

Diagnostické nástroje a prognostické faktory u nejzhoubnějšího gynekologického nádoru - karcinomu ovaria



Ciele príspevku

Jedná se o základní přehled charakteristik karcinomu ovaria z hlediska jeho heterogenní povahy a sporného původu s hlavními koncepty extraovariálního původu, epiteliálně-mezenchymální tranzice a nádorových kmenových buněk. Jsou uvedeny rizikové faktory pro vznik karcinomu ovaria a dostupné diagnostické postupy. Důraz je ve článku kladen na prognostické faktory, které mají zásadní význam pro přežití pacientek s tímto nejzhoubnějším gynekologickým nádorovým onemocněním.

Príspevok je určený pre lekárov špecializácii

Gynekológia a pôrodnictvo - Onkológia v gynekológii - Karcinóm vaječníka

Kľúčové slová:

Karcinóm ovaria - gynekologické nádory - diagnostika - prognostické nástroje - karcinogeneze - nádorové kmenové buňky - epiteliálně-mezenchymální tranzice

Autor:

RNDr. Luděk Závěský, Ph.D.

Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Albertov 4, 128 00 Praha 2, Praha 2

ludek.zavesky@vfn.cz

Obsah:

Diagnostické nástroje a prognostické faktory u nejzhoubnějšího gynekologického nádoru – karcinomu ovaria

1. Karcinom ovaria jako nejzhoubnější gynekologický nádor
2. Heterogenita karcinomu ovaria
3. Původ karcinomu ovaria
 - 3.1. Extraovariální původ karcinomu ovaria
 - 3.2. Epiteliálně mezenchymální tranzice (EMT) a mezenchymálně epiteliální tranzice (MET)
 - 3.3. Nádorové kmenové buňky
4. Rizikové faktory pro vznik karcinomu ovaria
5. Diagnostika karcinomu ovaria
6. Nové přístupy v diagnostice karcinomu ovaria
7. Interpretace výsledků studií
8. Prognostické faktory pro karcinom ovaria
9. Primární chirurgická léčba karcinomu ovaria a význam chemoterapie
10. Chemorezistence karcinomu ovaria
11. „Klasické“ prognostické faktory pro karcinom ovaria
 - 11.1. Vliv věku na prognózu vývoje nemoci
 - 11.2. Vliv reziduálního tumoru na prognózu vývoje nemoci
 - 11.3. Vliv stádia onemocnění na prognózu vývoje nemoci
 - 11.4. Vliv stupně diferenciacie (tzv. grade) na prognózu vývoje nemoci
12. Další prognostické faktory u karcinomu ovaria
 - 12.1. Předoperační trombocytóza
 - 12.2. Tumor-infiltrující lymfocyty
 - 12.3. Další faktory s identifikovaným vlivem na prognózu vývoje nemoci
 - 12.4. Vliv exprese mikroRNA na na prognózu vývoje nemoci

13. Závěr

Literatúra



1. Karcinom ovaria jako nejzhubnější gynekologický nádor

Ve skupině gynekologických nádorových onemocnění představuje karcinom ovaria specifickou skupinu heterogenních nádorů rozdílné etiologie. Karcinom ovaria se vyznačuje **nejvyšší mírou mortality pacientek mezi gynekologickými nádory** a z hlediska příčiny úmrtí na nádorová onemocnění u žen mu patří pátá pozice v pořadí (1. karcinom plic, 2. karcinom prsu, 3. kolorektální karcinom, 4. karcinom pankreatu)¹. Po karcinomu endometria se jedná se o druhé nejběžnější gynekologické nádorové onemocnění, které **je zodpovědné za cca 5,6 % úmrtí na nádorová onemocnění u žen**². **Přestože představuje cca 25,1 % všech gynekologických malignit, vede k cca 52,5 % úmrtí na gynekologické nádory**³.

Mezi další charakteristiky karcinomu ovaria patří **vysoké riziko recidivy onemocnění** (60 – 80 % pacientek, mezi 6 měsíci až 2 lety od diagnózy) a **silná chemorezistence**^{4, 5}. Onemocnění je ve svých **časných stádiích většinou asymptomatické** a také v souvislosti s absencí relevantních diagnostických nástrojů pro tato stádia včetně **neexistujícího screeningového markeru** je většina pacientek diagnostikována v pozdních stádiích, obvykle s metastaticky rozšířeným onemocněním.

Diagnóza v časných stádiích je spojena se zlepšenou prognózou 5-letého přežití pacientek (60 – 90 %). Stádia III a IV mají pravděpodobnost 5-letého přežití cca 33 %. Nejhorší prognózu 5-letého přežití mají pacientky se stádiem IV (< 12 %) ^{6,7,8,9}. Celosvětově si toto onemocnění vyžádá ročně mezi ženami cca 140 000 lidských životů ¹⁰.



2. Heterogenita karcinomu ovaria

¹ SIEGEL, R., NAISHADHAM, D., JEMAL, A.: Cancer Statistics, 2012. *Ca-A Cancer Journal for Clinicians* 2012; 62: 10-29.

² SIEGEL, R., NAISHADHAM, D., JEMAL, A.: Cancer Statistics, 2012. *Ca-A Cancer Journal for Clinicians* 2012; 62: 10-29.

³ SIEGEL, R., NAISHADHAM, D., JEMAL, A.: Cancer Statistics, 2012. *Ca-A Cancer Journal for Clinicians* 2012; 62: 10-29.

⁴ van JAARSVELD, M.T.M., HELLEMAN, J., BERNS, E.M.J.J., WIEMER, E.A.C.: MicroRNAs in ovarian cancer biology and therapy resistance. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2010; 42: 1282-1290.

⁵ SALANI, R., BACKES, F.J., FUNG, M.F.K., et al.: Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011; 204: 466-478.

⁶ NGUYEN, H.N., AVERETTE, H.E., HOSKINS, W., PENALVER, M., et al.: National Survey of Ovarian-Carcinoma. 5. the Impact of Physicians Specialty on Patients Survival. *Cancer*. 1993; 72: 3663-3670.

⁷ FRIEDLANDER, M.L.: Prognostic factors in ovarian cancer. *Seminars in Oncology*. 1998; 25: 305-314.

⁸ GATTA, G., LASOTA, M.B., VERDECCHIA, A.: Survival of European women with gynaecological tumours, during the period 1978-1989. *European Journal of Cancer*. 1998; 34: 2218-2225.

⁹ HEINTZ, A.P.M., ODICINO, F., MAISONNEUVE, P., et al.: Carcinoma of the ovary. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006; 95: S161-S192.

¹⁰ JEMAL, A., BRAY, F., CENTER, M.M., FERLAY, J., et al.: Global Cancer Statistics. *Ca-A Cancer Journal for Clinicians*. 2011; 61: 69-90.

Karcinom ovaria je převažující (cca 90 %) formou nádorových onemocnění ovaria ¹¹. Početně méně zastoupenou skupinou (cca 10 %) jsou tzv. **neepiteliální nádory**, které zahrnují **nádory zárodečných buněk (germinální nádory) a nádory zárodečných pruhů**. V článku se budeme zabývat většinovým typem, tedy karcinomem ovaria.

Hlavní rozeznávané histologické typy karcinomu ovaria jsou

- karcinom serózní (> 50 % případů),
- endometrioidní (cca 25 %),
- mucinózní (cca 10 %)
- a světlobuněčný (cca 4 - 12 %),

vyskytující se **ve 4 stádiích** (FIGO stage I, II, III, IV) a **3 stupních diference** (grade 1, 2, 3) ^{12, 13, 14, 15, 16}.



3. Původ karcinomu ovaria

¹¹ ZAVESKY, L., JANCARKOVA, N., KOHOUTOVA, M.: Ovarian cancer: Origin and factors involved in carcinogenesis with potential use in diagnosis, treatment and prognosis of the disease. *Neoplasma*. 2011; 58: 457-468.

¹² QAZI, F., McGUIRE, W.P.: The Treatment of Epithelial Ovarian-Cancer. *Ca-A Cancer Journal for Clinicians*. 1995; 45: 88-101.

¹³ SCULLY, R.E.: Pathology of ovarian cancer precursors. *Journal of Cellular Biochemistry*. 1995;s. 208-218.

¹⁴ SUGIYAMA, T., KAMURA, T., KIGAWA, J., et al.: Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary - A distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. *Cancer*. 2000; 88: 2584-2589.

¹⁵ DONNINGER, H., BONOME, T., RADONOVICH, M., et al.: Whole genome expression profiling of advance stage papillary serous ovarian cancer reveals activated pathways. *Oncogene*. 2004; 23: 8065-8077.

¹⁶ HARRISON, M.L., JAMESON, C., GORE, M.E.: Mucinous ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2008; 18: 209-214.

Na základě nejnovějších výzkumů se ukázalo, že původní představy o výhradním původu karcinomu ovaria z povrchového epitelu ovaria („ovarian surface epithelium“ – OSE, majícímu přes epitelové rysy rovněž charakter mezotelu) musí být přehodnoceny¹⁷. Současně je třeba říci, že dosud neexistuje jasný konsensus o původu karcinomu ovaria. Za hlavní koncepty vzniku karcinomu ovaria se považují sekundární původ z dalších oblastí Müllerova systému (tj. především z oblastí vejcovodu a endometria, viz dále), epiteliálně-mezenchymální tranzice a její obrácená verze, tj. mezenchymálně-epiteliální tranzice, a v poslední době je intenzivně studována také role nádorových kmenových buněk. Předpokládá se, že všechny tyto koncepty mohou hrát roli v ovariální karcinogenezi, ale dosud není přesně známo, v jakých vzájemných souvislostech a interakcích¹⁸. Je zřejmé, že procesy karcinogeneze specifické pro karcinom ovaria probíhají na pozadí základních charakteristik nádorových onemocnění (soběstačnost v růstových signálech, insenzitivita k růstově-inhibičním signálům, vyhnutí se programované buněčné smrti (apoptóze), neomezený replikační potenciál, angiogeneze, schopnost invaze a tvorby metastáz¹⁹. Recentně se k těmto charakteristikám připojují selhání imunitního systému (resp. vyhnutí se destrukci imunitním systémem), genomová nestabilita a mutace, a tumorem indukovaný zánět²⁰.

3.1. Extraovariální původ karcinomu ovaria

Histopatologické doklady s podporou molekulárních studií již delší dobu ukazují na původ karcinomu ovaria z tkání pocházejících také z jiných oblastí než vlastního ovaria^{21, 22}.

Existují doklady, že high-grade serózní karcinomy mohou mít původ ve fimbriích vejcovodu, případně mohou vzniknout z cyst odvozených z implantovaného fimbriálního epitelu. Low-grade serózní karcinomy mohou mít původ také v epitelu vejcovodu, nebo v OSE (viz výše). Endometrioidní a světlobuněčné karcinomy jsou zřejmě odvozeny od endometriózy a vyvíjejí se z endometriálních cyst. Mucinózní karcinomy mají nejasný původ, patrně z přechodného epitelu na tubo-peritoneální junkci. Doklady o extraovariálním původu vychází především z imunohistochemických, histologických a molekulárně biologických expresních studií.

¹⁷ ZAVESKY, L., JANCARKOVA, N., KOHOUTOVA, M.: Ovarian cancer: Origin and factors involved in carcinogenesis with potential use in diagnosis, treatment and prognosis of the disease. *Neoplasma*. 2011; 58: 457-468.

¹⁸ SCHEEL, C., WEINBERG, R.A.: Cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition: Concepts and molecular links. *Seminars in Cancer Biology*. 2012; 22: 396-403.

¹⁹ HANAHAN, D., WEINBERG, R.A.: The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000; 100: 57-70.

²⁰ HANAHAN, D., WEINBERG, R.A.: Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011; 144: 646-674.

²¹ DUBEAU, L.: The cell of origin of ovarian epithelial tumours. *Lancet Oncology*. 2008; 9: 1191-1197.

²² AUERAPERG, N.: The Origin of Ovarian Carcinomas: A Unifying Hypothesis. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2011; 30: 12-21.

U vzniku karcinomu ovaria z oblasti OSE nebo inkluzních cyst lemovaných buňkami OSE se předpokládá vliv zánětlivých faktorů, prodloužené gonadotropinové stimulace nebo stále se opakující ovulace ²³.

Další studium molekulárně biologických charakteristik společně s klinicko- patologickými charakteristikami vedlo k rozdělení karcinomů ovaria na dvě skupiny²⁴.

...

Typ I jsou tumory omezené na jedno ovarium, které mají příznivější prognózu a zahrnují **low-grade serózní, low-grade endometrioidní, dále mucinózní adenokarcinomy a část světlobuněčných adenokarcinomů**. Jejich vývoj je odvozen z prekursorových lézí (např. borderline tumory, endometrióza) ²⁵.

Typ II jsou karcinomy rychle rostoucí a agresivní, v pokročilých stádiích a nepříznivou prognózou. Do této skupiny jsou řazeny **high-grade serózní adenokarcinomy, high- grade endometrioidní adenokarcinomy a část světlobuněčných adenokarcinomů** ²⁶.

Recentně se ovšem ukázalo, že z hlediska prognózy vývoje nemoci u pokročilých stádií nemá rozdělení na uvedené dva typy signifikantní vliv na celkové přežití ²⁷. Ukázalo se rovněž, že **pro prognostické účely je relevantnější rozdělení na pět buněčných typů**, tj.

- low-grade serózní,
- mucinózní,
- endometrioidní,
- světlobuněčný,

²³ ZAVESKY, L., JANCARKOVA, N., KOHOUTOVA, M.: Ovarian cancer: Origin and factors involved in carcinogenesis with potential use in diagnosis, treatment and prognosis of the disease. *Neoplasma*. 2011; 58: 457-468.

²⁴ KURMAN, R.J., SHIH, I.M.: Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer-Shifting the paradigm. *Human Pathology*. 2011; 42: 918-931.

²⁵ KURMAN, R.J., SHIH, I.M.: Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer-Shifting the paradigm. *Human Pathology*. 2011; 42: 918-931.

²⁶ KURMAN, R.J., SHIH, I.M.: Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer-Shifting the paradigm. *Human Pathology*. 2011; 42: 918-931.

²⁷ BAMIAS, A., SOTIROPOULOU, M., ZAGOURI, F., et al.: Prognostic evaluation of tumour type and other histopathological characteristics in advanced epithelial ovarian cancer, treated with surgery and paclitaxel/carboplatin chemotherapy: Cell type is the most useful prognostic factor. *European Journal of Cancer* 2012; 48: 1476-1483.

- high- grade serózní,

a to jak pro časná i pokročilá stádia onemocnění ²⁸.

3.2. Epiteliálně mezenchymální tranzice (EMT) a mezenchymálně epiteliální tranzice (MET)

V souvislosti s původem karcinomu ovaria se uvažují procesy EMT a MET, které mohou mít zásadní význam v karcinogenezi. Přesto je třeba uvést, že přímé doklady těchto procesů jsou pouze experimentálního charakteru, především ze studií *in vitro*.

Epiteliální buňky se vyznačují těsnými mezibuněčnými spoji a bazo-apikální polarizací, která je vhodná pro endocytózu, exocytózu a vezikulární transport. Radikální transformace epiteliálních buněk v průběhu dediferenciace na buňky mezenchymální vede ke snížení exprese epiteliálních markerů (např. E-kadherinu, plakoglobinu) a zvýšení exprese mezenchymálních markerů (např. N-kadherinu, vimentinu) ²⁹.

EMT je za normálních okolností běžným fyziologickým procesem, s velkým významem především pro normální průběh embryonálního vývoje a vzniku mezodermu. Tyto procesy se uplatňují např. při tvorbě neurální lišty, srdce, svalové soustavy, kraniofaciálních struktur a periferní nervové soustavy ³⁰.

Karcinom ovaria se vyznačuje vysokou expresí E-kadherinu (na rozdíl od mnoha jiných typů karcinomů). V recentně navrženém modelu ³¹ je uvažováno, že nejprve dochází v oblasti OSE mezotelového původu k transformaci na buňky epiteliální procesem MET. V dalších fázích karcinogeneze může naopak dojít k opačnému procesu (EMT), buňky získávají mezenchymální charakter (je nezbytné narušení mezibuněčných spojů, změna polarizace a tvaru buněk), vhodný pro migraci buněk a tvorbu metastáz. Následně může dojít k re-epitelizaci těchto distálních metastáz. Procesy EMT mohou být také spojeny se vznikem chemorezistence, jak bylo ukázáno na příkladu rezistence k cisplatině u buněčných linií, potvrzené i u primárních nádorů ³².

²⁸ BAMIAS, A., SOTIROPOULOU, M., ZAGOURI, F., et al.: Prognostic evaluation of tumour type and other histopathological characteristics in advanced epithelial ovarian cancer, treated with surgery and paclitaxel/carboplatin chemotherapy: Cell type is the most useful prognostic factor. *European Journal of Cancer* 2012; 48: 1476-1483.

²⁹ VERGARA, D., MERLOT, B., LUCOT, J.P., et al.: Epithelial-mesenchymal transition in ovarian cancer. *Cancer Letters*. 2010; 291: 59-66.

³⁰ VOULGARI, A., PINTZAS, A.: Epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis: Mechanisms, markers and strategies to overcome drug resistance in the clinic. *Biochimica et Biophysica Acta-Reviews on Cancer*. 2009; 1796: 75-90.

³¹ BENDORAITE, A., KNOUF, E.C., GARG, K.S., et al.: Regulation of miR-200 family microRNAs and ZEB transcription factors in ovarian cancer: Evidence supporting a mesothelial-to-epithelial transition. *Gynecologic Oncology*. 2010; 116: 117-125.

³² HASLEHURST, A.M., KOTI, M., DHARSEE, M., et al.: EMT transcription factors snail and slug directly contribute to cisplatin resistance in ovarian cancer. *Bmc Cancer*. 2012; 12: 91.

3.3. Nádorové kmenové buňky

Schopnost dediferenciace je jednou z charakteristik nádorové transformace buněk. Nádorové kmenové buňky („cancer stem cells, CSCs“) představují jen malé procento maligních buněk nádoru, ale vyznačují se potenciální schopností neomezeného buněčného dělení, schopností diferencovat se v různé buněčné typy a v závislosti na prostředí a buněčných stresech se vyskytují v klidovém nebo dělicím se stavu. Z experimentálního hlediska jsou to buňky schopné vyvolat tvorbu nádorů po aplikaci u imunodeficientních myší. Navzdory identifikaci mnoha markerů těchto buněk do dnešní doby neexistuje jednotný pohled na základní molekulární charakteristiky nádorových kmenových buněk.

Předpokládá se, že právě subpopulace buněk s charakteristikami kmenových buněk v rámci nádoru zodpovídá za schopnost přežít chemoterapeutický zásah a opětovně indukovat tvorbu nádoru. Pravděpodobně existuje spojitost nádorových kmenových buněk s výše uvedenými procesy EMT a MET, jak bylo ukázáno recentně³³.

U karcinomu ovaria byly zkoumány určité charakteristické markery pro tyto buňky a spojitost s dalšími nádorovými charakteristikami^{34, 35, 36}. Tyto buňky patrně přímo souvisí se vznikem karcinomu ovaria, šířením a především se vznikem chemorezistentní populace buněk při vzniku recidivujícího a metastatického onemocnění.

Mezi nejvíce studované markery u kmenových buněk karcinomu ovaria patří **CD133 (= Prominin), ALDH (Aldehyddehydrogenáza), CD44, CD117 (c-kit), CD24 a Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM, CD326)**³⁷. Různé kombinace markerů vykazovaly rozdílný tumorigenní potenciál a také byly nalezeny rozdíly v senzitivitě vůči chemoterapeutickým agens^{38, 39, 40, 41, 42}. Mnohé studie se však vyznačují kontroverzními výsledky (např. rozdíly mezi buňkami izolovanými z primárních nádorů a buňkami buněčných linií) a je tedy nezbytné počkat na závěry dalších výzkumů.

³³ RICCI, F., BERNASCONI, S., PEREGO, P., et al.: Ovarian carcinoma tumor-initiating cells have a mesenchymal phenotype. *Cell Cycle*. 2012; 11: 1966-1976.

³⁴ BAPAT, S.A., MALI, A.M., KOPPIKAR, C.B., KURREY, N.K.: Stem and progenitor-like cells contribute to the aggressive behavior of human epithelial ovarian cancer. *Cancer Research*. 2005; 65: 3025-3029.

³⁵ ZHANG, S., BALCH, C., CHAN, M.W., et al. Identification and characterization of ovarian cancer-initiating cells from primary human tumors. *Cancer Research*. 2008; 68: 4311-4320.

³⁶ ZEIMET, A.G., REIMER, D., SOPPER, S., et al.: Ovarian cancer stem cells. *Neoplasma*. 2012; 59: 747-755.

³⁷ ZÁVESKÝ, L., JANDÁKOVÁ, E., KOHOUTOVÁ, M.: Kmenové bunky a karcinom ovaria. Charakteristika, význam a potenciální aplikace v klinické praxi. *Ceská gynekologie*. 2013; 2 (ahead of print).

³⁸ GAO, M.Q., CHOI, Y.P., KANG, S., YOUN, J.H., CHO, N.H.: CD24(+) cells from hierarchically organized ovarian cancer are enriched in cancer stem cells. *Oncogene*. 2010; 29: 2672-2680.

³⁹ LUO, L.J., ZENG, J.F., LIANG, B., et al.: Ovarian cancer cells with the CD117 phenotype are highly tumorigenic and are related to chemotherapy outcome. *Experimental and Molecular Pathology*. 2011; 91: 596-602.

⁴⁰ SILVA, I.A., BAI, S.M., McLEAN, K., et al.: Aldehyde Dehydrogenase in Combination with CD133 Defines Angiogenic Ovarian Cancer Stem Cells That Portend Poor Patient Survival

⁴¹ BURGOS-OJEDA, D., RUEDA, B.R., BUCKANOVICH, R.J.: Ovarian cancer stem cell markers: Prognostic and therapeutic implications. *Cancer Letters*. 2012; 322: 1-7.

⁴² JAGGUPILLI, A., EELKORD, E.: Significance of CD44 and CD24 as Cancer Stem Cell Markers: An Enduring Ambiguity. *Clinical & Developmental Immunology* 2012: 708036.



4. Rizikové faktory pro vznik karcinomu ovaria

Existuje řada rizikových faktorů, uvažovaných ve spojitosti s karcinomem ovaria. Data různých studií jsou často nekonzistentní a jakékoli predikce jsou tak velmi obtížné až nemožné, i vzhledem k relativně nízké incidenci karcinomu ovaria.

Nicméně, **rizikové faktory „vnitřní“** můžeme hledat na úrovni **genomu (genetická informace), transkriptomu (exprese mRNA, ale i nekódujících malých RNA, především mikroRNA = microRNA = miRNA) i proteomu (exprese proteinů)**. Všechny úrovně jsou propojeny řadou zpětných vazeb (pozitivních i negativních) a rozpletení této sítě je velkým úkolem pro současný medicínský výzkum. Např. exprese mikroRNA může být ovlivňována epigenetickými změnami na úrovni genů pro mikroRNA (především je to metylace DNA a deacetylace histonů). Jaké jsou vnější rizikové faktory pro změny exprese není dosud známo.

Dlouhou dobu je známa asociace zárodečných mutací genů BRCA1/BRCA2 a HNPCC DNA mismatch repair genů s výskytem karcinomu ovaria (společně s karcinomem prsu a vejcovodu), tedy jeho hereditární formy. Těmito mutacemi se však vysvětluje **pouze cca 10 % případů karcinomu ovaria**. Mutace sama o sobě navíc nemusí znamenat jistotu propuknutí nemoci, ale **jen zvýšené riziko (u BRCA1 se uvádí 15 - 30 %, BRCA2 10 - 15 %)**. Dosud nebyl identifikován žádný jiný gen nebo genetický polymorfismus, který by bylo možno spojovat s většinou případů karcinomu ovaria. **Mezi epigenetické faktory uvažované v souvislosti s karcinomem ovaria patří především metylace (např. genů HOXA klastru)** ⁴³.

... Rizikové faktory pro vznik karcinomu ovaria

Epidemiologické faktory ovlivňují riziko vzniku karcinomu ovaria a mohou se lišit mezi histologickými typy ⁴⁴. Tyto faktory mají zřejmě souvislost s dosud neidentifikovanými genetickými predispozicemi, což komplikuje jejich obecnou aplikaci v klinické praxi. Mezi **hlavní protektivní faktory patří**

- delší celková doba kojení,

⁴³ ZAVESKY, L., JANCARKOVA, N., KOHOUTOVA, M.: Ovarian cancer: Origin and factors involved in carcinogenesis with potential use in diagnosis, treatment and prognosis of the disease. *Neoplasma*. 2011; 58: 457-468.

⁴⁴ GATES, M.A., ROSNER, B.A., HECHT, J.L., TWOROGGER, S.S.: Risk Factors for Epithelial Ovarian Cancer by Histologic Subtype. *American Journal of Epidemiology*. 2010; 171: 45-53.

- multiparita
- a užívání orální antikoncepce.

Asociace doby kojení s nižším rizikem byla pozorována u všech typů, ale nejsilněji u mucinózních tumorů.

Rizikové faktory jsou

- vyšší věk,
- pozdější věk nástupu menopauzy,
- delší trvání užívání estrogenů (např. v rámci perimenopauzálně indikované hormonální substituční léčby),
- vyšší počet ovulačních let ⁴⁵.

Posledně jmenovaný faktor je patrně v úzkém vztahu s hormonální antikoncepcí, těhotenstvími a kojením.

Obezita může být významný rizikový faktor pro endometrioidní typ ⁴⁶, stejně jako **kouření** u typu mucinózního ⁴⁷. Zajímavé je, že kouření může snížit riziko vzniku endometrioidního a světlobuněčného typu, ale současně zřejmě nemá vztah k riziku vzniku serózního typu⁴⁸.

Z hlediska epidemiologických faktorů nelze, stejně jako u mutací genů, z důvodu dosud neznámých korelačních faktorů vyvodit jednoznačné závěry pro účinnou prevenci karcinomu ovaria.

⁴⁵ GATES, M.A., ROSNER, B.A., HECHT, J.L., TWOROGER, S.S.: Risk Factors for Epithelial Ovarian Cancer by Histologic Subtype. *American Journal of Epidemiology*. 2010; 171: 45-53.

⁴⁶ YANG, H.P., TRABERT, B., MURPHY, M.A., et al.: Ovarian cancer risk factors by histologic subtypes in the NIH-AARP diet and health study. *International Journal of Cancer*. 2012; 131: 938-948.

⁴⁷ GRAM, I.T., LUKANOVA, A., BRILL, I., et al.: Cigarette smoking and risk of histological subtypes of epithelial ovarian cancer in the EPIC cohort study. *International Journal of Cancer*. 2012; 130: 2204-2210.

⁴⁸ BERAL, V., GAITSKELL, K., HERMON, C., et al.: Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28 114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies. *Lancet Oncology*. 2012; 13: 946-956.



5. Diagnostika karcinomu ovaria

Základní diagnostické metody detekce karcinomu ovaria jsou

- vyšetření pánevní oblasti (vaginální a rektovaginální vyšetření),
- transvaginální ultrasonografické vyšetření
- a stanovení CA125 v séru.

Navzdory desítky let známé existenci, funkce CA125 jsou známy nedostatečně. **CA125 (= MUC16)** je největší z rodiny transmembránových glykoproteinů - mucinů, které mají význam v řadě buněčných procesů (mezibuněčné interakce, interakce buňka - extracelulární matrix, buněčné signalizace, imunitní procesy a procesy spojené s karcinogenezí). Detaily o jeho možném působení je možné nalézt v této přehledové práci ⁴⁹. Pro časná stádia karcinomu ovaria se CA125 vyznačuje nízkou senzitivitou (50 %), stádia III a IV mají senzitivitu stanovení CA125 významně vyšší (80 % - 90 %) ^{50, 51, 52}.

Často asymptomatický průběh onemocnění v časných stádiích vede k pozdnímu záchytu onemocnění, protože **nebyl dosud nalezen vhodný screeningový marker s dostatečnou senzitivitou a specificitou při relativně nízké incidenci, který by mohl být rutinně používán v klinické praxi. Účinný diagnostický nástroj pro časná stádia karcinomu ovaria tedy zatím nemáme k dispozici** ⁵³.

K dlouhodobě používanému tumor-markeru CA125 se v poslední době připojují další markery se slibnou specificitou a senzitivitou i pro časná stádia. Jedná se především o **HE4** (např. ⁵⁴), ačkoli další sérové markery jsou testovány pro použití v diagnostice či případném screeningu (např. ⁵⁵).

⁴⁹ ZÁVESKÝ, L.: CA125/MUC16 jako diagnostický a prognostický marker pro karcinom ovaria. *Onkologie (Solen)*. 2012; 6: 65-67.

⁵⁰ ESCUDERO, J.M., AUGÉ, J.M., FILELLA, X., TORNE, A., et al.: Comparison of Serum Human Epididymis Protein 4 with Cancer Antigen 125 as a Tumor Marker in Patients with Malignant and Nonmalignant Diseases. *Clinical Chemistry*. 2011; 57: 1534-1544.

⁵¹ JACOB, F., MEIER, M., CADUFF, R., et al.: No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. *Gynecologic Oncology*. 2011; 121: 487-491.

⁵² LUTZ, A.M., WILLMANN, J.K., DRESCHER, C.W., et al.: Early Diagnosis of Ovarian Carcinoma: Is a Solution in Sight? *Radiology*. 2011; 259: 329-345.

⁵³ LUTZ, A.M., WILLMANN, J.K., DRESCHER, C.W., et al.: Early Diagnosis of Ovarian Carcinoma: Is a Solution in Sight? *Radiology*. 2011; 259: 329-345.

⁵⁴ JACOB, F., MEIER, M., CADUFF, R., et al.: No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. *Gynecologic Oncology*. 2011; 121: 487-491.

⁵⁵ HUSSEINZADEH, N.: Status of tumor markers in epithelial ovarian cancer has there been any progress? A review. *Gynecologic Oncology*. 2011; 120: 152-157.



6. Nové přístupy v diagnostice karcinomu ovaria

Diferenciální exprese regulačních molekul mikroRNA se jeví jako jeden z potenciálně mocných diagnostických nástrojů, nejen pro karcinom ovaria. K přehodnocení centrálního dogmatu molekulární biologie (linie gen (DNA) - mRNA - protein) došlo s objevem a dalším výzkumem právě mikroRNA (1. mikroRNA byla objevena roku 1993, dnes je známo v lidském genomu přes 2500 mikroRNA), které mají význam v posttranskripční regulaci exprese proteinů (štěpením mRNA nebo blokadí translace).

MikroRNA se účastní významných buněčných procesů včetně procesů spojených s karcinogenezí⁵⁶. Situace je komplikovaná, neboť jedna mikroRNA může regulovat více mRNA, současně ale více druhů mikroRNA může regulovat expresi jediného genu. Od rané fáze výzkumů, zaměřené především na nádorové tkáně a experimentální prokázání vlivu na určitou mRNA, se v poslední době pozornost při hledání nových miRNA markerů částečně přesouvá k diagnosticky relevantnějším zdrojům materiálu, tj. krvi, slinám a moči. U karcinomu ovaria zatím ale studie z těchto typů materiálu jsou vzácné, ačkoli jejich potenciál je patrně velký⁵⁷.



7. Interpretace výsledků studií

Zde si uvedeme hlavní důvody, uvažované ve spojitosti s rozdílnými, nekonzistentními výsledky různých studií, jež jsou patrně příčinou pomalého pokroku v diagnostice karcinomu ovaria.

⁵⁶ IORIO, M.V., CROCE, C.M.: MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. *Embo Molecular Medicine*. 2012; 4: 143-159.

⁵⁷ ZÁVESKÝ, L., JANDÁKOVÁ, E., KOHOUTOVÁ, M.: MikroRNA a jejich potenciál v diagnostice karcinomu ovaria. Současný stav a možná budoucnost. *Praktická Gynekologie*. 2012; 16: 59-65.

- 1) Heterogenita karcinomu ovaria - různé histologické typy, nesprávná klasifikace, různé proporce jednotlivých typů, vedoucí k různému zastoupení ve studiích s odlišnou vypovídací hodnotou.
- 2) Důraz na výzkum nádorových tkání bez znalosti asociace se vzorky tělních tekutin.
- 3) Rozdílné metodiky analýz v důsledku rychlého rozvoje nových molekulárně biologických metod.
- 4) Častý důraz na *in vitro* studie buněčných linií s relativně vysokým rizikem chyby v důsledku nesprávné identifikace kultury⁵⁸.
- 5) Omezená všeobecná vypovídací schopnost vybraných buněčných linií pro komplexní onemocnění jako je karcinom ovaria.
- 6) Nejednoznačně definovaný referenční materiál pro porovnání s karcinomem ovaria.
- 7) Rozdílná normalizace expresních dat - neexistence optimální endogenní kontroly.
- 8) Neexistence provázanosti analýz DNA, RNA a proteinů u vzorků a mezi různými vzorky (tkáně, tekutiny).
- 9) Podceněná biologická variabilita, geografické a etnické rozdíly, atd.



8. Prognostické faktory pro karcinom ovaria

Nejednoznačná interpretace klinických a analytických dat provází karcinom ovaria i oblasti potenciálních prognostických faktorů, především nejnovějších molekulárně biologických, ale i „klasických“ (viz dále). S prognózou vývoje nemoci souvisí všechny výše uvedené koncepty a faktory, ale mnohé dosud nebyly objeveny. Také bližší souvislosti s patogenezí bude nezbytné teprve identifikovat.

Hlavní prognostické faktory („klasické“), které se dlouhodobě ukazují jako potenciální prediktory jsou

⁵⁸ KORCH, C., SPILLMAN, M.A., JACKSON, T.A., et al.: DNA profiling analysis of endometrial and ovarian cell lines reveals misidentification, redundancy and contamination. *Gynecologic Oncology*. 2012; 127: 241-248.

- věk,
- stádium onemocnění (stage),
- optimální radikální nebo cytoredukční operace/velikost reziduálního tumoru,
- aplikace chemoterapie,
- diferenciacie tumoru (grade).



9. Primární chirurgická léčba karcinomu ovaria a význam chemoterapie

Radikální chirurgická operace, jejímž cílem je maximální odstranění nádorové tkáně (tzv. debulking), tj. dosažení optimální cytoredukce, má význam stagingový i léčebný⁵⁹. Hlavním cílem je dosažení nulového nebo pouze mikroskopicky patrného rezidua. **Primární radikální chirurgický výkon standardně zahrnuje u časných stádií hysterektomii s oboustrannou adnexektomií, omentektomií, appendektomií, pánevní a paraaortální lymfadenektomií a biopsii z peritoneálních povrchů** ⁶⁰.

Ukazuje se, že největší efekt na celkové přežití u časných stádií má **adjuvantní chemoterapie u pacientek s nekompletním stagingovým výkonem**. Naopak, u pacientek s optimální cytoredukci nebyl prokázán pozitivní vliv na přežití (viz ⁶¹). Chemoterapie je většinou založena na **kombinaci platiny a taxanů, nejběžněji je to karboplatina + paklitaxel** ⁶².

⁵⁹ KLÁT, J.: Primární chirurgická léčba karcinomu ovaria. *Onkologie (Solen)*. 2012; 6: 71-75.

⁶⁰ KLÁT, J.: Primární chirurgická léčba karcinomu ovaria. *Onkologie (Solen)*. 2012; 6: 71-75.

⁶¹ KLÁT, J.: Primární chirurgická léčba karcinomu ovaria. *Onkologie (Solen)*. 2012; 6: 71-75.

⁶² VYZULA, R. et al.: Modrá kniha České onkologické společnosti. 15. vydání. *Masarykův onkologický ústav*. 2012; 78-84.

Systematické review klinických štúdií⁶³ ukázalo, že adjuvantní platínová chemoterapie u štádií I/IIa má pozitívny efekt na prežití, s výjimkou pacientek s dobre diferencovaným, unilaterálnym štádiom s intaktným pouzrdom (štádium 1a, grade 1), alebo štádiom onemocnění Ib s kompletným stagingem, dobre alebo stredne diferencovaným (grade 1/2). V situácii, kedy není proveden/dosaženo optimálního stagingu, byl navržen pragmatický postup, kedy adjuvantní chemoterapie není podána u štádium Ia serózního a endometrioidního karcinomu, ale doporučena u všech ostatních časných typů⁶⁴.

Na základě meta-analýzy byl recentně navržen **prognostický index (PI)** pro rekurenci u časných štádií karcinomu ovaria (FIGO I a II), založený na tomto výpočtu⁶⁵:

PI = 2 x věk + 86 (pokud je grade 2) **nebo 105** (pokud je grade 3) **+ 53** (pokud není lymfadenektomie) **- 43** (pro adjuvantní chemoterapii 3 x a více) **+ 10** (kalibrační konstanta).

Takto byly identifikovány skupiny s nízkým a vysokým rizikem rekurence při cut-off limitu PI = 211 (hazard ratio HR = 7,25).

... Primární chirurgická léčba karcinomu ovaria a význam chemoterapie

Pro štádium FIGO III a IV byl již dříve navržen⁶⁶ a validován⁶⁷ **prognostický index**

PI = 1 (věk 70 let a více) **+ 1** (performance status 1 nebo 2) **+ 2** (performance status 3 nebo 4) **+ 1** (pokud mucinózní nebo světlobuněčný typ) **+ 2** (pokud tumorové reziduum $\geq 0,1$ cm).

Clark et al.⁶⁸ navrhli rekatégorizaci indexu s tím, že

PI = 0 až 1 (nízké riziko),

PI = 1 až 2 (střední riziko)

a PI ≥ 3 (vysoké riziko) pro 5-leté přežití pacientek.

⁶³ WINTER-ROACH BA, KITCHENER HC, LAWRIE TA> Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012: CD004706.

⁶⁴ WINTER-ROACH, B.A., KITCHENER, H.C., LAWRIE, T.A.: Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012: CD004706.

⁶⁵ PARK, H.J., NAM, E.J., RHA, S.Y., et al.: A new prognostic index model using meta-analysis in early-stage epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2012; 126: 357-363.

⁶⁶ TERAMUKAI, S., OCHIAI, K., TADA, H., FUKUSHIMA, M.: PIEPOC: A new prognostic index for advanced epithelial ovarian cancer - Japan Multinational Trial Organization OC01-01. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; 25: 3302-3306.

⁶⁷ CLARK, T.G., STEWART, M., RYE, T., SMYTH, J.F., GOURLEY, C.: Validation of a new prognostic index for advanced epithelial ovarian cancer: Results from its application to a UK-based cohort. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; 25: 5669-5670.

⁶⁸ CLARK, T.G., STEWART, M., RYE, T., SMYTH, J.F., GOURLEY, C.: Validation of a new prognostic index for advanced epithelial ovarian cancer: Results from its application to a UK-based cohort. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; 25: 5669-5670.

Nutno podotknout, že tyto indexy nezbudily přílišný citační ohlas a lze tak předpokládat i malý dopad do klinické praxe.

Pokročilá stádia a především stádia IIIC a IV se velmi často vyznačují rozsáhlým nádorovým postižením kliček střevních, mezenteria, bránice, dále možným výskytem jaterních metastáz, uzlinového postižení nad úrovní renálních cév i vzácných mozkových metastáz. Resektabilita tumoru a celkový stav pacientky jsou hlavní faktory pro proveditelnost a výsledek operační léčby ⁶⁹. S rostoucí velikostí nádorového rezidua a nemožností dosáhnout optimální cytoredukce u mnoha pokročilých stádií koreluje zhoršené celkové přežití patientek, nejhorší u stádia IV a patientek s makroskopickým reziduem. Pozitivní vliv neoadjuvantní chemoterapie (NACT) na celkové přežití patientek nebyl prokázán ⁷⁰, ačkoli je tato léčba možnou alternativou u patientek, jejichž celkový stav neumožňuje radikální operaci.

V recentní studii se navíc ukázalo ⁷¹, že neoadjuvantní chemoterapie u patientek se stádii IIIC a IV s optimální cytoredukcí vede ke kratší době přežití bez recidivy („disease-free survival“). Ukazuje se tak možný negativní vliv chemoterapie a selekci rezistentní subpopulace buněk s charakteristikami kmenových buněk (viz výše).

V jiné recentní studii ⁷² však nebyl prokázán vliv terapie („primary debulking surgery (PDS), interval debulking surgery (IDS), delayed primary surgery (DPS)“) na celkové přežití patientek ve stádiu IV, které neměly reziduální tumor.

Přes rozdílné údaje z různých studií se ukazuje zásadní vliv optimální cytoredukce na celkové přežití patientek s pokročilými stádii karcinomu ovaria. Není však definitivní konsensus ohledně efektivity a výběru patientek u neoadjuvantní terapie, jejíž aplikace je stále běžnější ⁷³.



10. Chemorezistence karcinomu ovaria

⁶⁹ KLÁT, J.: Primární chirurgická léčba karcinomu ovaria. *Onkologie (Solen)*. 2012; 6: 71-75.

⁷⁰ RAUH-HAIN, J.A., RODRIGUEZ, N., GEOWDON, W.B., et al.: Primary Debulking Surgery Versus Neoadjuvant Chemotherapy in Stage IV Ovarian Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2012; 19: 959-965.

⁷¹ LUYCKX, M., LEBLANC, E., FILLERON, T., et al.: Maximal Cytoreduction in Patients With FIGO Stage IIIC to Stage IV Ovarian, Fallopian, and Peritoneal Cancer in Day-to-Day Practice A Retrospective French Multicentric Study. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2012; 22: 1337-1343.

⁷² TROPE, C.G., ELSTRAND, M.B., SANDSTAD, B., DAVIDSON, B., OKSEFJELL, H.: Neoadjuvant chemotherapy, interval debulking surgery or primary surgery in ovarian carcinoma FIGO stage IV? *European Journal of Cancer*. 2012; 48: 2146-2154.

⁷³ FAGO-OLSEN, C.L., OTTESEN, B., KEHLET, H., et al.: Neoadjuvant chemotherapy as ovarian cancer treatment: ever more used with major regional differences. *Danish Medical Journal*. 2012; 59: A4477.

Především pokroky v chirurgické a chemoterapeutické léčbě vedly k prodloužení celkového přežití pacientek z 20 měsíců (70. léta 20. století) až na nyníšších 65 měsíců, celkové 5-leté přežití se zlepšilo z 36 % na 44 % ⁷⁴. K recidivě onemocnění dochází u časných stádií u 25 % pacientek, u pokročilých stádií je to více než 80 % pacientek (viz ⁷⁵).

Recidiva onemocnění zůstává stále velmi vážným problémem, protože je spojena s tvorbou chemorezistentní subpopulace buněk (viz výše, kapitola Nádorové kmenové buňky) a limitovanými možnostmi léčby. V současnosti probíhá intenzivní výzkum v oblasti vývoje nových terapeutických postupů, které patrně budou nezbytné pro překonání chemorezistence karcinomu ovaria. Vývoj nových a klinicky validovaných terapeutických postupů nepostupuje dostatečně rychle a tak ani poměrně efektivní záchyt recidivy díky markeru CA125 (viz výše) či případných nových prognostických markerů nemusí mít signifikantní vliv na mortalitu pacientek ^{76, 77}.

Mnohé deregulace různých genů jsou patrně spojeny se vznikem chemorezistence, která souvisí s řadou nežádoucích procesů karcinogeneze včetně dosud nevysvětlené role nádorových kmenových buněk a procesů EMT a MET (viz výše). Ve vlastní karcinogenezi se uplatňují samozřejmě všechny základní charakteristiky nádorových onemocnění včetně selhání imunitního systému ⁷⁸. Také mnohé mikroRNA se uplatňují v procesech chemorezistence ⁷⁹.



11. „Klasické“ prognostické faktory pro karcinom ovaria



11.1. Vliv věku na prognózu vývoje nemoci

⁷⁴ HOWLANDER, N., NOONE, A.M., KRAPCHO, M., NEYMAN, N., AMINOU, R., et al. (eds.): SEER Cancer Statistics Review, 1975–2008, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/, based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2011.

⁷⁵ SALANI, R., BACKES, F.J., FUNG, M.F.K., et al.: Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011; 204: 466-478.

⁷⁶ SALANI, R., BACKES, F.J., FUNG, M.F.K., et al.: Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011; 204: 466-478.

⁷⁷ BUYS, S.S., PARTRIDGE, E., BLACK, A., et al.: Effect of Screening on Ovarian Cancer Mortality The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2011; 305: 2295-2303.

⁷⁸ HANAHAN, D., WEINBERG, R.A.: Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011; 144: 646-674.

⁷⁹ van JAARSVELD, M.T.M., HELLEMAN, J., BERNIS, E.M.J.J., WIEMER, E.A.C.: MicroRNAs in ovarian cancer biology and therapy resistance. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2010; 42: 1282-1290.

Věk v době diagnózy patří mezi klasické prognostické faktory u karcinomu ovaria, ale výsledky různých studií se liší z hlediska jeho nezávislosti jako prognostického faktoru. Mnohé recentní studie tak neprokázaly věk jako nezávislý prognostický faktor, např. u high-grade serózních karcinomů „pokročilých stádií (III a IV) serózního typu, či u hlavních histologických typů , , ,).

Naopak v jiné recentní studii se věk ≥ 60 let ukázal jako nezávislý prognostický faktor u serózního karcinomu ovaria .



11.2. Vliv reziduálního tumoru na prognózu vývoje nemoci

Velikost reziduálního tumoru po primárním chirurgickém výkonu patří také ke „klasickým“ faktorům, uvažovaným v prognostických souvislostech u karcinomu ovaria.

Signifikantní vliv velikosti reziduálního tumoru na přežití byl nalezen například v těchto nejnovějších studiích: ^{80, 81, 82, 83, 84, 85, 86}.

Naopak, signifikantní korelace reziduálního tumoru a prognózy vývoje nemoci nebyla nalezena v těchto studiích: ^{87, 88}.



11.3. Vliv stádia onemocnění na prognózu vývoje nemoci

⁸⁰ BAMIAS, A., SOTIROPOULOU, M., ZAGOURI, F., et al.: Prognostic evaluation of tumour type and other histopathological characteristics in advanced epithelial ovarian cancer, treated with surgery and paclitaxel/carboplatin chemotherapy: Cell type is the most useful prognostic factor. *European Journal of Cancer* 2012; 48: 1476-1483.

⁸¹ DARB-ESFAHANI, S., FRITZSCHE, F., KRISTIENSEN, G., et al.: Anterior gradient protein 2 (AGR2) is an independent prognostic factor in ovarian high-grade serous carcinoma. *Virchows Archiv*. 2012; 461: 109-116.

⁸² Le PAGE, C., MARINEAU, A., BONZA, P.K., et al.: BTN3A2 Expression in Epithelial Ovarian Cancer Is Associated with Higher Tumor Infiltrating T Cells and a Better Prognosis. *Plos One*. 2012; 7: e38541.

⁸³ LI, C., LI, Y.H., WANG, X.C., et al.: Elevated expression of astrocyte elevated gene-1 (AEG-1) is correlated with cisplatin-based chemoresistance and shortened outcome in patients with stages III-IV serous ovarian carcinoma. *Histopathology*. 2012; 60: 953-963.

⁸⁴ KIM, H.J., JEON, H.K., CHO, Y.J., et al.: High galectin-1 expression correlates with poor prognosis and is involved in epithelial ovarian cancer proliferation and invasion. *European Journal of Cancer*. 2012; 48: 1914-1921.

⁸⁵ ZHANG, J., TANG, L.D., SHEN, L.Y., et al.: High level of WAVE1 expression is associated with tumor aggressiveness and unfavorable prognosis of epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2012; 127: 223-230.

⁸⁶ LINDER, N., BUTZOW, R., LASSUS, H., LUNDIN, M., LUNDIN, J.: Decreased xanthine oxidoreductase (XOR) is associated with a worse prognosis in patients with serous ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 2012; 124: 311-318.

⁸⁷ GUNGOR, T., KANAT-PEKTAS, M., SUCAK, A., MOLLAMAHMUTOGLU, L.: The role of thrombocytosis in prognostic evaluation of epithelial ovarian tumors. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2009; 279: 53-56.

⁸⁸ PRISCO, M.G., ZANNONI, G.F., De STEFANO, I., et al.: Prognostic role of metastasis tumor antigen 1 in patients with ovarian cancer: a clinical study. *Human Pathology*. 2012; 43: 282-288.

Přestože výrazné rozdíly v přežití mezi časnými a pozdními stádii byly identifikovány již v minulosti (viz např. ⁸⁹), jejich existence jako nezávislého prognostického faktoru byla zpochybněna několika recentními studiemi. Stejně jako u jiných faktorů i zde existují studie podporující význam tohoto faktoru a studie, kde nebyla prokázána signifikantní a nezávislá korelace stagingu a prognózy v multivariačních analýzách.

V těchto studiích byla nalezena signifikantní a nezávislá korelace stádia onemocnění a prognózy: ^{90, 91, 92, 93, 94, 95}. Naopak, následující studie nepotvrdily staging jako nezávislý prognostický faktor: ^{96, 97, 98, 99}.



11.4. Vliv stupně diferenciacie (tzv. grade) na prognózu vývoje nemoci

⁸⁹ HEINTZ, A.P.M., ODICINO, F., MAISONNEUVE, P., et al.: Carcinoma of the ovary. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006; 95: S161-S192.

⁹⁰ BAMIAS, A., SOTIROPOULOU, M., ZAGOURI, F., et al.: Prognostic evaluation of tumour type and other histopathological characteristics in advanced epithelial ovarian cancer, treated with surgery and paclitaxel/carboplatin chemotherapy: Cell type is the most useful prognostic factor. *European Journal of Cancer* 2012; 48: 1476-1483.

⁹¹ LI, C., LI, Y.H., WANG, X.C., et al.: Elevated expression of astrocyte elevated gene-1 (AEG-1) is correlated with cisplatin-based chemoresistance and shortened outcome in patients with stages III-IV serous ovarian carcinoma. *Histopathology*. 2012; 60: 953-963.

⁹² GUNGOR, T., KANAT-PEKTAS, M., SUCAK, A., MOLLAMAHMUTOGLU, L.: The role of thrombocytosis in prognostic evaluation of epithelial ovarian tumors. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2009; 279: 53-56.

⁹³ ZHANG, J., TANG, L.D., SHEN, L.Y., et al.: High level of WAVE1 expression is associated with tumor aggressiveness and unfavorable prognosis of epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2012; 127: 223-230.

⁹⁴ LINDER, N., BUTZOW, R., LASSUS, H., LUNDIN, M., LUNDIN, J.: Decreased xanthine oxidoreductase (XOR) is associated with a worse prognosis in patients with serous ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 2012; 124: 311-318.

⁹⁵ LAI, B.Q., XIAO, Y.B., PU, H.W., CAO, Q.H., et al.: Overexpression of SGLT1 is correlated with tumor development and poor prognosis of ovarian carcinoma. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2012; 285: 1455-1461.

⁹⁶ DARB-ESFAHANI, S., FRITZSCHE, F., KRISTIANSEN, G., et al.: Anterior gradient protein 2 (AGR2) is an independent prognostic factor in ovarian high-grade serous carcinoma. *Virchows Archiv*. 2012; 461: 109-116.

⁹⁷ Le PAGE, C., MARINEAU, A., BONZA, P.K., et al.: BTN3A2 Expression in Epithelial Ovarian Cancer Is Associated with Higher Tumor Infiltrating T Cells and a Better Prognosis. *Plos One*. 2012; 7: e38541.

⁹⁸ KIM, H.J., JEON, H.K., CHO, Y.J., et al.: High galectin-1 expression correlates with poor prognosis and is involved in epithelial ovarian cancer proliferation and invasion. *European Journal of Cancer*. 2012; 48: 1914-1921.

⁹⁹ PRISCO, M.G., ZANNONI, G.F., De STEFANO, I., et al.: Prognostic role of metastasis tumor antigen 1 in patients with ovarian cancer: a clinical study. *Human Pathology*. 2012; 43: 282-288.

Použití stupně diferenciacie nádoru jako samostatného prognostického faktoru se ukazuje jako komplikované a proto nelze dospět k jednoznačným prognostickým závěrům pro individuální pacientky. Hlavní důvody jsou nesourodá klasifikace (dvou a třístupňové systémy), rozdíly v prognostické signifikanci mezi různými histologickými typy a fakt, že u pokročilých stádií je výskyt grade 1 (nejvyšší stupeň diferenciacie) pouze u cca 10 % vzorků z celkového počtu ¹⁰⁰. Patrně hrají roli metodologické rozdíly mezi studii a nejasný vztah diferenciacie k dalším charakteristikám, které mají prognostický význam a dosud nebyly identifikovány. V různých studiích tak byly nalezeny kontroverzní výsledky. Například u pokročilých stádií karcinomu ovaria a multivariační analýze se grade ukázal jako nezávislý prediktor přežití na rozdíl od věku, stádia a histologie ¹⁰¹. V této studii byl nalezen medián celkového přežití 121 měsíců pro grade I, 38 měsíců pro grade II a 45 měsíců pro grade III ¹⁰². V jiné studii pokročilých serózních karcinomů ¹⁰³ nebyl ovšem prokázán statisticky signifikantní vliv na prognózu při porovnání G1/2 a G3 tumorů ¹⁰⁴. Podobně neprůkazné výsledky ohledně vlivu diferenciacie tumoru na prognózu byly ukázány v dalších recentních studiích ^{105, 106, 107, 108, 109, 110}.

Opačné výsledky však byly zaznamenány v jiné recentní studii serózních karcinomů ¹¹¹, kde se nejen grade, ale také absence cytoplasmatické XOR, FIGO stage, věk v době diagnózy, chemoterapie a reziduální tumor ukázaly jako nezávislé prediktory v multivariační analýze ¹¹². Stejně tak v předchozí studii ¹¹³ byl grade 2/3 negativní prognostický faktor pro celkové přežití ve studii zahrnující různé histologické typy karcinomu ovaria.

¹⁰⁰ BAMIAS, A., SOTIROPOULOU, M., ZAGOURI, F., et al.: Prognostic evaluation of tumour type and other histopathological characteristics in advanced epithelial ovarian cancer, treated with surgery and paclitaxel/carboplatin chemotherapy: Cell type is the most useful prognostic factor. *European Journal of Cancer* 2012; 48: 1476-1483.

¹⁰¹ BAMIAS, A., SOTIROPOULOU, M., ZAGOURI, F., et al.: Prognostic evaluation of tumour type and other histopathological characteristics in advanced epithelial ovarian cancer, treated with surgery and paclitaxel/carboplatin chemotherapy: Cell type is the most useful prognostic factor. *European Journal of Cancer* 2012; 48: 1476-1483.

¹⁰² BAMIAS, A., SOTIROPOULOU, M., ZAGOURI, F., et al.: Prognostic evaluation of tumour type and other histopathological characteristics in advanced epithelial ovarian cancer, treated with surgery and paclitaxel/carboplatin chemotherapy: Cell type is the most useful prognostic factor. *European Journal of Cancer* 2012; 48: 1476-1483.

¹⁰³ LI, C., LI, Y.H., WANG, X.C., et al.: Elevated expression of astrocyte elevated gene-1 (AEG-1) is correlated with cisplatin-based chemoresistance and shortened outcome in patients with stages III-IV serous ovarian carcinoma. *Histopathology*. 2012; 60: 953-963.

¹⁰⁴ LI, C., LI, Y.H., WANG, X.C., et al.: Elevated expression of astrocyte elevated gene-1 (AEG-1) is correlated with cisplatin-based chemoresistance and shortened outcome in patients with stages III-IV serous ovarian carcinoma. *Histopathology*. 2012; 60: 953-963.

¹⁰⁵ KIM, H.J., JEON, H.K., CHO, Y.J., et al.: High galectin-1 expression correlates with poor prognosis and is involved in epithelial ovarian cancer proliferation and invasion. *European Journal of Cancer*. 2012; 48: 1914-1921.

¹⁰⁶ PRISCO, M.G., ZANNONI, G.F., De STEFANO, I., et al.: Prognostic role of metastasis tumor antigen 1 in patients with ovarian cancer: a clinical study. *Human Pathology*. 2012; 43: 282-288.

¹⁰⁷ ZHANG, J., TANG, L.D., SHEN, L.Y., et al.: High level of WAVE1 expression is associated with tumor aggressiveness and unfavorable prognosis of epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2012; 127: 223-230.

¹⁰⁸ LAI, B.Q., XIAO, Y.B., PU, H.W., CAO, Q.H., et al.: Overexpression of SGLT1 is correlated with tumor development and poor prognosis of ovarian carcinoma. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2012; 285: 1455-1461.

¹⁰⁹ HEERAN, M.C., HOGDALL, C.K., KJAER, S.K., et al.: Limited prognostic value of tissue protein expression levels of cyclin E in Danish ovarian cancer patients: from the Danish 'MALOVA' ovarian cancer study. *Apmis*. 2012; 120: 846-854.

¹¹⁰ THERIAULT, B.L., PAJOVIC, S., BERNARDINI, M.Q., SHAW, P.A., GALLIE, B.L.: Kinesin family member 14: an independent prognostic marker and potential therapeutic target for ovarian cancer. *International Journal of Cancer*. 2012; 130: 1844-1854.

¹¹¹ LINDER, N., BUTZOW, R., LASSUS, H., LUNDIN, M., LUNDIN, J.: Decreased xanthine oxidoreductase (XOR) is associated with a worse prognosis in patients with serous ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 2012; 124: 311-318.

¹¹² LINDER, N., BUTZOW, R., LASSUS, H., LUNDIN, M., LUNDIN, J.: Decreased xanthine oxidoreductase (XOR) is associated with a worse prognosis in patients with serous ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 2012; 124: 311-318.

¹¹³ GUNGOR, T., KANAT-PEKTAS, M., SUCAK, A., MOLLAMAHMUTOGLU, L.: The role of thrombocytosis in prognostic evaluation of epithelial ovarian tumors. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2009; 279: 53-56.



12. Další prognostické faktory u karcinomu ovaria



12.1. Předoperační trombocytóza

Již před 140 lety byl identifikován **vztah mezi zvýšeným počtem krevních destiček a nádory**. Od té doby mnoho studií prokázalo korelaci mezi trombocytózou a zhoršenou prognózou přežití u různých nádorových onemocnění. Ukazuje se, že tumory mohou indukovat tvorbu krevních destiček, a naopak destičky mohou produkovat faktory stimulující angiogenezi a růst tumoru. Přestože některé studie nenašly korelaci mezi trombocytózou a zhoršenou prognózou pro pacientky, převažují doklady, že tato korelace skutečně existuje ¹¹⁴. Navzdory několika kontroverzním výsledkům z devadesátých let 20. století, recentní studie potvrzují, že předoperační trombocytóza je i u karcinomu ovaria spojena se zhoršenou pravděpodobností přežití ¹¹⁵, ¹¹⁶, ¹¹⁷.



12.2. Tumor-infiltrující lymfocyty

Napříč mnoha studii, sledujícími korelace mezi infiltrací tumorů lymfocyty a prognózou vývoje nemoci, lze nalézt rozporuplné údaje. Výzkumy se většinou zabývaly CD8⁺, CD4⁺, CD4⁺FoxP3⁺, případně CD3⁺ (= CD4⁺ a CD8⁺) infiltrací.

¹¹⁴ BUERGY, D., WENZ, F., GRODEN, C., BROCKMANN, M.A.: Tumor-platelet interaction in solid tumors. *International Journal of Cancer*. 2012; 130: 2747-2760.

¹¹⁵ GUNGOR, T., KANAT-PEKTAS, M., SUCAK, A., MOLLAMAHMUTOGLU, L.: The role of thrombocytosis in prognostic evaluation of epithelial ovarian tumors. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2009; 279: 53-56.

¹¹⁶ GERESTEIN, C.G., EIJKEMANS, M.J.C., de JONG, D., et al.: The prediction of progression-free and overall survival in women with an advanced stage of epithelial ovarian carcinoma. *Bjog-An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2009; 116: 372-380.

¹¹⁷ STONE, R.L., NICK, A.M., McNEISCH, I.A., et al.: Paraneoplastic Thrombocytosis in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012; 366: 610-618.

Vztah s prognózou je uvažován často ve spojitosti s intratumorálními lymfocyty – pozitivita výskytu těchto intraepiteliálních tumor-infiltrujících lymfocytů (CD3⁺ nebo CD8⁺) je asociována s příznivější prognózou, s konzistentní a silnější korelací u CD8⁺ T lymfocytů ¹¹⁸. CD8⁺ cytotoxické T lymfocyty ve vyšších počtech byly ve většině studií korelovány s příznivější prognózou. Pokud CD3⁺ byly rozděleny na přímo sousedící s tumorovými buňkami (vnitrotumorové T buňky, ITTC) a nesousedící s tumorovými buňkami (stromatové T buňky, STC), vyšší počet ITTC byl asociován s delší dobou přežití, naopak vyšší počet STC může indikovat vyšší pravděpodobnost kratší doby přežití ¹¹⁹. Vyšší index CD8⁺/FoxP3⁺ může být spojen s vyšší pravděpodobností přežití ¹²⁰.

Zvýšený výskyt intratumorálních regulačních CD4⁺FoxP3⁺ buněk byl dříve obvykle spojovaný se zhoršenou prognózou pro pacientky. V současnosti nelze díky rozporuplným výsledkům výskyt této skupiny buněk jednoznačně interpretovat ¹²¹.



12.3. Další faktory s identifikovaným vlivem na prognózu vývoje nemoci

Jedná se o faktory, které se ukázaly jako nezávislé prediktory v multivariačních analýzách, na základě exprese proteinů nebo mRNA v nádorové tkáni. Je nezbytná další validace těchto výsledků.

Zlepšená prognóza při vyšší expresi:

- BT3.2 (member of butyrophilin family) protein ¹²²
- delta133p53 (mRNA) ¹²³
- xanthine oxidoreductase (XOR) (protein) ¹²⁴.

Zhoršená prognóza při vyšší expresi (pokud neuvedeno jinak*):

¹¹⁸ HWANG, W.T., ADAMS, S.F., TAHIROVIC, E., HAGEMANN, I.S., COUKOS, G.: Prognostic significance of tumor-infiltrating T cells in ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecologic Oncology*. 2012; 124: 192-198.

¹¹⁹ AL-ATTAR, A., SHEHATA, M., DURRANT, L., MOSELEY, P., DEEN, S., CHAN, S.: T Cell Density and Location Can Influence the Prognosis of Ovarian Cancer. *Pathology & Oncology Research*. 2010; 16: 361-370.

¹²⁰ LEFFERS, N., GOODEN, M.J.M., de JONG, R.A., et al.: Prognostic significance of tumor-infiltrating T-lymphocytes in primary and metastatic lesions of advanced stage ovarian cancer. *Cancer Immunology Immunotherapy*. 2009; 58: 449-459.

¹²¹ deLEEuw, R.J., KOST, S.E., KAKAL, J.A., NELSON, B.H.: The Prognostic Value of FoxP3⁺ Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Cancer: A Critical Review of the Literature. *Clinical Cancer Research*. 2012; 18: 3022-3029.

¹²² Le PAGE, C., MARINEAU, A., BONZA, P.K., et al.: BTN3A2 Expression in Epithelial Ovarian Cancer Is Associated with Higher Tumor Infiltrating T Cells and a Better Prognosis. *Plos One*. 2012; 7: e38541.

¹²³ HOFSTETTER, G., BERGER, A., SCHUSTER, E., et al.: Delta 133p53 is an independent prognostic marker in p53 mutant advanced serous ovarian cancer. *British Journal of Cancer*. 2011; 105: 1593-1599.

¹²⁴ LINDER, N., BUTZOW, R., LASSUS, H., LUNDIN, M., LUNDIN, J.: Decreased xanthine oxidoreductase (XOR) is associated with a worse prognosis in patients with serous ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 2012; 124: 311-318.

- KIF14 (kinesin family member 14) – vliv na „progression-free survival, ne na „overall survival“ ¹²⁵
- alpha-folate receptor (α-FR) mRNA ¹²⁶
- Anterior gradient protein 2 (AGR2) ¹²⁷
- DLC1 and phosphorylated focal adhesion kinase (p-FAK) (proteins)* DLC1- negative, p-FAK Y397-positive ¹²⁸
- SGLT1 Sodium dependent Glucose Transporter 1 ¹²⁹
- VEGF ¹³⁰
- VEGF combined with CA9 ¹³¹
- Dachshund 2 protein (DACH2) ¹³²
- Wiskott-Aldrich syndrome protein family verprolin-homologous protein 1 (WAVE1) ¹³³
- MTA1 metastasis tumor antigen 1 (protein) ¹³⁴

¹²⁵ THERIAULT, B.L., PAJOVIC, S., BERNARDINI, M.Q., SHAW, P.A., GALLIE, B.L.: Kinesin family member 14: an independent prognostic marker and potential therapeutic target for ovarian cancer. *International Journal of Cancer*. 2012; 130: 1844-1854.

¹²⁶ CHEN, Y.L., CHANG, M.C., HUANG, C.Y., et al.: Serous ovarian carcinoma patients with high alpha-folate receptor had reducing survival and cytotoxic chemo-response. *Molecular Oncology*. 2012; 6: 360-369.

¹²⁷ DARB-ESFAHANI, S., FRITZSCHE, F., KRISTIANSEN, G., et al.: Anterior gradient protein 2 (AGR2) is an independent prognostic factor in ovarian high-grade serous carcinoma. *Virchows Archiv*. 2012; 461: 109-116.

¹²⁸ FAN, D.M., SHI, H.R.: Pilot Study: Alteration of Deleted in Liver Cancer1 and Phosphorylated Focal Adhesion Kinase Y397 Cytoplasmic Expression and the Prognostic Value in Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2011; 12: 8489-8501.

¹²⁹ LAI, B.Q., XIAO, Y.B., PU, H.W., CAO, Q.H., et al.: Overexpression of SGLT1 is correlated with tumor development and poor prognosis of ovarian carcinoma. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2012; 285: 1455-1461.

¹³⁰ WILLIAMS, E., MARTIN, S., MOSS, R., DURRANT, L., DEEN, S.: Co-expression of VEGF and CA9 in ovarian high-grade serous carcinoma and relationship to survival. *Virchows Archiv*. 2012; 461: 33-39.

¹³¹ WILLIAMS, E., MARTIN, S., MOSS, R., DURRANT, L., DEEN, S.: Co-expression of VEGF and CA9 in ovarian high-grade serous carcinoma and relationship to survival. *Virchows Archiv*. 2012; 461: 33-39.

¹³² NODIN, B., FRIDBERG, M., UHLEN, M., JIRSTROM, K.: Discovery of Dachshund 2 protein as a novel biomarker of poor prognosis in epithelial ovarian cancer. *Journal of Ovarian Research*. 2012; 5.

¹³³ ZHANG, J., TANG, L.D., SHEN, L.Y., et al.: High level of WAVE1 expression is associated with tumor aggressiveness and unfavorable prognosis of epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2012; 127: 223-230.

¹³⁴ PRISCO, M.G., ZANNONI, G.F., De STEFANO, I., et al.: Prognostic role of metastasis tumor antigen 1 in patients with ovarian cancer: a clinical study. *Human Pathology*. 2012; 43: 282-288.

Zhoršená prognóza při nižší expresi

- Secreted Frizzled-Related Protein 4 - membranous protein (loss of expression) ¹³⁵



12.4. Vliv exprese mikroRNA na prognózu vývoje nemoci

Existuje několik vědeckých prací, sledujících vliv deregulované exprese mikroRNA u karcinomu ovaria ¹³⁶ na prognózu vývoje nemoci. Vzhledem k rozporuplným údajům, nedostatku informací ohledně samotného diagnostického potenciálu příslušných mikroRNA, nedostatečně známým interakcím s cílovými mRNA v kontextu karcinogeneze a chybějící mezinárodní validaci dat v tomto článku potenciálně prognostické mikroRNA nebudeme uvádět.



13. Závěr

V tomto článku je podán přehled hlavních, dosud identifikovaných faktorů, které potenciálně mohou být spojeny s karcinomem ovaria. Mnohé nebylo možné uvést z důvodu rozsahu článku. Přestože přibývá dalších vědeckých studií, závěry nejsou jednoznačné. Existuje patrně řada faktorů, které ve vzájemné kombinaci vedou k rozdílným výsledkům, i přes podobné zařazení v určité kategorii. Neboli, postupy léčby pacientek a faktory spojené s ovariální karcinogenezí u konkrétních pacientek se mohou velice lišit a vést k jiné prognóze pro pacientky, které dle vybraného faktoru mají mít teoreticky stejné riziko recidivy nebo zhoršenou prognózu celkového přežití. Protože uvedené faktory působí ve vzájemných, velmi těžko identifikovatelných interakcích, nelze na základě jednoho nebo několika málo faktorů učinit jednoznačné závěry pro konkrétní pacientky.

Bohužel neexistuje ani konsensus, jak reagovat na zhoršení prognózy identifikací změny určitého prognostického markeru (viz např. role CA125 u recidivy), protože zde jsme na hranici toho, co stávající terapeutické postupy umožňují. Identifikace zhoršené prognózy bez nalezení odpovídající léčby totiž nemusí vést k lepší prognóze přežití. Bylo by patrně vhodné, aby konkrétní onkogynekologická pracoviště koordinovaně zavedla vlastní a publikovaný systém sledování efektivity léčby včetně identifikace prognostických faktorů, než se spoléhat na závěry analýz zahraničních pracovišť často geograficky dosti vzdálených se spornou vypovídací hodnotou pro naši geografickou oblast.

¹³⁵ FAN, D.M., SHI, H.R.: Pilot Study: Alteration of Deleted in Liver Cancer1 and Phosphorylated Focal Adhesion Kinase Y397 Cytoplasmic Expression and the Prognostic Value in Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2011; 12: 8489-8501.

¹³⁶ ZÁVESKÝ, L., JANDÁKOVÁ, E., KOHOUTOVÁ, M.: MikroRNA a jejich potenciál v diagnostice karcinomu ovaria. Současný stav a možná budoucnost. *Praktická Gynekologie*. 2012; 16: 59-65.

Celkově neuspokojivý stav diagnostiky a léčby karcinomu ovaria je nezbytné změnit intenzivním výzkumem nových diagnostických a terapeutických postupů, jejich rozsáhlou národní a mezinárodní klinickou validací a jejich urychleným zavedením do klinické praxe.



Literatúra

Al-Attar A, Shehata M, Durrant L, Moseley P, Deen S, Chan S. T Cell Density and Location Can Influence the Prognosis of Ovarian Cancer. *Pathology & Oncology Research* 2010; 16: 361-370.

Auersperg N. The Origin of Ovarian Carcinomas: A Unifying Hypothesis. *International Journal of Gynecological Pathology* 2011; 30: 12-21.

Bamias A, Sotiropoulou M, Zagouri F et al. Prognostic evaluation of tumour type and other histopathological characteristics in advanced epithelial ovarian cancer, treated with surgery and paclitaxel/carboplatin chemotherapy: Cell type is the most useful prognostic factor. *European Journal of Cancer* 2012; 48: 1476-1483.

Bapat SA, Mali AM, Koppikar CB, Kurrey NK. Stem and progenitor-like cells contribute to the aggressive behavior of human epithelial ovarian cancer. *Cancer Research* 2005; 65: 3025-3029.

Bendoraitė A, Knouf EC, Garg KS et al. Regulation of miR-200 family microRNAs and ZEB transcription factors in ovarian cancer: Evidence supporting a mesothelial-to-epithelial transition. *Gynecologic Oncology* 2010; 116: 117-125.

Beral V, Gaitskell K, Hermon C et al. Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28 114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies. *Lancet Oncology* 2012; 13: 946-956.

Buergy D, Wenz F, Groden C, Brockmann MA. Tumor-platelet interaction in solid tumors. *International Journal of Cancer* 2012; 130: 2747-2760.

Burgos-Ojeda D, Rueda BR, Buckanovich RJ. Ovarian cancer stem cell markers: Prognostic and therapeutic implications. *Cancer Letters* 2012; 322: 1-7.

Buyss SS, Partridge E, Black A et al. Effect of Screening on Ovarian Cancer Mortality The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2011; 305: 2295-2303.
Cancer Research 2011; 71: 3991-4001.

Clark TG, Stewart M, Rye T, Smyth JF, Gourley C. Validation of a new prognostic index for advanced epithelial ovarian cancer: Results from its application to a UK-based cohort. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25: 5669-5670.

Darb-Esfahani S, Fritzsche F, Kristiansen G et al. Anterior gradient protein 2 (AGR2) is an

independent prognostic factor in ovarian high-grade serous carcinoma. *Virchows Archiv* 2012; 461: 109-116.

deLeeuw RJ, Kost SE, Kakal JA, Nelson BH. The Prognostic Value of FoxP3+ Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Cancer: A Critical Review of the Literature. *Clinical Cancer Research* 2012; 18: 3022-3029.

Donninger H, Bonome T, Radonovich M et al. Whole genome expression profiling of advance stage papillary serous ovarian cancer reveals activated pathways. *Oncogene* 2004; 23: 8065-8077.

Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours. *Lancet Oncology* 2008; 9: 1191-1197.

Escudero JM, Auge JM, Filella X, Torne A, Pahisa J, Molina R. Comparison of Serum Human Epididymis Protein 4 with Cancer Antigen 125 as a Tumor Marker in Patients with Malignant and Nonmalignant Diseases. *Clinical Chemistry* 2011; 57: 1534-1544.

Fago-Olsen CL, Ottesen B, Kehlet H et al. Neoadjuvant chemotherapy as ovarian cancer treatment: ever more used with major regional differences. *Danish Medical Journal* 2012; 59:A4477.

Fan DM, Shi HR. Pilot Study: Alteration of Deleted in Liver Cancer1 and Phosphorylated Focal Adhesion Kinase Y397 Cytoplasmic Expression and the Prognostic Value in Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences* 2011; 12: 8489-8501.

Friedlander ML. Prognostic factors in ovarian cancer. *Seminars in Oncology* 1998; 25: 305-314.

Gao MQ, Choi YP, Kang S, Youn JH, Cho NH. CD24(+) cells from hierarchically organized ovarian cancer are enriched in cancer stem cells. *Oncogene* 2010; 29: 2672-2680.

Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS. Risk Factors for Epithelial Ovarian Cancer by Histologic Subtype. *American Journal of Epidemiology* 2010; 171: 45-53.

Gatta G, Lasota MB, Verdecchia A. Survival of European women with gynaecological tumours, during the period 1978-1989. *European Journal of Cancer* 1998; 34: 2218-2225.

Gerestein CG, Eijkemans MJC, de Jong D et al. The prediction of progression-free and overall survival in women with an advanced stage of epithelial ovarian carcinoma. *Bjog-An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2009; 116: 372-380.

Gram IT, Lukanova A, Brill I et al. Cigarette smoking and risk of histological subtypes of epithelial ovarian cancer in the EPIC cohort study. *International Journal of Cancer* 2012; 130: 2204-2210.

Gungor T, Kanat-Pektas M, Sucak A, Mollamahmutoglu L. The role of thrombocytosis in prognostic evaluation of epithelial ovarian tumors. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2009; 279: 53-56.

Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 2011; 144: 646-674.

Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.

- Harrison ML, Jameson C, Gore ME. Mucinous ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer* 2008; 18: 209-214.
- Haslehurst AM, Koti M, Dharsee M et al. EMT transcription factors snail and slug directly contribute to cisplatin resistance in ovarian cancer. *Bmc Cancer* 2012; 12: 91.
- Heeran MC, Hogdall CK, Kjaer SK et al. Limited prognostic value of tissue protein expression levels of cyclin E in Danish ovarian cancer patients: from the Danish 'MALOVA' ovarian cancer study. *Apmis* 2012; 120: 846-854.
- Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P et al. Carcinoma of the ovary. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2006; 95: S161-S192.
- Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P et al. Carcinoma of the ovary. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2006; 95: S161-S192.
- Hofstetter G, Berger A, Schuster E et al. Delta 133p53 is an independent prognostic marker in p53 mutant advanced serous ovarian cancer. *British Journal of Cancer* 2011; 105: 1593-1599.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R et al. (eds.). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/, based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2011.
- Husseinzadeh N. Status of tumor markers in epithelial ovarian cancer has there been any progress? A review. *Gynecologic Oncology* 2011; 120: 152-157.
- Hwang WT, Adams SF, Tahirovic E, Hagemann IS, Coukos G. Prognostic significance of tumor-infiltrating T cells in ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecologic Oncology* 2012; 124: 192-198.
- Chen YL, Chang MC, Huang CY et al. Serous ovarian carcinoma patients with high alpha-folate receptor had reducing survival and cytotoxic chemo-response. *Molecular Oncology* 2012; 6: 360-369.
- Iorio MV, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. *Embo Molecular Medicine* 2012; 4: 143-159.
- Jacob F, Meier M, Caduff R et al. No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. *Gynecologic Oncology* 2011; 121: 487-491.
- Jacob F, Ukegijini K, Nixdorf S et al. Loss of Secreted Frizzled-Related Protein 4 Correlates with an Aggressive Phenotype and Predicts Poor Outcome in Ovarian Cancer Patients. *Plos One* 2012; 7: e31885.
- Jaggupilli A, Elkord E. Significance of CD44 and CD24 as Cancer Stem Cell Markers: An Enduring Ambiguity. *Clinical & Developmental Immunology* 2012: 708036.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. *Ca-A Cancer Journal for Clinicians* 2011; 61: 69-90.

- Kim HJ, Jeon HK, Cho YJ et al. High galectin-1 expression correlates with poor prognosis and is involved in epithelial ovarian cancer proliferation and invasion. *European Journal of Cancer* 2012; 48: 1914-1921.
- Klát J. Primární chirurgická léčba karcinomu ovaria. *Onkologie (Solen)* 2012; 6: 71-75.
- Korch C, Spillman MA, Jackson TA et al. DNA profiling analysis of endometrial and ovarian cell lines reveals misidentification, redundancy and contamination. *Gynecologic Oncology* 2012; 127: 241-248.
- Kurman RJ, Shih IM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer-Shifting the paradigm. *Human Pathology* 2011; 42: 918-931.
- Lai BQ, Xiao YB, Pu HW, Cao QH, Jing HL, Liu XS. Overexpression of SGLT1 is correlated with tumor development and poor prognosis of ovarian carcinoma. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2012; 285: 1455-1461.
- Le Page C, Marineau A, Bonza PK et al. BTN3A2 Expression in Epithelial Ovarian Cancer Is Associated with Higher Tumor Infiltrating T Cells and a Better Prognosis. *Plos One* 2012; 7: e38541.
- Leffers N, Gooden MJM, de Jong RA et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating T-lymphocytes in primary and metastatic lesions of advanced stage ovarian cancer. *Cancer Immunology Immunotherapy* 2009; 58: 449-459.
- Li C, Li YH, Wang XC et al. Elevated expression of astrocyte elevated gene-1 (AEG-1) is correlated with cisplatin-based chemoresistance and shortened outcome in patients with stages III-IV serous ovarian carcinoma. *Histopathology* 2012; 60: 953-963.
- Linder N, Butzow R, Lassus H, Lundin M, Lundin J. Decreased xanthine oxidoreductase (XOR) is associated with a worse prognosis in patients with serous ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2012; 124: 311-318.
- Luo LJ, Zeng JF, Liang B et al. Ovarian cancer cells with the CD117 phenotype are highly tumorigenic and are related to chemotherapy outcome. *Experimental and Molecular Pathology* 2011; 91: 596-602.
- Lutz AM, Willmann JK, Drescher CW et al. Early Diagnosis of Ovarian Carcinoma: Is a Solution in Sight? *Radiology* 2011; 259: 329-345.
- Luyckx M, Leblanc E, Filleron T et al. Maximal Cytoreduction in Patients With FIGO Stage IIIC to Stage IV Ovarian, Fallopian, and Peritoneal Cancer in Day-to-Day Practice A Retrospective French Multicentric Study. *International Journal of Gynecological Cancer* 2012; 22: 1337-1343.
- Nguyen HN, Averette HE, Hoskins W, Penalver M, Sevin BU, Steren A. National Survey of Ovarian-Carcinoma. 5. the Impact of Physicians Specialty on Patients Survival. *Cancer* 1993; 72: 3663-3670.
- Nodin B, Fridberg M, Uhlen M, Jirstrom K. Discovery of Dachshund 2 protein as a novel biomarker

of poor prognosis in epithelial ovarian cancer. *Journal of Ovarian Research* 2012; 5.

Park HJ, Nam EJ, Rha SY et al. A new prognostic index model using meta-analysis in early-stage epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2012; 126: 357-363.

Prisco MG, Zannoni GF, De Stefano I et al. Prognostic role of metastasis tumor antigen 1 in patients with ovarian cancer: a clinical study. *Human Pathology* 2012; 43: 282-288.

Qazi F, Mcguire WP. The Treatment of Epithelial Ovarian-Cancer. *Ca-A Cancer Journal for Clinicians* 1995; 45: 88-101.

Rauh-Hain JA, Rodriguez N, Growdon WB et al. Primary Debulking Surgery Versus Neoadjuvant Chemotherapy in Stage IV Ovarian Cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2012; 19: 959-965.

Ricci F, Bernasconi S, Perego P et al. Ovarian carcinoma tumor-initiating cells have a mesenchymal phenotype. *Cell Cycle* 2012; 11: 1966-1976.

Salani R, Backes FJ, Fung MFK et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2011; 204: 466-478.

Salani R, Backes FJ, Fung MFK et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2011; 204: 466-478.

Scully RE. Pathology of ovarian cancer precursors. *Journal of Cellular Biochemistry* 1995; 208-218.

Scheel C, Weinberg RA. Cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition: Concepts and molecular links. *Seminars in Cancer Biology* 2012; 22: 396-403.

Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2012. *Ca-A Cancer Journal for Clinicians* 2012; 62: 10-29.

Silva IA, Bai SM, McLean K et al. Aldehyde Dehydrogenase in Combination with CD133 Defines Angiogenic Ovarian Cancer Stem Cells That Portend Poor Patient Survival

Stone RL, Nick AM, McNeish IA et al. Paraneoplastic Thrombocytosis in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine* 2012; 366: 610-618.

Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary - A distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. *Cancer* 2000; 88: 2584-2589.

Teramukai S, Ochiai K, Tada H, Fukushima M. PIEPOC: A new prognostic index for advanced epithelial ovarian cancer - Japan Multinational Trial Organization OC01-01. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25: 3302-3306.

Theriahult BL, Pajovic S, Bernardini MQ, Shaw PA, Gallie BL. Kinesin family member 14: an

independent prognostic marker and potential therapeutic target for ovarian cancer. *International Journal of Cancer* 2012; 130: 1844-1854.

Trope CG, Elstrand MB, Sandstad B, Davidson B, Oksefjell H. Neoadjuvant chemotherapy, interval debulking surgery or primary surgery in ovarian carcinoma FIGO stage IV? *European Journal of Cancer* 2012; 48: 2146-2154.

van Jaarsveld MTM, Helleman J, Berns EMJJ, Wiemer EAC. MicroRNAs in ovarian cancer biology and therapy resistance. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2010; 42: 1282-1290.

Vergara D, Merlot B, Lucot JP et al. Epithelial-mesenchymal transition in ovarian cancer. *Cancer Letters* 2010; 291: 59-66.

Voulgari A, Pintzas A. Epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis: Mechanisms, markers and strategies to overcome drug resistance in the clinic. *Biochimica et Biophysica Acta-Reviews on Cancer* 2009; 1796: 75-90.

Vyzula R. et al. *Modrá kniha České onkologické společnosti*. 15. vydání. Masarykův onkologický ústav 2012; 78-84.

Williams E, Martin S, Moss R, Durrant L, Deen S. Co-expression of VEGF and CA9 in ovarian high-grade serous carcinoma and relationship to survival. *Virchows Archiv* 2012; 461: 33-39.

Winter-Roach BA, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012: CD004706.

Yang HP, Trabert B, Murphy MA et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtypes in the NIH-AARP diet and health study. *International Journal of Cancer* 2012; 131: 938-948.

Zavesky L, Jancarkova N, Kohoutova M. Ovarian cancer: Origin and factors involved in carcinogenesis with potential use in diagnosis, treatment and prognosis of the disease. *Neoplasma* 2011; 58: 457-468.

Záveský L, Jandáková E, Kohoutová M. MikroRNA a jejich potenciál v diagnostice karcinomu ovaria. Současný stav a možná budoucnost. *Praktická Gynekologie* 2012; 16: 59-65.

Záveský L. CA125/MUC16 jako diagnostický a prognostický marker pro karcinom ovaria. *Onkologie (Solen)* 2012; 6: 65-67.

Záveský L., Jandáková E, Kohoutová M. Kmenové buňky a karcinom ovaria. Charakteristika, význam a potenciální aplikace v klinické praxi. *Česká gynekologie* 2013; 2 (ahead of print).

Zeimet AG, Reimer D, Sopper S et al. Ovarian cancer stem cells. *Neoplasma* 2012; 59: 747-755.

Zhang J, Tang LD, Shen LY et al. High level of WAVE1 expression is associated with tumor aggressiveness and unfavorable prognosis of epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2012; 127: 223-230.

Zhang S, Balch C, Chan MW et al. Identification and characterization of ovarian cancer-initiating cells from primary human tumors. Cancer Research 2008; 68: 4311-4320.

Odporúčané online zdroje

EN

<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/ovarian>

www.cancer.gov

Popis : Ovarian cancer. Přehledné internetové stránky National Cancer Institute (USA) věnované nádorovým onemocněním vaječníku od diagnostiky, rizikových faktorů po léčbu, klinické studie a statistiky.

Klíčové slová : ovarian cancer, treatment, prevention