

pegylovaný lipozomální doxorubicin (PLD) 30 mg/m². Obě cytostatika v kombinaci s CBDCA vykazovala proti standardní kombinaci obdobný počet odpovědí (RR), lišil se pouze profil toxicity. Rameno s docetaxelem i s PLD mělo evidovaný nižší výskyt neurosensorické i neuromotorické toxicity a vyšší výskyt hematologické toxicity (15, 16). CBDCA je stejně efektivní jako cisplatina (cDDP) a přitom lépe tolerována, při indikaci cDDP je používaná dávka 75 mg/m² (7).

Vedle standardně používané systémové chemoterapie se při léčbě OC zkoušejí další přístupy. Použití postoperační intraperitoneální (i. p.) chemoterapie vychází z předpokladu, že při i. p. podání je clearance cytostatika výrazně pomalejší než při i. v. podání, čím se dosáhne protražované expozice cytostatiku a současně se eliminuje faktor horšího průniku cytostatika peritoneem. Limitaci představuje fakt, že cytostatikum proniká do tumoru pouze do hloubky cca 0,5 mm, technické komplikace spojené s touto formou aplikace a samozřejmě vyšší toxicita (4). I. p. podání není běžně léčebnými standardy doporučováno vzhledem k negativnímu výsledku studie GOG 252, která u pacientek s malým reziduem do 1 cm nebo s R0 resekci neprokázala statisticky signifikantní rozdíl v PFS mezi i. v. a i. p. režimem (1). Další léčebnou možností je hypertermická intraperitoneální chemoterapie (HIPEC), která kombinuje extenzivní chirurgický cytoredukční výkon s intraoperační laváží peritoneální dutiny roztokem cytostatika zahřátým zpravidla na 42 °C. Využívá se zde cytotoxického působení vyšší teploty i synergistického účinku hypertermie s chemoterapií, čím je posílen průnik cytostatika do nádorové tkáně (4). Účinnost tohoto přístupu byla zkoumána ve studii OVHIPEC, ve které byla NACHT následována IDS s nebo bez HIPEC. Dle výsledku studie při použití HIPEC došlo k prodloužení PFS i OS bez vyšší toxicity. Design této studie byl ale kritizován a v rámci dalších proběhlých studií nebyla superiorita tohoto přístupu prokázána, proto je jeho použití předmětem dalšího zkoumání a standardně se nedoporučuje (1, 4).

PIPAC (pressurized intraperitoneal aerosol chemoterapy) spočívá v aplikaci normotermického chemoterapeutického roztoku přímo do peritoneální dutiny ve formě aerosolu pod tla-

kem. V současnosti je tento postup zkoumán jako léčebná možnost v případech neresekabilní peritoneální karcinomatózy (17).

Vzhledem k velkému počtu rekurencí nemoci časně po skončení iniciační terapie se v současné době studie zaměřují na strategii udržovací tzv. **maintenance terapie** s cílem prodloužení platina-free intervalu (PFI), který má prognostickou i prediktivní roli v odpovědi na následnou léčbu rekurentní nemoci (18). Z toho důvodu se již v 1. linii terapie AOC přidává cílená terapie. K dispozici jsou inhibitory angiogeneze, bevacizumab (bev) nebo PARP inhibitory (PARPi).

Bev je rekombinantní monoklonální protilátka, která blokuje vaskulární endoteliální růstový faktor A (VEGF) a brání tak aktivaci VEGF receptoru, interferuje s angiogenezí, která je jedním z klíčových procesů pro růst a metastazování nemoci (6). Dle výsledku studie GOG218 u pacientek s de novo EOC a nekompletní resekci ve stadiu III nebo u pacientek stadia IV přidání bev v dávce 15 mg/kg ke standardnímu dubletu PTX + CBDCA následované udržovací terapií bev v době trvání 21 cyklů signifikantně zlepšilo PFS. Taktéž ve studii ICON 7, která zahrnovala vysoce rizikové pacientky, s EOC (stadia I a IIA, CCC nebo G3 tumory) nebo s AOC stadia IIB až IV byl výsledek PFS obdobný i přes nižší dávku a počet cyklů bevacizumabu (7,5 mg/m² a 18 cyklů). Ani jedna ze studií nepotvrdila benefit v parametru OS pro celkovou populaci. Následná subanalýza podskupin ale prokázala statisticky signifikantní OS benefit u pacientek stadia IV a pacientek FIGO stadia III s pooperačním reziduem > 1 cm. Pro tyto pacientky lze bev přidat ke standardnímu dubletu, v dávce 7,5 mg/kg po dobu 1 roku/18 cyklů nebo do neakceptovatelné toxicity (hypertenze, proteinurie, trombembolické příhody a gastrointestinální toxicita – perforace, krvácení, tvorba píštělí). Z důvodu profilu toxicity je zahájení terapie bevacizumabem nejdříve 4 týdny od provedení operativního výkonu (12). Přidání bev již k NACHT zkoumaly studie ANTHALYA and GEICO 1205/NOVA. Ve studii pacientky dostaly 4 cykly NACHT s 3 cykly bev v dávce (15 mg/kg) s následnou IDS. Ve studii ANTHALYA byl podíl kompletních resekcí vyšší při přidání bev. Naopak studie GEICO 1205/NOVA neprokázala benefit v počtu komple-

tních makroskopických odpovědí, vedla pouze ke zvýšení operability. Bev v neoadjuvanci představuje možnost, která potenciálně zlepšuje chirurgický výsledek, bez prokazatelného zvýšení toxicity při správné selekci pacientek (12). V této indikaci ale není bev v ČR hrazen.

PARP (poly(ADP-ribose) polymerázy) enzymy hrají kritickou roli v opravě jednolávkových zlomů DNA (SSB). Inhibice funkce PARP vede k akumulaci SSB, což v krátkém čase způsobí kolaps replikační vidlice a rozvoj dvoulávkových zlomů (DSB), na jejichž opravě se účastní enzymy homologní rekombinace (HR). Deficit v genech homologní rekombinace (HRD) následně způsobí akumulaci neopravených DNA zlomů, což vede k buněčné smrti. HRD se vyskytuje zhruba u 50 % HGSC. Nejčastější alterací je mutace BRCA 1/2, a to např. při de novo vzniklé somatické mutaci 4 %, z důvodu epigenetických změn – hypermetylace promotoru BRCA 1 anebo při germinální mutaci 16 % (12). Germinální nebo somatická mutace v genech HR je asociována s lepší odpovědí na platinovou CHT, delším DFS (disease free survival) a lepší prognózou (7). HRD tedy představuje zásadní prediktivní faktor odpovědi na léčbu PARPi. Z klinického hlediska je tedy největší výzvou identifikace pacientek BRCA nemutovaných (wt), které jsou nositelkami alterace v genech HR a sdílejí tak stejné molekulární rysy jako BRCAmut pacientky, tzv. BRCAness fenotyp, a budou mít stejný benefit z terapie PARPi. K identifikaci HRD+ pacientek jsou v současnosti dostupné 2 komerční testy. Test MyChoice HRD testuje přítomnost ztráty heterozygosity (LOH), alelickou telomerickou dysbalancí (TAI) a velké tranziční (LST) skrze genom. Výsledek testu je prezentován jako tzv. HRD skóre, přičemž tumory s HRD skóre ≥ 42 jsou označeny jako HRD-pozitivní. Druhým testem je FoundationFocus CDx BRCA LOH, který je vytvořen tak, aby detekoval přítomnost mutace v BRCA genu a procentuální podíl genomu ovlivněného ztrátou heterozygosity v DNA ze vzorku tkáně tumoru. Nádory jsou hodnoceny jako LOH high při hodnotě ≥ 16. Ze studií s PARPi vyplývá, že z PARPi mají větší klinický benefit ty pacientky, které jsou HRD+/BRCA mut (19). V ČR nejsou testy k detekci HRD k dispozici. Olaparib byl prvním PARPi schváleným jako 1. linie udržovací terapie na