

# Neoadjuvantná chemoterapia pokročilého epiteliálneho ovariálneho karcinómu

Jana Ďurková

Oddelenie rádioterapie a klinickej onkológie, FN Nitra, Slovenská republika

Epiteliálny ovariálny karcinóm, karcinóm vajcovodu a peritoneálny karcinóm majú rovnaké klinické charakteristiky a správanie. V klinických štúdiách ale aj v klinickej praxi sú často spájané a definované ako epiteliálny ovariálny karcinóm (EOC). Takmer 75 % žien s ovariálnym karcinómom je diagnostikovaných v pokročilom štádiu. Štandardom liečby sa stala primárna cytoreduktívna operácia (PDS) nasledovaná chemoterapiou. Cieľom tohto článku je vysvetliť prínos a údaje podporujúce použitie neoadjuvantnej chemoterapie (NACT), pretože liečebný benefit z neoadjuvantnej chemoterapie nasledovanou odloženou cytoredukčnou operáciou ostáva sporný.

**Kľúčové slová:** rakovina vaječníkov, neoadjuvantná chemoterapia, primárna cytoredukčná operácia, celkové prežívanie.

## Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer

Epithelial cancers of ovarian, fallopian tube, and peritoneal origin exhibit similar clinical characteristics and behavior. As such, these are often combined together and define epithelial ovarian cancer (EOC) in clinical trials and clinical. Nearly 75 % of women with ovarian cancer are diagnosed with advanced stage disease at presentation. Treatment with primary cytoreductive surgery (PDS) followed by chemotherapy has been the standard of care for these women. The aim of this article is to set out the rationale for, and data supporting the use of, neoadjuvant chemotherapy (NACT), because therapeutic benefit of neoadjuvant chemotherapy followed by interval cytoreduction remains controversial.

**Key words:** ovarian cancer, neoadjuvant chemotherapy, primary cytoreductive surgery, overall survival.

## Úvod

Rakovina vaječníkov sa považuje za najzhubnejší gynekologický nádor. Predstavuje menej ako 30 % všetkých gynekologických malignít, je však príčinou viac ako 50 % úmrtí na rakovinu v tejto skupine (1, 2). Diagnostické nástroje pre efektívnu včasnú detekciu alebo screening zatiaľ neexistujú. Terapeutické možnosti (chirurgická operácia, chemoterapia) sú nedostatočne efektívne, lebo karcinóm ovária sa vyznačuje silnou tendenciou k recidíve spojenou s chemorezistenciou. Vysoká mortalita je pripisovaná chýbajúcim symptómom včasných štádií. Táto situácia vedie k tomu, že väčšina prípadov je diagnostikovaná s pokročilou nevyliciteľnou chorobou. Aj keď je úspešnosť chemoterapie relatívne vysoká i v pokročilých štádiách, do-

chádza veľmi často a veľmi skoro k recidívam spojeným s rozvojom chemorezistencie k širokému spektru používaných cytostatík (3).

Je zrejme, že pre zlepšenie prognózy ochorenia je nutné zvýšiť efektivitu diagnostických a terapeutických postupov. Prínos chemoterapie v liečbe pokročilých štádií karcinómu ovária je nesporný, nemenej významná je však aj evolúcia chirurgických cytoredukčných techník a do popredia sa tiež dostáva otázka načasovania operačného výkonu a prínos neoadjuvantnej chemoterapie.

## Predoperačný staging karcinómu ovária

Prítomnosť nešpecifických v rôznej miere vyjadrených príznakov ochorenia najmä z ob-

lasti gastrointestinálneho traktu, alebo ich úplná absencia robí diagnostiku karcinómu ovária v iniciálnych štádiách veľmi náročnou. Symptómy sú príznačnejšie až pre pokročilé štádiá choroby. Metódou voľby v diagnostike nádorov malej panvy je ultrazvukové vyšetrenie. Vyžaduje však vysokú prístrojovú kvalitu i skúsenosť vyšetrujúceho a preto je nutné odlíšiť tzv. základné ultrazvukové vyšetrenie v rukách ošetrojúceho gynekológa s cieľom odlíšiť normálny či abnormálny panvový nález a tzv. expertné ultrazvukové vyšetrenie, ktoré stanoví konečnú diagnózu (4).

Rutinne je používané CT vyšetrenie na určenie rozsahu ochorenia a následné plánovanie chirurgického výkonu. Zobrazenie hrudníka pomocou RTG alebo viac preferovaným CT by malo

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jana Ďurková, durkojana@gmail.com

Oddelenie rádioterapie a klinickej onkológie, FN Nitra, Špitálska ulica 6, 950 01 Nitra

Cit. zkr: Onkologie 2018; 12(2): 78–81

Článok prijat redakci: 3. 1. 2018

Článok prijat k publikaci: 26. 3. 2018

**Tab. 1.** Výsledky štúdií EORTC 55971 a CHORUS

EORTC 55971		Parameter	CHORUS	
PDS (N = 336)	IDS (N = 334)	Randomizácia	PDS (N=276)	IDS N(274)
62	63	Vek (medián)	66	65
87,5 %	86,8 %	PS 0-1 (WHO)	80 %	81
76,1 %	75,7 %	Štádium III/IIIC	75 %	75 %
22,9 %	24,3 %	Štádium IV	25 %	25 %
29	30	OS, medián (mes.)	22,6	34,1
12	12	PFS, medián (mes.)	10,2	11,7
2,5 %	0,7 %	Úmrtie po operácii	6 %	<1 %
21,8 %	7,1 %	Pooperačné AE G3/4	24 %	14 %
7,4 %	4,1 %	Krvácanie G3/4	3 %	6 %
165	180	Operačný čas (min)	120	120
19,4 %	51,2 %	Reziduum 0 cm	17 %	39 %
22,2 %	29,5 %	Reziduum ≤ 1cm	24 %	34 %

PDS – primárna cytoredukčná operácia; IDS – odložená cytoredukčná operácia; OS – celkové prežítie; PFS – prežítie bez progresie; AE – nežiaduce udalosti; G – stupeň nežiaducej udalosti; G 3/4 – závažné nežiaduce udalosti; PS – výkonnostný stav

**Tab. 2.** Rozdelenie pacientok s EOC do 4 skupín s následnou indikáciou liečby

Charakteristika percentuálne zastúpenie v populácii žien s pokročilým EOC			Liečba
1.	Prítomnosť RF pre operáciu, (21,8–30%)	Vyšší vek, vysoké perioperačné riziko (ECOG > 2, albumín < 3 g/dl), prítomnosť neresekovateľnej choroby	NACT
2.	Reziduum > 10 mm pri PDS, (8,5–19%)	Pacientky vhodné na PDS, ale nie je možné dosiahnuť optimálny debulking	NACT
3.	Reziduum = 0 mm pri PDS, (35,8–51,7%)	Pacientky vhodné na PDS. Dôkladne zhodnotenie rozsahu choroby, absencia kritérií neresekovateľnosti	PDS
4.	Reziduum = 0–10 mm pri PDS (20–22%)	Pacientky vhodné na PDS avšak v indikovaných prípadoch môže byť NACT lepšou možnosťou	PDS/NACT

EOC – epiteliálny ovariálny karcinóm, RF – rizikové faktory, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group performance status, PDS – primárna cytoredukčná operácia, NACT – neoadjuvantná chemoterapia

byť realizované na vylúčenie pleurálnej efúzie. Pleurálny výpotok však nemožno považovať za malígny bez cytologickej verifikácie. MRI a PET/CT nepatria medzi rutinné vyšetrenia. Najsilnejším ukazovateľom prognózy je staging choroby definovaný FIGO klasifikáciou (International Federation of Gynecology and Obstetrics), ktorý je jednoznačný na základe rozsahu ochorenia stanovenom počas operačného výkonu.

V súčasnosti máme k dispozícii niekoľko modelov zahŕňajúcich sérologické markery a zobrazovacie modalities, ktoré boli navrhnuté ako prostriedok predoperačného odhadu pravdepodobnosti eliminácie všetkých tumoróznych mäs pri PDS (primárnej debulkingovej, alebo cytoredukčnej operácii). Veľmi presný je model založený na stagingovej laparoskopii. Rovnako ako aj CT však môže zlyhať pri predpovedaní šance na optimálnu resekciu. Laparoskopia je však veľmi užitočná pri hodnotení karcinomatózy tenkého čreva.

Samozrejmosťou ostáva histologické potvrdenie diagnózy. S cytologickou verifikáciou by sme sa mali uspokojiť len v ojedinelých prípadoch ak nie je možná histologická verifikácia. Nápomocný je aj pomer Ca 125 a CEA, ktorý by

mal byť viac ako 25 na vylúčenie gastrointestinálneho origa.

## Chirurgická liečba ovariálneho karcinómu

Prínos chirurgie v liečbe ovariálneho karcinómu obhajoval už v roku 1934 Meigs. Presadzoval myšlienku, že odstránenie maximálneho množstva tumorózneho masu vedie k zvýšeniu efektivity rádioterapie. V roku 1975 Griffiths vo svojej štúdií jasne demonštroval inverznú koreláciu medzi veľkosťou ponechaného tkaniva a následnou dĺžkou prežívania (5, 6).

Iniciálne realizovaný chirurgický zákrok odstráni chemorezistentné aj chemosenzitivne bunky, ktoré sú prítomné na začiatku ochorenia. Týmto spôsobom sa eliminuje množstvo buniek, ktoré by sa vplyvom mutácií stali chemorezistentné. Iniciálna chirurgická liečba s cieľom dosiahnutia maximálnej cytoredukcie (ponechanie rezidua < 1cm, ideálne žiadnej viditeľnej choroby) sa stala základným kameňom liečby pacientok s ovariálnym karcinómom. V súčasnosti sa však začína uvažovať o tom, či neexistuje skupina pacientok, pre ktoré by bolo prínosnejšie podať ešte pred chirurgickým výkonom liečbu

systémovú. Podanie neoadjuvantnej chemoterapie však stále ostáva predmetom odborných diskusií (7).

## Neoadjuvantná liečba ovariálneho karcinómu

Asi 75 % pacientok s karcinómom ovária má pokročilé štádium ochorenia – FIGO IIIC-IV. To znamená, že podľa aktuálneho stagingu TNM 8. vydanie sa ochorenie rozšírilo mimo malú panvu a na peritoneu sú prítomné makroskopické metastázy veľkosti minimálne 2 cm, prípadne došlo k vzniku vzdialených metastáz (parenchýmové metastázy, alebo je prítomný cytologicky pozitívny pleurálny výpotok).

Princíp NACT spočíva v zmenšení nádorovej choroby a teda v dosiahnutí operability vďaka dobrej dostupnosti chemoterapeutika do nádorových tkanív cievmi nepoškodenými chirurgickým zásahom. Odpoveď na NACT nie je uniformná. Niektoré pacientky odpovedajú kompletným vymiznutím nádoru (complete response, CR), iné parciálnou regresiou tumoru (partial response, PR) a u nemalého časti nádor na onkologickú liečbu nereaguje vôbec, alebo dokonca ďalej progreduje (stable disease, SD; progressive disease, PD). Informácia či a do akej miery pacientka na neoadjuvantnú liečbu odpovedá je kľúčová, čo sa týka jej prognózy. Odpoveď na neoadjuvantnú liečbu možno posúdiť na základe klinických ukazovateľov (symptómov, zobrazovacie metódy), alebo aj patologickým vyšetrením po operácii. Zlatým štandardom hodnotenia odpovede na neoadjuvantnú terapiu je v súčasnosti histopatologické hodnotenie regresie nádoru v operačnom resekáte. Stanovuje sa na základe relatívneho podielu perzistujúcich vitálnych nádorových buniek a fibrózy v mieste pôvodného tumoru. Existuje niekoľko klasifikačných systémov napr. Mandard tumor regression grading (TRG). Regresia tumoru je vyjadrená v piatich stupňoch (TGR1 – kompletná regresia tumoru až TGR5 – bez histologických známkov regresie tumoru) (8).

Podľa aktuálnych ESMO doporučení (European Society for Medical Oncology) je načasovanie operácie vzhľadom k chemoterapii stále predmetom debát. ESMO pripúšťa podanie neoadjuvantnej chemoterapie pacientkam s horším výkonnostným stavom na základe výsledkov jednej z dvoch realizovaných prospektívnych randomizovaných štúdií porovnávajúcich podanie NACT a následnej IDS (interval debulking surgery,

odložená cytoredukční operácia) verus primárny debulkingový výkon a následná chemoterapia. Štúdia EORTC 55971 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), ktorú publikoval Vergote v roku 2010 randomizovala 670 pacientok na 2 ramená. V prvom bola primárna cytoreduktívna operácia nasledovaná šiestimi cyklami chemoterapie na báze platiny a v druhom ramene boli podané 3 cykly chemoterapie a následne realizovaná cytoreduktívna operácia. Podanie neoadjuvantnej chemoterapie sa ukázalo ako noninferiálne voči primárnemu debulkingu čo sa týka prežívania bez progresie (PFS) a celkového prežívania (OS). Chirurgické komplikácie vykazovali nesignifikančný trend byť nižšie v ramene s neoadjuvantnou chemoterapiou (9).

Druhá štúdia s podobným dizajnom, CHORUS podporila tieto výsledky a následne sa prijal záver, že NACT a následná IDS prináša porovnateľné prežitie a zníženie chirurgickú morbiditu a mortalitu v porovnaní s PDS. NACT môže byť teda vhodnou možnosťou pre pacientky v horšom výkonnostnom stave, s extenzívnym ochorením. Výsledky týchto dvoch štúdií (podrobnejšie uvedené v tabuľke 1) slúžia ako základ pre zástancov neoadjuvantnej chemoterapie (10, 11).

Obe štúdie sú však kritizované, pretože medián OS, priemerný operačný čas a miera optimálnej cytoredukcie boli nižšie ako sa očakávalo. Optimálny debulking malo iba 41 % pacientok v ramenách s PDS. Centrá so skúsenosťami v gynecologickej onkochirurgii referujú o 75 % a vyššej miere optimálne debulkingovaných pacientok. Krátky operačný čas (165 minút) tiež podsúva otázku ohľadne komplexnosti chirurgických tímov. Zdokumentované OS 23 a 29 mesiacov v ramenách s PDS je nízke v porovnaní s výsledkami amerických štúdií. Údaje zozbierané z Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) referujú o mediáne prežívania 50 mesiacov pre pacientky, ktoré mali iniciálne PDS, pričom boli použité identické inklúzne kritériá ako v prípade EORTC štúdie a novšia práca z roku 2016 z MSKCC hovorí o mediáne prežívania 72 mesiacov u pacientok podstupujúcich PDS a 43 mesiacov pre pacientky podstupujúce NACT (12, 13).

Obrovský rozdiel v prežívaní medzi EORTC 5597, CHORUS a údajmi referovanými v práci z MSKCC je zapríčinený jednak výberom pacientok do štúdií a svoju úlohu tiež zohráva chirurgická stratégia v rámci jednotlivých inštitúcií. V európskych štúdiách boli zaradené iba vysoko

rizikové pacientky (ženy v štádiu IIIB a lepšom neboli zaradené). V štúdiu CHORUS boli zaradené staršie pacientky s vyšším podielom zle diferencovaných nádorov, ktoré mali horšie liečebné výsledky. Štúdia EORTC prebiehala v rokoch 1998 až 2006 a chirurgické paradigmy sa postupne posúvali a mnohí chirurgovia postupom času usilujú o rozsiahlejšie a radikálnejšie resekcie.

V roku 2016 SGO a ASCO (Society of Gynecologic Oncology and the American Society of Clinical Oncology) uverejnili usmernenia pre použitie neoadjuvantnej chemoterapie u novodiagnostikovaných pacientok s ovariálnym karcinómom, ktorého cieľom bolo poskytnúť klinikom dostatok informácií pre prax. V usmerneniach sú zohľadnené výsledky randomizovaných štúdií fázy III, metanalýz uverejnených v rokoch 2005–2015. Základom pre vytvorenie odporúčaní sa stali 4 štúdie fázy III (SCORPION, JCOG0602, CHORUS, EORTC 55971).

Doporučenia usmerňujúce klinickú prax podľa ASCO a SGO možno zhrnúť do nasledujúcich siedmich bodov (podľa 14):

- Všetky pacientky s podozrením na pokročilé štádium IIIC a IV ovariálneho karcinómu by mali byť vyšetrené onkogyneológom, ktorý by mal rozhodnúť, či sú kandidátky na PDS. Na posúdenie rozsahu ochorenia je vhodné realizovať CT vyšetrenie pľúc, brucha a malej panvy, prípadne ďalšie vyšetrenia ako laparoscopia, PET/CT a MRI.
- Pacientky s vysokým perioperačným rizikom a tie, u ktorých je predpoklad že nie je možné dosiahnuť optimálny debulking (reziduum < 1 cm, ideálne žiadna makroskopická choroba) by mali dostať NACT. Rozhodnutie o iniciálnej liečbe by malo byť stanovené onkogyneológom, alebo minimálne po konzultácii s ním.
- Pacientky v dobrom výkonnostnom stave „fit pacientky“ pre PDS, u ktorých možno dosiahnuť optimálny debulking môžu byť operované iniciálne, ale môžu podstúpiť aj NACT nakoľko podanie NACT nie je inferiálne voči PDS čo sa týka OS alebo PFS. NACT je spojená s nižšou peri – a pooperačnou morbiditou a mortalitou a kratšou hospitalizáciou, ale PDS môže poskytnúť selektovaným pacientkam benefit v OS. PDS je doporučovaná pre ženy u ktorých je možné zrealizovať optimálny cytoredukčný výkon. Pre pacientky, ktoré sú schopné podstúpiť PDS, ale nemáme

istotu optimálneho debulkingu (rozhodnutie vždy závisí od onkogyneológa) by mala byť uprednostnená NACT.

- Pred podaním NACT musí byť diagnóza histologicky verifikovaná. Vo výnimočných prípadoch keď nemožno vykonať biopsiu je akceptovateľná cytológia spolu so stanovením pomeru Ca 125/CEA, ktorý by mal byť > 25.
- Preferovaným režimom pre NACT je kombinácia platina a taxán. Avšak akceptovateľný je aj iný režim obsahujúci platínu.
- IDS má nasledovať po 4 cykloch NACT u pacientok ktoré dosiahli odpoveď na liečbu, alebo minimálne stabilizáciu choroby.
- Pacientky s progresiou choroby na NACT majú zlú prognózu. Možnosti liečby zahŕňajú pokračovanie v alternatívnych režimoch liečby, účasť v klinických štúdiách, alebo ukončenie liečby a podávanie iba liečby podpornej. Chirurgické výkony majú iba paliatívny charakter.

Zhrnutím vyššie uvedeného možno teda pacientky rozdeliť na 4 skupiny (tabuľka 2). Do prvej skupiny patria pacientky, ktoré nie sú vhodnými kandidátkami na chirurgický výkon. Sú to ženy s vysokým perioperačným rizikom, v horšom výkonnostnom stave, s neresekovateľným ochorením. Pre túto skupinu pacientok existuje jednoznačná zhoda v tom, že NACT je najlepšou liečebnou možnosťou. Do druhej skupiny patria ženy, ktoré sa považovali za vhodné na chirurgickú operáciu, ale z nejakého dôvodu (napr. peroperačné komplikácie alebo technická neresekovateľnosť), primárny operačný výkon nepriniesol optimálny debulking. Predoperačne je veľmi ťažké povedať, ktoré pacientky patria do tejto skupiny. Väčšia otvorenosť a náchylnosť klinikov k NACT iniciálne pri zvažovaní liečebného plánu, používanie viacerých zobrazovacích metód MRI, PET/CT na hodnotenie rozsahu ochorenia, namiesto toho, aby sme sa automaticky pokúšali o „zlyhanie“ by mohli znížiť počet pacientok v tejto kategórii. V skupine 1 a 2, ktoré spolu predstavujú 30 až 40 % celej populácie pacientok s pokročilým EOC, je účinok NACT na prežitie rovnaký ako účinok PDS, ale NACT sa javí ako efektívnejší prístup z hľadiska kvality života a nákladovej efektívnosti. Tretia skupina predstavuje najväčšiu časť pacientok s pokročilým epiteliálnym ovariálnym karcinómom a súčasne má z PDS najväčší prospech s mediánom PFS 24 mesiacov až 26 mesiacov. Absencia kritérií neresekovateľnosti,

zabezpečuje ponechanie reziduálneho tumoru 0mm v takmer 100% prípadov. Pacientky v štvrtej skupine sa obvyčajne prezentujú značnou náložou ochorenia a vyžadujú tak rozsiahle chirurgické resekcie, čo je zaťažené značnými perioperačnými a pooperačnými komplikáciami. V tejto skupine nie je jednoznačná zhoda o indikácii PDS alebo NACT. Porovnanie celkového prežívania pri jednotlivých liečebných modalitách je zaťažené možnosťou druholíniovej liečby a preto nevyhovujúce. Vzhľadom k tomu sa prijal konsenzus, že PFS je výpovedným a adekvátnym parametrom na hodnotenie liečebnej efektivity u pacientok s ovariálnym karcinómom. Táto skupina pacientok zostáva naďalej najviac diskutovanou ohľadne vhodnosti PDS alebo NACT ako iniciálneho kroku (15).

## NACT v praxi

Koncept neoadjuvantnej chemoterapie sa ponúka minimálne u tretiny všetkých diagnostikovaných pacientok s ovariálnym karcinómom, ktoré nie sú vzhľadom na svoj výkonnostný stav schopné zvládnuť náročný chirurgický výkon, alebo u ktorých by tento nebol efektívny. Nakoľko výskyt ochorenia stúpa s vekom, v praxi sa často stretávame so staršími pacientkami s obmedzenou mobilitou z rozličných príčin (koxartróza, gonartróza, edémy dolných končatín, obezita), s dušnosťou zmiešanej etiológie (kardiovaskulárne, respiračné ochorenia, malígny výpotok), so zníženou glomerulárnou filtráciou kvôli útlaku močových nádob nádorovými hmotami a ascitom. Pacientky sa často minimálne stravujú kvôli nauze a zvracaniu, nachádzajú sa v minerálovom rozvrate s hypoproteiné-

miou. Je jasné, že kauzálnou príčinou zlého stavu je malígny nádor v pokročilom štádiu, ktorého chirurgické odstánenie je v takomto prípade nemožné. Po základnej symptomatickej liečbe vrátane drenážnych výkonov je u takejto pacientky indikované podanie systémovej liečby. Nakoľko však vzhľadom ku klinickému stavu nie je vždy možné podať štandardnú chemoterapiu často považujeme za úspech aj dobrú toleranciu napr. karboplatiny v monoterapii, pri ktorej ustáva tvorba ascitu a fluidothoraxu, čo významne zlepši kvalitu života. Všeobecne možno povedať, že nateraz máme iba málo dát z randomizovaných prospektívnych štúdií hovoriacich a liečbe starších pacientok s novodiagnostikovaným ovariálnym karcinómom. Ženy staršie ako 70 rokov s EOC majú 3x vyššie riziko smrti, viac agresívne tumory, pokročilejšie ochorenie v čase diagnózy a zároveň dostávajú menej štandardnej chemoterapie a podstupujú menej chirurgických výkonov. 5-ročné prežívanie je iba 18% u žien starších ako 70 rokov v porovnaní s 53% u mladšej skupiny pacientok s EOC (16).

Z pohľadu každodennej praxe je nutné neobmedziť výber liečebného postupu iba na ten, z ktorého má pacientka najväčší benefit v podobe celkového prežívania, ale je žiadúce voľiť liečebnú modalitu aj z pohľadu na čo pri svojom klinickom stave „má“ a brať do úvahy predovšetkým jej kvalitu života. Na vyzdvihovanie radikality chirurgického výkonu je tiež nutné pozeráť realisticky a zhodnotiť kvalitu života pacientky napríklad s ureterostómiou alebo ileostómiou a ďalšími komplikáciami súvisiacimi s maximálne radikálnym chirurgickým výkonom.

## Záver

Napriek rozvoju nových liekov a liečebných postupov určených k zlepšeniu prežívania pacientok s karcinómom ovária ostáva toto ochorenie najzhubnejšie spomedzi všetkých gynekologických nádorov. Iba približne 25% žien je zachytených v čase keď je choroba obmedzená na vaječníky. Je to zapríčinené najmä chýbaním včasných varovných symptómov choroby a screeningu. Väčšina pacientok tak ostáva diagnostikovaných v neskorých štádiách, kedy je choroba inkurabilná a päťročné prežívanie sa pohybuje pod hranicou 20%. Napriek pokrokom v liečbe tejto zákernej choroby ostávajú mnohé otázky nedoriešené. Na základe doterajších dostupných dát je možné konštatovať, že pre pacientky s pokročilým ovariálnym karcinómom štádia IIIC – IV je podanie NACT nasledované IDS rovnocenné s PDS a adjuvantnou chemoterapiou čo sa týka PFS aj OS pričom NACT a následná IDS má nižšiu perioperačnú morbiditu a mortalitu. Rozsah IDS je rovnaký ako pri primárnom výkone, to znamená, že je snaha o maximálnu cytoredukcii. Indikačné kritéria NACT sú nateraz jednoznačné v tom, že by mala byť ponúknutá pacientkam, pre ktoré je chirurgický výkon rizikový a pacientkam, u ktorých nemožno dosiahnuť optimálnu cytoredukcii. U zostávajúcej skupiny žien s pokročilým EOC už nie sú kritériá selekcie pre NACT také jednoznačné. V súčasnej dobe prebieha niekoľko klinických štúdií (JCOG 0602, SCORPION, TRUST), ktorých výsledky by nám mohli pomôcť pevnejšie stanoviť miesto NACT v liečebnom pláne. Do tej doby sa ale musíme spoľahnúť na vlastný správny klinický úsudok.

## LITERATÚRA

1. American Cancer Society. Cancer facts & Figures 2017. [online]. Atlanta: American Cancer Society; 2017 [cit. 3-1-2018]. Dostupné z: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf>
2. Jemal A, Siegel R, Xu JQ, et al. Cancer Statistics, 2010. *Ca-A Cancer Journal for Clinicians* 2010; 60(5): 277–300.
3. Záveský L. CA125/MUC16 jako diagnostický a prognostický marker pro karcinom ovaria, *Onkologie* 2012; 6(2): 65–67.
4. Fischerová D, Zikán M, Pinkavová I, et al. Předoperační diagnostika ovariálních nádorů, *Onkologie* 2012; 6(2): 59–64.
5. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1975;42:101–4.
6. Piika R. Karcinom ovaria – slovo úvodem, *Onkologie* 2012; 6(2): 58.
7. Bristow RE, Tamacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1248–1259.
8. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. *Clinicopathologic correlations.* *Cancer.* 1994 Jun 1; 73(11): 2680–6.
9. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363: 943.
10. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 2013; 24 (Supplement 6): vi24–vi32.
11. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015; 386: 249–57.
12. Chi DS, Musa F, Dao F, et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol.* 2012; 124: 10–4.
13. Mueller JJ, Zhou QC, Iasonos A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery utilization for advanced-stage ovarian cancer at a comprehensive cancer center. *Gynecol Oncol.* 2016; 140: 436–42.
14. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 3460–73.
15. Fagotti A, Scambia G. Counterpoint Primary Debulking Surgery vs Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. In *cancernetwork.com* [online]. [cit. 3-1-2018]. Dostupné z: <http://www.cancernetwork.com/oncology-journal/counterpoint-primary-debulking-surgery-vs-neoadjuvant-chemotherapy-newly-diagnosed-advanced-ovarian>
16. Wright JD, Doan T, McBride R, et al. Variability in chemotherapy delivery for elderly women with advanced stage ovarian cancer and its impact on survival. *Br J Cancer.* 2008 Apr 8; 98(7): 1197–1203.