

# Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni

---

Husova 13, 306 05 Plzeň



**MUDr. Tomáš Svoboda**

**Téma: Má stanovování nádorových markerů u nádorů ovaria v kontextu posledních negativních závěrů prací i nadále nějaký význam?**

**Does the assessment of tumor markers in the context of the last negative conclusions still have any impact in ovarian cancer?**

**Autoreferát k dizertační práci**

**RTO FN Plzeň**

Odborný školitel: Doc. MUDr. Jindřich Fínek, PhD

## Obsah:

1. Úvod
2. Charakteristika ovariálních nádorů
  - 2.1. Stručná anatomie a fyziologie ovarií
  - 2.2. Epidemiologie nádorů ovaria
  - 2.3. Etiologie a molekulární biologie onemocnění
  - 2.4. Symptomatologie
  - 2.5. Histopatologie ovariálních nádorů
3. Základní diagnostické metody a staging
4. Terapie nádorů ovarií
  - 4.1. Chirurgická léčba
  - 4.2. Chemoterapie
  - 4.3. Radioterapie
5. Problematika onkomarkerů u nádorů ovaria
6. Cíl dizertační práce
7. Metodika práce
  - 7.1. Soubory pacientek s ovariálním karcinomem
  - 7.2. Charakteristika jednotlivých podskupin, klinických stavů a follow up
  - 7.3. Výsledné parametry podle použité léčby
    - 7.3.1. Operace
    - 7.3.1. Chemoterapie
    - 7.3.2. Radioterapie
  - 7.4. Klasifikace a přežití
    - 7.4.1. Klasifikace
    - 7.4.2. DFS
    - 7.4.3. OS
  - 7.5. Stanovení nádorových markerů
8. Výsledky
9. Diskuze
10. Závěr
11. Souhrn
12. Použitá literatura
13. Přehled prací autora

## 1. Úvod

Nádorová onemocnění jsou velice závažným celospolečenským problémem. Jednak pro trvale narůstající incidenci většiny z nich, která při cenách moderních léčiv představuje značnou ekonomickou zátěž našeho zdravotnického systému, navíc ale pro poměrně vysokou mortalitu s nimi spojenou. Gynekologické malignity zůstávají poněkud mimo největší vlnu zájmu výzkumníků, přestože je výskyt nádorů děložního těla i děložního hrdla velmi vysoký a počet žen postižených karcinomem ovaria dokonce ještě vyšší. Navíc lze pozorovat, že přes některé nové možnosti časnějšího zachytu onemocnění díky screeningovým programům (např. u karcinomu děložního hrdla), nebyla dosud zaznamenána odpovídající odezva ve smyslu poklesu incidence a zlepšení přežívání, přičemž v klinické praxi je značným problémem posun výskytu těchto nádorů do mladších věkových skupin.

Proto jsem se primárně rozhodl svoji disertační práci zasvětit právě gynekologickým nádorům. Jako nejjasnější se dlouhou dobu zdála být situace s vyšetřováním nádorových markerů u ovariálních karcinomů, které se staly mojí cílovou skupinou. V poslední době se však udála celá řada změn a výsledky některých prací a studií tuto problematiku výrazně zkomplikovaly.

Z tohoto důvodu jsem se soustředil na vyjasnění významu onkomarkerů právě u karcinomu ovaria, neboť jsme dlouhou dobu jejich odběry u našich pacientek pravidelně prováděli. Aby bylo možno posoudit jakýkoliv benefit jejich monitorace při alespoň 5ti leté době dalšího sledování, zařadil jsem při zahájení zpracování výsledků počátkem roku 2009 do souboru naše nemocné s diagnózou stanovenou mezi roky 1999-2003, u kterých je možno hodnotit 5ti leté bezpříznakové i celkové přežití a ne pouze sledování léčebné odpovědi.

## 2. Charakteristika ovariálních nádorů

### 2.1. Stručná anatomie a fyziologie ovarii

Jedná se párovou pohlavní žlázu za normálních okolností zhruba velikostí a tvaru oploštělé sušené švestky. Ovaria jsou uložena pod vejcovody a pouze lehce připojena k zadnímu listu širokého vazu pomocí mesovarií, k děloze pomocí lig. ovarii proprium (chorda uteroovarica) a k pánevní stěně prostřednictvím lig. suspensorium ovarii (lig. infundibulopelvicum). Mají zadní (margo liber) a přední okraj (margo mesovaricus). Právě margo liber tvořící většinu povrchu ovaria vyčnívající do dutiny břišní není kryto pobřišnicí. V této lokalizaci vzniká většina tumorů, čímž je umožněno jejich poměrně snadné šíření do dutiny břišní a po peritoneu břicha a pánve.

Ovarium je tvořeno korovou (kortikální) a dřevnou (medulární) vrstvou. První z nich obsahuje četné folikuly v různém stádiu vývoje, druhá pak řídkou vazivovou tkáň a hojně cévy a nervy, které vstupují do vaječníku tzv. hilem, tedy stopkou dřevné vrstvy přecházející do mesovaria.

Ovaria jsou také nejvýznamnějším producentem pohlavních hormonů. Jejich sekretorická funkce je řízena hypotalamem prostřednictvím produkce gonadotropního releasing faktoru, který stimuluje v adenohipofýze uvolňování růstových hormonů, kdy FSH odpovídá za časné (současné s podporou produkce estrogenu) a společně s LH pak i za konečné zrání ovariálních folikulů. Prudké zvýšení sekrece LH vyvolává ovulaci a podílí se na vytváření žlutého tělíska. Vedle funkce hormonální mají ovaria význam především pro rozmnožování, neboť obsahují ženské pohlavní buňky – vajíčka.

### 2.2. Epidemiologie nádorů ovaria

Nádory ovarii, zejména epiteliální, představují velice závažné onemocnění, jehož mortalita je i ve vyspělých státech světa pouze o necelou třetinu nižší, než je incidence onemocnění. Je jednoznačně nejčastější příčinou úmrtí na gynekologické malignity. Celoživotní míra rizika vzniku epiteliálního karcinomu ovaria činí přibližně 1,7%, v případě

genetické závislosti – nejčastěji v případě prokázané positivity BRCA1 a/nebí BRCA2 genu - je však mnohonásobně vyšší, kolem 10-40%. Medián věku, ve kterém je onemocnění většinou diagnostikováno, se pohybuje v blízkosti 60 let, u geneticky podmíněných forem však nejčastěji o 15 let dříve.

Výskyt ovariálních tumorů je závislý na mnoha faktorech. Odlišuje se např. podle vyspělosti společnosti a incidence je tak poměrně nízká v USA, zejména v populaci afroamerických žen, což naznačuje i rozdíly mezi jednotlivými etnickými skupinami. Vyšší riziko vzniku malignity mají naopak nerodivší ženy (nebo 1.dítě po 30. roce věku), nižší lze naopak vysledovat u rodiček, žen dlouhodobě kojících, po ligaci tub nebo užívajících hormonální kontracepci. Např. je udáváno, že jeden porod snižuje riziko vzniku onemocnění o 53% a se zvyšujícím se počtem porodů dochází k jeho dalšímu poklesu až na hodnoty o 71% nižší při 6 porodech. Kojení riziko onemocnění snižuje pouze mírně (RR 0,81), naopak bez vlivu jsou věk v době menarché (před 12. rokem) a menopauzy (po 50. roce).

Svůj vliv má i industriální rozvoj, stejně jako sterilita (samotná i léčená), z chemických látek především azbest a talek, užívání psychotropních látek, anamnesticky třeba virová hepatitida. V některých studiích a spíše u nádorů acinosních do této skupiny spadají i kouření a alkohol přispívající ke zvýšení incidence onemocnění.

Naopak s horší prognózou jsou spojeny tumory vykazující přítomnost některých biologických a genetických parametrů, jako mutace p53, p21, KRAS, c-myc, průkaz vysoké MiB1, kalikreinového genu KLK 15, fibronektinu, IL-12 nebo overexpresí HER2/neu (na rozdíl od VEGF).

I v rámci naší malé země plně odpovídá věková incidence a mortalita ovariálního karcinomu stejným trendům, jako je tomu v ostatním vyspělém světě. Incidence je velmi vyrovnaná mezi 50tým a asi 75tým rokem života, tedy s mediánem kolem 60ti let. V této věkové skupině rovněž výrazně stoupá nádorová mortalita, což je ovšem způsobeno rovněž horší tolerancí léčby při stoupajícím počtu komorbidit u starších žen.

### **2.3. Etiologie a molekulární biologie onemocnění**

Prakticky všechna nádorová onemocnění vznikají na základě současného působení mnoha negativních faktorů. Tak lze na podkladě molekulární biologie určit změny, které jsou s daným onemocněním spojeny. Proces kancerogeneze je mnohastupňový a podléhá se na něm změny genetické (postihující DNA jako nositele veškeré informace), epigenetické (ovlivňující míru exprese daného znaku) a funkční na úrovni buněčného dělení a metabolismu.

Značný význam má rovnováha mezi protoonkogeny (kódují funkční proteiny, které při jakékoliv dysbalanci vedou ke stimulaci buněčného dělení), resp.onkogeny (vznikají poruchou nebo aktivací protoonkogenů a vedou k nádorové transformaci buněk – např. *HER2/neu*) a geny nádorově supresorickými (tzv. antionkogeny, které naopak buněčné dělení kontrolují a mají schopnost vzniklé chyby opravit, buněčné dělení zastavit nebo dokonce vyvolat apoptozu – např. *p53*, *Rb*). Onkogeny fungují na principu regulačních faktorů transkripce, proteinkináz, růstových faktorů a jejich receptorů, zprostředkovatelů signální transdukce nebo faktorů blokujících apoptozu.

Vznikem a rozvojem nádorů ovaria se zabývají 2 základní teorie: první – ovulační – je založena na principu opakovaných mikrotraumat povrchu epitelu vaječníků při ovulaci, který se následně nutně musí hojit pomocí zvýšené proliferace. Riziko nádorové transformace je pak přímo úměrné počtu ovulačních cyklů, se kterým narůstá riziko chybné replikace vedoucí ke vzniku zhoubného bujení. Druhá hypotéza – gonadotropinová – se opírá o změny způsobené vlivy hormonálními, kdy zvýšení hladiny gonadotropinů (LH a FSH) vede ke stimulací produkce ovariálních hormonů, především estrogenu, a tím vzniku inkluzních cyst. Jejich epiteliální buňky mohutně proliferují a výsledkem může být opět vznik maligního tumoru, který je v tomto případě funkcí délky expozice gonadotropinům. Toto riziko tedy

může být sníženo ovlivněním hladin těchto hormonů, čemuž by mohl nasvědčovat o příznivý vliv užívání hormonální antikoncepce (podle řady studií zřejmě na rozdíl od karcinomu prsu) a opakovaného těhotenství. Právě chemoprolaxe orálními kontraceptivy po dobu 5 let může vést ke snížení rizika vzniku ovariálních tumorů u všeobecné populace i žen vysoce rizikových o přibližně 50%.

Přesto i zde existuje řada nejasností, např. proč podobným způsobem nefunguje také hormonální substituční léčba (HRT), při které je rovněž snížena hladina cirkulujících gonadotropinů, ale riziko vzniku nádoru není ovlivněno, nebo je dokonce vyšší. Ovšem i ovulační teorie má svá omezení, když například u žen s infertilitou by bylo očekáváno riziko malignizace snížené, ale ve skutečnosti je shodné nebo vyšší.

Jelikož obě teorie vznik všech nádorů vysvětlit nedokáží, objevila se další myšlenka – androgenová/progesteronová, která tyto předchozí doplňuje. Androgeny jsou produkovány thekálními buňkami, jsou přítomny ve folikulární tekutině a především v postmenopauze bývají vytvářeny ve vyšší míře, stejně jako stoupá počet androgenních receptorů. Na ně je také vázána centrální obezita, která patří mezi rizikové faktory vzniku ovariálního karcinomu. Naopak progesteronu bývá připisován efekt protektivní.

Dalším z etiologických faktorů je pravděpodobně infekce. Záněty v oblasti pánve a endometriosa jsou považovány za další faktor zapříčiňující maligní zvrát. Dokladem může být pozitivní efekt provedené ligace tub, hysterektomie nebo užívání nesteroidních antiflogistik.

Stejně jako u ostatních zhoubných novotvarů lze asi u 5-10% epiteliálních nádorů ovaria vyzorovat hereditární závislost. U syndromu prs-ovarium představujícího asi 90% z těchto dědičně podmíněných nádorů bývá postižena řada rodinných příslušníků karcinomem ovaria, oboustranným nebo v mladém věku vzniklým karcinomem prsu nebo oběma těmito malignitami, karcinomem prsu u mužů nebo u žen nádorem vejcovodu či primárním serosním karcinomem peritonea. Příčinou je vrozená mutace genů *BRCA1* (lokalizovaným na 17q12-21) a *BRCA2*, lokalizovaným na 13q12-13. Mutací může být celá řada a vedou k riziku vzniku ovariálního nádoru ve 20-60% u pacientek s mutací *BRCA1* (většinou typu serosního adenokarcinomu s průměrným věkem v době diagnózy 48 let), resp. 10-35% u nosiček mutace *BRCA2*, většinou ve věkové skupině kolem 60ti let.

Poněkud překvapivě mají však podle některých prací na rozdíl od karcinomu prsu nádory ovaria spojené s *BRCA* pozitivitou lepší prognózu, než tumory sporadické (např. podle Rubina a kol. 77 vs. 29 měsíců, obdobných výsledků dosáhli i Cass a kol.). Rovněž u nich lze prokázat lepší léčebnou odpověď na platinové deriváty a delší dobu trvání odpovědi i v případě terapie relapsu.

Příčinu dalších 5-10% všech hereditárních nádorů ovaria představuje autosomálně dominantní syndrom hereditárního nepolyposního kolorektálního karcinomu (HNPCC – Lynchův syndrom II). Při něm je častěji postižen pravostranný tračník, ale vysoké je i riziko karcinomu endometria, ovaria (3,5krát proti běžné populaci), hepatobiliárního, horního gastrointestinálního a genitourinárního traktu. Mutace postihuje některý z genů systému MMR (*MSH 2* a *6*, *MLH1* a *PMS 1* a *2*).

Molekulárně genetické změny jsou závislé na typu zhoubného nádoru. U tumorů I. typu (low-grade) jsou velmi často zjišťovány mutace onkogenů *BRAF* a *K-ras*, které aktivují signální cestu RAS/RAF/MEK/MAPK a tím způsobují maligní transformaci. Tyto geny nejsou nikdy mutovány u nádorů II. typu. V menší míře lze prokázat také mutace tumor supresorického genu *PTEN*, ztrátu heterozygoty (*LOH*) nebo mikrosatelitární instabilitu (*MSI*).

Low-grade tumory jsou charakteristické ve srovnání s nádory high-grade pomalejším tempem progresu onemocnění a vyšším pětiletým přežitím (55% vs. 33%). Proti tomu high-grade tumory, označované jako II. typu, vznikají pravděpodobně velice rychle přímo z ovariálního epitelu nebo inklusních cyst a mají vyšší grading. Ve většině případů jsou

provázeny mutací tumor specifického genu *p53*, často bývá zjištěna také vysoká amplifikace a overexprese *HER2/neu*, inaktivace tumor supresorického genu *p16* a dalších.

#### **2.4. Symptomatologie**

Obrovskou nevýhodou je u nádorů ovarií jejich velmi pozdní diagnostika, protože vzhledem k poloze orgánu prakticky volně v oblasti pánve mají dostatek prostoru a symptomy se tak objevují až při šíření onemocnění dále po dutině břišní. Až asi u 70% pacientek jsou tedy epiteliální ovariální tumory diagnostikovány v pokročilém, tj. ve III. nebo IV. klinickém stádiu, zatímco většinu nádorů hraniční malignity nebo germinálních (snadněji léčitelných a s lepší prognózou) lze zachytit ve stádiích časných, lokalizovaných na oblast pánve. K tomu může přispívat častější vznik torze postiženého ovaria vyvolávající bolest, jež si vynutí doplnění sonografického vyšetření a které je u epiteliálních typů rovněž méně typické.

Obvyklými symptomy jsou nespecifické pocity břišního dyskomfortu, zvětšování objemu břicha vedoucí postupně k poruchám pasáže, pocitu časného nasycení nebo zhoršování dušnosti vlivem elevace bránice. Objevit se může i plicní výpotek nebo vzácněji růst metastázy v umbilikální lymfatické uzlině.

#### **2.5. Histopatologie ovariálních nádorů**

Nádory ovarií jsou velmi často benigní, nádory maligní se objevují v mnoha jednotlivých typech. Zvláštním typem jsou formy s nejasným biologickým chováním - tzv. hraniční malignity, border-line tumory. Nelze však ani opomenout sekundární postižení ovarií metastázami nádorů jiných lokalizací (Krukenbergův tumor u primárního karcinomu žaludku), především však prsu nebo kolorekta, které se do této lokalizace šíří lymfogenní a hematogenní cestou. Symptomatologie je zcela shodná s nádory primárními, nejčastěji se jedná o postižení oboustranné a k jejich vzájemné diferenciaci lze použít protilátky proti cytokeratininům 7 a 20, CEA, CA125 a hormonálním receptorům.

Maligní postižení ovarií představuje téměř třetinu všech tumorů vnitřního genitálu a vzhledem k jeho značné heterogenitě se jedná o velmi složitou skupinu, čemuž odpovídá i rozsah histopatologické klasifikace. Nejčastějšími typy jsou nádory epitelové a stromální tvořící asi 40% nálezů benigních a až 90% maligních. Podle histologických charakteristik se dělí převážně na serozní (papilární serozní), mucinozní, endometrioidní a světlobuněčné. Další velkou skupinou jsou nádory gonadostromální, kam patří nádory buněk ovariálního typu, testikulárního typu, steroidogenních buněk a typy smíšené a neklasifikované. Méně časté jsou nádory germinální a ostatní typy, mezi něž patří především značně agresivní karcinom malobuněčný. Histologické obrazy jednotlivých typů a jejich smíšených forem jsou velmi heterogenní.

### **3. Základní diagnostické metody a staging**

Základním vyšetřením používaným v diagnostice onemocnění je klasické vyšetření gynekologické doplněné o stanovení onkomarkeru CA125. Následně je pacientce provedeno některé z vyšetření grafických. Nejjednodušší a nejlevnější je sonografie, která na rozdíl od metod náročnějších dokáže poměrně spolehlivě napomoci i v diferenciální diagnostice mezi benigními, borderline a maligními nálezy.

Sonografické vyšetření se může velmi spolehlivě vyjádřit k anatomickému původu nádoru, lateralitě postižení (jedno- nebo oboustranné), jeho morfologii (cystické, solidní nebo smíšené), rozměru, charakteru obsahu, šíři stěny, přítomnosti sept, vztahu k okolním strukturám, přítomnosti volné tekutiny. Proto je často toto vyšetření doplněno o dopplerometrii, jež dobře informuje o biologickém chování nádoru a odlišení jiných změn typu endometriální cysty, hydrosalpinx či zralého teratomu obvykle není problémem. V diferenciální diagnostice benigních nebo maligních tumorů má v ruce zkušeného lékaře senzitivitu až 96% a specificitu 90% a na základě klinické studie II. fáze IOTA jím lze

predikovat i histiotyp nádoru se senzitivitou přes 87% a specificitou 92%. Vyšetření má navíc také význam pro určení stádia onemocnění. Další prospektivní studie se zabývala srovnáním spolehlivosti sonografie s nákladnějšími a náročnějšími vyšetřeními CT a MR.

V diferenciální diagnostice ovariálních tumorů je CT vyšetření méně přesné vzhledem k malému kontrastu měkkých tkání. Vyšetření je také provázeno nezanedbatelnou radiační zátěží pacientky, především při jeho nutném opakování. Největším přínosem je tak jeho význam pro stanovení stagingu, který má přesnost obdobnou MR (podle studií 77% resp. 78%). Ani jedno z těchto vyšetření však nedokáže bezpečně rozlišit drobné implantační metastázy. CT lze využívat k hodnocení optimální cytoredukce, při špatném odlišení patologických změn od pooperačních je však jeho citlivost pro detekci recidivy onemocnění pouze 38-88%.

Kontrastní vyšetření MR má vysokou rozlišovací schopnost pro odlišení benigních a maligních lézí (ty obsahující papilární struktury v jinak převážně cystické struktuře, nekrozy v solidní tkáni nebo zesílení stěny cysty nad 3mm) a proti CT napomůže lepší diagnostice fibromů a endometriozy. Kontrast měkkých tkání v pánvi je u MR vyšší než u vyšetření CT, drobné léze však nedokáže diferencovat. Přesto je její přesnost pro určení stádia dobrých 94%, v detekci recidiv se pak podle velikosti nálezu pohybuje od 35-40% u tumorů do 2cm až do asi 80% u nádorů větších.

Kombinované vyšetření morfologicko-funkční v podobě PET/CT není v diferenciální diagnostice mezi benigními a maligními nádory považováno za vhodné.

Z mnoha nádorových markerů je právě hodnota CA125 považována za nejvýznamnější. Ostatní onkomarkery (CA72-4, CA19-9, CEA, TPA nebo TATI) mají výtěžnost velmi omezenou, i když kupř. elevaci CA19-9 a CEA lze dávat do souvislosti s mucinosními adenokarcinomy ovarií. Zvýšená hladina CA125 v séru provází karcinom ovaria u více než 80% patientek. U postmenopauzálních žen jsou její hodnoty přesahující 50-60 U/ml v naprosté většině (80-90%) spojeny s maligní povahou tumoru a měly by být vodítkem pro odeslání na specializované pracoviště ke komplexnímu vyšetření a event. chirurgické exploraci. Screeningový přínos je přesto limitovaný a je doporučováno stanovení tohoto onkomarkery pravidelně pouze u skupiny žen s vysokým hereditárním rizikem vzniku ovariálního tumoru. Vhodná je ale jeho monitorace v průběhu léčby, kdy předikuje míru léčebné odpovědi. V poslední době je zpochybňován význam CA125 pro časnější stanovení relapsu onemocnění a zahájení příslušné terapie další řady.

K určení stádia onemocnění lze užít TNM klasifikaci, která se velmi blíží gynekologickému systému FIGO. Jako u jediného solidního nádorového onemocnění nemá část klinickou, ale je vždy tvořena až pooperačně po provedené laparotomii.

## 4. Terapie nádorů ovarií

### 4.1. Chirurgická léčba

Chirurgický zákrok má v diagnostice a léčbě časných i pokročilých ovariálních nádorů zcela zásadní a nezastupitelnou roli. Již byla zmíněna nutnost jeho provedení k určení přesné diagnózy a stádia onemocnění. Postup může být **cytoredukční** se snahou o maximální debulking tumoru, druhý jako **operace intervalová (IDS – interval debulking surgery)**. Na základě publikovaných výsledků bylo prokázáno, že cytoredukční výkon v případě ponechaného rezidua nad 2 cm nezlepšuje v žádném z parametrů prognozu patientek proti skupině neoperovaných. Dalšími možnostmi chirurgické léčby ovariálních nádorů jsou **salvage operace** v případě recidivy onemocnění. V nedávné minulosti byly prováděny také **second look operace**. Jejich cílem bylo ověření dosažení kompletní remise po systémové léčbě. Podle provedených studií však operace neměla na prognozu nemocných žádný vliv, pouze zatěžovala pacientky další zbytečnou morbiditou a bylo od ní tedy prakticky zcela upuštěno. Chirurg může napomoci také s řešením komplikací a symptomů souvisejících



s nádorem, např. vytvořením spojek či zavedením stentů v případě obstrukce dutých orgánů, evakuací ascitu jednorázovou punkcí nebo drenáží a při léčbě bolesti.

#### **4.2. Chemoterapie**

V posledních 2 dekádách se stala jednou ze základních léčebných metod karcinomu ovaria chemoterapie. Adjuvantní chemoterapie je indikována u všech maligních ovariálních nádorů ve stádiu I.C při G3 a ve všech stádiích vyšších, jak vyplynulo ze studií ICON-1 a ACTION. Jejím výsledkem je prodloužení bezpříznakového i celkového přežití. Zatímco od poloviny 90tých let je za standardní u epiteliálních karcinomů považován režim paclitaxel-carboplatina, nejasný zůstává optimální počet cyklů. Ve studii GOG bylo porovnáváno podání 6 vs. 3 cyklů této chemoterapie, přičemž počet relapsů i bezpříznakové přežití nebyly zkrácením léčby ovlivněny, i když byl zaznamenán trend 33% snížení rizika relapsu v rameni s delší dobou podávání.

Dnešní doporučovanou léčbou je dvojkombinace cytostatik. Nebyla totiž prokázána vyšší účinnost trojkombinace, tedy s přidáním dalšího léku s nezkříženou účinností, ať se jednalo v minulosti o srovnání režimů cyklofosamid + cisplatina (CP) vs. obě tyto látky v kombinaci s doxorubicinem (CAP). Stejným způsobem vyzněly i výsledky další kombinace prezentované v loňském roce (Herrstedt a kol, ASCO 2009) obsahující paclitaxel a karboplatinu ± gemcitabin. Trojkombinace byla opět spojena pouze se zvýšením toxicity, zatímco ke zlepšení žádného ze sledovaných cílových ukazatelů nedošlo, doba bez progresu onemocnění byla dokonce při intenzivnější léčbě kratší. Do budoucna bude třeba hledat spíše jiné léčebné postupy. Pro terapii druhé a dalších linií relabujícího ovariálního karcinomu již ani žádný standardní doporučovaný postup neexistuje.

#### **4.3. Radioterapie**

V minulosti měla léčba zářením v managementu karcinomu ovarii poměrně velký význam. Do počátku 90-tých let minulého století, kdy byl efekt tehdy dostupných cytostatik a následně platinového derivátu z výrazně přidáním taxanu do kombinovaného režimu a chemoterapie začala hrát stále větší roli, se jednalo o metodu s nejlepšími dosahovanými výsledky. Byla aplikována v podobě ozáření celé břišní dutiny (velkoobjemová metoda WART), nebo intraperitoneální podání otevřeného zářiče – radioaktivního fosforu s prakticky stejnou léčebnou odpovědí.

Dominujícími technikami bylo s ohledem na velikost ozařovaného objemu (celá břišní dutina včetně pánve) ozáření s posunujícími se pruhy „moving strip“ a později po zdokonalení ozařovačů metoda velkých otevřených polí. Dávka v oblasti pánve se ve většině prací pohybovala v rozmezí od 43 do 50 Gy, přičemž v oblasti břicha nepřesahovala 30 Gy. V první studii porovnávající efekt aktino- a chemoterapie platinovým derivátem nebyl v 5ti letém přežití zaznamenán významnější rozdíl (58% vs. 62%), větší, italská studie však již přinesla doklady pro větší efekt chemoterapie, již bylo dosaženo v tomto časovém intervalu lepšího přežívání (71% vs. 53%,  $p=0,16$ ) a přežití bez relapsu onemocnění (74% vs. 50%,  $p=0,07$ ).

### **5. Problematika onkomarkerů u nádorů ovaria**

Řadu maligních nádorů charakterizuje produkce různých látek, označovaných jako nádorové markery. Ty se mohou objevovat v nádorové tkáni – markery celulární, nebo je lze prokazovat v tělesných tekutinách – markery humorální. Vlastní tumor je buď produkuje sám (s nádorem asociované), nebo je produkuje jiné tkáně jako odpověď na jeho přítomnost, tedy indukované. Strukturálně se jedná především o glykoproteiny, glykolipidy a polypeptidy. Velká část z nich hraje důležitou roli antigenů diferenciačních, mezi něž u ovariálních tumorů patří především CA125, CA19-9 nebo CA 72-4. Další skupina markerů – hormonální – se u této diagnózy uplatňuje minimálně, přestože lze i terapii endokrinní u karcinomu ovarii



indikovat. Význam mohou mít i některé enzymy katalyzující různé biochemické reakce, např. proliferální marker představovaný transferázou TK (thymidin kináza).

Zvýšení CEA lze zjistit asi u 40% pacientek s ovariálním karcinomem, především acinosním cystadenokarcinomem (v 80%) a endometriálním světlobuněčným karcinomem (ve 30-40%). AFP se kromě gravidity objevuje u primárních tumorů jater a nádorů ovaria germinativního původu – až v 80% nádorů žloutkového váčku, 20% karcinomů embryonálních, ale prakticky chybí u dysgerminomu a choriokarcinomu. Nejvýznamnějším a nejpoužívanějším je CA 125. Není orgánově ani nádorově specifický, z ovariálních tumorů se může vyskytovat až u 80% serosních cystadenokarcinomů, ale i řady jiných histologických typů. Proti tomu její elevace provází i řadu jiných onemocnění gynekologických (endometriosu, pánevní záněty, myxomatosu dělohy nebo těhotenství) či jiných (nádory prsu, plic a gastrointestinálního traktu - kolorektální karcinom, nádory žaludku a pankreatu, jaterní cirhozu, peritonitidu, pleuritidu, pankreatitidu). Ostatní markery jsou využívány mnohem vzácněji.

## 6. Cíl dizertační práce

U tohoto onemocnění nyní existují významné trendy nádorové markery vůbec nesledovat, jelikož jejich přínos pro zlepšení přežití nebyl prokázán, přestože by mohly vést ke stanovení časnější diagnózy primárního onemocnění nebo jeho relapsu.

Bylo tedy vhodné provést zúžení vlastního tématu a pokusit se ověřit tuto skutečnost v podmínkách našich pracovišť a na souborech vlastních nemocných s ovariálním karcinomem.

Hlavním cílem tedy bylo posouzení významu stanovování markerů jako CA125, CEA a dalších v rámci předoperačního vyšetření, primární diagnostiky, prognózy onemocnění, odhadu rozsahu a délky trvání léčebné odpovědi, časného zachytu relapsu nádoru a přežití pacientek.

## 7. Metodika práce

### 7.1. Soubory pacientek s ovariálním karcinomem

Aby bylo možné vyhodnotit parametry přežití, nejlépe v intervalu alespoň 5 let od primární protinádorové léčby, zařadil jsem do své práce všechny konsekutivní pacientky léčené pro ovariální tumor nebo s podezřením na něj v období od 1.1.1996 do 30.6.2003, u kterých byly nejméně jedenkrát provedeny odběry nádorových markerů.

Celkem tuto charakteristiku splňovalo 271 pacientek. Z nich pro některá hodnocení byly vyřazeny 4 nemocné s termínem primární operace před 31.12.1995 (v jednom případě šlo dokonce o rok 1977 s následnou léčbou samostatnou radioterapií, tedy v době, kdy nádorové markery nebyly odebírány vůbec nebo v pozdějších letech jen velmi omezeně), které byly zahrnuty do sledování až pro relaps nádorového onemocnění. Mohlo by totiž dojít k nevalidnímu ovlivnění DFS a OS. Dále do analýzy nebyly zahrnuty další tři pacientky – u jedné se jednalo o postižení ovaria Krukenberovým tumorem při následně potvrzeném primárním adenokarcinomu žaludku (C16.), u jedné se jednalo o metastatické postižení předchozím karcinomem plic (C34.) a u další o zcela benigní nález na vaječníku. Jedna nemocná se ztratila z evidence a ani prostřednictvím NOR se nepodařilo zjistit její další osud, tedy údaje o přežití, resp. pravděpodobné datum úmrtí. Výsledný soubor tedy čítal 263 hodnotitelných pacientek.

Medián doby sledování činil 4,04 roku. Nejmladší pacientce bylo v době stanovení diagnózy 17,3 roku, nejstarší téměř 88 let a medián věku dosáhl hodnoty 56,2 roku.

V době hodnocení ke konci března 2010 přežívá z celého souboru 97 (37%) pacientek, 5 (2%) jich zemřelo z jiné, nenádorové příčiny, ale 161 (61%) nemocných zemřelo na karcinom ovaria.

Zajímavé jsou zjištěné mediány přežití bez známek onemocnění a celkového. Medián DFS činil 2,55 roku a medián OS 4,48 roku, tedy polovina pacientek progreduje již za 2,5 roku a dožije se necelému 4,5 roku od stanovení diagnózy. Tato data tedy potvrzují, jak nesmírně závažnou diagnózou karcinom ovaria je a jak špatné je i v dnešní době přežití postižených žen.

Je zajímavé, že dominantně postiženým bylo pravostranné ovarium – v 41% případů (n=103) a navíc u 41,5% nálezů oboustranných (n=104), zatímco ovarium vlevo bylo samostatně postiženo pouze u 17,5% nemocných (n=44). Ve 12 případech nebylo možno primární nález stranově určit.

Statistická analýza byla provedena s užitím software CRAN 2.4.0 a programu STATISTICA version 9.0. Pro měřené parametry v celém souboru a v jednotlivých skupinách a podskupinách byly počítány základní statistické údaje jako průměr, směrodatná odchylka, rozptyl, medián, mezikvartilové rozpětí, minimum a maximum. U kategorických proměnných byly zkoumány jejich frekvence. Vybrané statistické údaje byly též zpracovány graficky do tzv. Box & Whisker plot diagramů a histogramů. Nulové hypotézy o shodě byly zamítány na hladině významnosti 5%. Na porovnání distribucí jednotlivých parametrů v různých skupinách a podskupinách, vzhledem k distribucím těchto proměnných, byl použit neparametrický Wilcoxonův test. Pomocí specificit a senzitivit dané metody jsme stanovovali referenční meze (cut off) mezi skupinami a podskupinami pro danou metodu a tyto výsledky byly graficky zpracovány do tzv. ROC křivek. Vliv jednotlivých proměnných na délku přežití (OS, resp. DFS) byl zkoumán užitím Kaplan-Maierovy metody odhadu distribuční funkce přežití (OS, resp. DFS). Do analýzy může pacient vstoupit pouze jednou na základě vzniku uvedené události, např. progresse nebo smrti v určitém časovém intervalu od primární diagnózy nebo léčby. Metoda byla použita i pro základní proměnné – kovariace, jakými byly věk, stádium onemocnění (I., II., III. a IV), jednotlivé podkategorie TNM, režimy aplikované chemoterapie nebo zařazení či vynechání léčby zářením. Pro zjištění vlivu daných proměnných na délku přežívání (DFS, OS) pak byl u kategorických proměnných počítán tzv. Wilcoxonovým a Log-rank testem. Vztah mezi přežitím (OS, resp. DFS) a danou proměnnou byl zkoumán také pomocí Coxova regresního modelu, kde byly pomocí poměru rizik (Hazard Ratio) určeny klinicky rizikové skupiny. Multivariační analýza byla zpracována užitím multivariačního Coxova regresního modelu (stepwise regrese) a graficky byla vyjádřena pomocí klasifikačního a regresního stromu (CART).

## **7.2. Charakteristika jednotlivých podskupin, klinických stavů a follow up**

Věková distribuce ovariálního karcinomu v našem souboru se neliší od klasické věkové incidence uváděné v literatuře nebo incidence v rámci České republiky zmíněné v úvodní části. Lze tedy konstatovat, že náš vzorek je dobře reprezentativní.

Široké spektrum zastoupených tumorů nasvědčuje tomu, že se v ovariu může vyskytnout velké množství částečně odlišně vypadajících (ale relativně stejně agresivně se biologicky chovajících) typů. Nejčastějšími byly v histopatologických hodnoceních podle MKN-0-2 ČV klasifikace kody 8460 (tj. serosní papilární cystadenokarcinom v 19% případů), 8380 (tj. endometrioidní adenokarcinom) u 18%, 8140 (adenokarcinom) u 14% a 8441 (tj. serosní cystadenokarcinom) v necelých 10% případů. Všechny ostatní nádorové subtypy byly výrazně méně časté. Samozřejmě je však nutno přiznat, že takto složité rozdělení vyžaduje zkušeného odečítajícího histopatologa. Pouze u 13 pacientek nebyl typ tumoru specifikován.

## **7.3. Výsledné parametry podle použité léčby**

Není pochyb o tom, že o délce přežití rozhoduje především kvalita operační léčby. Na ni je tedy třeba soustředit zřejmě největší pozornost, neboť ostatní metody onkologické

terapie – dnes téměř výhradně chemoterapie – mají účinnost velice limitovanou. Je možno potvrdit, že i adjuvantní chemoterapie má kurativní efekt pouze ve skupině kompletního chirurgického odstranění všech nádorových změn bez ponechání rezidua onemocnění (R0) a pokud po jejím skončení trvá kompletní remise nádorového onemocnění. V ostatních případech se jedná jen o postup paliativní, i když je zvykem jej nazývat jinak. To dokládají i námi zjištěné a níže uvedené skutečnosti.

#### 7.3.1. Operace

Za radikální bylo možno primární operaci považovat u 176 pacientek (67%), zatímco u 87 nemocných (33%) se jednalo pouze o výkon paliativní, např. pouhou laparotomií (LA) s odběrem biopsie (B). Většina radikálních výkonů obsahovala hysterektomií (HY) s jednostrannou (JA) nebo častěji oboustrannou adnexetomií, povětšinou parciální infrakolickou omentektomií (O) a appendektomií (A). Pouze v několika případech byla součástí také pánevní (LP) nebo paraaortální lymfadenektomie (LY). U všech nemocných jsme se na základě prostudování záznamů z operačních protokolů snažili doplnit velikost pooperačního rezidua nádoru. Tyto informace nebyly dostupné u 10 pacientek. U 146 nemocných (47%) vyplývalo, že nemají žádné známky pooperačního rezidua (většina výkonů radikálních, což svědčí o dobré operativě). Naopak u 16 nemocných bylo reziduum 1 (tj. do 1 cm), u 10 pacientek 2 (1-2 cm), a 41, resp. 40 nemocných mělo reziduum označené jako 3, resp. 4 (tj. 2-5 cm, a nespecifikovaného rozsahu). Jejich procentuální zastoupení tedy činilo přibližně 6%, 4%, 16% a 16%. Radikální výkony tedy měly častěji reziduum 0, zatímco paliativní reziduum 4, obojí statisticky významně s  $p < 0,0001$ .

#### 7.3.1. Chemoterapie

Věnovali jsme se rovněž primární léčbě cytostatiky. Zaznamenali jsme všechny použité režimy, aby bylo možno vyhodnotit jejich účinnost ve smyslu DFS a OS, které je součástí této práce v následující části. Jelikož naše analýza obsahuje léčbu primární – neadjuvantní a adjuvantní, označované jako CHT1, tak i podávání cytostatik v dalších liniích léčby paliativní (výjimečně může být i CHT2 po reoperaci hodnocena jako adjuvantní), tedy CHT2, 3 a 4, bylo možno vyhodnotit, jaká část souboru každou další řadu léčby absolvovala a s jakým efektem.

Víceméně došlo k potvrzení, že schopno léčby je stále méně nemocných a že její efekt má trvale sestupný trend. Zatímco primární chemoterapii (CHT1) podstoupilo 89% všech nemocných, v dalších liniích (CHT2-4) jejich počet postupně klesal ze 48%, přes 28% až na 16%. Druhou linii již tedy nedostala nadpoloviční většina postižených žen a linii čtvrtou bylo možno indikovat pouze ve sporadických případech.

Stejným způsobem klesá účinnost léčby: zatímco v primární počty léčebných odpovědí (CR + PR) činilo  $66+10=76\%$ , ve druhé řadě byl jejich součet již jen 44%, ve třetí 17% a ve čtvrté 7%. Naopak se výrazně zvyšoval počet pacientek, které na léčbu neodpověděly – zastoupení progresse onemocnění stoupalo od první do čtvrté linie léčby z 10%, 37%, 42% až na 81%.

V primární léčbě bylo 19% pacientek léčeno neadjuvantně, v 57% se jednalo o zařazení adjuvantní a zbývajících 24% nemocných bylo již od počátku vzhledem k pokročilosti onemocnění, celkovému stavu či pro komorbiditu léčeno jen paliativně.

Při hodnocení délky trvání léčebné odpovědi, tedy doby do další progresse a zahájení paliativní chemoterapie vyšší řady, činil interval mezi CHT1 a CHT2 v případě léčby adjuvantní 33,9 měsíce, pokud byly pacientky léčeny jen paliativně, pak pouze 14 měsíců. Interval mezi režimy podávanými v rámci CHT2 a CHT3 byl již zkrácen jen na 13,9 měsíce v případě dosažení kompletní odpovědi na léčbu a mezi CHT3 a CHT4 10,2 měsíce. Pokud nebyl splněn tento předpoklad (počet na léčbu odpovídajících nemocných se v každé řadě zmenšoval – viz výše), tzn., bylo nejčastěji dosaženo pouze stabilizace onemocnění (NC)

nebo docházelo k jeho progresi (PD), nebyly intervaly mezi jednotlivými dalšími liniemi léčby delší než v řádu týdnů a víceméně léčba přímo přecházela do další linie.

#### 7.3.2. Radioterapie

Z hodnocení zastoupení radioterapie v našem souboru vyplývá značný odklon od této léčebné modalit, ke kterému došlo zhruba od poloviny 90tých let minulého století. Ozáření tedy absolvovalo pouze necelých 22,5% ze všech patientek léčených pro karcinom ovaria. Navíc se v naprosté většině (v 68%) jednalo o léčbu silně paliativní, tedy podanou s cílem úlevy od potíží v případě bolestí, krvácení atd. Ve 29% byla aktinoterapie ještě zařazena do primární léčby, kdy následovala po operaci a adjuvantní chemoterapii, nebo chemoterapii neadjuvantní s operací v další době.

#### 7.4. Klasifikace a přežití

V této části je uvedena základní stratifikace souboru v závislosti na jednotlivých parametrech. Většinu potřebných informací se podařilo dohledat a výsledný vzorek lze tedy považovat za reprezentativní.

##### 7.4.1. Klasifikace

Bylo zjištěno rozložení souboru podle vstupních parametrů charakterizujících pokročilost onemocnění, tedy velikosti tumoru (T1-T3, informace nebyla dostupná v 11 případech), stavu lymfatických uzlin (N0 a N1, nebyl znám u 123 nemocných, jelikož pouze minimum chirurgických výkonů obsahovalo lymfadenektomii nebo přineslo tuto informaci grafické vyšetření apod.) a přítomnosti vzdálených metastáz (M0 a M1, chybění dat jen u 6 patientek při běžně dokončeném kompletním absolvování vstupních stážovacích vyšetření).

Stupeň diferenciacie nádoru – grading – nebyl zjištěn v 31 případech. U ostatních se nejčastěji jednalo o onemocnění špatně diferencované (G3 ve 49%), méně byly zastoupeny tumory středně a dobře diferencované (G2 ve 28% a G1 v 18% případů), relativně vzácně se objevilo histopatologické hodnocení nádoru dediferencovaného (G4 v 5% případů).

Nejčastěji bylo zastoupeno stádium III. (44%), dále pak I. (34%) a méně pak bylo onemocnění zachyceno ve stádiích IV. a II. (ve 12% a 10%).

##### 7.4.2. DFS

Přežití bez známek onemocnění (DFS) bylo hodnoceno z celého souboru. Stejně jako v následující části zabývající se přežitím celkovým (OS) jsme se snažili o vyhodnocení podle řady faktorů: na základě TNM klasifikace, resp. stádia onemocnění, stupni diferenciacie a histologickém typu nádoru, typu provedené operace a velikosti nádorového rezidua, režimu použité chemoterapie i případného zařazení radioterapie do primární léčby.

##### **Histologický typ nádoru a stranová lokalizace**

Nejčastěji zastoupenými nádory byly specifikovány kody 8460 u 47 nemocných, 8380 (u 44 patientek), 8140 (u 35 nemocných) a 8441 u 23 patientek. Zbývajících 114 nemocných trpělo nádorovým onemocněním méně častého histologického typu. Rozdíly v riziku progresu se i **podle histologického typu nádory statisticky významně lišily** při  $p=0,006$  dle log-rank testu. Mediány DFS činily podle uvedených skupin ve stejném pořadí 2,04 roku, 6,58 roku, 1,15 roku a 2,91 roku, resp. 3,44 roku ve skupině s ostatními histologickými typy (graf 21 a).

Díky ujasnění lokalizace primárního origa nálezu (postižení pravého, levého ovaria nebo obou) bylo možno zhodnotit také význam této skutečnosti pro DFS. Zajímavým zjištěním tak může být, že nemocné s **tumorem v pravostranném vaječníku mají 0,6x nižší riziko progresu**, než ženy s nádorem levostranným nebo oboustranným (HR=0,589, 95% CI 0,426-0,812,  $p=0,0012$ ). Při prohození proměnných bylo potvrzeno, že HR progresu je u patientek, které nemají postižen právě pravé ovarium, činí 1,7. Naopak postižení ovaria levostranného není spojeno se statisticky významnou změnou rizika (HR=1,1), ale při nálezu

**oboustranném je riziko progresu 1,6x vyšší**, než u nádorů jednostranných (HR= 1,603, 95% CI 1,178-2,180, p= 0,0027).

V závislosti na stranové lokalizaci činil medián DFS u postižení pravostranného ovaria 6,49 roku, zatímco jen 2,20 roku u postižení ovaria levostranného a 1,59 roku v případě tumoru postihujícího vaječnky oboustranně.

### TNM klasifikace

Rozsah nádoru byl T1 u 86 pacientek, T2 u 30 a T3 u 136 nemocných, přičemž 11 žen nebylo hodnoceno, jelikož nemělo primární tumor např. po neadjuvantní chemoterapii prokazatelný (T0), nebo se jednalo o nádor nejasného biologického chování nehodnoceného jako karcinom, event. o tumor benigní. Statisticky významné rozdíly byly zjištěny u nemocných s **tumory velikosti T2 a T3 s 4,2x vyšším rizikem progresu**, než mají pacientky s tumory T1 (HR= 4,145, 95% CI 2,764-6,216, p< 0,0001). Stejnou měrou se liší i riziko u žen s **nádory T3, které je 3,5x vyšší** než v případě T1+2 (HR 3,524, 95% CI 2,512-4,944 při p< 0,0001).

Podávalo se nám u řady nemocných dohledat zmínku o stavu postižení regionálních uzlin, bylo tedy možno hodnotit i míru rizika, jež s sebou nese jejich pozitivita. Pacientky s **postiženými lymfatickými uzlinami (N1) mají 3,7x vyšší riziko progresu** než ženy s uzlinami negativními (N0) (HR= 3,694, 95% CI 2,190-6,232, p< 0,0001).

Část nemocných měla již v době diagnózy **přítomny vzdálené metastázy (M1)** v různé formě, od ložiskového postižení parenchymatosených orgánů až po maligní fluidothorax nebo perikarditidu. Jejich **riziko progresu je 3,3x vyšší**, než mají pacientky bez přítomných vzdálených metastáz (HR= 3,261, 95% CI 2,200-3,835, p< 0,0001).

Samozřejmostí zůstává, že se tyto míry rizika vzájemně kombinují a prognoza onemocnění se tak stává ještě více závažnější.

Zjištěné hodnoty DFS podle velikosti tumoru jsou 2,59 roku u T2 a 1,25 roku u T3, u nádorů T1 nebylo zatím mediánu dosaženo, U pacientek bez postižených uzlin činil medián DFS 7,79 roku vs. pouhých 0,94 roku v případě uzlinového postižení, bez vzdálených metastáz dosáhl hodnoty 3,47 roku, zatímco ve skupině M1 opět pouze 0,90 roku.

### Stádium onemocnění

Nejčastěji bylo v našem souboru zachyceno stádium III. u 110 pacientek, následovala stádia I., IV. a II. u 84, 29 a 25 nemocných. U 15 žen nebylo stádium onemocnění určeno, převážně z důvodu jiných histologických nálezů, než maligního tumoru ovaria. Rozdíly v prognoze jsou mezi jednotlivými stádii jednoznačné a významně statisticky signifikantní. Nemocné s postižením v **II., III. a IV. stádiu mají 4x vyšší riziko progresu** nádoru, než nemocné ve stádiu I, akumulovaně nemocné ve III. a IV. stádiu mají toto riziko rovněž 4x vyšší ve srovnání s nemocnými stádií I. a II., resp. ženy s nádory ve IV. stádiu mají 3,3x vyšší riziko progresu než pacientky se stádii I.-III, všechny hodnoty mají p< 0,0001.

Mediány DFS zjištěné v souboru našich pacientek byly následující: u stádia I. nebyl dosažen, u stádia II byl 4,56 roku, ale u stádií III. a IV. činily pouze 1,38 a 0,88 roku. Tyto pacientky tedy progredují velmi brzy po skončení chemoterapie I.linie.

### Nádorový grade

Důležitou charakteristikou nádoru je stupeň diferenciaci jeho buněk, grading. Obvykle bývá spojen s narůstající mitotickou aktivitou tumoru, jíž je pak přičítáno agresivnější chování a vyšší metastatický potenciál. Čím je stupeň diferenciaci vyšší, tím je sice možno očekávat lepší odpověď na protinádorovou léčbu, ale vyhlídky nemocných na zlepšení přežití úměrně klesají.

V našem souboru dominovaly tumory grade III., tedy špatně diferencované, které byly zastoupeny ve 113 případech. Následovaly nádory středně a dobře diferencované u 66, resp. 42 pacientek, nejméně byly zastoupeny tumory nediferencované v 31 případech. U 31 nebyl grade uveden nebo se jednalo o tumory hraniční malignity či benigní.



Výsledky dokládají význam této charakteristiky, kdy prognoza pacientek s nádory grade I. je výrazně lepší, než u nemocných s gradem vyšším (II., III., a IV.). Riziko progresu je u skupiny s **horší diferenciací přibližně 2,2x vyšší**, než v případě grade I. (HR 2,233; 95% CI 1,363-3,658;  $p=0,0014$ ). Rozdíly mezi grady II., III. a IV. jsou již minimální, pokud má tedy mít žena naději na dobré výsledné přežití, měla by mít onemocnění GI.

Medián DFS nebyl v této dobré prognostické skupině dosažen, u nemocných s nádory grade II., III. a IV. činil 2,91 roku, 1,68 roku a 1,54 roku.

### Závislost na věku

Věkové rozložení v našem souboru věrně odpovídá celorepublikovému výskytu onemocnění. Při rozdělení do jednotlivých kvartilů tak vznikly skupiny nemocných ve věku do 50ti let, 50-55 let, 55-65 let a konečně nad 65 let (log rank test 0,015). V rámci hledání optimálního cut-off byl soubor rozdělen na decily. Jako nejvýznamnější věková hranice byla zjištěna úroveň 60tého roku života, kdy starší ženy mají největší rozdíl v prognoze onemocnění v rámci hodnocení DFS (log rank test 0,0003, Wilcoxonův 0,0007) s HR 1,724 (95% CI 1,275-2,330). To znamená, že **pacientky starší 60ti let mají 1,8x vyšší riziko progresu** proti ženám mladším než 60 let.

Při tomto rozdělení měly nemocné nad 60 let medián DFS 1,38 roku, pacientky mladší 60ti let již 4,56 roku a pro zajímavost ženy s touto diagnózou stanovenou před 50tým rokem věku 8,46 let.

### Typ provedené operace

Nemocné, u nichž bylo možno výkon za radikální považovat měly výrazně lepší prognozu, naopak všechny **ostatní výkony byly spojeny s 2,2x zvýšením rizika progresu** (HR= 2,192, 95% CI 1,618-2,980,  $p<0,0001$ ).

U chirurgických výkonů, které bylo možno považovat za radikální, bylo dosaženo mediánu DFS 5,81 roku, u výkonů menšího rozsahu činil jeho medián jen 1,37 roku.

### Velikost pooperačního rezidua

Za důležitou bývá z hlediska prognozy onemocnění označována přítomnost či nepřítomnost reziduálního tumoru po provedeném operačním výkonu. V souboru našich nemocných jsme tuto skutečnost potvrdili. Nemocné bez známek reziduální choroby přežívaly relativně dlouho a zřejmě nejvíce se jim blížila skupina s minimálním rozsahem zbytkového tumoru. V případě jakéhokoliv většího po operaci perzistujícího tumoru však byla prognoza již velmi špatná, bez ohledu na provedenou onkologickou léčbu.

V naší analýze tak měly pacientky s **jakýmkoliv rozsahem nádorového rezidua 2,9x vyšší riziko progresu**, než pacientky odoperované radikálně bez přítomného reziduálního onemocnění (HR= 2,878, 95% CI 2,112-3,921,  $p<0,0001$ ).

Dosažený medián DFS u pacientek bez rezidua nádoru byl 7,14 roku, v ostatních skupinách se ale příliš nelišil a u žen s reziduem 1, 2, 3 a 4 byly hodnoty mediánu DFS pouze 1,65 roku, 1,22 roku, 1,06 roku a 1,37 roku. Jakýkoliv zbytkový tumor po primární operaci tedy značí výrazně špatnou prognozu onemocnění a měl by vést k nutnosti kompletní resekce pomocí velmi radikálních chirurgických výkonů, které jednoznačně výsledné přežití ovlivňují.

### Chemoterapie a použitý režim

V posledních letech je standardním léčebným postupem u karcinomu ovaria chemoterapie, nejlépe zařazená jako adjuvantní. Nejinak tomu bylo také v našem souboru, kde ji podstoupila naprostá většina pacientek – celkem byla indikována u 233 z 263 nemocných. Výsledky zjištěné v našem souboru jsou však přinejmenším zarážející, neboť výrazně zpochybňují význam této léčebné metody. Pacientky chemoterapií neléčené (pro iniciační stádium onemocnění, tumory hraniční malignity nebo benigní, nelze však pominout ani ty v celkově špatném výkonnostním stavu, pro něž by byla léčba neúnosná) měly totiž významně delší medián DFS (7,79 roku), než pacientky, které léčbu podstoupily (2,20 roku).

Navíc rozdíl mezi skupinami nebyly statisticky signifikantní (pro proměnnou chemoterapie ano či ne bylo HR 1,51; 95% CI 0,873-2,612;  $p=0,1403$ ). To by nasvědčovalo skutečnosti, že tuto léčbu nelze přinejmenším označit za kurativní, maximálně již v adjuvanci jako metodu paliativní, kterou je ve všech dalších liniích terapie.

Zajímalo nás, zda je benefit kombinace PC v primární léčbě významně vyšší, než jaký lze dosáhnout režimy CAP, resp. CP. Z celkem 127 pacientek léčených těmito kombinacemi dostalo 64 schéma s paclitaxelem a 63 jich bylo léčeno CAP nebo CP. Ačkoliv byl medián DFS v první skupině poněkud vyšší (9,54 vs. 6,49 roku), rozdíl nebyly statisticky signifikantní (HR 1,379 ve prospěch režimu s paclitaxelem; 95% CI 0,850-2,237;  $p=0,1928$ ). Z pohledu statistiky tedy nebyl zjištěn rozdíl v účinnosti těchto kombinací ve smyslu významnějšího prodloužení DFS. Nevýznamné rozdíl byly i při porovnání těchto kombinací napříč jednotlivými stádii onemocnění, pouze stádium IV. nebylo pro malý počet událostí hodnotitelné. Ve stádiích I., II. a III. byly míry rizika progresu nemoci lehce ve prospěch paclitaxelu (HR= 1,766, resp. 1,526 a 1,232 při hodnotách  $p=0,1825$ , resp. 0,4861 a 0,5778).

Obvyklou známkou provázející léčbu druhé a dalších linií je postupné snižování účinnosti a zkracování intervalu mezi terapiemi každé následující řady (graf č.30 a, b). To bylo potvrzeno i v naší práci, kdy průměrný interval mezi CH1 a CHT2, CHT2 a CHT3, resp. CHT3 a CHT4 dosahoval 16, 8 resp. jen 5 měsíců a mediány byly 5 (0 - 115) měsíců, 5 (0 - 43) měsíců, resp. 1 (0 - 7) měsíc. Snižující se účinnost byla zmíněna výše a je doložena narůstajícím počtem progresí nebo stabilizací a snižováním frekvence kompletních a parciálních remisí.

### Léčba relapsu onemocnění

I v případě relapsu onemocnění bývá volena léčba chemoterapií druhé a dalších řad. Ta však již spíše vede k rozdělení nemocných v lepším stavu, kterým je tato modalita nabídnuta a pacientek s horším stavem výkonnosti, mnohdy s velkým rozsahem postižení a z něj vycházejících závažných symptomů (nutné drenáže ascitu či fluidothoraxu, ileosní stavy, hepatorenální selhávání apod.), které již k jakékoli terapii únosné nejsou.

Tím vznikají rozdíly v DFS. Ve skutečnosti však ani přežití nemocných léčených cytostatiky není dlouhé, intervaly mezi jednotlivými liniemi paliativní chemoterapie se zkracují, resp. víceméně na sebe již vzájemně navazují, protože pacientky začnou většinou progredovat již v průběhu léčby.

Potvrdili jsme, že u pacientek s progresí onemocnění je zcela shodné DFS (0,99 roku ve skupině bez léčby, 1,14 roku u léčby relapsu časně a 1,42 roku u léčby odložené,  $p=0,5997$ ) bez ohledu na to, zda a jak jsou následně léčeny. Samotné zjištění progresu onemocnění tedy předchází následnému úmrtí nezávisle na skutečnosti, zda nějakou léčbu nemocná dostane nebo ne.

### Zařazení radioterapie do léčebného algoritmu

Čistě paliativně bylo zářením léčeno 22 nemocných, zatímco v primární léčbě 10 pacientek, z toho jedna absolvovala RT v rámci adjuvantní léčby i pozdější paliativní. Hodnocení zaměřené na význam radioterapie v rámci základní léčby je tedy zatížené malým počtem nemocných a lze předpokládat, že při rozšíření souboru o další stejně léčené pacientky by byly rozdíly zřejmě významnější. Takto dosáhl medián DFS ve skupině bez radioterapie 4,08 roku proti 6,58 roku u pacientek s radioterapií v primární léčbě. Nejhorší skupinu představují nemocné s radioterapií jako metodou silně paliativní s mediánem DFS jen 2,47 roku. Poměr rizika je ve prospěch primární léčby zářením s HR = 1,529; 95% CI 0,623-3,754;  $p=0,3545$ , což lze považovat za přinejmenším hraniční významnost přínosu radioterapie.



### 7.4.3. OS

Hodnocený soubor byl tedy založen na datech zjištěných od 263 nemocných s ovariálním karcinomem. Medián doby sledování opět činil 4,04 roku. Počet přežívajících a počty úmrtí na základní diagnózu a jiné onemocnění byly uvedeny v části věnované DFS. V době analýzy ke konci března 2010 zemřelo 161 nemocných, přežívalo zatím 38,78% z nich.

#### Histologický typ nádoru a stranové postižení

Nebylo možno zhodnotit celkové přežití u všech histologických typů nádorů, protože řada z nich byla popsána pouze v jednotlivých případech (celkem u 114 pacientek). Soustředili jsme se tedy na zjištění OS alespoň u nejčastěji zastoupených nádorů. Jejich zastoupení je uvedeno v části zabývající se DFS. Jednalo se o serosní papilární cystadenokarcinom v 19% případů - kod 8460, endometrioidní adenokarcinom v 18% (kod 8380), adenokarcinom ve 14% (kod 8140) a serosní cystadenokarcinom v necelých 10% případů (kod 8441).

Rozdíly v riziku úmrtí na nádor se **podle histologického typu nádory statisticky významně lišily** při  $p = 0,0002$  dle log-rank testu. Mediány OS činily podle uvedených skupin ve stejném pořadí 3,69 roku, 8,25 roku, 1,89 roku a 5,46 roku, resp. 6,31 roku ve skupině s ostatními histologickými typy.

Stranový výskyt nádoru má překvapivý význam pro OS. Lokalizace tumoru v ovariu pravostranném plní roli pozitivního prognostického faktoru, kdy takto postižené pacientky dosahují mediánu OS 9,75 roku. Proti tomu nemocné s levostrannými tumory mají medián OS jen 3,89 roku a pacientky s postižením oboustranným dokonce 3,02 roku. Závislost mezi vznikem ovariálního karcinomu vpravo proti vlevo nebo oboustranně dokladuje statická hodnota poměru rizika úmrtí –  $HR = 0,518$  (95% CI 0,368-0,730;  $p = 0,0002$ ). Pacientky s **pravostranným nádorem** mají tedy prakticky jen **poloviční riziko úmrtí**, než mají ostatní.

#### TNM klasifikace

Celkové přežití se výrazně liší v závislosti na velikosti tumoru a přítomnosti uzlinového nebo metastatického postižení (graf č.35 a, b, c). Zatímco medián OS u nádorů T1 nebyl zatím dosažen bude se blížit k hranici 15 let nebo ji dokonce přesáhne, u nádorů T2 činí 6,31 roku a u T3 (valné většiny) jen 2,26 roku. Při srovnání skupiny s nádory T1 (bez dosaženého mediánu OS) proti skupině T2 a T3, dostaneme u ní kumulativní medián celkového přežití 2,87 roku ( $HR 4,416$ ; 95% CI 2,847-6,850;  $p < 0,0001$ ). Nemocné s **tumory T2 a T3 tedy mají více než 4,4x vyšší riziko úmrtí**. Podobně vyšší (3,8x) je i riziko úmrtí ve skupinách T3 proti T1+T2 ( $p < 0,0001$ ).

Při analýze podle **postižení** vs. nepostižení **lymfatických uzlin bylo riziko úmrtí 3x vyšší** v první uvedené skupině ( $HR 3,016$ ; 95% CI 1,740-5,228;  $p < 0,0001$ ). Rozdíly v mediánu OS jsou veliké, 2,32 roku vs. 9,81 roku u N0.

Porovnání OS pacientek s M0 a M1 stejným způsobem potvrzuje **3,1x zvýšení rizika úmrtí ve skupině s onemocněním metastatickým** ( $HR 3,132$ ; 95% CI 2,092-4,688;  $p < 0,0001$ ), kdy mediány OS dosahují 6,35 roku vs. 1,83 roku v případě diseminace nádoru.

#### Stádium onemocnění

Ve stádiích I., II., III. a IV. bylo v našem souboru zachyceno 84, 25, 110 a 29 nemocných. U 15 pacientek nebylo stádium známé, nebyl tumor prokázán nebo se jednalo o benigní nález. V jednotlivých stádiích onemocnění bylo zjištěné celkové přežití 7,06 roku ve stádiu II., 2,47 roku ve III. a 1,75 roku ve IV. stádiu. Pacientky v I. stádiu onemocnění dosud mediánu OS nedosáhly.

Rozdíly mezi jednotlivými stádii byly statisticky velmi významné: při porovnání OS v I.stádiu proti všem ostatním přineslo zjištění, že pacientky **ve vyšších stádiích mají proti stádiu I. 4,2x vyšší riziko úmrtí** ( $HR 4,22$ ; 95% CI 2,72-6,547;  $p < 0,0001$ ). Ani při srovnání

stádií I. + II., proti stádiím III. + IV. nebylo v první skupině mediánu OS dosaženo, zatímco ve druhé dosáhl hodnoty 2,27 roku. Jejich riziko nádorového úmrtí je tedy opět téměř 4,3x vyšší než nemocných se stádií I.+ II. (HR 2,249; 95% CI 2,290-6,204;  $p < 0,0001$ ). Ve stádiu IV. proti stádiím časnějším I.-III. je pak toto riziko 3,1x vyšší se shodnou hodnotou  $p < 0,0001$ .

### Nádorový grade

42 nemocných mělo nádor G1, u 66 byl přítomen stupeň diferenciacie 2, u největší skupiny 113 žen byl grade 3 a u 11 grade 4. V 31 případech jej nebylo možno zjistit nebo nebyl v histologickém preparátu specifikován. Zjistili jsme významné rozdíly v OS, které u G1 činilo dobrých 10,66 roku, ale pacientky s nádory **G2, G3 a G4** celkově v mediánu přežívaly pouze 3,69 roku, 3,29 roku a 3,68 roku. **Riziko smrti je tak u nich 3,1x vyšší**, než u nemocných s nádory dobře diferencovanými, G1 (HR 2,114; 95% CI 1,271-3,514;  $p = 0,0039$ ).

### Závislost na věku

Pacientky byly rozděleny podle věku v době vzniku onemocnění do 4 skupin – kvartilů: pod 50 let věku, 50-55 let, 55-65 let a nad 65 let věku. Jako optimální hodnota cut-off se jeví **60tý rok věku**, kdy po jeho překročení **mají pacientky 2x větší riziko úmrtí**, než v mladší věkové skupině (HR 2.002; 95% CI 1,46-2,74).

Tomu nasvědčují i mediány celkového přežití, které v prvních dvou uvedených skupinách, tedy u pacientek mladšího věku, činily 9,78, resp. 7,55 roku, ale ve zbylých dvou starších kvartilech pouze 3,63 a 2,21 roku. Významu tohoto zjištění odpovídá hodnota Coxova regresního modelu rizik  $p < 0,0001$ .

### Typ provedeného operačního výkonu

U většiny nemocných bylo možno považovat provedený operační výkon za radikální, protože obsahoval standardní hysterektomii, oboustrannou adnexektomii, infrakolickou omentektomii, appendektomii a laváže z různých prostor peritoneální dutiny. V dnešní době je obligatorně prováděna také lymfadenektomie, kterou absolvovalo jen minimum pacientek z našeho souboru, ale v té době nebyla za běžnou součást operace považována. Zbylá část nemocných podstoupila jen zákrok paliativního charakteru, např. laparotomii s odběrem biopsie, jedno- nebo oboustrannou adnexetomií apod.

Při hodnocení OS byl mezi skupinami potvrzen obrovský rozdíl, kdy medián celkového přežití byl u radikálně operovaných 8,71 roku, zatímco v případě operace paliativní pouze 2,21 roku. Nemocné **po neradikálním výkonu tak mají 2,43x vyšší riziko úmrtí**, než operované radikálně (HR 2,434; 95% CI 1,778-3,331;  $p < 0,0001$ ).

### Pooperační reziduum

OS u nemocných bez rezidua nádoru po operaci dosáhlo 10,66 roku, proti tomu u nádorového rezidua 1, 2, 3 a 4 (viz charakteristika dříve) pouhých 2,27 roku, 2,55 roku, 1,86 roku a 2,06 roku. Lze tedy kumulativně porovnávat první skupinu proti všem ostatním a získat proti OS 10,66 roku souhrnný OS u zbylých pacientek 2,00 roku (HR 3,49; 95% CI 2,524-4,826;  $p < 0,0001$ ). Nemocné **s jakýmkoliv reziduem tedy mají 3,5x vyšší riziko úmrtí**, než nemocné bez prokazatelného nádoru po operačním výkonu (graf č.40 a, b).

### Chemoterapie a její režim

Velice zajímavá je skutečnost, že aplikace základní onkologické léčby, za kterou je v dnešní době chemoterapie považována, statisticky významně neovlivnilo celkové přežití takto léčených žen. Medián OS u pacientek, které aktivní léčbu podstoupily, byl 4,12 roku (3,28 – 6,08), zatímco u neléčené skupiny dosáhl 8,04 roku (1-82 – horní limit nedosažen). Ze statistického pohledu minimální rozdíly potvrdila hodnota  $p = 0,3987$ , přičemž poměr rizik svědčil pro pouze 1,2x snížení rizika úmrtí v rameni bez léčby (HR 1,267; 95% CI 0,731 – 2,194).

Zdá se tedy, jakoby chemoterapie pro celkové přežití nemocných neznamenala žádný benefit. Je však nutno přiznat, že léčbu absolvují pacientky s pokročilejším a diseminovaným onemocněním, tedy s prognózou horší, zatímco mezi neléčenými jsou i pacientky s nádory hraniční malignity nebo nejasné biologické povahy, event. zachycené náhodně ve stádiu pT1aN0M0 s nejlepšími vyhlídkami do budoucnosti.

Rovněž jsme provedli vyhodnocení nejčastěji používaných režimů v primární léčbě, tedy kombinace platinového derivátu s nebo bez doxorubicinu a režimu paclitaxel + carboplatina, v současnosti doporučovaného jako léčebný standard. Nepodařilo se ani v rámci analýzy OS prokázat signifikantní rozdíl mezi efektivitou těchto režimů, neboť hodnota  $p=0,1532$ . Nalezen byl **pouze mírný trend ve prospěch druhé uvedené kombinace (PC) s nevýznamným zhruba 1,5x snížením rizika úmrtí** (HR 1,468; 95% CI 0,867 – 2,487). Nelze tedy potvrdit, že v tomto parametru by měl některý ze základních režimů výraznější superioritu.

### Léčba relapsu onemocnění

Pro hodnocení významu léčby relapsu základního onemocnění jsme ze souboru vyřadili nemocné, které měly CHT1 vedenu jako neadjuvantní a CHT2 jako adjuvantní, jednalo se u nich tedy v další linii o dokončení primární léčby a nikoliv terapii relapsu onemocnění. Dále jsme se zaměřili na význam chemoterapie časné vs. odložené v závislosti na elevaci hladiny markeru CA125. Protože mezi odběrem markeru a zahájením léčby musel uběhnout nějaký čas (doplnění dalších vyšetření, zhodnocení lokálního nálezu, volba dalšího léčebného postupu), jako nemocné léčené časně jsme vyhodnotili ty pacientky, u nichž byl interval mezi zjištěným vzestupem CA125 a zahájením léčby kratší než 3 měsíce. Současně však nesměl do 90 dnů od této elevace následovat primární operační výkon. Všechny ostatní, u nichž zahájení chemoterapie nenavazovalo na zjištěnou elevaci nádorového markeru, představují skupinu s léčbou odloženou. Třetí skupinu pak tvoří nemocné bez CHT2, tedy pro relaps nádoru neléčené.

V této fázi onemocnění bylo hodnoceno 240 pacientek, tedy naprostá většina z původních 263 nemocných, z nichž část zrelabovala, přičemž pouze o něco méně než jejich polovina byla z tohoto důvodu dále léčena. 137 pacientek léčbu (CHT2) nepodstoupilo a zůstalo tak neléčených především z důvodu, že byly nadále bez relapsu, 76 z nich absolvovalo léčbu časnou a zbylých 27 pak v delším časovém intervalu po vzniku symptomů nebo ozřejmení nálezu vedenou jako terapii odloženou. Při porovnání mezi těmito dvěma aktivními skupinami nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ( $p=0,4749$ ). Tato skutečnost potvrzuje, že nezávisle na zvýšení hodnoty CA125 považované za známku biochemického relapsu nezáleží na tom, zda chemoterapii další řady zahájíme ihned, nebo až po průkazu klinických známek relapsu, tedy odloženě. Nemocné tak lze ušetřit většího množství nadbytečné léčby, jejíž dřívější zařazení jejich další osud nikterak neovlivní. Naopak se jedná o doklad skutečnosti, že sledování hodnot nádorových markerů – především nejčastěji monitorované CA125 – nemá pro prognózu onemocnění žádný vliv. Medián OS činil u časně léčených 2,64 roku (1,88 – 3,26) a v rameni s odloženou terapií 3,62 roku (2,21 – 4,81). Přes statistickou nevýznamnost tedy byl naznačen spíše trend ve prospěch druhé skupiny, na event. samostatné zvyšování hodnot nádorových markerů tedy není třeba brát zřetel a jejich význam v průběhu onemocnění není prakticky žádný.

Potvrdilo se, že při progresi nebo relapsu nádoru jsou časná a/nebo odložená chemoterapie spojeny s alespoň malým, ale statisticky významným přínosem ve smyslu zlepšení OS. Ten je nejlepší ve skupině s terapií časnou (medián 2,64 roku) či odloženou (2,96 roku), naopak nejhorší (medián OS 1,34 roku) ve skupině s relapsem dále neléčeným. Pokud bychom porovnali aktivní léčbu relapsu časnou i odloženou kumulativně proti ponechání bez léčby, opět by se jednalo o statisticky významný benefit spojený s podáním CHT s kumulativním mediánem OS 2,74 roku ( $p = 0,0097$ ).

Nejlepší prognózu měly nemocné bez další onkologické léčby pro relaps onemocnění, tedy většinou ty, u kterých k relapsu onemocnění nedošlo. Jak je uvedeno na prvním grafu, jejich OS je výrazně delší, než je tomu u pacientek léčených, protože u nich byl relaps prokázán (jejich souhrnný medián OS 2,87 roku (2,21 – 3,28),  $p < 0,0001$ ).

Při dalším rozdělení druhé skupiny na rameno absolvující chemoterapii časnou a rameno s léčbou odloženou, nebyl mezi nimi zjištěn žádný statisticky významný rozdíl. Medián OS nebyl u žen bez léčby dosažen (dolní limit 9,78 roku), zatímco u žen s časnou chemoterapií činil pouze 2,64 roku (1,88 – 3,26) a s chemoterapií odloženou 3,63 roku (2,21 – 4,81). Z toho lze odvozovat, že nedávno publikované závěry, na jejichž základě došlo k omezení významu stanovování nádorových markerů (především CA125) v dalším průběhu onemocnění z důvodu časnější diagnózy a tím i dřívějšímu zahájení paliativní léčby, jsou zřejmě plně oprávněné, neboť tato nevede ke zlepšení prognózy pacientek s relapsem ovariálního karcinomu.

### Zařazení radioterapie do léčebného algoritmu

Ozáření jako součást primární léčby (navazující na neadjuvantní a/nebo adjuvantní chemoterapii po operačním výkonu) bylo provedeno u 10 pacientek, u jedné později s RT paliativní. U tak malého souboru (bohužel v době zařazování nemocných již existoval značný odklon od této léčebné modality a léčbu ovládla jednoznačně chemoterapie) lze těžko očekávat doklad významnějšího přínosu léčby zářením ve srovnání s pacientkami, jež primární aktinoterapii neabsolvovaly. Přesto je z Kaplan-Maierova grafu patrný přinejmenším **trend potvrzující benefit ze zařazení radioterapie do primární léčby** vedoucí ke značnému snížení rizika úmrtí (HR 1,67; 95% CI 0,61 – 4,56;  $p = 0,31$  – graf č. 46 a, b) proti skupině bez RT nebo s touto léčbou jen paliativní.

Mediány OS jsou ve skupině bez RT 8,71 (4,22 – horní limit nedosažen) roku, ve skupině s RT jen paliativní 4,57 (3,10 – 7,55) roku a ve skupině s RT primární nebylo mediánu dosud dokonce dosaženo (dolní limit 4,53 roku). Ke statistické významnosti této skutečnosti by mohlo pomoci delší sledování nebo rozšíření souboru o další ozářené pacientky, tedy o 1-2 roky zpětně, kdy byla tato metoda užívána mnohem častěji.

Nelze však pominout skutečnost, že zjištěné přežívání je lepší, než ve skupině léčené přednostně samostatnou chemoterapií.

### 7.5. Stanovení nádorových markerů

Byly testovány nejčastěji odebírané nádorové markery, především CA125, CA 72-4 a CA19-9. V rámci statistického hodnocení jsme pátrali pro optimální hodnotě cut-off, jejíž diskriminační hladina by oddělila osoby s dobrou prognózou onemocnění od skupiny s prognózou nepříznivou. Tato může být zcela odlišná od hodnot uváděných jako norma v naší laboratoři. Pro predikci relapsu a přežití byly jako nejdůležitější vyhodnoceny hodnoty předoperační, resp. vstupní v době stanovení diagnózy.

Nádorové markery byly odebírány a hodnoceny především předoperačně, tedy v rozmezí maximálně 90 dnů před operačním výkonem až do dne operačního řešení. Pokud bylo v tomto časovém intervalu k dispozici větší množství hodnot, brali jsme v úvahu výsledek nejbližší k datu chirurgického zákroku. Analýza v dalším průběhu onemocnění se při pohledu na velice závažnou prognózu onemocnění v případě progresu nebo relapsu, kdy další řada chemoterapie následovala po linii předchozí ve velmi krátkém časovém intervalu nebo dokonce byla vynucena již během probíhající a nedokončené terapie předchozí totiž nemůže být spojena s validními léčebnými odpověďmi a mít nějaký význam pro určení rizika další progresu nebo přežití.

Přesto, pokud byly k dispozici, jsme se pokusili vyhodnotit i hodnoty nádorových markerů v dalším průběhu onemocnění. Jako hodnoty progresní byly použity hodnoty získané

odběrem maximálně 2 měsíce před první progresí onemocnění a současně delší než 6 měsíců od primární operace. V případě opakovaných náběrů v tomto období jsme zvolili výsledek získaný blíže k progresi. Za hodnoty remisní jsou uváděny náběry provedené v odstupu minimálně 12 měsíců od poslední kontroly, progresi onemocnění nebo úmrtí, resp. od první z těchto událostí, a opět přinejmenším 6 měsíců od primární operace. Na jejich základě jsme provedli 2 analýzy – jednu založenou na pouze posledním (nejblíže progresi nebo úmrtí) odběru a druhou zahrnující všechny dostupné remisní hodnoty u dané pacientky.

Primárním hodnoceným cílem bylo zjistit, zda se liší hodnoty remisní od progresních a pokud se tento rozdíl prokáže, nalézt hladinu cut-off pro zjištění této progresi v porovnání se skupinou s hodnotami remisními.

Vzhledem k malému počtu odběrů nemělo smysl analyzovat tyto parametry u řady nádorových markerů: např. jen 3 pacientky měly progresní náběr TPS, 6 jich mělo odebránu TK, progresní náběry CA15-3 a CA19-9 byly známy u 7, resp. 10 nemocných. Hodnocení se tak zúžilo na markery CA72-4 a CA125.

Řada markerů pocházela z jiných pracovišť a jejich spektrum se mezi jednotlivými pacientkami dosti lišilo. Na tomto základě nebylo možno hodnotit např. význam TPS, která byla známa jen u 4 nemocných (její medián činil 44,5, rozmezí 19,0 – 302,0), TK zaznamenané jen v 19 případech (s mediánem 8,9 a rozmezím od 1,4 do 23,5) a CA15-3 u 13 pacientek (medián 53,2 a rozmezí 12,8 – 240,0).

Marker CA72-4 byl předoperačně znám u 47 žen s ovariálním karcinomem (medián 5,7 s maximální hodnotou 947,1 IU/ml), ovšem i přes rozdělení do širokého rozmezí hodnot s kvartily v hodnotách do 2,8, 2,8 – 5,7, 5,7 – 28,5 a nad 28,5 IU/ml se křivky DFS ani OS (graf č. 47 a, b) mezi těmito skupinami nelišily statisticky významně (při Log-rank testu např. pro OS  $p = 0,5387$ ), nemělo tedy smysl hledat hodnotu cut-off. Hodnota mediánu činila u tohoto markeru předoperačně 5,7 při rozmezí 1,7 – 947,1 IU/ml.

Přesto docházelo k postupnému poklesu mediánu celkového přežití z 5,48 roku u pacientek s nejnižšími hladinami CA72-4, přes 2 – 3 roky v obou skupinách se střední výškou hladiny a při hodnotách nad 28,5 až na 1,95 roku.

Remisní hodnoty byly dostupné u 128 a progresní u 44 pacientek. Byl mezi nimi prokázán statisticky významný rozdíl, kdy progresní byly výrazně vyšší, než výsledky remisní, při jedno- i oboustranném Wilcoxonově testu s hodnotou  $p < 0,0001$ . Byl proveden rozbor s cílem nalezení cut-off pro specificitu 80%, 90% a 95%, které dosáhlo v tomto pořadí při hodnocení všech pacientek hodnot 3,1 (se senzitivitou 68,2%), 4,6 (se senzitivitou 59,1%), resp. 7,0 se senzitivitou 47,7%, tedy poměrně nízkou. Při analýze všech pacientek s remisním odběrem CA72-4 byla hodnota jeho mediánu předoperačně 5,7 IU/ml (rozmezí 1,7 – 947,1 IU/ml), v remisi 3,0 IU/ml (1,4 – 204,5) a při progresi onemocnění 6,15 IU/ml (1,1 – 489,0). Nebylo možno vyhodnotit skupinu se všemi těmito odběry, byla-li předoperační hodnota markeru  $> 5$ , protože tato kritéria splňovala pouze jediná nemocná.

Předoperační hodnoty CA19-9 byly dostupné u 65 nemocných, hodnota mediánu činila 11,5 IU/ml a maximální 974,2 IU/ml. I přes jejich rozdělení do kvartilů v hodnotách pod 6, 6 – 11,5, 11,5 – 21 až přes 21 IU/ml nebyly opět rozdíly v DFS ani OS na základě výše hodnoty tohoto nádorového markeru statisticky signifikantní (Log-rank pro celkové přežití 0.3138) a hledání cut-off nemělo opět smysl. Celkové přežití u nejnižších hodnot dosahovalo 6,85 roku, v dalších dvou pak 3,04 a 3,26 roku, v poslední nebylo zodpovědně hodnotitelné.

Nejčastěji odebíraným onkomarkerem, jehož hodnota byla dostupná před operací od 97 nemocných, bylo CA125. Jeho střední hodnota v našem souboru činila 282,2 IU/ml (rozmezí 3,1 – 13666,7 IU/ml). Pacientky byly rozděleny na základě hodnot do skupin se vstupní hladinou  $< 86$ , 86–280, 280–600 a  $> 600$  IU/ml. Jelikož v tomto případě dosáhla hodnota Log-rank testu 0,0091, jednalo se o rozdíly statisticky pro hodnocení DFS významné. V rámci hledání optimální hodnoty cut-off bylo provedeno rozdělení na jednotlivé decily a



jako jeho hodnota vyšla hladina CA125 nad vs. pod 280 IU/ml (HR 2,140; 95% CI 1,297-3,529, podle Log-rank i Wilcoxonova testu  $p = 0,0023$ ).

Nemocné s předoperační hladinou **CA125 nad 280 IU/ml tedy mají 2,1x vyšší riziko progresse**, než s jejími hodnotami nižšími.

Při hodnocení významu tohoto markeru bylo patrné, že zatímco medián DFS v prvních dvou výších hladin činil 5,40 a 7,14 roku, u hodnoty 280-600 IU/ml a hlavně >600 IU/ml pouze 1,37 a 1,06 roku. Mediány OS odpovídající stejnému dělení pak dosahují 6,85 roku, 7,39 roku, 3,24 roku a 1,68 roku, opět jsou tedy v odlišném rozpětí pro předoperační hladiny pod 280 IU/ml a pro hladiny tuto hodnotu převyšující. To lze považovat za potvrzení správnosti zjištěné hodnoty optimálního cut-off nádorového markeru CA125. Souhrnný medián přežití celkového při statisticky významném rozdílu (log-rank test pro dělení mezi hodnoty markeru pod a nad 280 IU/ml mělo  $p = 0,0035$ ) činilo v první skupině 7,39 roku (4,44 – 12,94), zatímco při hladinách nad hodnotou zjištěného cut-off pouze 2,20 roku (1,47 – 3,28). Při **předoperační hodnotě CA125 nad 280 IU/ml mají** tedy nemocné vedle progresse onemocnění zcela shodně, tj. **2,1x vyšší riziko úmrtí** na karcinom ovaria (HR 2,126; 95% CI 1,281 – 3,529).

Remisní hodnoty byly dostupné u 140 a progresní u 59 pacientek. Byl mezi nimi prokázán statisticky významný rozdíl, kdy progresní byly výrazně vyšší, než výsledky remisní, při jedno- i oboustranném Wilcoxonově testu s hodnotou  $p < 0,0001$ . Byl proveden rozbor s cílem nalezení cut-off pro specificitu 80%, 90% a 95%, které dosáhlo v tomto pořadí při hodnocení všech pacientek hodnot 20,2 (se senzitivitou 84,7%), 32,3 (se senzitivitou 83,1%), resp. 81,6 se senzitivitou 71,2%. Při analýze všech pacientek s remisním odběrem CA125 byla hodnota jeho mediánu předoperačně 282,15 IU/ml, v remisi 10,8 IU/ml a při progresi onemocnění 197,1 IU/ml.

## 8. Výsledky

Celkem u 66% nemocných byla při hodnocení vzniku události v rámci přežití bez známek onemocnění (DFS) potvrzena progresse onemocnění nebo úmrtí z důvodu nádoru, zbývajících 34% postižených žen dosud žije. Jednoleté DFS činilo 73,6%, 2leté 54,8%, 3leté 47,4%, DFS v 5 letech 39,8%, v 9ti letech 33,6 a 12 let od stanovení diagnózy 29,9%.

Medián DFS v celém souboru dosáhl hodnoty 2,55 roku (95% CI 1,74-3,75). Jednoleté celkové přežití dosáhlo hodnoty 86,2%, dvouleté 70,9%, tříleté 59,6%, pětileté 47,8% a desetileté 35,0%. Ještě po 13 letech od léčby přežívá 30% nemocných. Medián celkového přežití činí 4,48 roku (95% CI 3,56 – 6,63 roku), po kterou tedy žije polovina postižených.

## 9. Diskuze

Na základě vlastního hodnocení poměrně rozsáhlého souboru nemocných s ovariálním karcinomem se nám podařilo potvrdit řadu závislostí, které podle literatury jednoznačně ovlivňují přežití bez známek onemocnění i přežití celkové. Přesto je jejich význam zarážející, protože potvrzené rozdíly v DFS a OS mezi nádory T1,2 a 3, N0 vs. N1, M0 vs. M1, stádií I. vs. II., III. a IV. nebo G1 vs. G2,3 a 4 jsou velmi vysoké, ve většině těchto srovnání přesahují 2,5 nebo dokonce 4,2násobek rizika progresse onemocnění nebo úmrtí na nádor ve vyšších skupinách těchto sledovaných charakteristik. Přiměřená rizika tedy mají prakticky jenom nemocné s nádory T1N0M0 a G1, kterých je naprosté minimum, pokud je v tomto stádiu lze vůbec zachytit. K tomu nám bohužel nádorové markery zatím nedokážou pomoci.

Navíc se objevilo mnoho dalších skutečností, které dosud nebyly běžně sledovány nebo jim nebyla věnována patřičná pozornost a jsou přesto velmi zajímavé.

Udivující je například závislost prognózy onemocnění podle lokalizace stranového postižení. Překvapením je rozdílné přežití podle jednotlivých histologických typů. Nejčastějším nálezem bývá adenokarcinom bez bližší specifikace (8140 dle MKN-O) a DFS i OS byly v takovém případě v našem souboru nejhorší. Lepší výsledky jsme pozorovali ve skupině např. serosního papilárního karcinomu či karcinomu endometrioidního, považovaných za poměrně agresivní typy onemocnění, ale i jiných. V tom lze tedy spatřovat další důvod, proč je prognóza pacientek s ovariálním karcinomem tak špatná.

Zajímavé je, že přes zavedení režimu PC jako standardu 1. linie léčby ovariálního karcinomu, nepodařilo se jeho statisticky významnou superioritu nad dalšími kombinacemi potvrdit. Zřejmě lze dosáhnout prakticky stejné léčebné odpovědi a DFS, event. OS i staršími kombinacemi CAP či jen CP. To by mohlo svědčit i pro pravdivost závěrů studie ICON-3, která prokázala velmi podobné výsledky i při samostatné monochemoterapii carboplatinou proti režimu CAP.

Přitom lze na základě odborné literatury potvrdit, že se mediány OS ani DFS zjištěné v našem souboru prakticky neliší od publikovaných údajů. Např. DFS u celkové populace po suboptimálním debulkingu (s nádorovým reziduem po operačním výkonu) ve stádiu III. a IV. léčené v dnešní době preferovaným schématem PC činilo v nejvýznamnějších studiích GOG-111, OV-10, GOG-158 a AGO 18 měsíců, 16 měsíců, 20,7 měsíce a 17,2 měsíce a OS dosáhl v těchto studiích 38 měsíců, 35 měsíců, 57,4 a 43,3 měsíce. Obdobných hodnot bylo dosaženo i ve zmíněné netaxanové studii ICON-3, kdy DFS dosáhl 17,3 měsíce a OS 36,1 měsíce, tedy bez staticky významného rozdílu, přičemž prakticky shodné byly i ve skupině se samotnou carboplatinou. V podobných skupinách (tedy s přítomným reziduem nebo ve vyšších stádiích onemocnění) bylo v našem případě dosaženo přibližně DFS v délce přibližně 15 měsíců a OS na úrovni kolem 30 měsíců.

V našem souboru byl zjištěn význam zařazení radioterapie do primární léčby ovariálního karcinomu. S ohledem na nízké počty takto léčených pacientek v uvedeném období (v době předchozí bylo jejich zastoupení vyšší a podle mé klinické praxe mnoho z nich přežívá dlouhodobě) nebylo možno očekávat závratné statistické zlepšení, přesto jsou výsledky z tohoto pohledu velmi nadějně a mohly by vést ke změně klinické praxe s cílem vrátit léčbu zářením do léčebného algoritmu ovariálního karcinomu.

Zajímavé je, že v případě relapsu onemocnění nemocné z další linie chemoterapie neprofitovaly, naopak jejich přežití bylo horší, než u skupiny dále neléčené. To si rozhodně do budoucna vynutí další pozornost, neboť z dosavadních dat lze usuzovat na zcela nedostatečnou efektivitu chemoterapie u ovariálního karcinomu, a to nikoliv jen v terapii primární.

Podle zjištěných výsledků jsme se pokusili vytvořit regresní stromy pro hodnocení DFS a OS, a to jak se započítáním proměnné věku v době záchytu onemocnění či léčby, tak bez nich. Mohou napomoci zjištění skutečného rizika progresu nebo úmrtí u jednotlivých pacientek. DFS: Nejlepšího přežití bez známek onemocnění dosahují pacientky se stádiem onemocnění I. (v 10 letech DFS 63%), pak nemocné ve II. stádiu a zároveň pod 60 let věku, které mají ve stejném období DFS 50%. Nejhorší skupinu představují pacientky se IV. stádiem onemocnění, kde však ještě záleží na reziduu tumoru. V případě, že po neadjuvantní léčbě a následné operaci je reziduum = 0, pak 5-ti leté DFS činí 40% (10 let = 0%), pokud je ale jakékoliv jiné reziduum (= 1+2+3+4), je DFS již ve 3 letech 0%. O nedostatečné účinnosti chemoterapie svědčí 5ti leté DFS pouze 23% (opět s velkým významem věku nad nebo pod 60 let, kdy dosahuje 31%, resp. jen necelých 12%), i když u neléčených je již rovněž 0%.

Pokud bychom vynechali jako jednu ze sledovaných proměnných věkový faktor, mají nejlepší DFS pacientky ve stádiu I., nejhorší naopak ty ve IV. stádiu onemocnění, které zároveň mají jakékoliv pooperační reziduum (1 nebo 2 nebo 3 nebo 4). Podobně špatnou prognózu mají ale pacientky s jakýmkoliv reziduem i v nižších stádiích (II. nebo III.), neboť



po 5 letech mají všechny relaps nebo progresi nádoru. Rovněž špatné vyhlídky byly potvrzeny u žen se stádiem III. a současně bez léčby CHT, kde je 3leté DFS pouze 20%, a 5 a víceleté již opět 0%.

Při snaze o vytvoření regresního stromu OS s vynecháním proměnné – léčby chemoterapií a radioterapií, lze i u celkového přežití odvozovat podobnou závislost, jako při hodnocení DFS: také na OS má stále největší vliv v první řadě staging, následuje věk pacientek (u stádií II. nebo III.), resp. u IV. stádia hraje znovu zásadní úlohu reziduum nádoru.

## 10. Závěr

V této práci se podařilo řadu skutečností, které byly publikovány či prezentovány v odborném tisku nebo na nejvýznamnějších onkologických konferencích potvrdit i na souboru žen léčených pro karcinom ovaria na našem pracovišti. Navíc se podařilo nalézt některé závislosti, kterým všeobecně není věnována výraznější pozornost a jsou do značné míry překvapující a další, jež by mohly ve svém důsledku vést i ke změně náhledu na stanovování léčebné strategie, tedy k úpravě jednotlivých doporučených postupů s dopadem na každodenní klinickou praxi.

Do první skupiny patří například potvrzení obrovského významu, jaký pro predikci přežití těchto pacientek mají rozsah nádorového postižení (podle TNM či FIGO klasifikace a tím stádia onemocnění), charakteristika vlastního tumoru (jeho histologický typ či grading) a chirurgická léčba (typ výkonu a především velikost pooperačního rezidua). Zde jsme bohužel potvrdili, že vyjma pacientek s iniciálním, lokalizovaným ovariálním karcinomem a současně nejlépe příznivým biologickým chováním a radikálně odoperovanými je prognoza onemocnění nepřilíš dobrá. V ostatních případech totiž dochází často a poměrně i časně ke vzniku relapsu onemocnění, který je prakticky vždy již spojen s poměrně krátkou dobou především celkového přežití. Vlivem postupně klesajícího léčebného efektu a zkracující se době trvání léčebné odpovědi dalších řad paliativní chemoterapie je relaps karcinomu ovaria při absenci kurativně působící a konsolidační léčby nevléčitelným onemocněním.

Překvapením může být protektivní vliv postižení pravostranného ovaria. Primární lokalizace ve většině prací není známa, je přitom při prostudování operačního protokolu a jeho porovnání s předoperačními grafickými vyšetřeními a histologickým nálezem dobře dohadatelná. Nami zjištěná závislost je velmi zajímavá. Do této kategorie lze zařadit i otázku systémové chemoterapie. V našem souboru se nepodařilo prokázat statisticky významný benefit (pouze mírný trend ke zlepšení) spojený s režimem PC proti jiným na platině založeným kombinacím. To by nasvědčovalo, že postavení této kombinace není natolik výsadní, za jaké je všeobecně pokládáno, tudíž do dnešního dne víceméně neexistuje skutečný standard ani v primární léčbě ovariálního karcinomu. Delší dobu platí, že není znám standardní režim v dalších liniích léčby, zatímco paclitaxel s carboplatinou měly dosud svoji pozici v primární terapii poměrně jistou. V takovém případě lze skutečně věřit i zmíněné studii ICON-3, ve které se přežití nelišilo ani při samostatné monoterapii carboplatinou, čímž by šlo léčbu alespoň dosti zjednodušit.

Nejvýznamnějším závěrem ze skupiny významu protinádorové léčby je velmi pravděpodobný pozitivní efekt zařazení ozáření do primární terapie karcinomu ovaria. Přestože bylo provedení radioterapie spojeno pouze s trendem k prodloužení DFS i OS – pravděpodobně vlivem velmi malého počtu takto léčených pacientek – tento závěr ospravedlňuje naše klinické vnímání přínosu této metody pozorované v rámci follow-up u řady našich nemocných. Uvedená skutečnost by tak mohla mít značný dopad na změnu klinické praxe ve smyslu návratu zpět k aktinoterapii. Touto myšlenkou se již začíná zabývat odborná společnost SROBF, která má v plánu provést výhledově randomizované srovnání pacientek léčených pouze chemoterapií se skupinou absolvující i léčbu zářením.

## 11. Souhrn

Ve své práci jsem se zaměřil na vyhodnocení rozsáhlého souboru pacientek léčených na našem pracovišti v období téměř 6 let pro karcinom ovaria. U většiny z nich byly sledovány nádorové markery, především předoperační. Dohledáním a korelací údajů z operačních protokolů a histologických nálezů se podařilo charakterizovat rozsah provedeného operačního výkonu, velikosti nádorového rezidua, klasifikaci a stádium onemocnění, typ nádoru a jeho fasing a stranovou lokalizaci. Specifikovali jsme rovněž režim použité chemoterapie a event. radioterapii. Pro všechny tyto proměnné se podařilo analyzovat jejich závislost ve smyslu ovlivnění přežití bez známek onemocnění a celkového.

Některé z těchto výsledků bylo možno předpokládat, jiné jsou velmi zajímavé a některé by mohly vést i ke změně klinické praxe. Mezi ně patří především význam léčby zářením.

Velice důležitým parametrem, jemuž jsem se věnoval, bylo potvrzení či vyvrácení ochabující pozice nádorových markerů. Dlouhou dobu byly považovány za standardní součást sledování vývoje onemocnění, zejména pro zhodnocení dosažené léčebné odpovědi a časnou diagnostiku relapsu. V poslední době se však objevila řada sdělení tuto jejich úlohu zpochybňujících, která nakonec vedla k ústupu od jejich stanovování, neboť nebyl potvrzen žádný prospěch pro nemocné, jejichž přežití se v závislosti na jejich časnějším záchytu a zahájení léčby dříve, než dojde ke klinickým projevům relapsu, nelišilo.

V naší práci byla tato skutečnost do značné míry potvrzena. Nejvýznamnější zůstává bezpochyby předoperační stanovení nádorových markerů, v dalším průběhu onemocnění se také v našem souboru přínos z jejich monitorace jevil jako minimální. Přesto zatím nenastal čas pro jejich absolutní opuštění, protože díky časnějšímu záchytu by se mohlo podařit definovat určitou skupinu pacientek s recidivou v malém a dobře chirurgicky odstranitelném rozsahu, kdy by v případě kompletní (R0) resekce bylo možno očekávat benefit v podobě prodloužení bezpříznakového a celkového přežití. Je však nutno přiznat, že tato skupina není velká, neboť většina relapsů postihuje orgány pánve, uzliny retroperitonea a především serozy a peritoneum; operačně radikálně řešitelné tedy nejsou.

To vše tedy představuje velkou výzvu, jak vyhlídky těchto pacientek zlepšit, a možná budou nápomocny i jiné kombinace nebo nádorové markery nové.

## 12. Použitá literatura - výběr

1. Cibula D., Petruželka L. a kol.: Onkogynekologie. Vyd. Grada, Praha 2009. ISBN 978-80-247-2665-6
2. DeVita V.T, Lawrence T.S., Rosenberg S.A.: Cancer, Principles and Practice of Oncology, 8-th edition, Vol.2, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA 2008. ISBN-10: 0-78177207-9
3. Mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii MKN-0-2 ČV, 2.vyd., ÚZIS, Praha 1994
4. Baxter: Selected Schedule in the Therapy of Malignant Tumors, 14th edition, Product-No. 9518-1914, Aug.2009
5. Novotný J., Vítek P., Petruželka L.: Klinická a radiační onkologie pro praxi. Vyd.Triton, Praha 2005. ISBN 80-7254-736-4
6. Amram-Benamran ML, Cochet S, Petignat P, Sappino AP. [Ovarian cancer screening: recommendations for clinical practice]. Rev Med Suisse. 2010 May 26;6(250):1062, 1064, 1066-8.
7. Goldman PA. CA 125: Value or addiction? Cancer. 2010 Jun 15;116(12):2854-5.
8. Bast RC Jr. CA 125 and the detection of recurrent ovarian cancer: a reasonably accurate biomarker for a difficult disease. Cancer. 2010 Jun 15;116(12):2850-3.
9. Asher V, Hammond R, Duncan TJ. Pelvic mass associated with raised CA 125 for benign condition: a case report. World J Surg Oncol. 2010 Apr 16;8:28.

10. Anastasi E, Marchei GG, Viggiani V, Gennarini G, Frati L, Reale MG. HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer. *Tumour Biol.* 2010 Apr;31(2):113-9. Epub 2010 Jan 23.
11. Markman M, Petersen J, Belland A, Burg K. CA-125 monitoring in ovarian cancer: patient survey responses to the results of the MRC/EORTC CA-125 Surveillance Trial. *Oncology.* 2010;78(1):1-2. Epub 2010 Mar 6.
12. Kang S, Kim TJ, Nam BH, Seo SS, Kim BG, Bae DS, Park SY. Preoperative serum CA-125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2010 Jan 1;101(1):13-7.
13. Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, Scholler N, Bergan L, Drescher CW, Paley P, Urban N. Use of a Symptom Index, CA125, and HE4 to predict ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2010 Mar;116(3):378-83. Epub 2009 Nov 28. PubMed PMID: 19945742; PubMed Central PMCID: PMC2822097.
14. Sparholt MH, Høgdall E, Høgdall CK. [Tumour markers in epithelial ovarian cancer]. *Ugeskr Laeger.* 2009 Nov 23;171(48):3505-9.
15. Joyner AB, Runowicz CD. Ovarian cancer screening and early detection. *Womens Health (Lond Engl).* 2009 Nov;5(6):693-9.
16. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Value of serum CA125 levels in patients with high-risk, early stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2010 Jan;116(1):57-60. Epub 2009 Oct 9.
17. Zivanovic O, Sima CS, Iasonos A, Bell-McGuinn KM, Sabbatini PJ, Leitao MM, Levine DA, Gardner GJ, Barakat RR, Chi DS. Exploratory analysis of serum CA-125 response to surgery and the risk of relapse in patients with FIGO stage IIIC ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2009 Nov;115(2):209-14. Epub 2009 Aug 7.
18. Rocconi RP, Matthews KS, Kemper MK, Hoskins KE, Huh WK, Straughn JM Jr. The timing of normalization of CA-125 levels during primary chemotherapy is predictive of survival in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2009 Aug;114(2):242-5. Epub 2009 May 17.
19. Bouanène H, Miled A. [Tumor Marker CA125: biochemical and molecular properties]. *Bull Cancer.* 2009 May;96(5):597-601. Epub 2009 May 12.
20. Lenhard MS, Nehring S, Nagel D, Mayr D, Kirschenhofer A, Hertlein L, Friese K, Stieber P, Burges A. Predictive value of CA 125 and CA 72-4 in ovarian borderline tumors. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47(5):537-42.
21. Kang S, Seo SS, Park SY. Nadir CA-125 level is an independent prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol.* 2009 Sep 1;100(3):244-7.
22. Tian C, Markman M, Zaino R, Ozols RF, McGuire WP, Muggia FM, Rose PG, Spriggs D, Armstrong DK. CA-125 change after chemotherapy in prediction of treatment outcome among advanced mucinous and clear cell epithelial ovarian cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 2009 Apr 1;115(7):1395-403.
23. Kim HS, Kim JW, Cho JY, Chung HH, Park NH, Song YS, Kim SH, Kang SB. The role of serum CA-125 levels in early-stage epithelial ovarian cancer on preoperative CT and MRI. *Eur J Surg Oncol.* 2009 Aug;35(8):870-6. Epub 2009 Jan 29.
18. Zorn KK, Tian C, McGuire WP, Hoskins WJ, Markman M, Muggia FM, Rose PG, Ozols RF, Spriggs D, Armstrong DK. The prognostic value of pretreatment CA 125 in patients with advanced ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 2009 Mar 1;115(5):1028-35.
19. Vorgias G, Iavazzo C, Savvopoulos P, Myriokefalitaki E, Katsoulis M, Kalinoglou N, Akrivos T. Can the preoperative Ca-125 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? A single institution cohort study. *Gynecol Oncol.* 2009 Jan;112(1):11-5.
20. Lan CY, Huang H, Liu JH. [Prognostic value of serum CA(125) level change during chemotherapy post-surgery in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2008 Oct;43(10):732-6.
21. Camlica H, Duranyildiz D, Tas F, Yasasever V. Statistical interpretation of CA125 and Bcl-2 in serum of patients with late stage ovarian cancer. *Am J Clin Oncol.* 2008 Dec;31(6):585-8.
22. Osman N, O'Leary N, Mulcahy E, Barrett N, Wallis F, Hickey K, Gupta R. Correlation of serum CA125 with stage, grade and survival of patients with epithelial ovarian cancer at a single centre. *Ir Med J.* 2008 Sep;101(8):245-7. PubMed PMID: 18990955.

23. Tumour markers in gynaecological cancers--EGTM recommendations. European Group on Tumor Markers. *Anticancer Res.* 1999 Jul-Aug;19(4A):2807-10.
24. Van Dalen A, Favier J, Hallensleben E, Burges A, Stieber P, de Bruijn HW, Fink D, Ferrero A, McGing P, Harlozinska A, Kainz Ch, Markowska J, Molina R, Sturgeon C, Bowman A, Einarsson R, Goike H. Significance of serum CA125 and TPS antigen levels for determination of overall survival after three chemotherapy courses in ovarian cancer patients during long-term follow-up. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2009;30(6):609-15.

### 13. Přehled prací autora - výběr

1. Bouda J, Boudova L, Hes O, Havir M, Tempfer C, Kohlberger P, **Svoboda T**, Rokyta Z, Speiser P. CD44v6 as a prognostic factor in cervical carcinoma FIGO stage IB. *Anticancer Res.* 2005 Jan-Feb; 25(1B):617-22.
2. Finek J, Holubec L Jr, **Svoboda T**, Sefrhansova L, Pavlikova I, Votavova M, Sediva M, Filip S, Kozevnikova R, Kormunda S. A phase II trial of oral vinorelbine and capecitabine in anthracycline pretreated patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Res.* 2009 Feb;29(2):667-70.
3. Holubec L Jr, Topolcan O, Finek J, Salvat J, **Svoboda T**, Svobodova S, Mrazkova P, Ludvikova M. Dynamic monitoring of cardio-specific markers and markers of thyroid gland function in cancer patients--a pilot study. *Anticancer Res.* 2007 Jul-Aug;27(4A):1883-6.
4. Adjuvantní léčba karcinomu prsu. Svoboda T. *Postgraduální medicína* 1/2008
5. Spolupráce onkologa a chirurga v léčbě jaterních metastáz kolorektálního karcinomu. Svoboda T.<sup>1</sup>, Holubec L.jr.<sup>1</sup>, Fínek J.<sup>1</sup>, Třeška V.<sup>2</sup>, Skalický T.<sup>2</sup>, Liška V.<sup>2</sup> *Onkologické a radioterapeutické odd. - KOC FN Plzeň, 2. Chirurgická klinika FN Plzeň*
6. Spolupráce při léčbě jaterních metastáz kolorektálního karcinomu. Svoboda T., Třeška V. *Medical Tribune, roč.IV, č. 17*
7. Jaterní metastáza kolorektálního karcinomu: kazuistika. Svoboda T., Fínek J, Holubec L.jr.: *Onkologické a radioterapeutické odd. - KOC FN Plzeň, Třeška V., Skalický T.: chir. klin. FN Plzeň. Lékařské listy, 7/08*
8. Adjuvantní léčba nádorů ledvin: Svoboda T., Fínek J, Holubec L.jr.: *Onkologické a radioterapeutické odd. - KOC FN Plzeň, Česká urologie, vol.13, Nr.1, leden 2009*
9. Onkologická léčba karcinomu žaludku: Svoboda T. *Referátový výběr z onkologie 4/2008*
10. Svoboda T.: *Nechirurgická léčba karcinomu žaludku; Referátový výběr z onkologie, roč.25, 3-4/2008*
11. Svoboda T., Fínek J., Holubec L jr., Třeška V., Skalický T.: *Jaterní metastáza kolorektálního karcinomu; Lékařské listy 13/2008*
12. Komentář k metaanalýze léčby metastazujícího renálního karcinomu: *Farmakoterapie 2009; 5 (3)*
13. *HER2 a léčba karcinomu prsu: Medicína po promoci 2009*
14. *Dlouhodobé přežití mladé nemocné s agresivně se chovajícím karcinomem prsu: Lékařské listy 3; 9.2.09*
15. *Odborné plakáty: Pochopení karcinomu prsu, Nezhoubná onemocnění prsu, Porozumějte nádorům děložního hrdla, 2/2009*
16. *Poučení o manipulaci s cytostatiky pro lékaře, zdravotní sestry a pacienty 6/2009*
17. *Novinky z ASCO 2009 – výběr z nejzajímavějších prezentací; Onkologie 2009, 3(4), 263-265*
18. *Dlouhodobé přežití u mladé nemocné s agresivně se chovajícím karcinomem prsu; Lékařské listy 3/2009: 29-31*
19. *HER2 a léčba karcinomu prsu; Farmakoterapie 2009; 5 (2): 189-196*
20. *Komentář k metaanalýze: Léčba metastazujícího renálního karcinomu; Farmakoterapie 2009; 5 (3): 44-45*
21. *Komentář ke studii Bevacizumab v kombinaci s taxany v první linii léčby metastatického karcinomu prsu; Farmakoterapie 2010; 6 (2): 185-186*
22. *Volba optimální léčby první linie u pokročilého a metastatického kolorektálního karcinomu: Komentář ke článku. Clinical Colorectal Cancer and other Gastrointestinal Malignancies: 2010*

