

Systémová léčba gynekologických malignit

Bohuslav Melichar

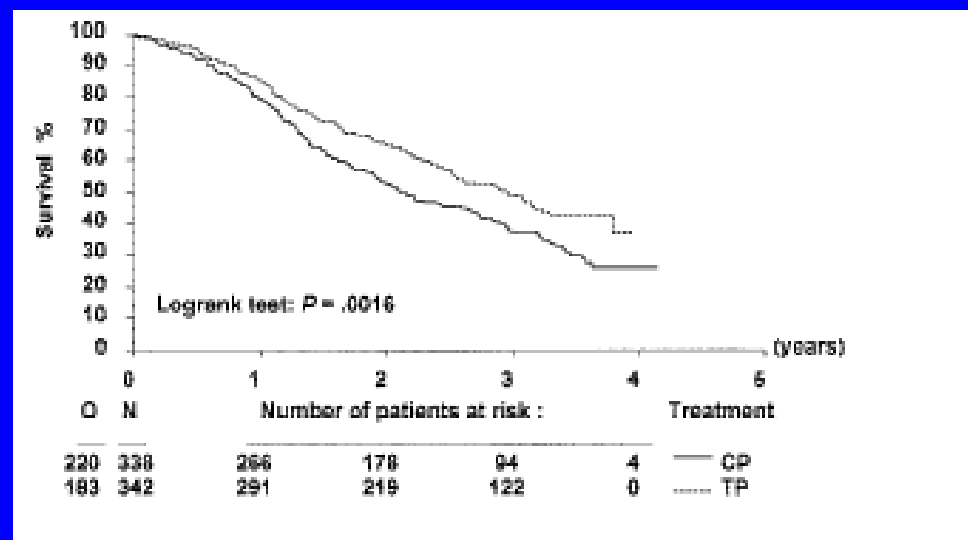
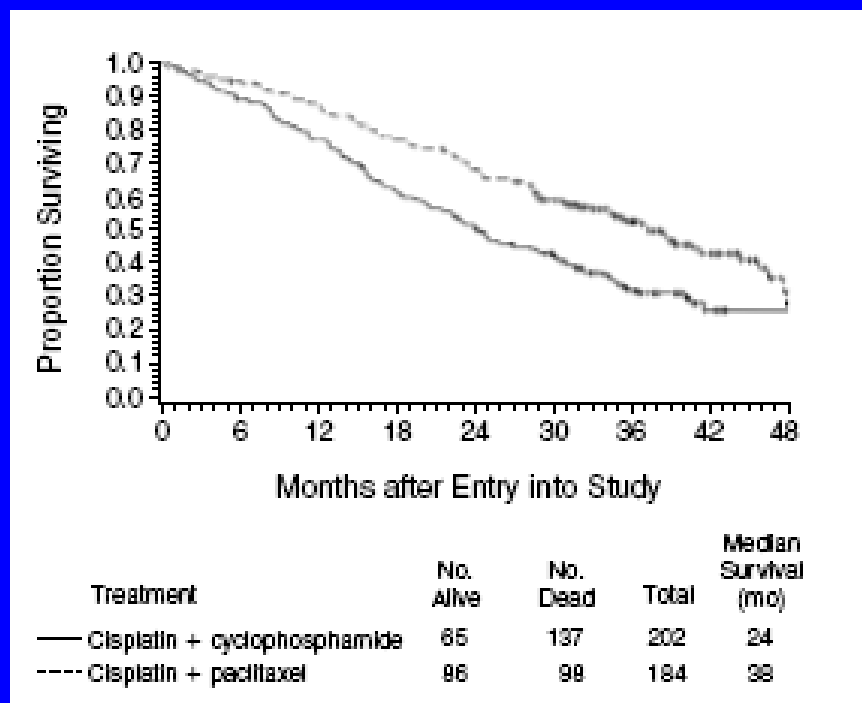
Onkologická klinika Lékařské fakulty
Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice
Olomouc

Rozdělení nádorů dle citlivost na chemoterapii

1. nádory kurabilní	2. chemoterapie prodlužuje přežití	3. chemoterapie méně účinná	4. nádory resistentní
germinál.nádory dětské nádory lymfomy	karcinom prsu karcinom ovaria	kolorektální k. karc. žaludku cervikální k. karc. endometria	karcinom ledviny karc. pankreatu melanom hepatom

Karcinom ovaria

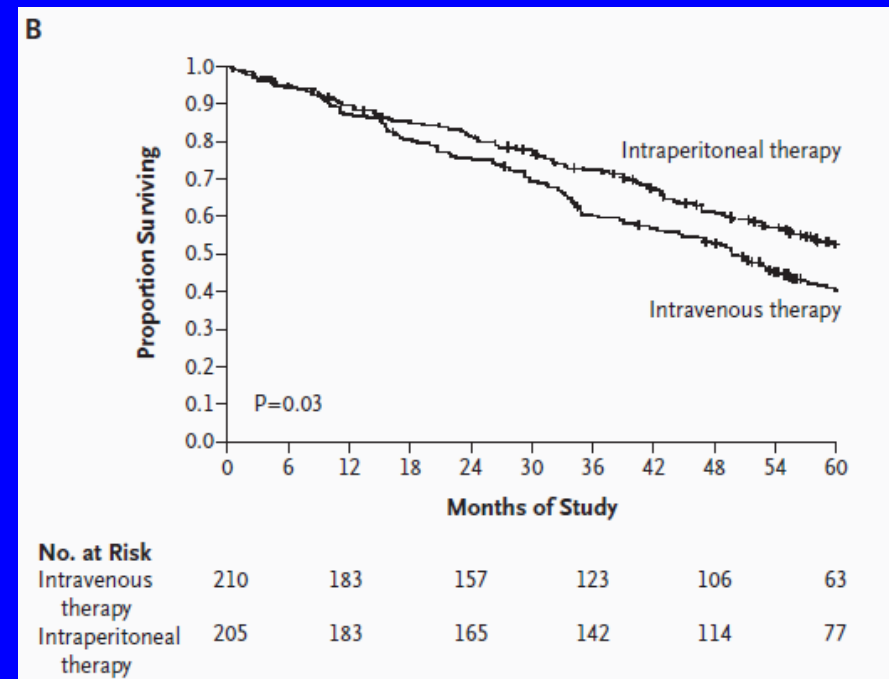
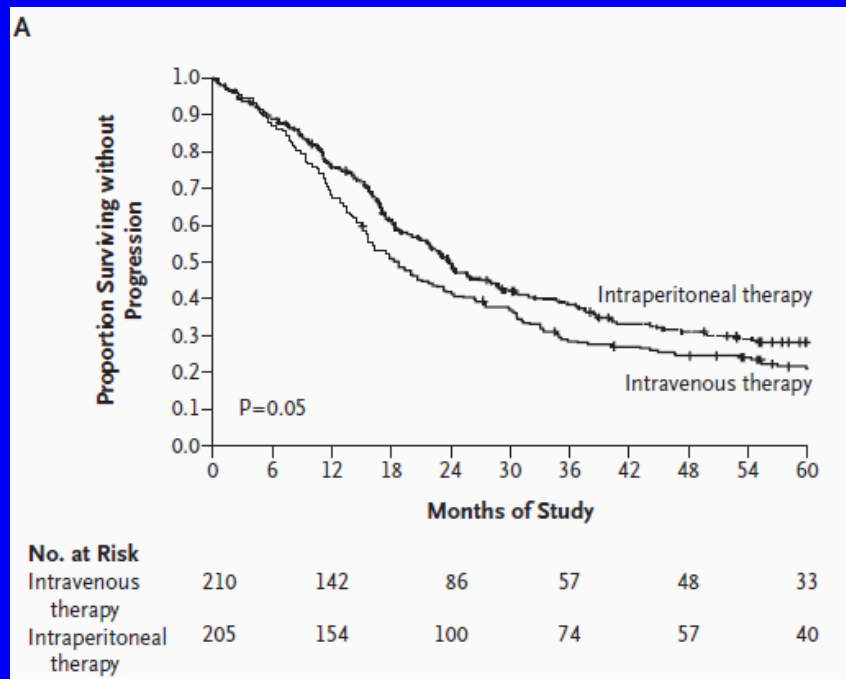
Kombinovaná léčba v první linii pokročilého karcinomu ovaria



McGuire et al. NEJM 1996, 334, 1 – 6

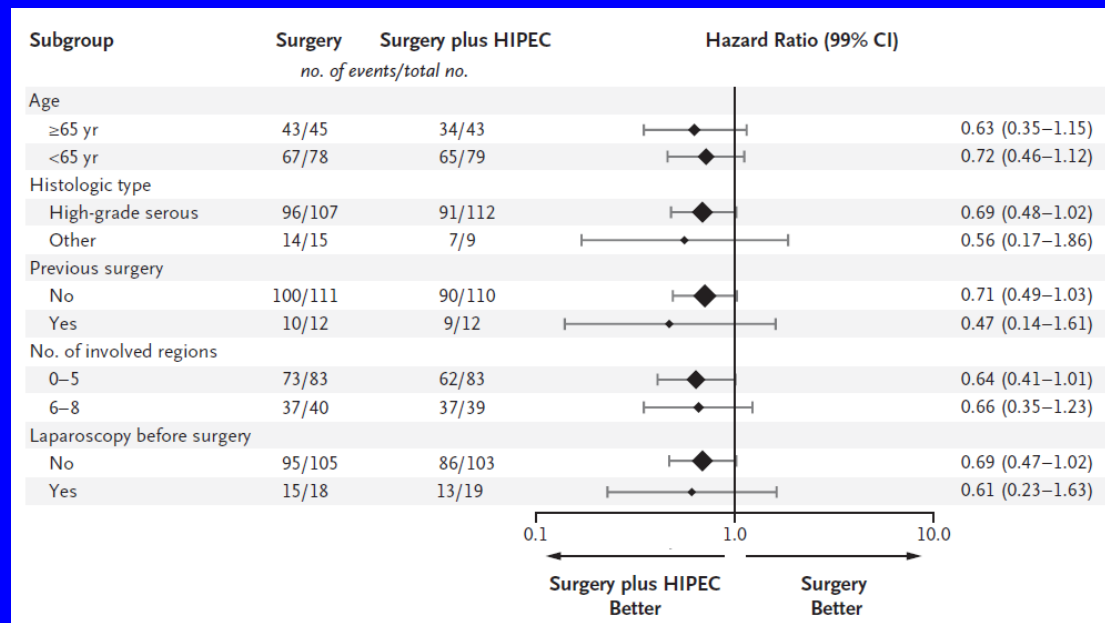
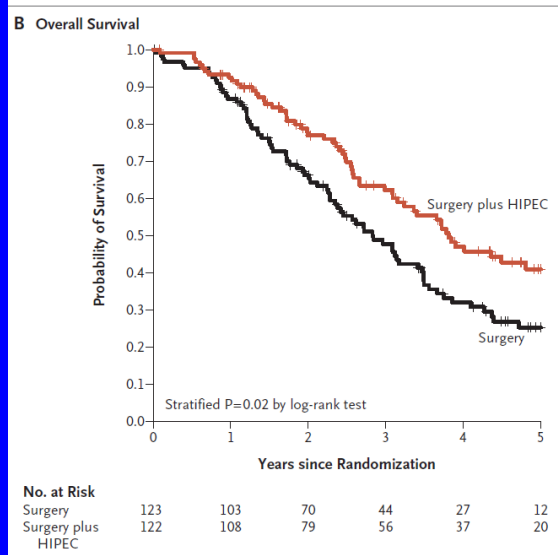
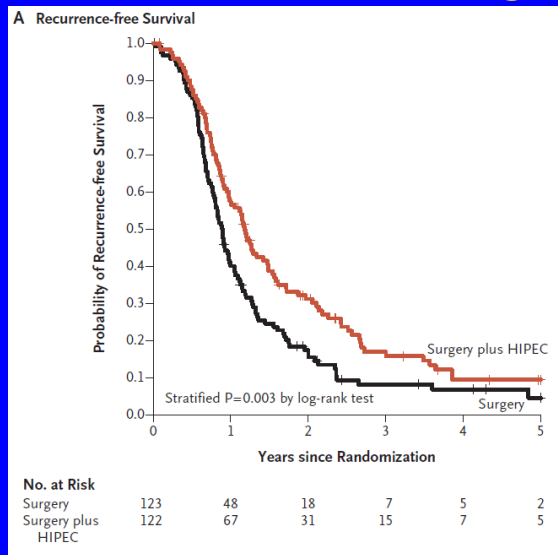
Piccart et al. J Natl Cancer Inst 2000, 92, 699 - 708

Srovnání intravenosního a intraperitoneálního podání kombinace paclitaxel/cisplatina u karcinomu ovaria



Armstrong DK et al. NEJM 2006, 354. 34-43

Chemoterapie + CRS +/- HIPEC u karcinom ovaria



van Driel WJ et al. NEJM 2018; 378; 230

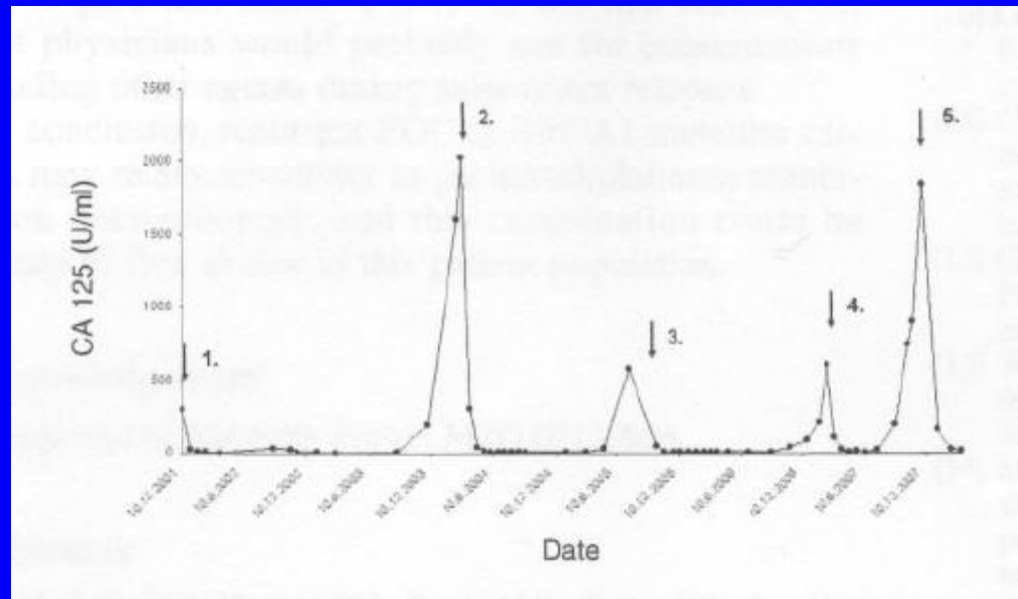
Možnosti léčby druhé linie

- **Znovu deriváty platiny v kombinaci či monoterapii**
- Taxany (docetaxel nebo týdenní paclitaxel)
- Gemcitabin
- Topotecan
- Antracykliny, včetně lipozomálního doxorubicinu
- Vinorelbin
- Tamoxifen

Strategické otázky léčby druhé linie

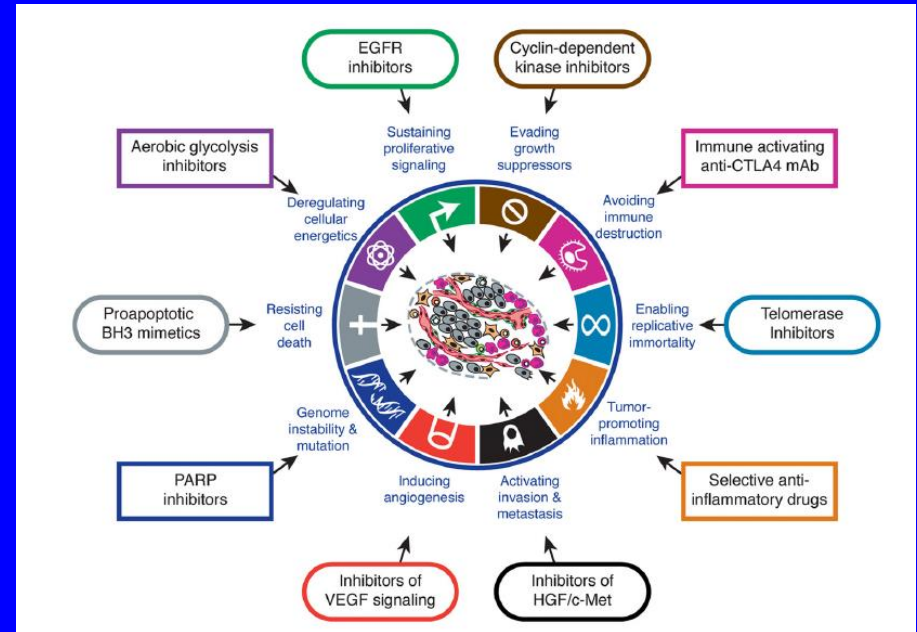
- Monoterapie vs. kombinovaná léčba
- Volba režimu (kombinace)
- Častá alergie na karboplatinu
- Délka podání
- Udržovací léčba

Průběh CA125 u opakovaných karcinomu ovaria při léčbě deriváty platiny u BRCA-1 pozitivní pacientky



Melichar B et al. Eur J Gynaecol Oncol 2009, 323-325.

Cílená léčba

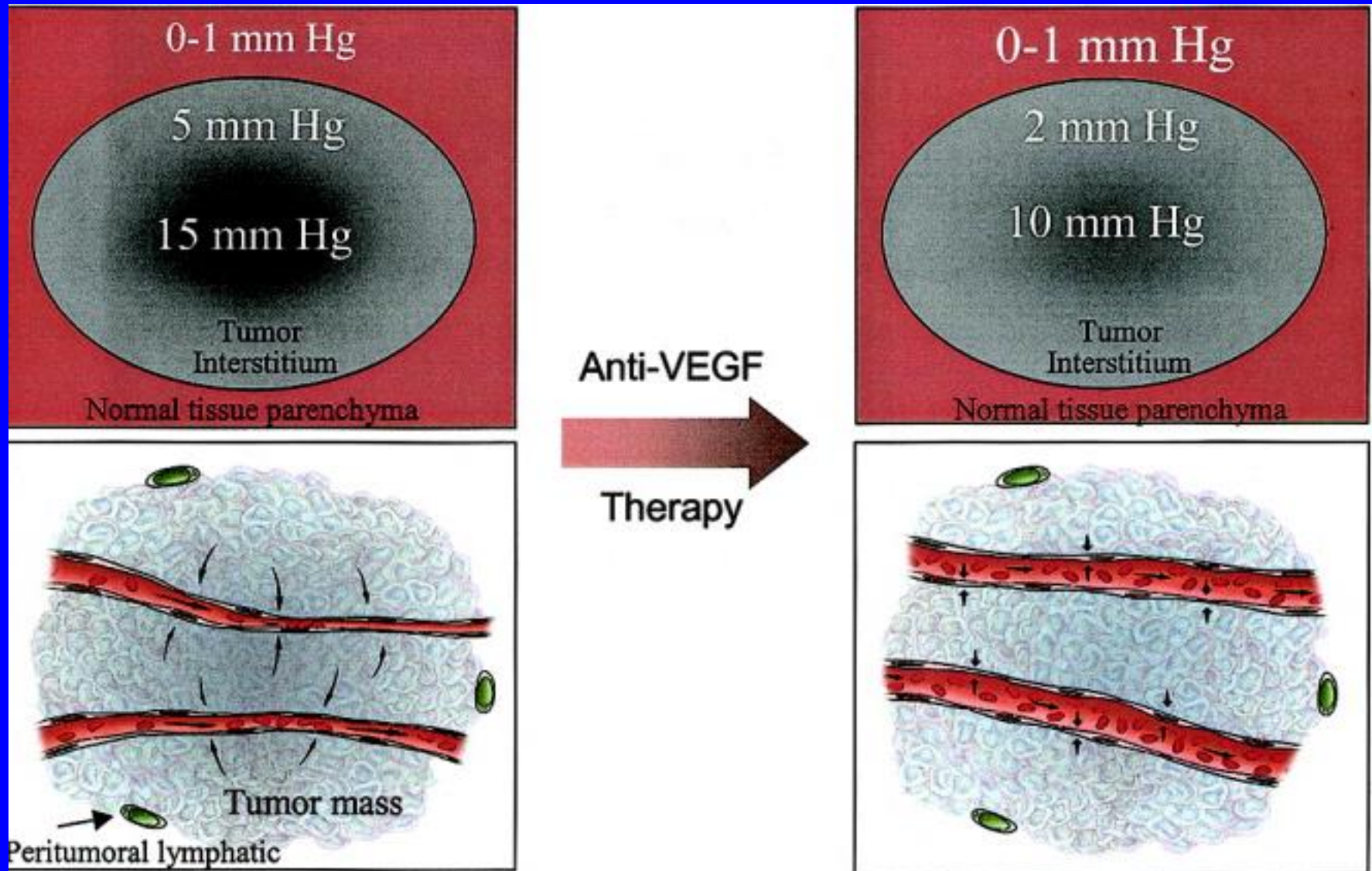


Hanahan D, Weinberg RA. Cell 2011, 144, 646

Význam VEGF v patofyziologii nádorů

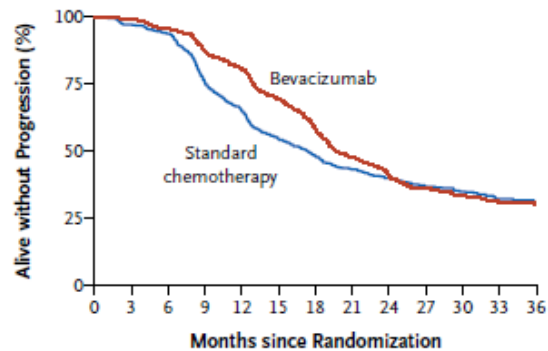
- růstový faktor endotelií nádorových cév
- zvyšuje cévní permeabilitu
- působí vzestup intersticiálního tlaku (nádorová hypertenze)
- podílí se na vzniku výpotků (pleurální, perikardiální nebo ascites)
- potlačuje imunitní odpověď (účinek na dendritické buňky i přímo na lymfocyty)
- růstový faktor nádorových buněk

Účinek blokády VEGF na mikrocirkulaci a intersticiální tlak v nádoru



PFS a OS ve studii ICON7

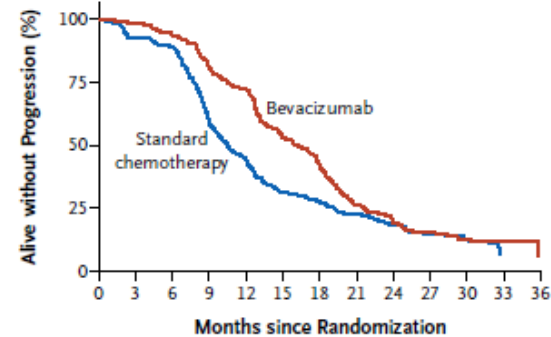
A Updated Data, Progression-free Survival



No. at Risk

Standard chemo-	764	693	474	350	221	114	39
therapy							
Bevacizumab	764	716	599	430	229	107	27

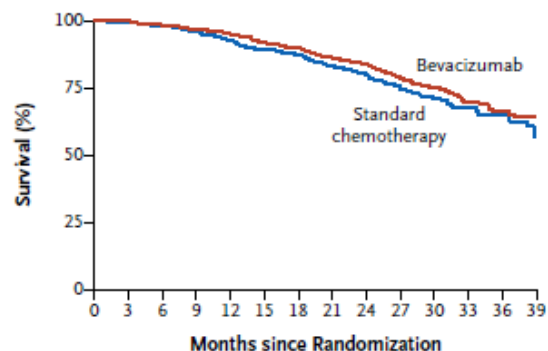
B Updated Data, Progression-free Survival in Patients at High Risk for Progression



No. at Risk

Standard chemo-	234	205	100	63	30	13	5
therapy							
Bevacizumab	231	213	163	94	35	13	1

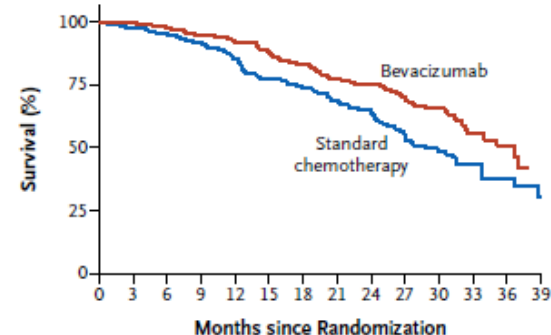
C Updated Data, Overall Survival



No. at Risk

Standard chemo-	764	741	724	703	672	646	623	542	421	304	212	132	71	26
therapy														
Bevacizumab	764	753	737	717	702	680	657	592	459	329	228	129	69	19

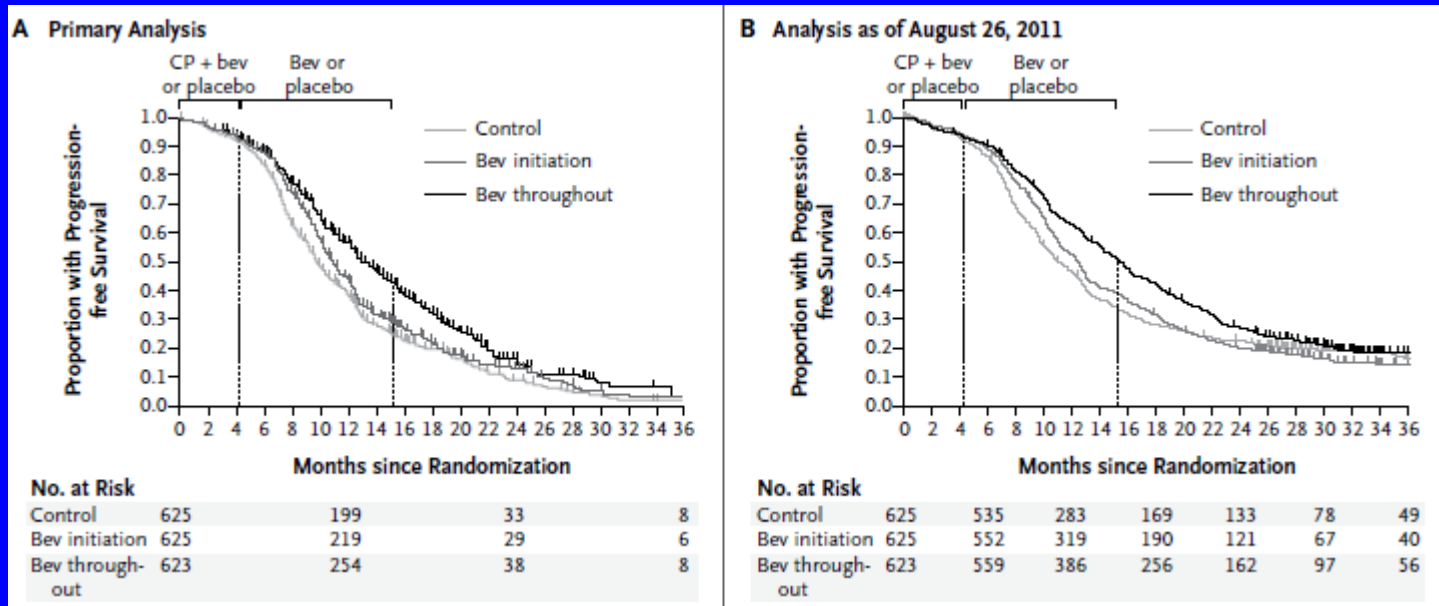
D Updated Data, Overall Survival in Patients at High Risk for Progression



No. at Risk

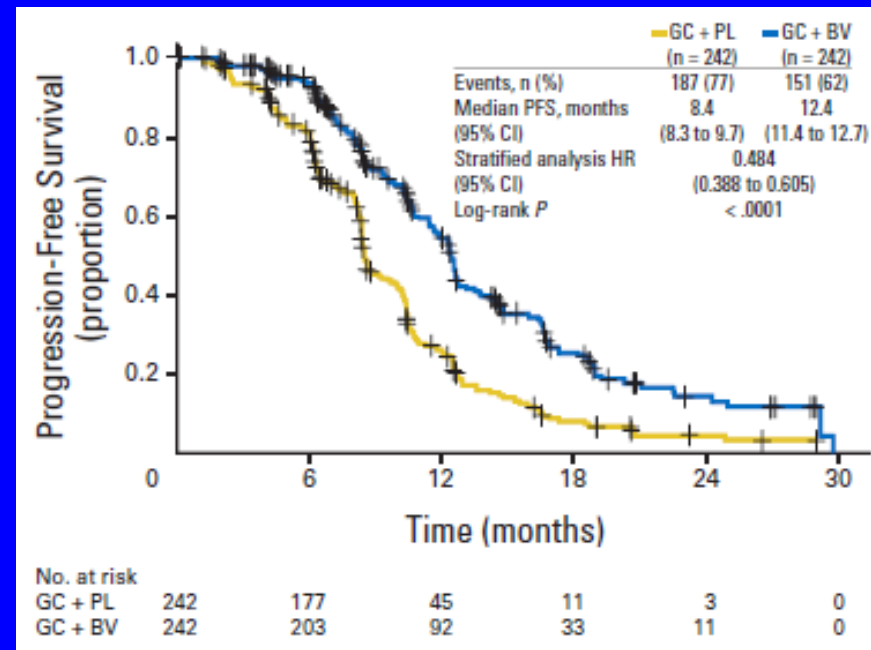
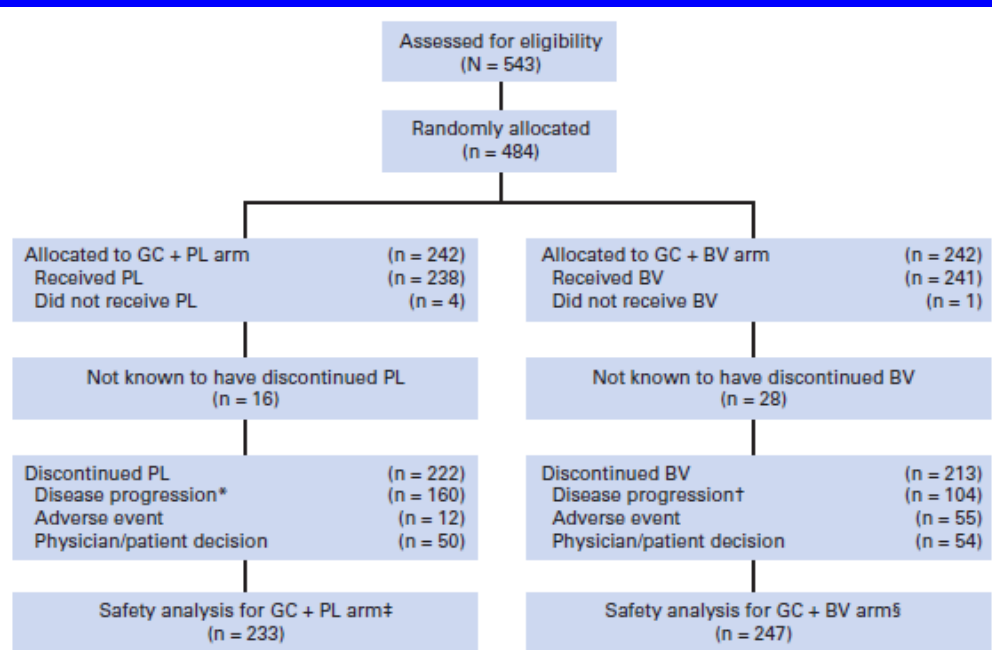
Standard chemo-	234	226	219	208	194	175	166	137	107	67	46	25	15	6
therapy														
Bevacizumab	231	227	222	214	208	199	186	164	134	94	65	31	18	4

Výsledky studie GOG-0218



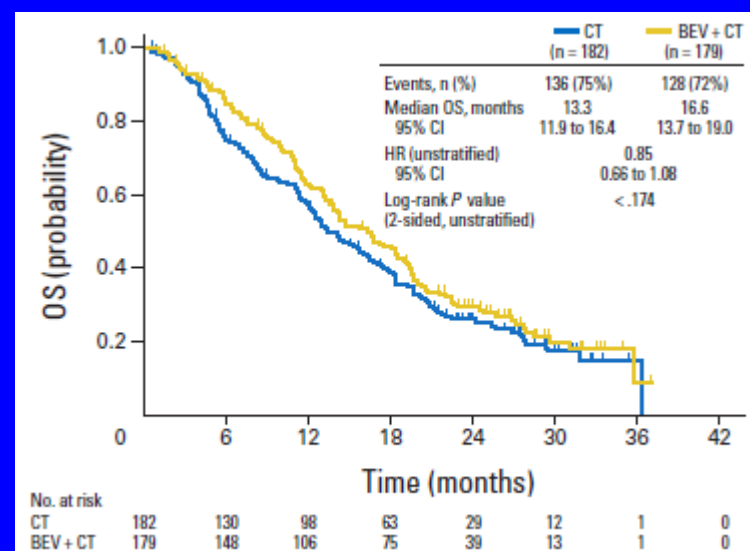
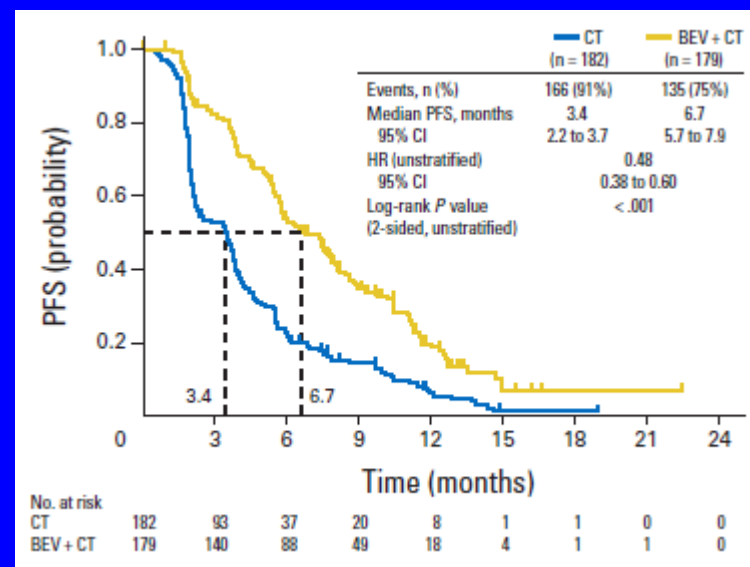
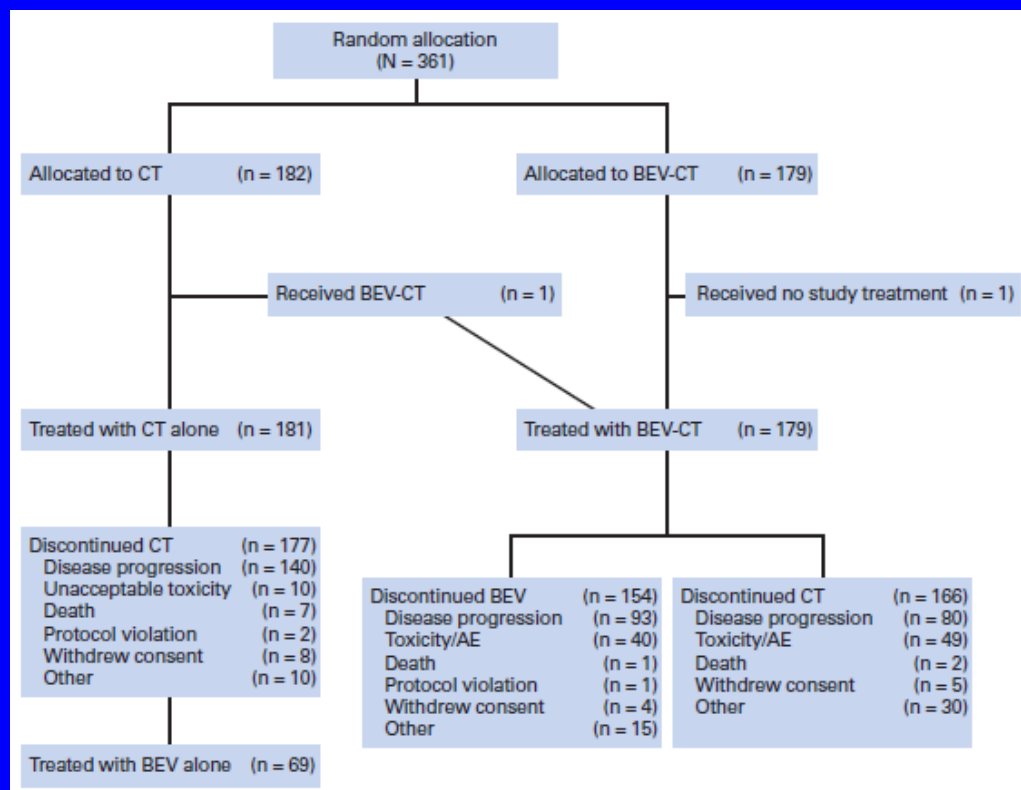
Burger RA et al. N Engl J Med 2011, 365, 2473-83

Studie OCEANS



Aghajanian C et al. J Clin Oncol 2012, 30, 2039-2045.

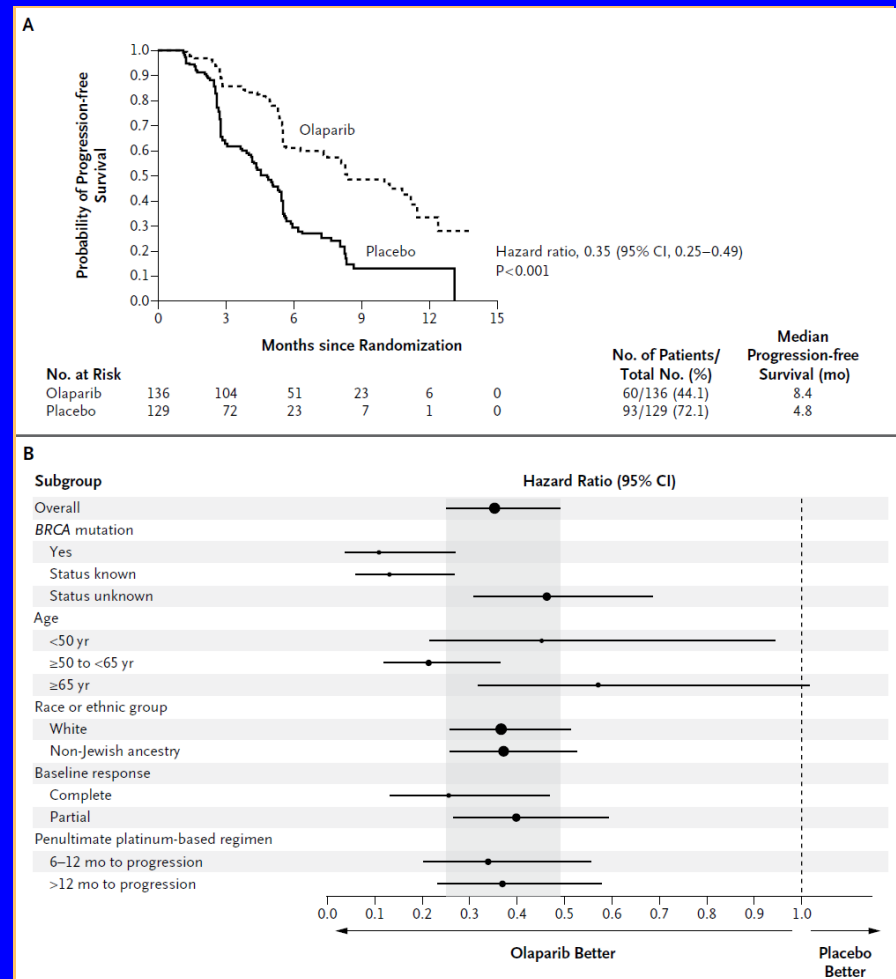
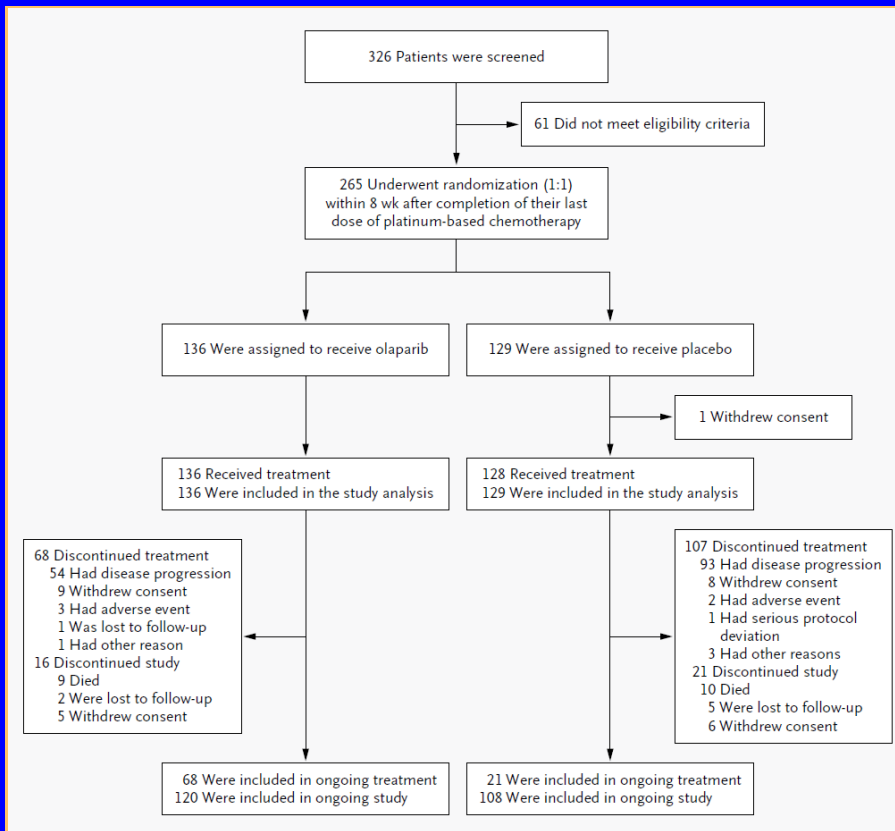
Studie AURELIA



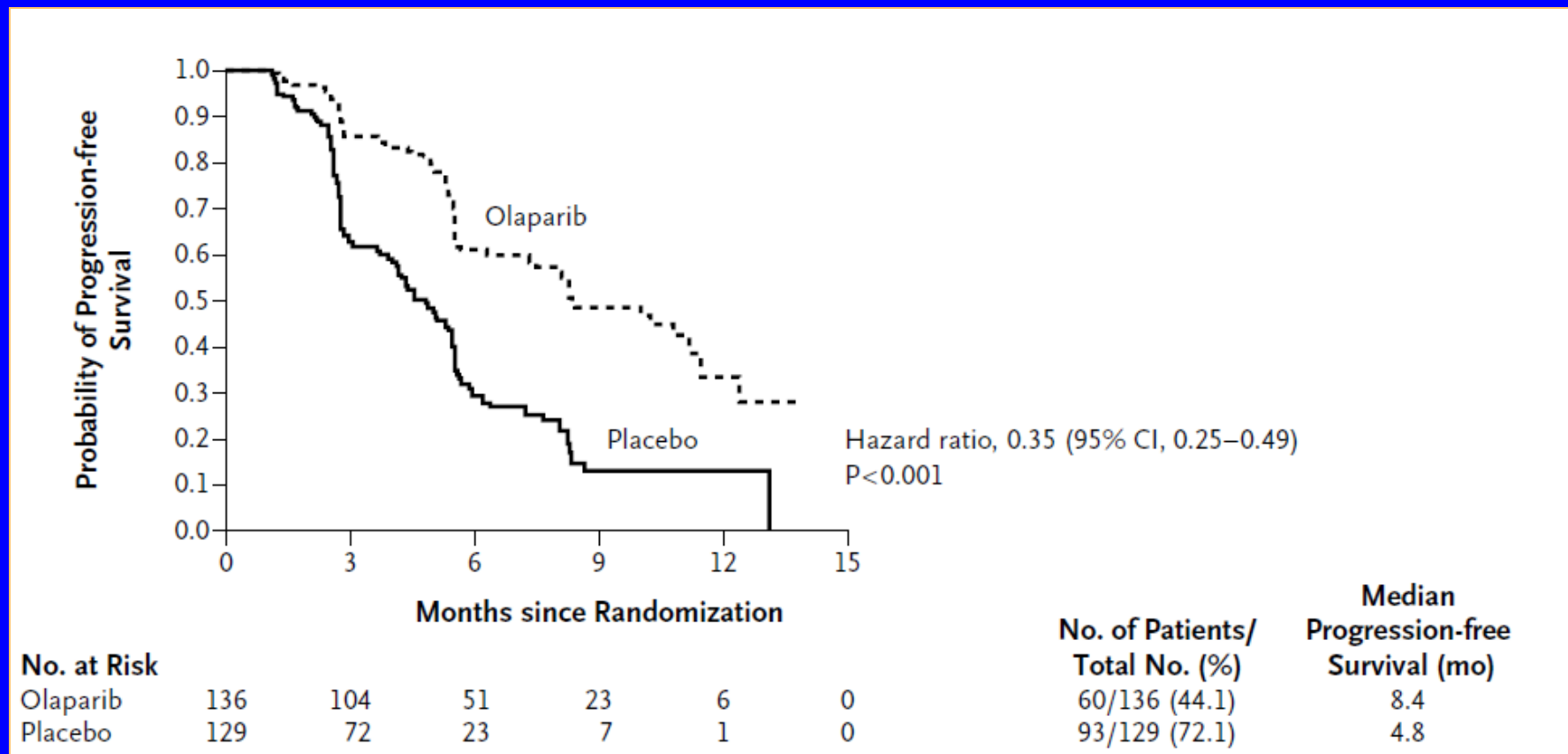
Různé přístupy v cílení léčby



Léčba cílená na PARP – syntetická letalita



Olaparib jako udržovací léčba u platina-senzitivního karcinomu ovaria



Ledermann J et al. NEJM 2012; 366: 1382-1392.

Dlouhodobé komplikace po léčbě

- chronická toxicita léčby (kardiovaskulární onemocnění)
- sekundární nádory
- metastázy v neobvyklých lokalizacích

LETTER TO THE EDITOR

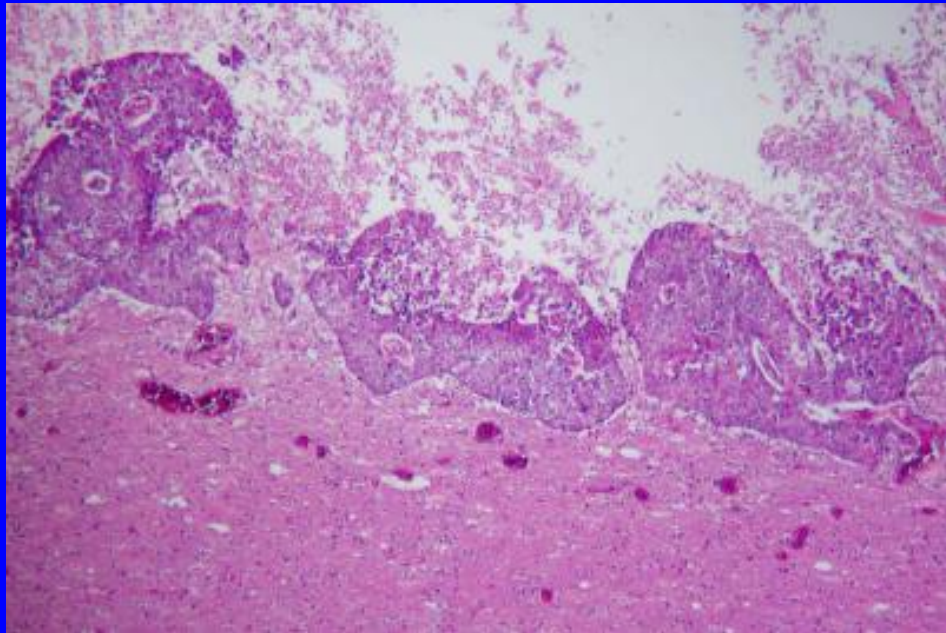
Therapy-related myeloid neoplasms in epithelial ovarian cancer patients carrying BRCA1 mutation: Report of two cases

BOHUSLAV MELICHAR^{1,3}, JAN LACO⁴, PETRA FRIDRICHOVÁ⁵, MARTIN ŠIMKOVIČ⁶,
TOMÁŠ PAPAŽÍK² & LENKA FORETOVÁ⁷

¹Department of Oncology, Palacký University Medical School & Teaching Hospital, Olomouc, Czech Republic,

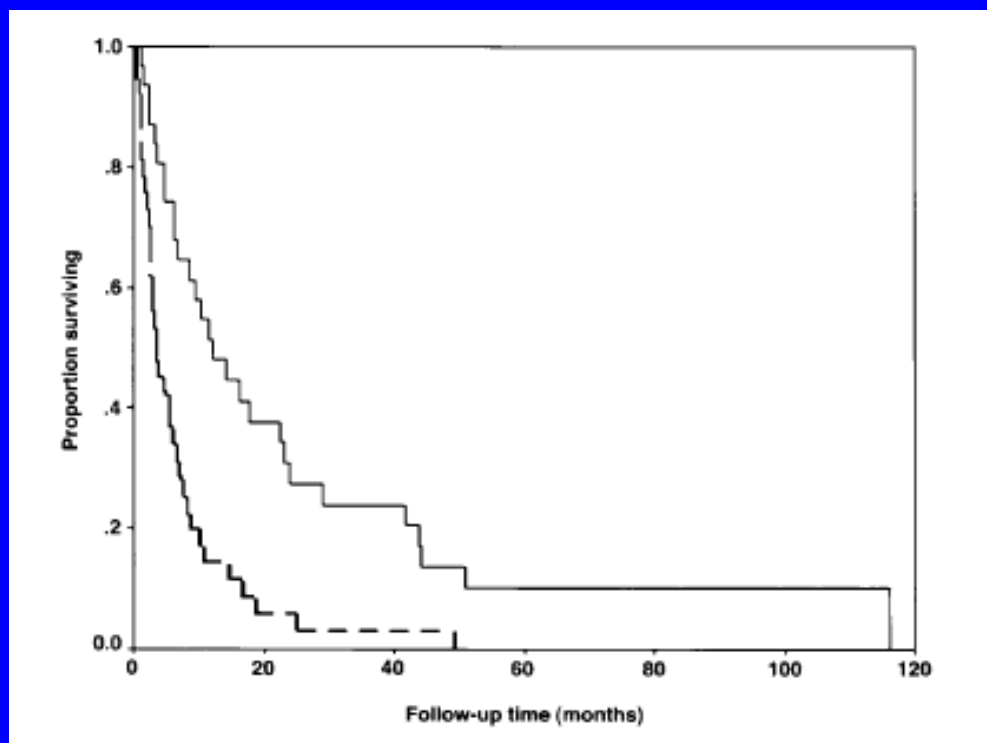
²Department of Hematologic Oncology, Palacký University Medical School & Teaching Hospital, Olomouc, Czech Republic, ³Department of Oncology & Radiotherapy, Charles University Medical School & Teaching Hospital, Hradec Králové, Czech Republic, ⁴Department of Pathology, Charles University Medical School & Teaching Hospital, Hradec Králové, Czech Republic, ⁵Department of Medical Genetics, Charles University Medical School & Teaching Hospital, Hradec Králové, Czech Republic, ⁶Department of Internal Medicine, Charles University Medical School & Teaching Hospital, Hradec Králové, Czech Republic and ⁷Department of Cancer Epidemiology and Genetics, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic.

Měnící se průběh pokročilého karcinomu ovaria: mozkové metastázy



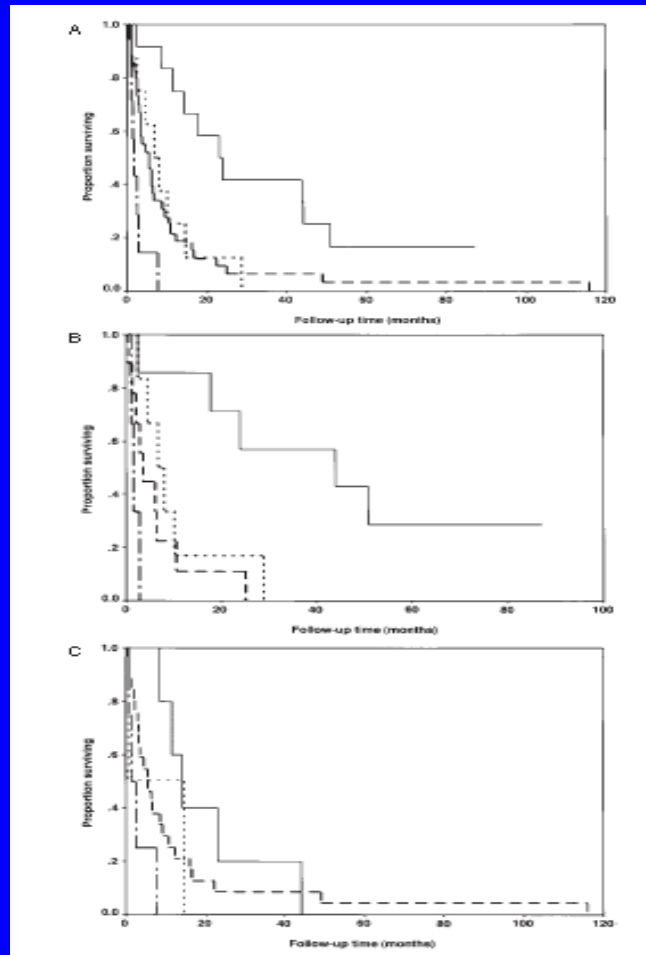
Results of therapy of brain metastases in EOC patients				
Therapy	<i>n</i>	Median survival (months)	Range (months)	Number of patients censored
Surgery + radiotherapy + chemotherapy	31	20	3–57+	12
Surgery + radiotherapy	37	17	1–120+	12
Surgery + chemotherapy	4	15	1–15	2
Surgery alone	3	6	0–11+	1
Radiotherapy alone	51	3	1–24	3
Chemotherapy alone	9	16	1–30	1
Radiotherapy + chemotherapy	26	12	2–82+	8
Symptomatic therapy alone	28	2	0–15	0

Přežití nemocných v závislosti na extracerebrálních metastázách



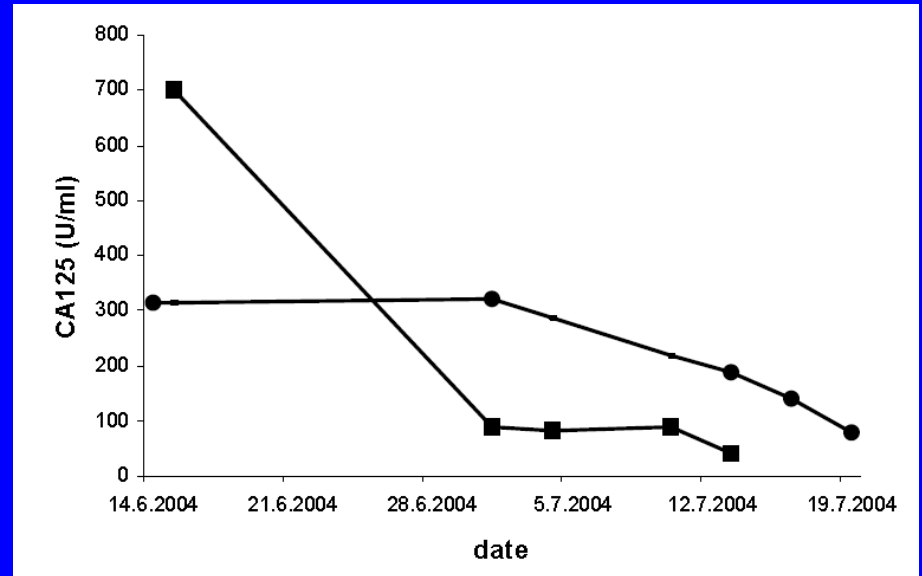
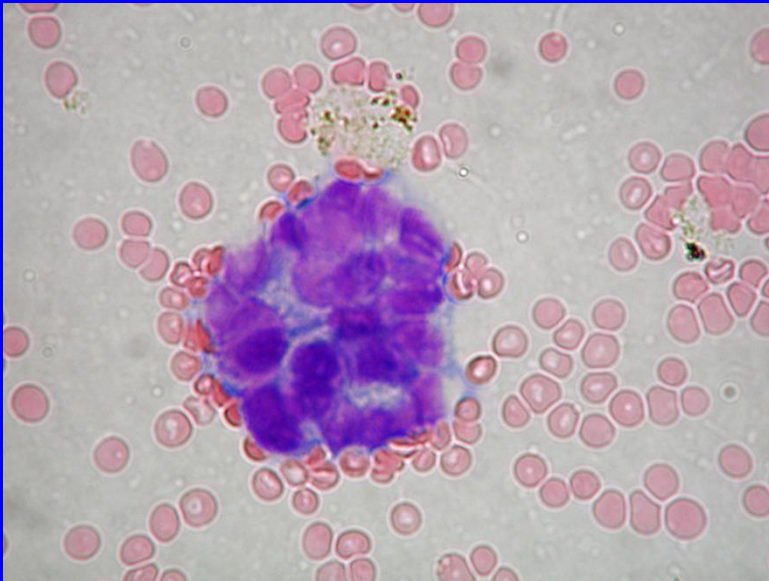
Cohen Z et al. J Neurooncol 2004, 66, 313

Přežití v závislosti na léčbě



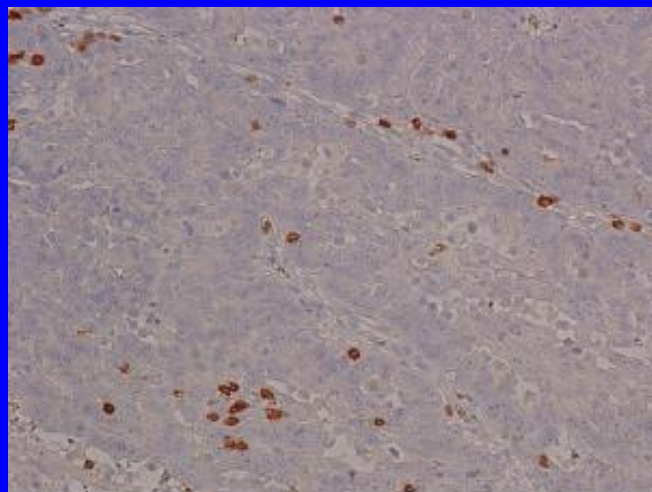
Cohen Z et al. J Neurooncol 2004, 66, 313

Meningeální karcinomatosa jako pozdní komplikace



Melichar B et al. Eur J Gynaecol Oncol 2008, 29: 402-404.

Prognostický význam TIL



Multivariate analysis of overall survival			
Variable	Hazard ratio	95% confidence intervals	<i>P</i>
Progesterone receptors (expressed vs. not expressed)	0.40	0.22–0.70	0.002
Stage (III/IV vs. I/II)	5.25	2.01–13.69	0.001
Optimal cytoreduction (more than 2 cm vs. less)	3.04	1.72–5.36	0.0001
Intraepithelial TIL (higher than 125 lymphocytes/mm ² vs. lower)	0.27	0.15–0.50	0.00001

Karzinom endometria

Pokročilé a metastatické onemocnění

- Pouze menší část nemocných s karcinomem endometria
- Většinou inkurabilní
- Účinná chemoterapie i hormonální léčba

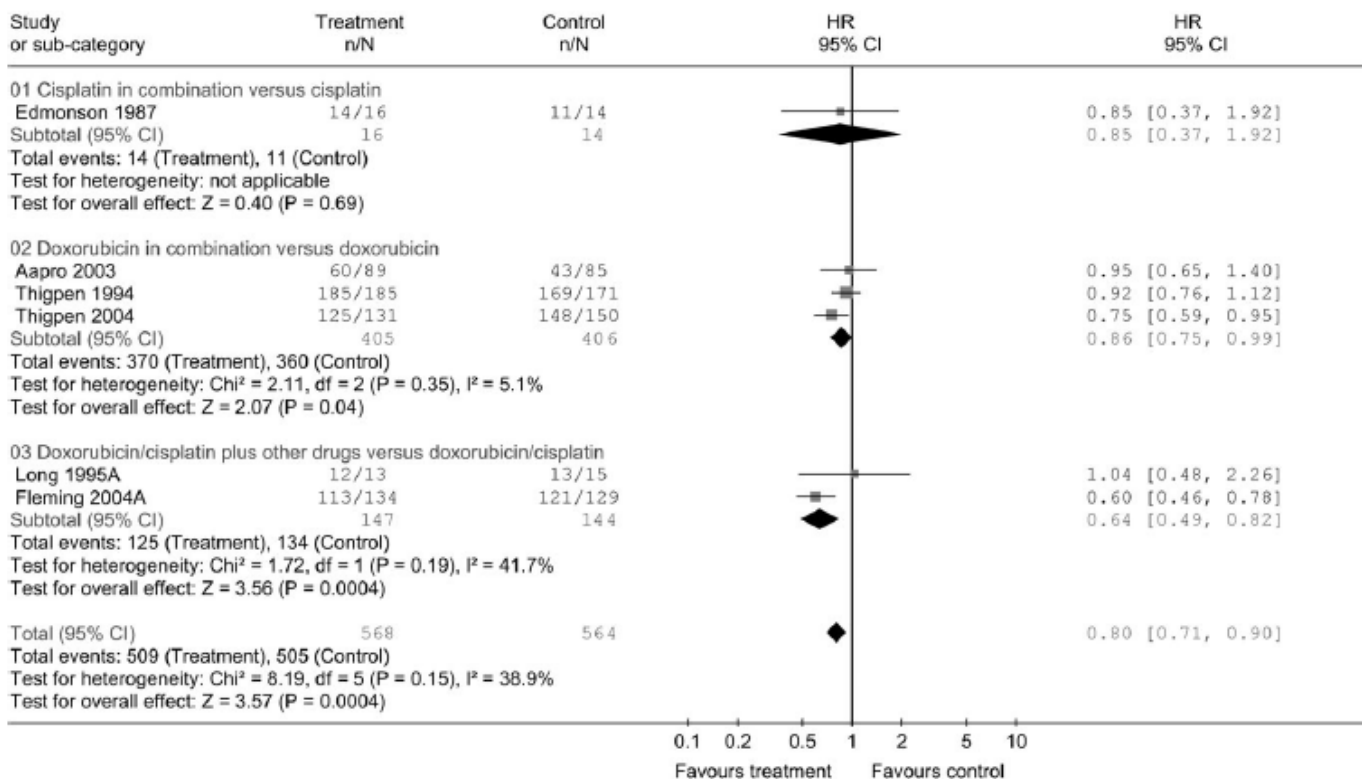
Přehled výsledků systémové cytotoxické chemoterapie u metastatického karcinomu endometria

Agent	Number of patients	Prior treatment	CR + PR (%)
<i>Athracyclines/anthraquinones</i>			
Doxorubicin (ADR)	161	No	26
Epirubicin (EPI)	27	No	26
Liposomal doxorubicin	42	Yes	9.5
Pirarubicin	28	7	7
Mitoxantrone	46	32	4
<i>Alkylating agents</i>			
Cyclophosphamide (CTX)	37	Some	11
Ifosfamide (IFO)	56	Some	14
Chlorambucil	11	NS	0
Hexamethylmelamine	54	Some	17
Cisplatin (CDDP)			
No prior chemotherapy	63	No	21
Prior chemotherapy	64	Yes	25
Carboplatin (CBDCA)	82	No	28
<i>Antimetabolites</i>			
Methotrexate (MTX)	33	No	6
5-Fluoruracil	34	NS	21
<i>Vincas/epipodophyllotoxins</i>			
Vincristine (VCR)	38	Few	16
Vinblastine (VLB)	48	Majority	8
Etoposide (VP-16)	29	Yes	3
Teniposide (VM-26)	22	Most	9
Paclitaxel	44	Yes	27.3
Topotecan	42	No	20
<i>Investigational agents/other</i>			
Amsacrine	23	Few	9
Cytembina	30	Yes	33
Diaziquone	26	Most	8
Methyl-G	21	Most	14
Semustine	5	NS	40

Drug	Dose (mg/m ²)	Schedule	Chemo	N	CR (%)	RR (%)
CTX/ADR ⁸⁵	500/37.5	q3w	No	11	18	45
CTX/ADR ⁸⁶	400/40, 500/50	q4w	No	26	0	31
CTX/ADR ⁸⁷	600/50	q3w	No	13	8	46
ADR/CDDP ⁸⁸	50/50	q3w	No	9	11	33
ADR/CDDP ⁸⁹	50/50	q4w	No	20	10	60
ADR/CDDP ⁹⁰	60/60	q4w	4/16	16	40	92
ADR/CDDP ²³	60/60	q4w	No	30	20	60
CTX/ADR/CDDP ⁹²	500/50/50	q4w	No	87	14	45
CTX/ADR/CDDP ⁹³	500/50/50	q3w	Some	17	12	47
Drug	Dose (mg/m ²)	Schedule	Chemo	No	RR (%)	
<i>Randomized trials</i>						
ADR vs CTX/ADR ⁸⁸	60 vs 60/500	q3w	No	90 vs 105	24 vs 32	
ADR vs CTX/ADR ⁹⁶	60 vs 60/50	q3w	No	87 vs 90	17 vs 43	
ADR vs ADR/CDDP ⁹⁵	60 vs 60/50	q3w	No	150 vs 131	25 vs 42	
ADR/CDDP vs ADR/Paclitaxel ⁹⁸	60/50 vs 50/150	q3w	No	157 vs 157	40 vs 43	
ADR/CDDP vs ADR/CDDP/Paclitaxel ¹⁹	60/50 vs 45/50/160		No	129 vs 134	34 vs 57	

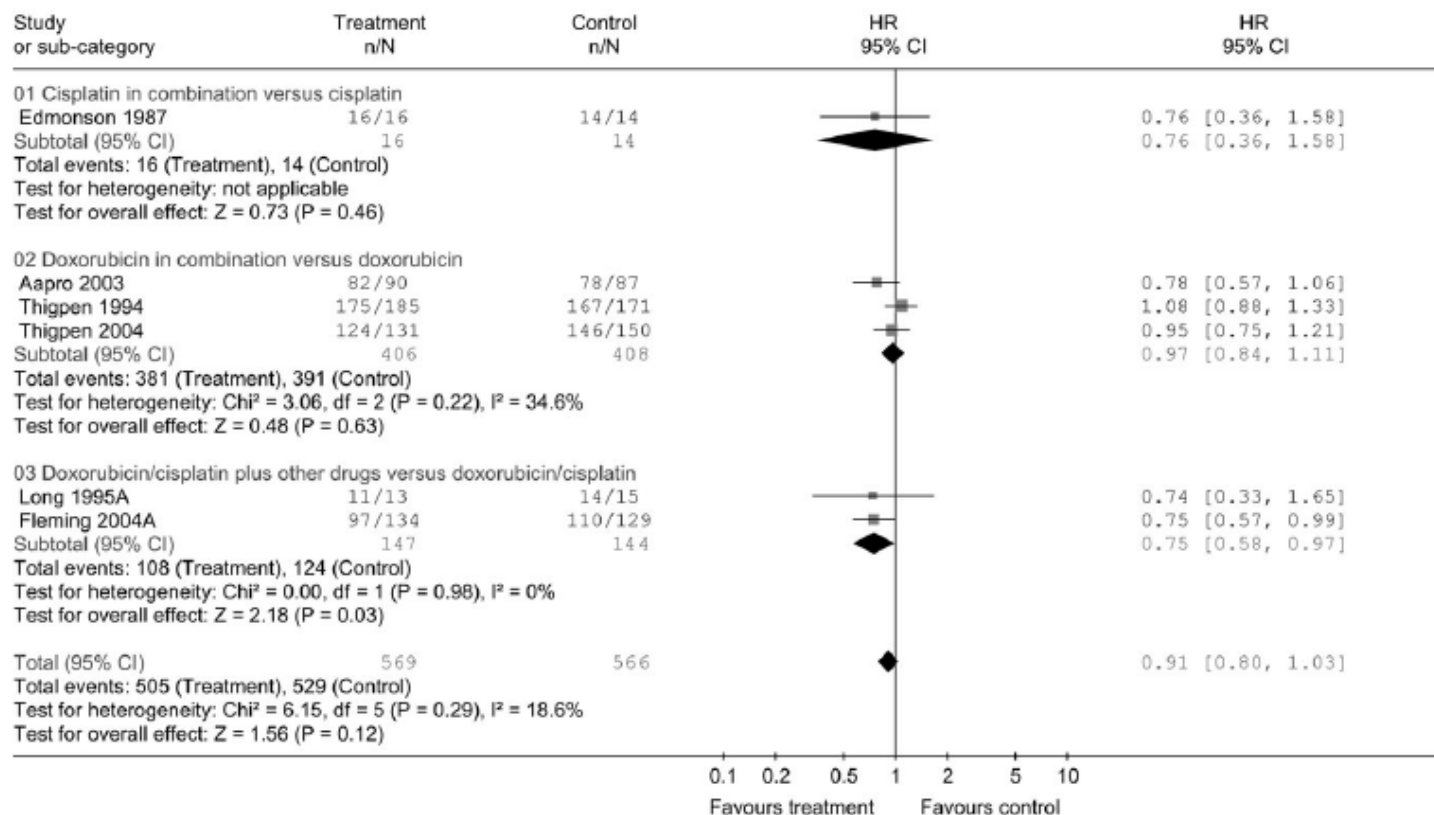
Meta-analýza randomizovaných klinických studií (PFS)

Review: Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma
Comparison: 01 More versus less chemotherapy
Outcome: 02 Progression-free survival

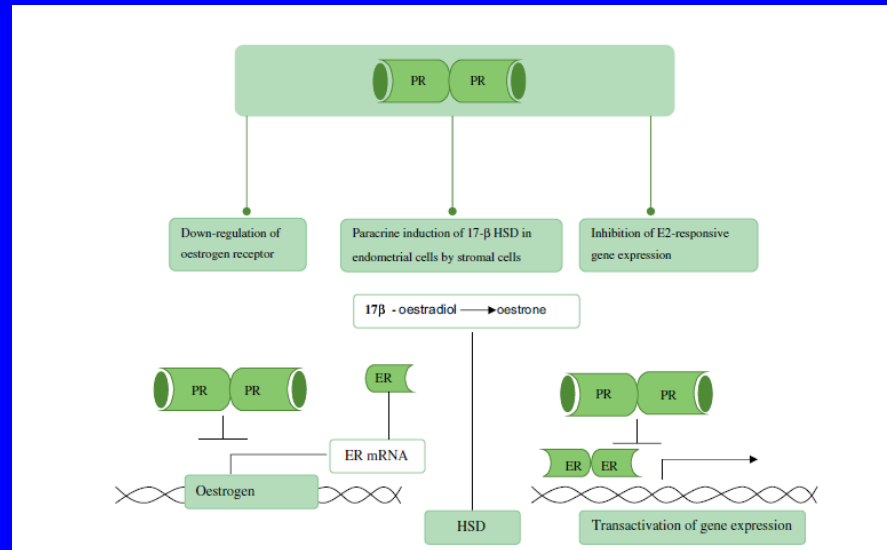
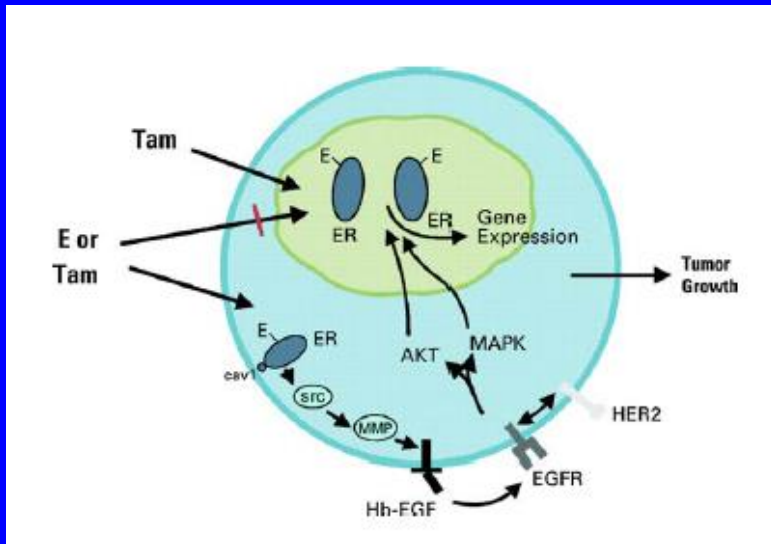


Meta-analýza randomizovaných klinických studií (OS)

Review: Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma
 Comparison: 01 More versus less chemotherapy
 Outcome: 01 Survival



Hormonální receptory u karcinomu endometria



Přehled výsledků hormonální léčby pokročilého/metastatického karcinomu endometria

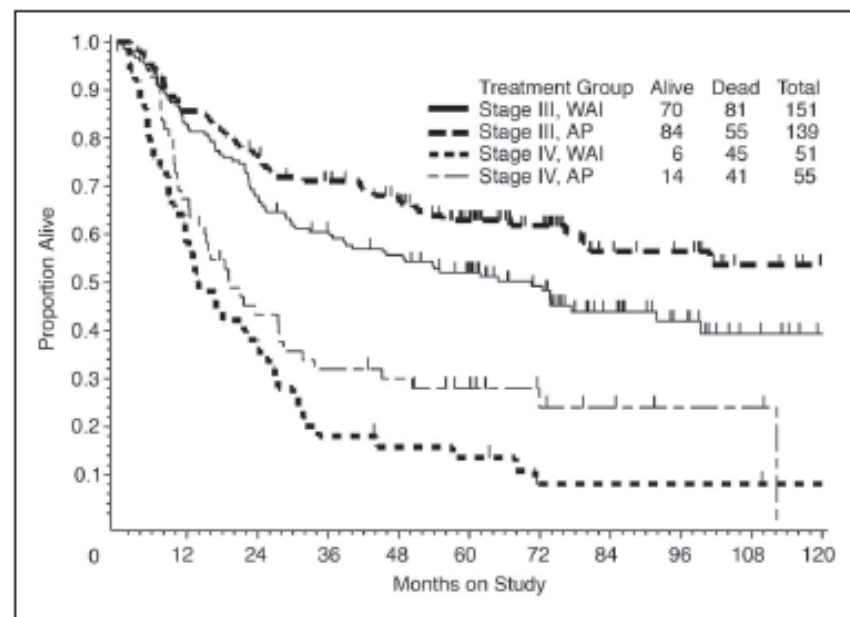
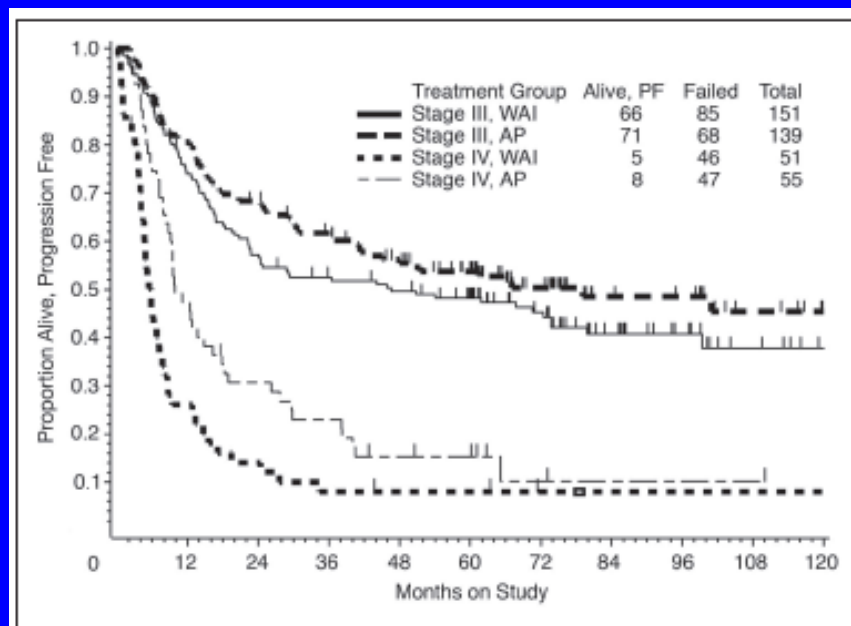
Hormone	Studies	Number	References	RR mean	Range	PFS mean	Range
Progestogens	8	1303	48, 49, 52–57	23	11–56	7.5	6–7
SERMs	7	319	26, 51, 58–61	29.8	10–53	4.9	1.9–7
Combinations	3	136	19, 23, 62, 63	25	5–33	4.6	1.8–5.8
Aromatase inhibitor	2	55	24, 64	10	NS	8.8	NS
GNRH analogs	5	143	18, 57, 65–67	28.8	7–58	NS	NS
Other	1	25	68	0	NS	NS	NS

Study	Drug	n	G1 (%)	G2 (%)	G3 (%)
Piver <i>et al.</i> ⁽⁵²⁾	MPA/HPC	55	20 ^a	—	6.7
Thigpen <i>et al.</i> ⁽⁵⁵⁾	MPA	47	18	52	30
Thigpen <i>et al.</i> ⁽⁴⁸⁾	MPA	205	37	23	9
Lentz <i>et al.</i> ⁽⁵⁶⁾	MA	37	37 ^a	—	8
Thigpen <i>et al.</i> ⁽⁶⁹⁾	TAM	68	23	14	3
Fiorica <i>et al.</i> ⁽²³⁾	MA/TAM	61	33	24	22
Jeyarajah <i>et al.</i> ⁽¹⁸⁾	Leuporelin	32	100	15	25

Hormonální léčba

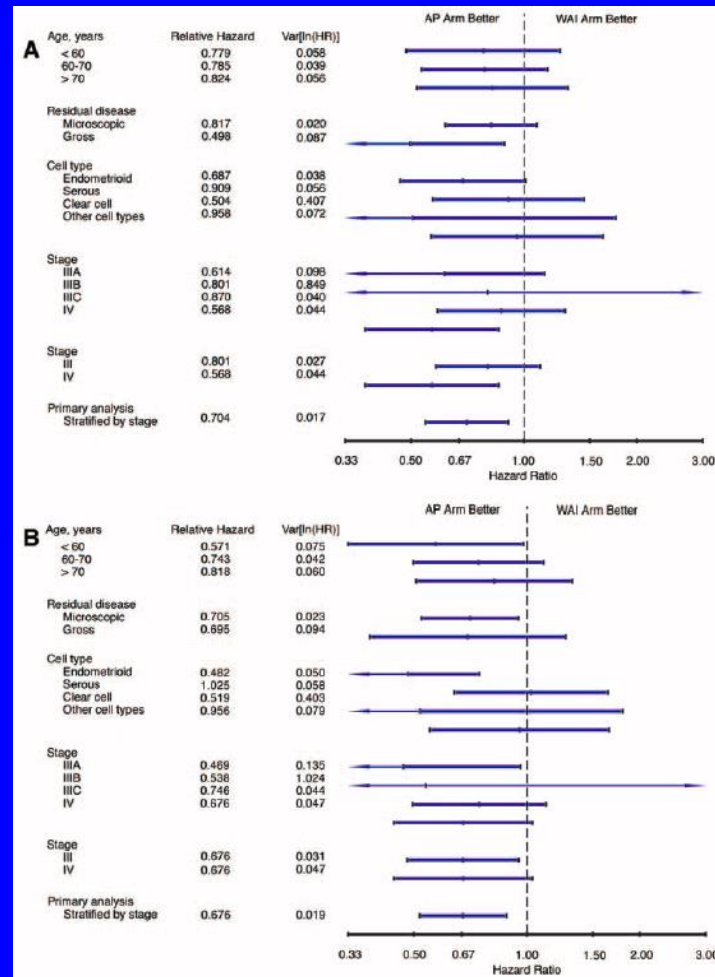
- Gestageny jsou jedinými standardně používanými léky
- Objektivní odpověď nepřesahuje 30% ani v selektovaných populacích
- Nejlepší odpověď pozorována u nemocných s dobře diferencovanými nádory, dlouhým metastatickým intervalem a plicními metastázami
- Protrahovaná odpověď a přežití jen ve vzácných případech
- Dobrá tolerance, závažné vedlejší účinky jsou vzácné

GOG 122 - srovnání PFS a OS RT vs. AP



Randall ME et al. J Clin Oncol 2006, 24, 36-44.

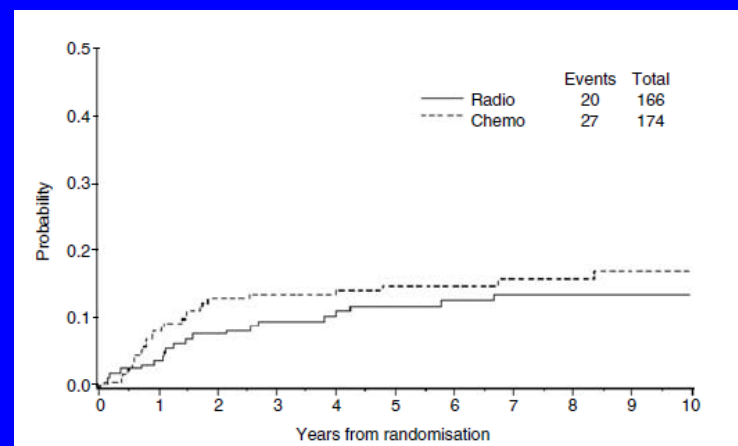
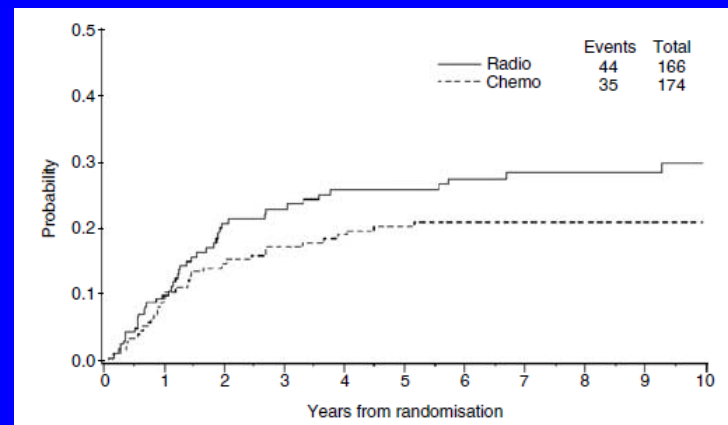
GOG 122 – analýza podskupin



Randall ME et al. J Clin Oncol 2006, 24, 36-44.

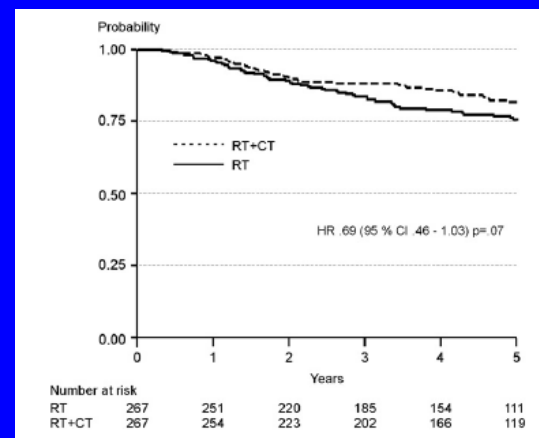
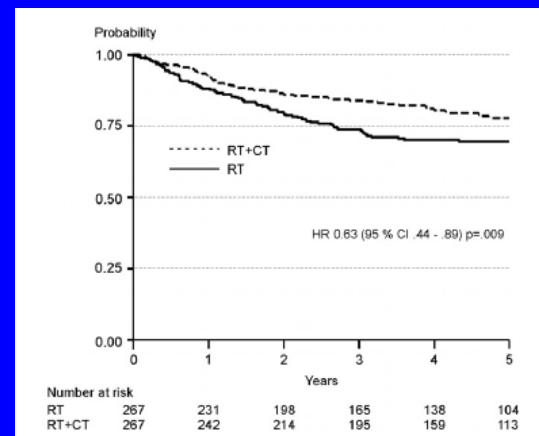
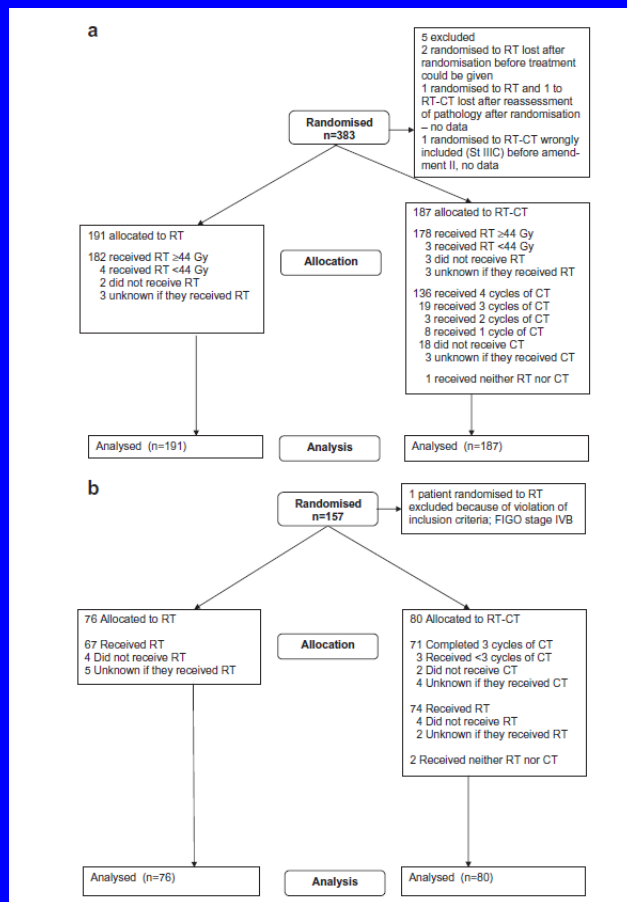
Srovnání recidiv při adjuvantní radioterapii vs. adjuvantní chemoterapii

místo recidivy	WAI	AP
pouze pánev	27 (13%)	34 (18%)
břišní dutina (kromě jater)	33 (16%)	27 (14%)
extraabdominální (včetně jater)	45 (22%)	34 (18%)
neznámo	4 (2%)	2 (1%)
celkem	109 (54%)	97 (50%)



Randall ME et al. J Clin Oncol 2006, 24, 36-44; Maggi et al. Br J Cancer 2006, 95, 266-271.

Kombinovaná analýza studií NSGO-EC9501/EORTC-55991 a MaNGO ILLIADE-III

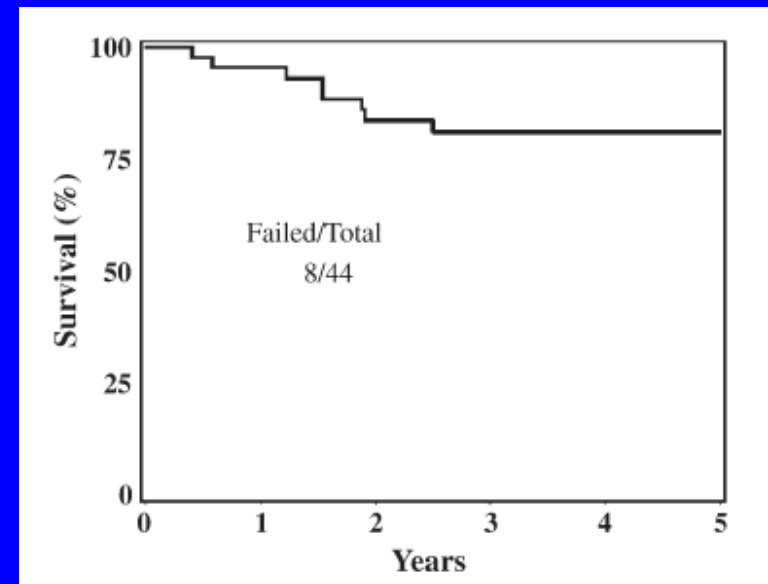
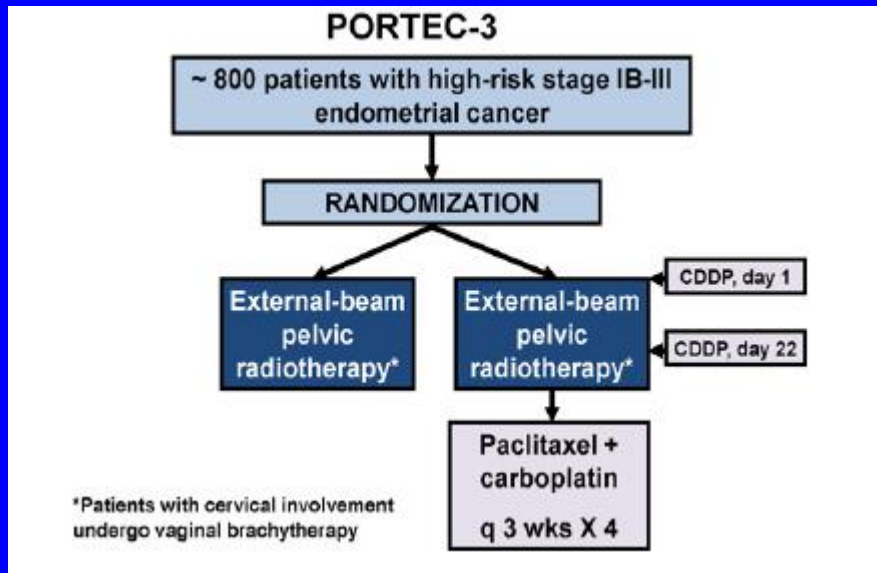


Přehled výsledků adjuvantní léčby

Reference	Stage	Patients (N)	Treatment arms	5-year PFS (%)	5-year OS (%)	Comments
Randall et al. [11]	III–IV (optimally debulked)	202	WAI ^a	38	42	Treatment-related deaths: 8 (4%) on AP, 5 (2%) on WAI
		194	Doxorubicin and cisplatin (AP)	50	55	
Maggi et al. [12]	IC/G3-III	168	Pelvic irradiation	63	69	Superiority of CAP in high/intermediate-risk (stage IC/G3-IIIa) patients
		177	CAP ^b	63	66	
Susumu et al. [13]	>50% myometrial invasion	193	Pelvic irradiation	83.5	85.3	
		192	CAP	81.8	86.7	
Hogberg et al. [15]	IC–IIIC (confined to pelvis)	190	Pelvic irradiation +/- BT ^c	75	NR ^d	
		177	Pelvic irradiation +/- BT + Cx ^e	82	NR	
Kuoppala et al. [16]	IA/G3-IIIa	56	Pelvic irradiation	18+ months	84.7	Intestinal complications demanding surgery: 2 (2.7%) on irradiation, 8 (9.5%) on irradiation + CEP
		72	Pelvic irradiation + CEP ^f	25+ months	82.1	

Mountzios G et al. Crit Rev Oncol Hematol 2010, in press

Kombinace radioterapie s taxany



RTOG 9708

45 Gy (fr. 1.8 Gy)

+ CDDP 50 mg/m² D 1 a 28

+ brachyterapie

Následně

CDDP 50 mg/m² + paclitaxel 175 mg/m² x 4

Greven et al. Gyn Oncol 103, 2006, 155 - 159

Problémy studií adjuvantní léčby

- nedostatečná statistická síla velké části studií
- heterogenita léčených pacientek (stadium, histologie)
- různorodost režimů chemoterapie
- různé načasování v kombinaci s radioterapií
- komorbidita a potenciální toxicita

Závěr

- Zlepšení systémové léčby přináší zlepšení prognosy nemocných
- Stále více se v plánování léčby uplatňují poznatky o patogenese nádorů
- Roste role cílené léčby
- Přibývají důkazy pro roli imunitního systému v protinádorové odpovědi