

faktorů: PFI > 6 měsíců, pozitivní AGO scóre (dobrý PS, kompletní resekce v době PCS, absence ascitu o objemu více než 500 ml), absence pravděpodobně neresekovatelné léze dle zobrazovacích vyšetření, absence kontraindikací chirurgického výkonu (závažné komorbiditity či předchozí závažné chirurgické komplikace). Ve studii DESKTOP u pacientek, které dosáhly kompletní cytoredukce a následně absolvovaly CHT, byl prokázán signifikantně lepší PFS a OS (medián OS, 45,2 vs. 19,7 měsíce při reziduu větším než 1 cm) (12, 26). Chirurgický přístup využíváme i při řešení symptomů, nejčastěji maligní střevní obstrukce.

Na základě dalších parametrů (biologie tumoru, histologický podtyp, předchozí terapie, předchozí odpověď na léčbu, perzistující toxicita, preference pacientky, přítomné symptomy) přistupujeme k výběru vhodné systémové terapie. Rozhodující otázkou je, jestli lze očekávat senzitivitu nemoci vůči CHT platinou. V současné době není k dispozici žádný molekulární biomarker, který by predikoval efektivnost platinové terapie. Definice platina free intervalu (PFI) jako hlavního indikátoru senzitivity či rezistence k platině, založeném na cut-off 6 měsíců od poslední platinové CHT, se již v odborné literatuře nepoužívá, i když v klinické praxi se s ní stále setkáváme (12). K platinové rechallenge přistupujeme v případech, že lze předpokládat její možný léčebný benefit. Současně je ale prokázáno, že s každou další rekurencí senzitivita i odpověď k platinové CHT dramaticky klesají (ve 2. linii je odpověď v 50 % případů, ve 3. linii je to již pouze necelých 12 %) (25). Primární rezistence na platinu se projeví progresí již při podání 1. linie CHT. Za těchto okolností je vhodné vybrat režimy bez platiny (1). Standardem systémové léčby v případě, že je platina možností, bývají na karboplatině založené dublety. Dle retrospektivních studií mají benefit v parametru PFS i OS proti monoterapii CBDCA. Možným partnerem CBDCA je PTX, gemcitabine nebo PLD. Standardně podáváme 4–6 cyklů (1). U pacientek, u kterých bylo CHT dosaženo odpovědi, je doporučováno pokračovat v udržovací terapii vzhledem k očekávané progresi v budoucnu (27). K dispozici jsou 2 možnosti maintenance (udržovací) terapie: antiangiogenní terapie bev a PARPi.

Přidání cílené terapie bev ke kombinaci s chemoterapií na platině založené (pokud je PFI > 6 měsíců) je schváleno, ale v ČR není hrazeno. Bev + CBDCA+ (PLD/gemcitabine) s následnou udržovací terapií bev – do progresu nebo nezvladatelné toxicity zlepšuje počet odpovědí a PFS. Doporučován je především u vysoce symptomatických pacientek, které vyžadují rychlou odpověď (1).

Pro udržovací terapii PARPi jsou schválené olaparib (na základě studie SOLO2) a niraparib (studie NOVA), a to za podmínek, že se jedná o relabující HGSC/EC tuboovariálního původu/primární peritoneální tumor, u kterého bylo po platinové rechallenge 2. linie dosaženo odpovědi (tj. došlo k úplné či částečné remisi) (1). V ČR je k použití hrazen olaparib pro pacientky s gBRCA/sBRCA mut. V terapii lze pokračovat do progresu či nezvladatelné toxicity (29). Toxicita PARPi je obecně dobře řešitelná, a to díky individualizaci dávky, její redukci, případně přerušení. Nejzávažnějším AE je rozvoj myeloidní leukemie nebo myelodysplastického syndromu, které jsou frekventnější u nosiček BRCA mutace vs. BRCA wt a častěji při léčbě rekurence než v 1. linii. Mnohem častěji se při léčbě potkáváme s hematologickými nežádoucími účinky (NÚ) – anémie, neutropenie, trombocytopenie. Z nehematologických NÚ jsou časté astenie, únava, nauzea, zvracení a bolesti hlavy (22).

V případě, že na základě časné progresu či progresu při léčbě není platinová re-challenge nejvhodnější možností (dříve PFI kratší než 6 měsíců), jsou k dispozici jiné, alternativní léčebné možnosti. U pacientek v dobrém klinickém stavu je preferovanou možností zařazení pacientky v rámci klinické studie. Neplatinové chemoterapeutické režimy s jedním cytostatikem zahrnují weekly PTX, topotecan, gemcitabine, PLD, orální metronomický cyklofosamid. Tyto režimy mají relativně nízkou efektivitu s 10–15% počtem objektivních odpovědí a mediánem OS 10–12 měsíců. K určení preferenčního režimu neexistují data z randomizovaných studií, které by preferovaly jeden režim před jiným. Z toho důvodu se doporučuje vzít v úvahu preferenci pacientky a profil toxicity cytostatika. Optimální délka léčby není jasně daná, obecným doporučením je pokračovat do progresu či nezvladatelné

toxicity. Přidání anti VEGFi bev ve druhé či třetí linii neplatinové CHT (paklitaxel, PLD anebo topotecan) ve studii AURELIA, vedlo ke zlepšení v parametru PFS, počtu nádorových odpovědí a kvalitě života v porovnání se samotnou CHT (1). V ČR je bev hrazen pouze v kombinaci s paklitaxelem u pacientek, které nejsou předléčené více než 2 liniemi CHT (29). Použití bev po předchozí terapii bev v předešlé linii není schváleno (18). U pacientek se špatným PS a výraznou gastrointestinální symptomatologií lze očekávat časné přerušení terapie (často v prvních 8 týdnech léčby) především, pokud se jedná o pacientky s časným relapsem či po 3 liniích terapie. Měly by být informovány o nízké pravděpodobnosti odpovědi k další platinové či non-platinové CHT. S cílem zlepšení kvality života a zmírnění symptomů by měly být referovány k časné paliativní péči (12).

Jak již bylo zmíněno, pacientky s méně častými subtypy OC (LGSC, CCC, karcinosarkom) mají mnohem menší tendenci k léčebné odpovědi při léčbě režimy s platinou. Proto je u nich silně doporučováno zařazení a léčba v rámci klinické studie. Tyto často pomalu progredující tumory exprimují ER a PR a ačkoliv je objektivní odpověď nízká, hormonální terapii (inhibitory aromatázy, tamoxifen) lze použít ke kontrole nádorového růstu (1).

Vzhledem ke stále špatné prognóze u pacientek s pokročilými OC pokračují snahy o rozšíření terapeutických možností vyhledáváním nových léčebných cílů a strategií.

Jednou z nich je použití imunoterapie. EOC představuje potenciální validní cíl, jelikož u > 50 % pacientek nacházíme v tumoru tumor infiltrující lymfocyty (TILs), EOC také představuje nádor se signifikantní mutační náloží (27). Ukazuje se, že intratumorózní T lymfocyty (IT T ly), hlavně CD8+ T lymfocyty, jsou u léčebně naivního OC asociovány s lepším RR a OS. Na TILs u OC jsou přítomné mnohé imunitní checkpointy PD-1, CTLA-4, TIM-3, jejich rolí je modulovat imunosupresivní účinek. Výsledkem je, že pacientky s OC s vysokou expresí PD-L1 mají signifikantně nižší 5letý OS i PFS. Z těchto faktů by měla plynout opodstatněnost použití inhibitoru kontrolních bodů imunitní odpovědi (ICI) v terapii OC, s cílem obnovit antitumorózní funkci IT T ly. Ve skutečnosti terapie s použitím protilátek