stanovení diagnózy - vyšetřovací metody:

#### Obligatorní vyšetření

- anamnéza
- somatické + komplexní gynekologické vyšetření včetně vyšetření per rektum - ultrasonografické vyšetření malé pánve - základní hematologické vyšetření
- biochemie s jaterními testy a ledvinovými funkcemi - krevní skupina, HbsAg, (HIV)
- CA 125, Ca 19-9 (u mladých - CEA, hCG, AFP)
- RTG – předozadní snímek plic - komplexní předoperační interní vyšetření - komplexní anesteziologické vyšetření

### Fakultativní vyšetření

- CT malá pánev, břicho, retroperitoneum, metodou volby je NMR, PET, PET/CT - cystoskopie případně intravenózní urografie (IVU)
- rektoskopie
- kolonoskopie a/nebo irrigografie - jiná konziliární vyšetření dle přidružených onemocnění

## 6 Klasifikace nádorů včetně případných rizikových skupin:

Klasifikace se používá pro zhoubné nádory vaječniku epitelálního i stromálního původu včetně nádorů hraniční malignity (borderline malignancy) či nádorů s nízkým maligním potenciálem (včetně intraabdominální uzliny, jako větší uzliny v omentu). Klasifikace se používá také pro karcinomy vejcovodu a karcinomy peritonea mulleriánského původu.

Diagnóza musí být ověřena histologicky a musí být stanoven grading. FIGO stadia jsou založena na chirurgickém stagingu Regionálními mizními uzlinami jsou uzliny pánevní (obturatorní, vnitřní, zevní a společné ilické, parametriální, sakrální) a paraaortální uzliny.

Tab. TNM 2017 a FIGO 2009 klasifikace pro nádory vaječniku, vejcovodu a primární peritoneální karcinom

TNM 2017 stadia	Subkategorie TNM	FIGO 2009	Definice
TX			Primární nádor nelze hodnotit
T1		I	Nádor omezen na vaječnik (jeden nebo oba) nebo vejcovod (y)
	T1a	IA	Nádor omezen najeden vaječnik; pouzdro intaktní, žádný nádor na povrchu vaječniku nebo vejcovodu; v ascitu/peritoneálním výplachu nejsou žádné maligní buňky
	T1b	IB	Nádor omezen na oba vaječnky nebo vejcovody; pouzdro intaktní, žádné známky nádoru na povrchu vaječníků nebo vejcovodů; v ascitu/peritoneálním výplachu nepřítomny maligní buňky
	T1c	IC	Nádor omezen na jeden nebo oba vaječnky nebo vejcovody s čímkoliv následujícím
	T1c1		Narušení pouzdra nádoru - rozsev způsobený chirurgickým výkonem
	T1c2		Ruptura pouzdra nádoru před chirurgickým zákrokem nebo nádor na povrchu vaječniku nebo vejcovodu
	T1c3		Nádorové buňky v peritoneálním výplachu nebo v ascitu
T2		II	Nádor postihuje jeden či oba vaječnky nebo vejcovody, se šířením v pánvi (pod linea terminalis), nebo primární peritoneální karcinom
	T2a	IIA	Šíření a/nebo implantace na dělohu a/nebo vejcovod (y), a/nebo vaječnik (y)
	T2b	IIB	Šíření na jiné pánevní tkáně včetně střeva v rámci pánve

TNM 2017 stadia	Subkategorie TNM	FIGO 2009	Definice
T3 a/nebo N1		III <sup>1)</sup>	Nádor postihuje jeden nebo oba vaječnky nebo vejcovody nebo primární peritoneální karcinom s mikroskopicky potvrzeným peritoneálním šířením mimo pánev a/nebo metastázy v retroperitoneálních mizních uzlinách
N1			Metastázy pouze v retroperitoneálních uzlinách
	N1a	IIIA1i	Metastázy v mizní uzlině ne více než 10mm v největším rozměru
	N1b	IIIA1ii	Metastázy vmizní uzlině více než 10mm v největším rozměru

	T3a a jakékoliv N	IIIA2	Mikroskopické mimopánevní (nad linea terminalis) peritoneální postižení s nebo bez postižení retroperitoneálních mízních uzlin, včetně postižení střeva
	T3b a jakékoliv N	IIIB	Makroskopické peritoneální metastázy pod linea terminalis 2cm nebo méně v největším rozmětu, včetně postižení střeva mimo pánev s nebo bez retroperitoneálních uzlin
	T3c a jakékoliv N	IIIC	Peritoneální metastázy pod linea terminalis větší než 2cm v největším rozmětu a/nebo metastázy v retroperitoneálních mízních uzlinách (zahrnuje šíření nádoru do pouzdra jater a sleziny bez šíření do parenchymu těchto orgánů
M1		IV	Vzdálené metastázy mimo peritoneální metastázy
	M1a	IVA	Pleurální výpotek s pozitivním cytologickým nálezem
	M1b <sup>2)</sup>	IVB	Parenchymové metastázy a metastázy do mimobřišních orgánů (včetně inguinálních mízních uzlin a mízních uzlin mimo břišní dutinu)

#### Vysvětlivky k horním indexům:

1) metastáza v pouzdru jater je T3/stadium III 2) metastáza v jaterním parenchymu je M1/stadium IV

#### N – Regionální mízní uzliny

NX regionální mízní uzliny nelze hodnotit

N0 regionální mízní uzliny bez metastáz

N1 metastázy v regionálních mízních uzlinách

N1 IIIA1 metastázy pouze v retroperitoneálních mízních uzlinách

N1a IIIA1i metastázy v mízní uzlině do 10mm včetně v největším rozměru

N1b IIIA1ii metastázy v mízní uzlině více než 10mm v největším rozměru

**Patologická klasifikace pN:** histologické vyšetření vzorků z pánevní lymfadenektomie má standardně zahrnovat 10 a více mízních uzlin. Jsou-li mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0.

#### M – Vzdálené metastázy

M0 bez vzdálených metastáz M1 vzdálené metastázy M1a pleurální výpotek s pozitivní cytologií

M1b parenchymální metastáza a metastáza u extraabdominálních orgánů (včetně inguinálních mízních uzlin a uzlin mimo břišní dutinu)

#### Rozdělení do stadií (TNM klasifikace, 8. vydání)

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IA	T1a	N0	M0
Stadium IB	T1b	N0	M0
Stadium IC	T1c	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium IIA	T2a	N0	M0

Stadium IIB	T2b	N0	M0
Stadium IIIA1	T1/2	N1	M0
Stadium IIIA2	T3a	N0,N1	M0
Stadium IIIB	T3b	N0,N1	M0
Stadium IIIC	T3c	N0,N1	M0
Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1
Stadium IVA	jakékoliv T	jakékoliv N	M1a
Stadium IVB	jakékoliv T	jakékoliv N	M1b

## 7 Léčba dle klinického stadia:

### 7.1 Operační léčba

#### Primární radikální nebo cytoredukční operace

Operační vstupy u této diagnózy jsou přísně v režimu onkogynekologické subspecializace v Komplexním onkologickém centru s výjimkou akutního život zachraňujícího operačního vstupu v neodkladné situaci, kterou může být např. obstrukční ileus. Důvodem je jasně prokázaná souvislost mezi optimálně provedeným operačním výkonem a délkou celkového přežívání. Operace v zařízeních s nedostatečnou erudicí není doporučena. Předoperačně je pacientka referována do multidisciplinárního týmu, který vylučuje z operační léčby pacientky s neresekabilními nálezy a se sekundárními malignitami pánve.

Cílem je dosažení úplného odstranění tumoru nebo maximální cytoredukce. Dutinu břišní otevíráme z dolní střední laparotomie s rozšířením nad pupeční jizvu. V případě ascitu provádíme jeho odběr na cytologické vyšetření, pokud ascites není přítomen, provádíme peritoneální laváž z jednotlivých kvadrantů dutiny břišní. Palpační revizí malé pánve střečních kliček jaterního povrchu, bráničních kupolí a lymfatických uzlin zjišťujeme rozsah procesu. Dále je třeba získat biotické vzorky z peritonea močového měchýře, pravého a levého parakolického prostoru, bráničních kupol a peritonea pánevní stěny v místě primárního tumoru. Dle možností provedeme radikální operaci, zahrnující oboustrannou adnexektomii, hysterectomii, infrakolickou omentektomii, appendektomii, pánevní a paraaortální lymfadenektomii a extirpaci nádorových ložisek. Systematickou lymfadenektomii má smysl provádět tehdy, je-li výsledkem operace nulové reziduum. Výjimkou přípouštějí konzervativní operační řešení, jsou případy mladých žen se zájmem o graviditu. V těchto případech, pokud peroperační nález ukazuje na ohraničený proces postihující jeden vaječník, stadium IA nebo IC1 low grade serózní nebo endometriodní a peritoneální laváž neprokazuje přítomnost nádorových buněk, považujeme za dostačující výkon jednostrannou adnexektomii s ponecháním druhostranného vaječniku a dělohy. Celá diskuze s pacientkou musí být zaznamenána v dokumentaci s tím, že se nejedná o standardní postup.

Diagnózu stanovujeme podle mikroskopického nálezu z biopsie „na zmrzlo“. Excize z kontralaterálního ovaria je kontroverzní a v současné době se nedoporučuje. Součástí výkonu je biopsie z dutiny břišní a pánve, infrakolická omentektomie, appendektomie, pánevní a paraaortální lymfadenektomie (po odstup renálních žil). Provedení radikalizující operace se doporučuje po porodu. Nezbytnou podmínkou je v tomto případě informovaný souhlas pacientky. U pacientek ve stadiu Ib se v rámci konzervativní operace provádí oboustranná adnexektomie s ponecháním dělohy, pacientky poté mohou být zařazeny do programu IVF (s donorským oocytem).

V současné době je důrazný požadavek na strukturovaný operační protokol, jehož součástí jsou informace o rozsahu a lokalizaci onemocnění, provedeném operačním výkonu a ponechaném reziduálním nálezu. Podrobně musejí být popsány všechny oblasti v pánevní a abdominální dutině po kvadrantech a mají být uvedeny důvody,

proč nebylo možno dosáhnout kompletní cytoredukce. Multidisciplinární tým by měl pravidelně diskutovat morbiditu a mortalitu operovaných pacientek.

Pokud byla pacientka operována mimo specializované onkogynekologické pracoviště a maligní onemocnění adnex bylo náhodným nálezem, adekvátní stagingová operace se provádí v KOC v druhé době. Pokud byla provedena stagingová operace, ale její součástí nebyla apendektomie, tato se nemusí doplňovat v případě, že v operačním protokolu je popsán nesuspektní appendix, nemusí se doplňovat ani v případě mucinózního adenokarcinomu vaječniku (dle příslušného ESGO standartu, viz [www.esgo.org](http://www.esgo.org)).

### Radikalizující operace (interval debulking surgery - IDS)

Jedná se o operační vstup po předchozím neradikálním nebo neadekvátním výkonu. V současné době je apel tento postup volit pouze v případě, kdy pacientka operačního vstupu není schopná, respektive představuje významné riziko - primárně musí být vždy snaha o operační vstup s maximálním možným cytoredukčním výsledkem, co nejméně volit IDS. Provádí se obvykle po 3-4 sériích chemoterapie I. linie (ale lze stanovit individuálně). Při tomto druhém operačním vstupu je úkolem odstranění ponechaného zbytku vnitřního genitálu, reziduálního tumoru a doplnění výkonu o event. chybějící omentektomii, apendektomii, lymfadenektomii. Předpokladem pro kompletní výkon je ústup reziduálního tumoru prokázaný restagingovým vyšetřením. Ne vždy je však tento výkon úspěšný, s dostatečnou radikalitou a dosažením úplného odstranění zbytku nádoru. Po výkonu je pokračováno v chemoterapii.

### Kritéria proti IDS dle restagingového CT:

- difúzní hluboká infiltrace radixu mezenteria
- miliární rozsev resp.karcinomatóza tenkých kliček v takovém rozsahu, jejichž resekce by vedla k syndromu krátkého střeva (pod 1,5m)
- difúzní nebo hluboká infiltrace stěny žaludku a/nebo duodena
- postižení hlavy a/nebo střední části pankreatu (kauda je resekabilní)
- postižení truncus coeliacus, hepatických arterií, levé gastrické arterie

Pacientka s prokázanou progresí při neoadjuvantní chemoterapii by neměla být operována s výjimkou situací, jakou je např. obstrukční ileus, kdy je vyvedena derivační stomie, jako paliativní operační výkon. Pokud tato situace nastane, je čas zrevidovat histopatologické závěry a znovu potvrdit, že se nejednalo o primárně low grade adenokarcinom nebo primárně o tumor z GIT.

### HIPEC

Hypertermická intraperitoneální chemoterapie, je technika, při které je zahřátý roztok chemoterapeutické látky perfundován skrz peritoneální prostor. Cílem je zaměřit se na reziduální onemocnění po cytoredukční operaci (CRS) přímým působením na rakovinné buňky přítomné na peritoneálním povrchu.

Hypertermie má mnohonásobný účinek na rakovinné buňky:

1. teplo zahrnuje přímý cytotoxický účinek na rakovinné buňky zvýšenou produkcí lysozomů.
2. teplo má synergický účinek s některými chemoterapeutiky (cisplatina, paklitaxel, oxaliplatin a mitomycin) a zesiluje jejich účinek
3. teplo zlepšuje penetraci CHT, což vede ke zvýšené citlivosti nádorových buněk na chemoterapii a přerušení opravy DNA
4. Hypertermie také pomáhá snižovat rezistenci na cisplatinu
5. imunomodulační roli a zlepšuje imunitní odpověď proti nádorovým buňkám indukci proteinů tepelného šoku (HSP), aktivací buněk prezentujících antigen a migrací lymfocytů

V rámci randomizovaných i nerandomizovaných studií bylo dosaženo protichůdných výsledků - většina doporučení nedoporučuje HIPEC jako terapii první volby. Podle doporučení ESMO není HIPEC považován za standard péče jako léčba první volby. Vzhledem k pozitivním výsledkům Van Driela et col a dalších prospektivních studií lze zvážit

HIPEC s cisplatinou (100 mg/m<sup>2</sup>) jako možnost po intervalové debulkingové operaci (IDS) u žen ve III stádiu ca ovarii, které reagovaly nebo měli stabilní onemocnění po třech cyklech neoadjuvantní chemoterapie (NACT)

### Second look operation

Provádí se po ukončení CHT I. linie pouze v rámci klinických studií nebo při nejasnosti o dalším léčebném postupu. Zahrnuje odstranění nalezených nádorových ložisek, četné biopsie z malé pánve a dutiny břišní, laváže a event. exstirpace zvětšených uzlin.

### Třetí event. další paliativní operace

Provádí se ve výjimečných případech, ohraničených solitárních recidiv anebo z důvodů komplikací při progresi onemocnění, nejčastěji při ileózních stavech.

### Chemoterapie – viz bod 9

#### Ostatní léčebné modalitty:

**Radioterapie** – užíváme pouze ve výjimečných případech při přetrvávajícím ohraničeném ložisku v pánvi při nemožnosti operačního odstranění a rezistenci na chemoterapii.

**Hormonální léčba** – Tamoxifen 20 mg denně p.o. nyní užíván zcela výjimečně v rámci paliativní terapie recidivy. Megestrol acetát jako součást podpůrné léčby u kachexie pacientek. Inhibitory aromatáz.

## 7.2 Systémová léčba

### Chemoterapie jako součást primární terapie

Po chirurgické léčbě nutno primární chemoterapii považovat za kurativní. Podmínkou potencionálně kurativní chemoterapie je performance status WHO 0,1,2, předpokládaná délka života více jak 6 měsíců, interkurentní onemocnění umožňující dodržet kurativní dávku.

Za standardní chemoterapeutický režim v léčbě karcinomu ovaria se aktuálně považuje kombinovaný režim paklitaxel/karboplatina, který se podává v třítydenních intervalech. Platinové deriváty a taxany patří k neúčinnějším cytostatikům, která se používají v léčbě karcinomu ovaria. Účinnost cisplatinu a karboplatinu je ekvivalentní, stejně tak jako účinnost paklitaxelu a docetaxelu. Přidání třetího léku do kombinace léčebné výsledky nezlepšuje, pouze se zvyšuje toxicita. Kombinace paklitaxel/CBDCA je dobře tolerovaná s uspokojivým profilem toxicity. I přesto existuje významný podíl zejména starších pacientek, které tuto kombinovanou terapii nedostávají. Důvody jsou multifaktoriální: preference pacientek, přítomnost komorbidit, neschopnost získat kondici po cytoreduktivním výkonu atd. Možnou alternativou ve strategii léčby s cílem zlepšit toleranci chemoterapie může být redukce dávek jednotlivých cytostatik v rámci kombinovaného režimu nebo dose-dense režimy. U pacientek vyššího věku a s četnějšími komorbiditami, které vyžadují aplikaci chemoterapie po cytoreduktivním výkonu, může být volbou číslo jedna monoterapie karboplatinou, která má menší toxicitu.

### Stádium IA low grade

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

### Stadium IB a IC1, IC2, IC3 low grade- aplikace chemoterapie volitelná (3-6 cyklů)

paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy)

### Stadium IA, IB, high grade – indikována aplikace chemoterapie (3-6 cyklů)

paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy)

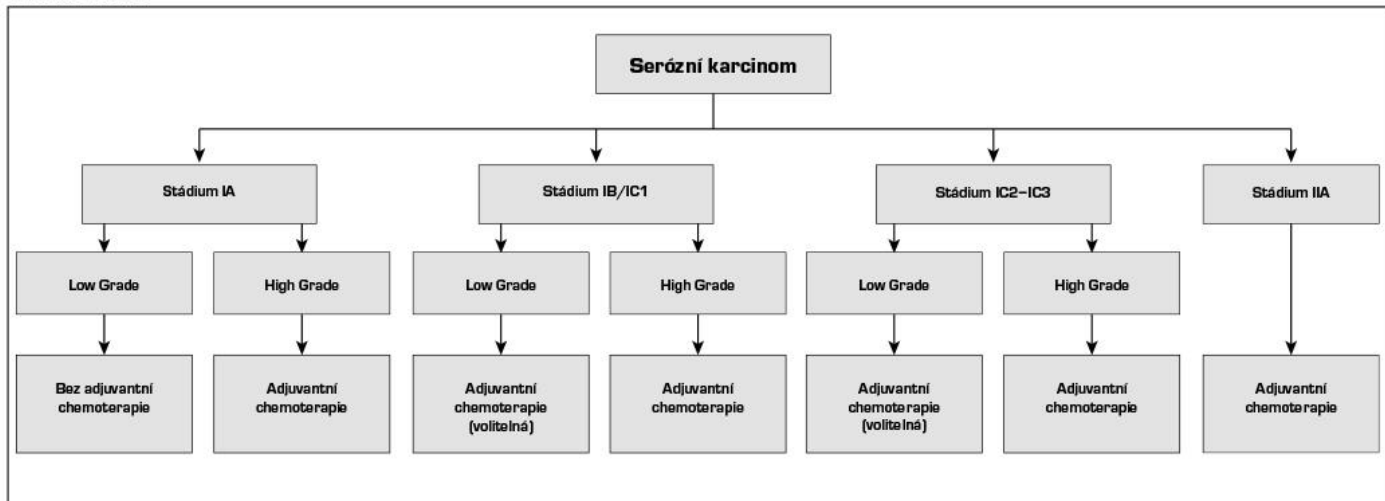
### Stadium IC1, IC2 a IC3 – high grade - indikována adjuvantní chemoterapie (3-6 cyklů)

paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy)

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

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

Tabulka č. 1



**Neoadjuvantní chemoterapie** je indikována u pacientek ve špatném celkovém stavu, u kterých není iniciálně možný rozsáhlý operační výkon (celkový stav, komorbidity atd.) a u pokročilých stadií onemocnění (bulky III a IV), u kterých je na základě zobrazovacích vyšetření malá pravděpodobnost dosažení optimálního výkonu. Rozhodnutí o operačním výkonu (interval debulking surgery, IDS) se zvažuje po třech až čtyřech cyklech aplikované chemoterapie. Za standardní režim se také považuje dvojkombinace paklitaxel/karboplatina. Zejména u starších a oslabených pacientek získává neoadjuvantní chemoterapie na popularitě, protože je spojená s menší pooperační toxicitou. Údaje v randomizovaných studiích naznačují, že účinnost neoadjuvantní chemoterapie ve srovnání s primárním operačním výkonem je obdobná.

**Intraperitoneální chemoterapie** prokázala zlepšení přežití v několika randomizovaných studiích u pacientek po optimální cytoredukční operaci. V současné době, se ale intraperitoneální aplikace chemoterapie po primárním operačním výkonu nepovažuje standardní terapií. V minulých letech byla i.p. chemoterapie doporučována pro pacientky stádia FIGO III v případě pooperačního rezidua menšího než 1 cm. Není vhodná pro pacientky s operačními výkony na střevě v rámci primární operace. Preferovaným režimem byla kombinace paklitaxelu (135 mg/m<sup>2</sup> intravenózně D1 v 3–24 hodinové infuzi) a cisplatiny (75 mg/m<sup>2</sup> intraperitoneálně D2) následovaná podáním paklitaxelu intraperitoneálně D8 (60 mg/m<sup>2</sup>). Chemoterapie se podává v třítydenních intervalech, celkově se doporučuje podat 6 cyklů. Tato léčba by měla být prováděna na pracovištích, která mají s tímto přístupem zkušenosti.

## 8 Uvedení odpovědnosti za jednotlivé modalitě léčby u každého podílejícího se oboru:

Za chirurgickou léčbu je odpovědný onkogynekologický tým. U lokálně pokročilých onemocnění může být chirurgická léčba vedená multioborově ve spolupráci s urologem a chirurgem.

Radioterapie patří do kompetence radiačního onkologa. Za podávání chemoterapie je odpovědný vedoucí onkogynekologického oddělení, klinický onkolog a případně radiační onkolog (konkomitanti chemoterapie). Pacientky jsou referovány v Komisi pro gynekologické nádory.

## 9 Chemoterapeutické režimy

### Standardní dávkování paklitaxel – platina a alternativní režimy

paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>



karboplatina 5 - 7 AUC (interval 21 dnů)

paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>

cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> (interval 21 dnů)

paklitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> D1, 8, 15

CBDCA AUC 6 D1 (interval 21 dnů)

docetaxel 60-75 mg/m<sup>2</sup> D1

CBDCA AUC 6 D1 (interval 21 dnů)

**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 mg/m<sup>2</sup> D1 (interval 7 dnů)

CBDCA AUC 2 D1

DDP mono (interval 21 dnů)

cisplatina 75-100 mg/m<sup>2</sup> D1

CBDCA mono (interval 21 dnů)

karboplatina AUC 5 – 6 D1

### Kombinovaná intravenózní a intraperitoneální chemoterapie (NCCN Guidelines)

paklitaxel/ cDDP i.v./ intraperitoneálně (interval 21 dnů)

paklitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> i.v. kontinuální infuze 24 hodin D1

cisplatina 75-100 mg/m<sup>2</sup> i.p. (intraperitoneálně) po i.v. aplikaci paklitaxelu D2

paklitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> i.p. (intraperitoneálně)

Bevacizumab byl v primární terapii testován v randomizovaných studiích ICON7 a GOG 0218. V obou studiích byl podáván režim paklitaxel/karboplatina s bevacizumabem, nebo bez něj. Lišily se pouze jednotlivé dávky bevacizumabu (7,5 mg/kg vs. 15 mg/kg) a počet aplikovaných cyklů (12 vs. 15 měsíců). Nasazení udržovací léčby bevacizumabem vedlo k prodloužení PFS, avšak celkové přežívání prodlouženo nebylo. Zlepšení celkového přežití (OS) je omezeno pouze na retrospektivní analýzu vysoce rizikových pacientek v rámci studie ICON7. V našich podmínkách je aktuálně možno léčit bevacizumabem pacientky v rámci 1. linie právě na základě této studie. Jedná se o pacientky s pokročilým karcinomem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobříšnice (FIGO stádia IV nebo stádia III u neoperovaných pacientek nebo stádia III s větším než 1 cm residuem po operaci), kterým je aplikován bevacizumab v dávce 7,5 mg/kg každé 3 týdny v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem po dobu 6 léčebných cyklů. Následně se pokračuje v samostatné léčbě bevacizumabem. Léčba bevacizumabem se ukončuje při trvání léčby 12 měsíců (celkově 18 cyklů) nebo při progresi onemocnění či intoleranci.

ICON 7

paklitaxel	175 mg/m <sup>2</sup>	D1
CBDCA	AUC 5-6	D1
bevacizumab	7,5 mg/kg	D1 à 3 týdny

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.

### Chemoterapie jako součást sekundární léčby

Pacientky, u nichž není předpoklad odpovědi na léčbu platinovým derivátem

Jedná se zpravidla o pacientky, u nichž je recidiva nebo progresse 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 kombinací 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 kombinace chemoterapie s bevacizumabem. Ve studii AURELIA byl kombinovaný bevacizumab s paklitaxelem, topotekanem nebo pegylovaným liposomálním doxorubicinem. V našich podmínkách lze pacientkám s platinarezistentním onemocněním nabídnout kombinaci paklitaxelu, který je podáván týdně v dávce 80 mg/m<sup>2</sup> a bevacizumabu v dávce 10 mg/kg, který je aplikován každých 14 dnů. Bevacizumab je v této indikaci hrazen pouze pacientkám, které nebyly léčeny více než dvěma předchozími liniemi chemoterapie. V případě kombinace s jiným chemoterapeutickým preparátem je nutno schválit tuto kombinaci zdravotní pojišťovnou.

### Doporučený režim pro pacientky nepředléčené bevacizumabem

dávka (mg/m <sup>2</sup> )	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
pegylovaný liposomální doxorubicin 40	1.	à 4 týdny
bevacizumab 10 mg/kg		à 4 týdny

Doporučené režimy u pacientek předléčených bevacizumabem, nebo režimy vyšších linií

A/ gemcitabine 800 mg/m<sup>2</sup> i.v. v týdenním režimu (weekly)

B/ etoposide 50 mg/m<sup>2</sup> p.o. 10-14 dnů se 14 denní pauzou (perorální etoposid není t.č. v ČR dostupný)

C/ liposomální doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. (interval 28 dnů)

D/ doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. (interval 28 dnů)

E/ docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. (interval 21 dnů)

F/ paklitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. v týdenním režimu (weekly)

G/ topotecan 1,5 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1.-5. den (interval 28 dnů)

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

Zpravidla se jedná o 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 progresu po 12 a více měsících. Nejvhodnější k operaci je solitární recidiva u pacientek v dobrém celkovém stavu. Pouze kompletní cytoredukce vede k prodloužení celkového přežití. Aktuálně probíhá snaha najít co nejlepší skórovací systém, který by byl schopen co nejlépe odhalit pacientky vhodné k sekundárnímu debulkingu. Nejznámější je tzv. AGO skóre pracovní skupiny pro gynekologickou onkologii (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie), u kterého se hodnotí PS, dále dosažení kompletní resekce po primární operaci a množství ascitu. Pozitivní tzv. AGO skóre (ECOG PS 0, ascites  $\leq 500$  ml, R0 při primární operaci) predikuje dosažení nulového nádorového rezidua s pravděpodobností až 75 % (záleží na zkušenosti pracoviště). 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.

Preferovaným režimem je na základě randomizovaných studií fáze III kombinace CBDCA + pegylovaný liposomální doxorubicin (CALYPSO) + bevacizumab (AGO-OVAR2.21/ENGOT ov-18). U pacientek dosud neléčených antiangiogenní léčbou je možná kombinace karboplatina/gemcitabin/bevacizumab nebo CBDCA/paklitaxel/bevacizumab (GOG 313). Možné kombinace cytostatik jsou založeny na kombinaci s platinovým derivátem, 6 až 8 cyklů. U vybraných pacientek s recidivujícím onemocněním a TFI  $< 6$  měsíců může být znovu zvažován i platinový derivát (platinum based rechallenge) pokud není známa kontraindikace nebo pacientka nemá refrakterní či rezistentní onemocnění

**Používané chemoterapeutické režimy:**

paklitaxel	175 mg/m <sup>2</sup>	D1	
karboplatina	5-7 AUC	D1	(interval 21 dnů)
paklitaxel	80 mg/m <sup>2</sup>	D1,8,15	
karboplatina	5-6 AUC	D1	(interval 21 dnů)

**DOCE + DDP**

docetaxel	50-100 mg/m <sup>2</sup>	D1	
cisplatina	75 mg/m <sup>2</sup>	D1	(interval 28 dní)

**DOCE +CBDCA**

docetaxel	60-70 mg/m <sup>2</sup>	D1	
karboplatina	5-6 AUC	D1	(interval 21 dnů)

**GEM/DDP**

gemcitabin	500-1000 mg/m <sup>2</sup>	D1, 8, 15	
cisplatina	75 mg/m <sup>2</sup>	D1	(interval 28 dní)

### GEM/CBDCA

Karboplatina	5-6 AUC	D1	
Gemcitabin	1000 mg/m <sup>2</sup>	D1,8	(interval 21 dní)

### CAELYX/CBDCA (interval 28 dní)

lipozomální pegylovaný doxorubicin	30 mg/m <sup>2</sup>	D1	
CBDCA AUC 5		D1	

### Doporučený režim pro pacientky nepředléčené bevacizumabem

Gemcitabin	1000 mg/m <sup>2</sup>	D1, 8	
CBDCA	AUC 4	D1	
bevacizumab	15 mg/kg	D1	(interval 21 dní)

lipozomální pegylovaný doxorubicin	30 mg/m <sup>2</sup>	D1	
CBDCA	AUC 5	D1	
Bevacizumab	10 mg/kg	D1, 15	( interval 28 dnů)

Chemoterapie 6 cyklů a bevacizumab od 1 (event. 2 pooperačního) cyklu chemoterapie do progresse onemocnění.

### Režimy pro monoterapii

- A/ CBDCA (interval 21 dní) karboplatina AUC 5 D1
- B/ Gemcitabin (interval 28 dní) gemcitabin 1250.00 mg/m<sup>2</sup> D1, D8, D15
- C/ Paklitaxel weekly (interval 7 dní) paklitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> D1
- D/ Docetaxel weekly (interval 7 dní) docetaxel 40 mg/m<sup>2</sup> D1
- E/ Topotecan weekly (interval 7 dní) topotecan 4 mg/m<sup>2</sup>
- F/ Topotecan (interval 28 dní) topotecan 1,5 mg/m<sup>2</sup> i.v. D1,2,3,4,5
- G/ Lipozomální doxorubicin (interval 28 dní) Caelyx 50 mg/m<sup>2</sup>

### PARP inhibitory

V době diagnózy může až 50% epiteliálních ovariálních karcinomů vykazovat poruchu v opravě DNA cestou homologní rekombinace a to v důsledku genetické nebo epigenetické alterace genů této dráhy. Poškození homologní rekombinace je v současné době důležitým terapeutickým cílem u epiteliálního ovariálního karcinomu. PARP 1 je kritický enzym buněčné proliferace a opravy DNA poškození - především jednovláknových zlomů (SSB, single-strand break) v procesu excize bází (base excision repair, BER). DNA PARP1 protein se naváže přímo na místo poškození DNA, zde vytváří rozvětvené řetězce poly (ADP-ribózo) polymeru, na které se vážou další reparační enzymy. Při inhibici PARP se mění neopravené jednoduché zlomy během replikace na zlomy dvojité, které jsou za normálních okolností opravovány bezchybným mechanismem homologní rekombinace, na které se podílí právě geny BRCA1 a BRCA2. Absence funkční homologní rekombinace (HR) nebo procesu excize bází (BER) nemá vliv na životaschopnost buněk, ale deficit obou procesů dohromady vede k syntetické smrti buňky. V případě mutace genů BRCA 1 a 2 závisí oprava DNA buněk nádoru především na PARP. Pokud je však i PARP inhibován dochází k chromozomální instabilitě, zástavě buněčného cyklu a apoptóze.

Každá pacientka s epiteliálním ovariálním karcinomem bez ohledu na věk, histotyp a rodinnou anamnézu je indikována k vyšetření germinálních (gBRCA), optimálně i somatických (sBRCA) mutací genů BRCA1 a BRCA2.

Každá pacientka s pokročilým high-grade serózním nebo high-grade endometroidním karcinomem ovaria, která nemá progresi onemocnění po dokončení chemoterapie po primární nebo intervalové debulkingové operaci by měla být léčena PARP inhibitory v udržovací léčbě.

Aktuálně dostupné PARP inhibitory (olaparib a niraparib) prokázaly účinnost u pacientek s germinální i somatickou mutací genů BRCA1/2, niraparib má k dispozici data účinnosti i v neselektované populaci pacientek. Léčbu olaparibem je nutné zahájit do 8 týdnů od ukončení chemoterapie a trvá do netolerovatelné toxicity, progresse onemocnění, nebo maximálně po dobu 2 let. Léčbu niraparibem je nutné zahájit do 12 týdnů od ukončení chemoterapie a trvá do netolerovatelné toxicity, progresse onemocnění, nebo maximálně po dobu 3 let. Oba přípravky mají mírně odlišný profil toxicity, dosud nejsou k dispozici komparativní studie obou preparátů.

Maintenace 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. Léčba olaparibem má být zahájena nejpozději 8 týdnů po podání poslední série chemoterapie s platinovým derivátem.

	dávka (mg)	den aplikace	opakování cyklu
Lynparza tbl.	300		2× denně kontinuálně do progresse

– k udržovací léčbě **u nově** diagnostikovaných pacientek s pokročilým ( FIGO III a IV) high grade serózním či endometroidním epiteliálním karcinomem vaječníku, tuby a primárním peritoneálním tumorem, které po chemoterapii na bázi platiny dosáhly odpověď charakteru PR nebo CR. V registrační studii (SOLO1) byly pacientky léčeny tabletami olaparibu v dávce 300 mg 2× denně. Jedná se o pacientky nepředléčené bevacizumabem, ve výkonosteném stavu 0-1 dle ECOG. Léčba olaparibem je hrazená do progresse onemocnění nebo do neakceptovatelné toxicity. U pacientek s přetrvávající kompletní remisí je úhrada navíc omezená vyčerpáním 2 let léčby. Po dvou letech mohou v léčbě pokračovat pouze pacientky s reziduálním onemocněním (přetrvávající parciální remisí).

	dávka (mg)	den aplikace	opakování cyklu
--	------------	--------------	-----------------



Masarykův onkologický ústav

Standard

Sekce:  
**NLPP**

PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA:

**Karcinom vaječníku a vejcovodu**

Strana  
procedury:  
14/24

Lynparza tbl.

300

2× denně  
max. 2 roky nebo  
kontinuálně do progresu při  
přetrvávající částečné  
léčebné odpovědi

Vypracoval: MUDr. Mária Zvaríková  
Platnost od: 16. 1. 2016  
Datum aktualizace: 26. 4. 2024  
Aktualizaci provedl: MUDr. Mária Zvaríková

Schválil:  
prim. MUDr. Josef Chovanec, Ph.D.  
vedoucí odborného léčebného týmu

Pořadové číslo:  
**NLPP 5.5.**

Lynparza v kombinaci s bevacizumabem je indikována pro:

udržovací léčbu pacientek s pokročilým high-grade epiteliálním karcinomem vaječnicků, vejcovodu nebo primárním peritoneálním karcinomem (FIGO III a IV), které dosáhly odpovědi (úplnou nebo částečnou) po dokončení první linie chemoterapie na bázi platiny, a které mají potvrzený deficit homologní rekombinace (HRD) definovaný buď mutací BRCA 1, BRCA 2 a/nebo genomovou nestabilitou.

	dávka (mg)	den aplikace	opakování cyklu
Lynparza	300		2× denně kontinuálně do PD nebo 2 roky
Bevacizumab*	15 mg/kg		à 3 týdny po dobu 15 měsíců

Dle aktuálních ESMO guidelines je doporučeno testování genomické nestability (HRD), neboť pomocí tohoto testu lze identifikovat podskupinu pacientek, které mají nemutovaný typ genu BRCA, avšak mohou mít prospěch z léčby inhibitorem PARP. Nemocné s pozitivitou HRD a objektivní odpovědí na prvoliniovou chemoterapii na bázi platiny s bevacizumabem nebo bez něj by měly podstoupit udržovací léčbu inhibitorem PARP, a to buď olaparibem v kombinaci s bevacizumabem (pokud byl podáván zároveň s chemoterapií v 1. linii) nebo niraparibem v monoterapii.

**\* V současnosti v ČR není k dispozici běžně dostupný, ze zdravotního pojištění hrazený, validovaný test pro stanovení HRD**

**V ČR není bevacizumab v dávce 15 mg/kg v kombinaci s olaparibem ( studie PAOLA-1) v této indikaci hrazený ze zdravotního pojištění, v případě indikace je nutné schválení zdravotní pojišťovnou**

#### Maintenace terapie Niraparibem

přípravek Zejula je indikován bez ohledu na mutační statut (tzn. i u gBRCA nebo sBRCA negativních pacientek):

monoterapie k udržovací léčbě dospělých pacientek s pokročilým high grade serózním či endometroidním epiteliálním karcinomem vaječnicků (stadia FIGO III a IV), vejcovodů nebo primárním karcinomem peritonea, které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) po dokončení první linie chemoterapie založené na platině. Jedná se o pacientky nepředléčené bevacizumabem ve výkonnostním stavu PS 0-1. Udržovací terapie by měla být zahájena do 12 týdnů od poslední aplikace chemoterapie. Terapie je hrazena do progresu onemocnění nebo neakceptovatelné toxicity a maximální délka terapie jsou 3 roky (36 měsíců).

	dávka (mg)	den aplikace	opakování cyklu
Zejula cps.	200 nebo 300 mg 300 mg (u pacientek s hmotností ≥ 77 kg a výchozím počtem trombocytů ≥ 150 000/μl)		1× denně kontinuálně 3 roky nebo do progresu

Jako monoterapie u pacientek s rekurentním na léčbu platinou senzitivním high grade serózním epiteliálním karcinomem vaječnicků, vejcovodů nebo primárním karcinomem peritonea, které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině

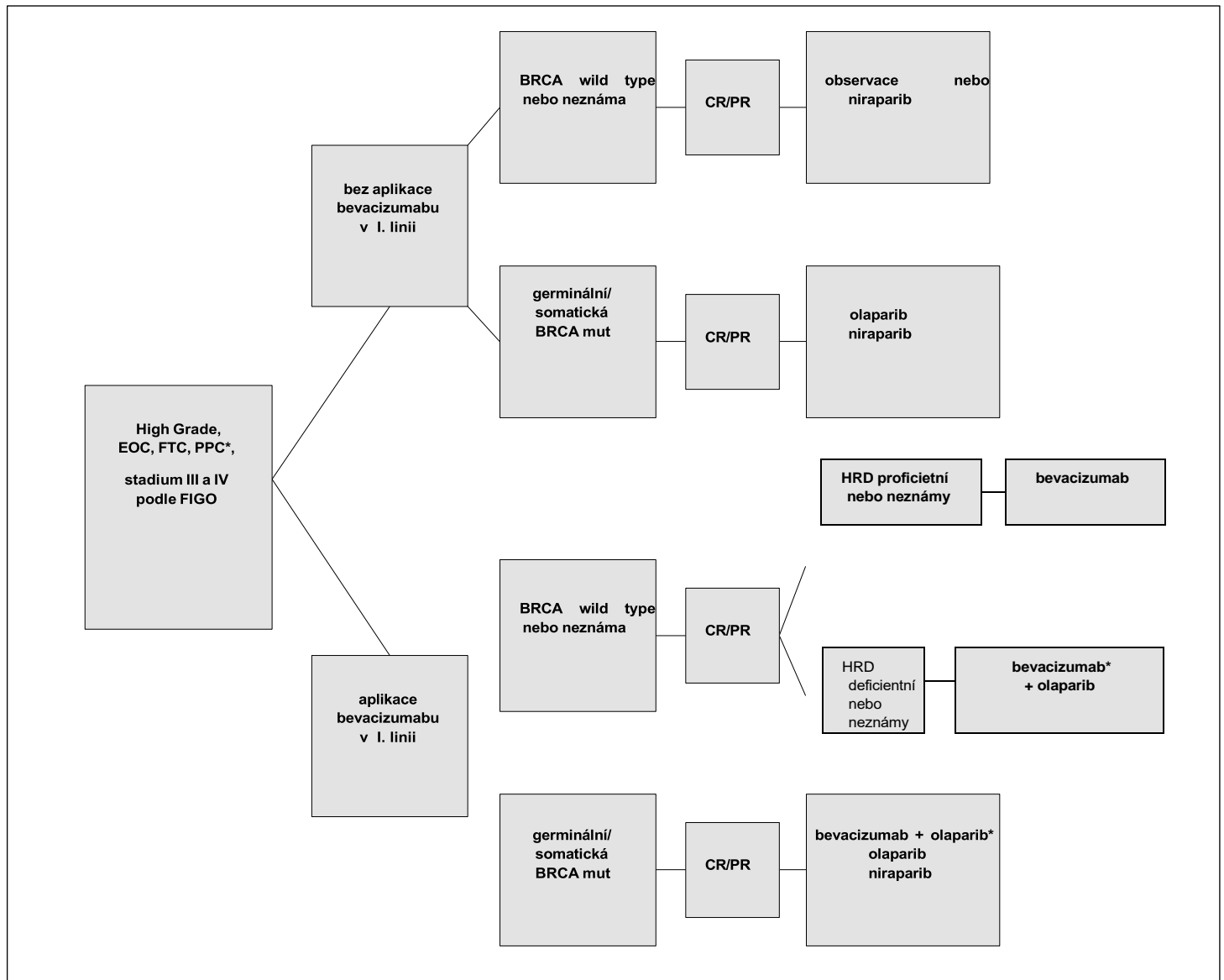
*Finální analýza dat registrační studie NOVA však neuvádí benefit OS ve skupině pacientek bez defektu homologní rekombinace ( resp. bez mutací genů BRCA 1 a BRCA 2) Na základě těchto dat doporučila FDA stáhnout indikaci pro wtBRCA pacientky. V evropské registraci a SPC však tato indikace zůstává. Udržovací léčbu Niraparibem v této indikaci u wtBRCA pacientek je tak třeba volit s ohledem na očekávaný benefit a případné schválení úhrady.*

	dávka (mg)	den aplikace	opakování cyklu
Zejala cps.	200 nebo 300 mg 300 mg (u pacientek s hmotností ≥ 77 kg a výchozím počtem trombocytů ≥ 150 000/μl)		1× denně kontinuálně do progrese

V ČR není niraparib v této indikaci hrazený ze zdravotního pojištění, v případě indikace je nutné schválení zdravotní pojišťovnou.

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

### Rozhodovací algoritmus o volbě udržovací léčby u HG karcinomu ovária





### Režim 3. a další linie

Je léčbou paliativní, možno použít kterýkoliv režim II. linie, pokud nebyl použit dříve, připouští-li to stav pacientky. Má cíl prodloužení a zvláště pak zlepšení kvality života pacientky. Důraz je kladen na minimální toxicitu chemoterapie, s výhodou jsou užívána cytostatika v monoterapii.

### Regionální chemoterapie

V rámci primární terapie se v MOÚ nepoužívá. Při paliativní léčbě recidivy onemocnění k zabránění tvorby ascitu se využívá aplikace DDP intraperitoneálně a u paliativní léčby pleurálního výpotku aplikace bleomycinu intrapleurálně.

### Ostatní epitelální ovariální ZN

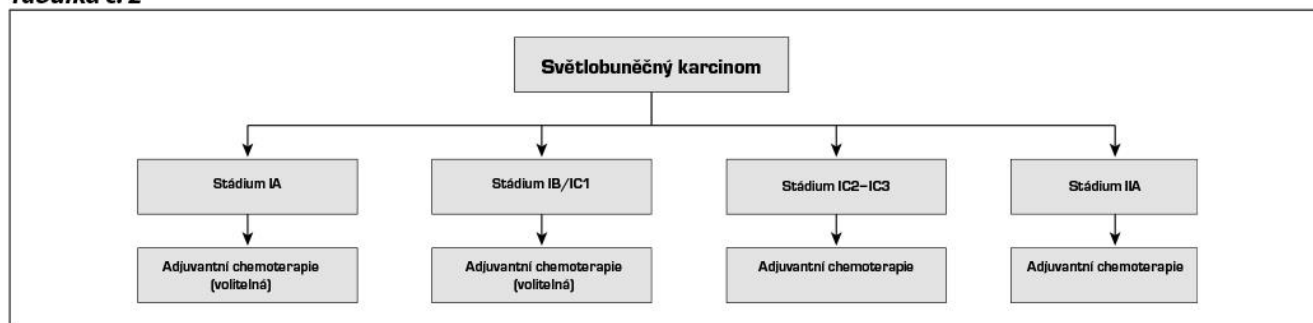
#### Chemoterapie jako součást primární léčby

Po chirurgické léčbě neepitelálních ovariálních ZN nutno považovat primární chemoterapii za kurativní

#### Clear cell karcinomy ovaria

Po kompletním chirurgickém stagingu či radikální operaci je další terapie shodná s high grade epitelálními karcinomy

Tabulka č. 2



ovaria.

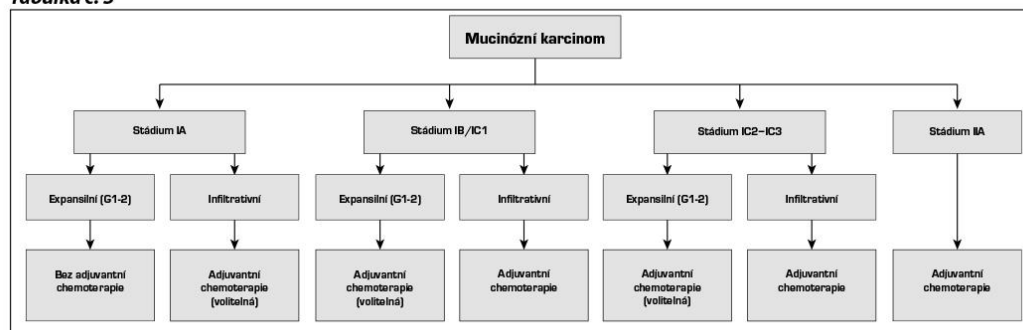
#### Karcinosarkom (Maligní smíšený Mulleriánský tumor)

Po kompletním chirurgickém stagingu či radikální operaci je další terapie shodná s high grade epitelálními karcinomy ovaria. Dále lze použít chemoterapeutické režimy: DDP/IFO, CBDCA/IFO, IFO/paklitaxel

#### Mucinózní karcinom

U tohoto karcinomu by mělo být v rámci stagingových vyšetření provedeno došetření GIT-u (GFS, koloskopie) a stanovení hladiny CEA. U této histologie jde kromě chemoterapie platinový derivát / taxán zvažít i chemoterapii režimem FOLFOX nebo XELOX.

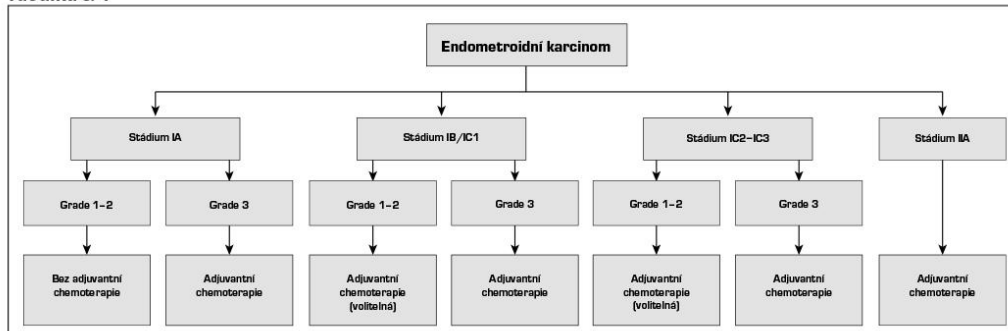
Tabulka č. 3



### Low grade serózní /endometroidní karcinom

U této histologie lze kromě chemoterapie, která je shodná s režimy používanými u high grade ovariálních karcinomů, zvážit v případě low grade karcinomů i hormonoterapii – inhibitory aromatázy (anastrozol, letrozol, exemestan), leuprolid acetát či tamoxifen. Pro pacientky s recidivujícím progredujícím low grade serózním karcinomem je po selhání chemoterapie na bázi platiny účinný MEK inhibitor Trametinib (v dávce 2 mg p.o./24 hod.) V ČR nemá t.č. úhradu

Tabulka č. 4

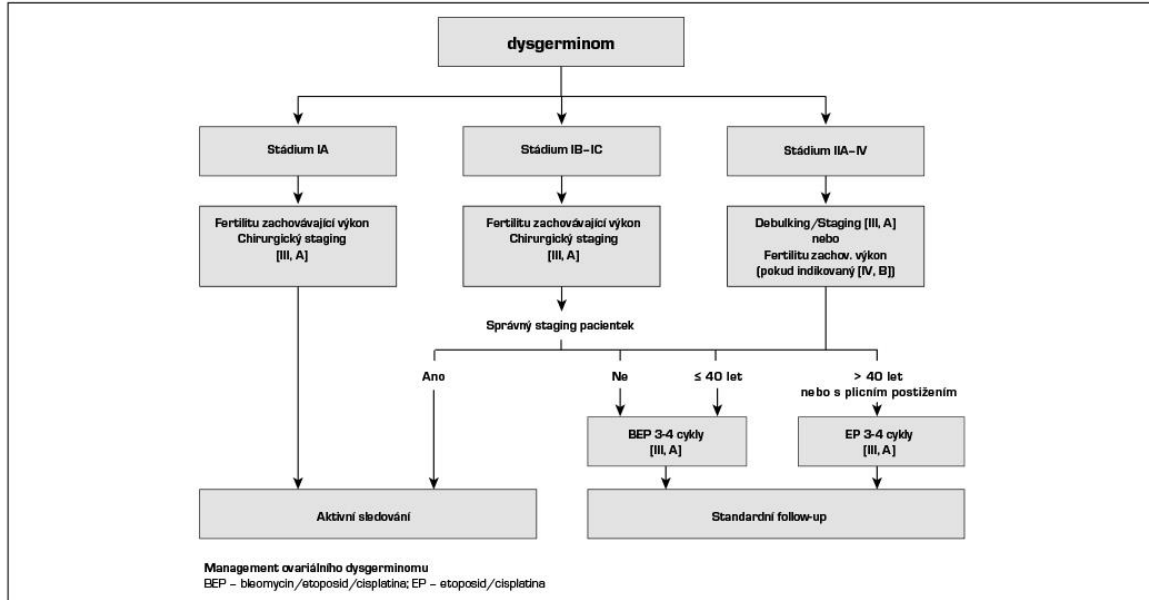


### Neepiteliální ovariální ZN

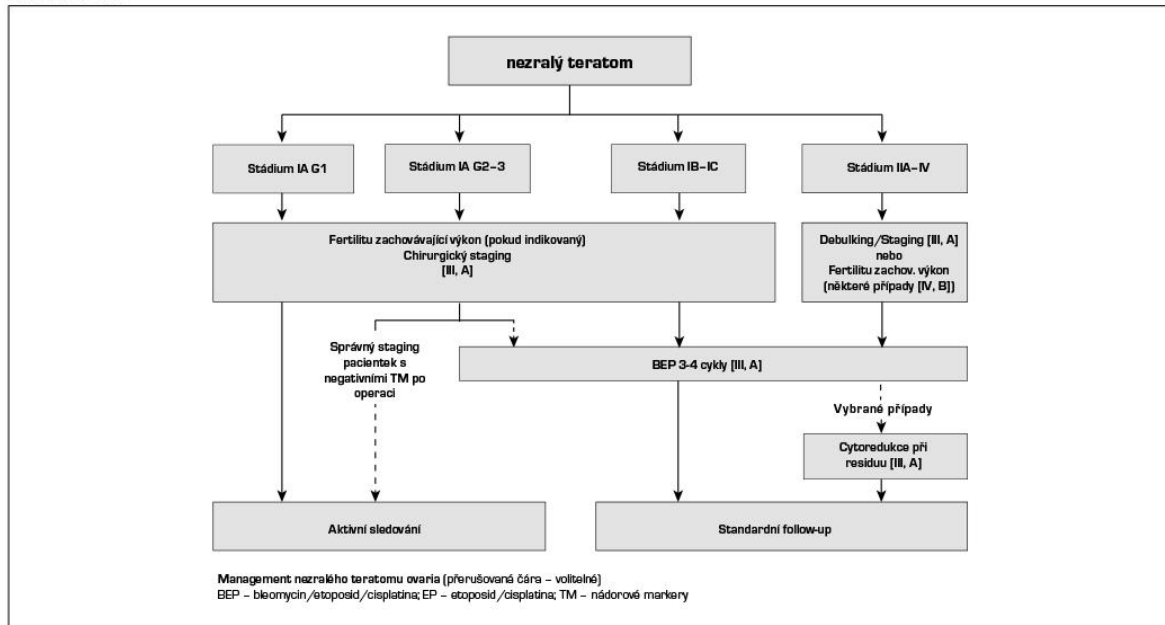
#### Germinální ZN

*Management terapie dysgerminomu a nezralého teratomu*

Tabulka č. 5



Tabulka č. 6



**Standardní adjuvantní terapie**

	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	den aplikace	opakování cyklu
<b>BEP (cisplatinu, etoposid, bleomycin)</b>			
DDP	20	1.–5.	
etoposid	100	1.–5.	
bleomycin	30 mg	2., 9., 16. nebo 1., 8., 15.	à 3 týdny
<b>EP (etoposid, cisplatinu)</b>			
DDP	20	1.–5.	
etoposid	100	1.–5.	à 3 týdny
<b>CE (etoposid, karboplatinu)</b>			
etoposid	120	1.–3.	
CBDCA	400	1.	à 4 týdny

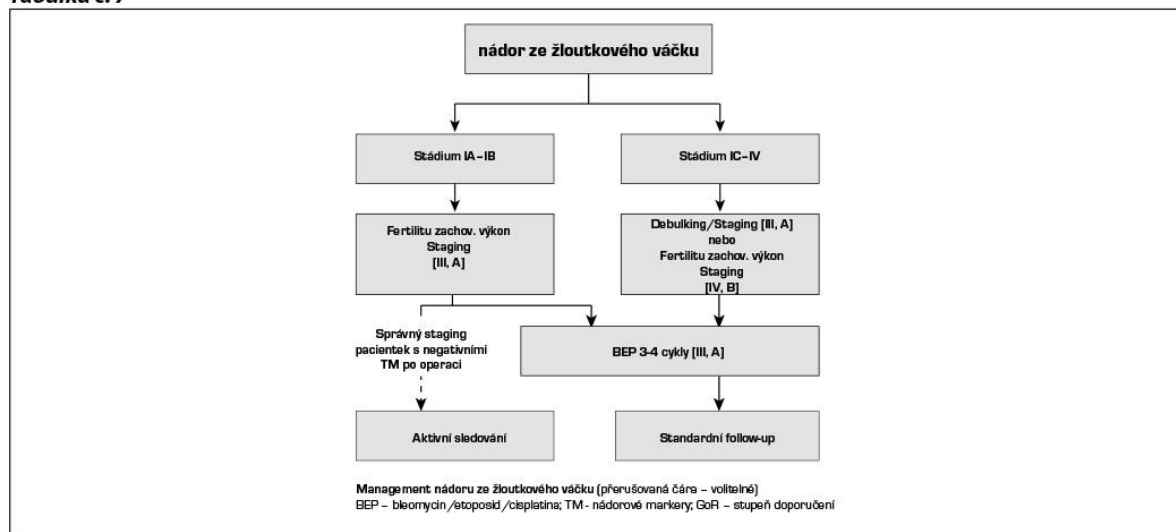
Adjuvantní chemoterapie ve stádiu IA grade 2 a 3 a ve stádiu IB a IC zůstává kontroverzní

**Management tumoru ze žloutkového vřáku**

U yolk sac tumorů ve stádiu IA - IB lze zvážít aktivní sledování v případě kompletního stagingu a při negativních pooperačních TM (AFP), ale tento přístup není univerzálně akceptovaný a je nutné ho diskutovat s pacientkou

Nejčastěji používanou kombinovanou chemoterapií u germinálních tumorů je 5 denní BEP.

**Tabulka č. 7**



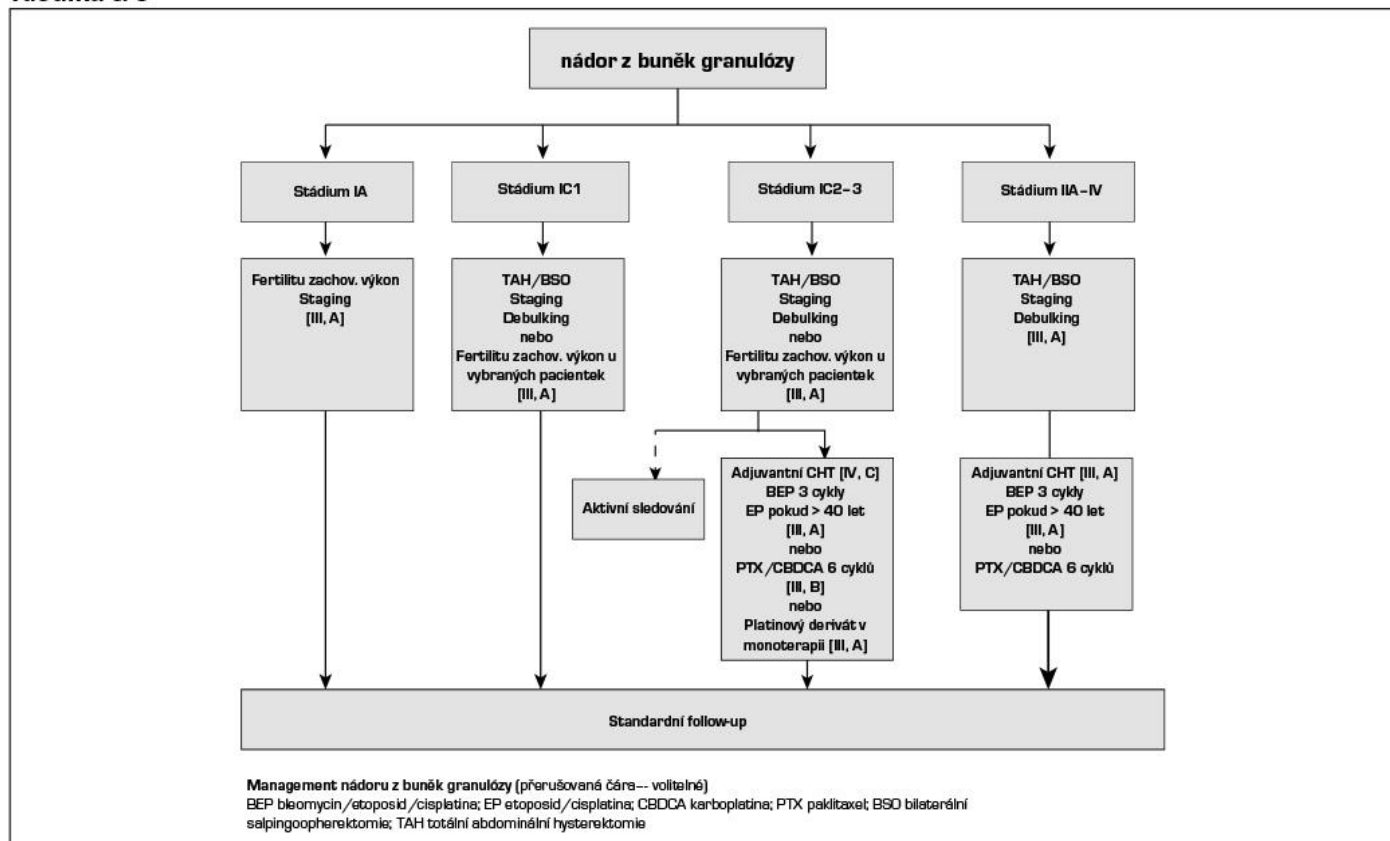
Neexistuje standardní doporučení pro rekurentní onemocnění, zejména „salvage“ terapii. Lze zvážít léčbu jako u testikulárních a/nebo extragonadálních germinativních nádorů (režimy na bázi cisplatinu, ifosfamid, paklitaxelu: VeIP (vinblastin, IFO, DDP), TIP (paklitaxel, IFO, DDP), VAC (vinkristin, daktinomycin,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

**Nádory ze zárodečných pruhů a stromatu gonád**

**Management granulosa cell tumorů**

Chirurgická léčba je vždy základní léčebnou modalitou. Slouží ke stanovení diagnózy, biologické povahy nádoru, stagingu a je rozhodujícím léčebným výkonem. Rozsah chirurgického výkonu se v zásadě neliší od epitelálních ovariálních tumorů.

Tabulka č. 8

**Nejčastěji používané režimy:**

A/ **BEP** (cisplatina, etoposid, bleomycin), **EP** (cisplatina, etoposid) – nejčastěji používaný režim

B/ **Paklitaxel/platinový derivát**

C/ **CAP** (cyklofosamid, doxorubicin, cisplatina) nebo platinový derivát v monoterapii

Bleomycin by neměl být aplikovaný u pacientek starších 40 let nebo u těch, které mají již existující plicní onemocnění.

A/ **BEP** (Interval 21-24 dní) cisplatina 20 mg/m i.v. D1-5 etoposid 100 mg /m<sup>2</sup> D1-5 bleomycin 15 IU i.v. D1-3

B/ **BEP** (modifikovaný) cisplatina 20 mg/m i.v. D1-5 etoposid 100 mg /m<sup>2</sup> D1-5 bleomycin 30 IU i.v. D1, D8, D15

C/ **Paklitaxel/platinový derivát**

**Další alternativní režimy:**

BIP (cisplatina, ifosfamid, bleomycin)

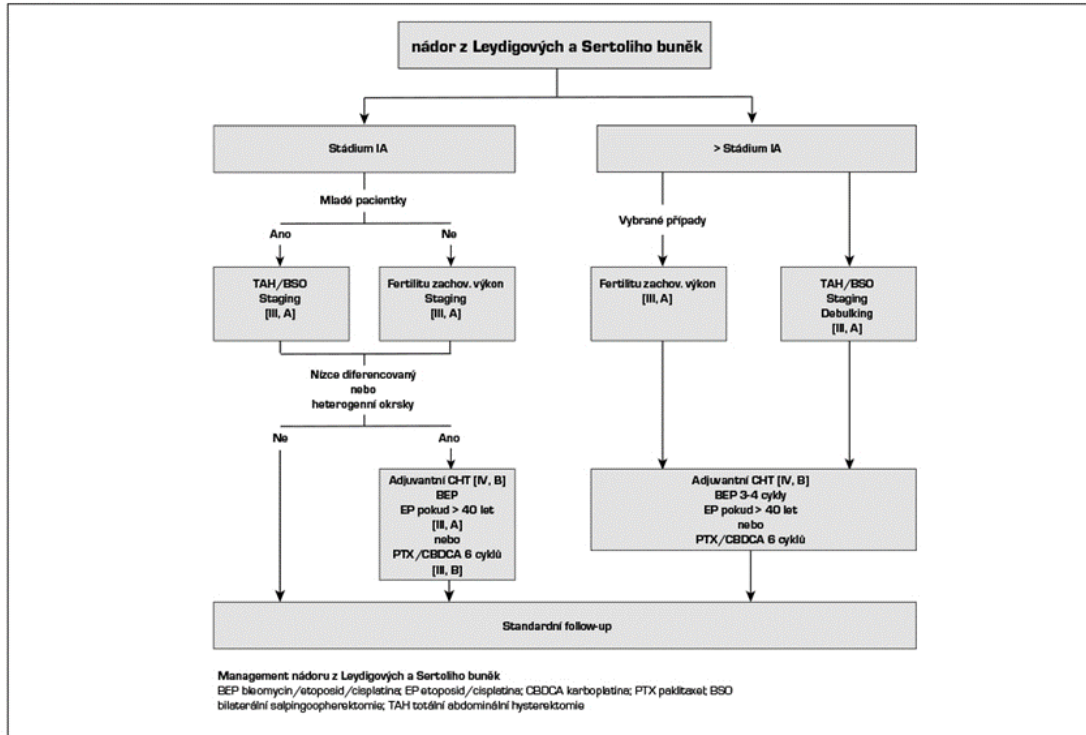
paklitaxel / IFO, paklitaxel / gemcitabin

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*

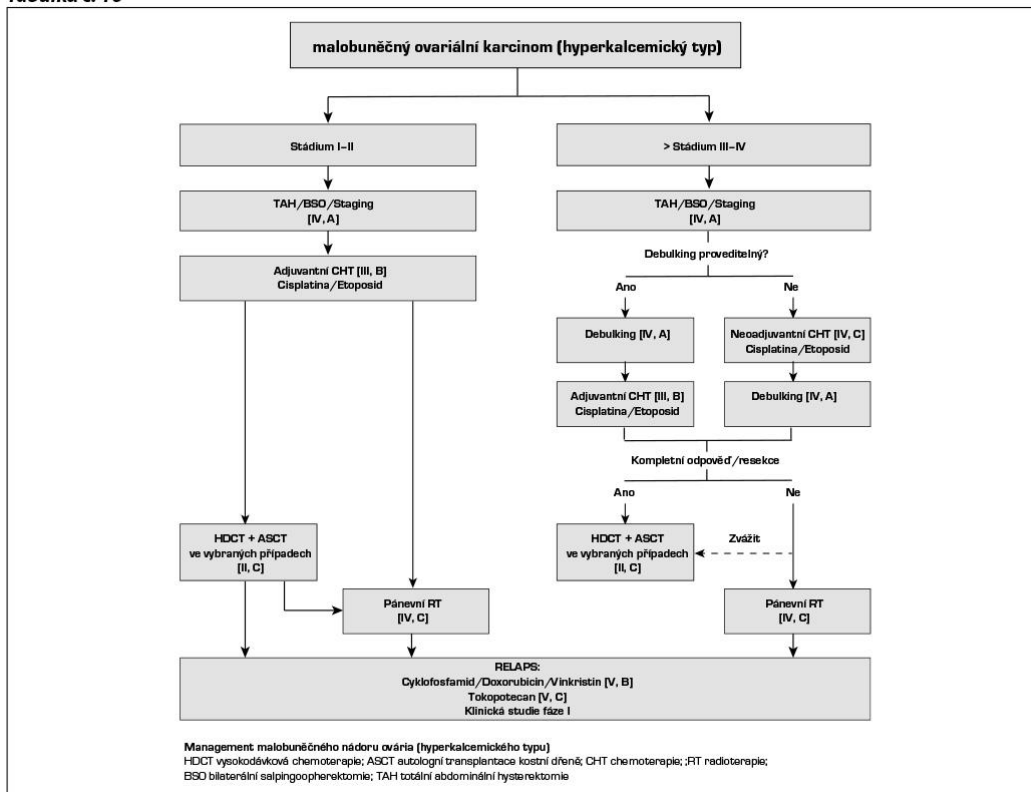
Management tumorů ovaria Leydigových a Sertoliho buněk

Tabulka č. 9



Management malobuněčného karcinomu ovaria hyperkalcemického typu

Tabulka č. 10



U pacientek, které dosáhly CR po operaci a/nebo chemoterapii je autologní transplantace podpořená high dose chemoterapií spojená s lepším přežíváním. Režimy používané u relabujícího onemocnění zahrnují cyclofosamid/doxorubicin/vincristin a jsou také studie, které potvrdili aktivitu CBDCA, paklitaxelu a topotecanu.

Jedná se o raritní diagnózu, aktuálně se v rámci terapie používají i PD-L1 inhibitory v kombinaci s chemoterapií.

## 10 Doporučení sledování:

- kontrola za měsíc po skončené léčbě;
- další kontroly po třech měsících do konce 2. roku od ukončení léčby v 3. - 5. roku sledování po 6 měsících;
- dále kontroly 1x ročně.

## Prováděná vyšetření:

- komplexní gynekologické vyšetření + sonografie malé pánve;
- neexistuje konsenzus stran odebrání TM – na základě našich zkušeností odebíráme po 3-6 měsících od ukončení léčby ty, které byly dříve zvýšené;
- základní laboratorní vyšetření;
- další vyšetření podle klinické potřeby pouze při podezření na recidivu tumoru. (sono břicha, CT, rektoskopie, cystoskopie atd.)

Intenzivní dispenzarizace je indikována u pacientek po konzervativní operaci či bez adjuvantní chemoterapie

restagingová vyšetření vhodné provádět v 1-2letých intervalech v závislosti od ukončení onkologické léčby a klinickém nálezu.

## 11 Stanovení odpovědné osoby za sledování:

Dispenzarizace pacientek je vedená lékařem onkogynekologické ambulance nebo klinickým onkologem.

## 12 Literatura:

(včetně citace doporučení odborné společnosti)

ÚZIS ČR, NOR ČR 2015, Novotvary 2016 ČR, Cancer incidence 2016 in the Czech Republic: s. 131-138.

TNM klasifikace zhoubných nádorů. 8. vydání, 2018.

[www.esgo.org](http://www.esgo.org)

Klener P. jr., Klener P.: Principy protinádorové léčby, Praha, Galén, 2015.

Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění. ČOS ČLS JEP platnost od 1. 3. 2016

[www.linkos.cz](http://www.linkos.cz)

[www.nccn.org](http://www.nccn.org)

Burger RA et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. N Engl J Med 2011; 365: 2473-83.

Peren TJ et al. Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. N Engl J Med 2011; 365: 2484-96.

Aghajanian C, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebocontrolled 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).

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.

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.

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.

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.

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.

Rose PG. Gemcitabine reverses platinum resistance in platinum-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:18-22.

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.

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

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.

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.

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.

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.

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.

Modrá kniha České onkologické společnosti. Vydal MOÚ, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, [www.mou.cz](http://www.mou.cz).