

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
FAKULTA ZDRAVOTNÍCH VĚD
Ústav porodní asistence

Iveta Liebichová

Karcinom ovaria a jeho prognostické faktory

Bakalářská práce

Vedoucí práce: doc. MUDr. Jiří Špaček, Ph.D., IFEPAG

Olomouc 2013

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Název práce:

Karcinom ovaria a jeho prognostické faktory

Název práce v AJ:

Ovarian cancer and it's prognostic factors

Datum zadání: 2013-01-21

Datum odevzdání: 2013-05-03

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotních věd

Ústav porodní asistence

Autor práce: Liebichová Iveta

Vedoucí práce: doc. MUDr. Jiří Špaček, Ph.D., IFEPAG

Abstrakt v ČJ:

Bakalářská práce se zabývá problematikou karcinomu ovaria a významem prognostických faktorů. Tvoří přehledovou studii, jejímž cílem je podat informace o karcinomu ovaria a jeho prognostických faktorech. Poznatky k tomuto tématu byly vyhledány v odborných článcích recenzovaných periodik vydávaných v České republice a v zahraničních zdrojích.

Abstrakt v AJ:

Bachelor thesis deals with the issue of ovarian cancer and with importance of prognostic factors. The thesis constitutes a summarizing study with the purpose to submit the information on ovaria cancer and it's prognostic factors. Knowledge related to this topic were found in professional articles of peer reviewed periodicals issued in the Czech Republic and also in foreign sources.

Klíčová slova v ČJ:

karcinom ovaria, prognóza, CA 125, stadium, klasifikace, nádorové reziduum, přežití

Klíčová slova v AJ:

ovarian cancer, prognosis, CA 125, stage, classification, residua tumor, survival

Rozsah: 43 s., 3 příl.

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 3. května 2013

.....

Podpis

Děkuji doc. MUDr. Jiřímu Špačkovi, Ph.D., IFEPAG
za odborné vedení bakalářské práce a cenné připomínky.

Děkuji Mgr. Evě Vachkové
za didaktické konzultace a cenné rady při zpracování této práce.

Děkuji své rodině za trpělivost, pomoc a podporu.

MOTTO:

*„Zdraví je dobro, o kterém nevíme, dokud ho neztratíme.“ Walter
Jiří Plachetka, Velký slovník citátů a přísloví, Academia, 1996*

OBSAH

ÚVOD

1	KARCINOM OVARIA	11
1.1	Patogeneze	11
1.2	Příznaky a diagnostika	12
1.3	Léčba.....	14
2	PROGNOSTICKÉ FAKTORY	15
2.1	Prognostické faktory nádoru	16
2.1.1	Stadium onemocnění.....	16
2.1.2	Histopatologické klasifikace	18
2.1.3	Molekulárně biologické charakteristiky.....	19
2.2	Prognostické faktory hostitele.....	22
2.2.1	Věk a celkový stav pacientky.....	22
2.2.2	Přidružené choroby	23
2.3	Prognostické faktory prostředí	24
3	VÝZNAM PROGNOSTICKÝCH FAKTORŮ.....	25
3.1	Stadium onemocnění.....	26
3.2	Chirurgická léčba	27
3.3	Histopatologické prognostické faktory	28
3.4	Antigen CA 125	28
3.5	Prognostické faktory hostitele.....	29
3.6	Platina free interval	30
3.7	Nadějně a nové prognostické faktory.....	30
	ZÁVĚR	31
	BIBLIOGRAFICKÉ A ELEKTRONICKÉ ZDROJE	33
	SEZNAM ZKRATEK	39
	SEZNAM PŘÍLOH.....	40
	PŘÍLOHY	41

ÚVOD

Karcinom ovaria je nejzhubnějším nádorem ženského reprodukčního traktu. V 70–80 % případů je diagnostikován v pozdních stadiích, kdy jsou u většiny pacientek zejména v dutině břišní přítomné metastázy. Tento stav má negativní vliv na prognózu onemocnění a celkové přežití. V důsledku absence časných varovných příznaků je pouze 25 % případů zjištěno v raném stadiu. Byly identifikovány rizikové a protektivní faktory spojené s karcinomem ovaria. Screeningová metoda k detekci preklinického onemocnění neexistuje. V léčbě pokročilého karcinomu ovaria má přínos chirurgická intervence a chemoterapie (Pilka, 2012, s. 58).

Klinická onkologie je v posledních letech obohacována o nový prvek, který se zaměřuje na prognózu onemocnění. Implementace prognostických faktorů do prediktivní onkologie představuje krok směrem k individualizaci a zkvalitnění péče o onkologicky nemocné (Jančárková et al., 2006, s. 252). V adresné komplexní onkologické péči se nejedná pouze o tzv. správnou léčbu ve správný čas pro správného pacienta, ale je navíc třeba respektovat jedinečnost každého nemocného z hlediska jeho rodinného, sociálního a ekonomického zázemí (Petruželka, 2009, s. 243–244).

Přehledová bakalářská práce se věnuje problematice karcinomu ovaria a významu jeho prognostických faktorů.

Základní otázkou práce je: „Jaké informace byly publikovány o karcinomu ovaria a jeho prognostických faktorech?“

Pro přehledovou práci byly formulovány a stanoveny následující cíle:

Cíl 1.

Podat informace o problematice karcinomu ovaria.

Cíl 2.

Zjistit jaké informace byly publikovány o prognostických faktorech karcinomu ovaria.

Cíl 3.

Zjistit jaký význam mají prognostické faktory ovariálního karcinomu.

Vstupní literatura, která sloužila k vymezení popisovaného tématu:

1. CIBULA, David, PETRUŽELKA, Luboš, a kol. 2009. *Onkogynekologie*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2009. 616 s. ISBN 978-80-247-2665-6.
2. FREITAG, Pavel. 2001. *Onkogynekologie – minimum pro praxi*. Praha: Triton, 2001. 106 s. ISBN 80-7254-196-X.
3. KLENER, Pavel. 2002. *Klinická onkologie*. Praha: Galén, Karolinum, 2002. 686 s. ISBN 80-7262-151-3 (Galén), ISBN 80-246-0468-X (Karolinum).
4. KLENER, Pavel. 2011. *Základy klinické onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2011. 96 s. ISBN 978-80-7262-716-5.
5. KOLÁŘÍK, Dušan, HALAŠKA, Michael, FEYEREISEL, Jaroslav. 2011. *Repetitorium gynekologie*. 2. rozšíř. vyd. Praha: Maxdorf s.r.o., 2011. 1068 s. ISBN 978-80-7345-267-4.
6. ROB, Lukáš, MARTAN, Alois, CITTERBART, Karel, a kol. 2008. *Gynekologie*. 2. přeprac. vyd. Praha: Galén, 2008. 319 s. ISBN 978-80-7262-501-7.
7. VORLÍČEK, Jiří, ABRAHÁMOVÁ, Jitka, VORLÍČKOVÁ, Hilda, a kol. 2006. *Klinická onkologie pro sestry*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, a.s., 2006. 328 s. ISBN 80-247-1716-6.

Dále bylo v období od října 2012 do dubna 2013 přistoupeno k vyhledávání relevantních článků v podobě plnotextů pomocí databází PubMed, Medvik a Google scholar. Bylo také využito řešeršní služby Lékařské knihovny Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové. Zde si bylo možno články z recenzovaných periodik zapůjčit nebo okopírovat. K vyhledání elektronických zahraničních plnotextů jsem použila vzdálený přístup do počítačové sítě Univerzity Palackého prostřednictvím VPN. Rešerše byla vyhledána za období 2002 – 2013.

Při vyhledávání byla použita tato klíčová slova: karcinom ovaria, léčba, CA 125, prognostické faktory, prognóza, stadium, komorbidita, stupeň diferenciacie, celkový stav.

Tato slova a spojení byla použita také v anglickém jazyce.

1 KARCINOM OVARIA

Ovariální karcinom (OC) patří mezi nádory z povrchového epitelu a tvoří až % všech zhoubných nádorů vaječníku. Nejčastěji se vyskytuje ve věku od 50 do 70 let a patří mezi gynekologické malignity s nejvyšší mortalitou. Časná diagnostika je vzhledem k asymptomatickému průběhu v počátku onemocnění velice obtížná a do současné doby neexistuje vhodná screeningová metoda. Až 70 % případů je diagnostikováno ve velmi pokročilém stavu, tj. ve stadiu III. a IV. (viz příl. 1, s. 41), kdy se nádor šíří mimo oblast malé pánve. S touto pozdní diagnostikou také souvisí nepříznivé léčebné výsledky. Ročně je v České republice diagnostikováno okolo 1300 nových případů a 820 žen na toto onemocnění zemře (Chovanec et al., 2009, s. 269). Většina nádorů se vyskytuje sporadicky, bez pozitivní rodinné anamnézy. Maligní transformace je vyvolána pouze somatickými mutacemi. Geneticky je podmíněno asi 5–10 % karcinomů, nejčastěji se jedná o mutace BRCA1 a BRCA2 (Jančárková et al., 2005, s. 302). Autor Zikán et al. (2004, s. 26) popisuje karcinomy vaječníku, které vznikají na základě zděděné genetické dispozice jako skupinu nádorů s jasně definovaným etiologickým faktorem. U dosud zdravých žen z rodin s genetickou dispozicí umožňuje prediktivní vyšetření identifikovat vysoce ohrožené jedince a zařadit je do programu primární i sekundární prevence malignit.

Protektivní vliv na incidenci ovariálního karcinomu má hormonální antikoncepce. Dlouhodobé užívání hormonální antikoncepce redukuje riziko karcinomu až o 50 % a ochranný efekt může přetrvávat až 10 let po vysazení (Novotná, Huvar, Bláha, 2002, s. 301).

1.1 Patogeneze

Mechanismus vzniku karcinomu ovaria není zcela znám a je předmětem diskuzí. Pro vznik tohoto nejzhoubnějšího gynekologického nádoru s velmi heterogenní podskupinou tumorů (viz příl. 2, s. 42) jsou uvažovány tři hlavní koncepty. První koncept je epiteliálně mezenchymální tranzice. Druhým konceptem je sekundární

původ z jiné než ovariální tkáně. Podle tohoto konceptu high-grade serózní karcinomy ovaria mohou pocházet z řasinek vejcovodu a endometroidní a světlobuněčné typy vznikají z endometriózy. Třetí koncept uvažuje o aktivitě rakovinných kmenových buněk (Záveský, 2011, s. 490).

Hypotéza nádorových kmenových buněk jako model karcinogeneze byla poprvé vyslovena na konci 80. let minulého století a je v současné době stále více přijímána. Podrobnější studium těchto buněk by mohlo přinést posun v porozumění nádorového bujení, vzniku chemorezistence, k lepší identifikaci prognostických faktorů a ve vývoji individuální terapie (Ürgeová et al., 2012, s. 42–43).

K pochopení patogeneze ovariálního karcinomu je důležité nalezení a přesné definování jejich prekurzorů. Současné poznatky svědčí o primárním původu většiny karcinomů mimo vlastní ovariální tkáň. U serózních nádorů se jedná o oblast fimbrií vejcovodu nebo tubárního epitelu, který vytváří v ovariu inkluze. Endometrióza je prekurzorem endometroidních a světlobuněčných adenokarcinomů. Nejasný je původ u mucinózních nádorů a u tumorů z přechodového epitelu. V pochopení procesu karcinogeneze hrají důležitou roli molekulárně-biologické, imunohistochemické a morfologické poznatky (Dundr, 2012, s. 30–33).

1.2 Příznaky a diagnostika

Příznaky

Časná stadia OC probíhají obvykle asymptomaticky a pozdní stadia mají příznaky nespecifické, které nemusí mít gynekologickou povahu. Mezi nejčastěji udávané symptomy patří dyspeptické obtíže, pocit zvětšování břicha a tlak v podbříšku. Pokročilý karcinom ovaria se může prvotně projevit hlubokou žilní trombózou dolních končetin (Rob, Robová, Chmel, 2009, s. 562).

Autoři Goff a Muntz (2008, s. 42–45) se zmiňují o studiích, které mýtus bezpříznakového časného stadia nabourávají. K příznakům, které měly nejsilnější spojitost s OC patřily pánevní nebo břišní bolest, zvětšování objemu břicha, nadýmání, trávící obtíže a pocit plnosti. Frekvence jednoho z těchto příznaků je klíčová pro diagnózu karcinomu ovaria. Za pozitivní screening byla pokládána přítomnost jednoho ze symptomů po dobu jednoho roku, který se objevuje minimálně dvanáctkrát do

měsíce. Na základě těchto výsledků Gynecologic Cancer Foundation, American Cancer Society a Society of Gynecologic Oncologists vydaly v roce 2007 konsensus hodnocení symptomů OC. Toto společné prohlášení má informovat lékaře i pacientky o důležitosti těchto příznaků. Ženy, u kterých se alespoň jeden z příznaků vyskytuje častěji oproti normálnímu stavu, by měly navštívit svého gynekologa. Autorka Fischerová et al. (2012, s. 60) upozorňuje, že v klinické praxi je třeba věnovat pozornost zvláště gastrointestinálním obtížím, které by měly vést k doplnění pečlivého gynekologického vyšetření.

Diagnostika

V současné době je možnost časně diagnostiky omezená, neexistuje efektivní screeningová metoda. Zárukou časně diagnostiky nejsou pravidelné gynekologické prohlídky. Pouze 10–15 % z celkového počtu OC je náhodně diagnostikováno při gynekologickém vyšetření. Většina OC je diagnostikována v pozdním stadiu (Rob, Robová, Chmel, 2009, s. 562). Včasné odhalení malignity je založeno na subjektivních příznacích pacientky, na gynekologickém vyšetření, pomocí zobrazovacích metod a nádorových markerů. Ultrazvukové vyšetření má vysokou senzitivitu, pokud je prováděno zkušeným gynekologem. Další zobrazovací metody jsou využívány komplementárně. Ke stanovení rozsahu onemocnění se uplatňuje především počítačová tomografie. Při podezření na ovariální malignitu je využíván nádorový marker CA 125 a HE4 (Fischerová et al., 2012, s. 59–64).

Nejvýznamnějším, ale ne specifickým markerem asociovaným s karcinomem ovaria je sérový nádorový antigen 125 (CA 125). Je pozitivní u 80 % epiteliálních ovariálních nádorů, ale pouze v 30–50 % jde o první klinické stadium. Falešnou pozitivitu má u 40 % žen s palpačním nálezem na adnexech. Jeho hodnota bývá také zvýšena u endometriózy, myomatózní dělohy, karcinomu endometria, zánětlivého adnextumoru, jaterní cirhózy a u dalších jiných onemocnění (Chovanec et al., 2009, s. 271). Tisícové hodnoty signalizují pokročilé onemocnění (Fínek, 2012, s. 4). CA 125 je nejdéle a nejrozsáhleji používaný diagnostický marker, ale pro jeho nedostatečnou senzitivitu a specifitu ho nelze uplatnit pro plošný screening karcinomu ovaria ani k časně diagnostice (Záveský, 2012, s. 65–67). Objevení nového, vysoce specifického a senzitivního biomarkeru, který by dokázal detekovat časná stadia, je výzvou pro proteomiku (vědní disciplínu zabývající se analýzou proteinů).

Včasné rozpoznání nádorového onemocnění má zásadní vliv na úspěšnost léčby (Kacarovský et al., 2009, s.163–169).

1.3 Léčba

Primární léčba

V primární léčbě zastává první místo radikální chirurgický výkon. Hlavním cílem primární operace je dosažení nulového rezidua, tj. maximálního odstranění nádorových hmot a metastáz. Konzervativní operaci lze provést pouze ve velmi přísně indikovaných případech. Primární chirurgická operace má mimo léčebného významu také význam diagnostický a stagingový. Ovariální karcinomy patří mezi nádory chemosenzitivní. Po vyhodnocení prognostických kritérií většina pacientek (až 95 %) vyžaduje adjuvantní chemoterapii, kde je 15 let zlatým standardem kombinace platinového derivátu s taxany (Rob, Robová, Chmel, 2009, s. 562). U pacientek s pokročilým stadiem a špatným celkovým stavem je alternativou primární operace neoadjuvantní chemoterapie s následnou možnou intervalovou operací (IDS - interval debulking surgery) (Tkáčová et al., 2009, s. 277).

Léčba recidivujícího karcinomu ovaria

U 70 % pacientek s pokročilým stadiem po primární léčbě dochází v různých intervalech k recidivě onemocnění. Léčebný postup recidivujícího karcinomu ovaria není na rozdíl od primární léčby standardizovaný. Chemoterapie recidivy druhé linie v současné době nezabezpečí vyléčení pacientek a je léčbou paliativní. Jejím hlavním cílem je prodloužit celkové přežití, odstranit aktuální symptomy a zlepšit kvalitu života. Rekurentní ovariální karcinom se považuje za chronické onemocnění. Správná volba strategie léčby je v multidisciplinárním přístupu onkogynekologa, klinického onkologa a chirurga. Výběr systémové léčby závisí na intervalu bez léčby platinou, na reziduální toxicitě po předcházející léčbě, na přidružených chorobách a na celkovém stavu pacientky (Robová et al., 2009, s. 464–467; Tkáčová, Miškovská, 2011, s. 192–195).

Biologická léčba, imunoterapie

Novou érou terapie OC je cílená biologická léčba. Evropská unie schválila rozšíření indikace bevacizumabu k úvodní léčbě pokročilého stadia epitelového nádoru vaječníků. Bevacizumab (Avastin[®]) byl registrován na základě studií fáze III – GOG-0218 a ICON7. Jeho účinnost byla potvrzena i další studií fáze III – OCEANS. Tím se možnosti léčby OC rozrůstají o antiangiogenní léčbu. Avastin[®] u pacientek blokuje funkce vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). Léčebným výsledkem je regrese nádoru, oddálení progresu a delší celkové přežití (Nový, 2012, s. 68–70).

Rozvoj molekulární biologie, imunologie, genetiky, pokroky v laboratorních postupech vytvářejí nové podmínky a příležitosti v léčbě pokročilého karcinomu ovaria. Smyslem imunoterapie je vybudit imunitní systém pacientky k odpovědi na nádorové buňky. Je zkoumána řada imunoterapeutických přístupů, ale žádný není dosud standardní klinickou léčebnou praxí (Weinberger, Minář, 2012, s. 145–151).

2 PROGNOTICKÉ FAKTORY

Autor Freitag (2009, s. 91) uvádí: „Prognostické faktory lze obecně vymezit jako fenotypické charakteristiky jedince i samostatného nádoru, korelující s celkovým přežitím.“ Odrážejí biologickou povahu nádoru, rozsah nádorového onemocnění a schopnost nemocné zvládnout léčbu. Dají se rozdělit do tří skupin. Na prognostické faktory týkající se nádoru, faktory týkající se hostitele a faktor prostředí, ve kterém se pacientka nachází. Spolu s těmito předléčebnými prognostickými faktory ovlivňují prognózu také faktory léčby (Freitag, 2009, s. 521).

V onkogynekologii se prognostické faktory uplatňují v klinické praxi při sledování pacientek s maligním onemocněním a ve výzkumu. Striktní rozdělení jednotlivých ukazatelů do výše jmenovaných skupin je obtížné, neboť některé lze současně řadit do více skupin. Z hlediska významu vypovídající hodnoty se dělí na zásadní, doplňkové a nové a slibné prognostické faktory (Jančárková et al., 2006, s. 253–254).

V odborné literatuře patří k nejvíce diskutovaným prognostickým faktorům rozsah onemocnění, reziduální tumor po operaci, performance status, věk, přidružené choroby, histologický typ, stupeň diferenciacie nádorových buněk, onkomarker CA 125 a interval do progrese nemoci (du Bois et al., 2009, s. 1234–1234; Chan et al., 2003, s.156–160; Jančárková et al., 2006, s. 252–258; Klát, 2012, s. 71–73; Ševčík, 2012, s. 86–93; Špaček, Petera, Tesařík, 2002, s. 280–283; Špaček et al., 2002, s. 343–349; Tomšová et al., 2005, s. 51–57; Winter et al., 2007, s. 3621–3626; Zorn et al., 2009, s. 1028–2035).

2.1 Prognostické faktory nádoru

2.1.1 Stadium onemocnění

Stagingové systémy

Zásadní podmínkou pro optimální léčbu je stanovení stadia nádorového onemocnění, které je klasifikováno anatomickým rozsahem onemocnění. Rozsah je určen klinicky i histopatologicky. V současné době jsou používány dva na sobě nezávislé klasifikační systémy, které spolu korelují (viz příl. 3, s. 43). Klasifikace TNM (tumor-node-metastasis) vytvořená Union Internationale Contre de Cancer (UICC) a systém vytvořený Fédération Interantionale de Gynécologie et d'Obstétrique – FIGO klasifikace. Stupeň diferenciacie nádoru (grading) je součástí vstupní informace o charakteru onemocnění (Sláma, 2009, s. 97).

V průběhu let byly oba stagingové systémy upravovány vlivem rozvoje lékařského výzkumu a z klinické základny se přesunuly na chirurgickou (patologicko-anatomickou). V současné době odborné společnosti diskutují otázku, zda přítomnost reziduálního tumoru po léčbě zařadit do klasifikace, neboť ta se ukazuje jako jeden z nejdůležitějších prognostických faktorů pro léčbu. Platný stagingový systém je založený na základě poznatků evidence-based medicine, je důvěryhodný a snadno použitelný v praxi. Hlavním účelem stagingových systémů je podat informaci o klasifikaci šíření zhoubného nádoru a možnost srovnat účinnost léčby napříč zeměmi celého světa. Tímto je zajištěna relevantní komunikace mezi onkologickými centry,

kteřá přispívá k poznání a výzkumu nádorových onemocnění. Stanovená klasifikace v době prvního záchytu onemocnění je definitivní a neměnná (Sehnal et al., 2011a, s. 280–281; Sehnal et al., 2011b, s. 360–361).

Stupeň nádorového onemocnění patří mezi prognostické faktory zásadního významu a je nejdůležitějším klinickým prognostickým faktorem (Špaček, Petera, Tesařík, 2002, s. 283). Má rozhodující vliv na volbu léčebného postupu a je považován za nezávislý prognostický faktor (Jančárková et al., 2006, s. 254).

Zobrazovací metody v stagingu

Při podezření na zhoubný ovariální nádor jsou zahájena obligatorní stagingová vyšetření, která slouží k určení klinického stadia nemoci podle doporučení FIGO. Základní zobrazovací metodou je ultrasonografické vyšetření malé pánve a dutiny břišní. Za podmínek kvalitního ultrazvukového přístroje a zkušenosti vyšetřujícího lékaře je ultrazvukové vyšetření přesnou metodou v klinickém stagingu (Fischerová, Burgetová, 2009, s. 2). Základní ultrazvukové vyšetření má odlišit normální a abnormální nález v malé pánvi. Cílem expertního ultrazvukového vyšetření je určit původ nádoru, diferenciatální diagnostiku benigního a maligního nádoru, stanovit rozsah onemocnění a posoudit operabilitu onemocnění. Na podkladě řady studií dosahuje ultrazvukové vyšetření v diferenciatální diagnostice nádorů ovaria senzitivity 96 % a specificity 90 % (Fischerová et al., 2012, s. 61). Soubor základních obligatorních vyšetření je definován v Guideline gynekologických zhoubných nádorů a je nepokročitelným minimem. Pokud je tento soubor vyšetření nedostatečný, je doplněn o fakultativní vyšetření (Robová et al., 2006, s. 238–239).

Moderní zobrazovací metody, počítačová tomografie (CT), magnetická rezonance (MR) a pozitronová emisní tomografie fúzovaná s výpočetní tomografií (PET/CT), se řadí mezi fakultativní vyšetření (Fischerová, Burgetová, 2009, s. 6). Autorka Burgetová et al. (2010, s. 349–351) publikuje o přínosu MR a CT v klinickém stagingu zhoubných nádorů ovarií. Přesnost obou metod se pohybuje v rozmezí 70-90 % a kritéria stagingu korespondují s FIGO klasifikací. Limitací MR i CT je detekce peritoneálních implantátů menších než 8 milimetrů. MR dosahuje ve stanovení lymfadenopatie větší diagnostické přesnosti než CT a je využívána u pacientek s kontraindikací podání jodové kontrastní látky. Díky větší dostupnosti a menší ekonomické zátěži je v praxi CT indikováno výrazně častěji než MR. CT a MR

přispívají k upřesnění prognostických faktorů a poskytují onkogynekologům důležité informace, které jsou využívány v hodnocení operability a k predikci optimální cytoredukce u pokročilého karcinomu ovaria.

Hybridní vyšetření PET/CT má význam v indikacích restagingu (Ferdová, Fínek, Ferda, 2009, s. 290) a v diagnostice recidiv (Fischerová, Burgetová, 2009, s. 6).

Chirurgická explorace

Ústřední význam pro určení stagingu má chirurgická explorace. Kompletní stagingová operace je vedena z dolní střední laparotomie s prodloužením nad pupeční jizvu tak, aby vznikl prostor k inspekci celé dutiny břišní. Je odebrána volná tekutina, při její nepřítomnosti je provedena laváž a zajištěno cytologické vyšetření. Dále je provedena hysterektomie s oboustrannou adnexektomií (výjimka konzervativního výkonu pouze v přísně indikovaných případech), omentektomie, appendektomie, pánevní a paraaortální lymfadenektomie a biopsie z peritoneálních povrchů (Klát, 2012, s. 71). V operačním protokolu musí být uveden popis reziduálního tumoru, jeho velikost a topografie (Robová et al., 2006, s. 240). Jedním ze základních úkolů operátora ve spolupráci s patologem je určit rozsah onemocnění (Mlynček, 2006, s. 112).

2.1.2 Histopatologické klasifikace

Histologický typ

V odborné literatuře jsou prezentovány studie, které zjišťovaly, zda je možno histologický typ zařadit mezi významné prognostické faktory. Řada studií jeho význam potvrdila, jiným se nepodařilo prokázat histologický typ za významný prognostický faktor (Tomšová et al., 2005, s. 54–55).

Typ nádoru nemá zásadní vliv na adjuvantní chemoterapii první linie, i když některé typy nádorů na tuto léčbu neodpovídají dobře. Pokročilá stadia serozních a endometroidních karcinomů mají podobnou prognózu a u časných stadií obecně platí, že typ nádoru má menší prognostický význam. (Dundr, 2010, s. 60; Jančárková et al., 2006, s. 254; Špaček et al., 2002, s. 344).

Autoři Winter et al. (2007, s. 3621) a du Bois et al. (2009, s. 1234) v retrospektivních analýzách zjistili, že mucinózní typ a typ z jasných buněk jsou v pokročilých stadiích spojeny s horší prognózou v porovnání s ostatními histologickými typy.

Stupeň diferenciacce (grading)

Jednotný systém pro hodnocení gradingu zatím není k dispozici. Nejužívanější hodnotící systémy jsou tři. První je systém doporučený FIGO, druhý podle návrhu Světové zdravotnické organizace (WHO) a třetí je doporučený Gynaecologic Oncology Group (GOG) (Špaček et al., 2002, s. 345).

Na podkladě tumorigeneze lze vymežit dvě podskupiny nádorů s odlišným chováním, prognózou a reakcí na léčbu. První skupina (typ I, low grade – LG) je tvořena pomalu rostoucími nádory s definovanou prekursorickou lézí. Vznikají vícekrokovým procesem z prekursorických benigních nebo borderline lézí. V době diagnózy bývají i přes velké rozměry často omezeny na vaječník a jsou diagnostikovány v časnějších stadiích. Do druhé skupiny (typ II, high grade – HG) patří rychle rostoucí a časně diseminující nádory. Nemají přesně definované prekursorické léze a nejspíše vznikají de novo (Dundr, 2010, s. 53–60).

V hodnocení gradingu byl mnohými studii byl doložen vysoký stupeň variability. Proto nemůže být zařazen mezi nezávislé prognostické faktory (Jančárková et al., 2006, s. 254).

2.1.3 Molekulárně biologické charakteristiky

Sérový nádorový antigen 125 (CA 125)

Vysokomolární glykoprotein CA 125 je nejdéle a nejrozsáhleji používaný prognostický marker, který dosud nebyl překonán. Byl objeven v 80. letech 20. století, jeho struktura byla popsána v roce 2001. Normálně ho exprimují různé epiteliální tkáně. Jeho zvýšená exprese byla nalezena nejen u ovariálního karcinomu, ale také u dalších gynekologických onemocnění. Tento mucin má rozdílnou senzitivitu u časných a pokročilých stadií. U stadii III. a IV. má senzitivitu 80–90 %, zatímco u I. a II. stadia je 50% (Záveský, 2012, s. 65–66).

Je užitečný zejména pro monitorování odpovědi na léčbu a při detekci recidivy. Společnost Gynecologic Cancer Intergroup (GCIIG) doporučila používat CA 125

k vyhodnocení účinnosti léčby. Jeho úroveň po primární léčbě je považována za nezávislý prognostický marker (Su, Graybill, Zhu, 2013, s. 342).

Hladiny CA 125 jsou zvýšeny u 75–90 % případů karcinomu ovaria a obecně platí, že hladina tohoto markeru signalizuje velikost tumoru. U časných stadií je možno předoperační hladiny CA 125 považovat za nezávislý prognostický faktor a v multivariační analýze mají největší výpověď pro přežití. Naopak předoperační hladiny u pokročilých stadií s přežitím dobře nekorelují. Pokles nebo rychlost poklesu CA 125 od výchozí hladiny je důležitý prediktivní faktor výsledku léčby. Řada studií rychlost poklesu během léčby považuje za prognostický faktor s velkým významem (Špaček et al., 2002, s. 346).

Byla zjištěná korelace mezi kontinuálním poklesem hladiny CA 125 v odebraných vzorcích a úspěšnou odpovědí na léčbu. Byla také potvrzena závislost mezi kontinuálním vzestupem hladiny CA 125 a progresí onemocnění (Turecký, 2007, s. 124). Dále autor Turecký uvádí kritéria, která navrhl GCIG pro definici úspěšné odpovědi na chemoterapii pomocí sérových hladin CA 125. Za úspěšnou odpověď se považuje 50% pokles hladiny CA 125 oproti hodnotám zjištěným dva týdny před zahájením terapie a tento pokles má být potvrzený alespoň 20 dní. Výchozí hodnoty CA 125 musí být dvojnásobně vyšší než je horní hranice normy. Pro definici progresu onemocnění po skončení primární chemoterapie existují kritéria 50%, 100% zvýšení a nebo zvýšení hladiny CA 125 na dvojnásobek horní hranice normy. Tyto definice jsou akceptovány GCIG, ale vyžadují další validaci.

Autorka Zorn et al. (2009, s. 1028–1035) zmiňuje výsledky analýzy sedmi studií Gynecologic Oncology Group (GOG), které ukazují, že sérové koncentrace CA 125 zjištěné před zahájením léčby mají prognostickou hodnotu. Do této studie bylo zařazeno 1299 pacientek s diagnostikovaným ovariálním karcinomem stadia III. nebo IV. a byl jim podán standardní režim adjuvantní chemoterapie cisplatinou a paklitaxelu po chirurgickém debulkingu. Před zahájením chemoterapie byla zjištěna sérová koncentrace CA 125. Nízké sérové koncentrace CA 125 zjištěné před zahájením adjuvantní chemoterapie zřejmě predikují nižší riziko rekurence karcinomu oproti vysokým hodnotám (překračující 1000 U/ml), které znamenají vyšší riziko progresu ovariálního karcinomu.

Autor Chovanec et al. (2009, s. 269–273) ve své retrospektivní studii na souboru 53 pacientek zjišťoval souvislost mezi sérovou hladinou CA 125 a vznikem

recidivy a délkou přežití u pacientek s histologicky potvrzeným karcinomem ovaria. Všechny pacientky v různých stadiích onemocnění byly diagnostikovány a léčeny na Gynekologicko-porodnické klinice LF MU a FN v Brně v letech 2000-2002. Před každým zahájením jakékoliv léčby byla zjištěna sérová hladina CA 125. 46 pacientkám byla provedena radikální chirurgická operace, ostatní podstoupily maximální cytoreduktivní operaci. Po operaci bylo 45 pacientkám aplikováno šest cyklů chemoterapie ve složení paklitaxel a karboplatina. Výsledky práce potvrdily, že u vyšetřovaného souboru pacientek se sérová hladina CA 125 jevila jako statisticky signifikantní prognostický faktor pro celkové přežití. Retrospektivně byla zjišťována délka přežití a doba do objevení recidivy. Výsledky práce potvrdily prognostickou významnost tohoto markeru.

Senzitivita nádoru

Platinový derivát je nejdůležitějším cytostatikem v první linii léčby karcinomu ovaria. Senzitivita je nejvýznamnějším faktorem, který predikuje účinnost chemoterapie první linie a prognózu onemocnění. Pro výběr cytostatické léčby recidivujícího karcinomu ovaria je časový důležitý interval od ukončení první linie chemoterapie platinovým derivátem do objevení recidivy či progresse nemoci (DFI – interval bez přítomnosti nemoci – disease free interval, PFI – interval do progresse nemoci – progression free interval, PTI – interval od ukončení léčby platinovým derivátem - platina free interval). Délka PFI nebo DFI stanovuje senzitivitu nádoru k tomuto derivátu. Podle tohoto kritéria se onemocnění dělí na refrakterní, rezistentní a senzitivní (Ševčík, 2012, s. 86–93).

Nadějně a slibné markery

Možnou novou skupinou prognostických faktorů jsou tzv. slibné a nadějně prognostické faktory. Ke zkoumaným parametrům patří například ztráta heterozygoty X chromozomu, kallikreiny, exprese angiostatinu, absence exprese VEGF, exprese VEGF-D, mutace p53, K-ras a další. Pomocí multivariantních regresních analýz jsou zkoumány vztahy mezi těmito parametry a prognózou (Freitag, 2009, s. 521).

Molekulární biologie a genetika zjišťuje chromozomální přestavby typické pro OC (Jančárková et al., 2008, s.79–86).

Retrospektivní studie autorky Tomšové et al. (2005, s. 51–58) se snaží nalézt signifikantní prognostické markery OC, které je možno stanovit imunohistochemicky.

O vztahu primární rezistence/senzitivity in vitro a klinickým průběhem onemocnění u pacientek s OC se zmiňuje autorka Sedláková et al. (2011, s. 184–189).

Pokroky v genomických a proteomických technologiích vedou k identifikaci proteinů, které jsou exprimovány v souvislosti s karcinomem ovaria a skrývají tak možnost klinického využití (Kacerovský et al., 2009, s.164).

2.2 Prognostické faktory hostitele

2.2.1 Věk a celkový stav pacientky

Celkový stav pacientky

Věk a celkový stav pacientky korelují s léčebnými výsledky. Stav pacientky vyjádřený jako performance status (PS) je zhodnocením celkové fyzické aktivity nemocné. Je zatížen subjektivním hodnocením. Je významným nezávislým prognostickým faktorem u pacientek s pokročilým onemocněním a s větším reziduálním tumorem (Špaček, Petera, Tesařík, 2002, s. 282).

V primární chirurgické léčbě u pokročilého stadia OC je PS hodnocen jako negativní prognostický faktor, který nelze ovlivnit. Na celkovém stavu pacientky závisí možnost provedení rozsáhlého chirurgického výkonu. V retrospektivní studii Gynecologic Oncology Group (GOG), která zahrnovala 1895 pacientek s pokročilým stadiem OC, byly vyšší věk a PS vyhodnoceny jako rizikové faktory pro recidivu onemocnění (Klát, 2012, s.72).

Věk

Průměrný věk při stanovení diagnózy karcinomu ovaria je 53 let a s vyšším věkem narůstá frekvence výskytu onemocnění. Závislost věku na měnící se mortalitě byla prokázána řadou studií jako nezávislý prognostický faktor. Důvod je ten,

že mladší pacientky lépe tolerují agresivnější léčbu a častěji se u nich daří onemocnění diagnostikovat v časném stadiu (Špaček, Petera, Tesařík, 2002, s. 282).

V srovnávací studii, kterou provedl Chan et al. (2003, s. 156–160) u žen s pokročilým epiteliálním karcinomem, měly mladší ženy (do 45 let) výrazně lepší pětileté přežití než pacientky starší (nad 45 let). Multivariantní analýza prokázala věk spolu s PS, stadiem a rozsahem cytoreduktivní operace za významné nezávislé prognostické faktory pro celkové přežití.

Věk a celkový stav byly prokázány studiemi autorů du Bois et al. (2009, s. 1234–1243) a Wintera et al. (2007, s. 3621–3626) jako nezávislé prognostické faktory pro celkové přežití u pokročilého karcinomu ovaria.

2.2.2 Přidružené choroby

Autorka Jančárková et al. (2006, s. 254) řadí komorbiditu mezi prognostické faktory doplňkového významu. Může nepřímo ovlivnit konečný výsledek léčby tím, že má vliv na možnost operability a aplikaci vhodné chemoterapie.

Komorbidita může být definována jako přítomnost jedné nebo více chorob mimo primární onemocnění. Zjistit, zda je komorbidita nezávislým prognostickým faktorem a zda má v porovnání s ostatními prognostickými faktory vliv na celkové přežití, bylo cílem dánské studie autorky Sperling et al. (2013, s. 97-102). Do studie bylo vybráno 3129 žen z celonárodní databáze The Danish Gynecological Cancer Database (DGCD) s diagnostikovaným OC v letech 2005 až 2011. Z této databáze byly získány informace o věku, přidružených chorobách, stadiu onemocnění, gradingu, histologickém typu, reziduálním tumoru a celkovém stavu. Medián věku byl 64 let, 97,9 % patientek bylo diagnostikováno ve III. nebo IV. stadiu a nejčastějším histologickým typem byl serózní adenokarcinom. Z celkového počtu 881 komorbidit bylo nejčastější přidruženou chorobou chronické plicní onemocnění, periferní cévní onemocnění a diabetes mellitus I. a II. typu. 76,9 % patientek bylo bez komorbidit, 14,1 % mělo mírné, 6,5 % střední a 2,6 % mělo vážné komorbidit. Pacientky, které trpěly komorbiditou byly starší, měly vyšší stadium onemocnění, vyšší PS a větší reziduální tumor. V této studii bylo zjištěno, že komorbidita je nezávislý prognostický faktor a má negativní vliv na přežití, ale v porovnání s ostatními prognostickými

faktory je méně významná. Autorka Sperling et al. dále zmiňuje studie, které vliv komorbidit na celkové přežití neprokázaly.

K dalším prognostickým faktorům hostitele, které působí na průběh nádorového onemocnění, se řadí psychosociální reakce na onemocnění, abúzus alkoholu a drog, vztah k alternativním léčebným metodám, snášenlivost a postoj k léčbě (Jančárková et al., 2006, s. 253).

2.3 Prognostické faktory prostředí

Faktor prostředí, ve kterém se pacientka nachází, může mít také zásadní vliv na průběh onemocnění. K individuálním faktorům, které se týkají konkrétní pacientky, lze přiřadit socioekonomickou úroveň, postoj k pacientkám vyššího věku, výběr a kvalitu léčebné metody. K faktorům platným pro širší skupinu nemocných patří dostupnost a organizační systém zdravotní péče s centralizací pacientek do specializovaných onkologických center (Jančárková et al., 2006, s. 253, Jančárková et al., 2008, s. 80).

Kvalita péče

Úroveň chirurgické léčby je jedním z důležitých prognostických faktorů, které lze ovlivnit. Snahou je provedení stagingové operace s maximální cytoredukcí. Vysoké nároky na primární chirurgický výkon a na úroveň provedení intervalové operace (interval debulking surgery – IDS) po neoadjuvatní léčbě kladou požadavky na přítomnost zkušeného multidisciplinárního týmu včetně erudovaného gynekologa (Špaček, Petera, Tesařík, 2002, s. 281–282).

Onkogynekologická pracoviště mají stanovena minimální kritéria pro personální, kvalifikační a technické předpoklady pro komplexní diagnostiku a léčbu zhoubných nádorů. Je stanoven minimální počet radikálních chirurgických výkonů pro gynekologická pracoviště a jsou definovány požadavky na komplement, který je nutný k řešení vzniklých komplikací v souvislosti s radikální léčbou a kurativní chemoterapií. Minimální počet operací je shodný s návrhy zemí Evropské unie na kvalitu péče (Robová et al., 2006, s. 238).

Primární operace

Rozsah primární operace spolu s velikostí pooperačního rezidua se řadí mezi zásadní prognostické faktory. Vliv na tyto dva faktory má nejen samotný nádor a jeho odstranitelnost, ale i zkušenosti konkrétního pracoviště, věk, přidružené choroby a celkový stav pacientky (Jančárková et al, 2006, s. 254).

Autorka Robová et al. (2006, s. 237) uvádí: „Rozsah chirurgické intervence vychází z peroperační histologie, která by měla být dostupná na všech pracovištích řešících suspektní ovariální rezistenci.“ Radikální operační léčba se systematickou lymfadenektomií a se snahou o primární maximální debulking je standardním postupem.

Cílem operačního výkonu je dosažení maximálního odstranění nádorové tkáně (debulking). Pro optimální cytoredukcí byla dříve hranice pro velikost nádorové rezidua pod 2 cm, dnes je obecně přijímaná hodnota tzv. „nulového“ eventuálně pouze mikroskopického rezidua (Klát, 2012, s. 71).

Velikost nádorového rezidua je významným faktorem prognózy nádorového onemocnění a je jedním z mála faktorů, který může být ovlivněn léčebným týmem. V případě predikce suboptimálního rezidua je vhodné zařadit neoadjuvantní chemoterapii a odklad radikální chirurgické léčby. V tomto případě se jedná o intervalovou operaci (Špaček, Petera, Tesařík, 2002, s. 281).

3 VÝZNAM PROGNOSTICKÝCH FAKTORŮ

Prognostické faktory popisují klinické a nádorové charakteristiky karcinomu ovaria. Znalost těchto údajů v klinickém aspektu umožňuje předvídat pravděpodobný vývoj onemocnění u konkrétní pacientky a tím individualizovat a zkvalitňovat péči. Na poli výzkumu přispívají nadějně a slibné prognostické faktory ke znalostem o biologii nádoru a představují přínos v oblasti detekce, screeningu, predikce a prognózy (Freitag, 2009, s. 91; Jančárková et al., 2006, s. 252–254).

Jednotlivé prognostické faktory mají různou vypovídající hodnotu a jejich význam pro odhad prognózy je prokazován řadou studií. Některé mají nezávislou

prognostickou hodnotu a jejich význam pro odhad prognózy ovariálního karcinomu je zásadní. Jiné jsou považovány za méně významné. Rozdílná je také výpovědní hodnota jednotlivých faktorů u počátečního a u pokročilého stadia. Recidivy onemocnění mají své prognostické faktory. Samostatnou skupinu tvoří nadějně a slibné prognostické faktory, které se běžně v klinické praxi nevyšetřují, ale v budoucnu je od nich velmi očekáváno (Jančárková, 2006, s. 254; Špaček, Petera, Tesařík, 2002, s. 280; Tomšová et al., 2005, s. 54–57).

3.1 Stadium onemocnění

Z hlediska prognózy a vlivu na léčebný postup má stupeň nádorového postižení zásadní význam. Pětileté přežití pacientek s karcinomem ovaria koreluje se stadiem onemocnění (Špaček, Petera, Tesařík, 2002, s. 280). U časných stadií FIGO I je pětileté přežití mezi 60–90 %, u pacientek s pozdním stadiem FIGO IV je pouze 17%. Také pravděpodobnost vzniku recidivy závisí na stadiu v čase stanovení diagnózy (Tkáčová, Miškovská, 2011, s. 192–193). Časné recidivy u časných stadií po ukončení léčby jsou vzácné, pozdní recidivy se vyskytují asi v 15 %. U pozdních stadií u více než 60 % dochází k relapsu onemocnění (Robová et al., 2009, s. 465).

„Ani prognostická hodnota stagingu však nemá absolutní význam a nesmí se přeceňovat. Svědčí o tom individuální případy I. a II. stadia, které rychle umírají, oproti některým případům III. nebo IV. stadia s překvapivě dlouhým přežitím.“ (Špaček, Petera, Tesařík, 2002, s. 281)

Pacientky s pokročilým stadiem OC a špatným PS, u kterých nelze provést primární optimální cytoreduktivní operaci, je alternativním postupem neoadjuvantní chemoterapie s následnou možnou IDS (Tkáčová et al., 2009, s. 273).

3.2 Chirurgická léčba

Primární operace

Primární operace má zásadní vliv na prognózu ovariálního karcinomu. U časných stadií OC má význam stagingový. Umožňuje rozdělení pacientek na dvě skupiny. Na nížce a vysoce rizikové s ohledem na případné podání adjuvantní chemoterapie. U pokročilých stadií OC má radikalita primární operace vliv na celkové přežití (Klát, 2012, s. 71–72).

Velikost nádorového rezidua

Velikost nádorového rezidua souvisí s délkou přežití a pro prognózu onemocnění má velký význam. Pacientky s optimální cytoredukcí po operaci mají vyšší pravděpodobnost dosažení kompletní remise oproti pacientkám se suboptimálním reziduem. Prognostický význam je dán velikostí nádorového rezidua. Radikální operace s minimálním reziduem je optimálním východiskem pro následnou chemoterapii a benefitem pro kvalitu života (Špaček, Petera, Tesařík, 2002, s. 281–283).

Autor Winter et al. (2008, s. 83–89) v retrospektivní analýze čtyř randomizovaných studií fáze III, která zahrnovala 360 pacientek v stadiu IV., zjišťoval, jaký má velikost reziduálního tumoru po primární chirurgické cytoredukcí vliv na celkové přežití (OS - overall survival). U pacientek s mikroskopickým reziduálním tumorem byl medián pro OS 64 měsíců, u pacientek s reziduem větším než 5 cm byl medián pro OS 19 měsíců.

Výsledek radikální chirurgické léčby závisí na několika faktorech. K silným faktorům patří operace na specializovaném pracovišti. Pacientky operované v onkogynekologických centrech mají větší šanci na adekvátní léčbu podle doporučených národních guidelines, která má pozitivní vliv na celkové přežití. Ženy s podezřením na zhoubný novotvar vaječníků by měly být poslány do těchto center (Klát, 2012, s. 71).

3.3 Histopatologické prognostické faktory

Stupeň diferenciacie nádorových buněk karcinomu ovaria má větší prognostický význam než histologický typ nádoru. Na stadiu onemocnění závisí výpovědní hodnota gradingu. U časných stadií je grading prognosticky významnější než u pokročilých stadií. Pacientky se středně a špatně diferencovanými nádory v časných stadiích mají dvojnásobné riziko úmrtí ve srovnání s pacientkami s dobře diferencovanými nádory. Výrazně delší medián přežití mají pacientky s dobře diferencovanými nádory. U dobře diferencovaných nádorů je pětileté přežití 70–80 %, u málo diferencovaných je 5–25 % (Jančárková et al., 2006, s. 254; Špaček et al., 2002, s. 345).

Rozdělení jednotlivých histologických typů karcinomů ovaria podle tumorigeneze na low a high grade má význam pro rozdílnou prognózu onemocnění. Karcinomy patřící do skupiny low grade mívají lepší prognózu oproti high grade karcinomům. Například u serózního adenokarcinomu ovaria má zásadní význam jeho rozlišení na tyto podtypy. U tohoto nejčastějšího histologického typu se ukazuje, že LGSC a HGSC jsou odlišné nádory s rozdílnou prognózou. HGSC tvoří více než 95 % serozních adenokarcinomů a je často diagnostikován v pokročilých stadiích. LGSC je také obvykle diagnostikován v pokročilých stadiích a mívá nepříznivou prognózu, ale celkově se jedná o pomalu rostoucí nádor, kde délka přežití je oproti HGSC výrazně lepší. (Dundr, 2010, s. 54–60).

3.4 Antigen CA 125

Marker CA 125 u serózních nádorů ovaria má z prognostického hlediska nepochybný význam. Monitorování hladin tohoto glykoproteinu po proběhlé primární léčbě umožňuje časnou detekci recidivy onemocnění (Špaček et al., 2002, s. 346).

Recidivy jsou hlavním problémem karcinomu ovaria. U časných stadií recidivuje 25 % patientek a více jak 80 % u pokročilých stadií. Se senzitivitou 62–64 % a specificitou 94–100 % jsou hodnoty CA 125 zvýšeny dva až pět měsíců před klinickými projevy relapsu. Výsledky klinických studií, které se zabývaly monitoringem CA 125 ve vztahu k potenciálním rizikům spojených s falešně

pozitivními výsledky a následujícími zákroky, přinesly zpochybnění tohoto sledování z hlediska významu pro mortalitu pacientek. Na druhé straně s rozvojem nových léčebných postupů je zachování monitoringu opodstatněné (Záveský, 2012, s. 66).

Autor Svoboda (2009, s. 264) zmiňuje výsledky studie III. fáze časně léčby relapsu ovariálního karcinomu prezentované na konferenci American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2009, z kterých bylo doporučeno výrazně omezit sledování onkomarkeru CA 125. Studie se účastnilo 1442 pacientek a byly sledovány 10 let po léčbě chemoterapií v kombinaci paklitaxel a platina. Pacientky, u kterých byla zahájena časná léčba podle elevace hodnot CA 125, měly rychlejší zhoršování kvality života a nebyl u nich zjištěn žádný benefit pro celkové přežití (OS) v porovnání s odloženým postupem.

3.5 Prognostické faktory hostitele

Na celkovém stavu pacientky a na rozsahu onemocnění závisí proveditelnost a výsledek operační léčby. Pacientky s horším PS nemohou podstoupit chirurgicky náročný výkon (Klát, 2012, s. 72). Mladší pacientky s dobrým celkovým stavem mají lepší prognostické vyhlídky z hlediska snášenlivosti náročných léčebných postupů. Pacientky se špatným PS jsou zatíženy větší mírou toxicity protinádorové chemoterapie a mají kratší dobu celkového přežití (Špaček, Petera, Tesařík, 2002, s. 282).

Celkový stav je klíčovým prognostickým faktorem v modalitě druhé linie relabujícího OC u starších pacientek (Gronlund et al., 2002, s. 1961–1967).

Jaký má vliv věk a komorbidita na způsob léčby a prognózu u starších pacientek s OC zjišťoval v retrospektivní studii Jørgensen et al. (2012, s. 367–374). Na souboru 961 dánských žen zjistil, že pacientky starší 70 let mají mnohem vyšší riziko nedostatečné cytoreduktivní operace. Tyto ženy měly vyšší ASA skóre (ASA PS Classification – American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification) a častěji byl u nich OC diagnostikován v pokročilém stadiu. Vyšší věk je spojen s komorbiditou. Věk nad 70 let ve vztahu k optimální léčbě nebyl nezávislý špatný prognostický faktor, zatímco těžká komorbidita ano.

3.6 Platina free interval

Platina free interval má význam u léčby recidiv a rozděluje pacientky do tří skupin. Na platina refrakterní, rezistentní a senzitivní. Tento prognostický faktor má zásadní význam pro volbu další léčby a typu chemoterapie (Špaček, Petera, Tesařík, 2002, s. 282–283).

Refrakterní pacientky nereagují na platinový derivát a během léčby dojde k progresi nemoci. Jde o prognosticky nepříznivou skupinu. Prodloužení OS je velice obtížné. Při zvažování záchranné léčby neplatinovým cytostatikem je nutno vycházet z PS pacientky a toxicity cytostatik. Léčba by neměla snižovat kvalitu života (Ševčík, 2012, s. 88).

U platina rezistentní skupiny dochází k recidivě do 6 měsíců po primární léčbě a prognóza je také nepříznivá. OS je pouze několik měsíců a snahou léčby je zmírnit symptomy onemocnění a zajistit dobrou kvalitu života. Léčba druhé linie je založena na monoterapii neplatinovým derivátem (Robová et al., 2009, s. 465).

Prognosticky příznivou je skupina pacientek platina senzitivní, které mají z léčby profit. K relapsu nemoci dochází od 6 do 12 měsíců od ukončení léčby. U této skupiny je otázkou načasování další chemoterapie a výběr platinového derivátu. Dobrý PS je podmínkou efektivní chemoterapie (Ševčík, 2012, s. 89).

3.7 Nadějně a nové prognostické faktory

Genetické a molekulárně biologické markery umožňují hlubší poznání samotného nádoru a jeho charakteristik. Je zjišťována korelace mezi jednotlivými markery a prognózou (Jančárková et al., 2008, s. 80).

Testování primární rezistence/senzitivity in vitro a nalezení signifikantních prognostických markerů stanovených imunohistochemicky by mohlo pomoci klinickým onkologům při volbě vhodné protinádorové léčby a předpovědět další vývoj onemocnění (Sedláková et al., 2008, s. 143; Tomšová et al., 2005, s. 57).

Slibné a nadějně prognostické faktory jsou rozsáhle studovanou oblastí. I přes velký rozvoj proteomických technologií je stále nedostatek klinicky užitečných markerů (Kacerovský et al., 2009, s. 164).

ZÁVĚR

Prvním cílem bakalářské práce bylo podat informace o karcinomu ovaria. OC je nejčastější příčinou umrtí na gynekologické malignity. Patogeneze tohoto nejzhubnějšího gynekologického nádoru není ve většině případů objasněna a je předmětem vědeckého bádání. V důsledku neexistence screeningové metody je třeba věnovat velkou pozornost klinickým příznakům zmiňovanými autory Golfovou a Muntzem, které mohou signalizovat riziko tohoto onemocnění. Signifikantním kritériem je frekvence popisovaných příznaků. OC je diagnostikován ve většině případů v pokročilém stadiu, kdy prognóza nebývá příznivá. V primární léčbě má významnou úlohu chirurgická intervence a chemoterapie. U recidivujícího OC je důležité správné načasování léčby a důraz je kladen zejména na kvalitu života. Cíl jedna je splněn.

Druhým cílem bylo zjistit informace o prognostických faktorech OC. Po prostudování relevantních informací jsem zjistila, že existuje celá řada těchto faktorů. Podle vypovídající hodnoty a vztahu k hodnotícímu subjektu se dají dělit do několika skupin. Předmětem zkoumání mnoha studií je identifikace faktorů, které mají prognostický význam. K nejdůležitějším patří rozsah nádorového onemocnění, velikost reziduálního tumoru po cytoreduktivní operaci, performance status, věk, komorbidita a histopatologické charakteristiky. Většina autorů se shoduje, že mezi zásadní prognostické faktory patří zejména rozsah nádorového onemocnění a velikost reziduálního tumoru. Na ostatní zmiňované faktory není názor jednotný. Nádorový marker CA 125 je důležitým faktorem k detekci recidiv onemocnění. Jediný prognostický faktor, který může zásadně ovlivnit prognózu pacientky je úroveň chirurgické léčby. Dále jsou zkoumány další prognostické faktory, které jsou označovány jako nadějně a slibné. Dosud však nebyl nalezen žádný signifikantní marker, který by se dal uplatnit v klinické praxi. Cíl dvě splněn.

Třetím cílem bylo zjistit, jaký je význam prognostických faktorů u OC. Znalosti o prognostických faktorech pomáhají porozumět vývoji onemocnění a odhadnout prognózu OC. V klinické praxi mohou pomoci k rozdělení pacientek do různých skupin a tím individualizovat léčbu. Je možné vytipovat případy, které budou mít z léčby profit. Na druhou stranu se identifikují pacientky, u kterých je vyšší riziko recidiv a radikální léčba pro ně v podstatě znamená sníženou kvalitu života.

Nevýznamnějšími prognostickými faktory pro celkové přežití jsou rozsah onemocnění a velikost nádorového rezidua. Velikost nádorového rezidua je nejvýznamnějším ovlivnitelným prognostickým faktorem. Pacientky s horším PS a s přidruženými chorobami mají horší vyhlídky z pohledu snášenlivosti náročných léčebných postupů. Z histopatologických prognostických faktorů má oproti histologickému typu nádoru větší význam stupeň diferenciacie. Nádorový marker CA 125 má význam v časně detekci recidivy onemocnění, ale je zpochybňován jeho význam v zahájení časně léčby relapsu OC. U léčby recidiv má největší význam platina free interval. Cíl tři splněn.

Na závěr bakalářské práce bych chtěla uvést, že při studiu odborné literatury a při vlastní tvorbě jsem si rozšířila vědomosti o problematice nejzhoubnějšího gynekologického nádoru. Získané znalosti o karcinomu ovaria a jeho prognostických faktorech mi pomohly pochopit průběh tohoto onemocnění. Mohu je využít v procesu ošetrovatelské péče o pacientky s touto diagnózou.

BIBLIOGRAFICKÉ A ELEKTRONICKÉ ZDROJE

1. du BOIS, Andreas, REUSS, Alexander, PUJADE-LAURAINÉ, Eric, HARTER, Philipp, RAY-COQUARD, Isabelle, PFISTERER, Jacobus. 2009. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. *Cancer* [online]. 2009-03-15, vol. 115, no. 6, pp. 1234-1244 [cit. 2013-04-09]. ISSN 0008543x. DOI: 10.1002/cncr.24149.
Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.24149/full>
2. BURGETOVÁ, Andrea, FISCHEROVÁ, Daniela, VANĚČKOVÁ, Manuela, SEIDL, Zdeněk. 2010. Přínos počítačové tomografie a magnetické rezonance ve stanovení rozsahu nádorového onemocnění v onkogynekologii. *Onkologie*. 2010, roč. 4, č. 6, s. 349–352. ISSN 1802-4475.
3. DUNDR, Pavel. 2010. Karcinomy ovaria: současné diagnostické principy. *Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství*. 2010, roč. 46-55, č. 3, s. 53–61. ISSN 1210-7875.
4. DUNDR, Pavel. 2012. Prekancerózy endometria, děložní tuby a ovaria: přehled současné problematiky. *Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství*. 2012, roč. 48-57, č. 1, s. 30–34. ISSN 1210-7875.
5. FERDOVÁ, Eva, FÍNEK, Jindřich, FERDA, Jiří. 2009. Úloha 18F-FDG-PET/CT ve strategii léčby nádorů dělohy a vaječníku, naše zkušenosti z klinické praxe. *Česká radiologie*. 2009, roč. 63, č. 4, s. 290–302. ISSN 1210-7883.
6. FÍNEK, Jindřich. 2012. Pátá jistota v léčbě ovariálního karcinomu. *Medical tribune*. 2012, roč. 8, č. 13, B4–B5. ISSN 1214-8911.
7. FISCHEROVÁ, Daniela, BURGETOVÁ, Andrea. 2009. Využití moderních zobrazovacích metod v diagnostice a stagingu zhoubných nádorů reprodukčních orgánů. *Aktuální gynekologie a porodnictví*. 2009, roč. 1, s. 1–7. ISSN 1803-9588.
8. FISCHEROVÁ, Daniela, ZIKÁN, Michal, PINKAVOVÁ, Ivana, SLÁMA, Jiří, FREITAG, Pavel, DUNDR, Pavel, BURGETOVÁ, Andrea, CIBULA, David. 2012. Předoperační diagnostika ovariálních nádorů. *Onkologie*. 2012, roč. 6, č. 2, s. 59–64. ISSN 1802-4475.
9. FREITAG, Pavel. 2009. Rizikové a prognostické faktory. In CIBULA, David., PETRUŽELKA, Luboš, a kol. 2009. *Onkogynekologie*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2009. s. 91–92. ISBN 978-80-247-2665-6.
10. FREITAG, Pavel. 2009. Rizikové a prognostické faktory. In CIBULA, David., PETRUŽELKA, Luboš, a kol. 2009. *Onkogynekologie*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2009. s. 521. ISBN 978-80-247-2665-6.

11. GOFF, Barbara A., MUNTZ, Howard G. 2008. Karcinom vaječníků - Rozpoznání časných příznaků má obrovský význam pro prognózu. *Gynekologie po promoci*. 2008, roč. 8, č. 3, s. 42–46. ISSN 1213-2578.
12. GRONLUND, Bo, HØGDALL, Claus, HANSEN, Heine H., ENGELHOLM Svend A. 2002. Performance status rather than age is the key prognostic factor in second-line treatment of elderly patients with epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* [online]. 2002-04-01, vol. 94, no. 7, pp. 1961–1967 [cit. 2013-04-09]. ISSN 0008543x. DOI: 10.1002/cncr.10385.
Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.10385/full>
13. CHAN, John K., LOIZZI, Vera, LIN, Yvonne G., OSANN, Kathryn, BREWSTER, Wendy R., DiSAIA, Philips J. 2003. Stages III and IV invasive epithelial ovarian carcinoma in younger versus older women: what prognostic factors are important? *Obstetrics* [online]. 2003, vol. 102, no. 1, pp. 156–161 [cit. 2013-04-09]. ISSN 00297844. DOI: 10.1016/S0029-7844(03)00399-5.
Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0029784403003995>
14. CHOVANEC, Josef, BIENERTOVÁ VAŠKŮ, Julie, DOSTÁLOVÁ, Zuzana, MINÁŘ, L. 2009. Vliv hodnoty CA125 a hemoglobinu na prognózu ovariálního karcinomu. *Česká gynekologie*. 2009, roč. 74, č. 4, s. 269–273. ISSN 1210-7832.
15. CHOVANEC, Josef. 2011. Cílená – biologická léčba karcinomu ovaria. *Praktická gynekologie*. 2011, roč. 15, č. 3-4, s. 158–161. ISSN 1211-6645.
16. JANČÁRKOVÁ, Natalie, KRKAVCOVÁ, Miroslava, JANASHIA, Mimoza, FREITAG, Pavel. 2005. Genetické aspekty maligních epiteliálních nádorů ovaria. *Česká gynekologie*. 2005, roč. 70, č. 4, s. 299–306. ISSN 1210-7832.
17. JANČÁRKOVÁ, Natalie, KRKAVCOVÁ, Miroslava, JANASHIA, Mimoza, FREITAG, Pavel. 2006. Prognostické faktory ovariálního karcinomu. *Česká gynekologie*. 2006, roč. 71, č. 3, s. 252–259. ISSN 1210-7832.
18. JANČÁRKOVÁ, N., KRKAVCOVÁ, M., JANASHIA, M., FREITAG, P., DUŠKOVÁ, J., CIBULA, D. 2008. Význam chromozomálních změn ve vztahu k prognostickým faktorům u zhoubných nádorů vaječníku a děložního hrdla. *Česká gynekologie*. 2008, roč. 73, č. 2, s. 79–86. ISSN 1210-7832.
19. JØRGENSEN, Trine Lembrecht, TEIBLUM, Sandra, PALUDAN Merete, POULSEN, Laurids Østergaard, JØRGENSEN, Anni Young Stensgrd, BRUUN, Karin Herskind, HALLAS, Jesper, HERRSTEDT Jørn. 2012. Significance of age and comorbidity on treatment modality, treatment adherence, and prognosis in elderly ovarian cancer patients. *Gynecologic Oncology* [online]. 2012, vol. 127, no. 2, pp. 367–374 [cit. 2013-04-09]. ISSN 00908258. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.07.001.
Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825812004957>

20. KACEROVSKÝ, Marian, TAMBOR, Vojtěch, LENČO, Juraj, TOŠNER, Jindřich. 2009. Proteomika a biomarkery karcinomu ovaria. *Česká gynekologie*. 2009, roč. 74, č. 3, s. 163–170. ISSN 1210-7832.
21. KLÁT, Jaroslav. 2012. Primární chirurgická léčba karcinomu ovaria. *Onkologie*. 2012, roč. 6, č. 2, s. 71–73. ISSN 1802-4475.
22. MLYNČEK, M. 2006. Operační léčba ovariálního karcinomu. *Onkológia* (Bratislava). 2006, roč. 1, č. 2, s. 112–114. ISSN 1802-4475.
23. NOVOTNÁ, M., HUVAR, I., BLÁHA, O. 2002. Dlouhodobé užívání kombinované hormonální antikoncepce - mýty a realita. *Česká gynekologie*. 2002, roč. 67, č. 5, s. 297–304. ISSN 1210-7832.
24. NOVÝ, František. 2012. Antiangiogenní léčba ovariálního karcinomu. *Onkologie*. 2012, roč. 6, č. 2, s. 68–70. ISSN 1802-4475.
25. PETRUŽELKA, Luboš. 2009. Pohled na vývoj onkologie ve 3. tisíciletí. *Klinická onkologie*. 2009, roč. 22, č. 5, s. 243–244. ISSN 0862-495X.
26. PILKA, Radovan. 2012. Karcinom ovaria - slovo úvodem. *Onkologie*. 2012, roč. 6, č. 2, s. 58. ISSN 1802-4475.
27. ROB, Lukáš, ROBOVÁ, Helena, CHMEL, Roman. 2009. Zhoubné nádory ženských reprodukčních orgánů dnes a zítra. *Postgraduální medicína*. 2009, roč. 11, č. 5, s. 557–563. ISSN 1212-4184.
28. ROBOVÁ, H., ROB, L., SVOBODA, B., FÍNEK, J., ŠAFÁŘ, P., ŠPAČEK, J., PETRUŽELKA, L., CHOVANEC, J. 2006. Guideline gynekologických zhoubných nádorů I. Standard - Komplexní léčba ovariálních epitelálních zhoubných nádorů. *Česká gynekologie*. 2006, roč. 71, č. 3, s. 237–246. ISSN 1210-7832.
29. ROBOVÁ, H., ROB, L., PLUTA, M., HALAŠKA, M., jr., CHMEL, R. 2009. Léčba recidivujícího ovariálního karcinomu. *Česká gynekologie*. 2009, roč. 74, č. 6, s. 464–468. ISSN 1210-7832.
30. SEDLÁKOVÁ, Iva, TOŠNER, Jindřich, ŘEZÁČ, Adam, ČERVINKA, Miroslav, TOMŠOVÁ, Markéta, ŠPAČEK, Jiří. 2008. Chemorezistence/chemosenzitivita ovariálního karcinomu – kazuistika. *Česká gynekologie*. 2008, roč. 73, č. 3, s. 140–143. ISSN 1210-7832.
31. SEDLÁKOVÁ, I., TOŠNER, J., ČERVINKA, M., BRIGULOVÁ, K., ŘEZÁČ, A., ŠPAČEK, J., LACO, J., ŠKAPINEC, P. 2011. Primární rezistence/senzitivita in vitro a klinický průběh onemocnění u pacientek s karcinomem ovaria. *Česká gynekologie*. 2011, roč. 76, č. 3, s. 184–189. ISSN 1210-7832.

32. SEHNAL, B., DRIÁK, D., KMONÍČKOVÁ, E., DVORSKÁ, M., HOSOVÁ, M., CITTEBART, K., HALAŠKA, M., KOLAŘÍK, D. 2011a. Současná klasifikace zhoubných nádorů v onkogynekologii. část I. *Česká gynekologie*. 2011, roč. 76, č. 4, s. 279–284. ISSN 1210-7832.
33. SEHNAL, B., DRIÁK, D., KMONÍČKOVÁ, E., DVORSKÁ, M., HOSOVÁ, M., CITTEBART, K., HALAŠKA, M., KOLAŘÍK, D. 2011b. Současná klasifikace zhoubných nádorů v onkogynekologii. Část II. *Česká gynekologie*. 2011, roč. 76, č. 5, s. 360–366. ISSN 1210-7832.
34. SLÁMA, Jiří. 2009. Staging. In CIBULA, David., PETRUŽELKA, Luboš, a kol. 2009. *Onkogynekologie*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2009. s. 97–99. ISBN 978-80-247-2665-6.
35. SPERLING, Cecilie, NOER, Mette Calundann, CHRISTENSEN, Ib Jarle, NIELSEN, Marie Louise Shee, LIDEGAARD, Øjvind, HØGDALL, Claus. 2013. Comorbidity is an independent prognostic factor for the survival of ovarian cancer: A Danish register-based cohort study from a clinical database. *Gynecologic Oncology* [online]. 2013, vol. 129, no. 1, pp. 97–102 [cit. 2013-04-09]. ISSN 00908258. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.12.039.
Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23290990>
36. SU, Zengliu, GRAYBILL, Whitney S., ZHU, Yusheng. 2013. Detection and monitoring of ovarian cancer. *Clinica Chimica Acta* [online]. 2013, vol. 415, no. 84553329, pp. 341–345 [cit. 2013-01-28]. ISSN 00098981. DOI: 10.1016/j.cca.2012.10.058.
Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000989811200530X>
37. SVOBODA, Tomáš. 2009. Novinky z ASCO 2009 - výběr nejzajímavějších prezentací. *Onkologie*. 2009, roč. 3, č. 4, s. 263–265. ISSN 1802-4475.
38. ŠEVČÍK, Libor. 2012. Léčebné možnosti relabujícího karcinomu ovaria. *Remedia*. 2012, roč. 22, č. 1, s. 86–93. ISSN 0862-8947.
39. ŠPAČEK, Jiří, PETERA, Jiří, TESAŘÍK, Zdeněk. Význam klinických prognostických faktorů v léčbě ovariálního karcinomu. *Česká gynekologie*. 2002, roč. 67, č. 5, s. 280–285. ISSN 1210-7832.
40. ŠPAČEK, Jiří, JÍLEK, Petr, PETERA, Jiří, TESAŘÍK, Zdeněk. 2002. Histopatologické prognostické faktory, sérové markery a vybrané molekulární biologické faktory u ovariálního karcinomu. *Česká gynekologie*. 2002, roč. 67, č. 6, s. 343–349. ISSN 1210-7832.
41. TKÁČOVÁ, M., VERTAKOVÁ - KRAKOVSKÁ, B., BELOHORSKÁ, B., MIŠKOVSKÁ, V., HELPIANSKA, L., ONDRUŠ, D., ONDRUŠOVÁ, M., ŠPÁNIK, S., ŠVEC, J. 2009. Neo-adjuvantná chemoterapia s následnou IDS (interval debulking surgery) v liečbe pokročilého karcinómu ovária - retrospektívna analýza. *Klinická onkologie*. 2009, roč. 22, č. 6, s. 273–277. ISSN 0862-495X.

42. TKÁČOVÁ, M., MIŠKOVSKÁ, V. 2011. Liečba rekurentného karcinómu ovária. *Praktická gynekologie*. 2011, roč. 15, č. 3-4, s. 192–195. ISSN 1211-6645.
43. TOMŠOVÁ, Markéta, MELICHAR, Bohuslav, SEDLÁKOVÁ, Iva, NOVÁ, Markéta. 2005. Prognostické markery u ovariálního karcinomu - retrospektivní studie. *Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství*. 2005, roč. 41–50, č. 2, s. 51–59. ISSN 1210-7875.
44. TURECKÝ, Ladislav. 2007. CA 125 a význam jeho vyšetřování v gynekologii. *Praktická gynekologie*. 2007, č. 3, s. 138–143. ISSN 1211-6645.
45. ÜRGEOVÁ, Alena, PITULE, Pavel, ČEDÍKOVÁ, Miroslava, BOUDA, Jiří. 2012. Nádorové kmenové buňky u karcinomu ovária. *Praktická gynekologie*. 2012, roč. 16, č. 1, s. 42–44. ISSN 1211-6645.
46. WEINBERGER, Vít, MINÁŘ, Luboš. 2012. Imunoterapie karcinomu ovária. *Česká gynekologie*. 2012, roč. 77, č. 2, s. 145–152. ISSN 1210-7832.
47. WINTER, W. E., MAXWELL, G. L., TIAN, C., CARLSON, J. W., OZOLS, R. F., ROSE, P. G., MARKMAN, M., ARMSTRONG, D. K., MUGGIA, F., MCGUIRE, W. P. 2007. Prognostic Factors for Stage III Epithelial Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2007-05-07, vol. 25, no. 24, pp. 3621–3627 [cit. 2013-04-09]. ISSN 0732-183x. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.2517.
Dostupné z: <http://www.jco.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2006.10.2517>
48. WINTER, W. E., MAXWELL, G. L., TIAN, C., SUNDBORG, M. J., ROSE, G. S., ROSE, P. G., RUBIN, S. C., MUGGIA, F., MCGUIRE, W. P. 2008. Tumor Residual After Surgical Cytoreduction in Prediction of Clinical Outcome in Stage IV Epithelial Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2008-01-01, vol. 26, no. 1, pp. 83–89 [cit. 2013-04-09]. ISSN 0732-183x. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.1953.
Dostupné z: <http://jco.ascopubs.org/content/26/1/83.full>
49. ZÁVESKÝ, Luděk. 2011. Karcinom ovária – na cestě k lepší diagnostice a léčbě. *Interní medicína pro praxi*. 2011, roč. 13, č. 12, s. 490–492. ISSN 1212-7299.
50. ZÁVESKÝ, Luděk. 2012. CA125/MUC16 jako diagnostický a prognostický marker pro karcinom ovária. *Onkologie*. 2012, roč. 6, č. 2, s. 65–67. ISSN 1802-4475.
51. ZIKÁN, M., JANČÁRKOVÁ, N., POHLREICH, P., MATOUŠ, B., KLEIBL, Z., STRÍBRNÁ, J., ŽIVNÝ, J. 2004. Hereditární dispozice ke vzniku karcinomu prsu a ovária. *Časopis lékařů českých*. 2004, roč. 143, č. 1, s. 26–30. ISSN 0008-7335.

52. ZORN, Kristin K., TIAN, Chunqiao, MCGUIRE, William P., HOSKINS, William J., MARKMAN, Maurie, MUGGIA, Franco M., ROSE, Peter G., OZOLS, Robert F., SPRIGGS, David, ARMSTRONG, Deborah K. 2009. The prognostic value of pretreatment CA 125 in patients with advanced ovarian carcinoma. *Cancer* [online]. 2009-03-01, vol. 115, no. 5, pp. 1028–1035 [cit. 2013-04-09]. ISSN 0008543x. DOI: 10.1002/cncr.24084.
Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.24084/full>

SEZNAM ZKRATEK

ASA	American Society of Anesthesiologists
ASCO.....	American Society of Clinical Oncology
BRCA.....	breast cancer antigen
CA 125.....	cancer antigen 125
CT	počítačová tomografie
DFI.....	disease free interval, interval bez onemocnění
DGCD	The Danish Gynecological Cancer Database
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et de l'Obstétrique
GCIG.....	Gynecologic Cancer Intergroup
GOG.....	Gynecologic Oncology Group
HE4	human epididymis protein 4
HG.....	high grade
HGSC.....	high grade serózní adenokarcinom
ICON.....	International Collaborative Ovaria Neoplasm Trial
IDS.....	interval debulking surgery, intervalová operace
LF MU	Lékařská fakulta Masarykovy univerzity
LG	low grade
LGSC	low grade serózní adenokarcinom
MR	magnetická rezonance
OC	ovariální karcinom
OS	overall survival, celková doba přežití
PET	pozitronová emisní tomografie
PET/CT	hybridní plnohodnotné vyšetření PET i CT
PFI.....	progression free interval, interval bez progresu
PS.....	performance status, celkový stav
PTI	platina free interval
TNM.....	T (tumor), N (nodus), M (metastáza)
UICC.....	Union Internationale de Cancer
VEGF.....	vascular endothelial growth factor
WHO.....	World Health Organization, Světová zdravotnická organizace

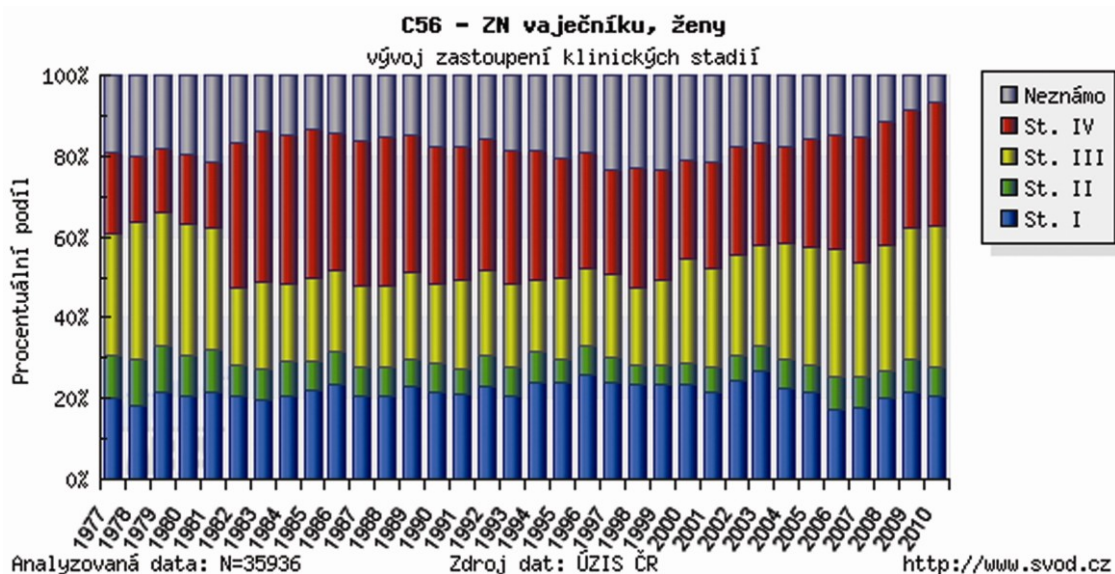
SEZNAM PŘÍLOH

Příl. 1 – Vybraná zdrojová data týkající se zhoubných nádorů ovaria z ÚZIS.....	41
Graf č. 1 – Zastoupení klinických stadií zhoubných nádorů ovaria	
Graf č. 2 – Incidence zhoubných nádorů ovaria – věková struktura	
Příl. 2 – Histopatologická klasifikace karcinomů ovaria	42
Příl. 3 – Souhrn klasifikací TNM a FIGO zhoubných nádorů ovaria.....	43

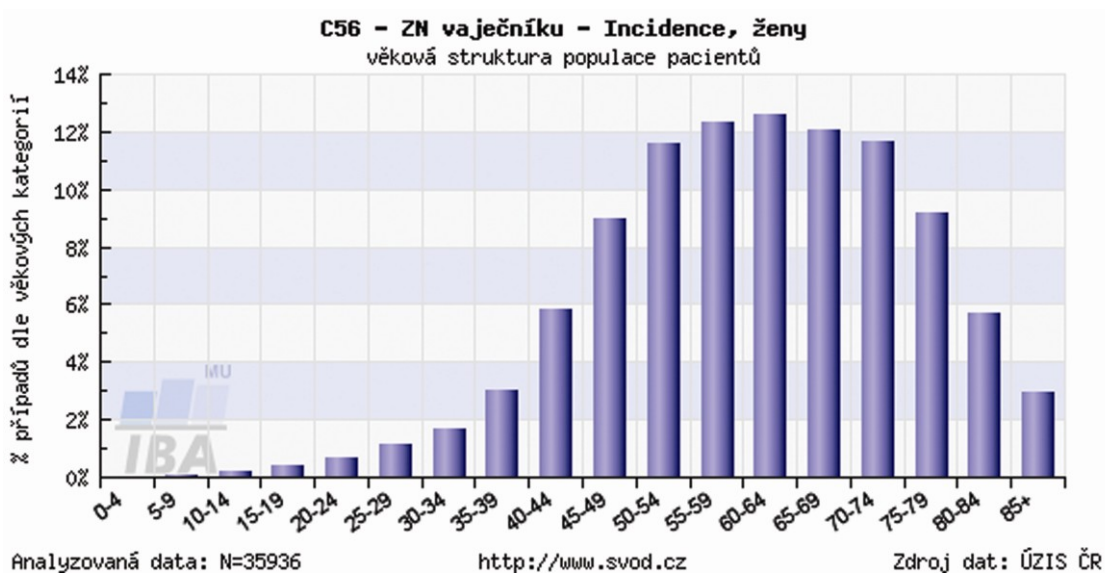
Příloha č. 1

Vybraná zdrojová data týkající se zhoubných nádorů ovaria – ÚZIS

Graf č. 1: Zastoupení klinických stadií zhoubných nádorů ovaria



Graf č. 2: Incidence zhoubných nádorů ovaria – věková struktura



(zdroj: <http://www.svod.cz/> [cit. 2013-04-09])

Příloha č. 2

Histopatologická klasifikace maligních nádorů ovaria	
	Histologický typ
nádory z povrchového epitelu a stromatu	
Karcinomy	serózní adenokarcinom
	mucinózní adenokarcinom
	endometroidní adenokarcinom
	světlobuněčný adenokarcinom
	karcinom z přechodných buněk
	maligní Brennerův nádor
	dlaždicobuněčný karcinom
	smíšený karcinom
	nediferencovaný karcinom

(převzato z knihy: CIBULA, David, PETRUŽELKA, Luboš, a kol. 2009. *Onkogynekologie*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2009. s. 510. ISBN 978-80-247-2665-6.)

Příloha č. 3

Souhrn klasifikací TNM a FIGO zhoubných nádorů ovaria		
TNM		FIGO
T1	postižení ovaria/ovarií	I
T1a	postižení jednoho ovaria, pouzdro intaktní, bez nádoru na povrchu ovaria, negativita ascitu nebo laváže	IA
T1b	postižení obou ovarii, dále jako T1a	IB
T1c	postižení jednoho nebo obou ovarii + ruptura pouzdra / nádor na povrchu, pozitivita ascitu nebo laváže	IC
T2	šíření nádoru v pánvi	II
T2a	šíření na dělohu / tubu, negativita ascitu nebo laváže	IIA
T2b	šíření na jiné pánevní tkáně, negativita ascitu nebo laváže	IIB
T2c	šíření na dělohu / tubu / jiné pánevní tkáně, pozitivita ascitu nebo laváže	IIC
T3	peritoneální metastáza mimo pánev	III
T3a	mikroskopické peritoneální metastázy mimo pánev	IIIA
T3b	makroskopické metastázy mimo pánev ≤ 2 cm	IIIB
T3c	makroskopické metastázy mimo pánev ≥ 2 cm	IIIC
T4	vzdálené metastázy	IV
N1	postižení pánevních a/nebo paraaortálních lymfatických uzlin	IIIC
M1	vzdálené metastázy	IV

(převzato z knihy: CIBULA, David, PETRUŽELKA, Luboš, a kol. 2009. *Onkogynekologie*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2009. s. 524. ISBN 978-80-247-2665-6.)