

# 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 ovarian cancer in the context of the last negative conclusions still have any impact?

**Dizertační práce**

**RTO FN Plzeň**

Odborný školitel: Doc. MUDr. Jindřich Fínek, PhD.

### **Poděkování:**

V úvodu své práce bych rád poděkoval všem kolegům, kteří se aktivně zapojili do sběru dat a jejich vyhodnocení a spolupodíleli se tak na vzniku této práce.

Zvláštní dík pak patří především doc. MUDr. J. Fínkovi, PhD. za odborné vedení, dále prof. MUDr. O. Topolčanovi, CSc. a doc. MUDr. L.Holubcovi, PhD. za poskytnutí cenných rad a Ing. S. Kormundovi za vyhotovení statistické analýzy výsledků.

## Obsah:

1. Úvod
2. Charakteristika ovariálních nádorů
  - 2.1. Stručná anatomie a fyziologie ovaríí
  - 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 ovaríí
  - 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. Seznam použitých zkratk
14. 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. Ta sice zatím nedosahuje výše úmrtnosti na nemoci kardiovaskulárního aparátu, ale zatímco jich a závažnosti jejich následků postupně vlivem snad lepšího se životního prostředí, zlepšené schopnosti vyrovnání se s různými stresovými situacemi a možná i díky zdravějšímu životnímu stylu ubývá, mortalita většiny nádorů se prakticky nemění, v absolutních počtech se tedy musí při vyšším počtu onkologicky nemocných pacientů zákonitě zvyšovat.

V mužské populaci patří mezi nejčastější nádorová onemocnění karcinom kolorektální, plic a prostaty, které jsou poměrně dobře prostudovány a kde panuje jen málo nejasností. U žen je nádorem s nejvyšším výskytem karcinom prsu, jemuž je proto věnována náležitá pozornost a vše související se screeningem, diagnostikou, léčbou a stále přesnější charakteristikou tohoto onemocnění je předmětem mnoha prací, studií a dalších výzkumů. Incidence kolorektálního karcinomu je sice rovněž vysoká, ale nedosahuje incidence malignit gynekologických.

Ty 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 malignitám. O některých etiologických faktorech jejich vzniku je známo poměrně hodně, diagnostické postupy jsou stanoveny jednoznačně a přes některé drobné změny v terapeutických postupech je minimum pochybností ve stanovení správné léčebné strategie a taktiky. Nevíme však, jakým způsobem predikovat, která pacientka bude z onkologické léčby mít výraznější benefit, nebo u které by bylo možno předpokládat její horší toleranci s mizivým přínosem pro další vývoj onemocnění. Stejně by bylo vhodné nalézt odpovídající markery nebo faktory schopné s dobrou vypovídající hodnotou určit riziko vzniku



gynekologických tumorů, jejich odpověď na probíhající protinádorovou léčbu a měly takovou roli i u léčebného sledování (follow-up) postižených žen umožňující časné zjištění relapsu onemocnění.

U karcinomu děložního hrdla a děla jsou tyto možnosti velmi omezené, i když v posledních letech je zjišťována přítomnost viru HPV v cervikálním karcinomu i svodných lymfatických uzlinách a byla zavedena anti-HPV vakcinace u mladých žen jako zřejmě dosud nejúčinnější profylaktický postup, který by měl výhledově významně snížit incidenci tohoto onemocnění. Všechny metody a markery ostatní se však zatím jako přínosné v žádném z požadovaných směrů neukázaly. V nádorech děložního těla lze sice prokazovat přítomnost hormonálních receptorů, ale nelze podle nich určit riziko vzniku nádoru endometria, jeho léčbu (indikace hormonální léčby je velmi omezená), a nevypovídají ani o prognoze onemocnění. Také klasických nádorových markerů se u těchto diagnóz příliš nevyužívá, i když např. se u pacientek s karcinomy děložního hrdla snažíme odběry SCC sledovat jeho význam pro průběh onemocnění. Zatím tedy chybí korelace podobná sledování hladiny PSA u mužů s karcinomem prostaty (i když rovněž zde poslední studie neprokázala výhodnost provádění jeho vyšetřování u zdravých mužů ve smyslu screeningového vyšetření, které by bylo nákladově efektivní), jež velmi dobře monitoruje výsledky léčby (prudký pokles k nulové hodnotě po radikální prostatektomii, pomalejší po radikálním ozáření, nárůst při biochemickém nebo klinickém relapsu či generalizaci a další pokles při efektivní paliativní hormonální nebo jiné terapii). Jako nejjasnější se dlouhou dobu zdála být situace s vyšetřováním nádorových markerů u ovariálních karcinomů.

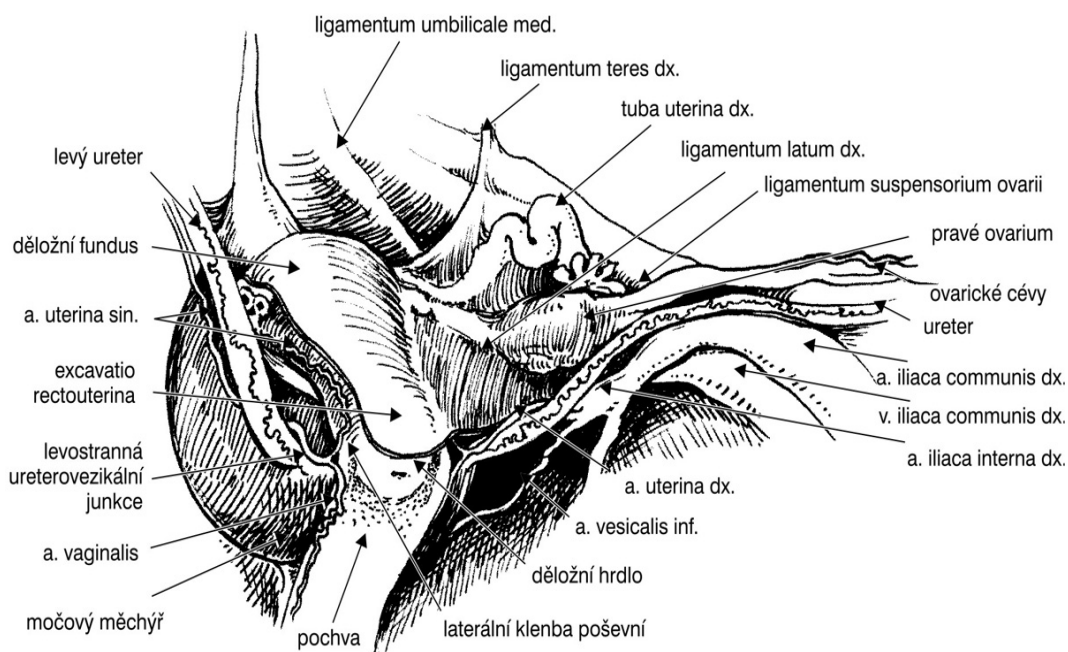
V poslední době se však udála celá řada změn a výsledky některých prací a studií tuto problematiku výrazně zkomplikovaly.

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. Očekával jsem, že tyto zjištěné údaje nám napomohou v lepší orientaci ve smyslu strategického rozhodování o léčbě a především očekávané terapeutické odpovědi, přenesené do podoby přežití. Získaný soubor a jeho zpracování jsou součástí další části této práce.

## 2. Charakteristika ovariálních nádorů

### 2.1. Stručná anatomie a fyziologie ovarii

Z anatomického hlediska patří ovaria do vnitřního genitálu. Zatímco jsou pochva (dutý útvar se stěnou šíře cca 4 mm a délky kolem 10 cm), děloha včetně hrdla (hruškovitý útvar délky asi 8 cm, šíře 5 cm a předozadně 3,5 cm) a tuby (párové trubice odstupující po stranách z děložních rohů délky 8-15 cm a síly do 5mm) vzájemně propojeny, leží vaječníky poměrně volně v malé pánvi. Jedná se párovou pohlavní žlázu za normálních okolností zhruba velikosti a tvaru oploštělé sušené švestky.



Obr.: anatomické uložení vnitřního genitálu a okolních struktur (převzato podle Cibula D., Petruželka L.: Onkogynekologie)

Ovaria jsou uložena pod vejcovody a pouze lehce připojena k zadnímu listu širokého vazů pomocí mesovarií, k děloze pomocí lig. ovarii proprium (chorda uteroovarica) a k pánevní stěně prostřednictvím lig. suspensorium ovarii (lig. infundibulopelvicum). Má 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 dřevovou (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 dřevové vrstvy přecházející do mesovaria.

Ženský pohlavní systém vzniká na stejném základě, jako systém mužský, ale poněkud odlišná diferenciací vede ke vzniku základních odlišností mezi pohlavími. Navíc jej provází typické a periodické změny v průběhu menstruace, kdy vlivem působení hormonů v jednotlivých fázích – estrogenů v proliferační (přibližně 5.-14. den cyklu) a vyšší koncentraci progesteronu v sekreční (14.-28. den), po které nastupuje přibližně 5ti denní menstruace. Cyklickými změnami procházejí také děložní hrdlo a vagina.

Nejvýznamnějším producentem těchto hormonů jsou ovaria. Jejich sekretorická funkce je řízena hypotalamem prostřednictvím produkce gonadotropního releasing faktoru, který stimuluje v adenohipofýze uvolňování růstových hormonů, kdy FSH odpovídá za časné (současně 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. Na této regulaci se však rovněž podílejí složky nervové (např. mozkové poruchy) a reflexní, představované někdy i silným vlivem emočních podnětů

Vedle funkce hormonální mají ovaria význam především pro rozmnožování, neboť obsahují ženské pohlavní buňky – vajíčka. V nezralé podobě primárních oocytů jich před dosažením pohlavní dospělosti vaječník obsahuje kolem 600 000. Každý může být teoreticky po dozrání jako vajíčko uvolněn a následně oplodněn, avšak v průběhu života ženy průměrně dozrává jen asi 400 vajíček a oplodnění je samozřejmě ještě mnohem vzácnější.

## **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 pozitivivity BRCA1 a/nebo 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.

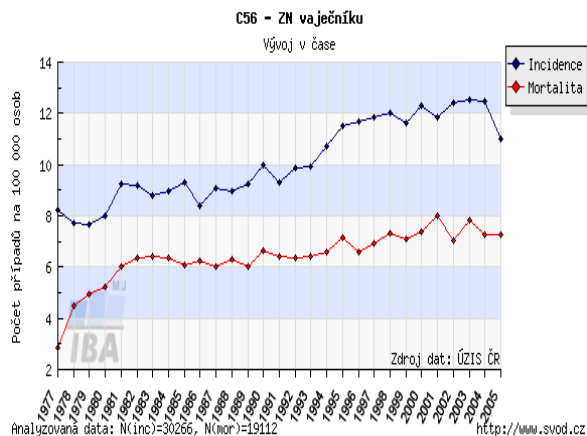
Výskyt ovariálních tumorů je závislý na mnoha faktorech. Odlišuje se např. podle vyspělosti společnosti a incidence je tak poměrně nízká v USA, zejména v populaci afroamerických žen, což naznačuje i rozdíly mezi jednotlivými etnickými skupinami. Vyšší riziko vzniku malignity mají naopak nerodivší ženy (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).

Zatímco u karcinomu prsu existuje poměrně značný konsenzus, že hormonální kontracepce významně zvyšuje riziko vzniku tohoto onemocnění, u karcinomu ovaria je patrný spíše její efekt projektivní vedoucí k poklesu incidence asi o 50%, zejména při delší době podávání. Obdobně ale u hormonální léčby substituční dochází jak u karcinomu prsu, tak i ovaria, k mírnému zvýšení rizika onemocnění – v případě ovariálních nádorů s HR 1,15. Rovněž benigní postižení znamenají zvýraznění rizika přechodu v malignitu, např. u endometriosis je to asi 4x a u polycystozy ovarii přibližně 2,5x.

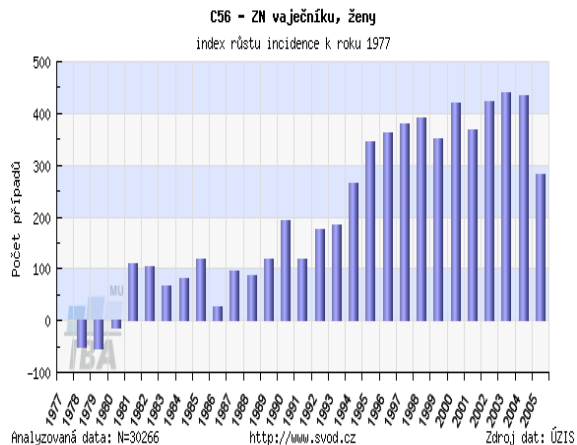
Svůj vliv má i industriální rozvoj, jenž je přímo úměrný riziku vzniku nádoru, stejně jako sterilita (samotná i léčená), z chemických látek především azbest a talek, užívání psychotropních látek, anamnesticky třeba virová hepatitida. V některých studiích a spíše u nádorů acinosních do této skupiny spadají 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).

Situaci a epidemiologické údaje týkající se výskytu nádorů ovaria mapuje následující skupina grafů (Graf.č.1 a 2) s daty platnými ke 14.2.2010 (zdroj ÚZIS ČR, zpracováno IBA: [www.svod.cz](http://www.svod.cz))

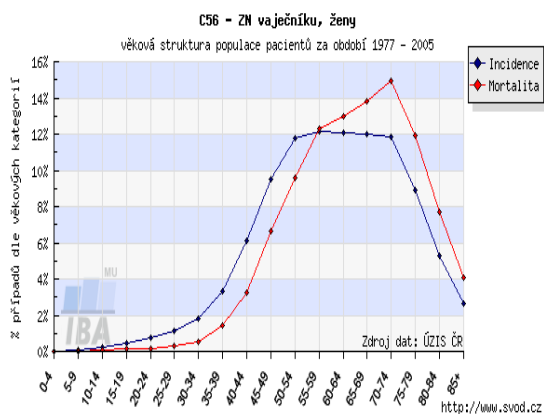


Graf č.1: vývoj incidence a mortality u ca ovaria

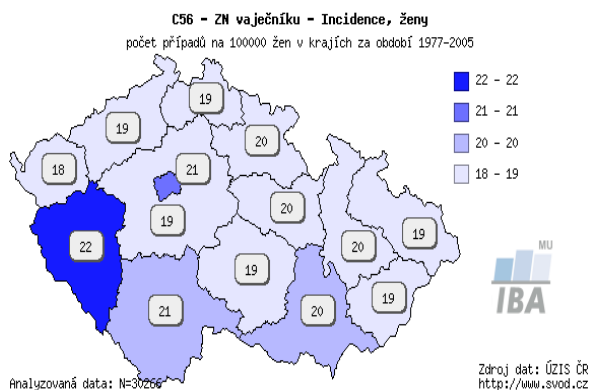


Graf.č.2: index růstu incidence vztahovaný k r.1977

Stejně jako u ostatních solidních malignit lze i u nádorů ovaria vysledovat v posledních dekádách trvale stoupající incidenci (pokles v posledním dosud zpracovaném roce je způsoben zatím kompletním nedohlášením výskytu). Přestože jsou nyní pro léčbu tohoto onemocnění k dispozici poměrně účinná cytostatika a jejich kombinace, lze pozorovat mírně vzestupný trend i na křivce vyjadřující mortalitu na ovariální tumory (byť pozvolnější, než jaký je nárůst incidence), což naznačuje, že s terapeutickými možnostmi nemůžeme být zcela spokojeni. Je tedy třeba hledat nové možnosti léčby a současně i markery, které diferencovaly podskupiny nemocných, u kterých bude možno očekávat benefit díky lepší klinické odpovědi na navrženou léčbu a sledovat jej v průběhu času.



Graf č.3: incidence a mortalita podle věkových skupin

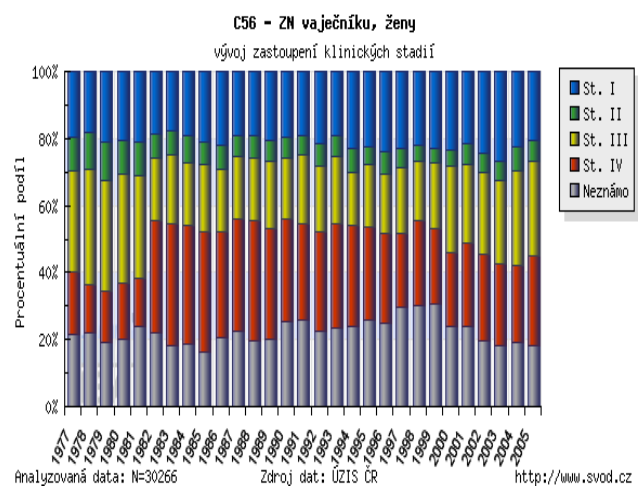
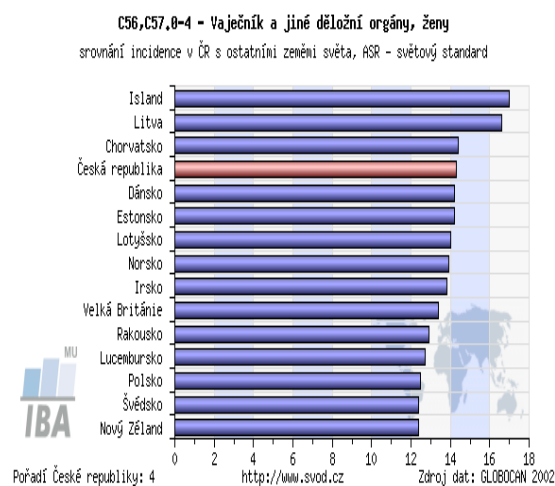


Graf.č.4: incidence ca ovaria podle krajů

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 (Graf č.3).

V této věkové skupině rovněž výrazně stoupá nádorová mortalita, což je ovšem způsobeno rovněž horší tolerancí léčby při stoupajícím počtu komorbidit u starších žen.

Při pohledu na specifickou incidenci v jednotlivých oblastech ČR zaujme především nejvyšší výskyt ovariálních (ale i jiných) nádorů v západních Čechách (Graf č.4). Zatím zůstává jeho příčina neobjasněna, o vlivu přirozené radioaktivity pozadí lze jen spekulovat a odlišné dietologické návyky nebo zhoršené faktory ostatního životního prostředí nelze prokázat.



Graf č.5: incidence ca ovaria ve srovnání se světem

Graf č.6: incidence podle klinického stádia

Zajímavé je i mezinárodní srovnání s incidencí v ostatních státech, kdy poněkud překvapivě dominují nádory v zemích severní Evropy, především přímořských a vyhledávaných pro své čisté a zdravé životní prostředí (Island a Litva), za kterými následuje v rámci čtveřice dalších (Dánsko, Estonsko, Chorvatsko) i Česká republika (Graf č.5).

Pokud se zaměříme na záchyt v jednotlivých stádiích onemocnění (Graf č.6), je patrné, že přes obrovské pokroky a rozšíření možností provádět pravidelná gynekologická vyšetření, sonografie, vyšetření pomocí CT i MR a samozřejmě odběr rozličných onkomarkerů, nedochází v posledních 25 letech k výraznějšímu posunu ve smyslu diagnostikování ovariálních nádorů v časnějších fázích (I. a II.stádiu) onemocnění a nemění se prakticky ani zastoupení stádií pokročilých a metastatických. A to přesto, že v řadě zemí bylo pro vysoký výskyt těchto nádorů a jejich nepříliš dobrou prognózu zkoušeno zavedení pravidelného ročního screeningu, zejména transvaginálním ultrazvukem a stanovením hladiny onkomarkeru CA125. Podle těchto údajů se však zatím mívá účinkem, což opět vede k nutnosti hledat další markery, které by zlepšení diagnostiky a tím i výsledků léčby napomohly.

### 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 podléjí 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 transdukcce nebo faktorů blokuujících 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 stimulaci 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 prognozu, 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. Bližší podrobnosti jsou uvedeny v následující tabulce (Tab.1):

typ I. (low-grade)	prekurzor	molekulární změny
low-grade serózní karcinom	serózní cystadenom/cystadenofibrom serózní borderline tumor	mutace <i>BRAF</i> , <i>K-ras</i> (67%)
mucinozní karcinom	mucinozní cystadenom mucinozní borderline tumor intraepiteliální karcinom	mutace <i>K-ras</i> (>60%)
endometroidní karcinom	endometriosa endometriální adenofibrom endometroidní borderline tumor intraepiteliální karcinom	LOH, mutace <i>PTEN</i> (20%) mutace <i>β-kateninu</i> (16-54%) mutace <i>K-ras</i> (4-5%) MSI 13-50%)
clear cell karcinom	endometriosa clear cell adenofibrom clear cell borderline tumor intraepiteliální karcinom	mutace <i>K-ras</i> (5-16%) MSI (cca 13%) mutace <i>TGFβ RII</i> (66%)
maligní Brennerův tumor	Brennerův tumor borderline nádor typu Brennerova tumoru	zatím neznámé
typ II. (low-grade)	prekurzor	molekulární změny
high-grade serózní karcinom	neznámý	mutace <i>p53</i> (50-80%) amplifikace/overexprese <i>HER2/neu</i> (10-20%); mutace <i>AKT2</i> (12-18%)
nediferencovaný karcinom	neznámý	zatím neznámé
maligní smíšený mezodermální nádor (karcinosarkom)	neznámý	mutace <i>p53</i> (>90%)

Molekulární změny u obou typů epiteliálních ovariálních karcinomů

Převzato podle: Cibula D., Petruželka L.: Onkogynéologie

Tab.1: širší rozdělení ovariálních nádorů podle typu s uvedením posloupnosti vzniku – prekurzoru, je-li znám a nejčastějšími zachycenými molekulárními změnami

## 2.4. Symptomatologie

Obrovskou nevýhodou je u nádorů ovaríí 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.

Základním vyšetřením je gynekologické, při němž lze palpačně zjistit rezistenci v malé pánvi, i když některé tumory jsou hmatné i transabdominálně. Grafickými vyšetřeními jsou následně solidní nebo cystické rezistence a přítomnost ascitu potvrzeny.

## 2.5. Histopatologie ovariálních nádorů

Nádory ovaríí 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 ovaríí 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 ovaríí 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. Její přesný a rozsáhlý popis není primárním cílem této práce, proto je zmíněna v potřebné stručnosti tak, aby bylo možno získat alespoň základní přehled v dané problematice.

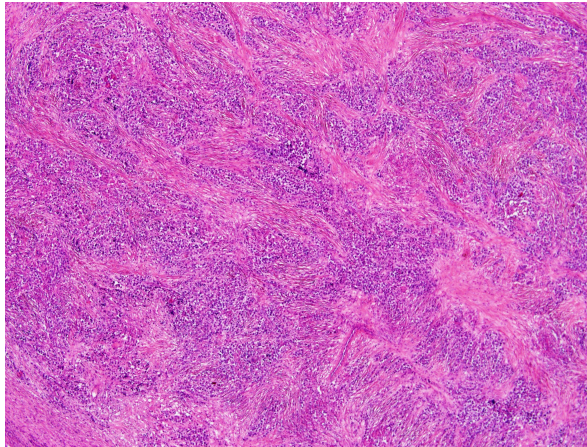
<b>Nádory epitelové</b>	
Maligní serózní tumory	adenokarcinom, papilární adenokarcinom, papilární cystadenokarcinom, maligní adenofibrom a cystadenofibrom
Maligní mucinozní tumory	adenokarcinom, cystadenokarcinom, maligní adenofibrom a cystadenofibrom
Maligní endometrioidní tumory	karcinom, adenokarcinom, adenoakantom, maligní adenofibrom a cystadenofibrom, endometrioidní stromální sarkom, světlobuněčný karcinom, maligní Brennerův tumor.
Borderline tumory	serózní, mucinozní a endometrioidní tumor, světlobuněčný, Brennerův a smíšený epiteliální borderline tumor
<b>Nádory gonadostromální</b>	
Nádory z buněk granulocy a stromálních	nádor granulocytový (juvenilní a adultní), maligní fibrom, neklasifikovaný tumor
Androblastomy: nádory ze Sertoliho-Leydigových buněk	tubulární androblastom, nádor ze Sertoliho buněk, z Leydigových a Sertoliho-Leydigových buněk, špatně diferencovaný (sarkomatoidní) tumor, gynadroblastom, nádor z lipidních buněk
<b>Nádory germinální (ze zárodečných buněk)</b>	
Primitivní germinální nádory	dysgerminom, embryonální karcinom, nádor ze žlutkového váčku, choriokarcinom
Teratomy a další tumory	nezralý teratom, struma ovarií, karcinoid, smíšené formy
<b>Gonadoblastomy</b>	
Gonadoblastomy	čistý nebo smíšený s dysgerminomem či jiným germinálním tumorem
<b>Ostatní nádory</b>	
	malobuněčný karcinom, velkobuněčný neuroendokrinní karcinom, primární ovariální mesoteliom, Wilmsův tumor, adenoidně cystický karcinom

Tab.2: základní histologické typy ovariálních nádorů

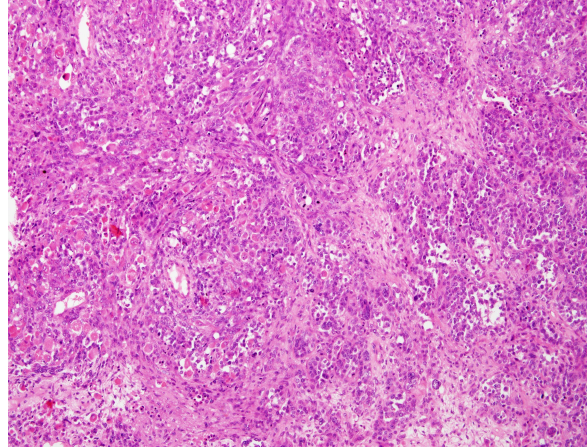
Rozdělení shrnuje uvedená tabulka (Tab.2). Nejčastějšími typy jsou nádory epitelové a stromální tvořící asi 40% nálezů benigních a až 90% maligních. Podle histologických charakteristik se dělí převážně na serózní (papilární serózní), mucinozní, endometrioidní a světlobuněčné. Další velkou skupinou jsou 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, jak lze pozorovat na několika níže uvedených typech nádorů (Obr. 1-6).

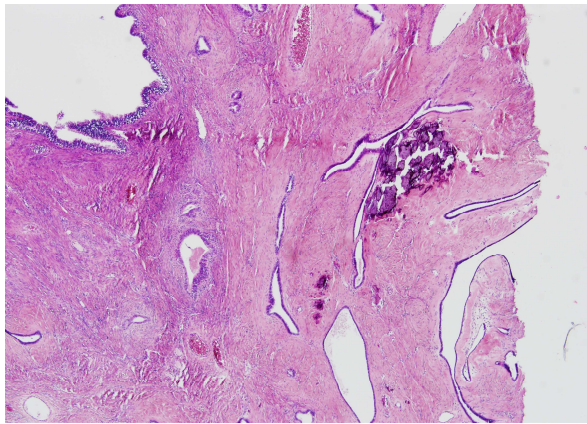




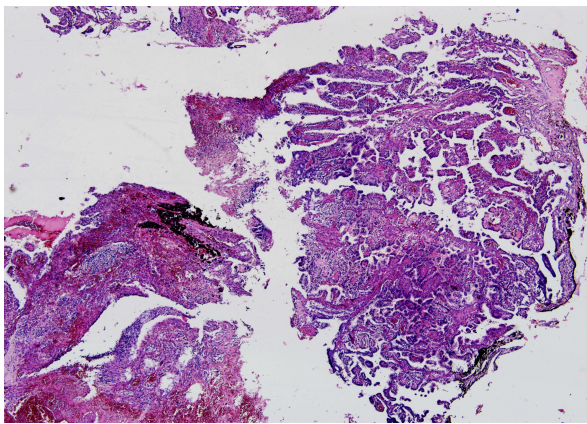
Obr.1: dysgerminom, 40x zvětšení



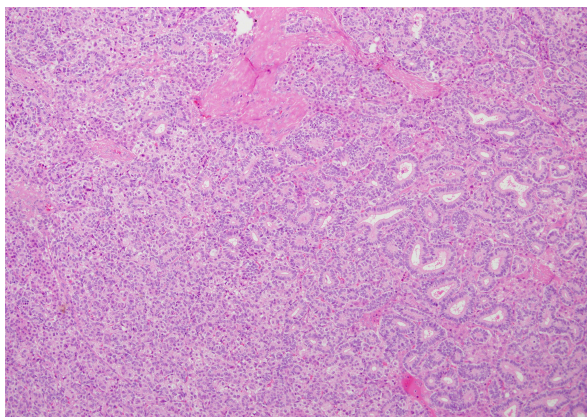
Obr.2: Mulleriánský karcinosarkom (100x zvětšení)



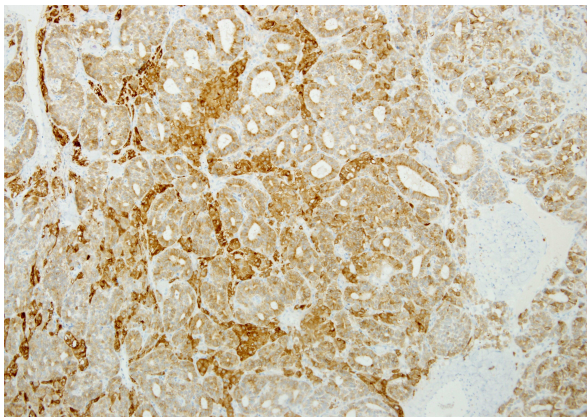
Obr.3: serozní adenokarcinom, 40x zvětšení



Obr.4: nádor z plexus chorioideus v teratomu, 40x zvětš.



Obr.5: nádor ze Sertoliho-Leydigových buněk, barvení HE, 100x zvětšení

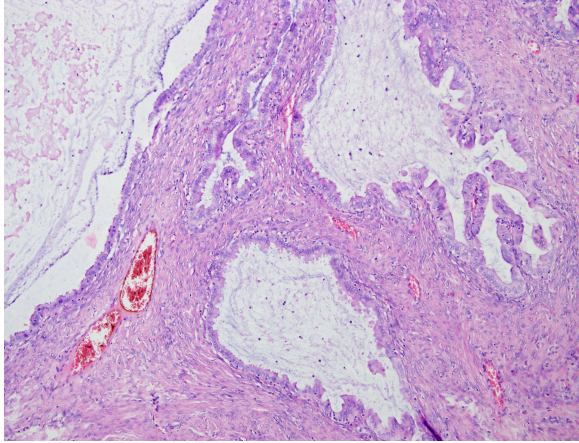


Obr.6: nádor ze Sertoliho-Leydigových buněk, barvení inhibin, 200x zvětšení

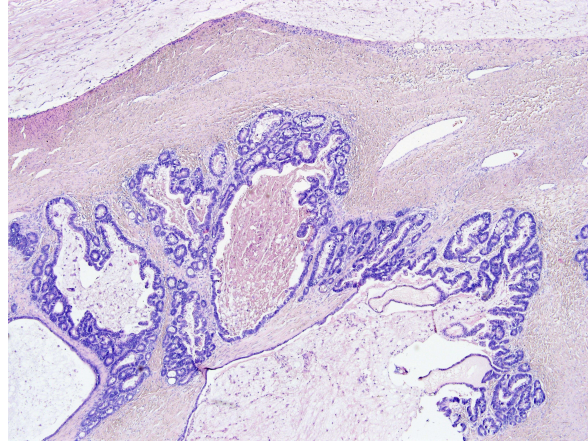
A pro zajímavost ještě zobrazení léze hraniční malignity (Obr.7) a sekundárního tumoru postihujícího ovarium (Obr.8):

Pozn.: všechna uvedená zobrazení poskytl prof.MUDr.O.Hes, ŠPAÚ FN Plzeň





Obr.7: mucinozní borderline tumor, 100x zvětšení



Obr.8: metastáza kolorektálního karcinomu v ovariu, 40x zvětšení

Význam správného určení histologického typu ovariálního tumoru pro prognózu je značný, ale dosti komplikovaný. Například obecně lze v posloupnosti od prognosticky nejhoršího k nejlepšímu postupovat od nediferencovaného přes světlobuněčný, serózní a endometrioidní až po mucinozní karcinom a typy smíšené. Lepší výsledky u mucinozních tumorů však souvisejí spíše s jejich časnější diagnostikou a v pokročilém stádiu mají prognózu naopak horší. Podobných závislostí by se ale dalo najít mnohonásobně více.

### 3. Základní diagnostické metody a staging

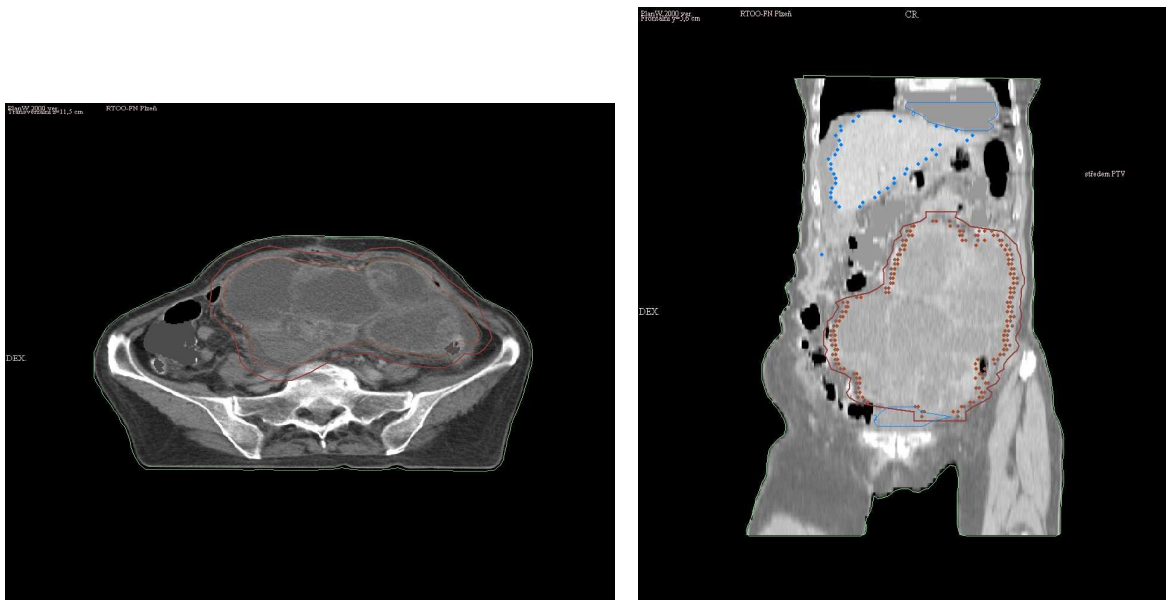
Základním vyšetřením používaným v diagnostice onemocnění je klasické vyšetření gynekologické doplněné o stanovení onkomarkeru CA125. Následně je pacientce provedeno některé z vyšetření grafických. Nejjednodušší a nejlevnější je sonografie, která na rozdíl od metod náročnějších dokáže poměrně spolehlivě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



Obr.9: sonografický nálezní obraz při high-grade tumoru ovaria (převzato podle Cibula D., Petruželka L.: Onkogynekologie)

Sonografické vyšetření (viz. Obr.9) 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 rukou 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, resp. pokročilosti onemocnění díky snadnému rozšíření transvaginálního přístupu o sonografii transabdominální. Ta přináší informaci o přítomnosti, rozsahu a lokalizaci metastáz na peritoneu nebo v parenchymatosech orgánech, postižení lymfatických uzlin od tříselných po paraaortální nebo pozitivitě a množství ascitu nebo pleurálního výpotku.

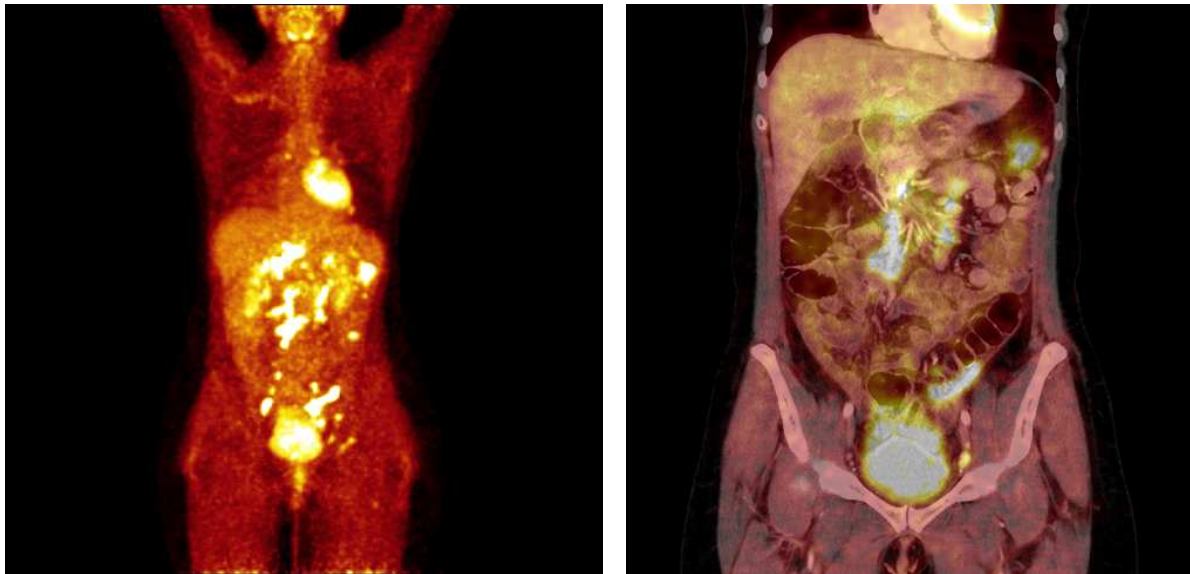
Další prospektivní studie se zabývala srovnáním spolehlivosti sonografie s nákladnějšími a náročnějšími vyšetřeními CT a MR. Na 180 následně operovaných pacientkách bylo zjištěno, že zatímco je pro stanovení rozsahu postižení v pánvi a břišní dutině přesnost všech těchto vyšetření velmi podobná (v rozmezí 87-95%), má konvenční ultrazvuk nejvyšší specifitu ve stanovení stagingu (96% vs. 88% u MR a 89% u vyšetření CT), měl však nižší specifitu (pouze 75% v porovnání s 98% u MR a 92% u CT). Další studie však opět prokázala, že sonografie má z těchto vyšetření nejvyšší specifitu i pro zjištění metastatického postižení peritonea (93%), lymfatických uzlin (93%) a přítomnosti jaterních metastáz (98%). Z těchto důvodů je ultrazvukové vyšetření, které je efektivní, bezpečné, rychlé a prakticky neinvazivní upřednostňováno. V případě potřeby lze s jeho pomocí provést i verifikaci onemocnění pomocí biopsie.



Obr.10 a 11: CT vyš. břicha (transverzální řez vlevo a frontální rekonstrukce vlevo) zachycující rozsáhlý karcinosarkom ovariálního původu s označením rezistence

V diferenciální diagnostice ovariálních tumorů je CT vyšetření (viz. Obr. 10 a 11) méně přesné vzhledem k malému kontrastu měkkých tkání. Vyšetření je také prováděno 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.



Obr.12 a 13: PET/CT vyšetření u pacientky s diseminací ovariálního karcinomu v dutině břišní

Kombinované vyšetření morfologicko-funkční v podobě PET/CT není v diferenciální diagnostice mezi benigními a maligními nádory považováno za vhodné (Obr. 12 a 13). Poměrně časté změny vaječníků spojené s probíhající ovulací, při gynekologických zánětech nebo některých benigních záležitostech mohou vysvětlovat vysoké procento falešné positivity, naopak výsledek může být falešně negativní u nádorů hraniční malignity nebo s cystickou složkou. Tím klesá senzitivita této metody pro odlišení nezhoubných a zhoubných patologií až k 58% se specificitou 76% a senzitivitou 74%. Pro staging je vyšetření rovněž jen omezeně výtěžné, zejména s přihlédnutím na náklady s ním spojené, může však být vyhledávanou metodou pro stanovení relapsu onemocnění. Zde má v porovnání s předchozími konvenčními zobrazovacími metodami senzitivitu a specificitu mnohem vyšší (90%, resp. 86% proti 68%, resp. 58%), i než je schopna předikovat hodnota markeru CA125 (81%, resp. 83%). Tyto rozdíly lze pozorovat i v případě stoupající hodnoty CA125 v případě negativních nálezů všech ostatních zobrazovacích metod.



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 onkomarkeru 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. Vzestup by v takovém případě měl být 50% proti hodnotě předchozí a tento biochemický relaps obvykle předchází klinickému průkazu recidivy nebo s ní související symptomatologii o 3-4 měsíce. Extremně vysoké hodnoty nad 1000 U/ml pak signalizují již velmi pokročilé onemocnění.

Mezi další stážovací vyšetření je nutno zařadit Rtg plic, použitý zejména v rámci předoperační přípravy, a opomenout nelze ani odběr anamnestických údajů (k vyloučení hereditárního původu a určení strategie a taktiky léčby na základě komorbidit) a provedení kompletních laboratorních odběrů.

Naopak pouze fakultativně jsou prováděna vyšetření typu vylučovací urografie, metody endoskopické (uretroscystoskopie, rekto- nebo kolonoskopie) a v dnešní době je již zcela ustoupeno od bipedální lymfografie.

K určení stádia onemocnění lze užít TNM klasifikaci, která se velmi blíží gynekologickému systému FIGO a jejíž nejnovější verze byla uvedena do praxe v loňském roce. Jako u jediného solidního nádorového onemocnění nemá část klinickou, ale je vždy tvořena až pooperačně po provedené laparotomii. U ovariálních nádorů by neměl být prováděn Pfannenstielův řez, ale z důvodu řádné explorační incize ve střední čáře. Velmi sporná je rovněž technika laparoskopická a není tudíž gynekologickou odbornou společností doporučována. Pouze tak lze řádně přehlédnout celou břišní dutinu, odebrat k cytologickému vyšetření vzorek ascitické tekutiny, provést vícečetné laváže z různých prostor peritonea a nejlépe v rámci jednoho výkonu maximální debulking s odstraněním postiženého ovaria, resp. nejlépe až na výjimečné situace s nepostiženým druhým ovariem trvajících na zachování fertility (v těchto případech i bez totální abdominální hysterektomie) ovarií obou.

V každém případě u ovariálních tumorů jako u prakticky jediné diagnózy nemá význam klasifikace klinická (cTNM, jež nelze spolehlivě určit), ale uváděna je klasifikace patologická – pTNM, vzniklá na základě chirurgické intervence.

Klasifikaci stádií onemocnění shrnuje následující tabulka (Tab.3):

<b>TNM</b>		<b>FIGO</b>
<b>Stádium I</b>	<b>Tumor omezený na ovarium / ovaria</b>	<b>I</b>
I.A	Postižení jednoho ovaria bez ascitu, pozitivních laváží peritonea a přítomnosti postižení pouzdra nebo povrchu ovaria či jeho ruptury	IA
I.B	Postižení obou ovarii bez ascitu, pozitivních laváží peritonea a přítomnosti postižení pouzdra nebo povrchu ovaria či jejich ruptury	IB
I.C	Postižení jednoho nebo obou ovarii, ascites, pozitivní laváže peritonea a přítomnost postižení pouzdra nebo povrchu ovaria či jeho ruptura	IC
<b>Stádium II.</b>	<b>Tumor postihující pánevní struktury</b>	<b>II</b>
II.A	Šíření na dělohu nebo vejcovod, negativní ascites a laváže	IIA
II.B	Šíření do ostatních pánevních orgánů (např.moč.měchýře, rekta nebo stěny pánevní), negativní ascites a laváže	IIB
II.C	Šíření na dělohu, vejcovod nebo ostatní pánevní tkáň, pozitivní ascites nebo laváže	IIC
<b>Stádium III.</b>	<b>Tumor postihující horní část břišní dutiny a lymfatické uzliny</b>	<b>III</b>
III.A	Mikroskopický rozsev mimo pánev	IIIA
III.B	Makroskopické metastázy mimo pánev ≤ 2cm	IIIB
III.C	Makroskopické metastázy mimo pánev > 2cm nebo postižení uzlin	IIIC
<b>Stádium IV.</b>	<b>Přítomnost vzdálených metastáz</b>	<b>IV</b>
N1	Postižení pánevních a/nebo paraaortálních uzlin	IIIC
M1	Vzdálené metastázy	IV

Tab.3: TNM klasifikace ovariálních nádorů

## 4. Terapie nádorů ovarii

### 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. Pouze ve výjimečných případech je totiž prováděna biopsie tumorosní infiltrace v pánvi a na základě zobrazovacích metod nebo hodnot nádorových markerů nelze definitivní nález bezpečně určit. Až operační nález a odběr histologie vede k získání těchto základních údajů.

Chirurgický výkon při jakémkoliv podezření na ovariální tumor (či nádor tuby a peritonea) má být proveden otevřenou cestou pomocí dolní střední laparotomie, přístup ze samotného klasického Pfannenstielova řezu ani laparoskopické techniky nejsou doporučovány, protože nedovolují dostatečný přehled celou břišní dutinou, i když někteří autoři laparoskopii za určitých předpokladů zcela nevylučují (zatím je ponechána v léčebném protokolu spíše v rámci klinických studií, lze ji ale využít ve fázi diagnostiky nebo v náhradě second look operace – viz. dále). Explorace pánve a břišní dutiny by měla být provedena systematicky a kompletně a je následována odběrem peritoneální tekutiny, lavážemi jednotlivých prostorů (pánve, oboustranných parabolických i subdiafragmatického) a odběrem biopsií z různých míst peritonea, včetně event. bránice. Poté je provedena omentektomie – častěji infrakolická, než totální – a v posledních letech do standardního radikálního výkonu doplněná pánevní (z oblasti obturatorních, presakrálních, zevních, vnitřních a společných ilických uzlin oboustranně) a paraaortální (pre- a parakavální, pre- a paraaortální a interaortokavální po odstupy renálních cév) lymfadenektomie. Součástí je pak dále totální hysterektomie s oboustrannou adnexetomií a appendektomií. Výjimkou mohou být zjištěná velmi časná stádia I. a II. u mladých pacientek s přáním zachování fertility, kdy se lze pokusit o konzervativnější výkon s ponecháním jednoho nebo alespoň části jednoho ovaria či pouze samotné dělohy (pro ponechání možnosti IVF).

V případě pokročilejších nálezů jsou sice požadavky na gynekologa shodné, výkon v tomto rozsahu však není proveditelný. Aby bylo možno očekávat efekt dalších léčebných metod, především chemoterapie, ale i radioterapie, je nutno zajistit, aby po možném chirurgickém výkonu zbylo jen minimální reziduum nádoru. Pokud takový přístup není technicky nebo z jiných důvodů možný, přichází do úvahy využití operace pouze pro potřeby

diagnostiky a stážování a zahájení léčby onkologické s odkladem chirurgické intervence po 3-4 cyklech chemoterapie.

První postup je označován jako *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 pacientek proti skupině neoperovaných, naopak u rezidua pod 1 cm nebo pouze mikroskopického jsou jejich vyhlídky na lepší bezpříznakové i celkové přežití dvoj- až trojnásobně lepší. Jedinou odlišností od požadavku na rozsah výkonu je proti nepokročilým stádiím onemocnění ústup od systematické lymfadenektomie, která bývá prováděna pouze v případě optimální cytoredukce, jinak je doporučena pouze exstirpace uzlin postižených.

Pokud je léčba zahájena neoadjuvantní chemoterapií, musí chirurg v rámci IDS provést opět maximální možné odstranění tumoru, což často zahrnuje i doplnění peritonektomie nebo nesekcčních výkonů na střevě, močovém měchýři, játrech, slezině, pankreatu nebo bránici. Výsledky studií randomizujících nemocné mezi provedení a neprovedení IDS jsou však dosti kontroverzní. Závěry vyznívají ve prospěšnost absolvování výkonu pouze u žen s dobrou odpovědí na podanou chemoterapii, u nichž je vyšší pravděpodobnost dosažení následné kompletní cytoredukce. K identifikaci této podskupiny by mohly napomoci výsledky grafických vyšetření a hodnoty nádorových markerů.

Podle posledních prezentovaných výsledků porovnávajících oba přístupy, tedy primární cytoredukční operaci a IDC po předchozí neoadjuvantní chemoterapii, bylo přežití bez progresu a celkové v obou skupinách zcela shodné, tím tedy i prognoza onemocnění, i když v rameni s cytoredukční operací bylo méně často dosaženo optimálního debulkingu s reziduem nádoru do 1 cm (46% vs. 82%) a naopak výrazně vyšší morbidita.

Dalšími možnostmi chirurgické léčby ovariálních nádorů jsou *salvage operace* v případě recidivy onemocnění, zejména pokud je solitární, vhodně lokalizovaná a není potvrzena diseminace do parenchymatosených orgánů a nad bránicí.

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. Výsledky předchozí monochemoterapie melfalanem, thiotepou nebo chlorambucilem nebyla spojena s dostatečnou a déletrvající odpovědí. Ta se zlepšila až díky kombinaci doxorubicinu s cyklofosfamidem používané od 80tých let minulého století a především pak o něco později po přidání platinového derivátu (již známé cisplatinu nebo později objevené karboplatiny) k těmto dvěma cytostatikům.

Uplatnění nachází nejčastěji v adjuvanci po operačním výkonu s cílem likvidovat minimální reziduální chorobu, event. se záměrem kurativním v případě po cytoredukčním výkonu ponechaného rezidua pod 1 cm. Za optimální je považováno její zahájení v odstupu 4-6 týdnů od provedeného operačního výkonu. Bohužel je u karcinomu ovaria kompletní vyléčení nepřiliš časté a naopak velmi často a opakovaně se objevují jeho relapsy, onemocnění i potažmo jeho terapii lze tedy považovat spíše za záležitost chronickou. Velký význam má tedy i chemoterapie jako metoda paliativní. Metodu lze ovšem použít i v případě verifikovaného nálezu hodnoceného jako primárně inoperabilní v podobě zařazení neoadjuvantního, které by provedení optimálního cytoredukčního výkonu má umožnit.

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 epitheliálních karcinomů považován režim paclitaxel-carboplatina (Tab.4 - na základě zkušeností s nejvyšší léčebnou odpovědí v paliativním zařazení), 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.

Režim	dávka	způsob	podání
Paclitaxel	175mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1. den
Carboplatina (PC)	AUC = 6-7,5	i.v.	1. den (á 3 týdny)
Cyklofosfamid	750mg/m <sup>2</sup>	i.v.	2.-5.den
Platidiam (CP)	75mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1. den (á 3 týdny)
Cyklofosfamid	500mg/m <sup>2</sup>	i.v.	2.-5.den
Adriamycin	50mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1. den
Platidiam (CAP)	50mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1. den (á 3 týdny)
<b>Monoterapie</b>			
Paclitaxel	175mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1. den (á 3 týdny)

Carboplatina	AUC 6	i.v.	1. den (á 3 týdny)
Topotecan	1,5mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1.-5.den (á 3 týdny)
Liposom.doxorubicin	40-50mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1. den (á 3 týdny)
Etoposid	50-100mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1.-14.den (á 3-4 týdny)
Capecitabine	2x1000mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1.-14.den (á 3 týdny)
<b>Intraperitoneálně</b>			
Paclitaxel	135mg/m <sup>2</sup> 60mg/m <sup>2</sup>	i.v. i.p.	1. den 8. den (á 3 týdny)
Platidiam	100mg/m <sup>2</sup>	i.p.	1. den (á 3 týdny)

Tab.4: základní režimy používané v terapii ovariálního karcinomu

Volbě optimálního režimu chemoterapie napomohly výsledky celé řady studií. Ve studii GOG 111 byly srovnávány kombinace cisplatiny a cyklofosfamidu proti cisplatině s paclitaxelem. Režim obsahující taxan měl delší dobu do progresu, lepší celkové přežití a přinesl 34% snížení rizika úmrtí. To potvrdily i závěry studie OV-10. Dalším krokem bylo porovnání účinnosti obou základních platinových derivátů – cisplatiny vs. karboplatiny v kombinaci s paclitaxelem ve studii AGO. Výhodou zařazení karboplatiny je jiný profil nežádoucích účinků, kdy prakticky chybí toxicita nehematologická a snazší ambulantní podání bez potřeby hyperhydratace. Závěry tyto odlišnosti skutečně potvrdily, toxicita karboplatiny byla nižší, což při nezjištění statisticky významných rozdílů v počtu objektivních odpovědí, době do progresu i celkovém přežití stanovilo ekvifektivitu obou kombinací. Tu navíc podpořily i výsledky dalších několika studií.

Přestože je možno kombinaci paclitaxelu a karboplatiny považovat v současné době za standard, existuje samozřejmě řada možností alternativních. Jednou z nich je např. záměna paclitaxelu za docetaxel (klinická studie SCOTROC) se zcela srovnatelnými sledovanými cíli, ale jiným toxickým profilem kdy u docetaxelu dominují potíže hematologické, ale může být upřednostněn v případech, kdy je nutno limitovat neurotoxicitu typickou pro paclitaxel. S podobným záměrem, tedy změnou nežádoucích účinků podané chemoterapie a stejnou účinností léčby, by bylo možno provést změnu paclitaxelu v kombinaci s platinovým derivátem za liposomální doxorubicin (S.Pignata + E.Pujade-Lauraine, ASCO 2009). S ním je spojen vyšší výskyt anemií a trombocytopenií, zatímco u klasického režimu paclitaxel a karboplatina je více alopecií, neurotoxicity a stomatitid.

Z uvedeného vyplývá, že 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 + cisplatin (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, neboť již nelze očekávat zásadní objev nových cytostatik ani jejich nových kombinací. Pozornost bude zaměřena především na cílenou biologickou terapii, podání léčby intraperitoneálně (ve studii SWOG S9619 u pacientek ve III. stádiu s minimální reziduální chorobou měla i.p.podaná cisplatina proti aplikaci i.v. delší přežití a nižší toxicitu, i.p. podání kombinace cisplatiny a paclitaxelu ve studii GOG 172 rovněž prodloužilo přežití bez progresu a celkové, ale terapie byla díky kombinaci i s aplikací i.v. příliš intenzivní a proti studii předchozí zatížena vyšší toxicitou), nebo režimy dávkově densní (ty vyžadují zajištění růstovými faktory, ale zatím nebyl doložen benefit ani u následné léčby, metoda tedy zůstává pro použití pouze v rámci klinického zkoušení).

<b>klinické stádium primárního nádoru</b>	<b>riziko relapsu</b>
časné stádium a nízké riziko	10%
časné stádium a vysoké riziko	20%
pokročilé stádium s menší masou nádoru	60-70%
pokročilé stádium s velkou nádorovou masou	80-85%

Tab.5: riziko recidivy/perzistence onemocnění v závislosti na stádiu (podle Cibula D. a kol.: Onkogynekologie)

Vzhledem k charakteru vlastního nádorového onemocnění je pro pokročilý karcinom ovarií typické, že v různém časovém odstupu od primární léčby dochází až v 60% případů k jeho relapsu nebo perzistenci (Tab.5). V takovém případě se pak přežití pohybuje kolem 2 let. Kromě přítomnosti negativních prognostických faktorů a rozsahu primárního nádoru (viz.tab.) hraje v tomto procesu roli i řada dalších faktorů – nepříznivý histologický typ tumoru (např. mucinosní nebo z jasných buněk), vyšší grading (G3,4), horší celkový stav, větší počet komorbidit a přítomnost ascitu v době chirurgické cytoredukce. Je možné dohledat řadu prací zabývajících se logickou otázkou, zda delší udržovací léčba povede ke zlepšení výsledků a prodloužení přežití. Přesto se v žádné ze studií nepodařilo tento předpoklad potvrdit, nebo byly pro zatěžující toxicitu dlouhodobě podávané chemoterapie ukončeny předčasně. V této indikaci se spíše začínají uplatňovat odlišné postupy založené na aplikaci biologických agens, např.oregovomabu – myší monoklonální protilátky s vazbou na cirkulující s nádorem asociovaný antigen CA125, nebo v podobě jiné vakcinace. Jako konsolidační by mohla být minimálně u vybrané skupiny pacientek použita i aktinoterapie celého břicha.

Pro terapii druhé a dalších linií relabujícího ovariálního karcinomu již ani žádný standardní doporučovaný postup neexistuje. Obecně by mělo platit, že u nemocných v dobrém celkovém stavu a bez významnějších komorbidit lze opět podat některou z uvedených dvojkombinací, ta však již nepřináší významnější rozdíl proti monoterapii některým z účinných cytostatik.

Také volbu nejvhodnějšího režimu léčby druhé a dalších linií relabujícího nádoru ovaria určuje celá řada faktorů. Jedním z nich jsou perzistující nežádoucí účinky předchozí terapie, třeba přetrvávající neurotoxicita po paclitaxelu nebo nefrotoxicita vyvolaná cisplatinou. Důležitý je také objem nádoru v době recidivy a hladina nádorových markerů. U ovariálních nádorů bývá popisována nejlepší léčebná odpověď po derivátu platiny, její opakované podání však závisí na době odstupu od ukončení aplikace předchozí (PFI – platinum free interval), obdobnou závislost však lze pozorovat i u dalších léků, proto období mezi primární terapií a léčbou relapsu onemocnění můžeme v tomto smyslu označit jako TFI (treatment free interval).

Pokud dojde k relapsu či progresi nádoru v době do 6 měsíců od ukončení iniciální terapie, lze onemocnění považovat za chemo (resp.platina) rezistentní a podávání další terapie, teoreticky i změněné nemá valný význam, protože nelze očekávat pozitivní odpověď. Při delším intervalu – 6-12 měsíců – je možné alespoň nějakou odpověď na léčbu předpokládat, tumor by měl být potenciálně senzitivní, především na změněný režim chemoterapie. Nejlepší výsledky má léčba relapsu vzniklého po době delší než 12 měsíců. Takové onemocnění je označováno za senzitivní a i v případě podávání stejné kombinace, která byla použita v terapii iniciální, bude dosaženo slušného počtu objektivních odpovědí.

<b>látka</b>	<b>odpověď na monoterapii (%)</b>
etoposid	16 - 27
topotecan	12 - 16
liposom.doxorubicin	19 - 26
gemcitabin	13 - 22
epirubicin	14 - 20
docetaxel	28
oxaliplatina	17
vinorelbin	21
ifosfamid	12

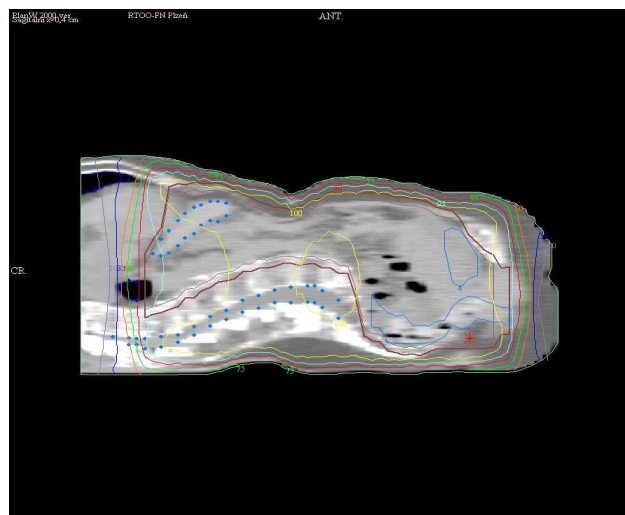
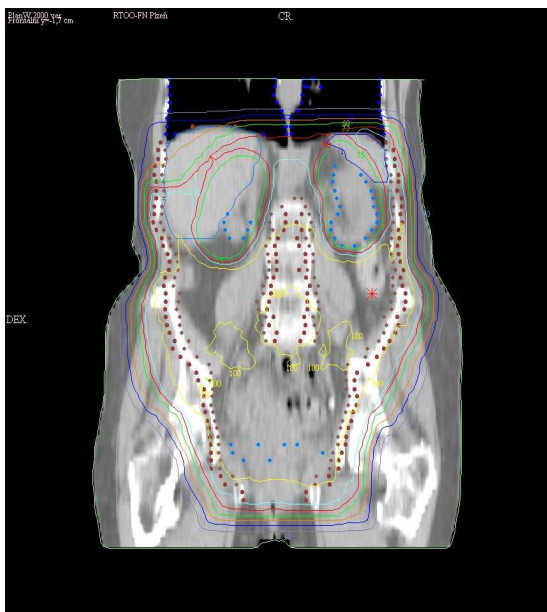
Tab.6: Počty léčebných odpovědí u různých cytostatik účinných v léčbě relapsu platina rezistentního ovariálního karcinomu. Podle The Lancet Oncology – CZ 2003; 2 (1)

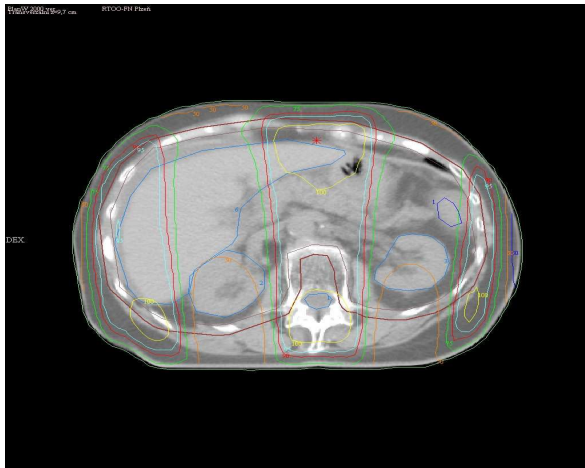


Jak vyplývá z uvedené tabulky (Tab.6), je odpověď prakticky u všech léků v monoterapii velmi podobná a pohybuje se nejčastěji mezi 15 – 22%. Stejnou účinnost mají i některá cytostatika další, např. capecitabin, altretamin, irinotecan, antiangiogenní cílená terapie bevacizumabem a jen o něco nižší (cca 15% u inhibitorů aromatázy a 13% u tamoxifenu) je dosahována paliativním podáním hormonů, i když nejsou v této indikaci všechny schválené a registrované. Jejich podávání je však zcela bezproblémové, není spojeno s prakticky žádnou toxicitou a tímto způsobem by bylo možno dosáhnout přinejmenším prodloužení platina free intervalu umožňující návrat k režimu použitému v úvodní léčbě s nadějí na opětovné dosažení léčebné odpovědi. U pacientek v dobrém výkonnostním stavu lze pak kombinací léků dosáhnout odpovědi ještě o něco vyšší.

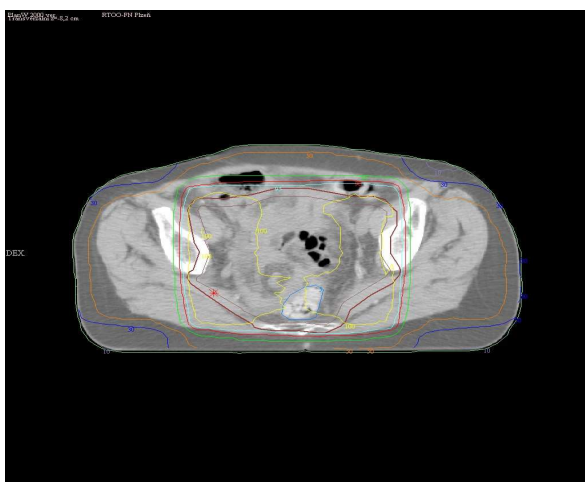
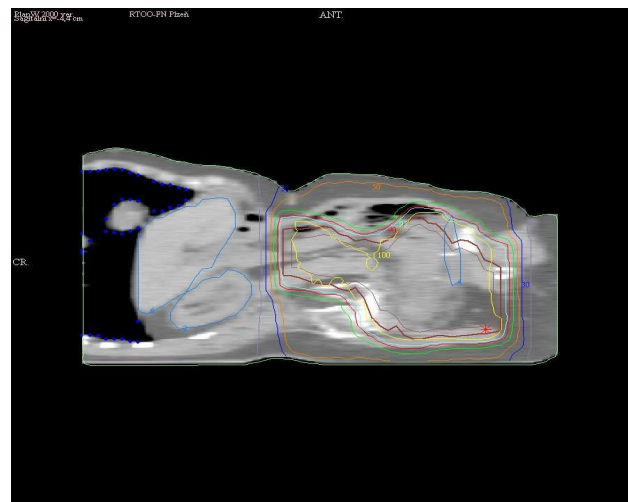
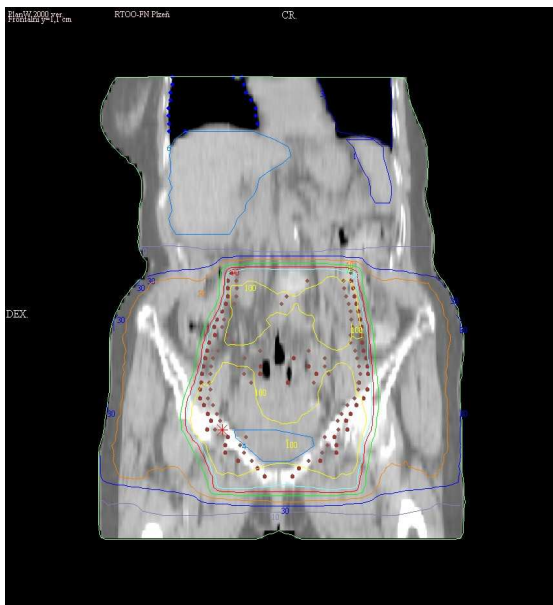
### 4.3. Radioterapie

V minulosti měla léčba zářením v managementu karcinomu ovarií poměrně velký význam. Do počátku 90-tých let minulého století, kdy byl efekt tehdy dostupných cytostatik a následně platinového derivátu zvýrazněn 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.





Obr.14-16: I.fáze radioterapie u ovariálního karcinomu – ozáření celé břišní dutiny (WART). Nahoře vlevo frontální a vpravo sagitální rekonstrukce, dole transverzální řez přibližně v úrovni ledvinných hilů. Vyznačeny jsou křivky isodosního rozložení a je patrné šetření parenchymatosních orgánů – ledvin a jater.



Obr.17-19: II.fáze radioterapie u ovariálního karcinomu – zvýšení dávky v oblasti pánve. Nahoře vlevo frontální a vpravo sagitální rekonstrukce, dole transverzální řez přibližně v úrovni kyčelních kloubů. Vyznačeny jsou křivky isodosního rozložení.

V každém případě i přes postižení velkého objemu se stále jedná o metodu léčby lokální, což lze považovat o onemocnění s tendencí diseminovat do všech tělesných orgánů a tkání za určitý hendikep, díky kterému je podání systémové chemoterapie pokládáno za výhodnější.

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 (Obr. 14-16). Dávka v oblasti pánve (Obr. 17-19) 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% ve. 53%,  $p=0,16$ ) a přežití bez relapsu onemocnění (74% vs. 50%,  $p=0,07$ ).

Rovněž další 2 studie završené koncem 80tých let s oběma těmito ozařovacími postupy ve svých výsledcích doložily poněkud nižší účinnost WART i aplikace radiofosforu intraperitoneálně, i když benefit cytostatické léčby byl spíše relativní a nepřesáhl hranici statistické významnosti. Vyšší toxicita na gastrointestinální trakt byla ve většině těchto studií zaznamenávána samozřejmě především v ramenech s aktinoterapií. O kombinaci obou těchto základních modalit protinádorové léčby však nejsou k dispozici žádné údaje s dobrou vypovídací hodnotou.

Zajímavé je, že s radioterapií máme na našem pracovišti zkušenosti poměrně dobré a v rámci dalšího sledování vidáme řadu pacientek v minulosti ozářených a následně v dlouhodobé kompletní remisi základního onemocnění. Z tohoto důvodu jsme i tuto problematiku zařadili do našeho hodnocení. Zvýšení toxicity na GIT nebylo nikterak výrazné a zřejmě by napomohlo i snížení celkové dávky aplikované na velký cílový objem celé břišní dutiny, neboť bylo prokázáno, že stejný efekt lze dosáhnout již při dávkách kolem 25 Gy. Tím by mělo dojít i ke zmírnění této dominující toxicity, protože tolerance střev bude lepší, než při podání obvyklých 30 Gy.

Účinnost jakékoliv léčby (chirurgické, chemoterapie i záření) lze jednoduchým způsobem monitorovat pomocí grafických vyšetření - gynekologickým přešetření, sonograficky nebo jinou metodou – a především velmi jednoduše pomocí odběrů nádorových markerů. Jejich hladina se obvykle mění v závislosti na rozsahu nádorového postižení, takže v případě efektivního léčení by měla významně klesat.

Přestože tedy existují v poslední době určité pochybnosti ve smyslu vytrácejícího se významu onkomarkerů ve screeningu i v poléčebném sledování, zatím nikdo nezpochybnil jejich roli právě ve zjištění léčebné odpovědi.

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

Nevýhodou je, že žádný z onkomarkerů nelze považovat za ideální, kdy by byl produkován pouze buňkami nádoru a u zdravé populace nebyl prokazatelný. Také jejich přestup z nádoru do tělesných tekutin je komplikovaný, kupř. markery povrchové membránové jsou uvolňovány až po jejich destrukci vlivem nekrozy ve fázi pokročilého onemocnění. Také ne vždy koreluje vzestup či pokles hodnoty markeru s progresí onemocnění nebo dosažením kompletní remise a nemusí tak odrážet objem nádoru. Optimálně by měl nádorový marker mít 100% senzitivitu, specificitu a pozitivní prediktivní hodnotu, čímž by jednoznačně identifikoval pacienty s malignitou od zdravé populace. Takový však v dnešní době k dispozici nemáme.

Biologické poločasy jednotlivých nádorových markerů, resp. jejich současnou referenční hodnotu normálu shrnují Tab.7, resp. Tab.8.

Nádorový marker	Biologický poločas (hod)
CEA	340 (14 dní)
CA15-3	170 (7 dní)
AFP	120 (5 dní)
CA19-9	120 (5 dní)
CA125	96 (4 dny)
HCG	20
TATI	0,1

Tab.7: biologické poločasy jednotlivých markerů

Nádorový marker	Referenční hodnota
CA125	28 IU/ml
CA19-9	28 IU/ml
CA15-3	24 IU/ml
CA72-4	5 IU/ml
CEA	3 µg/l
TK	8 IU/l
AFP	10 IU/ml

Tab.8: referenční hodnoty markerů ve FN Plzeň (k dubnu 2010)

CEA je významným markerem u kolorektálního karcinomu, je ale používán i u karcinomu prsu a jeho zvýšenou hodnotu lze zjistit asi u 40% pacientek s ovariálním karcinomem, především acinosním cystadenokarcinomem (v 80%) a endometriálním světlobuněčným karcinomem (ve 30-40%). Jde o glykoprotein s molekulární hmotností kolem 200 000 Da nacházející se na povrchu membrán a s dosud nejasným metabolismem. Má značně omezenou senzitivitu i specificitu a bývá často v normálním rozmezí i v případě enormního zvýšení CA125.

AFP má molekulární hmotnost asi 69 000 Da a ve zvýšených koncentracích 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.

CA 125 je glykoprotein s molekulární hmotností > 500 000 Da a může být zvýšen řadou benigních i maligních procesů, viz. níže. 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). Vysoké hodnoty CA125 značí vysokou pravděpodobnost ovariálního karcinomu u postmenopauzálních žen, ale v I. stádiu onemocnění může být naopak negativní u poloviny nemocných.

Onkofetální nádorový marker CA19-9 patří mezi glykolipidy a bývá spojován se záněty a nádory pankreatu nebo žlučníku. Může ale napomoci i v diagnostice acinosních karcinomů ovaria, ale nebývá zvýšen i nádorů anaplastických. Je udáváno, že jeho vzestup po onkologické nebo operační léčbě s velkou jistotou svědčí pro perzistenci nebo recidivu onemocnění.

CA15-3 je orgánově nespecifický povrchový glykoprotein. Patologické hodnoty provázejí nádory GIT, bronchogenní karcinom, dělohy, děložního hrdla i vaječníku. Při

poměrně nízké specifitě a senzitivitě je však využíván poměrně málo, nejčastěji u pacientek s karcinomem prsu.

CA72-4 je determinantem glykoproteinového genu mucinosního typu s molekulární hmotností 220 000 Da. Jeho zvýšenou produkci lze zjistit u nádorů prsu, GIT (střeva, pankreatu), plic a rovněž u ovariálních karcinomů mucinosního charakteru.

Typ ovariálního karcinomu	Hlavní marker	Vhodná kombinace
Nemucinosní	CA125	CA125 + TPA + CEA
Mucinosní	CA19-9	CA19-9 + CEA
Terminální	AFP	AFP + HCG

Tab.9: markery a jejich možné kombinace podle typu ovariálního karcinomu

Jednou z možností diagnostiky karcinomů ovaria, monitorace efektu léčby a metodou užívanou v poléčebném sledování vzhledem k vysokému riziku relapsu onemocnění je tedy také odběr nádorových markerů či jejich kombinací (Tab.9). O jejich využití v prevenci, které by napomohlo časnější diagnostice, jsou vedeny rozsáhlé diskuze a zatím nebylo rutinní provádění sonografie ani odběr onkomarkerů doporučen. Aby byl totiž nádorový marker vhodným pro screening, musel by mít 95% specifitu a alespoň 90% senzitivitu, čemuž však naprostá většina z uvedených nevyhovuje a pozornost kliniků se tak dlouhou dobu soustředí pouze na CA125. Jeho pozitivní prediktivní hodnota při samostatném použití je však pouze necelých 10% a i její zvýšení na dvojnásobek za současného doplnění transvaginální sonografie je stále nedostatečné.

Jelikož však ani CA125 není schopno detekovat skupinu žen s nepokročilým a kurabilním onemocněním, je v posledních letech věnována velká pozornost dalšímu rozšíření spektra dalších markerů, které by specifitu CA125 zvýšily a mohly se v brzké době uplatnit ve screeningu karcinomu ovaria díky umožnění časného zachytu onemocnění. Intenzivně je tedy zkoumán přínos současného stanovení markeru HE4 (human epididymis 4), osteopontinu, mesothelinu nebo osteoblasty stimulujícího faktoru 2. Doplnkovou úlohu by mohly nalézt také OVX-1 a MCSF (macrophage colony-stimulating factor), jejichž zvýšené hladiny byly zjištěny u pacientek s klinicky jasným karcinomem ovaria s normální hodnotou CA125. V současnosti jsou také zkoušeny další proteiny, peptidy a jiné látky, jako např. CA50, CA54-61, CA195, galaktosyltransferáza, inhibin, kalikreiny, p27, MMP-2, serotransferin atd. Stejně jako v případě lysofosfatidické kyseliny však ani u těchto testů nebyla dosud potvrzena dostatečná senzitivita a specifita.

Proto je zatím stanovení hladiny CA125 nejčastěji doplněno o provedení transvaginální sonografie nebo barevné dopplerometrie. Kombinace prvních dvou metod je

středem zájmu dvou rozsáhlých randomizovaných studií. V první z nich – americké – je prováděn roční screening oběma metodami a v případě jakékoliv positivity jedné z metod jsou nemocné doporučeny k chirurgickému řešení. Zařazeno bylo 74 000 žen ve věku od 55 do 74 let. Plánováno je však 14-leté sledování a na výsledky bude třeba ještě čekat. Druhá studie probíhající současně ve Velké Británii má podobný design, kdy jsou ženy se stoupající CA125 odeslány k transvaginální sonografii. Ta navazuje na Jacobsovu studii předchozí, ve které byl tento postup ověřen s úspěchem, neboť v populaci s aktivním screeningem byla proti rameni kontrolnímu v případě potvrzení ovariálního nádoru poloviční úmrtnost a výrazně lepší přežití – v průměru 72,9 měsíce proti 41,8 měsíce bez prováděného screeningu.

U pacientek s hereditární podmíněnými tumory – především s prokázanou mutací genů BRCA1 a BRCA2 – nebyl prokázán pozitivní vliv stanovení CA125 a doplnění transvaginální sonografie. Jediným opatřením, které ve studiích prokázalo až 96% snížení výskytu ovariálních karcinomů a 50% pokles u karcinomu prsu, bylo provedení profylaktické bilaterální adnexektomie. Ta je doporučována u rizikové populace po dosažení alespoň 35 let věku a ukončení těhotenství. Přesto je ve 2-10% případů u takto odoperovaných pacientek pečlivým histopatologickým vyšetřením karcinom ovaria nebo tuby prokázán.

Zřejmě nejvýznamnější je předoperační hodnota CA125. Ta by měla odrážet rozsah nádoru, avšak po korekci podle stádia onemocnění a rozsahu operačního výkonu se nezdá, že by měla vliv na přežití. Přesto je uváděno, že hodnoty pooperační a po dokončení chemoterapie první řady prognostický význam mají. Někteří výzkumníci rovněž uvádějí, že normalizace hladiny CA125 po 3 cyklech chemoterapie nebo její pokles pod 10 U/ml bývá spojena s lepším přežitím. Při absenci dostatečně účinné záchranné léčby v dalších liniích, jež by měla kurativní potenciál, je však klinický přínos omezený, nebo dokonce prakticky žádný.



## 6. Cíl dizertační práce

V posledních letech došlo ke značné změně pohledu na význam stanovování nádorových markerů u většiny maligních onemocnění (podle instituce NICE například není nákladově efektivní ani vyšetřování PSA ve screeningu karcinomu prostaty), nádory ovariálního původu nevyjímaje.

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
- přežití pacientek

Jelikož se podařilo velmi dobře zkompletovat data u prakticky všech nemocných, bylo možno zhodnotit i vliv jednotlivých faktorů na přežití bez známek onemocnění a přežití celkové. Řada těchto závěrů potvrzuje srovnatelnost našeho souboru s pracemi publikovanými na toto téma, některá zjištění jsou ale velmi zajímavá a nepřímo by mohly vést k praxíměním postupům.

Na základě vyhodnocení zjištěných výsledků by měla následovat optimalizace vlastní interpretace výsledků nádorových markerů a v závěru především odhad dalšího vývoje, jaký bude možno v této problematice očekávat a vypracování závěrů, jak nádorové markery na základě našich zjištění nejvhodněji používat.

## 7. Metodika práce

### 7.1. Soubory patientek s ovariálním karcinomem

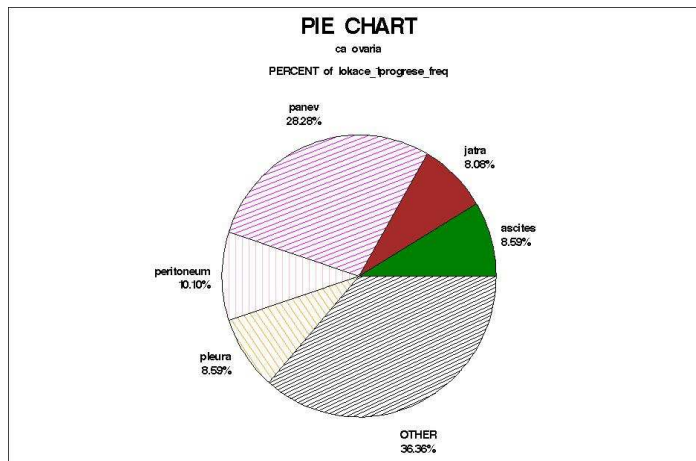
Aby bylo možné vyhodnotit parametry přežití, nejlépe v intervalu alespoň 5 let od primární protinádorové léčby, zařadil jsem do své práce všechny konsekutivní pacientky léčené pro ovariální tumor nebo s podezřením na něj v období od 1.1.1996 do 30.6.2003, u kterých byly nejméně jedenkrát provedeny odběry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

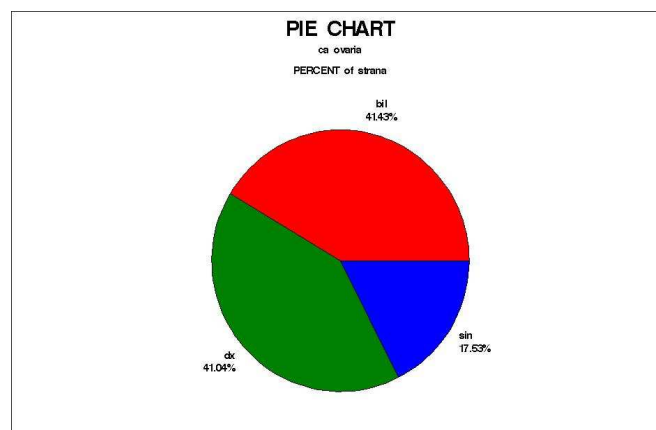
V době hodnocení ke konci března 2010 přežívá z celého souboru 97 (37%) pacientek, 5 (2%) jich zemřelo z jiné, nenádorové příčiny, ale 161 (61%) nemocných zemřelo na karcinom ovaria.

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.



Graf č.7: lokalizace relapsu ovariálního karcinomu

Metastázami byly nejčastěji postiženy oblasti pleury a jater, běžné bylo rovněž postižení dalších nitrobršních a pánevních orgánů, stejnou měrou jako kůže a podkoží, oblast pupku nebo nadklíčkové uzliny. Pokud bylo možno zhodnotit počet postižených lokalit v době relapsu onemocnění (vyjma lokální progrese), mělo 79 pacientek postižení jediné další oblasti, u 34 z nich se objevil relaps na 2 různých místech a u 17 nemocných ve 3 či více lokalizacích. Jejich rozložení znázorňuje uvedený graf (Graf č.7).



Graf č.8: vyjádření rozložení stranového postižení

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 – viz. Graf č.8). Ve 12 případech nebylo možno primární nález stranově určit. Této skutečnosti nebývá povětšinou věnována žádná pozornost, protože její význam pro prognózu onemocnění nebyl popsán. Vysvětlení lze zřejmě hledat v blízkosti zánětlivými procesy často postiženého appendixu (operovaného i neoperovaného), které mohou ovlivňovat i nedaleko ležící pravostranný vaječník.

Statistická analýza byla provedena s užitím software CRAN 2.4.0 a programu STATISTICA version 9.0.

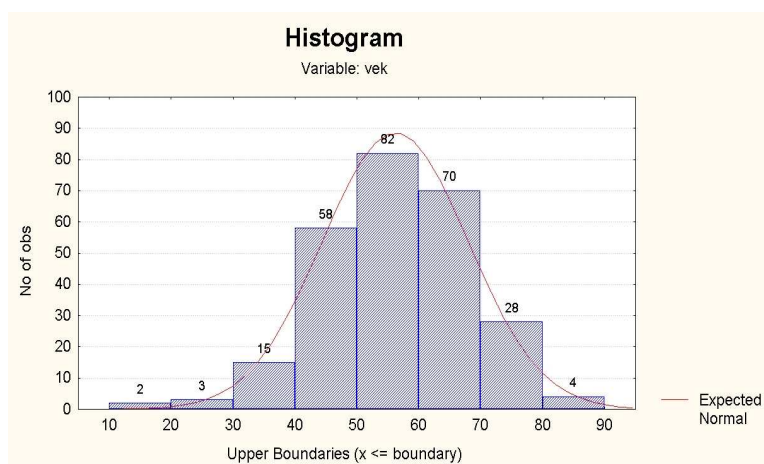
Pro měřené parametry v celém souboru a v jednotlivých skupinách a podskupinách byly počítány základní statistické údaje jako průměr, směrodatná odchylka, rozptyl, medián, mezikvartilové rozpětí, minimum a maximum. U kategorických proměnných byly zkoumány jejich frekvence. Vybrané statistické údaje byly 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 specifict 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. progresu 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. Hodnocení Hazard Ratio předpokládá, že riziko je v čase konstantní, tedy neroste s dobou sledování.

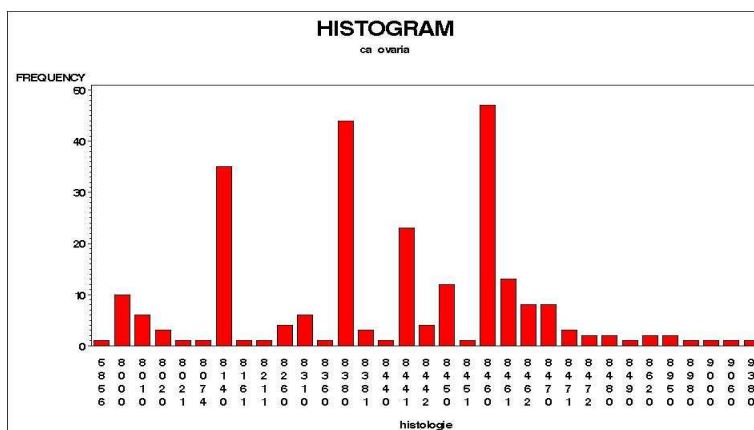
U spojitých parametrů (onkologické markery) byly za optimální cut off ve vztahu k celkovému přežití a přežití bez progresu (OS, resp. DFS) prohlášeny takové, které dosáhly nejvyšší hodnoty testového kritéria Coxova regresního modelu. Multivariační analýza byla zpracována užitím multivariačního Coxova regresního modelu (stepwise regrese) a graficky byla vyjádřena pomocí klasifikačního a regresního stromu (CART).

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



Graf č.9: věková distribuce nádorů v našem souboru

Graf č.9 zobrazuje zjištěnou věkovou distribuci ovariálního karcinomu v našem souboru. Ta 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.



Graf č.10: zastoupení jednotlivých histologických typů v našem souboru

Graf č.10 znázorňuje značnou variabilitu zastoupení jednotlivých histologických typů. 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.

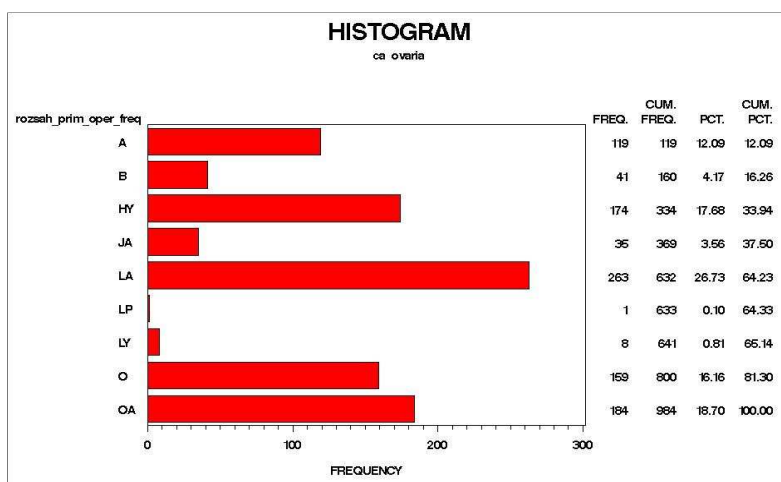
### 7.3. Výsledné parametry podle použité léčby

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



Grafy č.11. a 12.: rozdělení souboru podle typu provedené operace (radikální- RAD vs. paliativní – LAP) a zjištěné velikosti pooperačního rezidua (1-4)



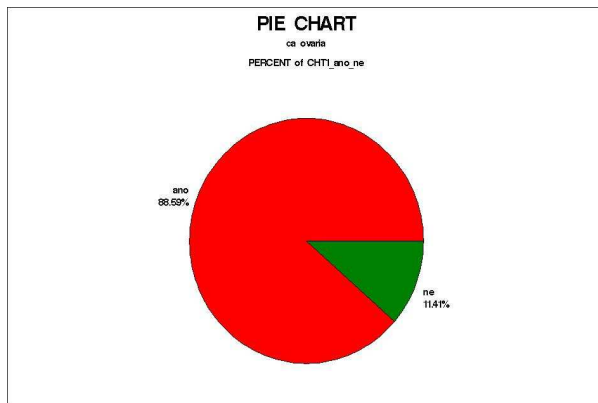
Graf č.13.: histogram vyjadřující rozdělení souboru na základě hodnocení rozsahu operačního výkonu

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)

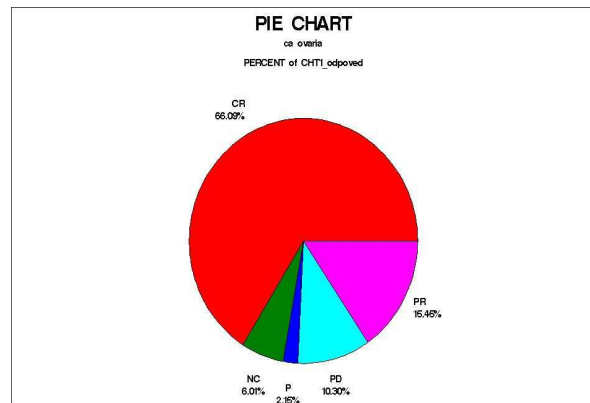
s odběrem biopsie (B) (viz.graf č.11). Většina radikálních výkonů obsahovala hysterektomii (HY) s jednostrannou (JA) nebo častěji oboustrannou adnexetomií, povětšinou parciální infrakolickou omentektomií (O) a appendektomií (A). Pouze v několika případech byla součástí také pánevní (LP) nebo paraaortální lymfadenektomie (LY). Přesné zastoupení jednotlivých výkonů je uvedeno v grafu č.13.

U všech nemocných jsme se na základě prostudování záznamů z operačních protokolů snažili doplnit velikost pooperačního rezidua nádoru (graf č.12.). 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  $p < 0,0001$ .

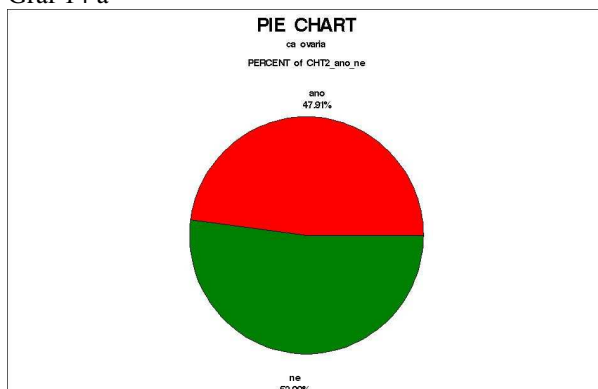
### 7.3.1. Chemoterapie



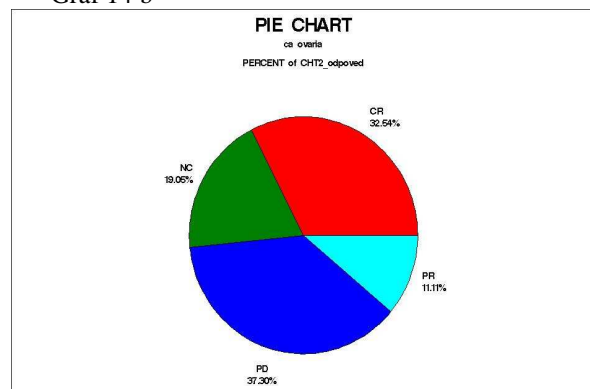
Graf 14 a



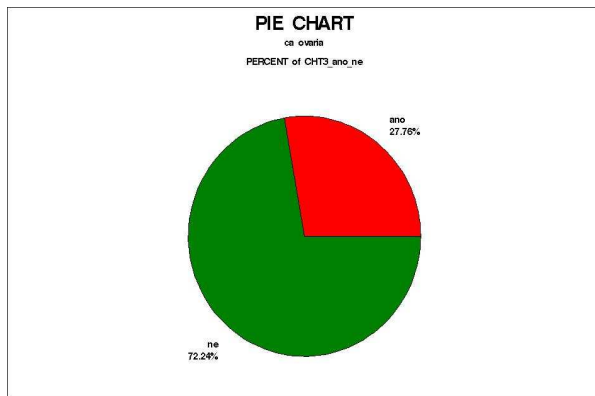
Graf 14 b



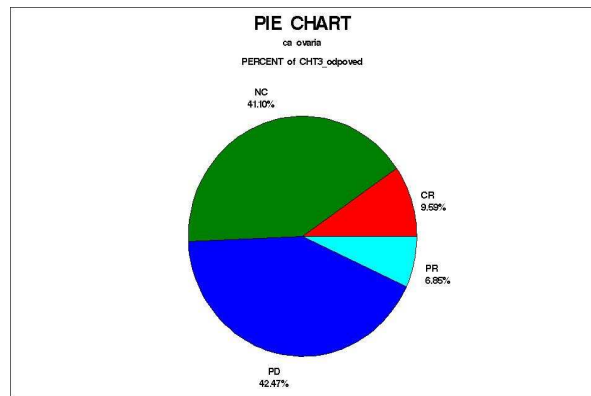
Graf 15 c



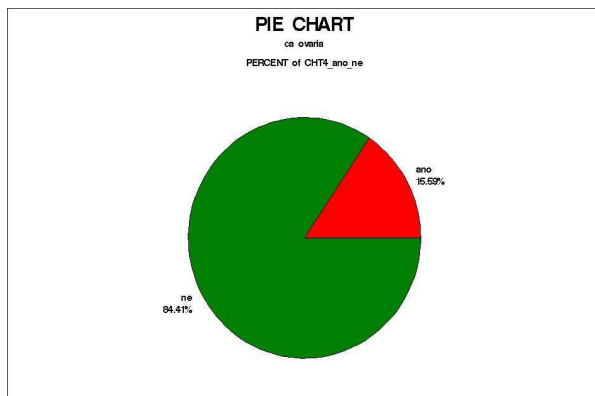
Graf 15 d



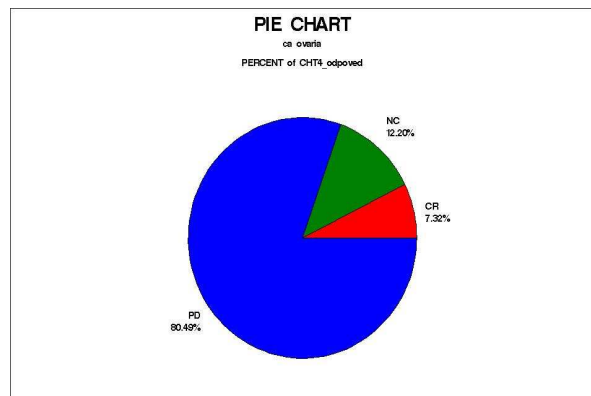
Graf 16 e



Graf 16 f



Graf 17 g



Graf 17 h

Grafy : rozdělení souboru na základě indikace vs. nepodání CHT1 a dosažené odpovědi na tuto léčbu (č.14 a+b), stejné závislosti pak u CHT2 (č.15 c+d), CHT3 (č.16 e+f) a CHT4 (č.17 g+h). Patrný je stoupající trend nemocných další linii již nepodstupujících a současně zhoršující se léčebné odpovědi.

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% (viz. grafy 14-17). Druhou linii již tedy nedostala nadpoloviční většina postižených žen a linii čtvrtou bylo možno indikovat pouze ve sporadických případech.

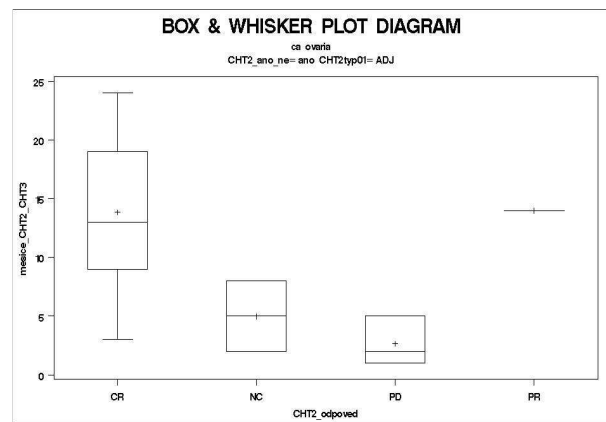
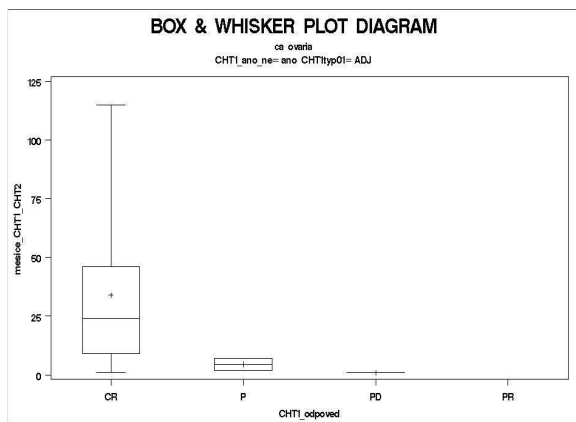
Stejným způsobem klesá účinnost léčby: zatímco v primární počty léčebných odpovědí (CR + PR) činilo 66+10=76%, ve druhé řadě byl jejich součet již jen 44%, ve třetí 17% a ve čtvrté 7%. Naopak se výrazně zvyšoval počet pacientek, které na léčbu



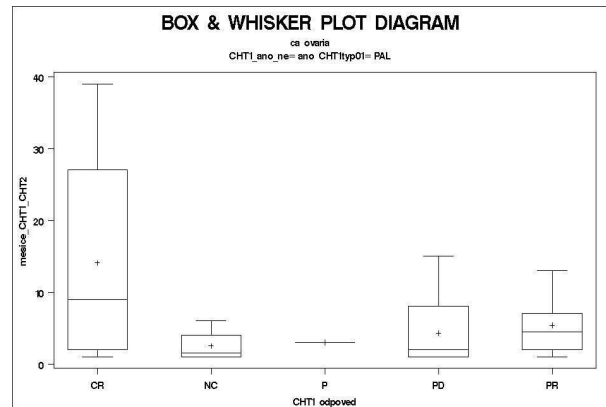
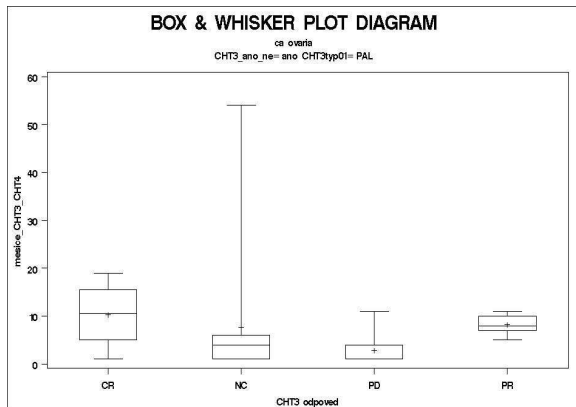
neodpověděly – zastoupení progresu onemocnění stoupalo od první do čtvrté linie léčby z 10%, 37%, 42% až na 81%.

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 komorbidity léčeno jen paliativně.

Mezi režimy zastoupenými v primární léčbě dominovaly kombinace CAP a CP (celkově jimi bylo léčeno kolem 50% nemocných) a režim PC s paclitaxelem zastoupený asi ve 45% případů. Ostatní kombinace (BEP) a monoterapie některou z účinných látek byly tedy indikovány velmi málo.



Obr. 20 a, b: Box ploty s vyznačením mediánu doby mezi zahájením CHT1 adjuvantní a CHT2 (vlevo) a CHT2 a CHT3 (vlevo) podle typu dosažené odpovědi

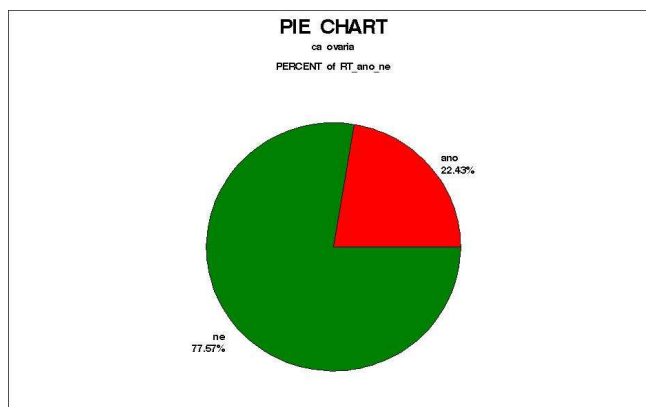


Obr. 21 a, b: Box ploty s vyznačením mediánu doby mezi zahájením CHT3 a CHT4 (vlevo) a pro názornost mezi CHT1 paliativní a CHT2 (vpravo) podle typu dosažené odpovědi

Při hodnocení délky trvání léčebné odpovědi, tedy doby do další progresu 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 (obr.20,

21). 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



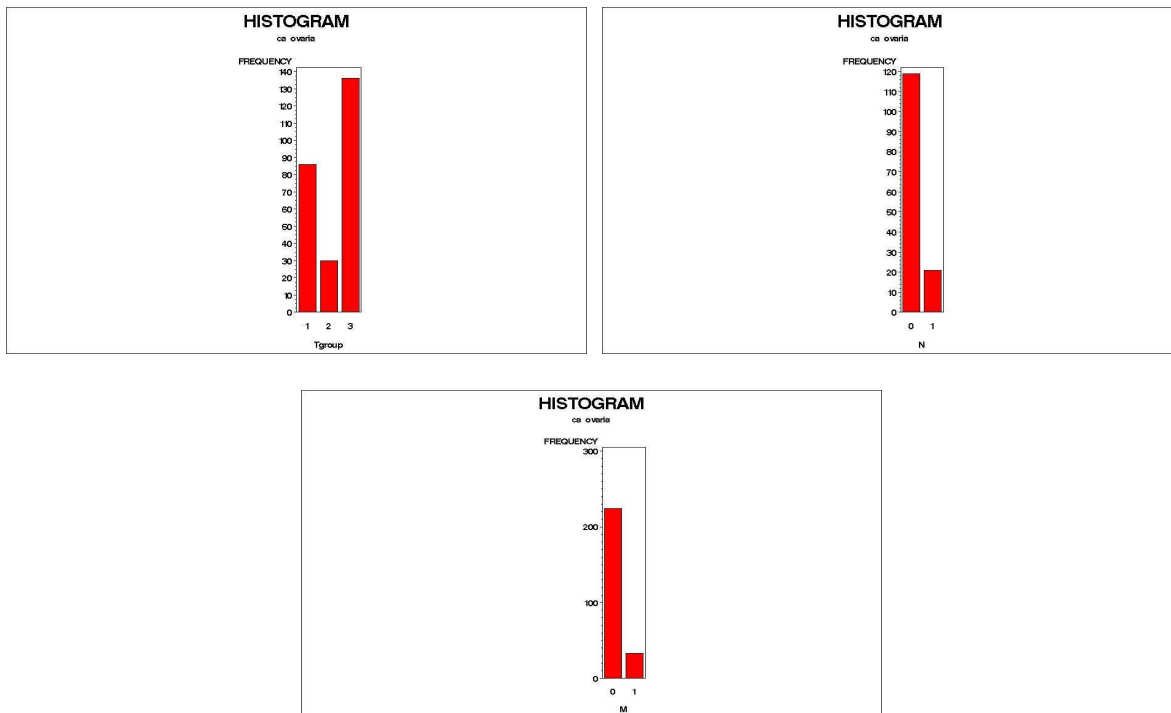
Graf č.18: vyjadřující poměr mezi pacientkami se zařazenou RT a bez ní

Z hodnocení zastoupení radioterapie (graf č.18) v našem souboru vyplývá značný odklon od této léčebné modality, ke kterému došlo zhruba od poloviny 90tých let minulého století. Ozáření tedy absolvovalo pouze necelých 22,5% ze všech pacientek 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. Jedna pacientka léčená před 15 lety absolvovala v tehdejší době jen radioterapii samostatnou, z hodnocení v našem souboru byla vyřazena s ohledem na datum původní operace (přesto je i v dnešní době naživu a bez známek onemocnění – pozn.). Jedna pacientka byla ozářením léčena primárně a později se záměrem paliativním.

### 7.4. Klasifikace a přežití

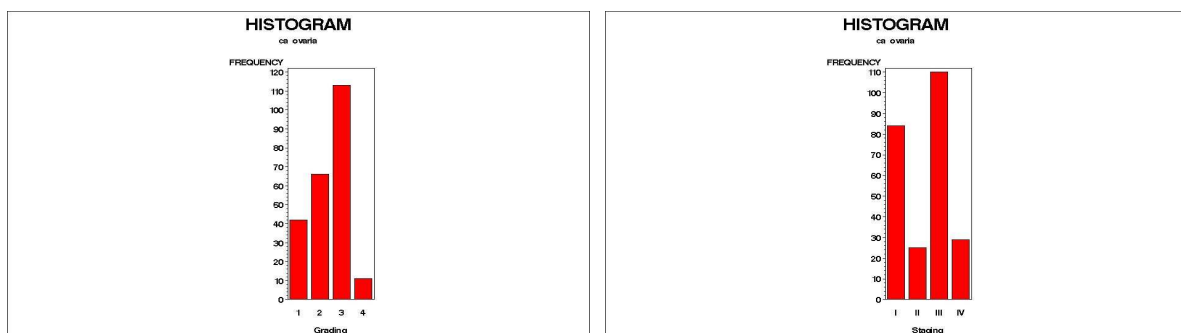
V této části je uvedena základní stratifikace souboru v závislosti na jednotlivých parametrech. Většinu potřebných informací se podařilo dohledat a výsledný vzorek lze tedy považovat za reprezentativní.

### 7.4.1. Klasifikace



Graf č.19 a, b, c: histogramy vyjadřují rozdělení souboru na základě hodnocení jednotlivých kategorií (T, N a M)

Uvedené grafy č.19 a-c charakterizují 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 pacientek při běžně dokončeném kompletním absolvování vstupních stážovacích vyšetření).



Grafy č.20 a, b: histogramy vyjadřují rozdělení souboru na základě hodnocení stupně diferenciace, resp. stádia onemocnění

Stupeň diferenciace 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

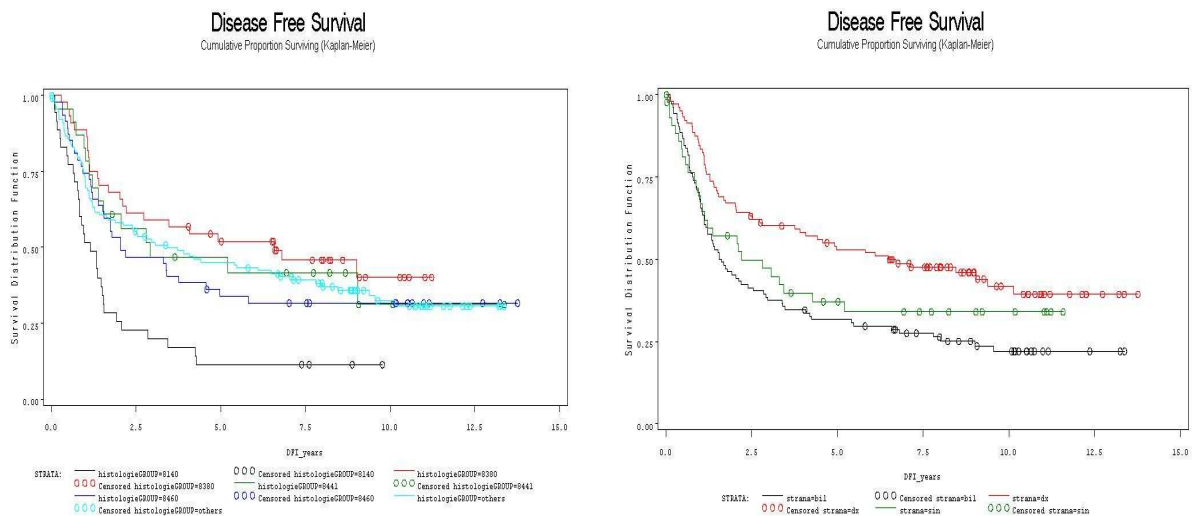
objevilo histopatologické hodnocení nádoru dediferencovaného (G4 v 5% případů – graf 20 a).

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% - graf 20 b).

### 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 diferenciacce 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



Graf č.21 a, b: přežití bez známek onemocnění v závislosti na histologickém typu nádoru (vlevo) a stranovém postižení (vpravo)

Ve své práci jsem se snažil na základě histologického nálezu rozčlenit soubor do podskupin několika nejčastěji se vyskytujících typů nádorů. Při dobré kvalitě našeho ústavu histopatologie se lze domnívat, že histologická specifikace je přesná. Je tedy možné zjistit závislost rizika progresu na histologickém typu nádoru s tím, že méně časté nálezy vytvoří vlastní srovnávací skupinu.

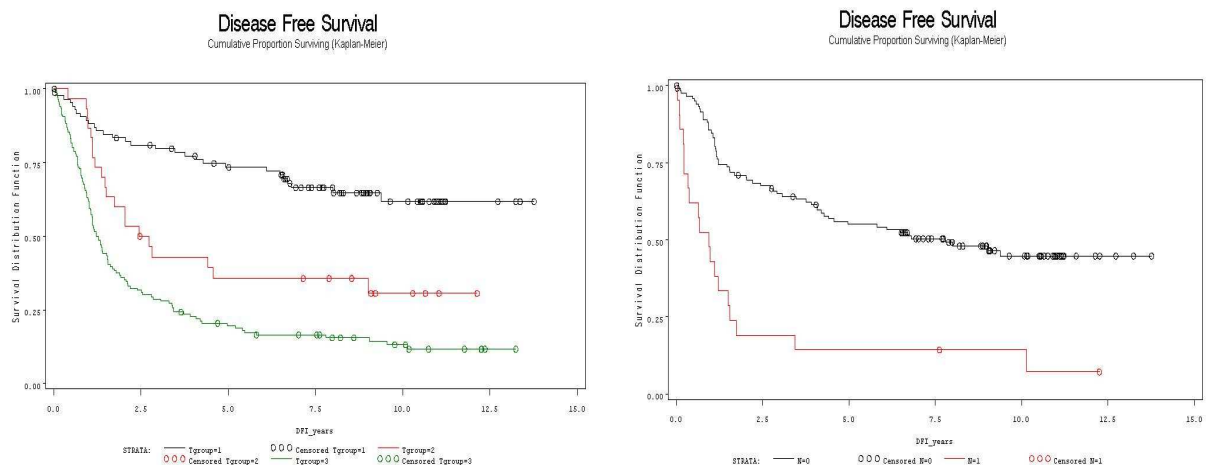
Nejčastěji zastoupenými nádory byly specifikovány kody 8460 u 47 nemocných, 8380 (u 44 pacientek), 8140 (u 35 nemocných) a 8441 u 23 pacientek. Zbývajících 114 nemocných

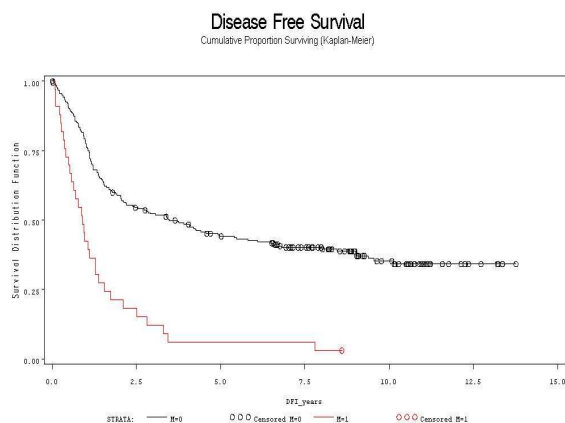
trpělo nádorovým onemocněním méně častého histologického typu. Rozdíly v riziku progresu se i **podle histologického typu nádory statisticky významně lišily** při  $p=0,006$  dle log-rank testu. Mediány DFS činily podle uvedených skupin ve stejném pořadí 2,04 roku, 6,58 roku, 1,15 roku a 2,91 roku, resp. 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 vaječniku 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 pacientek, 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,  $p=0,0027$  – graf 21 b).

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





Graf 22 a, b, c: přežití bez známek onemocnění podle klasifikace T (vlevo), N (vpravo) a M (dole)

TNM klasifikace (event. u gynekologických tumorů FIGO – rozdělení souboru viz. graf.22 a, b, c) je vytvářena s cílem hodnocení stádia a tím i prognózy onemocnění na základě velikosti primárního tumoru (T), stavu spádových lymfatických uzlin (N) a přítomnosti metastáz (M). S jejich stoupající hodnotou jsou vyhlídky nemocných na delší přežití úměrně nižší. Nejinak tomu bylo v našem souboru, ve kterém jsme tuto závislost potvrdili.

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 progresse**, 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  $p < 0,0001$ ).

Podarilo 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 progresse** než ženy s uzlinami negativními (N0) (HR= 3,694, 95% CI 2,190-6,232,  $p < 0,0001$ ).

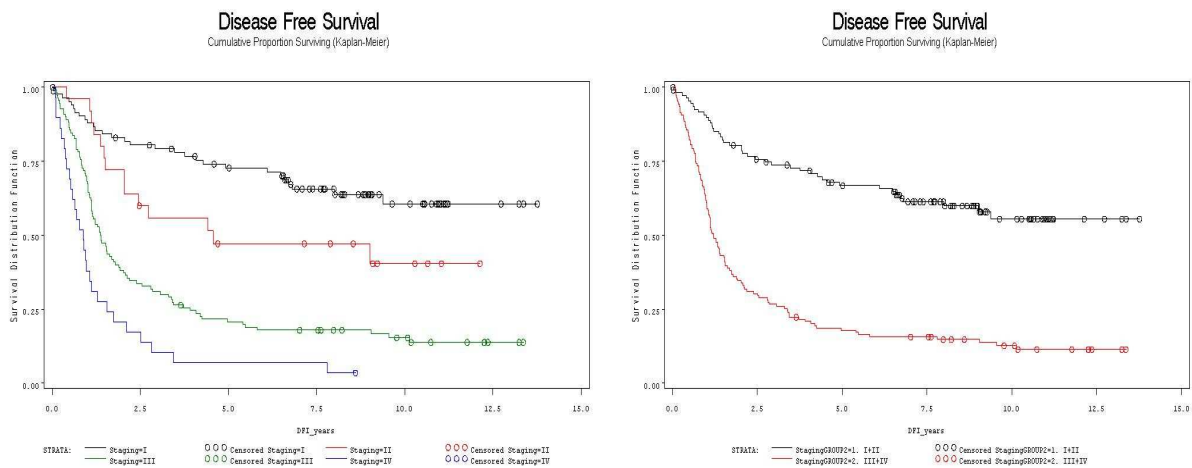
Část nemocných měla již v době diagnózy **přítomny vzdálené metastázy (M1)** v různé formě, od ložiskového postižení parenchymatosních orgánů až po maligní fluidothorax nebo perikarditidu. Jejich **riziko progresse je 3,3x vyšší**, než mají pacientky bez přítomných vzdálených metastáz (HR= 3,261, 95%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

Samozřejmostí zůstává, že se tyto míry rizika vzájemně kombinují a prognóza 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

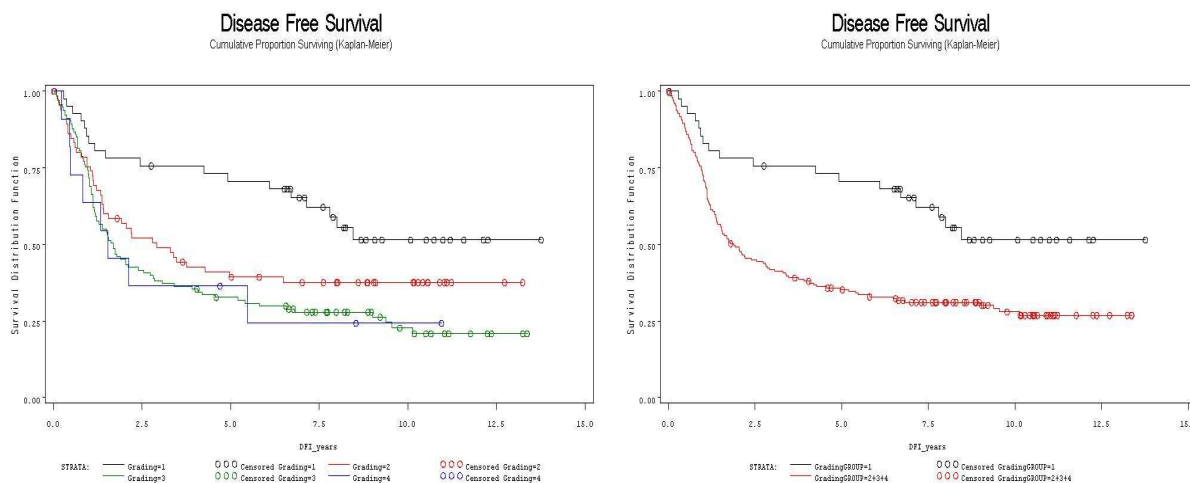


Graf č.23 a, b: přežití bez známek onemocnění v závislosti na stádiu onemocnění v době záchytu (vlevo) a porovnání u stádií I. + II. vs. stádií III. + IV. (vpravo). Podobné rozdíly jsou i při srovnání stádií I. vs. II., III. a IV. nebo I., II. a III. vs. IV. – pozn. autora

Nejčastěji bylo v našem souboru zachyceno stádium III. u 110 pacientek, následovala stadia 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 prognóze 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  $p < 0,0001$  (graf.č.23 a, b).

Mediány DFS zjištěné v souboru našich pacientek byly následující: u stadia I. nebyl dosažen, u stadia 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



Graf č.24 a, b: přežití bez známek onemocnění v závislosti na gradingu primárního tumoru (vlevo) a porovnání G1 vs. G2, 3 a 4 (vpravo)

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

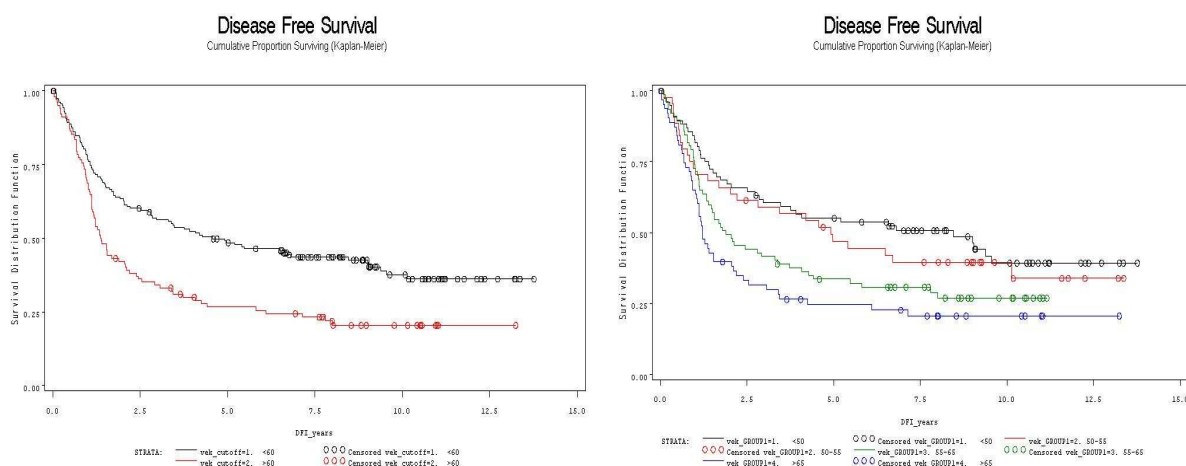
V našem souboru dominovaly tumory grade III., tedy špatně diferencované, které byly zastoupeny ve 113 případech. Následovaly nádory středně a dobře diferencované u 66, resp. 42 pacientek, nejméně byly zastoupeny tumory nediferencované v 31 případech. U 31 nebyl grade uveden nebo se jednalo o tumory hraniční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

Výsledky dokládají význam této charakteristiky, kdy prognóza 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 (graf č.24 a, b).

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

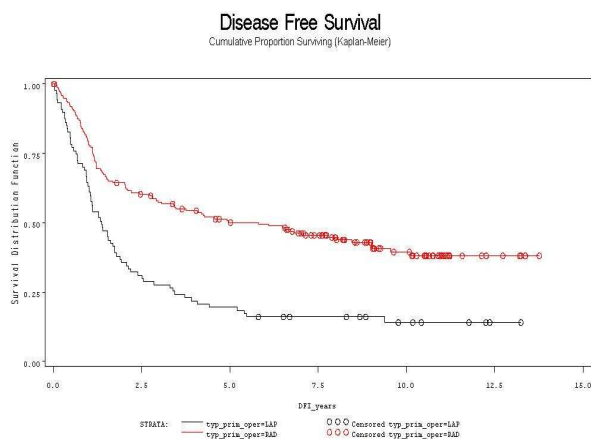


Graf č.25 a, b: přežití bez známek onemocnění v závislosti na proměnné věku: nad vs. pod 60 let (vlevo) a v jednotlivých kvartilech (vpravo)

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 prognóze 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 (graf č. 25 a, b).

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



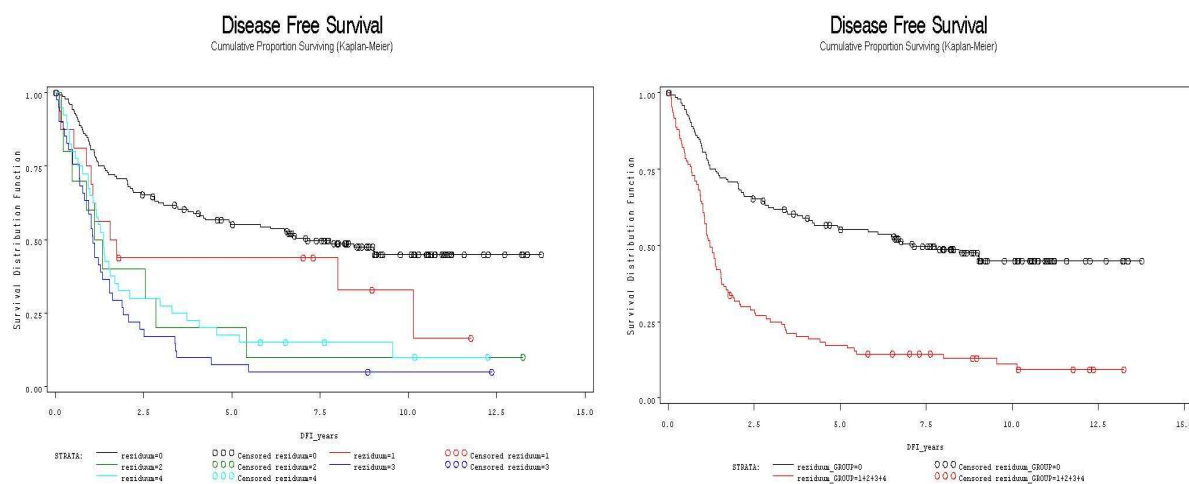
Graf č.26: přežití bez známek onemocnění podle typu provedené operace: radikální (RAD) vs. ostatní výkony (LAP)

Jedním z nejvýznamnějších faktorů, ovlivňujících přežití nemocných s ovariálním karcinomem, by měla být radikalita provedeného operačního výkonu. V poslední době se jeho rozsah zvětšil a součástí se stalo provádění lymfadenektomie, která má v našem starším retrospektivně hodnoceném souboru zatím jen menší zastoupení. Přesto se podařilo tuto hypotézu jednoznačně potvrdit.

Nemocné, u nichž bylo možno výkon za radikální považovat měly výrazně lepší prognózu, naopak všechny **ostatní výkony byly spojeny s 2,2x zvýšením rizika progresu** (HR= 2,192, 95% CI 1,618-2,980,  $p < 0,0001$  – graf č.26).

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



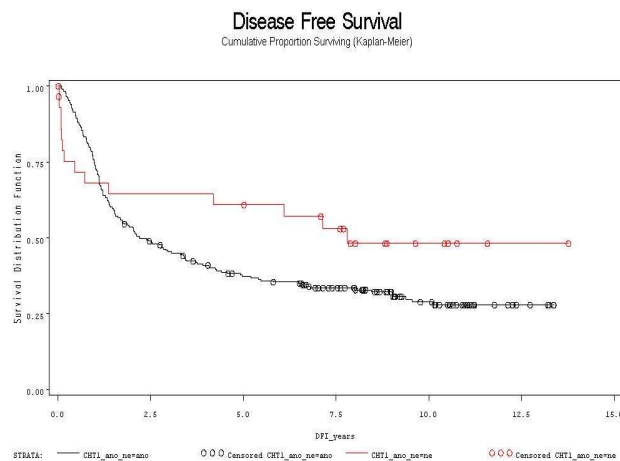
Graf č.27 a, b: přežití bez známek onemocnění podle velikosti pooperačního rezidua (vlevo) a kumulativně reziduum žádné vs. jakékoliv jiné (vpravo)

Za důležitou bývá z hlediska prognózy 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 prognóza 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,  $p < 0,0001$  – graf č. 27 a, b).

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.

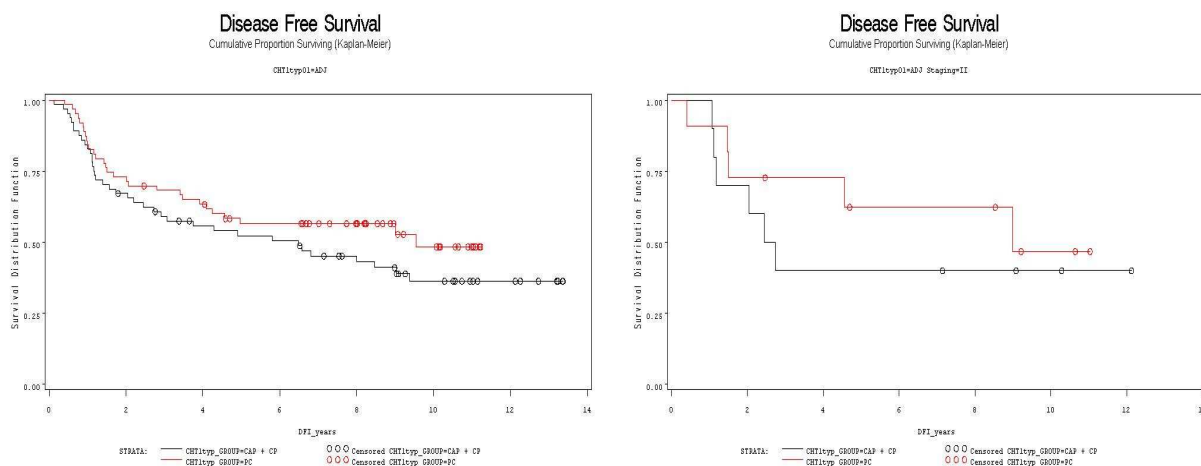
## Chemoterapie a použitý režim



Graf č.28: přežití bez známek onemocnění u primární chemoterapií léčených vs. neléčených pacientek

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 iniciaální 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).

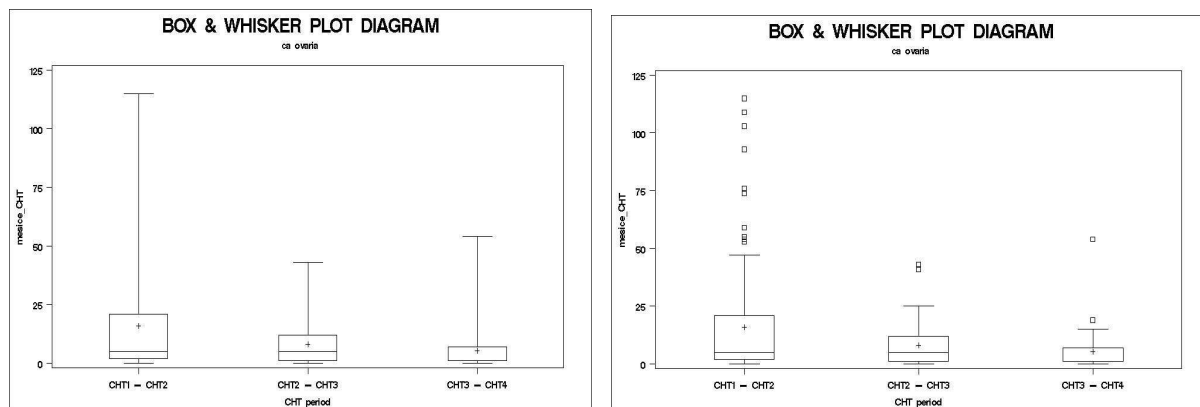
Navíc rozdíly mezi skupinami nebyly statisticky signifikantní (pro proměnnou chemoterapie ano či ne bylo HR 1,51; 95% CI 0,873-2,612; p= 0,1403). To by nasvědčovalo skutečnosti, že tuto léčbu nelze přinejmenším označit za kurativní, maximálně již v adjuvanci jako metodu paliativní, kterou je ve všech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



Graf č. 29 a, b: přežití bez známek onemocnění v závislosti na režimu chemoterapie použitým v adjuvantní primární léčbě ovariálního karcinomu (CAP – Cyklofosfamid+Doxorubicin+platinový derivát, CP – Cyklofosfamid+platinový derivát vs. PC – Paclitaxel+Carboplatina). Vpravo též závislost podle stádia onemocnění, zde st.II. (u ostatních obdobná, ale s menšími rozdíly)

V našem souboru jsme rovněž specifikovali režim použitý v kurativní, resp. adjuvantní léčbě. Jako schéma první volby je uváděna kombinace paclitaxelu a carboplatiny (PC), která postupně nahrazuje dříve užívané režimy rovněž na bázi platinového derivátu, nejčastěji CAP (cyklofosfamid-doxorubicin-cisplatina) nebo jen CP (cyklofosfamid + cisplatina). Použité kombinace cytostatik jsme zjistili i v dalších liniích léčby, kde byla často použita opět kombinovaná chemoterapie, ale asi v polovině případů ve II. linii a v naprosté většině v linii III. a IV. jsme indikovali již jen monoterapii v podobě různých cytostatik.

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), rozdíly nebyly statisticky signifikantní (HR 1,379 ve prospěch režimu s paclitaxelem; 95% CI 0,850-2,237;  $p=0,1928$  – graf č.29 a). Z pohledu statistiky tedy nebyl zjištěn rozdíl v účinnosti těchto kombinací ve smyslu významnějšího prodloužení DFS. Nevýznamné rozdíly byly i při porovnání těchto kombinací napříč jednotlivými stádii onemocnění (graf č.29 b), 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).



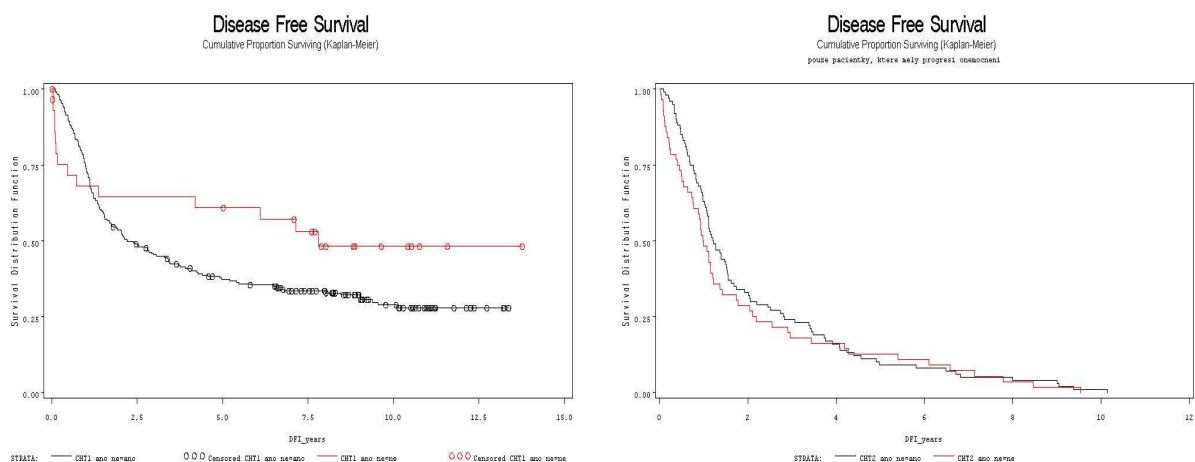
Graf č.30 a, b: zobrazující délku podávání CH1, CH2 a CH3 a postupné zkracování mediánu doby do relapsu či progresse onemocnění

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 CH2, CH2 a CH3, resp. CH3 a CH4 dosahoval 16, 8 resp. jen 5 měsíců a mediány byly 5 (0 - 115) měsíců, 5 (0 – 43) měsíců, resp. 1 (0 - 7) měsíc.

Závisí ovšem i na typu podané léčby, kdy v případě adjuvance byl medián doby do další řady chemoterapie 21 měsíců, v neadjuvantním podání 2 měsíce a u paliativní léčby 3 měsíce (vše statisticky významné,  $p < 0,0001$ ), stejně jako na dosažené léčebné odpovědi: u kompletních remisí tak dosahuje 16 měsíců, zatímco u parciálních jen 2 měsíců a při dosažení stabilizace nebo progresi onemocnění pouhý jeden měsíc, vše opět s velkou statistickou významností s  $p < 0,0001$ . Je tedy jasné, že nejde-li o aplikaci adjuvantní a s dosaženou kompletní regresí nádorového onemocnění, navazují další řady již jen paliativní léčby velice rychle za sebou, resp. chemoterapie nižší řady přechází rovnou do vyšší linie léčby. Většina autorů tak správně relaps karcinomu ovaria označuje jako chronické onemocnění, bohužel bez větší perspektivy dosažení dlouhodobého efektu další léčby. Význam v tomto smyslu neprokázala ani chemoterapie konsolidační, vakcinační nebo jiné postupy.

Snižující se účinnost byla zmíněna výše a je doložena narůstajícím počtem progresí nebo stabilizací a snižováním frekvence kompletních a parciálních remisí.

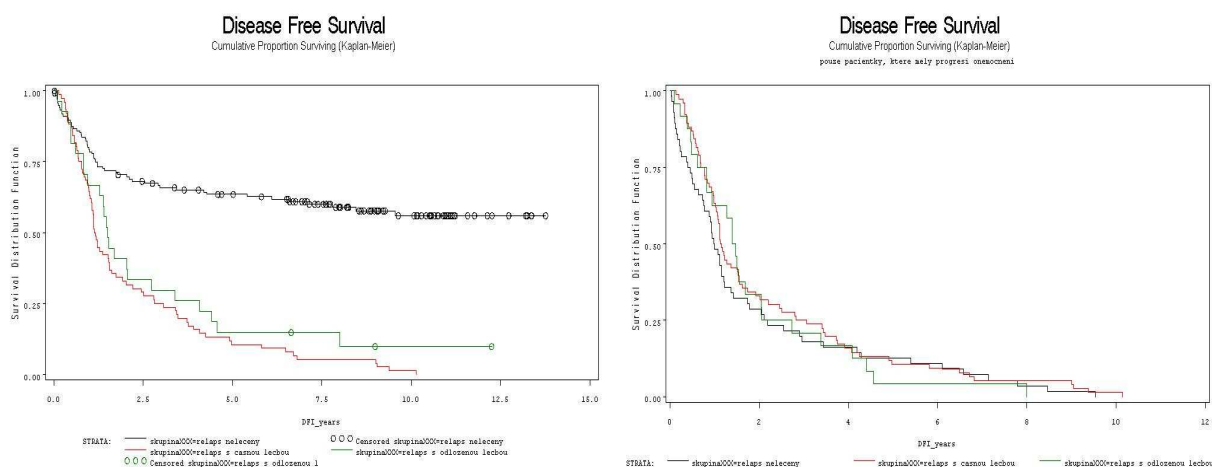
## Léčba relapsu onemocnění



Graf č. 31 a, b: přežití bez známek onemocnění ve skupině léčených pro relaps onemocnění vs. neléčených (vlevo). Vpravo graf zobrazující význam časně nebo odložené chemoterapie vs. ponechání bez léčby pro DFS po zjištění relapsu ovariálního karcinomu (CHT2 ano vs. ne).

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 poškození a z něj vycházejících závažných symptomů (nutné drenáže ascitu či fluidothoraxu, ileosní stavy, hepatorenální selhávání apod.), které již k jakékoliv terapii únosné nejsou.

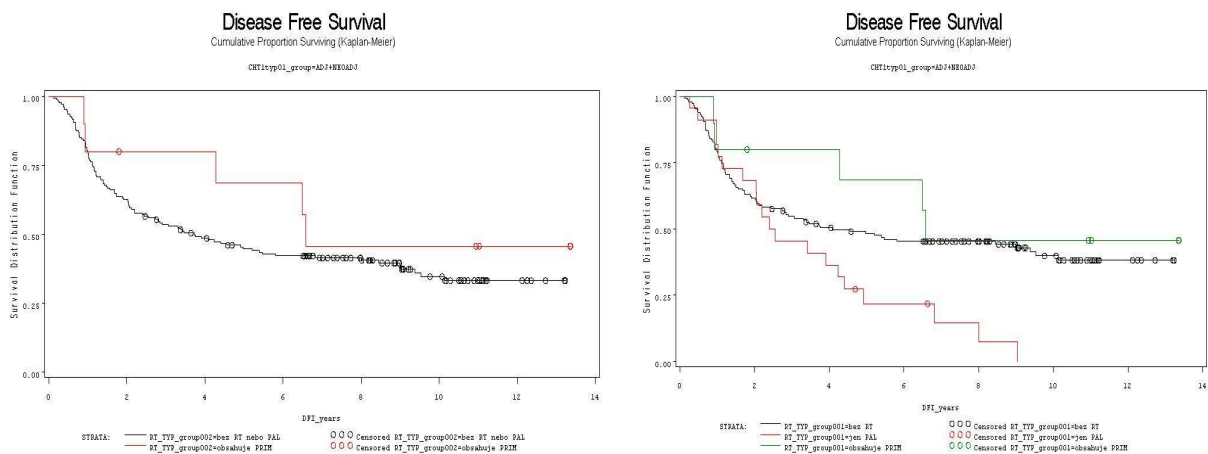
Tím vznikají rozdíly v DFS, které graficky vyjadřuje uvedený graf č.31 a, b. Ve skutečnosti však ani přežití nemocných léčených cytostatiky není dlouhé, intervaly mezi jednotlivými liniemi paliativní chemoterapie se zkracují, resp. víceméně na sebe již vzájemně navazují, protože pacientky začnou většinou progredovat již v průběhu léčby.



Graf č.32 a, b: DFS ve skupině neléčených vs. s časnou vs. odloženou léčbou druhé řady (vlevo) a totéž v případě progresu (vpravo)

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 časné a 1,42 roku u léčby odložené,  $p=0,5997$  – graf č.32 a, b) 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



Graf č.33 a, b: přežití bez známek onemocnění podle zařazení nebo vynechání radioterapie v primární léčbě po adjuvantní nebo neoadjuvantní chemoterapii (vlevo) a rozdíly mezi radioterapií v primární (PRIM) vs. paliativní (PAL) terapii karcinomu ovaria

Velmi zajímavou otázkou je problematika kompletního převzetí léčby karcinomu ovaria systémovou chemoterapií, přičemž v minulosti byla do algoritmu mnohem častěji zařazována také radioterapie. V našem souboru jsme rovněž aktivně zaznamenali, zda pacientka v určité fázi onemocnění tuto léčebnou modalitu absolvovala, či nikoliv. Nemocné léčené radioterapií je možné rozdělit do 2 skupin – v první byly pacientky, které ozáření absolvovaly ještě v rámci primární léčby, ve druhé pak skupina léčená pouze paliativně, např. pro metastázy nebo recidivu nádoru v pánvi, mediastinu nebo jinde.

Mezi oběma skupinami jsou obrovské rozdíly, zatímco v prvním případě je cílem léčby dosažení kompletní remise onemocnění a dobrého přežití, event. vyléčení, u nemocných léčených pouze paliativně bylo cílem zmírnění bolestí, krvácení či úlevy od dalších symptomů bez větší šance na prodloužení přežití, spíše ve smyslu zlepšení kvality života.

Tato početná skupina tak kompromituje výsledky dosahované radioterapií, pokud bychom stratifikovali užití ozáření pouze v podobě ano vs. ne. V tomto smyslu by HR činilo

1,19 a  $p = 0,3167$  a rozdíly mezi RT léčenými a neléčenými pacientkami by byly statisticky nevýznamné.

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 (graf č. 33 a, b).

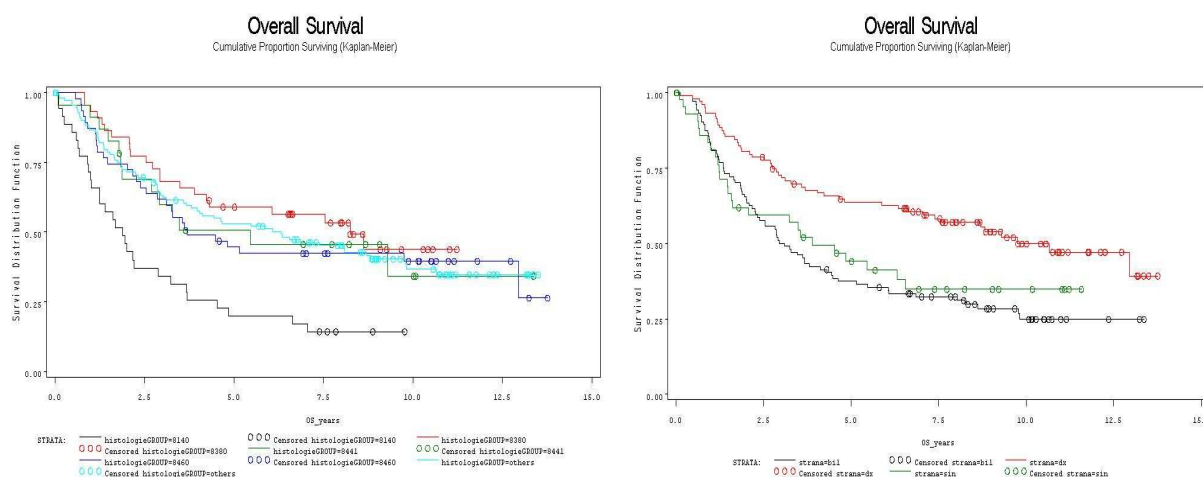
### **7.4.3. OS**

Rovněž hodnocení celkového přežití (OS) bylo provedeno stejným způsobem a na stejném souboru nemocných, tedy po odstranění z analýzy pacientek, jejichž údaje by mohly nějakým způsobem ovlivnit sledované výsledky (s jiným typem nádorového onemocnění nebo operovaných dříve, než bylo sledované období). 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



Graf č.34 a, b: celkové přežití v závislosti na histologickém typu nádoru (vlevo) a stranovém postižení (vpravo)

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 serózní papilární cystadenokarcinom v 19% případů - kod 8460, endometrioidní adenokarcinom v 18% (kod 8380), adenokarcinom ve 14% (kod 8140) a serózní cystadenokarcinom v necelých 10% případů (kod 8441).

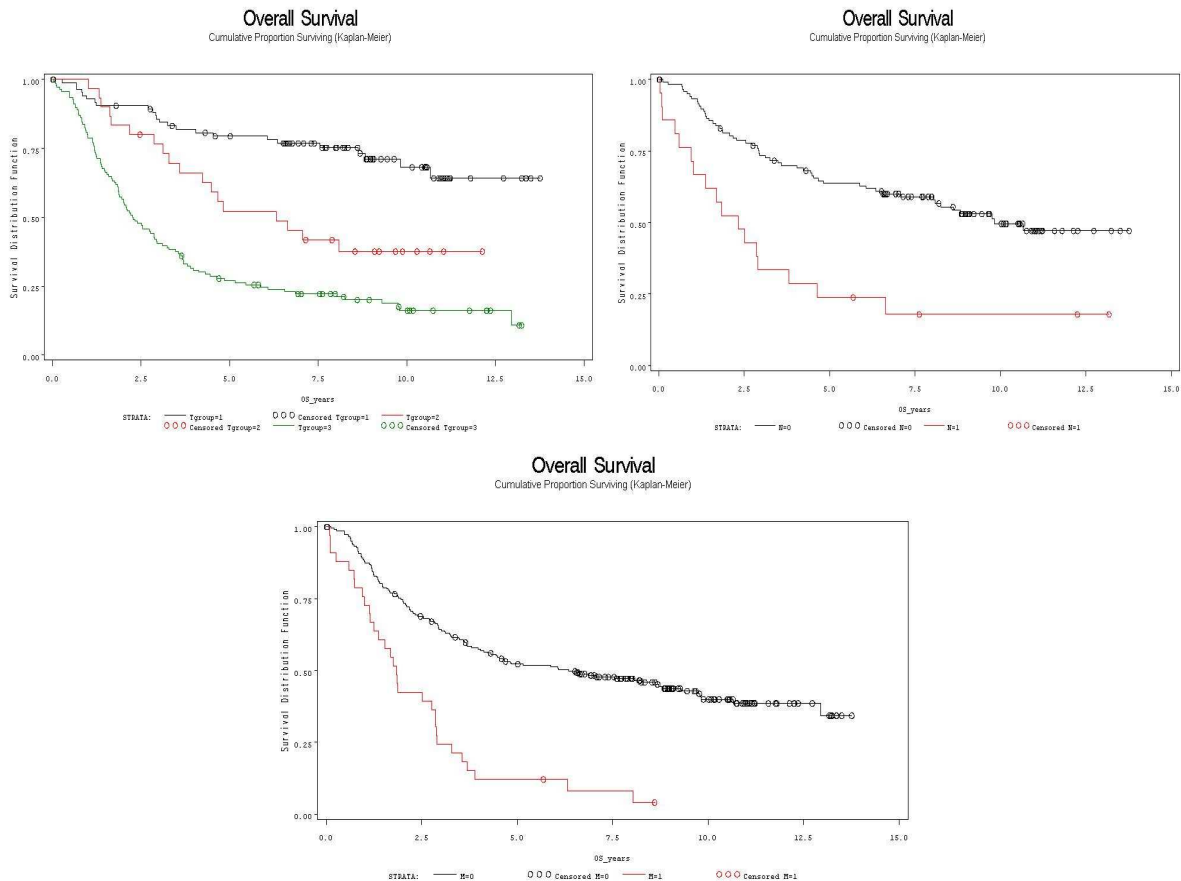
Rozdíly v riziku úmrtí na nádor se **podle histologického typu nádory statisticky významně lišily** při  $p = 0,0002$  dle log-rank testu. Mediány OS činily podle uvedených skupin ve stejném pořadí 3,69 roku, 8,25 roku, 1,89 roku a 5,46 roku, resp. 6,31 roku ve skupině s ostatními histologickými typy (graf č.34 a)

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 ovariálním karcinom 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 (graf č.34 b).

Pokud bychom pro potvrzení tohoto zjištění prohodili proměnné, dojdeme skutečně k témuž závěru – pacientky, které nemají postižené pravostranné ovarium, mají více než 1,9x

vyšší riziko úmrtí na nádor, než pacientky s pravostranným karcinomem (HR 1,93; 95% CI 1,37-2,72;  $p= 0,0002$ ). Pacientky s levostranným nádorem mají riziko úmrtí 1,3x vyšší a s nádory oboustrannými 1,7x vyšší, než ostatní ženy v souboru.

## TNM klasifikace



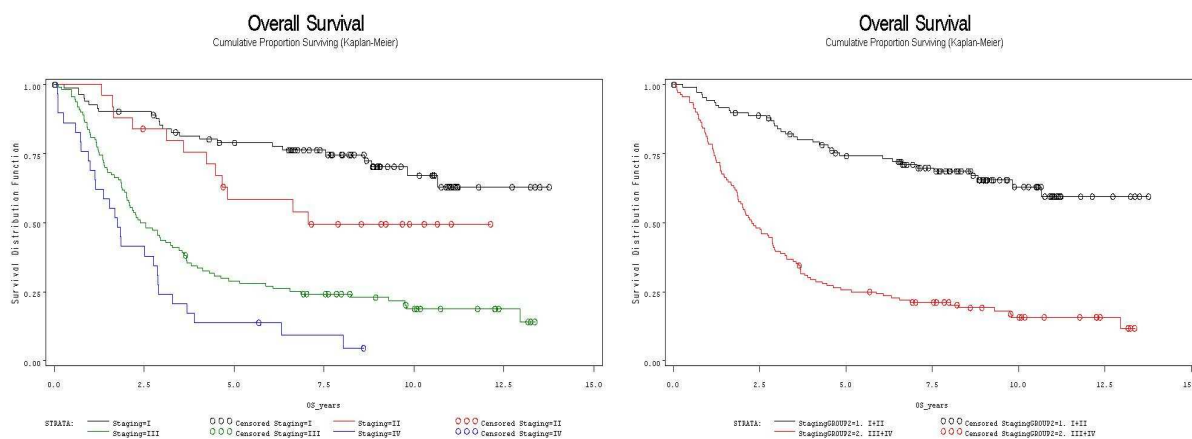
Graf č.35 a, b, c: celkové přežití podle klasifikace T (vlevo), N (vpravo) a M (dole)

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 velké, 2,32 roku vs. 9,81 roku u N0.

Porovnání OS patientek 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

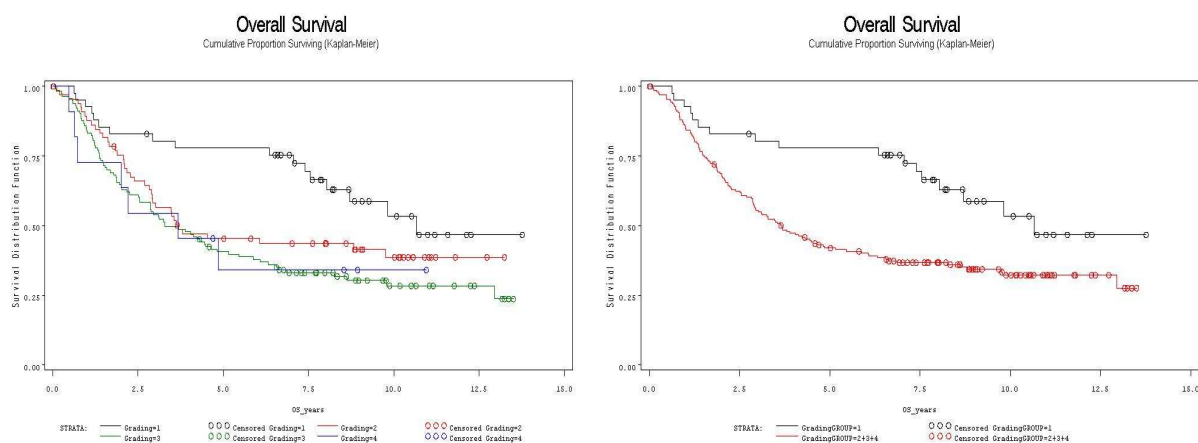


Graf č.36 a, b: celkové přežití v závislosti na stádiu onemocnění v době záchytu (vlevo) a porovnání u stádií I. + II. vs. stádií III. + IV. (vpravo). Podobné rozdíly jsou i při srovnání stádií I. vs. II., III. a IV. nebo I., II. a III. vs. IV. – pozn. autora

Ve stádiích I., II., III. a IV. bylo v našem souboru zachyceno 84, 25, 110 a 29 nemocných. U 15 patientek 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. Patientky 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 patientky **ve vyšších stádiích mají proti stádiu I. 4,2x vyšší riziko úmrtí** (HR 4,22; 95% CI 2,72-6,547;  $p < 0,0001$  – graf č.36 a, b). 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 stádii 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  $p < 0,0001$ .

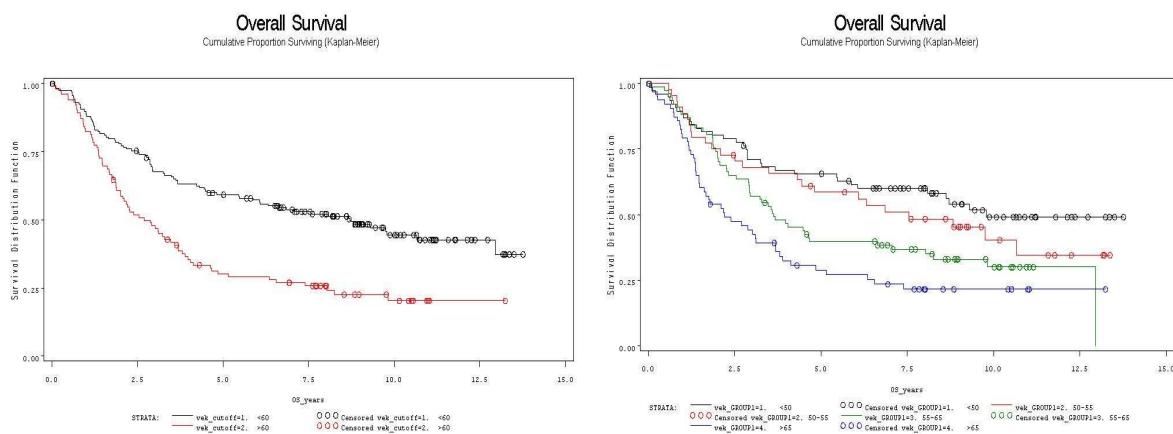
## Nádorový grade



Graf č.37 a, b: celkové přežití v závislosti na gradingu primárního tumoru (vlevo) a porovnání G1 vs. G2, 3 a 4 (vpravo)

42 nemocných mělo nádor G1, u 66 byl přítomen stupeň diferenciace 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;  $p = 0,0039$  – graf č.37 a, b).

## Závislost na věku



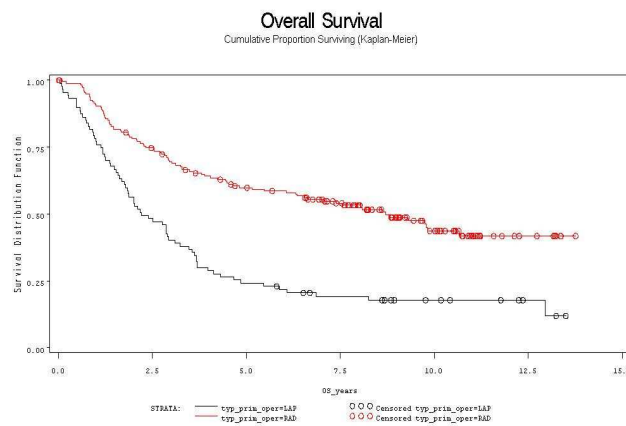
Graf č. 38 a, b: celkového přežití v závislosti na proměnné věku: nad vs. pod 60 let (vlevo) a v jednotlivých kvartilech (vpravo)

Statistická deskripce rozdělující nemocné na základě věku proběhla stejným způsobem, jako v případě DFS, tedy pomocí rozdělení až na jednotlivé decily za účelem nalezení optimálního cut-off.

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), jak ukazují uvedené grafy 38 a, b.

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

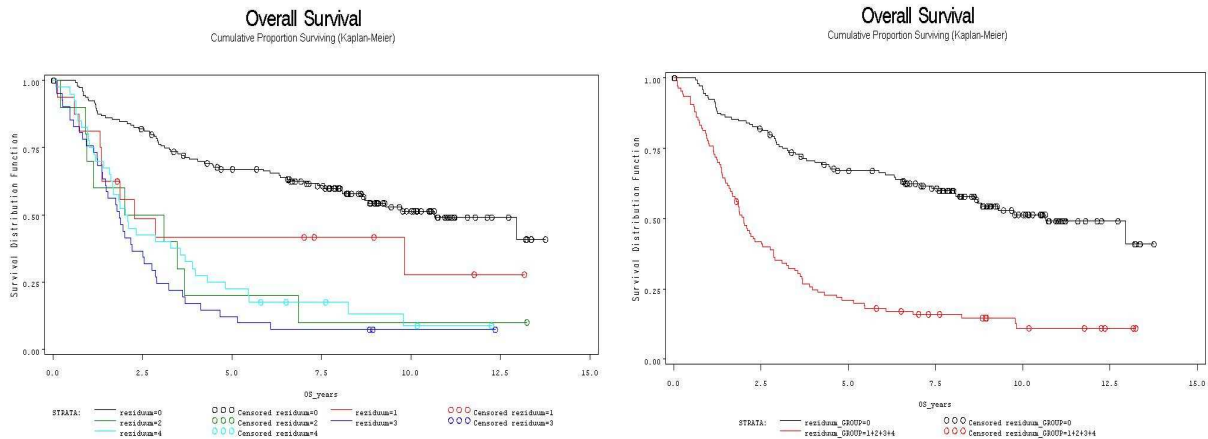


Graf č. 39: celkové přežití podle typu provedené operace: radikální (RAD) vs. ostatní výkony (LAP)

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;  $p < 0,0001$  – graf č. 39).

## Pooperační reziduum

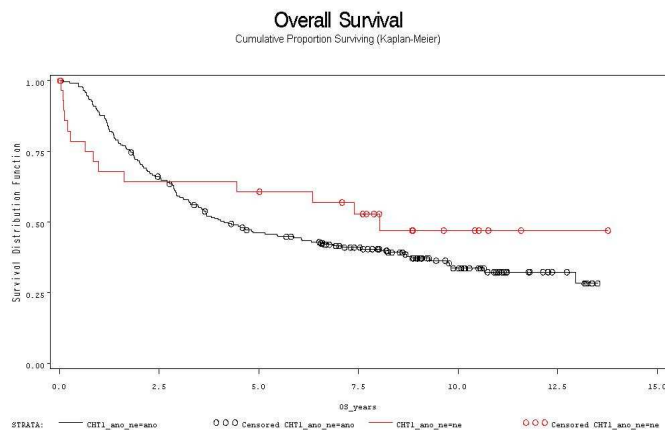


Graf č. 40 a, b: celkové přežití podle velikosti pooperačního rezidua (vlevo) a kumulativně reziduum žádné vs. jakékoliv jiné (vpravo)

O významu velikosti pooperačního rezidua na prognózu onemocnění existuje jen málo pochybností, tento faktor hraje jednu z nejdůležitějších rolí. I pro OS, stejně jako tomu bylo při hodnocení DFS, podle našich zjištění existuje prakticky jediné statisticky významné rozdělení, a to na skupinu bez rezidua a skupinu s reziduem jakéhokoliv rozsahu.

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).

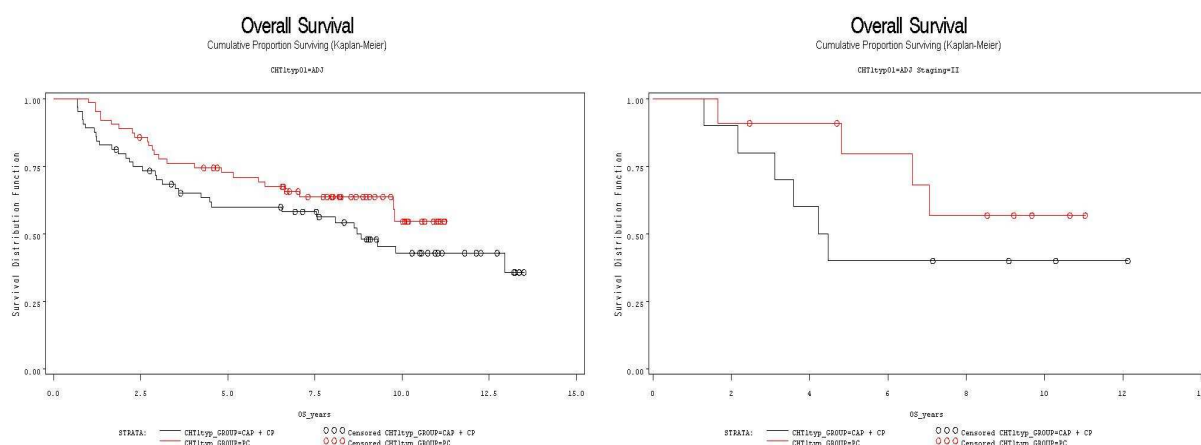
## Chemoterapie a její režim



Graf č. 41: závislost OS na podání vs. nepodání chemoterapie v primární léčbě

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 – graf č.41).

Zdá se tedy, jakoby chemoterapie pro celkové přežití nemocných neznamenal 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.



Graf č.42 a, b: celkové přežití v závislosti na režimu chemoterapie použitým v adjuvantní primární léčbě ovariálního karcinomu (CAP – Cyklofosfamid+Doxorubicin+platinový derivát, CP – Cyklofosfamid+platinový derivát vs. PC – Paclitaxel+Carboplatina). Vpravo též závislost podle stádia onemocnění, zde st.II. (u ostatních obdobná, ale s menšími rozdíly)

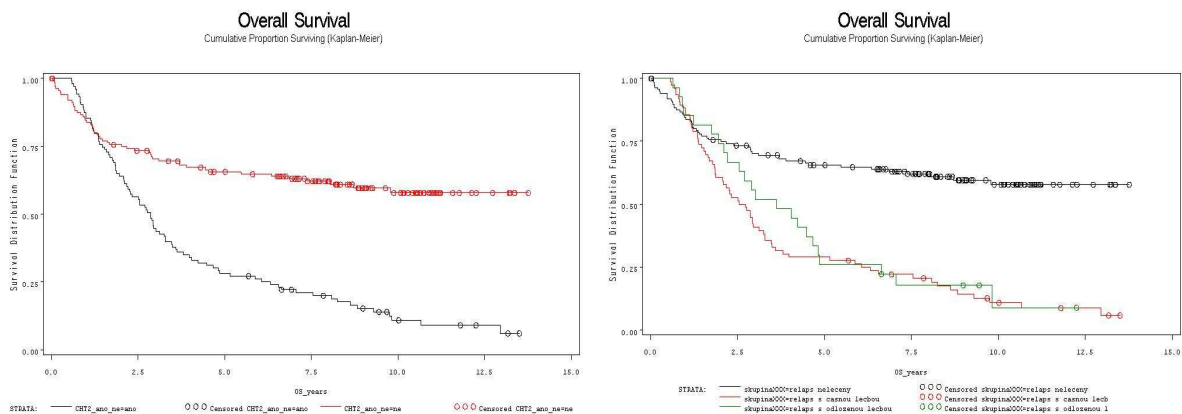
Rovněž jsme provedli vyhodnocení nejčastěji používaných režimů v primární léčbě, tedy kombinace platinového derivátu s nebo bez doxorubicinu a režimu paclitaxel + carboplatina, v současnosti doporučovaného jako léčebný standard. Nepodařilo se ani v rámci analýzy OS prokázat signifikantní rozdíl mezi 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 – graf č.42 a, b).

Podobné rozdíly, tedy statisticky nesignifikantní, byly zjištěny i napříč souborem při rozdělení pacientek podle jednotlivých stádií onemocnění. Největší se objevily v poměrně



malé skupině pacientek ve II.stádiu onemocnění, kde byl rovněž pozorován jen trend ke 2,1x snížení rizika úmrtí a prodloužení přežití v případě léčby kombinací PC (HR 2,121; 95% CI 0,595 – 7,565), ovšem při nesignifikantní hodnotě  $p=0,1532$ . Nelze tedy potvrdit, že v tomto parametru by měl některý ze základních režimů výraznější superioritu.

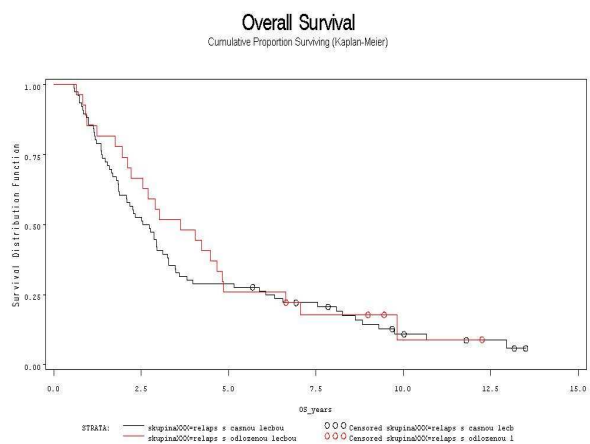
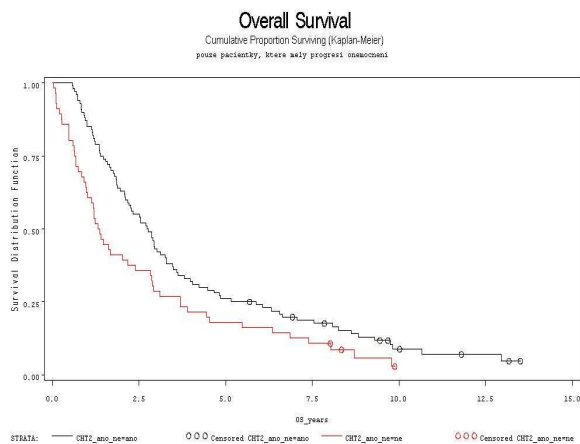
## Léčba relapsu onemocnění



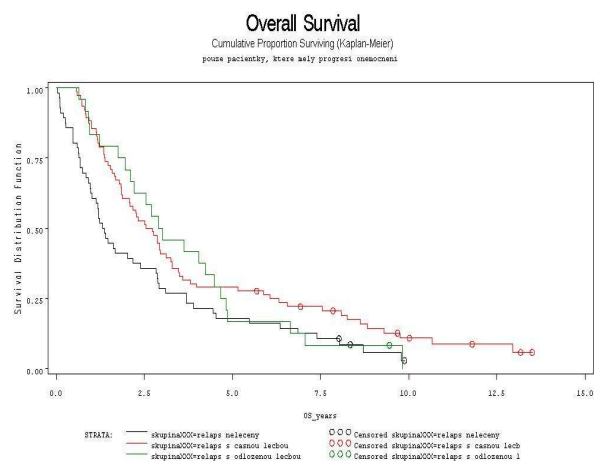
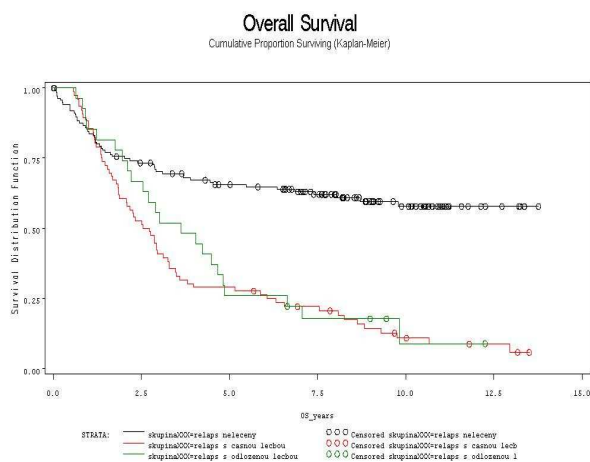
Graf č. 43 a, b: celkové přežití ve skupině léčených pro relaps onemocnění vs. neléčených (vlevo). Vpravo graf zobrazující význam časné vs. odložené chemoterapie po zjištění relapsu ovariálního karcinomu.

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 (graf č.43 a, b). 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.





Graf č.44 a, b: celkové přežití ve skupině s progresí onemocnění léčené (časnou nebo odloženou CHT2) vs. neléčené CHT druhé řady (vlevo) a graf vyjádření celkového přežití v léčené skupině s terapií časnou vs. odloženou (vpravo)



Graf č. 45 a, b: celkové přežití (vlevo), graf celkového přežití ve skupině pacientek s progresí onemocnění bez léčby, s léčbou časnou a odloženou (vpravo)

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 –

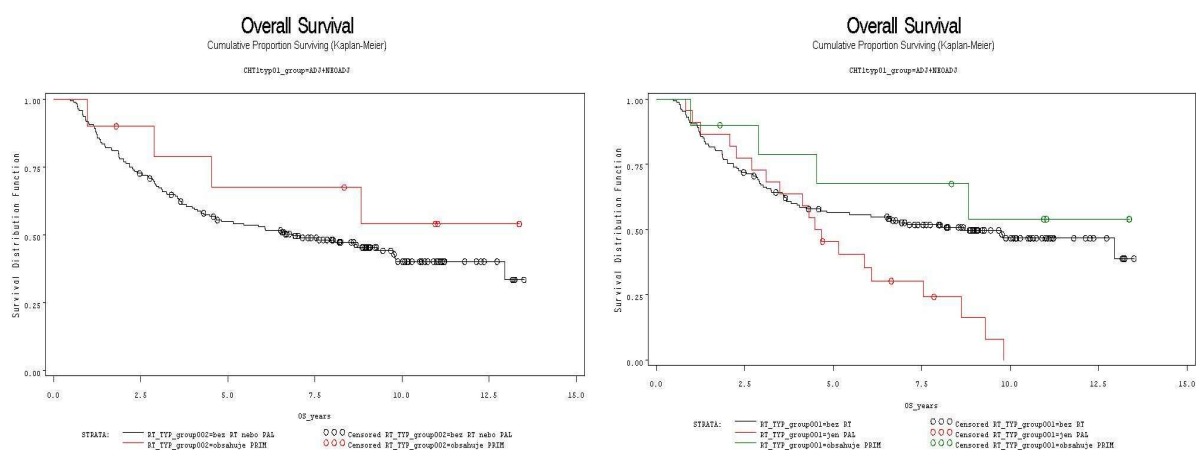
nemá pro prognozu onemocnění žádný vliv. Medián OS činil u časně léčených 2,64 roku (1,88 – 3,26) a v rameni s odloženou terapií 3,62 roku (2,21 – 4,81). Přes statistickou nevýznamnost tedy byl naznačen spíše trend ve prospěch druhé skupiny, na event. samostatné zvyšování hodnot nádorových markerů tedy 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 ( $p = 0,0097$  – graf č. 44 a 45 a, b).

Nejlepší prognozu 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 prognozy pacientek s relapsem ovariálního karcinomu.

## Zařazení radioterapie do léčebného algoritmu



Graf č. 46 a, b: celkového přežití podle zařazení nebo vynechání radioterapie v primární léčbě po adjuvantní nebo neoadjuvantní chemoterapii (vlevo) a rozdíly mezi radioterapií v primární (PRIM) vs. paliativní (PAL) terapii karcinomu ovaria

Pouze 59 pacientek z celkového počtu 263 absolvovalo v průběhu svého onemocnění nějakou formu radioterapie. Ve většině z těchto případů se jednalo pouze o léčbu paliativní (PAL) s cílem ovlivnění symptomů provázejících relaps nebo progresi onemocnění. Do této skupiny tedy jsou zařazeny nemocné s nejhorsími vyhlídkami do budoucnosti – většinou silně předlžené, s další nebo trvalou progresí přes opakovaně měněné režimy paliativní chemoterapie a ve stavu neumožňujícím zvažovat ani jakékoliv řešení chirurgické. Mají tedy nejhorsí prognózu a jak je patrné z grafu, jejich celkové přežití je velmi limitované, což dokládá statisticky významná hodnota  $p = 0,0296$  proti ostatním nemocným bez RT nebo s touto léčbou primární.

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-Meierova 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.

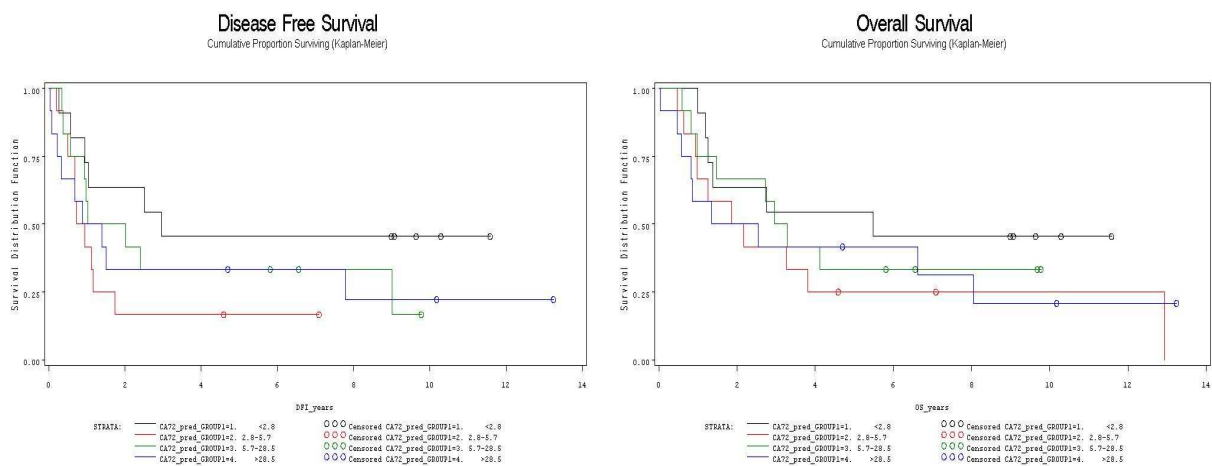
Nádorové markery byly odebírány a hodnoceny především předoperačně, tedy v rozmezí maximálně 90 dnů před operačním výkonem až do dne operačního řešení. Pokud bylo v tomto časovém intervalu k dispozici větší množství hodnot, brali jsme v úvahu výsledek nejbližší k datu chirurgického zákroku. Analýza v 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, progresu 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 progresse 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.

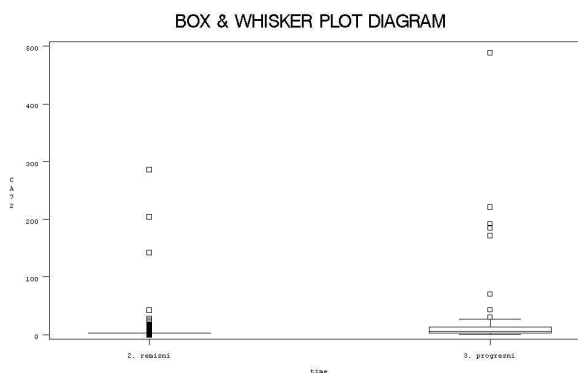
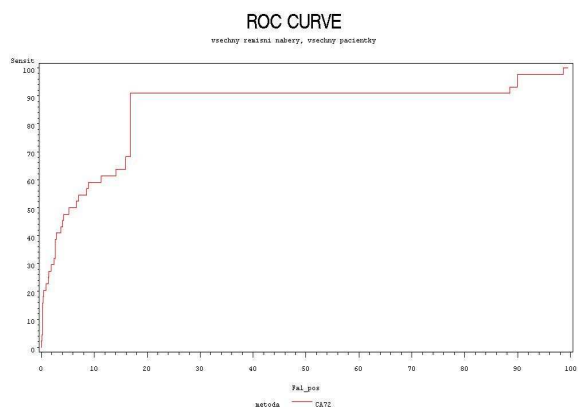
Řada markerů pocházela z jiných pracovišť a jejich spektrum se mezi jednotlivými pacientkami dosti lišilo. Na tomto základě nebylo možno hodnotit např. význam TPS, která byla známa jen u 4 nemocných (její medián činil 44,5, rozmezí 19,0 – 302,0), TK zaznamenané jen v 19 případech (s mediánem 8,9 a rozmezím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



Graf č. 47 a, b: závislost DFS (vlevo) a OS (vpravo) podle jednotlivých kvartilů hodnoty nádorového markeru CA72-4

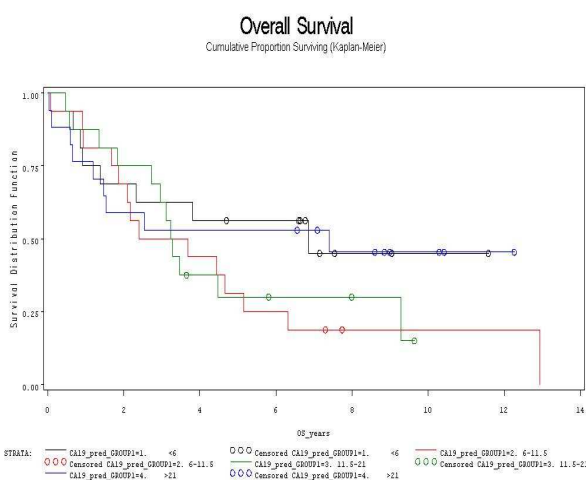
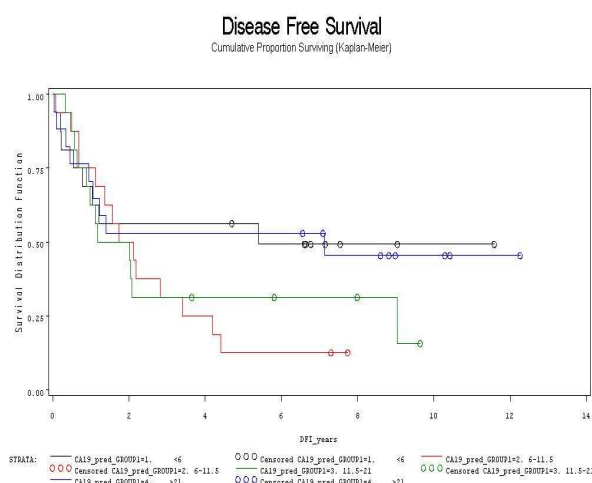
Marker CA72-4 byl předoperačně znám u 47 žen s ovariálním karcinomem (medián 5,7 s maximální hodnotou 947,1 IU/ml), ovšem i přes rozdělení do širokého rozmezí hodnot s kvartilů v hodnotách do 2,8, 2,8 – 5,7, 5,7 – 28,5 a nad 28,5 IU/ml se křivky DFS ani OS (graf č. 47 a, b) mezi těmito skupinami nelišily 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.



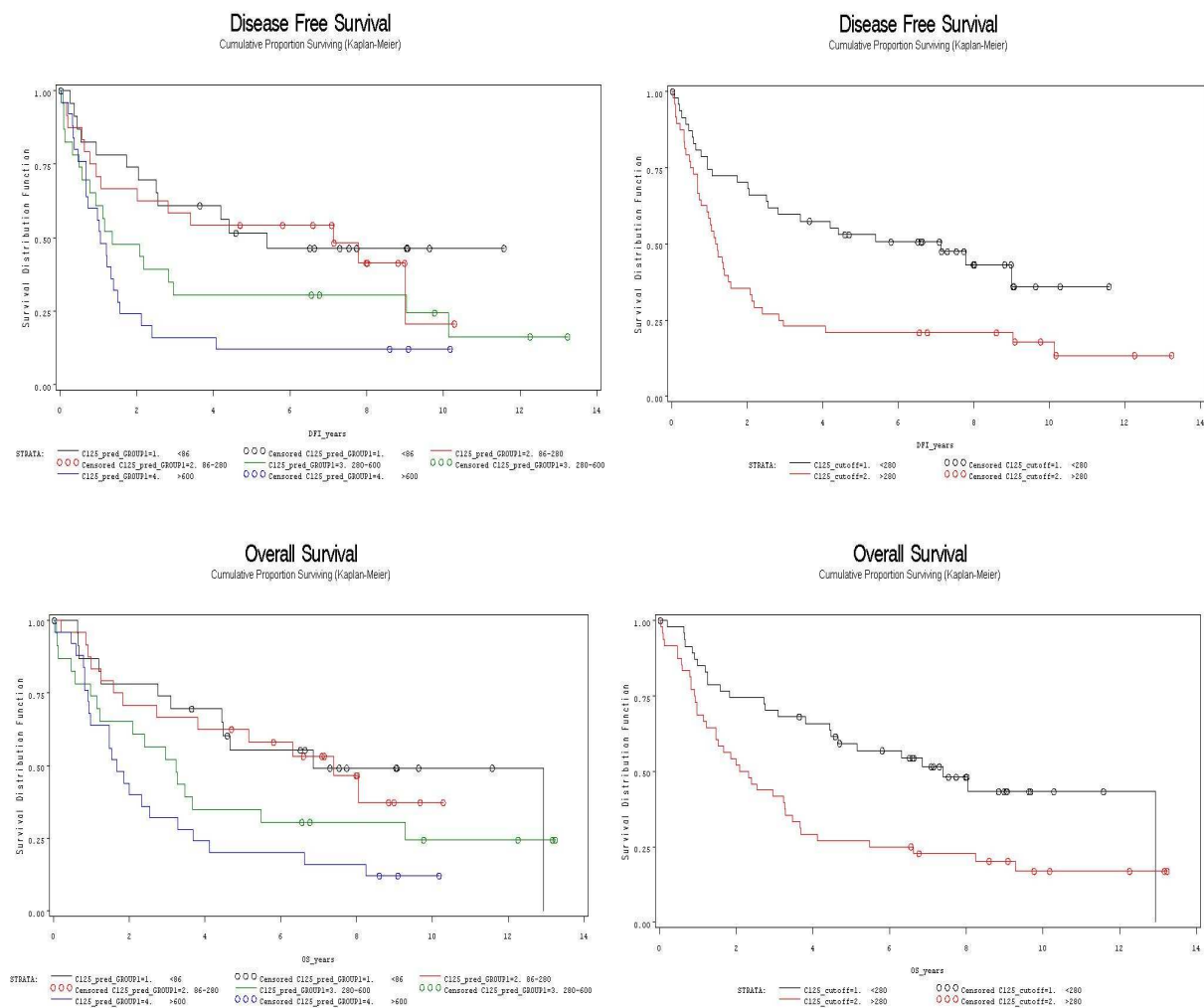
Graf č. 48 a, b): ROC křivka remisních hodnot CA72-4 podle posledního výsledku: větší plocha pod křivkou (AUC = 0,767) znamená větší diskriminační schopnost markeru odlišit hodnotu remisní od progresní (vlevo). Vpravo box plot zobrazení těchto rozdílů u skupiny pacientek se známou hodnotou remisní i progresní (jedno- i oboustranný srovnávací Wilcoxonův test s  $p < 0,0001$ ).

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 kriteria splňovala pouze jediná nemocná (graf č.48 a, b).



Graf č.49 a, b): závislost DFS (vlevo) a OS (vpravo) podle jednotlivých kvartilů hodnoty nádorového markeru CA19-9

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 – graf č. 49 a, b) 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.



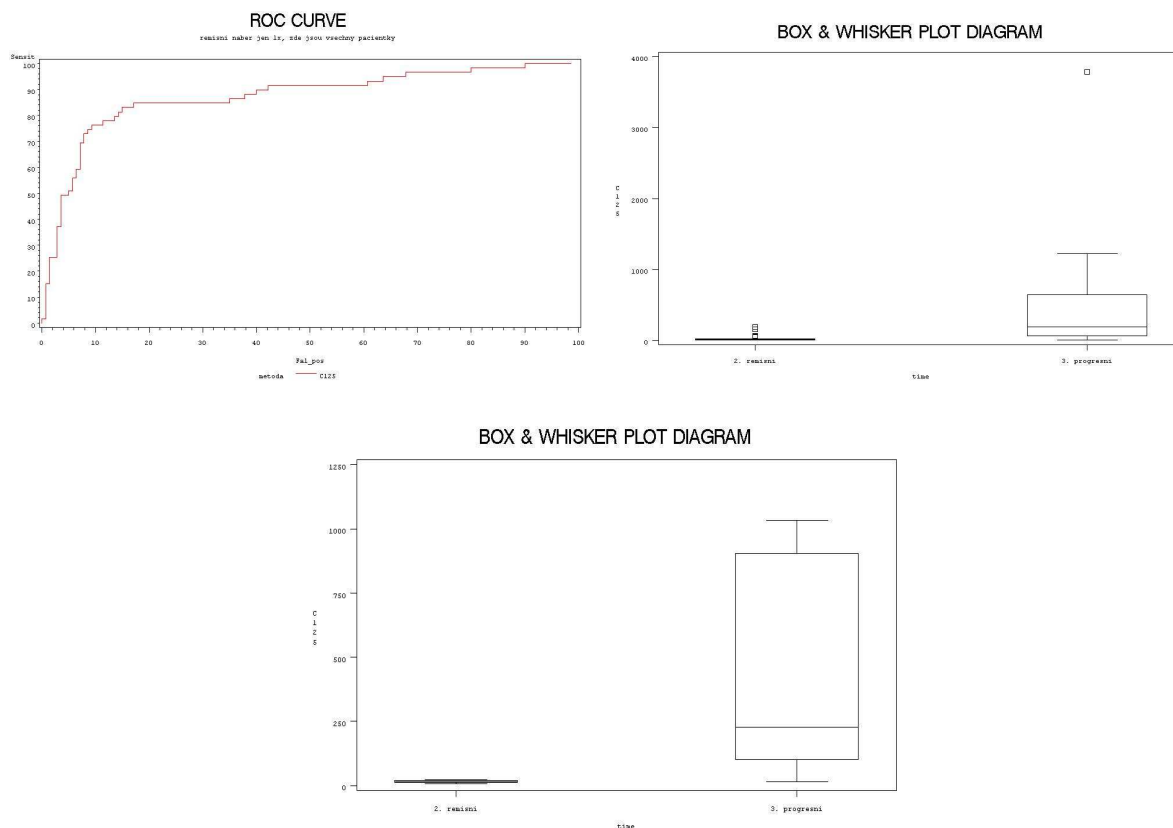
Graf č. 50 a, b, c, d: závislosti DFS (nahore) a OS (dole) podle jednotlivých kvartilů hodnoty nádorového markeru CA125 (vlevo) a po nalezení optimální hodnoty cut-off pod a nad 280 (vpravo)

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 – graf 50 a-d).

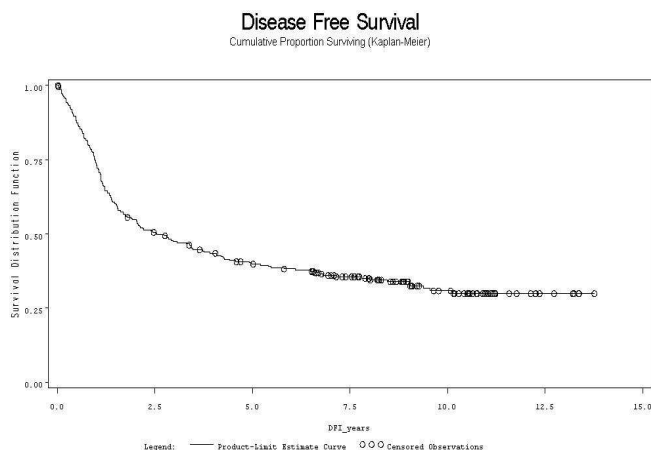


Graf č. 51 a, b, c: ROC křivka remisních hodnot CA125 podle posledního výsledku: větší plocha pod křivkou ( $AUC = 0,867$ ) znamená větší diskriminační schopnost markeru odlišit hodnotu remisní od progresní (vlevo). Vpravo box plot zobrazení těchto rozdílů u skupiny pacientek se známou hodnotou remisní i progresní (oboustranná srovnávací Wilcoxonův test s  $p < 0,0001$ ). Dole stejný graf pro skupinu nemocných, jejichž předoperační CA125  $> 28$ , kdy jsou rozdíly největší.



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 (graf č. 51 a, b, c).

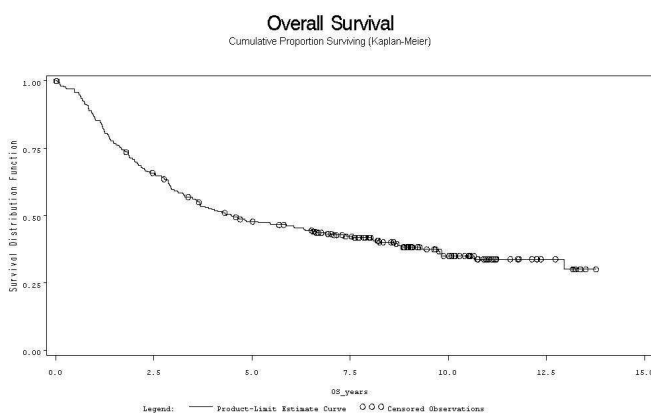
## 8. Výsledky



Graf č. 52: celkové DFS

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 (graf č. 52) v celém souboru dosáhl hodnoty 2,55 roku (95% CI 1,74-3,75).



Graf č. 53: celkové OS

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 – graf č. 53), 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. Jednou z odpovědí na položené otázky je tedy potvrzení skutečnosti, že význam onkomarkerů ve screeningu je bohužel minimální. V našem souboru se podařilo také prokázat, že i jejich postavení v dalším průběhu onemocnění je postradatelné, neboť i když alespoň částečně pomáhají monitorovat efekt absolvované léčby (pokles po provedeném operačním výkonu nebo v průběhu chemoterapie), nehraje jejich stanovení žádnou roli pro hodnocení bezpříznakového nebo celkového přežití. I při podezření na relaps ovariálního karcinomu na podkladě časného průkazu elevace CA125 s okamžitým zahájením protinádorové léčby se prognóza pacientek neliší od skupiny, u které byla chemoterapie zahájena až při jasném potvrzení recidivy tumoru gynekologickým nebo grafickým vyšetřením či při s ním související symptomatologií. Z toho tedy plyne, že jsme potvrdili závěry prezentované na konferencích věnovaných gynekologické problematice, včetně ASCO 2009, podle kterých je časné nebo odložené zahájení paliativní léčby spojeno se zcela shodným přežitím a určení markerů tedy ve spojení s dřívější chemoterapií nemají pro pacientky význam. To se projevuje i v aktuálně probíhajících studiích u ovariálních karcinomů, které od monitorace nádorových markerů postupně upouštějí, protože se nezdá být pro nemocné přínosem.

Víceméně jedinou situací, kde lze onkomarkery využít, je jejich pomoc k zařazení do lepší nebo horší prognostické skupiny podle výše předoperační hodnoty. U zvýšení nad uvedenou cut-off jsou vyhlídky na dlouhodobé přežití bez známek onemocnění nebo celkové velmi špatné. Kromě této primární diagnostiky však není se stanovováním markerů spojen žádný další přínos. Svůj vliv má samozřejmě i vlastní závažnost tohoto onemocnění, kdy se intervaly mezi jednotlivými liniemi paliativní chemoterapie velmi zkracují a později přecházejí vlivem progresse nádoru přímo jedna v druhou, takže zjišťování nádorových markerů dokonce postrádá smysl.

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. Jak bylo uvedeno, protektivnímu efektu u pravostranných tumorů může napomáhat jejich uložení v blízkosti apendixu, kdy vzniklé i mírné bolesti v této lokalizaci vedou k vyšetření a často i brzkému operačnímu řešení, díky němuž mohou být takto postižené nemocné zachyceny ve stádiu časnějším.

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. Tuto část bychom tedy mohli uzavřít konstatováním, že v terapii tohoto onemocnění vlastně žádný standard neexistuje a lze použít jakoukoliv mono- či polychemoterapii založené na platinovém derivátu.

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. Z tohoto důvodu se pokusíme v blízké budoucnosti o retrogradní rozšíření souboru a zařazení většího počtu pacientek, které primární radioterapii absolvovaly, do hodnoceného souboru, neboť lze očekávat zvýšení statistické významnosti rozdílu mezi skupinami. Rovněž na jednání SROBF bylo vysloveno odhodlání pro zahájení studie porovnávající léčbu samostatnou chemoterapií s nebo bez aktinoterapie. Randomizace by byla jednoduchá, ale výsledky možná zcela zásadní pro strategii léčby v blízké budoucnosti, tedy návratu k původním praktikám, jako se tomu již stalo i u jiných nádorových onemocnění.

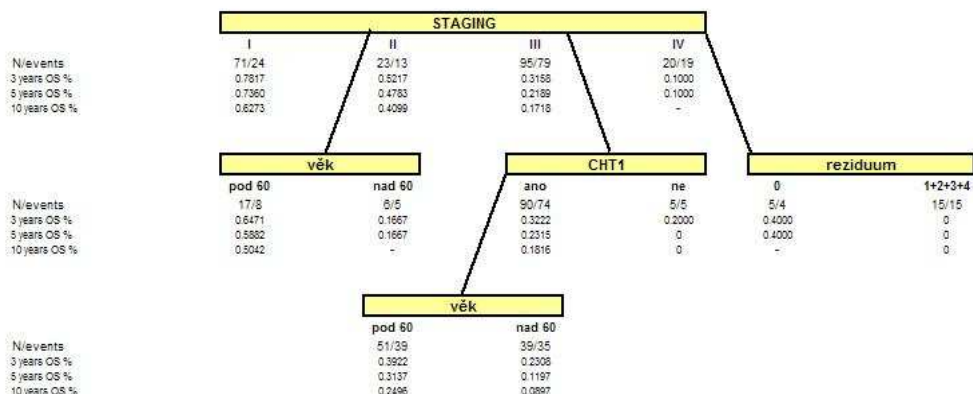
Zajímavé je, že v případě relapsu onemocnění nemocné z další linie chemoterapie neprofitovaly, naopak jejich přežití bylo horší, než u skupiny dále neléčené. Nalezení vysvětlení tohoto jevu nebude jednoduché i s ohledem na heterogenitu souboru, napříč všemi charakteristikami relabujícího tumoru. Rozhodně si však 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. Zřejmě tato metoda představuje pro organismus pacientek takovou zátěž, která vede nepřímo vyčerpáním obranných schopností organismu k rychlejší progresi nádorového onemocnění. Jedná se o další nabourání dosavadních představ o tom, že je tato metoda základem a v rámci strategického rozhodování by zřejmě neměla být natolik preferována.

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:

**model A: s promennou VEK (cut off 60 let)**  
(jen pacientky, kteri maji vsechny z nize uvedenych promennych znamy)

vek : strana\_dv\_vs\_others\_tip\_prim\_oper  
reziduum\_GROUP  
Tgroup M Staging GradingGROUP  
CHT1\_ano\_ne RT\_ano\_ne

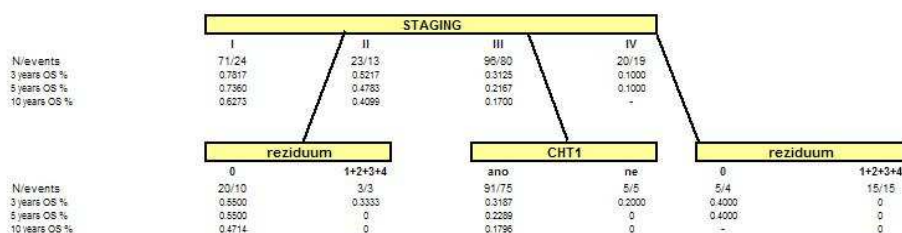


Nejlepšího přežití bez známek onemocnění dosahují pacientky se stádiem onemocnění I. (v 10 letech DFS 63%), pak nemocné ve II. stádiu a zároveň pod 60 let věku, které mají ve stejném období DFS 50%. Nejhorší skupinu představují pacientky se IV. stádiem onemocnění, kde však ještě záleží na reziduu tumoru. 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%.

**model B: bez promenne VEK**

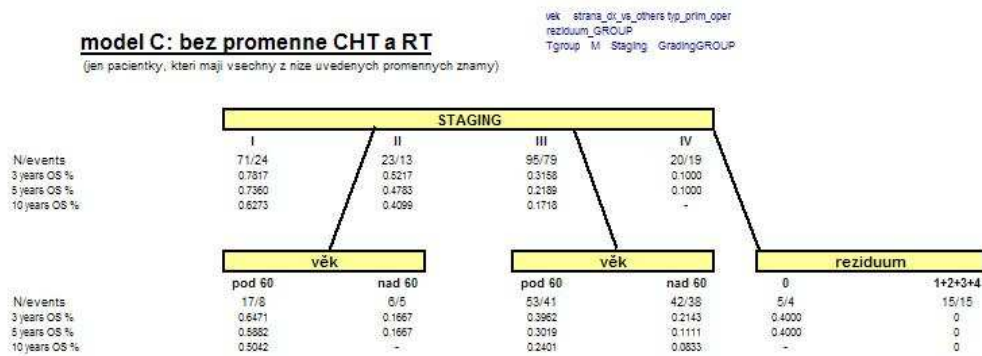
(jen pacientky, kteri maji vsechny z nize uvedenych promennych znamy)

strana\_dv\_vs\_others\_tip\_prim\_oper  
reziduum\_GROUP  
Tgroup M Staging GradingGROUP  
CHT1\_ano\_ne RT\_ano\_ne



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 prognozu 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%.



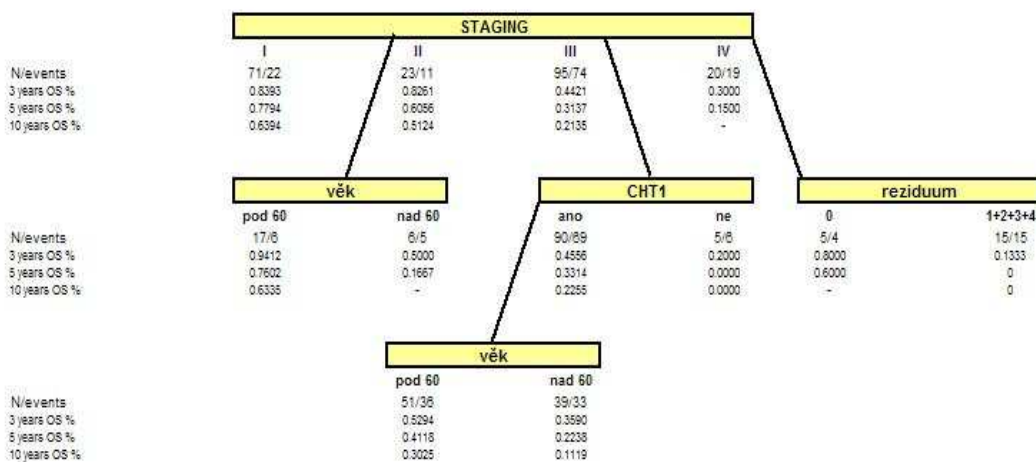
Při snaze o vytvoření regresního stromu s vynecháním proměnné – léčby chemoterapií a radioterapií, lze odvozovat podobnou závislost: stále má na přežití bez známek onemocnění největší vliv v první řadě staging, následuje věk pacientek (u stádií II. nebo III.), resp. u IV. stádia hraje zásadní úlohu reziduum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

OS:

### model A: s promennou VEK (cut off 60 let)

(jen pacientky, kteri maji vsechny z nize uvedenych promennych znamy)

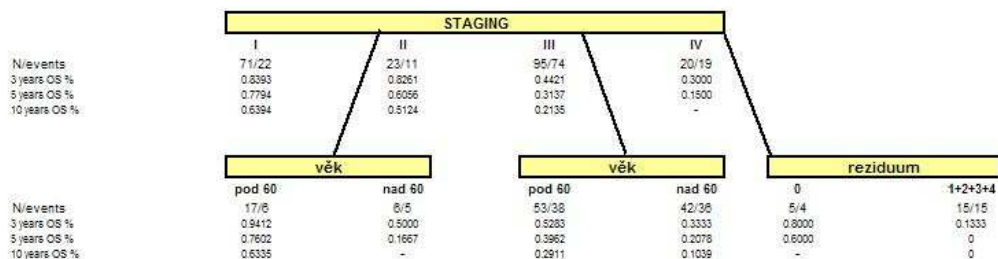
vek strana\_or\_vs\_others typ\_prim\_oper  
reziduum\_GROUP  
Tgroup M Staging GradingGROUP  
CHT1\_ano\_ne RT\_ano\_ne



### model C: bez promenne CHT a RT

(jen pacientky, kteri maji vsechny z nize uvedenych promennych znamy)

vek strana\_or\_vs\_others typ\_prim\_oper  
reziduum\_GROUP  
Tgroup M Staging GradingGROUP



Při snaze o vytvoření regresního stromu 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 prognóza onemocnění nepříliš dobrá. V ostatních případech totiž dochází často a poměrně i časně ke vzniku relapsu onemocnění, který je málokdy řešitelný další radikální léčbou, ale 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. Svým chováním a nepříliš dlouhým přežíváním se osud těchto pacientek spíše blíží jiným závažným diagnózám, jakými jsou karcinomy pankreatu, žaludku nebo plic. Tuto skutečnost si zatím poměrně nedostatečně uvědomujeme.

Překvapením může být protektivní vliv postižení pravostranného ovaria. Primární lokalizace ve většině prací není známa, je přítom při prostudování operačního protokolu a jeho porovnání s předoperačními grafickými vyšetřeními a histologickým nálezem dobře dohádatelná. Námi 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. Než budou její výsledky k dispozici, bylo by možné alespoň náš soubor rozšířit mírně zpětně o pacientky léčené před rokem 1996, tedy dříve než kterými bylo zahájeno sledované období v naší práci. Příčinou nízkého zastoupení radioterapie totiž byl značný odklon od této metody, ke kterému začalo docházet počátkem 90tých let minulého století společně s převzetím léčby téměř výhradně klinickými onkology, tudíž chemoterapií. Ta, přestože v případě relapsu vede k mírnému prodloužení přežití, je i nadále spojena s neuspokojivou odpovědí a prakticky nikdy není metodou kurativní.

## 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.

Nezbývá než doufat, že se v brzké době podaří identifikovat další marker nebo vyšetření, které by vedlo ke splnění tohoto cíle a zlepšení zatím nepřilíš dobré prognózy onemocnění u většiny pacientek, protože záchyt ovariálního zhoubného tumoru ve stádiu T1N0M0, pokud možno G1 a optimálně chirurgicky odstraněných (bez jakéhokoliv rezidua) je stále velkou vzácností. Navíc jsme prokázali, že v případech ostatních není všespasitelnou metodou ani chemoterapie, o čemž svědčí až 85% riziko relapsu ve stádiích vyšších. O obrovské

závažnosti tohoto onemocnění pak svědčí skutečnost, že až na zcela ojedinělé výjimky prakticky všechny postižené ženy na ovariální karcinom také zemřou.

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

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.
25. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brünner N, Chan DW, Babaian R, Bast RC Jr, Dowell B, Esteva FJ, Haglund C, Harbeck N, Hayes DF, Holten-Andersen M, Klee GG, Lamerz R, Looijenga LH, Molina R, Nielsen HJ, Rittenhouse H, Semjonow A, Shih IeM, Sibley P, Sölétormos G, Stephan C, Sokoll L, Hoffman BR, Diamandis EP; National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem*. 2008 Dec;54(12):e11-79.

26. Van Dalen A, Favier J, Baumgartner L, Hasholzner U, De Bruijn H, Dobbler D, Dombi VH, Fink D, Giai M, McGing P, Harlozinska A, Kainz C, Markowska J, Molina R, Sturgeon C, Bowman A, Einarsson R. Serum levels of CA 125 and TPS during treatment of ovarian cancer. *Anticancer Res.* 2000 Nov-Dec;20(6D):5107-8.
27. Van Dalen A, Favier J, Burges A, Hasholzner U, de Bruijn HW, Dobler-Girdziunaite D, Dombi VH, Fink D, Giai M, McGing P, Harlozinska A, Kainz C, Markowska J, Molina R, Sturgeon C, Bowman A, Einarsson R. Prognostic significance of CA 125 and TPS levels after 3 chemotherapy courses in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2000 Dec;79(3):444-50.

### 13. Seznam použitých zkratk

ASCO	... American Society of Clinical Oncology
CAP	... kombinovaná chemoterapie cyklofosfamid-doxorubicin-cisplatina
CP	... kombinovaná chemoterapie cyklofosfamid + cisplatina
CR	... kompletní odpověď (complete response)
DFS	... přežití bez známek onemocnění (disease-free survival)
FSH	... folikulostimulační faktor
GIT	... gastrointestinální trakt
LH	... luteinizační hormon
NC	... nález beze změny = stabilizace onemocnění (no change)
NICE	... National Institute of Clinical Excellence
OS	... celkové přežití (overall survival)
PC	... kombinovaná chemoterapie paclitaxelu a carboplatiny
PD	... progresse onemocnění (progressive disease)
PR	... částečná odpověď (parcial response)
PSA	... prostatický specifický antigen
SROBF	... Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky



## 14. Přehled prací autora

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, Salvet 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