

Komplexná liečba epitelových karcinómov ovária

MUDr. Tibor Packaň, PhD.

Klinika rádioterapie a onkológie, VOÚ, a. s., Košice

Epitelový karcinóm ovária je najčastejšou príčinou smrti žien s gynekologickými malignitami a šiestou najčastejšie sa vyskytujúcou malignitou u žien. Len v USA sa ročne diagnostikuje približne 25 000 nových prípadov, z ktorých 15 000 aj zomrie. Určenie klinických relevantných príčinných faktorov (napr. infertilita) a protektívnych faktorov (napr. antikoncepcia) v spojení s vývojom karcinómov ovária podporuje hypotézu o dôležitosti ovulácie (opakovaný proces DNA poškodenia, zápal a reparačné pochody povrchového epitelu), ktorá má dôležitú úlohu v patogenéze tohto ochorenia (2).

Kľúčové slová: karcinóm ovária, BRCA mutácie, liečba ovariálneho karcinómu.

Comprehensive treatment of epithelial ovarian cancer

Epithelial ovarian cancer is the most common cause of death arising from a female pelvic malignancy and the sixth most frequent cancer in women. Approximately 25,000 new cases of epithelial ovarian cancer are diagnosed in the United States each year, which result in approximately 15,000 deaths. Recognized clinically relevant risk factors (eg, infertility) and protective factors (eg, oral contraceptive use) associated with the development of ovarian cancer support the widely hypothesized role of ovulation (repetitive process of DNA damage, inflammation, and repair of the surface epithelium) in the pathogenesis of the malignancy (2)

Key words: Ovarian Cancer, BRCA Mutations, Treatment of Ovarian Cancer.

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (5): 260–262

Mutácie BRCA pri karcinóme ovária

Je známe, že malé percento žien s epitelovým karcinómom ovária má familiárnu históriu. Väčšina žien z týchto rodín má mutácie BRCA1 alebo BRCA2, ktoré podstatne zvyšujú riziko vzniku karcinómu ovária. Predklinické údaje podporujú koncepciu, že tieto gény sú úzko zapojené do procesu opravy DNA. Zvýšené riziko u pacientok s touto mutáciou je spojené s nižšou schopnosťou eliminovať poškodenia vyplývajúce z expozície potencionálnymi karcinogénmi. Napriek tomu existujú údaje, že ženy s týmito genetickými abnormalitami a majúcimi vyššie riziko vzniku karcinómu ovária majú celkovo lepšie výsledky v porovnaní s pacientkami s karcinómom ovária bez týchto mutácií. Podporou pre toto zistenie je, že rovnaká genetická chyba bráni nádorové bunky pred opravou z poškodenia nádorových buniek spôsobených cytostatickou liečbou (platinové deriváty). Existujú dôkazy, ktoré podporujú klinickú prospešnosť bilaterálne ooforektómie u žien s dokázanou mutáciou BRCA1, u ktorých celoživotné riziko vývoja karcinómu ovária sa odhaduje až na 80 % (6).

Skríning karcinómu ovária

V súčasnej dobe neexistuje relevantný dôkaz, že skríning karcinómu ovária zvyšuje možnosť odhalenia tohto ochorenia vo včasnom štádiu (napr. ročné vyšetrenie CA125, vaginálne USG vyšetrenie). Nedávno publikovaná štúdia nepreukázala zlepšené prežívanie v súvislosti

s včasným zahájením liečby na základe zvýšených hladín CA125. Bolo vyšetrených 527 žien s ovariálnym karcinómom, ktoré mali normálnu hladinu CA125. Táto hladina bola vyšetovaná každé tri mesiace. Pacientky s hladinou CA125 vyššou ako dvojnásobok normálnej hladiny boli randomizované do skupiny, keď bola začatá onkologická liečba ihneď a do druhej skupiny, kde sa liečba začala v prípade rozvinutia klinických príznakov. Z hľadiska primárneho cieľa, a tým bolo celkové prežívanie, nebol dokázaný významný rozdiel medzi oboma liečebnými ramenami (HR: 1.01; 95 % CI: 0.82 – 1.25; p = 0.91). V súčasnosti prebieha veľké množstvo klinických skúšok s cieľom definitívne určiť vyšetrenie pre skríning karcinómu ovária.

Chirurgický staging karcinómu ovária

U väčšiny pacientok s karcinómom ovária je toto ochorenie diagnostikované v pokročilom štádiu ochorenia. Diagnostika včasného štádia je skôr náhodná (napr. ruptúra cysty). Vykonáva sa operačný staging karcinómu ovária, ak celkový zdravotný stav pacientky to umožňuje. Stagingový operačný výkon môže byť aj kuratívny výkon a obsahuje: abdominálnu hysterektómiu, obojstrannú adnexektómiu, totálnu omentektómiu, panvovú a paraaortálnu lymfadenektómiu a randomizované excízie z peritonea na histologické vyšetrenie.

U mucinózneho adenokarcinómu sa vykonáva ja apendektómia.

Primárna chirurgická cytoredukcia u karcinómu ovária

Štandardnou iniciálnou liečbou je optimálna cytoredukcia pred zahájením cytotoxikovej chemoterapie. Rozsiahle retrospektívne údaje preukázali, že pacientky s najmenším objemom reziduálneho tumoru pred aplikáciou chemoterapie môžu dosiahnuť najlepšie celkové prežívanie. V súčasnosti sa za optimálny chirurgický výkon považuje makroskopicky neprítomné reziduálne ochorenie. Optimálny chirurgický výkon je väčšinou zaručovaný operáciami v onko-gynekologických centrách. Význam tejto rozsiahlej chirurgickej intervencie podporujú štúdie porovnávajúce veľkosť reziduálneho tumoru oproti stavu bez reziduálneho tumoru (12).

IDS – interval debulking surgery a neoadjuvantná chemoterapia

Intervalová chirurgická cytoredukcia je jednou z možností v liečbe pokročilého ovariálneho karcinómu. Zahŕňa aplikáciu niekoľkých cyklov neoadjuvantnej chemoterapie (väčšinou tri) a následné vykonanie optimálnej resekcie ovariálneho karcinómu, po ktorej nasledujú ďalšie cykly adjuvantnej chemoterapie. Boli urobené dve klinické štúdie, z ktorých prvá (21) bola pozitívna, avšak druhá štúdia (20) tieto výsledky nepotvrdila.

Optimálne odporúčanie pre liečbu pokročilého ochorenia je možné zhrnúť nasledujúcim spôsobom: ak je onko-gynekológ presvedčený, že je pravdepodobné, že budú odstránené všet-

ky tumorové masy pred začatím chemoterapie, potom úvodná operácia je optimálna. Na druhej strane, ak existuje obava, že rozsah ochorenia neumožní optimálnu resekciu alebo ak sú prítomné klinicky relevantné pridružené ochorenia, ktoré zvyšujú riziko rozsiahlej operácie, môže primárna neoadjuvantná chemoterapia byť najracionálnejšou terapeutickou možnosťou.

Chemoterapia včasných štádií ovariálneho karcinómu

Pacientky štádia IA a IB nevyžadujú podanie adjuvantnej chemoterapie. Štádia IC a II majú zvýšené riziko rekurencie aj napriek optimálnej chirurgickej liečbe. Údaje z randomizovaných štúdií fázy III potvrdili nutnosť aplikácie adjuvantnej chemoterapie u vysokorizikových pacientok včasného štádia. Výsledky ukázali 7 – 8 % zlepšenie celkového prežívania po piatich rokoch sledovania (11). Optimálny typ chemoterapie v týchto včasných štádiách nie je presne definovaný, ale väčšina klinických onkológov aplikuje chemoterapiu v počte 4 – 6 cyklov ako u pokročilého ochorenia.

Chemoterapia pokročilých štádií ovariálneho karcinómu

V posledných 30-tich rokoch bolo vykonaných množstvo štúdií fázy III, ktoré definovali dvojkombináciu Paklitaxel a Karboplatina ako optimálny režim. Tieto štúdie tiež ukázali, že zlatý štandard (Paklitaxel a Karboplatina) sa nedá zlepšiť: zvýšením dávkovej intenzity platinových derivátov (13, 10), vysokodávkovou chemoterapiou (14), predĺžením trvania aplikácie infúzie Paklitaxelu (z 24 na 96 hod.) alebo pridaním tretieho cytostatiká k dvojkombinácii Paklitaxel/Karboplatina.

Napriek tomu niektoré súčasné výsledky aplikácie Paklitaxelu v týždennom podaní ukázali zlepšenie intervalu do progresie, ako aj celkového prežívania v porovnaní so štandardnou trojtýždňovou aplikáciou. Klinické údaje naznačujú, že Paklitaxel v tomto režime má veľmi pravdepodobne antiangiogénny efekt.

Udržiavacia liečba pokročilého karcinómu ovária

Liečebná odpoveď u pacientok s pokročilým štádiom ochorenia je u 70 – 80 % pacientok. Napriek tomu viac ako 50 % pacientok má recidívu ochorenia do dvoch rokov. Je snaha udržať maximálnu liečebnú odpoveď udržiavacou liečbou (*maintenance therapy*). Viaceré randomizované štúdie nedokázali zlepšené výsledky v súvislosti s aplikáciou vyššieho počtu cyklov (10 – 12) ako štandardná liečba – 6 cyklov.

Obrázok 1. Papilárny serózny adenokarcinóm ovárií.



Štúdia GOG fázy III prebiehajúca v súčasnosti u pacientok štádia II a III ovariálneho karcinómu skúma možnosti aplikácie Bevacizumabu a intravenózneho alebo intraperitoneálneho podania chemoterapie (Paklitaxel, Karboplatina alebo Cisplatina) (NCT00951496). Výsledky tejto štúdie sa v blízkej budúcnosti očakávajú, ale v súčasnosti udržiavacia liečba nie je štandardnou liečbou pacientok s karcinómom ovária.

Druholíniová liečba karcinómu ovária

Ako bolo uvedené, vysoké percento pacientok s pokročilým karcinómom ovária recidivuje a sú kandidátkami na druholíniovú liečbu. Z hľadiska času od ukončenia liečby môžeme tieto pacientky rozdeliť do štyroch skupín: platinum senzitivné ochorenie (recidíva po 12-tich mes. od ukončenia primárnej liečby), parciálne platinum senzitivné ochorenie (recidíva 6 – 12 mes. od ukončenia primárnej liečby), platinum rezistentné ochorenie (recidíva do 6-tich mes. od ukončenia primárnej liečby) a platinum refraktérne ochorenie (progresia ochorenia počas primárnej liečby).

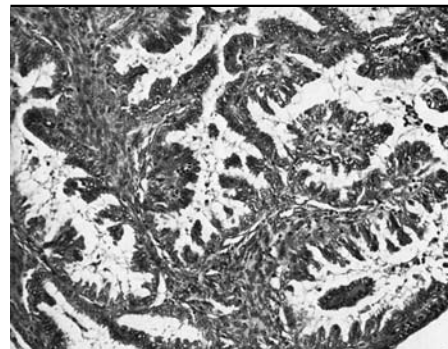
Liečebná odpoveď je závislá práve na intervale od ukončenia primárnej liečby. Liečebná odpoveď u pacientok s intervalom 18 – 24 mes. sa pohybuje na úrovni 60 – 70 % (12).

Liečba platinum senzitivnej recidívy karcinómu ovária

Niekoľko dobre dizajnovaných klinických triálov definovalo možnosti liečby u týchto pacientok (16, 18, 19).

Prvé dve štúdie dvojkombinácie chemoterapie oproti monoterapii ukázali lepšie výsledky pre dvojkombinačný režim. Štúdia v dvojkombinácii s Paklitaxelom avšak priniesla zvýšenú incidenciu polyneuropatie (20 % vs. 1 %). Phisterova štúdia nepreukázala signifikantné predĺženie celkového prežívania napriek výrazným rozdielom v PFS. Otázkou zostáva, či lepšie výsledky

Obrázok 2. Mikroskopicky nález serózneho adenokarcinómu ovária.



by nemohli priniesť sekvenčné režimy v monoterapii (Karboplatina: 3 – 4 cykly s následnou aplikáciou Paklitaxelu, Gemcitabínu alebo liposomálneho Doxorubicínu). Pravdepodobnosť zníženia toxicity u týchto sekvenčných režimov môže byť dôvodom pre nové randomizované štúdie fázy III.

V súčasnosti štandardnou liečbou pacientok s platinum senzitivným ochorením je aplikácia dvojkombinácie Paklitaxel/Karboplatina. V prípade perzistencie polyneuropatie o týchto pacientok je vhodnou alternatívou kombinácia Gemcitabín/Karboplatina.

Liečba parciálne senzitivnej recidívy karcinómu ovária

Pravdepodobne tieto pacientky majú znížený potenciál perzistencie platinovej senzitivity, a preto sa skúšali v liečbe týchto pacientok neplatinové dvojkombinácie (9). Štúdia fázy III porovnávala monoterapiu liposomálnym Doxorubicínom s týmto cytostatikom v kombinácii s Trabectedínom (liečebný interval 6 – 12 mes.). Výsledky tejto štúdie ukázali zvýšený interval do progresie (PFS), ako aj lepšie celkové prežívania (15).

Liečba platinum rezistentnej a refraktérnej recidívy karcinómu ovária

V tejto skupine pacientok je liečebnou voľbou monoterapia alebo dvojkombinácia cytostatiká na základe celkového výkonnostného stavu, komorbidít a reziduálnej toxicity. Nebola dokázaná superiorita kombinačnej liečby oproti monoterapii. V tabuľke 3 sú vymenované potenciálne aktívne cytostatiká pre túto skupinu pacientok.

Iné liečebné možnosti v liečbe recidívy karcinómu ovária

Napriek chýbaniu údajov z prospektívnych randomizovaných štúdií fázy III, retrospektívne

Tabuľka 1. Primárna liečba včasných štádií ovariálneho karcinómu.

Cisplatina 75 mg/m ² + Paclitaxel 135 mg/m ²	24 hod. á 21 dní x 6 cyklov
Karboplatina AUC: 6.0 + Paclitaxel 175 mg/m ²	3 hod. á 21 dní x 6 cyklov
Karboplatina AUC: 6.0 + Docetaxel 75 mg/m ²	á 21 dní x 6 cyklov
AUC – area under the concentration curve	

Tabuľka 2. Fáza III klinických skúšok platinum senzitivity recidívy ovariálneho karcinómu.

Schéma	Medián PFS (mes.)	Medián OS (mes.)
Platina/Paclitaxel vs. Platina bez Paclitaxelu	12 vs. 9 (p = 0,0004; HR: 0,76)	29 vs. 24 (p = 0,02; HR: 0,82)
Karboplatina + Gemcitabín vs. Karboplatina (18)	8,6 vs. 5,8 (p = 0,003; HR: 0,72)	18,0 vs. 17,3 (p = 0,74; HR: 0,96)
Karboplatina + Lipozomálny Doxorubicín vs. Karboplatina + Paclitaxel	11,3 vs. 9,4 (p = 0,005; HR: 0,82)	NR
HR – Hazard Ratio		

Tabuľka 3. Cytostatiká s objektívnou liečebnou odpoveďou (≥ 10 %) u platinum rezistentnej a refraktérnej recidívy.

Altretamín
Docetaxel
Epirubicín
Etoposid
Gemcitabín
Ifosfamid
Irinotekan
Paclitaxel
Lipozomálny Doxorubicín
Tamoxifén
Topotekan
Vinorelbín

Účinnosť týchto cytostatík sa pohybuje na úrovni od 10 do 28 %.

údaje ukazujú určitú možnosť sekundárneho cytoreduktívneho operačného výkonu u týchto pacientok (3). Najlepšími kandidátkami pre toto chirurgické riešenie sú pacientky s lokalizovaným tumorom recidivujúcim po 24 mes.

Rádioterapia môže výrazne potlačiť perzistenciu symptómov vyplývajúcich z lokalizácie recidivujúceho karcinómu ovária (bolesť a lokalizácia recidívy v oblasti malej panvy).

Nakoniec potlačenie symptómov optimálnou analgetickou liečbou a maximálnou podpornou liečbou nám umožňuje zlepšiť kvalitu života týchto pacientok.

Smerovanie výskumu v liečbe karcinómu ovária

Klinická aktivita antiangiogénnych látok sa zdá novou nádejou pre použitie v liečbe karcinómu ovária. Boli zahájené klinické skúšky s týmito látkami (4, 5). Predbežné výsledky týchto štúdií ukázali, že pridanie Bevacizumabu zvyšuje čas do progresie, bez zvýšenia času celkového prežívania (4). U pacientok s recidívou ovariálneho karcinómu a mutáciou BRCA1 alebo BRCA2 sa pomerne úspešne skúša aplikácia PARP inhibí-

torov (1, 8). So záujmom sa očakávajú výsledky prebiehajúcich klinických štúdií s týmito novými preparátmi.

Karcinóm ovária aj naďalej ostáva veľkou výzvou pre zlepšenie výsledkov u týchto pacientok.

Literatúra

- Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*. 2010; 376: 245-251.
- Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23, 257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*. 2008; 371: 303-314.
- Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 1248-1259.
- Burger RA, Bookman MA, Walker JL, et al. Phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer of fallopian tube cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2010; 28.
- Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 5180-5186.
- Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010; 304: 967-975.
- du Bois A, Luck HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95: 1320-1329.
- Fong PC, Yap TA, Boss DS, et al. Poly(ADP)-ribose polymerase inhibition: Frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 2512-2519.
- Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Laccave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 3312-3322.
- Gore M, Mainwaring P, A'Hern R, et al. Randomized trial of dose-intensity with single-agent carboplatin in patients with epithelial ovarian cancer. London Gynaecological Oncology Group. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 2426-2434.

11. International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON1) and European Organisation for Research and Treatment of Cancer Collaborators-Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm (EORTC-ACTION). International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95: 105-112.

12. Markman M, Liu PY, Moon J, et al. Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m²) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum- paclitaxel: follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial. *Gynecol Oncol*. 2009; 114: 195-198.

13. McGuire WP. Current aspects of adjuvant therapy of early stage ovarian cancer. *Zentralbl Gynakol*. 1998; 120: 93-97.

14. Mobus V, Wandt H, Frickhofen N, et al. Phase III trial of high-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support compared with standard dose chemotherapy for first-line treatment of advanced ovarian cancer: intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 4187-4193.

15. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 3107-3114.

16. 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.

17. ICON7: a phase III randomized gynaecologic cancer intergroup trial of concurrent bevacizumab and chemotherapy followed by maintenance bevacizumab, versus chemotherapy alone in women with newly diagnosed epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC) or fallopian tube cancer (FTC). Program and abstracts of the 35th Congress of the European Society for Medical Oncology; October 8-12, 2010; Milan, Italy. Abstract LBA4.

18. 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.

19. 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.

20. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2489-2497.

21. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med*. 1995; 332: 629-634.

MUDr. Tibor Packaň, PhD.

Východoslovenský onkologický ústav,
a. s., Košice, Klinika rádioterapie
a onkológie, P.O. BOX D-47, Rastislavova
43, 041 91 Košice
packan@vou.sk

