

## **Guideline gynekologických zhoubných nádorů: Standard – Komplexní léčba ovariálních epiteliálních zhoubných nádorů**

**Zikán M.<sup>1</sup>, Cibula D.<sup>1</sup>, Fischerová D.<sup>1</sup>, Robová H.<sup>2</sup>, Špaček J.<sup>3</sup>, Bartoš P.<sup>4</sup>, Rob L.<sup>2</sup>, Soumarová R.<sup>5</sup>, Kubecová M.<sup>6</sup>, Melichar B.<sup>7</sup>, Svoboda T.<sup>8</sup>**

<sup>1</sup>Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK Praha a VFN, přednosta prof. MUDr. Alois Martan, DrSc.

<sup>2</sup>Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK Praha a FN v Motole, přednosta prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc.

<sup>3</sup>Gynekologicko-porodnická klinika LF UK a FN Hradec Králové, přednosta doc. MUDr. Jiří Špaček, CSc.

<sup>4</sup>Gynekologicko-porodnické oddělení Nemocnice Nový Jičín a.s., primář MUDr. Pavel Bartoš, Ph.D., MMED

<sup>5</sup>Oddělení radioterapie a onkologie Nemocnice Nový Jičín a.s., primář doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA

<sup>6</sup>Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF UK Praha a FNKV, přednostka doc. MUDr. Martina Kubecová, Ph.D.

<sup>7</sup>Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.

<sup>8</sup>Onkologické a radioterapeutické oddělení LF UK a FN Plzeň, přednosta prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D

### **Kontaktní adresa**

doc. MUDr. Michal Zikán, Ph.D.

Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN

Apolinářská 18

128 00 Praha 2

tel. 224 967 451

e-mail: [michal.zikan@lf1.cuni.cz](mailto:michal.zikan@lf1.cuni.cz)

## **Strukturovaný souhrn**

**Cíl studie:** Vypracování doporučeného postupu (guideline) pro primární a sekundární léčbu epiteliálních zhoubných nádorů ovarií.

**Typ studie:** souhrnný přehled literatury, konsensus předkladatel versus oponenti.

**Metodika:** Proveden literární rozbor, analýza statistických údajů z České republiky a předkladatelem vypracován návrh, který byl oponován skupinou expertů. Výsledná předloha je konsensus vzniklý hlasováním expertní skupiny.

**Výsledky:** V diagnostickém i terapeutickém algoritmu je zdůrazněn význam komplexního léčebného přístupu. V předoperační rozvaze je zdůrazněn význam kvalitně provedeného ultrasonografického vyšetření. Rozsah chirurgické intervence vychází z peroperační histologie, která by měla být dostupná na všech pracovištích řešících suspektní ovariální nádory. V terapeutickém algoritmu časných stadií lze provést konzervativní, fertilitu zachovávající operaci. Standardním postupem je vždy snaha o dosažení kompletní cytoredukce, včetně systematické lymfadenektomie. Definována je role neoadjuvantní chemoterapie s následnou druhou operací, kterou je vhodné provést po 3, maximálně 4, cyklech chemoterapie. Definována jsou kritéria adekvátnosti chirurgické léčby, indikace a schémata pro adjuvantní cytostatickou léčbu a indikace a schémata pro sekundární léčbu.

**Závěr:** Guidelines pro léčbu zhoubných epiteliálních nádorů ovarií by měly být vodítkem základní péče pro kliniky a ostatní subjekty, které vstupují do procesu zdravotní péče o zhoubné nádory ovária. Guidelines se zabývají jednotlivými kroky od diagnostiky přes léčbu po dispenzarizaci. Jedná se o konsensus mezi předkladatelem a oponenty. O zásadních bodech tohoto doporučení bylo hlasováno.

**Klíčová slova:** karcinom ovaria, guidelines, chemoterapie, chirurgická léčba, dispenzarizace.

## **Structured Abstract**

**Objective:** To present guidelines for primary and secondary treatment of epithelial ovarian cancer.

**Design:** Review, consensus between proposers and opponents.

**Method:** A retrospective review of literature, analysis of Czech statistics and consensus between proposers and opponents.

**Results:** We underline importance of comprehensive approach in therapy of epithelial ovarian cancer. We point out the importance of expert ultrasonography in diagnostic algorithm. Extension of surgery is based on frozen section results - all institutions performing surgery for suspicious ovarian masses must have possibility to perform peroperative histopathological examination. Conservative fertility-sparing surgery may be done in selected early stage patients with fertility desire. Radical surgery aiming in maximal debulking including resection on all disease sites and lymphadenectomy in indicated patients represent current standart of treatment. We define the role of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery. We define parameters for adequate surgical staging, indications and composition for adjuvant and second-line chemotherapy.

**Conclusion:** These guidelines for treatment of epithelial ovarian cancer should be used by clinicians and other health professionals, who take care of epithelial ovarian cancer patients, as recommendation for standard management f patients. Guidelines include all parts of process from diagnosis to follow up. All conclusions of these guidelines have arisen from a voting of proposers and opponents.

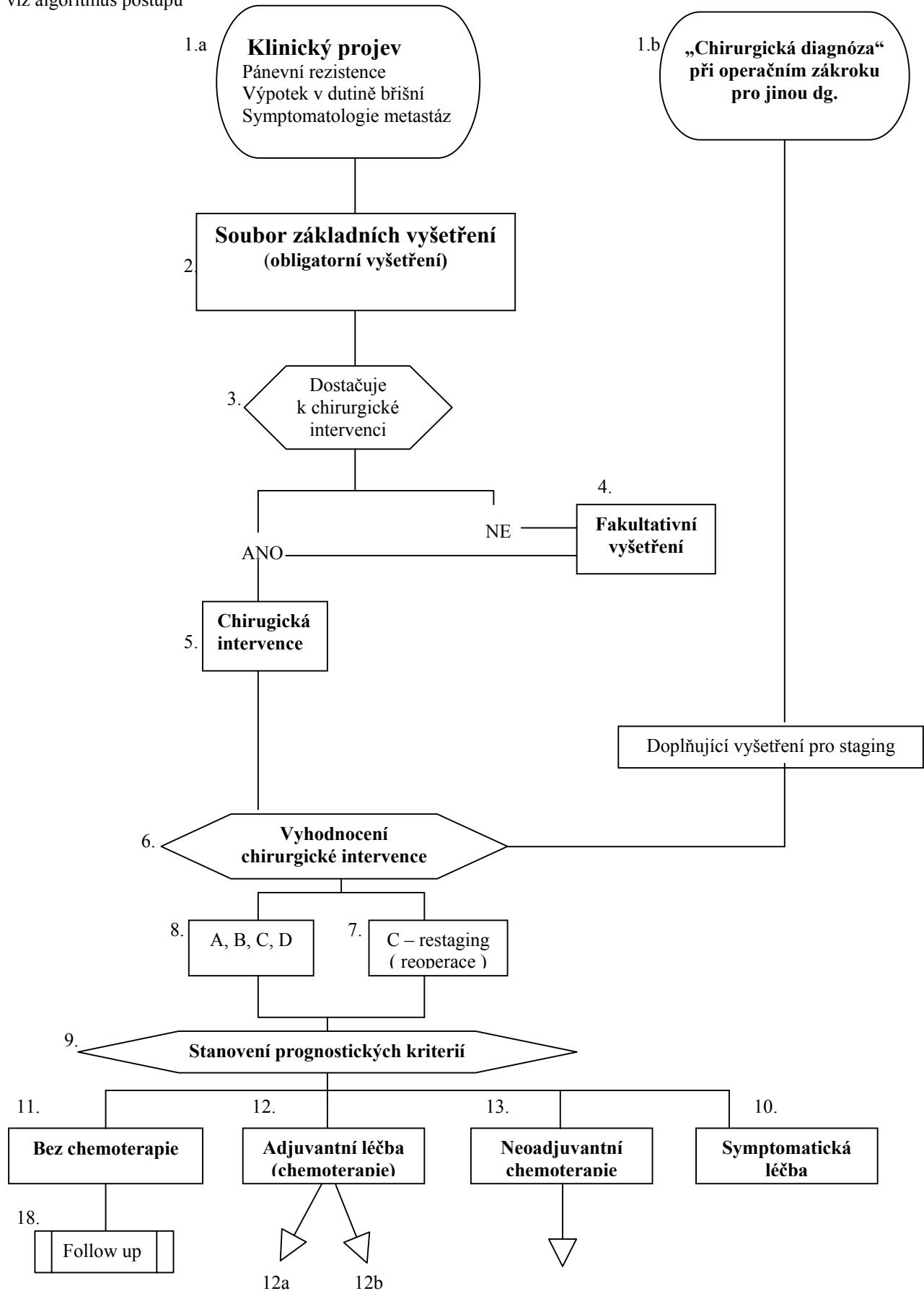
**Key words:** Epithelial ovarian cancer, guidelines, chemotherapy, surgery, follow-up.

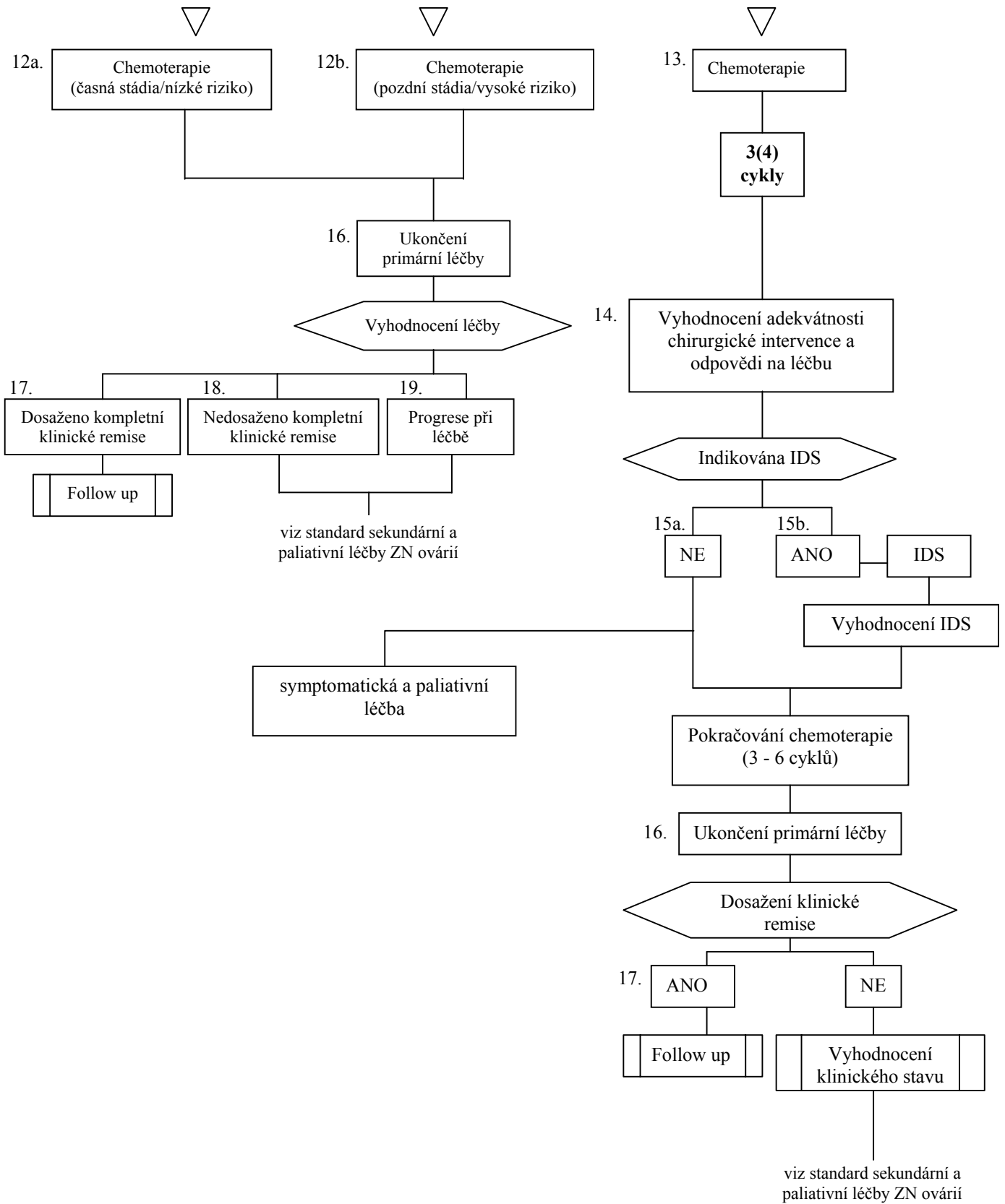
## Úvod

V listopadu 2012 se z podnětu Onkogynekologické sekce ČGPS JEP konalo setkání odborníků zabývajících se léčbou zhoubných nádorů vaječníků. Účastnili se zástupci Onkogynekologické sekce ČGPS JEP a Onkologické společnosti ČLS JEP. Cílem byla aktualizace standardů pro léčbu epiteliálních zhoubných nádorů vaječníků. Jednání probíhala formou oponentury předloženého návrhu a každý sporný bod byl řešen hlasováním, po kterém bylo dosaženo konsenzu. Takto vytvořený konsenzus byl následně základem k vypracování standardu léčby. Tento standard by měl být vodítkem základní péče pro kliniky, pojišťovny a ostatní subjekty vstupující do procesu zdravotní léčby daného onemocnění. Snahou autora, spoluautorů i oponentů bylo předložit standard tak, aby odpovídal současnému poznání a byl srovnatelný s návrhy standardů v zemích EU. Při jeho tvorbě se vycházelo z osnovy standardů.

# Proces standardu primární léčby

viz algoritmus postupu





## **Výklad procesu**

### **1. Klinický projev**

Časná diagnostika ovariálního karcinomu je vzhledem k asymptomatickému průběhu počátku onemocnění velice obtížná a do dnešní doby nemáme k dispozici vhodnou screeningovou metodu. 75% žen je diagnostikováno ve III. a IV. stádiu dle FIGO klasifikace, tj. ve stavu, kdy se nádor šíří mimo oblast malé pánve. Důvodem vyhledání lékařské péče bývá symptomatologie diseminovaného procesu – výpotek v dutině břišní, gastrointestinální obtíže, nebo méně často zjištění bezpříznakové pánevní rezistence při gynekologickém nebo ultrazvukovém vyšetření. Výjimečně je tento nádor diagnostikován při chirurgickém zákroku, který je indikován z jiné příčiny viz. diagram 1b.

Suspektní nález dle UZ (vodítka pro hodnocení ultrazvukového nálezu na adnexech viz Fischerová D., Zikán M. et al. Racionální předoperační diagnostika benigních a maligních ovariálních nádorů. Česká gynekologie, 2012, 77, č. 4, s. 272-287.) by měl být signálem pro odeslání ženy s pánevní rezistencí do onkogynekologického centra ještě před chirurgickou intervencí.

### **2. Soubor základních vyšetření – obligatorní – při podezření na ovariální epiteliální zhoubný nádor**

Soubor základních vyšetření byl rozdělen na vyšetření, která považujeme za obligatorní a měla by být nepodkročitelným minimem, a na vyšetření fakultativní.

#### **Obligatorní vyšetření**

- anamnéza
- fyzikální + komplexní gynekologické vyšetření, včetně vyšetření per rektum + onkologická cytologie
- základní hematologické vyšetření (krevní obraz)
- biochemie s jaterními testy a ledvinnými funkcemi
- KS, HbsAg, (HIV), při elevaci jaterních testů anti HCV

- CA 125; u žen do 20 let a/nebo při atypické morfologii nádoru dle UZ s charakteristickými rysy pro neepiteliální ovariální nádor - CEA, hCG, AFP, LDH
- RTG – zadopřední snímek plic
- expertní ultrasonografické vyšetření
- komplexní předoperační interní vyšetření a vyšetření anesteziologem

### **3. Vyhodnocení základních – obligatorních vyšetření jejich dostatečnosti k chirurgické intervenci**

V algoritmu postupu by měl onkogynekologický tým po obligatorních vyšetřeních stanovit další postup. Nejsou-li obligatorní vyšetření dostatečná k chirurgické intervenci a stanovení dalšího postupu lze doplnit dosavadní vyšetření o vyšetření fakultativní viz bod 4.

### **4. Fakultativní vyšetření**

V případě, že soubor základních obligatorních vyšetření je nedostatečný, doplňujeme - dle klinického stavu pacientky a dle indikace - vyšetření ze souboru fakultativních vyšetření. Fakultativní vyšetření jsou indikována, pokud jejich výsledky ovlivní volbu a rozsah léčebného postupu.

#### **Fakultativní vyšetření**

- CT malé pánve, břicha, hrudníku, event.NMR
- cystoskopie, případně intravenózní vylučovací urografie /IVU/
- rektoskopie, event. irigografie
- kolonoskopie, gastroskopie
- jiná konsiliární vyšetření dle přidružených onemocnění
- CA 19-9, inhibin, HE 4 (s hodnocením ROMA indexu) v případě nejasného původu resistance
- PET/CT (v primární rozvaze vyšetření indikováno zcela výjimečně, jeho přínos spíše v rozvaze léčby recidiv)



- event. další vyšetření dle indikace

## **5. Chirurgická intervence**

### **Stanovení diagnózy standardně**

- laparotomicky - histopatologickým vyšetřením, alternativou v onkogynekologickém centru je open laparoskopie či tru-cut biopsie pod UZ či CT kontrolou
- klinicky nejasný nález je třeba ověřit vždy peroperační biopsií, na jejímž základě je rozhodnuto o radikalitě léčby
- ve výjimečných případech na podkladě klinického nálezu a pozitivní cytologie punktátu (ascites nebo hydrothorax)

### ***Standardní primární chirurgická léčba pro epitelální zhoubné nádory vaječníku***

#### **Časná stádia (IA-IIIC)**

Cílem operace je provést kompletní (adekvátní, optimální) chirurgický staging.

Součástí výkonu je:

- dolní střední laparotomie s rozšířením nad pupek
- laváž nebo odběr ascitu, brániční stěry, biopsie všech suspektních míst, cílené biopsie
- prostá hysterektomie
- bilaterální salpingoooforektomie
- omentektomie
- appendektomie
- systematická pánevní a paraaortální lymfadenektomie

Pozn. 1: systematická pánevní lymfadenektomie (L1 + L2) znamená odstranění tukově-lymfatické tkáně z oblasti externích ilických cév (kaudální hranicí disekce je vena circumflexa ilium profunda), společných ilických cév (kraniální hranicí je bifurkace aorty), obturatorní fossy a presakrální.

Systematická paraaortální lymfadenektomie (L3+L4) znamená odstranění tukově-lymfatické tkáně z oblasti parakavální, prekavální, preaortální, interaortokavální a paraaortální – kaudální hranicí je bifurkace aorty, kraniální hranicí je odstup renálních cév.

Pozn. 2: V akreditovaných onkogynekologických centrech se zkušeností v pokročilé laparoskopii může být u časných stádií (T1a, T1b) zvažován laparoskopický staging za podmínky zachování adekvátního rozsahu operace.

### **konzervativní(fertilitu zachovávající) operace**

Cílem operace je zachovat fertilitu (optimálně jeden vaječník a dělohu, případně pouze dělohu) za podmínky jinak kompletního chirurgického stagingu. Resekce ani biopsie makroskopicky a ultrazvukově nesuspektního druhostranného ovaria při konzervativní operaci není indikována.

Konzervativní operaci je u epiteliálních ZN možné nabídnout pacientkám:

- ve stadiu T1a; G1(2); histotyp endometroidní, serózní a mucinózní (event. T1b – zachování dělohy)
- za podmínky provedení kompletního chirurgického stagingu
- u endometroidního histotypu nutná histologická verifikace endometria (hysteroskopie s biopsií)

Pacientka musí být poučena o vyšším riziku recidivy onemocnění.

### **Pokročilá stádia (IIIA-IV)**

Cílem operace je odstranit veškerý viditelný nádor z dutiny břišní, tedy dosáhnout optimálního (nulového) rezidua nádoru.

Součástí výkonu je:

- dolní střední laparotomie s rozšířením nad pupek
- laváž nebo odběr ascitu
- hysterektomie
- bilaterální salpingoooforektomie
- totální (infra + suprakolická) omentektomie
- appendektomie
- resekcí výkon v dalších oblastech dle peroperačního nálezu (např. peritonektomie, resekce rektosigmatu při jeho postižení, stripping a resekce bránice, splenektomie, resekce jater, cholecystektomie a další)
- systematická pánevní a paraaortální lymfadenektomie v případě dosažení nulového nádorového rezidua v dutině břišní, nebo při přítomnosti bulky uzlin
- inguinální lymfadenektomie / extirpace bulky uzlin při předoperačním zobrazení postižených uzlin v tříslech

### **6. Vyhodnocení chirurgické intervence**

Stanovení rozsahu onemocnění v dutině břišní je založeno na chirurgické exploraci (laparotomie nebo „open“ laparoskopie). Klinická a zobrazovací vyšetření mohou dále ovlivnit definitivní staging.

V chirurgickém stagingu je pro kategorii N0 třeba deseti negativních uzlin jako minimálního počtu. Za systematickou lymfadenektomií pelvickou je považován zisk minimálně 15 uzlin, za systematickou

lymfadenektomii paraaortální je považován zisk minimálně 10 uzlin. Menší počty odpovídají samplingu. Za regionální lymfatické uzliny považujeme pánevní – společné ilické, zevní ilické, inguinální, obturátorové a paraaortální (L1-L4). Nedílnou součástí operačního protokolu musí být popis reziduálního nádoru, jeho topografie a velikost. Cílem operační intervence u pokročilých ovariálních karcinomů je dosažení optimální cytoredukce – tedy nulové makroskopické reziduum v dutině břišní.

### **7. Restaging (reoperace)**

Reoperace - restaging = chirurgická intervence po primárně insuficientní operaci, před zahájením chemoterapie. Jejím cílem je provést kompletní staging a doplnit adekvátní rozsah operace. Tento výkon je indikován při nedodržení základních kritérií pro operaci ZN ovárií, kdy na základě provedené operace není možno určit kompletní staging nebo odpovědně rozhodnout o indikaci chemoterapie, a nebov případě ponechání nádorového rezidua, které je považováno za operabilní v onkogynekologickém centru.

Reoperaci je nutno indikovat s ohledem na celkový stav pacientky a potenciální přínos restagingové operace.

### **8. Vyhodnocení chirurgické intervence podle kritérií uvedených v bodu 6 – A,B,C,D**

Slouží jako jedno z kritérií, která rozhodují o dalším postupu léčby spolu s vyhodnocením kritérií prognostických (viz bod 9). Vyhodnocení chirurgické intervence a adekvátnosti operace vychází ze standardu rozsahu operační léčby uvedeného v bodě 5.

- a) kompletní stagingový výkon u časných stádií
- b) kompletní cytoredukční výkon u pokročilých stádií – dosaženo optimálního (nulového) rezidua
- c) cytoredukční výkon u pokročilých stádií – ponecháno reziduum

d) inadekvátní operace – nesplňuje podmínky kompletního stagingu u časných stádií nebo ponechává reziduum, které je chirurgicky odstranitelné

e) probatorní/diagnostická operace (probatorní laparotomie, open laparoskopie, tru-cut biopsie) – u pacientky v pokročilém stádiu, které neumožňuje dosažení primární optimální cytoredukce

## **9. Stanovení prognostických kritérií**

Na základě operace, operačního protokolu, histopatologického a klinického (věk a celkový stav pacientky) nálezu jsou vyhodnocena prognostická kritéria, která jsou základem pro následnou léčebnou rozvahu.

Základní prognostická kritéria:

- rozsah onemocnění – pTNM klasifikace
- pooperační reziduum
- histopatologický typ
- histopatologický stupeň diferenciaci (grade)
- věk a celkový stav (PS – performance status) pacientky

## **10. Symptomatická léčba**

V případech, kdy stav pacientky kontraindikuje chemoterapii. Jde o poměrně malou skupinu žen. Rozhodnutí musí provést onkogynekologický tým.

## **11. Bez nutnosti podání adjuvantní léčby (chemoterapie)**

- FIGO stádium IA, event. IB (pN0), gr. 1 - lze při adekvátně provedené operaci ponechat bez adjuvantní léčby. Za adekvátně provedenou operaci je nutno považovat pouze operaci, která splňuje všechna kritéria patologického stagingu (*viz bod 5*).

## **12. Adjuvantní léčba (chemoterapie)**

- FIGO stádium IA, IB, gr. 1 – inadekvátní operace, kdy nelze provést restagingovou operaci (odmítnutí pacientky, kontraindikace operace)
- všechna ostatní stádia a stupně diference (grade) po optimální (nulové reziduum), nebo suboptimální operaci, kdy není předpoklad pozdější chirurgické resekce
- PS a komorbidity dovolující podat chemoterapii založenou na platinovém derivátu
- pro rozhodnutí o počtu podaných cyklů chemoterapie je podstatné stádium onemocnění a grade nádoru (*viz níže*)

### **12a. Časná stádia - nízké riziko**

- stádia IA, IB; G1 (v případě inadekvátního stagingu), G2
- stádia IIA, IIB; G1, G2
- stádia IC a IIC; G1

Indikována je kombinovaná chemoterapie založená na platinovém derivátu (paklitaxel/karboplatina; event. alternativní režimy) 3-6 cyklů.

### **12b. Pozdní stádia nebo vysoké riziko**

- ostatní stádia kromě uvedených pod 12a.

Indikována je kombinovaná chemoterapie založená na platinovém derivátu (paklitaxel/karboplatina; event. alternativní režimy) 6-9 cyklů.

**Pozn. 1:** V současnosti nejsou data o pozitivním vlivu cílené léčby karcinomu ovaria na celkové přežití pacientek.

**Pozn. 2:** Pokud celkový stav pacientky nebo komorbidity neumožňují podat kombinovanou nebo plně dávkovanou chemoterapii je třeba postup individualizovat.

### **13. Neoadjuvantní léčba (NACT)**

- stádia III, IV, u nichž není možné dosáhnout primárně optimální cytoredukce.

- podmínkou je:

\* performance status WHO 0, 1, 2 nebo Karnofsky 70-100%

\* celkový stav umožňuje dodržet kurativní dávku chemoterapie

\* histologická nebo cytologická diagnóza (viz bod 5) ovariálního epiteliálního karcinomu

Indikována chemoterapie založená na platinovém derivátu (paklitaxel/karboplatina; event. alternativní režimy – **Tab. 1**); podání 3 (výjimečně 4) cyklů s vyhodnocením odpovědi na léčbu a event. intervalovou debulkingovou operací (IDS).

### **14. Vyhodnocení adekvátnosti odpovědi na neoadjuvantní léčbu**

Po 3, maximálně 4 cyklech chemoterapie se provede vyhodnocení odpovědi na chemoterapii. V případech, že došlo k regresi nádoru (nebo nádorového rezidua), je předpoklad dosažení optimální cytoredukce a performance status umožňuje radikální operaci a následnou kurativní chemoterapii, je indikována intervalová debulkingová operace (IDS).

### **15a. Není indikována IDS**

Pokračuje v dalších třech až šesti cyklech chemoterapie a je ukončena primární léčba a provedeno její vyhodnocení.

### **15b. Je indikována IDS**

Po IDS je vyhodnocena chirurgická intervence a dosavadní klinický průběh. Pacientka pokračuje v 3 až 6 cyklech chemoterapie a je ukončena primární léčba.

### **16. Ukončení primární léčby**

Léčba je ukončena po podání plánovaného počtu cyklů, při známkách progresu onemocnění při léčbě, nebo při závažné toxicitě nedovolující pokračovat v podání léčby. Efekt primární léčby je zhodnocen na základě komplexního gynekologického a klinického vyšetření; CA 125 a zobrazovací vyšetření dle zvyklostí pracoviště.

### **17. Dosaženo klinické remise**

Pacientka zařazena do programu dispenzarizace (follow-up). Pacientku dispenzarizuje a kontroluje pracoviště, které provádí komplexní léčbu.

V současné době lze nalézt data podporující jak aktivní přístup (opatření směřující k časně detekci často asymptomatické recidivy), tak přístup symptomatický (důraz je kladen na symptomy případné recidivy). Obtížné je jasně definovat pacientky, které budou profitovat z jednoho nebo druhého přístupu. Postup je možno volit na základě zkušeností pracoviště a průběhu onemocnění a léčby u konkrétní pacientky s přihlédnutím k přání pacientky.



**A) aktivní přístup** – pacientka, která může profitovat z časně detekce recidivy, s vysokou pravděpodobností možné sekundární chirurgické léčby

- 1.,2. a 3. rok každé 3 měsíce

- 4.,5. rok každých 6 měsíců

- poté jednou ročně

- kontroly standardně: komplexní gynekologické vyšetření; CA 125 a zobrazovací vyšetření dle zvyklostí pracoviště (v případě fertilitu šetřící léčby vždy ultrazvukové vyšetření ponechaného ovaria)

- mamografie po 45. roku věku á 1-2 roky

- další vyšetření pouze dle symptomatologie a klinické indikace (CT, RTG S+P a jiná)

**B) symptomatický přístup** – pacientka s vysokým rizikem recidivy nádoru, s nízkou pravděpodobností sekundární chirurgické léčby

- komplexní gynekologické vyšetření se zaměřením na symptomy, nežádoucí účinky léčby a kvalitu života; každé 3 měsíce

**C) kombinovaný přístup**

- první rok dle B, dále dle A

**Pozn.:** ERT/HRT není u epitelálních ZN ovária kontraindikována

### **18. Není dosaženo klinické remise**

Po vyhodnocení klinického stavu viz standard sekundární léčby ZN ovárií.

## **19. Progrese v průběhu primární léčby**

Po vyhodnocení klinického stavu viz standard sekundární léčby ZN ovárií.

### ***Pozn.: Indikace genetického vyšetření:***

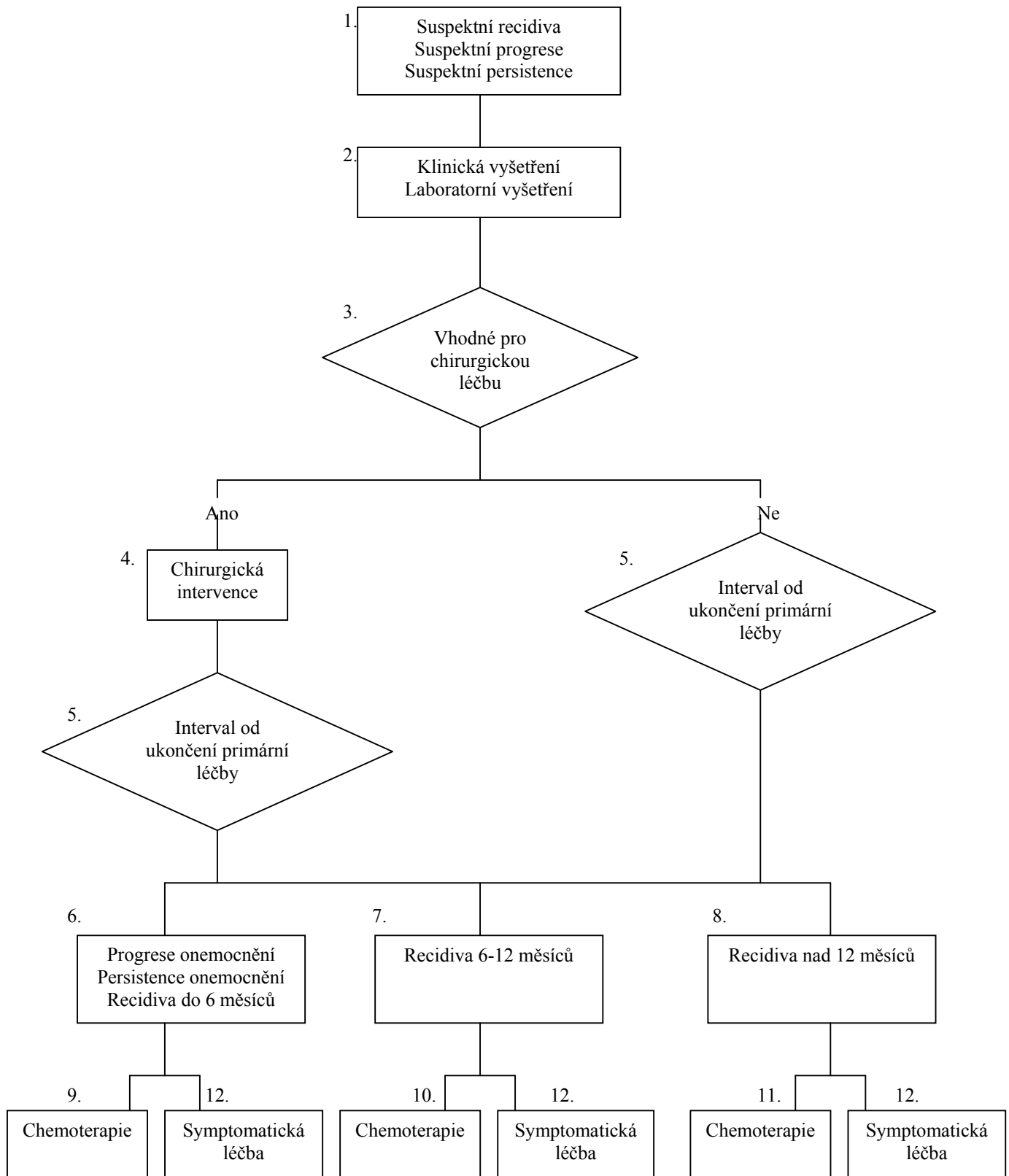
*Ke genetické konzultaci a molekulárně genetické analýze genů BRCA1 a BRCA2 jsou indikovány pacientky s karcinomem vaječníků, u nichž je podezření na přítomnost kauzální predispoziční mutace v těchto genech (tedy podezření na příslušnost pacientky k syndromu hereditárního karcinomu vaječníků nebo prsu a vaječníků). V souladu s národním konsenzuálním doporučením (Plevová et al. Klin Onkol 2009; 22(Suppl): S8– S11) to jsou pacientky s nádorem do 35 let věku, pacientky s duplicitním nádorem prsu/ovarium bez ohledu na věk, pacientky s dalšími dvěma přímými příbuznými s karcinomem prsu nebo vaječníků (bilaterální karcinom prsu je považován za dva nádory), nebo pacientky s jednou příbuznou prvního stupně (přes otce druhého stupně) s karcinomem prsu nebo vaječníků, pokud je alespoň jeden z nádorů diagnostikován ve věku do 50 let.*

*Vzácně je třeba u pacientek z rodin s výskytem kolorektálního karcinomu nebo dalších karcinomů typických pro HNPCC (hereditární nepolypózní kolorektální karcinom – Lynchův syndrom) – tj. např. karcinom endometria, tenkého střeva, ureteru a ledvinné pánvičky – zvážit molekulárně genetické vyšetření genů mismatch repair systému.*

*Indikaci k molekulární analýze provádí vždy klinický genetik.*

## Proces standardu sekundární léčby:

Viz algoritmus



## **Výklad procesu**

### **1. Suspektní recidiva, progrese nebo persistence onemocnění**

Na základě elevace (rostoucích) hladin CA 125, fyzikálního vyšetření nebo příznaků je vysloveno podezření na recidivu onemocnění (progresi nebo persistenci při léčbě). Přítomnost nádoru je verifikována zobrazovacím vyšetřením.

### **2. Klinická a laboratorní vyšetření**

Při podezření na recidivu/progresi/persistenci onemocnění jsou indikována další vyšetření: UZ intrakavitální a abdominální, RTG S+P, event. CT hrudníku, malé pánve a břicha, NMR nebo PET/CT vyšetření, pokud jejich výsledky ovlivní léčebný postup.

### **3. Chirurgická intervence - debulking**

Operace je indikována za účelem kompletní cytoredukce, a to v případě předpokladu dosažení nulového rezidua u pacientek s recidivou onemocnění po době delší než 6 měsíců od ukončení primární léčby. Předpokladem je dobrý celkový stav pacientky.

Metastázy CNS mohou být indikovány k chirurgickému řešení, pokud to dovolí performance status a není generalizace onemocnění.

Součástí chirurgických intervencí u pacientek s ovariálním karcinomem jsou i paliativní operace, tedy bez efektu na prognózu pacientky, ale s cílem zmírnit příznaky onemocnění a zlepšit kvalitu života pacientky.

### **4. Interval od ukončení primární léčby**

A/Persistence, progrese onemocnění během primární léčby, nebo recidiva do 6 měsíců od ukončení léčby („časná recidiva“ nebo „platina refrakterní /rezistentní/ onemocnění“)

B/ Recidiva 6-12 měsíců od ukončené léčby (“intermediate group“)

C/ Recidiva po 12 a více měsících od ukončení léčby („platina sensitivní onemocnění“)

Pacientky všech skupin je vhodné zařadit do klinických studií.

## **5. Persistence, progrese onemocnění během primární léčby, recidiva onemocnění do 6 měsíců od ukončené léčby**

Chemoterapie je indikována s ohledem na performance status a kvalitu života pacientky. Léčba má za cíl zmírnit symptomy, zlepšit kvalitu života, prodloužit interval do další progrese. Preferovány jsou monoterapeutické režimy (tab. 2). Nedovolí-li celkový stav chemoterapii, je indikována symptomatická léčba.

## **6. Recidiva 6-12 měsíců od ukončené léčby**

V této skupině očekáváme od léčby prodloužení délky přežití, vymizení nebo zmírnění symptomů a prodloužení intervalu do recidivy/progrese onemocnění. Preferovány jsou kombinované režimy (tab. 3). Nedovolí-li celkový stav chemoterapii, je indikována symptomatická léčba.

## **7. Recidiva nad 12 měsíců od ukončené léčby**

V této skupině očekáváme od léčby zejména prodloužení délky života, vymizení symptomů, prodloužení intervalu do recidivy/progrese onemocnění, zlepšení kvality života a kompletní remisi u části pacientek. Preferovány jsou kombinované režimy s platinovým derivátem - viz **Tab. 3**. Symptomatická léčba je indikována zcela ve výjimečných případech, kdy celkový stav nedovolí podat chemoterapii.

## **8. Chemoterapie u persistence, progrese onemocnění nebo u recidivy do 6 měsíců**

Preparáty indikované v této skupině: etoposid, topotecan, liposomální doxorubicin, doxorubicin, gemcitabin, paklitaxel, docetaxel, cisplatina intraperitoneálně jako monoterapie. Dovolí-li to celkový stav, jsou možné i kombinované režimy. S ohledem na celkový stav pacientky je možná i hormonální léčba (tamoxifen). Léčba je ukončena, pokud dosáhneme úplné klinické remise, dojde-li ke klinicky jasné progresi onemocnění a symptomů, nebo při projevech toxicity léčby.

## **9. Chemoterapie u recidivy 6-12 měsíců**

Dle celkového stavu pacientky kombinovaná chemoterapie s platinovým derivátem: platinový derivát + paklitaxel, platinový derivát + gemcitabin, platinový derivát + antracyklin (liposomální doxorubicin, doxorubicin, epirubicin), platinový derivát + inhibitor topoisomerázy (etoposid, topotecan). Chemoterapii ukončujeme po dosažení klinické remise, nebo dojde-li ke klinicky jasné progresi onemocnění nebo symptomů. Při projevech závažné toxicity léčby je vhodná změna režimu, event. ukončení léčby.

## **10. Chemoterapie u recidivy nad 12 měsíců**

Režim volby je platinový derivát + paklitaxel, platinový derivát + gemcitabin, platinový derivát + antracyklin (pegylovaný - liposomální doxorubicin). V monoterapii (pokud nutná s ohledem na celkový stav pacientky) obvykle preferujeme samotný platinový derivát. Chemoterapii ukončujeme po dosažení klinické remise, nebo dojde-li ke klinicky jasné progresi onemocnění nebo symptomů. Při projevech závažné toxicity léčby je vhodná změna režimu, event. ukončení léčby.

***Pozn. 1:*** V současnosti nejsou data o pozitivním vlivu cílené léčby karcinomu ovaria na celkové přežití pacientek.

## **Druhá a další recidiva ovariálního epitelálního zhoubného nádoru**

Přístup je zcela individuální. Případný režim chemoterapie je volen na základě dosavadního průběhu onemocnění, celkového stavu a preferencí pacientky a toxicity předcházející léčby. Využít lze preparáty ze skupiny uvedené v tab. 2. Možné je použít i hormonální léčbu. Vždy je třeba brát ohled na kvalitu života pacientky.

## **Závěr**

Výše předložený standard řeší pouze problematiku ovariálních epitelálních nádorů. Vytvořený guideline je doporučením i pro sekundární léčbu epitelálních zhoubných nádorů.

## Literatura

1. **Thigpen T, Vance R., Mc Guire WP. et al.:** The role of paclitaxel in the management of coelomic epithelial carcinoma of the ovary: a review with emphasis on Gynecologic Oncology Group experience. *Semin. Oncol.* 1995, 22 (supl.14):23-31
2. **Swenerton K., Jeffrey J., Stuart G. Et al.:** Cisplatin – cyclophosphamide versus carboplatin – cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomised phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, *J. Clin. Oncol.*, 1992, 10:718-726
3. **McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, e al.:** Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N.Eng.J.Med.* 1996, 334:1-6
4. **du Bois, Nitz U., Scroder W., et al.:** Cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first line chemotherapy in ovarian cancer: interim analysis – AGO Study Group Trial. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1997, 16: 357,357 a.Abstract 1272
5. **TNM Klasifikace zhoubných nádorů, 7. vydání. Praha : ÚZIS, 2011, 246 s.**
6. **McGuire WP et al.:** Comparison of combination Therapy with Paclitaxel and Cisplatin Versus Cyclophosphamide and Cisplatin in Patients with Suboptimal Stage III and Stage IV Ovarian Cancer, A Gynecologic Oncology Group Study, *Seminars in Oncology*, Vol. 24, No 1, Suppl. 2 (Feb.) 1997
7. **Ozols RF.:** Chemotherapy of Advanced Ovarian Cancer, Current status and Future Directions, *Seminars in Oncology*, Vol. 24, Né 1, Suppl. (Feb.) 1997
8. **Epithelial Ovarian Cancer:** Practice Guidelines, National Comprehensive Cancer Network 2013
9. **McGuire WP et al.:** Cyclophosphamide and Cisplatin Compared with Paclitaxel and Cisplatin in Patients with Stage III and Stage IV Ovarian Cancer, *The N.Engl. J. of. Med.* 334, 1-6, 1996



- 10. Hill M, et al.:** Taxane/Platinum/Anthracycline Combination Therapy in Advanced Epithelial Ovarian Cancer, *Seminars in Oncology*, Vol. 24, No 1, Suppl. 2, 1997
- 11. Meerpohl H, et al.:** Paclitaxel Combined with Carboplatin in the First Line Treatment of Advanced Ovarian Cancer, A Phase 1 trial, *Seminars in Oncology*, Vol. 24, No 1, Suppl 2, 1997
- 12. Ozols RF:** Gemcitabine and Carboplatin in second-line ovarian cancer. *Semin Oncol.* 2005 Aug;32(4 Suppl 6):4-8.
- 13. Pfisterer J, Vergote I, Du Bois A, Eisenhauer E; AGO-OVAR,; NCIC CTG; EORTC GCG.** Combination therapy with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2005 May-Jun;15 Suppl 1:36-41.
- 14. Ledermann JA, Wheeler S.** How should we manage patients with "platinum-sensitive" recurrent ovarian cancer? *Cancer Invest.* 2004;22 Suppl 2:2-10. Review.
- 15. Gronlund B, Engelholm SA, Horvath G, Maenpaa J, Ridderheim M.** Sequential topotecan and oral etoposide in recurrent ovarian carcinoma pretreated with platinum-taxane. Results from a multicenter phase I/II study. *Cancer.* 2005 Apr 1;103(7):1388-96.
- 16. Le T, Leis A, Pahwa P, Wright K, Ali K, Reeder B, Hopkins L, Fung MF.** Quality of life evaluations in patients with ovarian cancer during chemotherapy treatment. *Gynecol Oncol.* 2004 Mar;92(3):839-44.
- 17. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, Parkin D, Paul J, Hay A, Kaye SB; Scottish Gynaecological Cancer Trials Group.** Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Nov 17;96(22):1682-91.
- 18. Pujade-Lauraine, E., Mahner, S., Kaern, J. et al.** A randomized phase III study of carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (OC): CALYPSO study of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg). *J.Clin.Oncol.*, 2009, Suppl.27, p. 799.

- 19. Fischerová, D., Zikán, M. et al.** Racionální předoperační diagnostika benigních a maligních ovariálních nádorů. Česká gynekologie, 2012, 77, č. 4, s. 272-287.
- 20. Česká onkologická společnost.** Modrá kniha. MOÚ, Brno, 2012, 252 s.
- 21. Zikán M, Sláma J, Pinkavová I, Fischerová D, Freitag P, Cibula D.** Dědičná dispozice ke vzniku karcinomu endometria. Česká gynekologie, 2011, 76, č. 3, s. 176-9.
- 22. Zikán M.** Profylaktické operace u žen s hereditární dispozicí ke vzniku gynekologických malignit. Česká gynekologie, 2011, 76, č. 3, s. 216-21.
- 23. Cibula D, Verheijen R, Lopes A, Dusek L; ESGO Council.** Current clinical practice in cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: a European survey. Int J Gynecol Cancer. 2011, 21, č. 7, s. 1219-24.

**Tab. 1 Standardní dávkování platinový derivát + paklitaxel (taxan) a jeho alternativní režimy**

**A/ paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i.v.+ karboplatina AUC 5-7 i.v. (interval 21 dnů)**

(3 hod. infuze)

**B/ paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. + cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. (interval 21 dnů)**

(3 hod. infuze)

**C/ 1. den: paklitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> /24 hodin i.v. + 2. den cisplatina 100 mg/m<sup>2</sup> i.p. + 8. den paklitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> i.p. (interval 21 dnů)**

**D/ paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> /3 hodiny i.v. + cisplatina 75-100 mg/m<sup>2</sup> i.p. (interval 21 dnů)**

**E/ cisplatina 75-100 mg/m<sup>2</sup> i.v. (interval 21 dnů)**

**F/ karboplatina 5-7,5 AUC i.v. (interval 21 dnů)**

**G/ docetaxel 60-75 mg/m<sup>2</sup> i.v. + karboplatina 5 AUC i.v. (interval 21 dnů)**

**H/ paklitaxel 80mg/m<sup>2</sup> (weekly – jednou týdně) + CBDCA AUC 2 i.v.**

**Tab. 2. Standardní dávkování monoterapie recidiv**

**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 80mg/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)**

**Tab. 3. Kombinovaná chemoterapie recidiv**

**A/ paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i.v.+ karboplatina AUC 5-7 i.v. (interval 21 dnů)**

(3 hod.infúze)

**B/ paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. + cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. (interval 21 dnů)**

(3 hod. infúze)

**C/ 1. den: karboplatina 4 AUC i.v. (cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup>) + 1.-8. den: gemcitabin 800-1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. (interval 21 dnů)**

**D/ karboplatina 5 AUC i.v. + pegylovaný liposomální doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. (interval 28 dnů)**

**E/ paklitaxel 80mg/m<sup>2</sup> i.v. (weekly – jednou týdně) + CBDCA AUC 2 i.v.**