

UNIVERZITA KARLOVA  
Lékařská fakulta v Plzni

Disertační práce

UNIVERZITA KARLOVA

Lékařská fakulta v Plzni

Studijní program: Gynekologie a porodnictví

Prognostické faktory ovlivňující efekt chemoterapie  
u cervikálních a ovariálních karcinomů

Prognostic factors influencing the effect of chemotherapy  
in cervical and ovarian cancer

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc.

Gynekologicko-porodnická klinika UK 3. LF a FNKV, Praha

# ABSTRAKT

## **První část práce: Prognostické faktory ovlivňující efekt chemoterapie u ovariálních karcinomů**

**ÚVOD:** Membránové transportéry (jako ABC, SLC a ATPázy) se podílejí na karcinogenezi a rozvoji chemorezistence, ale jejich význam pro prognózu epiteliálního karcinomu vaječníků (EOC) je stále málo známý.

**METODY:** Hodnotili jsme profil genové exprese 39 ABC a 12 SLC transportérů a 3 ATPáz ve tkáních EOC a zabývali jsme se jejich významem pro prognózu a klinický průběh pacientek s EOC. Byla odhadnuta relativní exprese genů v souboru primárních EOC (n=57) a v kontrolních ovariálních tkáních (n=14) a porovnána s klinickými údaji a přežitím pacientek. Získané údaje byly validovány na nezávislém souboru pacientek (n=60).  
**VÝSLEDKY:** Šest ABC genů a gen SLC22A18 byly v karcinomech ve srovnání s kontrolami významně nadměrně exprimovány, zatímco exprese 12 genů ABC, 5 genů SLC, ATP7A a ATP11B byla snížena. Exprese genů ABCA12, ABCC3, ABCC6, ABCD3, ABCG1 a SLC22A5 byla vyšší u high-grade serózního karcinomu ve srovnání s ostatními podtypy. Exprese genu ABCA2 významně souvisela s grade EOC u obou souborů pacientek. Pozoruhodné je, že úroveň genové exprese ABCA9, ABCA10, ABCC9 a SLC16A14 významně souvisela s PFS v pilotních i validačních souborech. Hladina ABCG2 souvisela s PFS v souhrnném souboru pacientek.

**ZÁVĚR:** Geny ABCA2, ABCA9, ABCA10, ABCC9, ABCG2 a SLC16A14 představují nové předpokládané markery progresu EOC a spolu s odhaleným vztahem mezi expresí ABCA12, ABCC3, ABCC6, ABCD3, ABCG1 a SLC22A5 a high-grade serózním EOC by měly být dále zkoumány prostřednictvím rozsáhlejších sledovacích studií.

## **Druhá část práce: Karcinom hrdla děložního u mladých žen – redukce radikality u časných stádií**

**ÚVOD:** Standardním postupem u karcinomu děložního hrdla je radikální hysterektomie (RH) a pánevní lymfadenektomie (LAP). Vzhledem ke zvyšujícímu se věku žen při porodu se fertilita stává velkým problémem. Pacientkám splňujícím předem stanovené kritéria (stádium IA1, LVSI pozitivní, stádium IA2 a IB1 (< 2 cm a infiltrace do < 1/2 stromatu) byla nabídnuta dvoukroková méně radikální operace se zachováním fertility.

**METODY:** Předoperační postup sestával z histopatologické diagnostiky a MRI spolu s UZ volumetrií. Následně bylo provedeno laparoskopické mapování sentinelové uzliny s peroperační „freeze“ biopsií, po kterém následovala pánevní lymfadenektomie a v případě negativního výsledku „selektivní parametrektomie“. Po ověření definitivním histopatologickým rozbohem byla pacientkám provedena simplexní trachelektomie (IB1) nebo konizace s velkým konusem (IA1/IA2) týden po primární operaci.

**VÝSLEDKY:** V období 1999–2018 bylo do studie zařazeno 91 žen (medián věku 29,1, rozmezí 21–40 let). Z těchto 91 žen bylo 51 (56 0 %) nullipary. Míra detekce SLN byla 100 % na pacientku a míra detekce specifické strany 96,7 %. V devíti případech (9,8 %) byly diagnostikovány pozitivní lymfatické uzliny. Tyto ženy poté podstoupily RH. Fertilita byla zachována 80 pacientkám, ale u 4 došlo k lokální recidivě (5,0 %). Mortalita byla 0,0 %. Medián sledování byl 149 měsíců.

**ZÁVĚR:** Méně radikální fertilitu zachovávající operace se SLNM je u karcinomů děložního hrdla o velikosti < 2 cm v největším rozměru s infilrací méně než do 1/2 stromatu hrdla děložního bezpečná. Míra recidivy je přijatelná, bez mortality. Morbidita při tomto postupu je nízká. Pacientky po této léčbě však vyžadují extenzivní a přesný follow-up, v rámci kterého se zdají být přínosné testy na onkogenní vysoce-rizikové viry HPV a možnost vakcinace.

# ABSTRACT

## **First part of the thesis: Prognostic factors influencing the effect of chemotherapy in ovarian cancer**

*INTRODUCTION:* Membrane transporter proteins (for example ABC, SLC and ATPases) take part in oncogenesis and the formation of chemoresistance, however the interpretation of their importance in ovarian cancer prognosis is still limited.

*METHODS:* Gene expression profiling was performed on 39 ABC and 12 SLC transporters and 3 ATPases in epithelial ovarian cancer (EOC) tissues and the results were assessed with respect to prognosis and clinical presentation of EOC patients. In a cohort of tissues with primary EOC (n = 57) and control tissues (n = 14) we assessed relative expression of genes and compared it with the clinical and survival information. The data was verified on a separate cohort (n = 60).

*RESULTS:* 6 ABC genes and the SLC22A18 gene were considerably over-expressed in the cancer tissues in comparison with control tissues and the expression of 12 ABC genes, 5 SLC genes, ATP7A, ATP11B was reduced. The expression of ABCA12, ABCC3, ABCC6, ABCD3, ABCG1, SLC22A5 genes was greater in HGSC in comparison with other types. Expression of ABCA2 was considerably related to tumour grade in both cohorts. Particularly, the expression levels of ABCA9, ABCA10, ABCC9 and SLC16A14 were considerably related to PFS in both pilot and verification groups. ABCG2 level was related to PFS in the grouped patient cohort.

*CONCLUSION:* The genes ABCA2, ABCA9, ABCA10, ABCC9, ABCG2 and SLC16A14 represent new potential markers of epithelial ovarian cancer progression and collectively with the discovered association between the expression of ABCA12, ABCC3, ABCC6, ABCD3, ABCG1, SLC22A5 and HGSC they should be investigated more extensively in future studies.

## **Second part of the thesis: Cervical cancer in young women – reduction of radicality in early stages**

*INTRODUCTION:* The common procedure for cervical cancer is radical hysterectomy (RH) and pelvic lymphadenectomy (LAP). Due to the growing age of women at delivery, fertility is becoming a key concern. Patients fulfilling the predefined criteria (stage IA1, LVSI positive, stage IA2 and stage IB1 (< 2cm and infiltration <1/2 of the stroma) were offered two-step less radical fertility-sparing surgery.

*METHODS:* The preoperative workup consisted of histopathological diagnosis and MRI with US volumetry. Subsequently, laparoscopic sentinel node mapping with intraoperative freeze biopsy was performed, followed by pelvic lymphadenectomy and, in case of negative results, "selective parametrectomy". If confirmed by definitive histology, women underwent simplex trachelectomy (IB1) or conisation (IA1/IA2) one week following primary operation.

*RESULTS:* Between 1999 and 2018, 91 patients were included in the study (median age 29.1, range 21-40 years). 51 (56.0 %) of these women were nulliparas. The detection rate of SLN was 100% per patient and the specific side detection rate was 96.7%. Nine cases (9.8%) were diagnosed with positive LN and RH was performed. Fertility was preserved in 80 patients, but 4 patients had local recurrence (5.0%). Mortality was 0.0%, median follow-up 149 months.

*CONCLUSION:* Less radical fertility-sparing surgery with SLNM is safe for cervical cancers <2 cm in greatest diameter with infiltration <1/2 cervical stroma. The rate of recurrence is acceptable and there was no mortality observed. This procedure has a low morbidity. Patients after this treatment however require extensive and accurate follow-up, in which testing for oncogenic high-risk HPV viruses and the possibility of vaccination appear to be beneficial.

### **Poděkování:**

Chtěl bych velmi poděkovat svému školiteli, prof. MUDr. Lukášovi Robovi, CSc., za odborné vedení a pomoc v průběhu celého doktorandského studia, při psaní publikací a této disertační práce. Dále velmi děkuji RNDr. Radce Václavíkové, Ph. D. a Mgr. Kateřině Elsnerové, Ph. D., za pomoc, spolupráci a odborné poradenství při psaní první části práce a prof. MUDr. Heleně Robové, Ph. D. za odbornou pomoc a podporu při psaní druhé části disertace.

Disertační práce byla podpořena Interní grantovou agenturou MZČR (č. grantu NT 14056-3) a výzkumným programem Univerzity Karlovy PROGRES Q28.

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 24.10.2022

MUDr. Martin Hruša

Podpis:

# OBSAH

1	SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK .....	9
2	ÚVOD .....	11
3	CÍL PRÁCE .....	13
4	PROGNOSTICKÉ FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ EFEKT CHEMOTERAPIE U OVARIÁLNÍCH KARCINOMŮ .....	14
4.1	Literární přehled .....	14
4.1.1	Epidemiologie .....	14
4.1.2	Klasifikace zhoubných nádorů vaječníků .....	19
4.1.3	Diagnostika .....	22
4.1.4	Staging .....	25
4.1.5	Terapie .....	27
4.1.5.1	Operační léčba .....	27
4.1.5.2	Chemoterapie .....	28
4.1.5.3	Konsolidační terapie .....	29
4.1.5.4	Terapie rekurentního onemocnění .....	31
4.1.6	Sledování pacientek po léčbě .....	34
4.1.7	Prevence .....	36
4.1.8	Role membránových transportérů .....	36
4.2	Pacientky a metody .....	39
4.3	Výsledky .....	47
4.4	Diskuse .....	53
5	KARCINOM HRDLA DĚLOŽNÍHO U MLADÝCH ŽEN – REDUKCE RADIKALITY U ČASNÝCH STÁDIÍ .....	57
5.1	Literární přehled .....	57
5.1.1	Epidemiologie .....	57

5.1.2	Patogeneze.....	63
5.1.3	Klasifikace.....	64
5.1.4	Diagnostika .....	66
5.1.5	Staging.....	67
5.1.6	Prognóza .....	75
5.1.7	Terapie.....	76
5.1.7.1	Management časného stádia onemocnění .....	76
5.1.7.2	Management pokročilého onemocnění .....	83
5.1.7.3	Fertilitu zachovávající terapie .....	85
5.1.7.4	Recidiva onemocnění .....	90
5.1.8	Sledování pacientek po terapii .....	92
5.1.9	Prevence.....	94
5.2	Pacientky a metody.....	95
5.3	Výsledky.....	97
5.4	Diskuse .....	103
6	SOUHRN.....	106
7	SUMMARY .....	108
8	POUŽITÁ LITERATURA .....	110



# 1 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ART – abdominální radikální trachelektomie  
CI – interval spolehlivosti (z angl. confidence interval)  
CIN – cervikální intraepiteliální neoplázie  
CT – výpočetní tomografie  
ČGPS – Česká gynekologicko-porodnická společnost  
ČLK – Česká lékařská komora  
DFS – přežití bez známek onemocnění (z angl. disease free survival)  
EBRT – zevní radioterapie  
EOC – epiteliální karcinom vaječnicků (z angl. epithelial ovarian cancer)  
ESGO – Evropská onkogynekologická společnost  
ESMO – Evropská společnost pro klinickou onkologii  
ESTRO – Evropská společnost radiační onkologie  
FIGO – Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví  
FS – zmražený řez (z angl. frozen section)  
HGSC – high-grade serosní karcinom vaječnicků  
HPV – lidský papilomavirus  
HR – poměr rizik (z angl. hazard ratio)  
IHC – imunohistochemie  
ITC – izolované nádorové buňky (z angl. isolated tumour cells)  
LAP – pánevní lymfadenektomie  
LGSC – low-grade serosní karcinom vaječnicků  
LVSI – lymfangioinvaze (z angl. lymphovascular space invasion)  
MRI – magnetická rezonance  
NAC – neoadjuvantní chemoterapie  
NED – bez známek onemocnění (z angl. no evidence of disease)  
NOR – Národní onkologický registr  
NS – nesignifikantní  
OC – onkologická cytologie  
OR – poměr šancí (z angl. odds ratio)  
ORR – celková míra odpovědi (z angl. overall response rate)  
OS – celkové přežití (z angl. overall survival)

PET – pozitronová emisní tomografie

PFI – interval od ukončení léčby platinovým derivátem (z angl. platinum free interval)

PFS – přežití bez progrese (z angl. progression free survival)

RH – radikální hysterektomie

RR – relativní riziko

RT – radioterapie

SD – směrodatná odchylka

SLN – sentinelová uzlina

SLNM – mapování sentinelových uzlin

STIC – serosní tubární intraepiteliální karcinom

TTP – doba do progrese (z angl. time to progression)

UZ – ultrazvuk

VRT – vaginální trachelektomie

## 2 ÚVOD

V první části práce se zabýváme problematikou karcinomů vaječníků, které jsou aktuálním problémem pro vysokou mortalitu. V současné době jsou čtvrtou nejčastější malignitou ženských pohlavních orgánů s klesající incidencí. Základní terapeutickou modalitou je chirurgická léčba, která je však ve většině případů doplňována chemoterapií v adjuvantní nebo neoadjuvantní formě. V současnosti jsou stále diskutovány prognostické faktory, které ovlivňují výsledky léčby a mají význam zejména na efektivitu chemoterapie. Mezi prognostické faktory patří klinické faktory (typ nádoru, stádium onemocnění, rozsah reziduálního nádoru) a kromě těchto stále hledáme další markery. Rozšiřování znalostí vlivu genetických, epigenetických a transkripčních faktorů, které ovlivňují progresi a případnou odpověď na léčbu chemoterapií, je výzvou pro další výzkum. Ve vlastní práci jsme se ve spolupráci se Státním zdravotním ústavem pokusili prostudovat mechanismus působení těchto markerů a osvětlit jejich význam. Je známo, že membránové transportéry (ABC, SLC a ATPázy typu P) mají efekt na karcinogenezi a rozvoj chemorezistence, ale jejich souvislost s prognózou ovariálních karcinomů není úplně prostudována. V pilotní studii již bylo zjištěno, že transportéry ABCA3/9/10/12, ABCC3, ABCG1/2, SLC16A14, SLC22A5 a ATP7A/B jeví souvislost s prognózou karcinomů ovaria, zatím co ABCD3 a ABCG2 souvisí s progresí onemocnění u postižených pacientek. Všechny tyto geny představují nové předpokládané markery prognózy a vývoje ovariálních karcinomů vhodné k dalšímu zkoumání. Snahou v projektu a vlastní práci bylo ve spolupráci se Státním zdravotním ústavem prostudovat mechanismus působení některých potenciálních markerů a validovat jejich využitelnost v léčebném procesu.

Původním záměrem druhé části práce bylo rovněž prozkoumání prognostických faktorů u karcinomu děložního hrdla, který je třetí nejčastější malignitou ženských pohlavních orgánů. Bohužel neočekávané předčasné ukončení grantové podpory nám však tento finančně nákladný výzkum znemožnilo dále realizovat, a to již v počátečním stádiu sběru dat. Vzhledem k tomu, že díky zavedení celoplošného screeningového programu a očkování proti lidskému papilomaviru (HPV) u HPV naivních dívek očekáváme postupný pokles incidence zhoubných nádorů děložního

hrdla a hlavně jejich záchyt ve stádiu přednádorového onemocnění nebo v časném stádiu, se míra nutnosti terapie pokročilých karcinomů děložního hrdla bude snižovat a s tím i potřeba využití chemoterapie. Ovšem v posledních desetiletích nastává trend odkladu těhotenství a dochází k významnému nárůstu věku rodiček, který se blíží věkové kategorii žen s nejvyšší incidencí karcinomu děložního hrdla. A tak se budeme čím dál tím víc setkávat s přáním zachování fertility u žen s již přítomným zhoubným onemocněním. Z tohoto důvodu jsem se po konzultaci se svým školitelem, který je předním světovým odborníkem na fertilitu zachovávající management karcinomu hrdla děložního, rozhodl navázat na jeho dlouholetou studii zabývající se péčí o tyto pacientky a v rámci přehledu dvaceti let zkušeností s tímto terapeutickým protokolem posoudit jeho bezpečnost a vliv na morbiditu a mortalitu léčených pacientek.

### 3 CÍL PRÁCE

- 1) Cílem první části práce, v které jsme se zabývali problematikou karcinomů vaječníků, bylo vyhodnotit možnou existenci rozdílů v expresi genů mezi nádorovými tkáněmi a tkáněmi bez nádoru, a také zda existuje nějaká asociace mezi genovou expresí a klinicko-patologickými údaji pacientek a možný souvis s prognózou.
  
- 2) Cílem druhé části práce zabývající se problematikou řešení časných stádií karcinomu hrdla děložního s ohledem na zachování fertility při minimální radikalitě výkonu bylo posoudit bezpečnost této terapie a její vliv na celkovou morbiditu a mortalitu pacientek.

## 4 PROGNOTICKÉ FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ EFEKT CHEMOTERAPIE U OVARIÁLNÍCH KARCINOMŮ

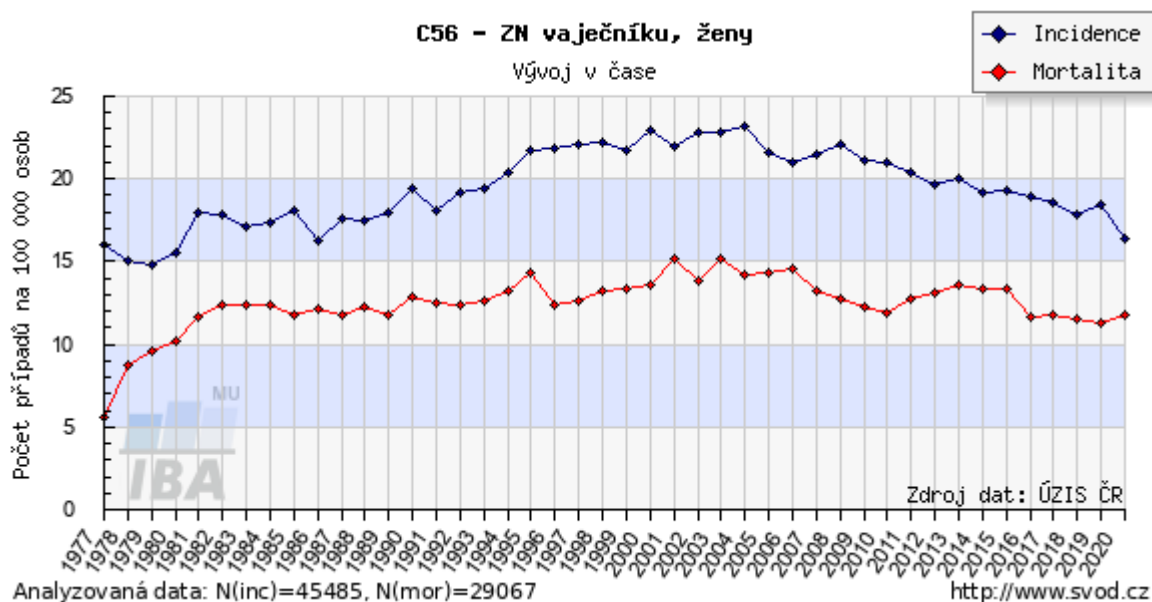
### 4.1 Literární přehled

#### 4.1.1 Epidemiologie

Zhoubné novotvary ovárií celosvětově postihují více než 300 000 žen za rok. Jde o 8. nejčastější zhoubné onemocnění a stejně tak 8. nejčastější příčinu úmrtí na malignitu mezi ženami. Karcinom vaječnicků je jedním z nejčastějších gynekologických nádorů, který se řadí na čtvrté místo po rakovině prsu, děložního hrdla a děložního těla. Má také nejhorší prognózu a nejvyšší mortalitu. Ačkoli má ve srovnání s rakovinou prsu nižší prevalenci, je třikrát smrtelnější a předpokládá se, že do roku 2040 úmrtnost na tuto malignitu výrazně vzroste (Sung et al. 2021). Při absenci protektivních faktorů je celoživotní riziko karcinomu vaječnicků přibližně 2,7 % (Sopik et al. 2015). Incidence je nejvyšší ve vyspělých státech s nejvyšším podílem incidence a mortality ze všech gynekologických malignit (Ferlay et al. 2021).

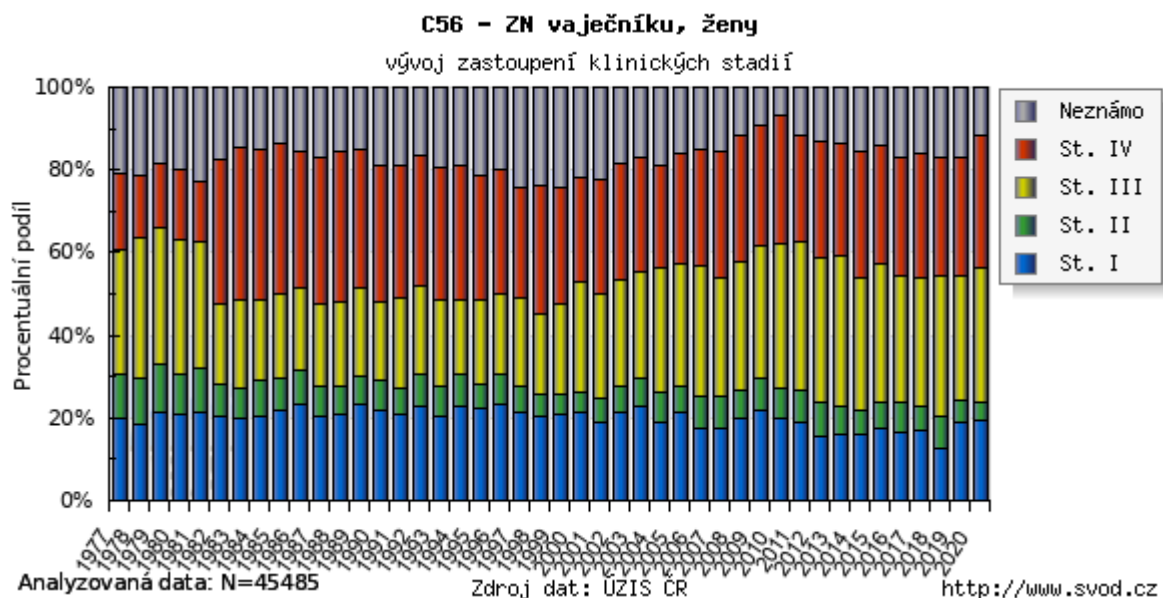
V ČR bylo dle posledních dostupných dat NOR z roku 2020 diagnostikováno 891 případů, tedy 16,42 případu na 100 000 žen, což bylo o 10 % méně než v předchozím roce a nadále odpovídá pozvolnému poklesu záchyťů nových případů, který pozorujeme již od roku 2005 ([www.svod.cz](http://www.svod.cz)). Při mezinárodním srovnání incidence zhoubných nádorů vaječnicků stojí ČR na 20. místě (Ferlay et al. 2021). Mortalita vykazuje podobný trend jako incidence, v roce 2020 zemřelo na tuto diagnózu 642 pacientek, což bylo o 5 % více než v roce předchozím, ale z dlouhodobého hlediska je zde od roku 2005 také patrný lehký pokles. Jedná se o pátou nejčastější příčinu úmrtí v rámci onkologických diagnóz u žen (5 % všech úmrtí) (Krejčí et al. 2018). Při mezinárodním srovnání úmrtnosti na toto onemocnění zaujímá ČR v Evropě 18. místo (Ferlay et al. 2021). Prevalence setrvale mírně narůstá. Ke konci roku 2018 žilo v ČR 9 264 žen s tímto onemocněním, tj. 171,7 případů na 100 000 žen. Ve srovnání s předchozím rokem tak vzrostl počet

žijících žen s touto diagnózou o 0,5 %. Věkové složení nových případů karcinomu ovaria je charakteristické převahou žen ve věku 55–74 let. Dle zastoupení věkových skupin u nově nemocných v ČR bylo nejvíce pacientek ve věku 60–69 let (Krejčí et al. 2018).



**Obrázek 1** – Incidence a mortalita karcinomu vaječníků v ČR v letech 1977–2020, přepočteno na 100 000 žen (www.svod.cz)

Zhoubné nádory vaječníků nevykazují konkrétní příznaky a zatím nebyla vyvinuta spolehlivá metoda screeningu pro záchyt časných stádií této nemoci, a proto je většina případů diagnostikována v stádiích pozdních. V roce 2020 zajímala v ČR FIGO stádia III a IV 64,5 % všech případů. Celkové přežití pacientek se zhoubnými nádory vaječníků je proto nízké. V letech 2014–2018 dosahovalo 5leté přežití léčených pacientek 48,4 %. V porovnání s předchozím obdobím 2004–2008 došlo k nárůstu o více než 3 %. U pacientek v I. klinickém stadiu je ve všech porovnávaných obdobích pozorováno 5leté přežití téměř 90 % (Krejčí et al. 2018).



**Obrázek 2** – Zastoupení klinických stadií karcinomu vaječníků  
v ČR v letech 1977–2020, procentuální podíl ([www.svod.cz](http://www.svod.cz))

*Rizikové faktory.* Jako hlavní rizikové faktory karcinomu vaječníků se uvádí vyšší věk, časná menarche nebo pozdní menopauza, nulliparita, endometrióza a hereditární syndromy spojené s rakovinou vaječníků (mutace genu BRCA, Lynchův syndrom). Incidence zhoubných nádorů vaječníků se zvyšuje s věkem. Na základě rozsáhlé analýzy Nurses' Health Study bylo zjištěno, že riziko se zvyšuje přibližně o 2 % s každým dalším rokem věku u pacientek < 50 let a o 11 % u pacientek ≥ 50 let (Gates et al. 2010). U pacientek < 20 let převažují germinální nádory, borderline nádory se obvykle vyskytují u pacientek ve věku 30–40 let, po 50. roce převažují epitelální nádory (Berek et al. 2015). Zdá se, že riziko epitelálních karcinomů vaječníků se zvyšuje o 2 až 7 % s každým dalším rokem ovulace (RR 1,07, 95 % CI 1,05–1,08) (Gates et al. 2010). Navrhovaný mechanismus této souvislosti spočívá v tom, že časná menarche nebo pozdní menopauza zvyšují celkový počet ovulací v životě pacientky. Opakované ovulace mají za následek mikrotrauma ovariálního epitelu a inkluze prekanceróz z fimbriálního konce vejcovodu, což může následně vést k maligní transformaci. Podpora této hypotézy vyplývá z pozorování, že u pacientek s periodickou supresí ovulace v důsledku užívání perorální antikoncepce, s těhotenstvím nebo laktací je nižší výskyt epitelálních karcinomů vaječníků (Salehi et al. 2008). V případě endometriózy se riziko maligní transformace odhaduje na 1 %



u premenopauzálních žen a 1 až 2,5 % u žen po menopauze (Van Gorp et al. 2004). Ve studii pacientek s endometriózou v postmenopauze byl u 35 % (20 z 57) zjištěn různý stupeň metaplazie, hyperplazie, atypie až endometrioidní karcinom vznikající v terénu ovariální endometriózy (Morotti et al. 2012). Jako jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů rakoviny vaječnicků se považuje výskyt rakoviny prsu nebo vaječnicků v rodinné anamnéze (Torre et al. 2018). Více než pětina nádorů vaječnicků je způsobena mutacemi v tumor-supresorových genech (Walsh et al. 2011) a 65–85 % dědičných nádorů vaječnicků vzniká důsledkem zárodečných mutací v genech BRCA (Toss et al. 2015). Ačkoli riziko vzniku rakoviny vaječnicků u nosiček mutací BRCA1 a BRCA2 je do 40 let nižší než 3 %, do 50 let se toto riziko zvyšuje na 10 %. Desetileté riziko vzniku rakoviny vaječnicků u osob s rakovinou prsu je 12,7 % a 6,8 % u nosiček mutací BRCA1 a BRCA2 (Andrews a Mutch 2017). Kumulativní riziko vzniku karcinomu vaječnicků do 80 let je 49 % u nosiček mutace BRCA1 a 21 % u nosiček mutace BRCA2 (Kotsopoulos et al. 2018). Přibližně 25 % úmrtí na karcinom prsu ve stadiu I je způsobeno současným výskytem karcinomu vaječnicků (Metcalf et al. 2005). Adnexektomie u BRCA pozitivních pacientek snižuje riziko vzniku karcinomu vaječnicků o 75 % (Kauff et al. 2002). Vzhledem k tomu, že většina epiteliálních karcinomů pochází z vejcovodu, salpingektomie snižuje riziko vzniku karcinomu vaječnicků o 35–50 % (Falconer et al. 2015). Jako další syndrom s predispozicí k vzniku rakoviny vaječnicků se uvádí Lynchův syndrom. Jedná se o autozomálně dominantní nádorový syndrom, který je zodpovědný za 1–3 % všech případů kolorektálního karcinomu a za 10–15 % všech případů dědičného karcinomu vaječnicků. Celoživotní riziko tohoto karcinomu u osob s rodinnou anamnézou Lynchova syndromu je 6–8 % (Lu a Daniels 2013). Většina karcinomů vaječnicků spojených s Lynchovým syndromem je epiteliálních a 82–84 % z nich je ve stadiu I nebo II (Nakamura et al. 2014). Lynchův syndrom vzniká v důsledku dědičné mutace v jednom ze čtyř mismatch repair genů (MHL1, MSH2, MSH6 a PMS2), přičemž nejčastějšími mutacemi u těchto osob jsou MSH2 a MLH1 (Helder-Woolderink et al. 2016). Nejčastějšími typy karcinomu vaječnicků u těchto osob jsou endometrioidní a světlobuněčný karcinom vaječnicků (Lu a Daniels 2013).

*Protektivní faktory.* Mezi protektivní faktory vzniku zhoubných nádorů vaječnicků patří oboustranná adnexektomie, resp. salpingektomie, užívání perorální antikoncepce, ligace vejcovodů, laktace a parita. Nejúčinnějším prostředkem ke snížení rizika vzniku karcinomu vaječnicků je oboustranná adnexektomie, ale u některých pacientek se přesto může vyvinout primární peritoneální karcinom, který je vzácný. Tento výkon nejen snižuje riziko vzniku karcinomu vaječnicků u nosiček mutace BRCA1/2, ale také snižuje mortalitu. V metaanalýze tří prospektivních studií riziko redukující bilaterální adnexektomie u nosiček mutace BRCA 1/2 z roku 2014 byl tento zákrok spojen s 80 % snížením incidence karcinomu vaječnicků (RR 0,19, 95 % CI 0,13–0,27) a 68 % snížením mortality (RR 0,32, 95 % CI 0,27–0,38) (Marchetti et al. 2014). Oboustranná salpingektomie je také spojena se sníženým rizikem vzniku epitelálního karcinomu ovaria. V metaanalýze zahrnující tři studie hodnotící vliv bilaterální salpingektomie na prevenci epitelálního karcinomu ovaria po dobu 18 až 36 let sledování měly pacientky s anamnézou profylaktické bilaterální salpingektomie (3 509 pacientek) oproti pacientkám bez salpingektomie (5 655 702 pacientek) téměř o 50 % nižší riziko vzniku tohoto typu karcinomu (OR 0,51, 95 % CI 0,35–0,75) (Yoon et al. 2016). Klinické studie dále opakovaně prokázaly, že riziko vzniku rakoviny vaječnicků také snižuje dlouhodobé užívání perorální antikoncepce. V metaanalýze 24 studií zabývajících se užíváním perorálních antikoncepčních přípravků a vztahu k primární prevenci rakoviny vaječnicků bylo u uživatelék antikoncepce zjištěno snížené riziko vzniku zhoubných nádorů vaječnicků ve srovnání s neuživatelkami (OR 0,73, 95 % CI 0,66–0,81), přičemž u pacientek s  $\geq 10$  lety užívání bylo riziko nižší o více než 50 % (Havrilesky et al. 2013). Tento trend je také patrný na pozvolném poklesu incidence zhoubných nádorů vaječnicku v ČR od roku 2005, což je dáno zpřístupněním hormonální antikoncepce na českém trhu po sametové revoluci. V metaanalýze 5 kohortových studií a 35 studií případů a kontrol zabývajících se vztahem mezi laktací a rakovinou vaječnicků bylo kojení spojeno s 30 % snížením výskytu zhoubných nádorů vaječnicků ve srovnání s nekojením (OR 0,70, 95 % CI 0,64–0,76). Míra snížení rizika rostla s celkovou délkou kojení: v případech  $< 6$ ,  $6–12$  a  $> 12$  měsíců činilo snížení 15, 27 a 36 % (Li et al. 2014). V jiné metaanalýze ve srovnání s nulliparami bez anamnézy kojení vedl kombinovaný účinek dvou porodů a  $< 6$  měsíců kojení k 50 % snížení rizika epitelálního

karcinomu vaječníků (Sung et al. 2016). Rodivší ženy mají zřejmě riziko vzniku karcinomu vaječníků nižší než nullipary a s rostoucí paritou se riziko dále snižuje. V jedné studii se riziko vzniku epitelálního karcinomu vaječníků snížilo o 8 % s každým dalším těhotenstvím (Tsilidis et al. 2011). Mechanismem snížení rizika je pravděpodobně snížení celkového počtu ovulací v životě rodivší ženy.

#### 4.1.2 Klasifikace zhoubných nádorů vaječníků

Prakticky všechny nezhooubné a zhoubné nádory vaječníků pocházejí z jednoho ze tří druhů buněk: epitelových, stromálních a zárodečných. Ve vyspělých zemích má více než 90 % zhoubných tumorů ovárií původ epitelální, 5-6 % nádorů tvoří nádory z gonadostromálních buněk (např. nádory z buněk granulózy, thekomy atd.) a 2–3 % tvoří nádory ze zárodečných buněk (např. teratomy, dysgerminomy apod.) (Sankaranarayanan a Ferlay 2006). Epitelální karcinomy vaječníků (EOC, z angl. epithelial ovarian cancer) představují heterogenní skupinu onemocnění s histologickými podtypy (histotypy), které se liší buněčným původem, patogenezí, molekulárními změnami, genovou expresí a prognózou. Skupina EOC zahrnuje pět hlavních histotypů: high-grade serózní (HGSC, 70 %), endometroidní (10 %), světlobuněčný (10 %), mucinózní (3 %) a low-grade serózní (LGSC, < 5 %) karcinom (McCluggage 2011). V rámci každé z těchto kategorií, i když nejčastěji mezi serózními a mucinózními karcinomy, se nacházejí nádory s nejistým maligním chováním, známé jako nádory hraniční (borderline), které obsahují mikroskopické znaky malignity bez patrné invaze do okolního stromatu (Song et al. 2013).

**Tabulka 1 – Aktuální WHO klasifikace nádorů vaječníku  
(WHO Classification of Tumours Editorial Board 2020)**

Skupina	Histologický typ	M kód
Serózní nádory	S-BTO	8442/1
	Mikropapilární varianta S-BTO, neinvazivní LGSC	8460/2
	LGSC	8460/3
	HGSC	8461/3
Mucinózní nádory	M-BTO	8472/1
	Mucinózní adenokarcinom	8480/3
Endometroidní nádory	E-BTO	8380/1
	Endometroidní adenokarcinom	8380/3
	Seromucinózní adenokarcinom	8474/3
Světlobuněčné nádory	Světlobuněčný BTO	8313/1
	Světlobuněčný adenokarcinom	8310/3
Seromucinózní nádory	Seromucinózní BTO	8474/1
Brennerovy nádory	Brennerův BTO	9000/1
	Maligní Brennerův nádor	9000/3
Směšené epitelové a mezenchymální nádory	Adenosarkom	8933/3
Jiné	Nediferencovaný karcinom	8020/3
	Dediferencovaný karcinom	8020/3
	Karcinosarkom	8980/3
	Adenokarcinom ze smíšených buněk	8323/3

Buněčný původ a patogeneze ovariálních karcinomů zatím nejsou zcela prozkoumány a je zajímavé, že většina nádorů zřejmě pochází z jiných gynekologických tkání a vaječník postihuje až sekundárně. Morfologické a genetické studie daly podnět několika hypotézám jejího vzniku, zejména u high-grade serózních karcinomů, u nichž chybí jasný model progresu (Kurman a Shih 2010; Vang et al. 2013). Přesvědčivé údaje naznačují, že high-grade a low-grade serózní nádory vznikají z epitelu vejcovodů, světlobuněčné a endometroidní karcinomy z endometroidních cyst spojených s endometriózou a mucinosní ovariální karcinomy z Walthardových hnízd buněk přechodného epitelu v oblasti tubomezotelové junkce (Veras et al. 2009; Seidman a Khedmati 2008). Předpokládá se, že HGSC i LGSC vznikají z tubárního epitelu, i když odlišnými cestami. Atypické léze uvnitř fimbriálního konce vejcovodu (serózní tubární intraepiteliální karcinomy – STIC) vykazují podobnou morfolonii a signaturu TP53 jako nádory HGSC, což naznačuje, že neoplastický proces může vznikat v těchto tubárních lézích a přesouvat se na vaječník, kde agresivně progreduje (Piek et al. 2001; Kindelberger et al. 2007; Kuhn et al. 2012). LGSC se vyvíjí přes jasnou progresi od

benigního serózního cystadenomu přes borderline serózní nádor až k low-grade seróznímu karcinomu. Epitelové inkluzní žlázy, o nichž se předpokládá, že jsou původem cystadenomu, ačkoli se nacházejí ve vaječniku, jsou fenotypově tubární, což naznačuje, že vznikly z transplantovaného tubárního epitelu (Li et al. 2011). Podobně jako u LGSC se předpokládá, že mucinózní, endometrioidní a světlobuněčné karcinomy postupně progredují z borderline nádorů a jsou označovány jako nádory typu I (Shih a Kurman 2004). HGSC má agresivní fenotyp, postrádá jasný prekursor a je považován za typ II. Nádory typu I a typu II vykazují různé, často vzájemně se vylučující mutační profily. Nádory typu I jsou spojeny s mutacemi onkogenů BRAF a KRAS u serózních a mucinózních nádorů a PTEN u endometrioidních nádorů, které nejsou charakteristické pro nádory HGSC, u nichž převažují (~ 50–80 %) mutace p53 a BRCA1 (Shih a Kurman 2004). Některé rizikové a preventivní faktory se navíc liší podle hlavních histotypů.

**Tabulka 2 – Přehled nejčastějších typů epiteliálních karcinomů vaječniku (Kurman a Shih 2016)**

	HGSC	LGSC	Endometrioidní karcinom	Světlobuněčný karcinom	Mucinózní karcinom
<b>Procentuální zastoupení karcinomů ovaria</b>	70 %	< 5 %	10 %	10 %	3 %
<b>Rizikový faktor (genetický)</b>	Mutace BRCA1/2	?	HNPCC (Lynchův syndrom)	HNPCC (Lynchův syndrom)	?
<b>Prekursor</b>	STIC	S-BTO	Atypická endometrióza	Atypická endometrióza	M-BTO
<b>Původ</b>	tubární epitel - endosalpingióza - STIC - povrchový epitel (?)	tubární epitel - endosalpingióza - povrchový epitel	Endometrióza (až u 40 %)	Endometrióza (až u 40 %)	Teratom Mucinózní metaplasie ?
<b>Senzitivita k chemoterapii</b>	Vysoká	Střední	Vysoká	Nízká	Nízká
<b>Prognóza</b>	Špatná	Střední	Dobrá	Střední/špatná	Dobrá
<b>Molekulární abnormality</b>	TP53 (96 %) BRCA1/2 (22 %) Chromozomální instabilita NF1 RB1 CDK12	BRAF (38 %) KRAS (19 %) NRAS HER2 FGFR2	CTNNB1 MSI (12-20 %) PTEN (20 %) ARID1A KRAS PIK3CA	ARID1A (50 %) PIK3CA PTEN mTOR KRAS	KRAS HER2

### 4.1.3 Diagnostika

Zhoubným nádorům vaječníků se někdy říká „tichý zabiják“, protože se příznaky často objevují až v pozdní fázi onemocnění (Goff 2012). Klinický obraz rakoviny vaječníků může být akutní, subakutní nebo v některých případech zjištěný náhodně při vyšetření, použití zobrazovacích metod nebo operaci z jiné indikace. Ženy, které vyhledají lékaře pro akutní obtíže, jsou obvykle pacientky s pokročilým onemocněním, jejichž stav vyžaduje naléhavé vyšetření a léčbu. Akutní obtíže nejčastěji vznikají z důvodu ascitu, pleurálního výpotku, ileu nebo tromboembolické příhody. Častěji se onemocnění projevuje subakutně (např. bolestí pánve nebo břicha, nadýmáním, gastrointestinálními příznaky). Výjimečně se může objevit i vaginální krvácení, případně výtok, krvácení z konečníku či paraneoplastické syndromy. Typ nebo závažnost příznaků neodpovídá spolehlivě stadiu onemocnění. Zhoubný nádor vaječníku se může u asymptomatických pacientek zjistit také jako náhodný nález, například jako adnexální tumor při rutinním pánevním nebo zobrazovacím vyšetření provedeném z jiné indikace. U pacientek s EOC se v cervikální onkologické cytologii (OC) můžou také vzácně vyskytnout atypické žlázoové buňky (AGC). V systematickém přehledu zahrnujícím téměř 7 000 pacientek s AGC z cervikální cytologie byla u 5,2 % pacientek zjištěna malignita; mezi ženami s malignitou mělo 5,4 % pacientek karcinom vaječníků a 1 % pacientek karcinom vejcovodů (Schnatz et al. 2006). V některých případech je zhoubný nádor vaječníků zjištěn náhodně při operaci z jiné indikace. Například u pacientek podstupujících riziko redukující adnexektomii může být v čase operace diagnostikován skrytý karcinom vejcovodů nebo vaječníků nebo okultní karcinom při sériovém řezu patologických vzorků (protokol SEE-FIM). Pokud je malignita rozpoznána peroperačně, měla by být vyžádána peroperační konzultace onkogynekologa, pokud je k dispozici. Pokud není k dispozici, je rozumné operaci ukončit a zajistit rychlou konzultaci u specialisty s naplánováním časné reoperace. Pokud se karcinom vaječníků zjistí až při histologickém vyšetření po operaci, měla by být pacientka odeslána na konzilium do onkogynekologického centra.

Nejdůležitějším prvkem v rámci vyšetřovacího algoritmu zhoubných nádorů vaječníků je nález adnexálního tumoru při gynekologickém palpačním vyšetření

a použití zobrazovacích metod. Jako primární zobrazovací metodu preferujeme ultrasonografické vyšetření pánve a dutiny břišní, které má v rukou zkušeného onkogynekologického sonografisty vysokou senzitivitu a specificitu. U pacientek s akutními nespecifickými obtížemi však často bývá jako první vyšetření provedeno CT. Při nálezů suspektního tumoru v malé pánvi nebo dutině břišní doplňujeme laboratorní vyšetření nádorových markerů a případně další zobrazovací vyšetření. Nejčastěji používaný sérový biomarker karcinomu vaječnicků je glykoprotein CA 125 (z angl. cancer antigen), kterého diagnostická spolehlivost je však omezená pro nízkou senzitivitu a nízkou celkovou specificitu. V metaanalýze zahrnující 77 studií hodnotících diagnostickou účinnost CA 125 při předoperační identifikaci adnexálních tumorů podezřelých z ovariální malignity měla zvýšená hodnota CA 125 (definovaná jako > 35 jednotek/ml) senzitivitu 78 % a specificitu 78 % (Dodge et al. 2012), co může být z několika různých důvodů. CA 125 například konzistentně nesecernují některé histotypy epiteliálních ovariálních nádorů včetně mucinosních, světlobuněčných a smíšených müllerianských ovariálních tumorů (Cannistra 2004). Hladina CA 125 může být také ovlivněna stádiem onemocnění. Diagnostická účinnost může být nižší u časných stadií onemocnění ve srovnání s pozdními stadii, přičemž studie uvádějí široké rozmezí citlivosti (stádium I: rozmezí 25 až 75 %; stádium II: 61 až 96 %) (Rosenthal et al. 2006). CA 125 může být dále spojeno s mnoha jinými stavy než EOC (např. myomy, endometriózou, funkčními ovariálními cystami, pánevním zánětem), které jsou běžné u pacientek v reprodukčním věku, i negynekologickými patologiemi (např. cirhóza jater). Jako další marker lze také použít protein HE4 (z angl. human epididymis protein), který může být zvláště užitečný při diagnostice recidivy onemocnění u pacientek s normální hladinou CA 125 v čase diagnózy (Plotti et al. 2019). K dispozici je také marker CEA (karcinoembryonální antigen), který může být zvýšený zejména u mucinosních nádorů spojených s gastrointestinálním traktem nebo vaječnicku, ale jeho hladina může být také zvýšená u benigních lézí, jakými jsou mucinózní cystadenom vaječnicku nebo slepého střeva, cholecystitida, cirhóza jater, divertikulitida, zánětlivé onemocnění střev, pankreatitida, plicní infekce nebo také kouření. Diagnostický význam může mít poměr CA 125 a CEA. V retrospektivní studii zahrnující 640 pacientek, které podstoupily vyšetření pro pánevní tumor, byla při hladině CEA > 5 ng/ml u 68 % zjištěna jiná než ovariální malignita. U pacientek

s poměrem CA 125/CEA > 25 byl primární ovariální karcinom zjištěn u 82 % z nich (Sørensen a Mosgaard 2011). Dále je dostupný marker CA 19-9, který může být u EOC zvýšený, ale používá se zejména k monitorování odpovědi na léčbu nebo k detekci recidivy rakoviny u pacientů s prokázaným karcinomem žaludku, pankreatu, žlučníku, cholangiokarcinomem nebo adenokarcinomem Vaterovy ampuly, takže jeho využití je spíše v rámci diferenciální diagnostiky. Kromě samotných sérových biomarkerů lze také využít jejich panely, které hodnotí pravděpodobnost malignity u pacientek s adnextumorem. U nás nejvíc rozšířený algoritmus ROMA (z angl. Risk of Malignancy Algorithm) využívá kombinaci CA 125 a HE4. Výsledky jsou určeny dvěma samostatnými algoritmy logistické regrese v závislosti na menopauzálním stavu. Skóre je interpretováno jako vysoké riziko malignity tehdy, kdy je hodnota u premenopauzálních pacientek  $\geq 13,1$  % a u postmenopauzálních  $\geq 27,7$  %. ROMA byla původně validována v prospektivní multicentrické studii zahrnující 531 pacientek s pánevním tumorem a plánovanou operací. ROMA správně klasifikovala pacientky s vysokým rizikem EOC u 92 % postmenopauzálních pacientek a 76 % premenopauzálních pacientek (Moore et al. 2009). Zdá se, že pro diagnózu EOC má ROMA podobnou diagnostickou účinnost jako použití samotného HE4 nebo CA 125. V retrospektivním přehledu tří studií srovnávajících ROMA s HE4 a CA 125 měla sice ROMA nejvyšší sensitivitu (ROMA: 86 %; HE4: 80 %; CA 125: 84 %) a HE4 specifitu (ROMA: 84 %; HE4: 94 %; CA 125: 78 %), ale tyto rozdíly nebyly statisticky významné (Li et al. 2012). Dřívější studie zahrnující 389 pacientek rovněž zjistila, že kombinace HE4 a CA 125 (ROMA) nezlepšila účinnost oproti jednotlivým samotným biomarkerům (Van Gorp et al. 2011). Další volně dostupný algoritmus je tzv. ADNEX model, který je jedinečný v tom, že je určen nejen k předpovědi, zda je adnexální útvar maligní, ale také k identifikaci dalších výsledků: benigní, hraniční, invazivní stádium I, invazivní stádium II až IV a sekundární metastatické adnexální nádory (Van Calster et al. 2014). Výsledky jsou uváděny jako procentuální riziko malignity. ADNEX model kombinuje tři klinické (věk, hladina CA 125 a typ diagnostikujícího pracoviště) a šest ultrazvukových prediktorů (maximální průměr léze, proporci solidní tkáně, počet cyst, počet papilárních proliferací, akustické stíny a přítomnost ascitu). ADNEX model byl vyhodnocen v observační studii s použitím klinických a ultrazvukových dat ze skupiny International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) (3 507 pacientek;



„vývojový“ soubor) a validován na datech z 24 center v 10 zemích (2 403 pacientek; „validační“ soubor). U pacientek ve validačním souboru měl ADNEX model při nastavení prahové hodnoty pravděpodobnosti malignity na 10 % senzitivitu 97 % a specificitu 71 %. Specificita se snížila, pokud byl použit nižší práh rizika malignity (např. při riziku malignity 5 % byla specificita 59 %). Ačkoli se schopnost ADNEX modelu rozlišit mezi nezhoubným útvarem a časným stadiem karcinomu vaječníků zdá být slibná, nízká specificita může vést ke zbytečným operacím nezhoubných lézí.

#### 4.1.4 Staging

Na základě veškerých diagnostických vyšetření přistupujeme ke zhodnocení stádia onemocnění, tzv. klinický staging, podle kterého následně volíme vhodný terapeutický postup. Pokud se nález jeví jako primárně operabilní, diagnózu potvrzujeme stagingovou operací s peroperační biopsií. Pokud přichází pacientka s onemocněním v pokročilém stádiu, kde není předpoklad adekvátního debulkingu, případně její interní stav nedovoluje radikální operaci, k získání vzorku tkáně na bioptické ověření přistupujeme buď ultrazvukově naváděnou tru-cut biopsií (nejčastěji z infiltrované břišní předstěry, případně solidních tumorů v pánvi) nebo odběrem tkáně při laparoskopické revizi dutiny břišní. Provedením operace lze následně stanovit chirurgický staging podle klasifikačního systému FIGO a patologický staging podle systému TNM (tabulka 3).

**Tabulka 3 – TNM a FIGO klasifikace pro karcinom vaječníků, vejcovodů a primární peritoneální karcinom (převzato z [www.onkogyn.cz](http://www.onkogyn.cz))**

TNM		FIGO	
TX			primární nádor nelze hodnotit
T0			bez známek primárního nádoru
T1		<i>I</i>	nádor omezen na vaječník či vejcovod (jeden nebo oba)
	T1a	<i>IA</i>	nádor omezen na jeden vaječník či vejcovod; pouzdro intaktní, žádný nádor na povrchu vaječníku; v ascitu nebo peritoneálním výplachu nejsou maligní buňky
	T1b	<i>IB</i>	nádor omezen na oba vaječníky/vejcovody; pouzdro intaktní, žádné známky nádoru na povrchu vaječnicků; v ascitu nebo peritoneálním výplachu nejsou maligní buňky
	T1c	<i>IC</i>	nádor omezen na jeden nebo oba vaječníky/vejcovody s čímkoliv následujícím: ruptura pouzdra, nádor na povrchu ovaria, maligní buňky v ascitu či peritoneálním výplachu
		T1c1 <i>IC1</i>	kontaminace dutiny břišní při chirurgickém zákroku
		T1c2 <i>IC2</i>	ruptura pouzdra před zákrokem či známky nádoru na povrchu vaječnicků
		T1c3 <i>IC3</i>	maligní buňky v laváži či ascitu
T2		<i>II</i>	nádor postihuje jeden či oba vaječníky/vejcovody, se šířením v páni
	T2a	<i>IIA</i>	šíření a/nebo implantace na dělohu a/nebo vejcovod(y); v ascitu nebo peritoneálním výplachu nejsou maligní buňky
	T2b	<i>IIB</i>	šíření na jiné pánevní tkáň; v ascitu nebo peritoneálním výplachu nejsou maligní buňky
T3		<i>III</i>	nádor postihuje jeden nebo oba vaječníky/vejcovody s potvrzenými peritoneálními metastázami mimo pánev a/nebo metastázy v regionálních mízních uzlinách
	N1	<i>IIIA1</i>	pouze postižení retroperitoneálních lymfatických uzlin bez peritoneálních metastáz mimo pánev
		N1a <i>IIIA1i</i>	metastázy v retroperitoneálních lymfatických uzlinách 10mm a menší v největším rozměru
		N1b <i>IIIA1ii</i>	metastázy v retroperitoneálních lymfatických uzlinách větší než 10mm v největším rozměru
	T3a N0/N1	<i>IIIA2</i>	nádor postihuje jeden nebo oba vaječníky/vejcovody s mikroskopicky potvrzenými peritoneálními metastázami mimo pánev a/nebo metastázy v regionálních mízních uzlinách
	T3b N0/N1	<i>IIIB</i>	makroskopické peritoneální metastázy mimo pánev, 2 cm nebo méně v největším rozměru a/nebo metastázy v regionálních mízních uzlinách
	T3c N0/N1	<i>IIIC</i>	peritoneální metastázy mimo pánev, větší než 2 cm v největším rozměru a/nebo metastázy v regionálních mízních uzlinách
M1		<i>IV</i>	vzdálené metastázy (mimo peritoneální metastázy)
	M1a	<i>IVA</i>	maligní buňky v pleurálním výpotku
	M1b	<i>IVB</i>	metastázy v parenchymových orgánech

## 4.1.5 Terapie

### 4.1.5.1 Operační léčba

Základem terapie zhoubných novotvarů vaječníků je cytoredukční operace a chemoterapie. Agresivní primární chirurgická léčba přináší několik potenciálních výhod, zejména u pacientek s pokročilým onemocněním. Optimální odpovědi na adjuvantní systémovou chemoterapii je dosaženo při minimální přítomnosti onemocnění. Symptomy související s onemocněním (např. bolest břicha, zvýšený obvod břicha, dušnost, časná sytost) souvisejí s nádorovou náloží; odstranění objemných tumorů rychle zmírňuje symptomy a zlepšuje kvalitu života. Nádory vaječníků produkují mnoho cytokinů, z nichž některé jsou imunopresivní (např. interleukin 10, vaskulární endoteliální růstový faktor) (Santin et al. 1999). Odstranění objemného nádoru může tak zlepšit nebo obnovit imunitní odpověď hostitele. Primární chirurgický zákrok také zajišťuje přesnou diagnózu a získá nádorové tkáně pro další vyšetření. Objem reziduálního onemocnění, které zůstává po cytoredukční operaci, nepřímo úměrně koreluje s dobou přežití (Bristow et al. 2002). Cílem operace je tedy odstranění veškerého makroskopického onemocnění (tj. kompletní cytoredukce). U pacientek, které nejsou kandidátky na optimální cytoredukci, by měla být zvážena neoadjuvantní chemoterapie. Vliv cytoredukce na přežití ilustrovalo několik studií. V metaanalýze 11 retrospektivních studií primární chirurgické léčby pokročilého EOC z roku 2011 bylo zjištěno lepší přežití při optimální ( $\leq 1$  cm) oproti suboptimální ( $> 1$  cm) cytoredukci (HR 1,36, 95 % CI 1,10–1,68) a lepší přežití při kompletní (bez makroskopického reziduálního onemocnění) oproti optimální cytoredukci (HR 2,20, 95 % CI 1,90–2,54) (Elattar et al. 2011). V metaanalýze 18 studií (retrospektivních i prospektivních) z roku 2013 u pacientek s EOC ve stadiu IIB nebo vyšším, které podstoupily cytoredukci a chemoterapii platinou/taxany, bylo každé desetiprocentní zvýšení podílu pacientek, které podstoupily kompletní cytoredukci bez makroskopického reziduálního onemocnění, spojeno s prodloužením mediánu přežití o 2,3 měsíce ve srovnání s prodloužením o 1,8 měsíce v případě optimální cytoredukce (definované jako reziduální onemocnění  $\leq 1$  cm) (Chang et al. 2013). Mechanismus přínosu cytoredukce pro přežití spočívá v tom, že chemoterapeutika mají maximální účinek na malé nádory,

kteřé jsou dobře prokrvené, a tudíž mitoticky aktivní. Větší velikost nádoru je spojena s horší perfuzí a větší pravděpodobností subletálního poškození buněk a také se vznikem klonů rezistentních na více léků (Covens 2000). Tyto farmakologické principy jsou klinicky podpořeny pozorováním, že jak interval bez relapsu, tak medián přežití jsou nepřímo úměrné velikosti největší reziduální nádorové masy při dokončení počátečního odstranění nádoru před zahájením indukční chemoterapie (Bristow et al. 2002). Standardní stagingový chirurgický výkon zahrnuje peritoneální cytologii (lavage nebo odběr ascitu), vizuální a palpační posouzení epi a mesogastria, peritoneálních povrchů a mezenteria tlustého a tenkého střeva a dalších břišních orgánů s biopsií abnormálních nálezů, hysterektomií s bilaterální adnexektomií, pánevní a paraaortální lymfadenektomií a infrakolickou omentektomií, případně appendektomií. Jako standardní přístup do dutiny břišní se volí dolní střední laparotomie s rozšířením nad pupek. Vzhledem k tomu, že téměř 75 % pacientek s nově diagnostikovaným EOC je ve stádiu pokročilého onemocnění, může optimální cytoredukce vyžadovat rozsáhlé chirurgické výkony, jako je resekce střeva, stripping bránice nebo deperitonealizace pánve, splenektomie, částečná cystektomie nebo ureteroneocystostomie, resekce jater, parciální gastrektomie, spleenktomie, cholecystektomie nebo pankreatektomie. Minimálně invazivní přístup formou open-laparoskopie volíme u pacientek s ascitem a primárně inoperabilním nálezem s cílem evakuace ascitu ke zmírnění distenčních obtíží a odběru tkáně na histopatologické vyšetření.

#### 4.1.5.2 Chemoterapie

*Neoadjuvantní chemoterapie.* Dostupné údaje naznačují, že u vybraných žen s EOC ve stádiu III nebo IV je při použití neoadjuvantní chemoterapie (NAC) a intervalové cytoredukce s následnou adjuvantní chemoterapií dosaženo podobné celkové přežití (OS – z angl. overall survival) a přežití bez progresu (PFS – z angl. progression free survival) jako při primární cytoredukci a adjuvantní chemoterapii a tento postup je spojen s menší perioperační morbiditou a mortalitou (Wright et al. 2016). V Cochraneově přehledu zahrnujícím tři randomizované studie, do nichž bylo zařazeno 1 521 žen s karcinomem vaječnicků ve stádiu III/IV, bylo u žen náhodně zařazených do skupiny NAC s následnou debulkingovou operací podobné celkové

přežití jako u žen zařazených do skupiny primární debulkingové operace s následnou chemoterapií (HR 0,95, 95 % CI 0,84–1,07) (Coleridge et al. 2021). Ze čtyř randomizovaných studií hodnotících PFS u těchto žen byly výsledky pro PFS mezi skupinami rovněž podobné (HR 0,97, 95 % CI 0,87–1,07). Skupina s NAC však byla spojena s nižší pooperační mortalitou (RR 0,18, 95 % CI 0,06–0,54). Míra infekce, nutnosti vytvoření stomie a resekce střeva byla rovněž nižší ve skupině NAC. NAC také umožňuje posoudit účinnost chemoterapie před operací, což může pomoci při následné léčbě. U pacientek, u kterých dojde k progresi při léčbě NAC, je nepravděpodobné, že budou mít z operace prospěch, protože jejich onemocnění je ze své podstaty chemorezistentní. Standardem NAC je kombinace karboplatiny a paklitaxelu v třech až čtyřech třítydenních cyklech.

*Adjuvantní chemoterapie.* Rozhodnutí o doporučení adjuvantní léčby u pacientek s časným stadiem EOC by mělo být individuální podle histologie, rizikových faktorů, adekvátnosti stagingu, komorbidit a pravděpodobnosti odpovědi na chemoterapii na bázi platiny. U pacientek s pokročilým stadiem EOC je zaužívaným standardem terapie kombinace platinového derivátu a taxanu. Přelomová studie fáze III GOG111 prokázala lepší celkové přežití při kombinaci cisplatiny a paklitaxelu ve srovnání s cisplatinou a cyklofosfamidem (McGuire et al. 1996). Další studie ukázaly, že: karboplatina je stejně účinná jako cisplatinu a je lépe snášena (Ozols et al. 2003); weekly dose-dense chemoterapie s karboplatinou a paklitaxelem ve srovnání se standardní třítydenní chemoterapií nezlepšuje dlouhodobý PFS (Clamp et al. 2019); přidání dalších léků (topotekanu, doxorubicinu nebo gemcitabinu) k dvojkombinaci chemoterapie nemá žádný další přínos (Bookman 2006) a doplňkové cykly chemoterapie nepřinášejí benefit pro přežití (Dizon et al. 2006), proto se ustálilo podání celkem šesti cyklů v třítydenních intervalech.

#### 4.1.5.3 Konsolidační terapie

V rámci adjuvantní terapie karcinomu vaječnicků lze kromě chemoterapie využít i nové přípravky, které se podávají v režimu tzv. udržovací (konsolidační) terapie.

*Inhibitory angiogeneze.* Bevacizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF). Vzhledem k tomu, že se jeho profil toxicity nepřekrývá se systémovou chemoterapií, je obecně dobře snášen, ale objevují se u něj závažné nežádoucí účinky, jako je hypertenze, proteinurie, krvácení, trombóza a život ohrožující perforace střeva. Účinek tohoto přípravku byla zkoumána v kombinaci s chemoterapií při následné udržovací léčbě samotným bevacizumabem ve dvou přelomových studiích, ICON7 a GOG0218 (Oza et al. 2015; Tewari et al. 2019). Obě studie prokázaly mírné prodloužení PFS při zařazení souběžné a udržovací léčby bevacizumabem ve srovnání s pouhým sledováním. To vedlo ke schválení bevacizumabu v první linii Evropskou lékovou agenturou (EMA) v Evropské unii v roce 2011 a ke schválení americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) spolu s udržovací léčbou bevacizumabem pro pokročilý EOC v roce 2018. Ani ICON7, ani GOG218 však neprokázaly rozdíl v celkovém přežití pacientek. Ačkoli studie potvrdily klinickou roli inhibice VEGF, vzhledem k mírnému přínosu v PFS na přibližně další čtyři měsíce při šesti cyklech souběžné léčby s následnou udržovací léčbou přesahující jeden rok, bez objektivního klinického přínosu na kvalitu života nebo celkové přežití, by tato cílená strategie léčby měla být individualizovaná.

*Inhibitory poly ADP-ribózy polymerázy (PARP).* Mezi další udržovací strategie po první linii chemoterapie patří kromě inhibice VEGF také inhibitory PARP. Inhibitory poly(ADP-ribóza) polymerázy (PARP) blokují opravu jednořetězcových zlomů DNA a u nádorů spojených s mutacemi BRCA vedou k buněčné smrti v důsledku neúčinnosti opravných mechanismů DNA. Optimální látka v tomto případě je stále předmětem zkoumání, ale cílené terapie jsou testovány v klinických studiích fáze III. Jako první PARP inhibitor pro udržovací léčbu po odpovědi na první linii léčby platinou byl schválen Olaparib, a to na základě výsledků multicentrické randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie fáze III SOLO-1, která hodnotila účinnost a bezpečnost olaparibu jako udržovací monoterapie ve srovnání s placebem u 391 pacientek s nově diagnostikovaným pokročilým karcinomem vaječníků s mutací BRCA po chemoterapii s platinovým derivátem (Moore et al. 2018). Olaparib snížil riziko progresse onemocnění nebo úmrtí o 70 % (poměr rizik 0,30, 0,23 až 0,41;  $P < 0,001$ ) a po 41 měsících sledování nebylo

dosaženo mediánu PFS u pacientek léčených olaparibem ve srovnání s 13,8 měsíci u pacientek léčených placebem. Nedávno byl olaparib plus bevacizumab schválen FDA jako udržovací léčba první linie u pacientek s karcinomem vaječníků, které mají kompletní nebo částečnou odpověď na chemoterapii založenou na platině v první linii a jejichž karcinom je spojen s HRD (z ang. homologous-recombination deficiency – porucha homologní rekombinace), definovanou buď deleční nebo suspektní mutací BRCA a/nebo genomickou nestabilitou. Tato rozšířená indikace olaparibu byla založena na studii PAOLA-1 (ClinicalTrials.gov identifikátor NCT03737643). Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou, multicentrickou studii fáze III, které se zúčastnilo 806 žen se serózním nebo endometrioidním EOC ve stadiu III-IV s vysokým stupněm pokročilosti, které reagovaly na první linii chemoterapie s platinovými taxany a bevacizumabem. Prokázala přínos PFS 4,5 měsíce u pacientek randomizovaných k udržovací léčbě olaparibem plus bevacizumabem oproti placebo plus bevacizumabu (22,1 vs. 16,6 měsíce; RR pro progresi onemocnění nebo úmrtí 0,59, 0,49 až 0,72;  $P < 0,001$ ) (Ray-Coquard et al. 2019). Tento přínos pro přežití se vztahoval i na pacientky s nádory vykazujícími HRD bez ohledu na stav BRCA. Další PARPi schválený FDA a EMA je Niraparib, který byl schválen jako udržovací léčba v první linii bez ohledu na stav BRCA. Ve studii PRIMA byly pacientky s pokročilým karcinomem vaječníků, které reagovaly na chemoterapii na bázi platiny v první linii, náhodně zařazeny na niraparib nebo placebo po dobu 36 měsíců. U podskupiny s karcinomy asociovanými s BRCA niraparib prodloužil PFS ve srovnání s placebem (22,1 versus 10,9 měsíce; HR 0,40, 95 % CI 0,27–0,62) (González-Martín et al. 2019).

#### 4.1.5.4 Terapie rekurentního onemocnění

Navzdory počáteční léčbě dojde u většiny pacientek s pokročilým stadiem karcinomu vaječníků k relapsu, který vyžaduje další léčbu. Pravděpodobnost recidivy závisí na mnoha faktorech, včetně rozsahu onemocnění při počáteční diagnóze, úspěšnosti primární chirurgické cytoredukce (tj. přítomnosti případného reziduálního onemocnění), rychlosti poklesu CA 125 při léčbě a odpovědi na léčbu po primární terapii. Prediktivní marker pro recidivu však zatím nebyl prospektivně

ověřen. Recidivu lze zjistit buď sérologicky pomocí nádorových markerů (např. CA 125) nebo na základě klinických či radiologických známek progresu. Léčba recidivy onemocnění se často stratifikuje podle doby, která uplynula mezi ukončením léčby platinou a zjištěním recidivy, známé jako interval od ukončení léčby platinovým derivátem (PFI, z angl. platinum free interval). Je to proto, že PFI koreluje s přežitím bez progresu (PFS, z angl. progression free survival), celkovým přežitím (OS, z angl. overall survival) a odpovědí na následnou léčbu (platinovými i neplatinovými přípravky a cytoredukcí). Pacientky s PFI šest měsíců nebo déle jsou považovány za pacientky s onemocněním citlivým na chemoterapii (často také označovaným jako „platina-senzitivní“). Pacientky s PFI kratším než šest měsíců se považují za pacientky s onemocněním rezistentním na chemoterapii (často také označovaným jako „platina-rezistentní“). Z této skupiny se pacientky, u nichž dojde k progresi během léčby na bázi platiny, označují jako pacientky s „platina-refrakterním“ onemocněním. Pacientky, u nichž dojde k relapsu po šesti měsících nebo déle od podání úvodní léčby na bázi platiny, budou s větší pravděpodobností reagovat na léčbu chemoterapeutickým režimem, který obsahuje platinový derivát (např. karboplatinu, cisplatinu). ICON4/OVAR2.2 byla první randomizovaná kontrolovaná studie fáze III srovnávající monoterapii platinou s léčbou platinou a paklitaxelem u žen s recidivujícím EOC (Parmar et al. 2003). Přínos v celkovém přežití (29 vs 24 měsíců; RR 0,82; P=0,02) a PFS (12 vs 9 měsíců; RR 0,76; P<0,001) při kombinované léčbě připravil půdu pro budoucí studie, které často používají kombinaci platiny a taxanu jako referenční skupinu. Cílem následných studií bylo prozkoumat různé kombinace platiny, které by přinesly benefit pro přežití a zároveň minimalizovaly toxicitu. Randomizovaná kontrolovaná studie fáze III ukázala, že kombinace gemcitabin plus karboplatina oproti karboplatině zlepšila PFS o 2,8 měsíce (8,6 vs. 5,8 měsíce; RR 0,72; P=0,003) bez rozdílu v celkovém přežití a zvýšené myelosuprese (Pfisterer et al. 2006). U pacientek s platina-senzitivní recidivou EOC byl také rozsáhlé zkoumán bevacizumab v kombinaci s chemoterapií a následně s udržovací léčbou v rámci zkoušení OCEANS, GOG213 a AGO-OVAR2.21. Právě prodloužení PFS o čtyři měsíce v tomto nastavení vedlo k jeho schválení FDA a EMA pro léčbu platina-senzitivního, recidivujícího EOC. FDA i EMA také schválily tři různé PARP inhibitory (olaparib, rucaparib, niraparib), které rozšiřují arzenál cílených léčiv pro pacientky s EOC.



Inhibitory PARP byly nejprve schváleny pro použití jako samostatné látky u pacientek s rekurentním EOC s delečními zárodečnými nebo somatickými mutacemi BRCA, které nereagovaly na předchozí linii chemoterapie. Nicméně podstatná výhoda PFS, která přetrvává při udržovací inhibici PARP po odpovědi na chemoterapie na bázi platiny, z nich učinila preferovanou strategii v tomto prostředí, zejména u pacientek, které jsou nositelky zárodečné nebo somatické mutace BRCA. Tato výhoda se rozšířila i na pacientky s HRD a také, i když v menší míře, na pacientky s wild-type BRCA a dokonce i na pacientky, které mají po odpovědi na platinový derivát reziduální onemocnění. Přínos v celkovém přežití však zatím nebyl prokázán vzhledem k nutnosti delšího sledování (Kuroki a Guntupalli 2020).

Platina rezistentní recidiva obecně předznamenává velmi špatnou prognózu, přičemž celková doba přežití od diagnózy rezistentního onemocnění je pouze 12 až 14 měsíců. Pro ženy s platina rezistentním EOC je k dispozici řada aktivních léčebných možností a ideální léčba není známa. Obecně se dává přednost sekvenční léčbě jedním léčivým přípravkem před kombinovanou terapií. Monoterapie u onemocnění rezistentních na platinu dosahuje minimálních odpovědí v řádu 10–20 %. Monoterapie zahrnuje týdenní podávání paklitaxelu s mírou odpovědi až 21 % v klinické studii fáze II s minimálními vedlejšími účinky grade 3-4 (Gynecologic Oncology Group et al. 2006). Jiná studie fáze III srovnávala použití topotekanu s pegylovaným lipozomálním doxorubicinem (PLD) každých 28 dní a zjistila podobnou míru odpovědi a celkové přežití (až 13 měsíců) s menší toxicitou v rameni s PLD (Gordon et al. 2004). Ve snaze zvýšit počet léčebných odpovědí bylo v rozsáhlé studii fáze III AURELIA (Pujade-Lauraine et al. 2014) zkoumáno přidání bevacizumabu k těmto třem látkám (topotekanu, taxolu a PLD). Téměř 400 pacientek bylo randomizováno k léčbě jedním přípravkem s výše uvedenými léky nebo k dvojkombinaci s přidáním bevacizumabu. Výsledky ukázaly zlepšení celkové míry odpovědi (ORR, z angl. overall response rate) o 31 %, zlepšení PFS (6,7 měsíce) a obecně dobrou snášenlivost s přidáním bevacizumabu. Analýza podskupin ukázala, že týdenní podávání paklitaxelu s bevacizumabem (ORR 53 %) může mít ve srovnání s ostatními dvojkombinačními režimy nejlepší přínos, i když vyžaduje týdenní infuze. Při přidání bevacizumabu však nebyla pozorována žádná výhoda v celkovém přežití. V léčbě platina

rezistentního EOC se dále zkoumá použití imunoterapie a léčby PARPi. Výsledky studie fáze II TOPACIO/KEYNOTE-162 ukázaly, že 300 mg niraparibu denně perorálně s 200 mg intravenózního pembrolizumabu každých 21 dní zajistilo 13 %, resp. 47 % míru částečné odpovědi a dosažení stable disease (Konstantinopoulos et al. 2019). Míra kontroly onemocnění 65 % byla v této kohortě pacientek rezistentních na platinu působivá. Další studie QUADRA hodnotila účinnost jednorázově podávaného niraparibu v dávce 300 mg denně u silně předléčené skupiny (tři nebo více předchozích linií chemoterapie) pacientek s rekurentním EOC (Moore et al. 2019). Studie se zúčastnilo 463 pacientek, z toho 151 (33 %) mělo diagnostikováno platina rezistentní onemocnění a 161 (35 %) platina refrakterní onemocnění. ORR dosahovalo 28 %, přičemž míra komplikací byla celkově nízká. V této skupině bylo velice důležité použití perorálního přípravku, což mělo zásadní význam pro kvalitu života.

#### 4.1.6 Sledování pacientek po léčbě

U žen léčených pro EOC je vysoké riziko recidivy a většina pacientek, které EOC primárně přežily, se nikdy nevyhlídí. Dle doporučených postupů ČGPS ČLS JEP z 7/2019 jsou intervaly vyšetření a strategie sledování (prováděná vyšetření) pacientek s EOC určeny individuálně. Hlavní podstatou sledování po ukončení terapie může být hodnota CA 125 (pokud byla vstupně zvýšená) nebo pouze monitorace příznaků. U pacientek s negativní hodnotou CA 125 před terapií je indikováno sledování případných příznaků. Intervaly kontrol jsou doporučovány á 3 měsíce první 3 roky, poté á 6 měsíců a po 5 letech jednou ročně. Kontroly je možné provádět ve spolupráci s ošetřujícím gynekologem. Sledování CA 125 v rámci follow-up EOC zůstává kontroverzní. Rutinní sledování CA 125 sice může vést k časnějšímu odhalení recidivy onemocnění (v jedné studii (Fehm et al. 2005) o dva až pět měsíců dříve), ale nemusí zlepšit celkové přežití (OS). Tento nedostatečný vliv na OS byl prokázán ve studii Medical Research Council 05, v níž byla 1 442 ženám každé tři měsíce kontrolována hladina CA 125, přičemž pacientky i vyšetřovatelé byli k výsledkům zaslepeni (Rustin 2011). Ženám, které zůstaly asymptomatické, ale jejichž hladina CA 125 překročila dvojnásobek horní hranice normy (527 pacientek), byla náhodně přidělena okamžitá léčba nebo pokračující

zaslepení výsledků CA 125 s odložením léčby až do doby klinické nebo symptomatické recidivy. Ženy, u kterých se objevily příznaky nebo známky recidivy, byly ze studie vyřazeny. V rameni s okamžitou léčbou byla chemoterapie druhé linie zahájena v průměru o pět měsíců dříve. Při mediánu sledování 57 měsíců od randomizace nedošlo ke zlepšení OS při okamžité léčbě ve srovnání s léčbou odloženou (HR pro úmrtí 0,98, 95 % CI 0,80–1,20). Okamžitá léčba nebyla spojena s delším trváním remise po zjištění recidivy. Měla však za následek nepříznivý dopad na kvalitu života. Detekce časného vzestupu CA 125 může umožnit, aby byla pacientka selektována k reoperaci při recidivě onemocnění dříve, čím se zvýší pravděpodobnost dosažení optimální sekundární cytoredukce, ale tato cytoredukce může být spojena s horšími výsledky. Ve studii 74 žen s rekurentním EOC, které podstoupily sekundární cytoredukci, byl u pacientek, u nichž byla provedena optimální cytoredukce, kratší časový interval mezi počátečním vzestupem hladiny CA 125 ve srovnání s pacientkami, u nichž byla provedena cytoredukce suboptimální (5 versus 16 týdnů; HR 1,03, 95 % CI 1,01–1,06), což naznačuje, že urychlené jednání při vzestupu hladiny CA 125 může zlepšit výsledky operace (Fleming et al. 2011). Randomizovaná prospektivní studie GOG 213 (Coleman et al. 2017) však neprokázala žádný přínos sekundární cytoredukce pro přežití; ve skutečnosti měly pacientky, které podstoupily operaci, horší výsledky přežití ve srovnání s těmi, které byly randomizovány do skupiny bez operace. Standardní zobrazovací techniky, včetně ultrazvuku, výpočetní tomografie (CT), magnetické rezonance (MRI) a pozitronové emisní tomografie (PET), mají omezenou citlivost pro detekci recidivujícího EOC (Limei et al. 2013). Existují určité údaje, které doporučují použití PET/CT k detekci časného rekurentního onemocnění, ale vzhledem k absenci údajů, které by naznačovaly, že to zlepšuje přežití, by se zobrazovací vyšetření u jinak asymptomatických žen v rámci sledování nemělo rutinně provádět.

#### 4.1.7 Prevence

V případě zhoubných nádorů vaječníků je vývoj účinné strategie screeningu velice náročný, protože u žen s populačním rizikem se jedná o onemocnění s nízkou prevalencí, což vyžaduje strategii testování s velmi vysokou specificitou i sensitivitou, aby se minimalizovala falešná pozitivita testů. Kromě toho je mnoho případů rakoviny vaječníků zjištěných screeningovými testy (UZ, odběr nádorových markerů) až v pozdním stadiu. Kombinované poznatky ze tří velkých klinických studií nepotvrdily snížení mortality spojené s pravidelným ročním sledováním hladiny CA 125 nebo ultrazvukovým vyšetřením u žen v běžné populaci (Henderson et al. 2018). Užívání perorální antikoncepce je trvale spojeno s redukcí rizika rakoviny vaječníků v závislosti na dávce, a tato redukce přetrvává i po ukončení užívání (Michels et al. 2018). Nicméně vzhledem ke změnám ve složení a způsobu užívání perorální antikoncepce a současnému nepříznivému společenskému trendu vysazování antikoncepce není zatím známo, zda tyto recentní změny nebudou mít negativní vliv na riziko vzniku rakoviny vaječníků (Doherty et al. 2017). Existují také určité omezené epidemiologické údaje, které potvrzují inverzní souvislost mezi užíváním aspirinu a rizikem rakoviny vaječníků, ale tyto data však nejsou definitivní (Baandrup et al. 2015). Vzhledem k nedostatku vysoce účinných možností prevence zůstává jedinou možností preventivní (nebo riziko snižující) bilaterální adnexektomie (případně oportunistická salpingektomie či salpingektomie u dvoukrokového managementu). S ohledem na povahu tohoto operačního výkonu a prokázaným negativním důsledkům časně chirurgické menopauzy je však adnexektomie v současné době doporučována pouze ženám s vysokým rizikem vzniku karcinomu vaječníků (např. pozitivní mutace BRCA 1/2, Lynchův syndrom).

#### 4.1.8 Role membránových transportérů

Jak už bylo zmíněno, epiteliální karcinom vaječniku (EOC) má nejvyšší míru mortality ze všech gynekologických malignit. Vzhledem k absenci specifické diagnostické metody je EOC obvykle diagnostikován až v pokročilých stadiích. Standardní léčba EOC zahrnuje cytoreduktivní operaci, po které následuje chemoterapie na bázi platiny (karboplatina nebo cisplatina) a taxanů (Muggia 2009;

Bast et al. 2009). I přes dosažení kompletní nebo parciální remise po první linii chemoterapie dochází u většiny žen s pokročilým EOC k recidivě onemocnění, což naznačuje rozvoj multirezistentního fenotypu během další léčby. Vývoj buď de-novo lékové rezistence, nebo indukované rezistence významně ovlivňuje účinnost systémové chemoterapie (Bartouskova M et al. 2015). Pro optimalizaci léčebných algoritmů u EOC jsou proto potřebné informace týkající se molekulárních mechanismů rezistence na chemoterapii a následná validace prediktivních a prognostických biomarkerů.

Takovými potenciálními slibnými biomarkery se zdají být některé membránové transportéry, jako jsou transportéry ABC (ATP-binding cassette), transportéry SLC (solute carrier) a ATPázy typu P. Členové rodiny proteinů ABC a ATPasy jsou důležitými efluxními transportéry, zatímco členové rodiny SLC fungují jako up-take transportéry. ABC transportéry hrají důležitou roli v buněčné rezistenci vůči mnoha léčivům u různých typů nádorů, např. u karcinomu prsu (Kunická et al. 2014), kolorekta (Hlavata et al. 2012) a pankreatu (Mohelnikova-Duchonova et al. 2013) a také u EOC. Exprese ABCB1 byla spojena s lékovou rezistencí k paklitaxelu u buněčných linií karcinomu vaječnicků (Eyre et al. 2014) a ABCC2 byla spojena s rezistencí k cisplatině in vitro (Surowiak et al. 2006). Kromě toho se ukázalo, že epigenetická reaktivace exprese genu ABCG2 v buňkách karcinomu vaječnicků je časnou molekulární událostí vedoucí k rezistenci (Bram et al. 2009). Ve tkáních EOC byla hladina transkriptu ABCC1 (stejně jako ABCC2 a ABCC3) významně zvýšena ve srovnání s cystickými adenomy a normálními tkáněmi vaječnicků (Auner et al. 2010; Ehrlichova et al. 2013). Bylo prokázáno, že P-glykoprotein (kódovaný genem ABCB1) souvisí s progresí onemocnění (Lu et al. 2007) a prognózou pacientek s karcinomem vaječnicků (Ehrlichova et al. 2013). Exprese proteinu ABCC1 souvisela s grade nádoru u EOC a protein ABCC4 vykazoval nepříznivý vliv na relaps onemocnění (Bagnoli et al. 2013). Nedávno byla vysoká genová exprese některých členů podrodiny transportérů ABCA spojena se špatnými výsledky u high-grade serózního karcinomu ovaria (Hedditch et al. 2014).

Na rozdíl od ABC transportérů jsou informace o klinickém dopadu SLC membránových transportérů u pacientek s karcinomem vaječnicků velmi omezené. V současné době byly provedeny pouze dvě studie hladiny exprese SLC v různých podskupinách EOC rezistentních na léčiva, které přinesly různorodé výsledky (Januchowski et al. 2013; 2014). U pacientek s karcinomem ovaria je tedy nutná komplexní analýza profilu exprese genů SLC.

S rezistencí na léčiva u buněk karcinomu vaječnicků byly kromě toho spojeny i ATPázy typu P. Bylo prokázáno, že transportéry ATP7A a ATP7B zprostředkovávají u karcinomu vaječnicků rezistenci vůči protinádorovým lékům na bázi platiny (Katano et al. 2003; Samimi et al. 2004). Exprese genu ATP11B korelovala s rezistencí na cisplatinu u buněčných linií lidského karcinomu vaječnicků a in vitro. Inhibice genu ATP11B navíc obnovilo citlivost buněk karcinomu vaječnicků k cisplatině (Moreno-Smith et al. 2021), což naznačuje potenciál jeho manipulace jako nového terapeutického nástroje. Exprese ATP11B také korelovala s vyšším stupněm nádorového onemocnění ve tkáních karcinomu vaječnicků (Moreno-Smith et al. 2021). Charakterizace role membránových proteinů ATPázy typu P se tedy jeví jako velmi důležitá, protože rozvoj rezistence je hlavním omezením terapeutické účinnosti platinových sloučenin u karcinomu vaječnicků.

Vzhledem k tomu, že úloha membránových transportérů u EOC je stále nedostatečně objasněna, bylo cílem této práce poskytnout profil genové exprese efluxních (ABC a ATPázy) a up-take (SLC) membránových transportérů u EOC a identifikovat nové předpokládané prognostické markery progresu EOC. Hodnotili jsme profil genové exprese ABC, SLC a ATPázových transportérů v primárních tkáních EOC a u kontrol a asociace hladin exprese s klinicko-patologickými údaji pacientů. Výsledky této práce poskytují nové cíle pro vývoj nových léčebných postupů pro následné zkoumání.

## 4.2 Pacientky a metody

Tato práce se skládá z pilotní a validační studie. V pilotní studii byly vzorky tkání získány od 60 pacientek s diagnózou EOC ve Fakultní nemocnici v Motole a Fakultní nemocnici v Plzni v letech 2009–2013. Pro validační studii bylo použito 57 vzorků tkání pacientek s EOC diagnostikovaných ve FN Motol v letech 2011–2013. V pilotní i validační studii bylo jako kontrola použito 14 vzorků ovariální tkáně bez morfologických známek karcinomu. Kontrolní vzorky byly získány od pacientek, které byly ve FN Motol operovány z jiného důvodu než pro zhoubný nádor vaječníků.

Vzorky tkáně odebrané během operace byly histopatologicky vyšetřeny podle standardních diagnostických postupů. Pro imunobarvení Ki67 byly tkáňové řezy o tloušťce 4  $\mu\text{m}$  deparafinovány a rehydratovány v klesajících koncentracích etanolu až vody. Tepelné získávání epitopů bylo provedeno v 0,01 M citrátovém pufru (pH 6,0) při 98  $^{\circ}\text{C}$  po dobu 30 min. Endogenní peroxidázová aktivita byla blokována standardními technikami při 20  $^{\circ}\text{C}$  a tkáňové řezy byly inkubovány přes noc při 4  $^{\circ}\text{C}$  s primární monoklonální myší protilátkou proti lidskému Ki67 (ředěnou 1:150; klon MIB-1; DakoCytomation, Glostrup, Dánsko). Imunokomplexy antigenu a primární protilátky byly vizualizovány pomocí detekčního systému N-Histofine Simple Stain MAX PO (MuLTI) (Nichirei Biosciences, Tokio, Japonsko) s 3,3'-diaminobenzidin tetrahydrochloridem (Fluka Chemie, Buchs, Švýcarsko) jako chromogenem. Všechny řezy byly nabarveny hematoxylinem, dehydratovány a namontovány. Za pozitivní bylo považováno pouze jaderné barvení jakékoliv intenzity. V každém tkáňovém řezu byly při malém zvětšení identifikovány „hot-spots“ Ki67 a úroveň exprese Ki67 byla kvantifikována v 10 různých zorných polích s velkým zvětšením jako procento pozitivních buněk.

Vzorky tkáně byly čerstvě zmrazeny a skladovány při -80  $^{\circ}\text{C}$  až do izolace RNA, DNA a proteinu. Ze zdravotnické dokumentace byly získány následující údaje o pacientkách: věk v době diagnózy, stádium FIGO, grade a typ nádoru EOC, exprese proteinového markeru Ki67 v procentech (k dispozici pouze u pacientek z FN Motol) a progrese onemocnění hodnocená jako doba do progrese (z angl. time

to progression – TTP) v měsících, jak je uvedeno v tabulce 4. Pacientky byly po operaci léčeny adjuvantními režimy na bázi paklitaxelu a platinových léčiv. Sledování pacientek probíhalo pomocí pravidelných fyzikálních vyšetření a sledování hladin CA-125.

**Tabulka 4 – Klinicko-patologická charakteristika pacientek s EOC ve studii**

Charakteristika	Pilotní soubor	Validační soubor
	N (%) <sup>a</sup>	N (%) <sup>a</sup>
<b>Medián věku při diagnóze (roky)</b>	62,5 ± 11,2	57,0 ± 9,8
<b>Stádium dle FIGO</b>		
I	4 (7,3)	3 (5,4)
II	6 (10,9)	2 (3,6)
III	41 (74,5)	47 (83,9)
IV	4 (7,3)	4 (7,1)
N/A	5	1
<b>Histologický typ EOC</b>		
Jiný	10 (18,2)	3 (5,3)
HGSC	45 (81,8)	54 (94,7)
N/A	5	0
<b>Histologický grade</b>		
G1	5 (8,5)	1 (1,8)
G2	11 (18,6)	9 (15,8)
G3	43 (72,9)	47 (82,5)
N/A	1	0
<b>Vzdálené metastázy</b>		
Přítomné	4 (8,0)	4 (7,1)
Nepřítomné	46 (92,0)	52 (92,9)
N/A	10	1
<b>Čas do progresse (PFS)</b>		
Medián ± SD (%)	12,5 ± 8,7	13,0 ± 10,7
Počet hodnocených pacientek <sup>b</sup>	24	29



<b>Exprese proteinu Ki67</b>		
Medián ± SD (%)	30,0 ± 25,4	25,0 ± 19,4
Počet hodnocených pacientek <sup>c</sup>	21	57
<sup>a</sup> V závorce je uveden počet pacientek v procentech; <sup>b</sup> hodnocené byly pouze pacientky bez vzdálených metastáz, u nichž došlo k progresi onemocnění; <sup>c</sup> údaje jsou k dispozici pouze pro vzorky z Fakultní nemocnice v Motole; N/A – data nedostupná, EOC – epitelální karcinom vaječníků; SD – směrodatná odchylka		

Všechny pacientky byly informovány o cílech této práce a poskytly písemný souhlas s účastí ve studii. Plán studie byl schválen etickou komisí všech zúčastněných pracovišť.

*Izolace celkové RNA a příprava cDNA.* Nádorové a kontrolní vzorky byly rozemlety v hmoždíři s tloučkem na prášek pod kapalným dusíkem. Celková RNA, DNA a proteiny byly izolovány pomocí soupravy AllPrep DNA/RNA/Protein Mini kit (Qiagen, hildesheim, Německo) podle protokolu výrobce. Celková RNA byla kvantifikována pomocí soupravy Quant-iT RiboGreen RNA assay kit (Invitrogen, Eugene, OR, USA). cDNA byla syntetizována pomocí soupravy Revert Aid First Strand cDNA Synthesis kit (MBI Fermentas, Vilnius, Litva) s 0,5 µg celkové RNA podle předchozího popisu (Hubackova et al. 2012). Kvalita cDNA byla potvrzena PCR amplifikací ubikvitinového fragmentu C (Soucek et al. 2005).

V pilotní studii byla pro všechny experimenty použita preamplifikovaná cDNA. Dva a půl mililitru cDNA bylo preamplifikováno pomocí 5,0 µl směsi PerfeCTa PreAmp SuperMix (Quanta BioSciences, Gaithersburg, MD, USA), 6,25 µl sdružené testovací směsi obsahující všechny cílové testy TaqMan Gene Expression Assays (Life Technologies, Foster City, CA, USA; uvedené v tabulce 5) a vody bez nukleázy v celkovém objemu 25,0 µl. Celkem bylo použito 14 preamplifikačních cyklů podle protokolu výrobce. Preamplifikovaná cDNA byla uložena při -20 °C až do provedení real-time PCR. Pro validační fázi studie byla použita cDNA bez preamplifikace, aby se otestovala robustnost předpokládaných markerů.

**Tabulka 5 – Testy genové exprese TaqMan použité ve studii**

Gen	Assay	Název genu (angl.)
GAPDH	hs02758991_g1	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase
GUSB	hs99999908_m1	Glucuronidase, $\beta$
PPIAa	hs99999904_m1	Peptidylprolyl isomerase A
TBP	hs00920495m1	TATA box binding protein
UBCa	hs00824723_m1	ubiquitin C
YWHAZa	hs03044281_g1	Tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, $\zeta$ polypeptide
ABCA1	hs00194045_m1	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 1
ABCA2	hs00242232_m1	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 2
ABCA3	hs00184543_m1	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 3
ABCA7	hs00185303_m1	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 7
ABCA8	hs00992371_m1	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 8
ABCA9	hs00329320_m1	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 9
ABCA10b	hs00365268_m1	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 10
ABCA12	hs00292421_m1	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 1
ABCA13	hs01110169_m1	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 13
ABCB1	hs00184491_m1	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1
ABCB2	hs00388677_m1	Transporter 1, ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP)
ABCB3	hs00241060_m1	Transporter 2, ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP)
ABCB4	hs00240956_m1	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 4
ABCB5	hs00698751_m1	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 5
ABCB11	hs00184824_m1	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 11
ABCC1	hs00219905_m1	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 1
ABCC2	hs00166123_m1	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 2
ABCC3	hs00358656_m1	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 3
ABCC4	hs00195260_m1	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 4
ABCC5	hs00981089_m1	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 5
ABCC6	hs00184566_m1	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 6
ABCC7	hs00357011_m1	ATP-binding cassette sub-family C, member 7
ABCC8	hs00165861_m1	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 8
ABCC9	hs00245832_m1	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 9
ABCC10	hs00375716_m1	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 10
ABCC11	hs01090768_m1	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 11
ABCC12	hs00264354_m1	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 12
ABCD1	hs00163610_m1	ATP-binding cassette, sub-family D (ALD), member 1
ABCD2	hs00193054_m1	ATP-binding cassette, sub-family D (ALD), member 2
ABCD3	hs00161065_m1	ATP-binding cassette, sub-family D (ALD), member 3

ABCD4	hs00245340_m1	ATP-binding cassette, sub-family D (ALD), member 4
ABCE1	hs01009190_m1	ATP-binding cassette, sub-family E (OABP), member 1
ABCF1	hs00153703_m1	ATP-binding cassette, sub-family F (GCN20), member 1
ABCF2	hs00606493_m1	ATP-binding cassette, sub-family F (GCN20), member2
ABCF3	hs00217977_m1	ATP-binding cassette, sub-family F (GCN20), member3
ABCG1	hs00245154_m1	ATP-binding cassette, sub-family G (WhiTE), member 1
ABCG2	hs00184979_m1	ATP-binding cassette, sub-family G (WhiTE), member2
ABCG5	hs00223686_m1	ATP-binding cassette, sub-family G (WhiTE), member5
ABCG8	hs00223690_m1	ATP-binding cassette, sub-family G (WhiTE), member 8
ATP7A	hs00163707_m1	ATPase, Cu <sup>++</sup> transporting, $\alpha$ polypeptide
ATP7B	hs00163739_m1	ATPase, Cu <sup>++</sup> transporting, $\beta$ polypeptide
ATP11B	hs00966779_m1	ATPase, class VI, type 11B
SLC16A14	hs00541300_m1	Solute carrier family 16, member 14
SLC22A1	hs00427552_m1	Solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 1
SLC22A2	hs01010723_m1	Solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 2
SLC22A3	hs01009568_m1	Solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 3
SLC22A4c	hs00268200_m1	Solute carrier family 22 (organic cation/zwitterion transporter), member 4
SLC22A5	hs00929869_m1	Solute carrier family 22 (organic cation/carnitine transporter), member 5
SLC22A11	hs00945829_m1	Solute carrier family 22 (organic anion/urate transporter), member 11
SLC22A18	hs00180039_m1	Solute carrier family 22, member 18
SLC31A1	hs00977268_g1	Solute carrier family 31 (copper transporter), member 1
SLC31A2	hs00156984_m1	Solute carrier family 31 (copper transporter), member 2
SLC47A1	hs00217320_m1	Solute carrier family 47 (multidrug and toxin extrusion), member 1
SLC47A2	hs00945650_m1	Solute carrier family 47 (multidrug and toxin extrusion), member 2
<sup>a</sup> Referenční geny použité na normalizaci výsledků; <sup>b</sup> geny s teplotou nasedání primerů při real-time PCR 62 °C; <sup>c</sup> geny s teplotou nasedání primerů při real-time 58 °C		

**Kvantitativní real-time PCR.** Kvantitativní real-time PCR (qPCR) bylo provedeno pomocí systému viiA7 Real-Time PCR (Life Technologies). V pilotní studii obsahovala reakční směs 2,5  $\mu$ l TaqMan Gene Expression Master Mix, 0,25  $\mu$ l specifické chemikálie TaqMan Gene Expression Assay, 2,0  $\mu$ l cDNA 32krát zředěné v TE pufru a vodu bez nukleázy do celkového objemu 5,0  $\mu$ l. Parametry cyklování byly následující: počáteční udržování teploty 50 °C po dobu 2 min a denaturace při 95 °C po dobu 10 min, následované 45 cykly sestávajícími z denaturace při 95 °C po dobu 15 s a nasedání primerů/extenze při 60 °C po dobu 60 s (výjimky jsou uvedené v seznamu testů TaqMan Gene Expression Assays, tabulka 5). Hodnoty fluorescence byly získány po každé fázi extenze. Vzorky byly analyzovány duplicitně a vzorky se standardní odchylkou duplicit  $> 0,5$  Ct byly analyzovány

znovu. Jako kalibrátor byla použita ekvimolární směs 10 kontrolních vzorků. Kalibrátor byl 20krát zředěn ve vodě bez nukleázy. Relativní standardní křivka byla vytvořena z 5 log ředění kalibrátoru. Reakční účinnost všech testů byla > 90 % (za podmínek popsanych v tabulce 5). Použita byla kontrola obsahující místo cDNA vodu bez nukleázy. Ve validační studii obsahovala reakční směs 1,0 µl 5X Hot FIREPol Probe qPCR Mix Plus (Solis BioDyne, Tartu, Estonsko), 0,25 µl specifického testu TaqMan Gene Expression Assay, 2,0 µl cDNA 8krát zředěné ve vodě bez nukleázy a vodu bez nukleázy do celkového objemu 5,0 µl. Podmínky qPCR byly použity tak, jak byly optimalizovány v pilotní studii.

**Tabulka 6 – Rozdíly v relativních hladinách transkriptů cílových genů mezi kontrolami a tkáněmi EOC v pilotním a validačním souboru**

Gen	Reakční účinnost (%)	Pilotní soubor			Validační soubor		
		Rozdíl v expresi	P-hodnota <sup>a</sup>	Tkáně EOC vs, kontroly	Rozdíl v expresi	P-hodnota <sup>a</sup>	Tkáně EOC vs, kontroly
ABCA1	93	0,84	0,340				
<b>ABCA2</b>	97	1,12	0,491		1,16	0,424	
<b>ABCA3</b>	95	0,83	0,314		0,99	0,950	
ABCA7	94	3,21	< 0,001	↑			
<b>ABCA8</b>	93	0,04	< 0,001	↓	0,02	< 0,001	↓
<b>ABCA9</b>	91	0,05	< 0,001	↓	0,03	< 0,001	↓
<b>ABCA10</b>	96	0,03	< 0,001	↓	0,01	< 0,001	↓
<b>ABCA12</b>	98	2,56	0,038	↑	2,34	0,019	↑
ABCA13	98	7,21	< 0,001	↑			
<b>ABCB1</b>	91	0,32	< 0,001	↓	0,33	< 0,001	↓
ABCB2	95	1,93	0,001	↑			
ABCB3	97	1,56	0,013	↑			
ABCB4	97	0,45	0,003	↓			
ABCB11	93	2,52	0,116				
ABCC1	96	1,01	0,946				
ABCC2	99	0,70	0,070S				
<b>ABCC3</b>	94	4,49	< 0,001	↑	4,33	< 0,001	↑
ABCC4	94	1,09	0,643				
ABCC5	97	1,08	0,587				
<b>ABCC6</b>	99	0,76	0,312		0,72	0,289	
<b>ABCC9</b>	94	0,18	< 0,001	↓	0,16	< 0,001	↓
ABCC10	93	1,03	0,807				

ABCD1	94	0,91	0,440				
<b>ABCD2</b>	91	1,07	0,804		1,05	0,887	
<b>ABCD3</b>	92	0,67	< 0,001	↓	0,86	0,137	
ABCD4	94	0,76	0,0240	↓			
ABCE1	95	0,59	< 0,001	↓			
ABCF1	97	0,73	0,001	↓			
ABCF2	92	0,99	0,957				
ABCF3	93	0,69	< 0,001	↓			
<b>ABCG1</b>	96	0,91	0,626		1,00	0,975	
<b>ABCG2</b>	94	0,11	< 0,001	↓	0,08	< 0,001	↓
ABCG8	91	0,74	0,595				
<b>ATP7A</b>	94	0,43	< 0,001	↓	0,43	< 0,001	↓
<b>ATP7B</b>	95	1,08	0,701		1,06	0,760	
ATP11B	97	0,50	< 0,001	↓			
<b>SLC16A14</b>	92	0,17	< 0,001	↓	0,10	< 0,001	↓
SLC22A1	99	0,56	0,007	↓			
SLC22A3	96	0,09	< 0,001	↓			
SLC22A4	98	0,89	0,612				
<b>SLC22A5</b>	95	0,55	< 0,001	↓	0,45	< 0,001	↓
SLC22A18	94	1,76	0,002	↑			
SLC31A1	93	1,12	0,309				
SLC31A2	96	0,97	0,873				
SLC47A1	94	0,16	< 0,001	↓			

<sup>a</sup> P-hodnota podle softvéru REST2009; ↑ – zvýšená exprese; ↓ – snížená exprese. Geny zkoumané v pilotní i validační studii jsou zvýrazněné tučně. Výběr genů pro validační studii byl proveden na základě asociací mezi expresí genů a klinickými údaji pacientů, které byly zjištěny v pilotní studii.

**Selekce referenčních genů.** V pilotním souboru vzorků jsme hodnotili stabilitu 6 potenciálních referenčních genů (GAPDh, GuSB, PPIA, TBP, uBC a YWhAZ). K analýze výsledků byl použit software NormFinder a geNorm (Mohelnikova-Duchonova et al. 2012). Návrh studie real-time PCR se řídil pokyny Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR Experiments (Bustin et al. 2009).

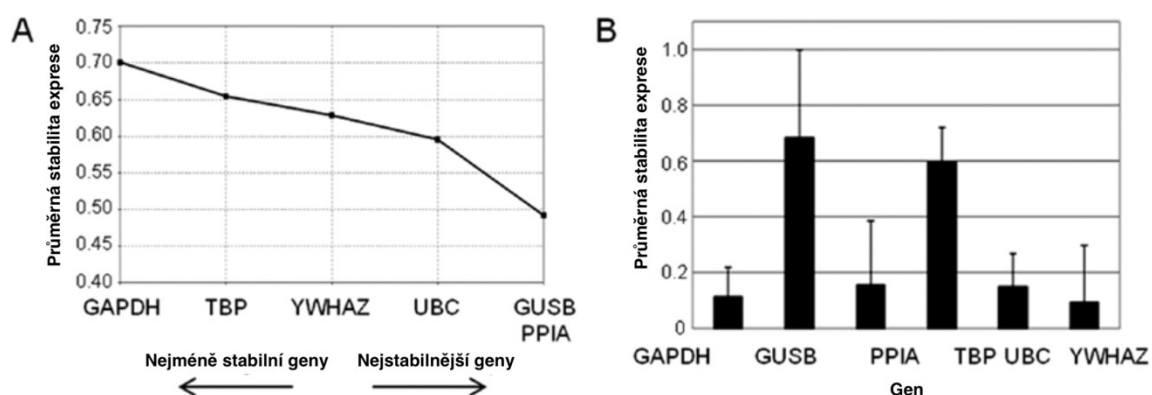
**Analýza dat.** Relativní hladiny transkriptů ve vzorcích nádorových a kontrolních tkání byly porovnány pomocí softvéru REST 2009 (Hlaváč et al. 2013). Statistické analýzy asociací mezi genovou expresí a klinicko-patologickými údaji pacientek byly provedeny pomocí softvéru SPSS v16.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Pro

každý vzorek byl vypočten poměr Ct pro konkrétní cílový gen k aritmetickému průměru všech referenčních genů, jak je popsáno v práci Ehrlichové et al. (Ehrlichova et al. 2013). Pro hodnocení vztahu mezi expresí genů a stadiem podle FIGO (stádium I/II vs. III/IV), stupněm nádoru (grade 1/2 vs. 3), Ki67 (cut-off 15 %) a typem EOC (high grade serózní EOC vs. ostatní typy) byl použit neparametrický Kruskalův-Wallisův test. Pro vyhodnocení korelace mezi hladinou mRNA a procentem Ki67 pozitivních buněk byl použit Spearmanův rank test. Doba do progresu byla definována jako doba, která uplynula mezi operační léčbou a progresí onemocnění či úmrtím z jakékoliv důvodu. Přežití bez progresu (z angl. progression free survival - PFS) bylo hodnoceno pouze u pacientek bez vzdálených metastáz. Funkce přežití byly vykresleny Kaplanovou-Meierovou metodou a statistická významnost byla hodnocena log-rank testem. Pro vícerozměrnou analýzu byl použit Coxův model proporcionálních rizik. P-hodnoty jsou odchylky od dvoustranných testů. Hodnota  $P < 0,05$  byla považována za statisticky významný výsledek. Otázka vícenásobného testování byla řešena validací výsledků ve dvoufázové studii.

### 4.3 Výsledky

*Charakteristika pacientek.* V pilotní a validační studii byly použity soubory 60 a 57 pacientek s karcinomem vaječnicků. Procento pokročilého stadia nebo high-grade EOC, stejně jako medián věku v době diagnózy, byly v pilotním a validačním souboru pacientek podobné. Medián věku v době diagnózy ( $\pm$  směrodatná odchylka) byl v pilotním a validačním souboru pacientek  $62,5 \pm 11,2$  a  $57,0 \pm 9,8$  let a významně se nelišil od věku kontrol použitých pro srovnání ( $53,5 \pm 13,3$  let). Naopak vzorky tkání se významně lišily v úrovni exprese markeru Ki67  $30,0 \pm 25,4$  % a  $25,0 \pm 19,4$  % v pilotním a validačním souboru tkání EOC, zatímco úroveň exprese v kontrolních tkáních byla  $\leq 1$  %. K progresi onemocnění došlo u 24 pacientek v pilotním souboru a u 29 pacientek ve validačním souboru. Medián sledování ( $\pm$  směrodatná odchylka) byl  $12,5 \pm 8,7$  měsíce v pilotním souboru pacientek a  $13,0 \pm 10,7$  měsíce ve validačním souboru. Byl hodnocen vztah mezi TTP těchto pacientek a genovou expresí ve vzorcích EOC (PFS). Jako kontroly byly použity vzorky tkáně 14 pacientek bez morfologických známek primárního ovariálního karcinomu v jejich vaječnicích (ovariální leiomyom,  $n=6$ ; děložní leiomyom,  $n=2$ ; benigní ovariální cysta,  $n=1$ ; karcinom děložního hrdla,  $n=2$ ; karcinom endometria,  $n=2$ ; sarkom,  $n=1$ ). Klinicko-patologické charakteristiky pacientek s EOC jsou popsány v tabulce 4.

*Selekce referenčních genů.* V pilotním souboru pacientek jsme testovali stabilitu 6 genů. PPIA, uBC a YWhAZ byly konzistentně vyhodnoceny mezi nejstabilnějšími čtyřmi geny jak programem geNorm (obrázek 3, graf A), tak programem NormFinder (obrázek 3, graf B). Proto byly tyto geny vybrány jako referenční geny pro studii na ovariálních tkáních.



**Obrázek 3** – Stabilita testovaných referenčních genů hodnocená pomocí programů geNorm (A) a NormFinder (B). Jako referenční geny byly v této studii dále použity geny PPIA, uBC a YWhAZ

*Transkripční úrovně transportních genů v pilotním souboru.* Transkripty analyzovaných 39 ABC, 12 SLC a 3 ATPázových genů (tabulka 5) byly analyzovány pomocí qPCR ve všech nádorových a kontrolních vzorcích v pilotní studii. Šest genů ABC (ABCB5, ABCC7, ABCC8, ABCC11, ABCC12 a ABCG5) a 3 geny SLC (SLC22A2, SLC22A11 a SLC47A2) byly exprimovány pod hranicí detekce, a proto nebyly dále hodnoceny. V nádorech EOC byly zjištěny významně vyšší úrovně transkripce ABCA7, ABCA12, ABCA13, ABCB2, ABCB3, ABCC3 a SLC22A18 ve srovnání s kontrolní ovariální tkání. Naopak úrovně ABCA8, ABCA9, ABCA10, ABCB1, ABCB4, ABCC9, ABCD3, ABCD4, ABCE1, ABCF1, ABCF3, ABCG2, SLC16A4, SLC22A1, SLC22A3, SLC22A5, SLC47A1, ATP7A a ATP11B byly v tumorech ve srovnání s kontrolami významně sníženy (tabulka 6). Ostatní geny nebyly ve tkáních EOC významně deregulovány.

**Tabulka 7** – Souvislosti mezi hladinami transkriptů zkoumaných genů v tkáních EOC a klinicko-patologickými údaji pacientek, které byly zjištěny v pilotní studii A a ve validační studii B

A. Pilotní soubor									
Gen	Stádium FIGO		Grade		Typ EOC		Expese proteinu Ki67 <sup>d</sup>		
	I/II	III/IV	1/2	3	Jiné typy	HGSC	Cut-off 15 %		%
	NS		1,46±0,05 <sup>a</sup>	1,49±0,07 <sup>a</sup>	NS		Spodní	Horní	
ABCA2	NS		0,038 <sup>b</sup>		NS		NS		NS



ABCA3	1,54±0,07 <sup>a</sup>	1,47±0,07 <sup>a</sup>	NS	NS	NS	NS
	0,018 <sup>b</sup>					
ABCA8	NS		NS	NS	NS	r=0,57 0,007 <sup>c</sup>
ABCA9	NS		NS	NS	NS	r=0,44 0,044 <sup>c</sup>
ABCA10	NS		NS	NS	1,67 ± 0,16 <sup>a</sup>	1,85 ± 0,19 <sup>a</sup>
					0,049 <sup>b</sup>	NS
ABCA12	1,80±0,21 <sup>a</sup>	2,00±0,15 <sup>a</sup>	NS	1,81±0,21 <sup>a</sup>	1,96±0,16 <sup>a</sup>	NS
	0,045 <sup>b</sup>			0,008 <sup>b</sup>		
ABCB1	NS		NS	NS	1,60±0,14 <sup>a</sup>	1,74±0,10 <sup>a</sup>
					0,049 <sup>b</sup>	r=0,59 0,005 <sup>c</sup>
ABCC3	NS		NS	1,41±0,14 <sup>a</sup>	1,54±0,10 <sup>a</sup>	1,35±0,10 <sup>a</sup>
				0,015 <sup>b</sup>	1,54±0,16 <sup>a</sup>	r=0,56 0,009 <sup>c</sup>
ABCC6	NS		NS	1,63±0,13 <sup>a</sup>	1,74±0,11 <sup>a</sup>	NS
				0,015 <sup>b</sup>	NS	
ABCD2	NS		NS	NS	1,58±0,18 <sup>a</sup>	1,75±0,12 <sup>a</sup>
					0,028 <sup>b</sup>	r=0,55 0,010 <sup>c</sup>
ABCD3	NS		NS	1,33±0,04 <sup>a</sup>	1,38±0,05 <sup>a</sup>	NS
				0,007 <sup>b</sup>	NS	
ABCG1	NS		NS	1,37±0,06 <sup>a</sup>	1,43±0,08 <sup>a</sup>	1,35±0,05 <sup>a</sup>
				0,038 <sup>b</sup>	1,45±0,07 <sup>a</sup>	r=0,44 0,047 <sup>c</sup>
ABCG2	NS		NS	NS	1,46±0,09 <sup>a</sup>	1,60±0,09 <sup>a</sup>
					0,049 <sup>b</sup>	NS
ATP7A	1,50±0,06 <sup>a</sup>	1,46±0,06 <sup>a</sup>	NS	NS	NS	NS
	0,047 <sup>b</sup>					
ATP7B	1,42±0,06 <sup>a</sup>	1,36±0,08 <sup>a</sup>	NS	NS	NS	NS
	0,034 <sup>b</sup>					
SLC16A14	NS		NS	NS	1,46±0,09 <sup>a</sup>	1,59±0,09 <sup>a</sup>
					0,044 <sup>b</sup>	NS
SLC22A5	NS		NS	1,47±0,06 <sup>a</sup>	1,53±0,07 <sup>a</sup>	NS
				0,004 <sup>b</sup>	NS	

#### B. Validační soubor

<b>ABCA2</b>		1,27±0,05 <sup>a</sup>	1,31±0,04 <sup>a</sup>			r=0,319 0,017 <sup>c</sup>
		0,012 <sup>b</sup>				
ABCA10		NS				r=0,296 0,025 <sup>c</sup>

Byly analyzovány souvislosti hladin transkriptů se všemi klinicko-patologickými údaji, ale pro zestručnění jsou uvedeny pouze signifikantní výsledky. <sup>a</sup> Hodnoty jsou průměr ± směrodatná odchylka. Pro analýzy asociací klinicko-patologických charakteristik s hladinami transkriptů v nádorech byl pro každý vzorek vypočítán poměr Ct pro konkrétní cílový gen k aritmetickému průměru Ct pro všechny referenční geny (cílový gen/REF). Čím nižší je tedy poměr cílový gen/REF, tím vyšší je hladina transkriptu příslušného cílového genu. <sup>b</sup> P-hodnoty podle Kruskal-Wallisova testu; <sup>c</sup> P-hodnoty podle Spearmanovy korelace; r, Spearmanův korelační koeficient; <sup>d</sup> údaje o hladině exprese a progresi proteinu Ki67 jsou k dispozici pouze pro vzorky z Fakultní nemocnice v Motole. Replikované výsledky v obou souborech jsou zvýrazněny tučně. EOC – epitelální karcinom vaječníků; NS – nesignifikantní.

*Souvislosti mezi transkripčními úrovněmi a klinicko-patologickými údaji v pilotním souboru.* Transkripční úrovně cílových genů ve tkáních EOC byly hodnoceny z hlediska jejich souvislostí s klinicko-patologickými charakteristikami (stádium

podle FIGO, grade, typ EOC a exprese proteinového markeru Ki67) (tabulka 7, sekce A) a PFS patientek hodnocených jako TTP (obrázek 4, sekce A).

Hladiny ABCA3, ATP7A a ATP7B byly významně vyšší u pokročilých karcinomů stadia FIGO III/IV ve srovnání se stadii I nebo II. Opačná tendence byla pozorována u exprese genu ABCA12, tj. nižší hladiny u patientek s extrapelvickými metastázami (FIGO III nebo IV). Nižší hladina transkriptu ABCA2 byla zjištěna u nádorů grade 3 ve srovnání s diferencovanějšími nádory grade 1 nebo 2. ABCA12, ABCC3, ABCC6, ABCD3, ABCG1 a SLC22A5 byly nadměrně exprimovány u high-grade serózních karcinomů (HGSC) ve srovnání s ostatními podtypy EOC. Byla také pozorována významná negativní korelace exprese proteinu Ki67 s ABCA8, ABCA9, ABCB1, ABCC3, ABCD2 a ABCG1. Při použití 15 % cut-off úrovně byla potvrzena korelace exprese Ki67 s ABCB1, ABCC3, ABCD2 a ABCG1. Kromě toho byly odhaleny významné asociace s ABCA10, ABCG2 a SLC16A14. Expresse genu ABCC9 navíc v pilotním souboru (n=24) významně souvisela s PFS patientek s EOC. Patientky s vyšší než mediánovou intratumorální hladinou ABCC9 měli významně kratší TTP než zbytek patientek [HR=2,64; 95 % CI, 1,05–6,67). Tato souvislost byla významná i v Coxově regresní multiparametrické analýze upravené podle stadia, grade a přítomnosti vzdálených metastáz (P=0,040).

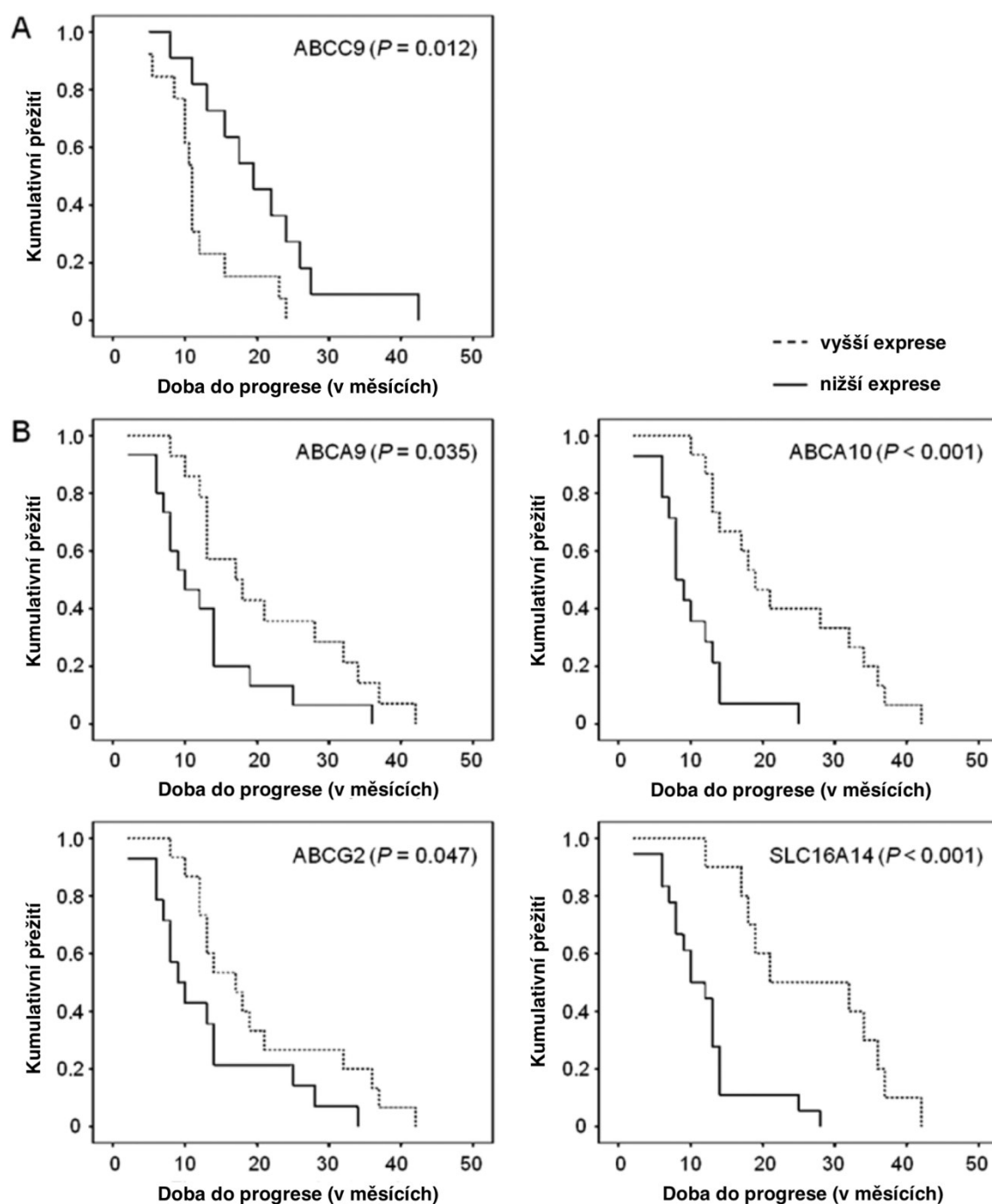
*Transkripční úrovně transportních genů ve validačním souboru.* Výsledky pilotní studie byly ověřeny ve validačním souboru patientek. Pro následnou validaci byly vybrány všechny geny, které v pilotním souboru patientek (tabulka 7, sekce A) souvisely s některou z klinicko-patologických charakteristik.

Většina deregulací v nádorech ve srovnání s kontrolami pozorovaných v pilotním souboru byla potvrzena ve validační studii. Konkrétně byly v nádorech ve srovnání s kontrolními tkáněmi sníženy hodnoty ABCA8, ABCA9, ABCA10, ABCB1, ABCC9, ABCG2, ATP7A, SLC16A14 a SLC22A5. Geny ABCA12 a ABCC3 byly v nádorech exprimovány nadměrně (tabulka 6).

*Souvislosti mezi transkripčními úrovněmi a klinicko-patologickými údaji ve validačním souboru.* Ve validačním souboru byly hodnoceny asociace mezi hladinami genové exprese kandidátních genů a stadiem FIGO, grade nádorů a expresí Ki67 (tabulka 7, sekce B). Nízký počet pacientek s jiným typem nádoru než HGSC ve validačním souboru však znemožnil potvrzení těchto spojitostí.

Byla potvrzena souvislost exprese ABCA2 v EOC se stupněm pokročilosti. Na rozdíl od pilotní studie odhalila analýza validačního souboru významnou korelaci hladin ABCA2 a ABCA10 s expresí markeru Ki67.

Souvislost ABCC9 s PFS pacientek s EOC pozorovaná v pilotním souboru nebyla analýzou validačního souboru (n=29) potvrzena. Analýzy validačního souboru však odhalily významné souvislosti nadměrné exprese ABCA9 (HR = 0,46; 95 % CI, 0,20–1,04), ABCA10 (HR = 0,17; 95 % CI, 0,06–0,49), ABCG2 (HR = 0,41; 95 % CI, 0,18–0,95) a SLC16A14 (HR = 0,24; 95 % CI, 0,09–0,61) s delším časem do progresu pacientek s EOC (obrázek 4, sekce B). Multiparametrická analýza upravená podle stadia, stupně a přítomnosti vzdálených metastáz byla významná pro ABCA10 (P = 0,001), ABCG2 (P = 0,038) a SLC16A14 (P = 0,003), ale ne pro ABCA9 (P = 0,060).



**Obrázek 4** – Souvislosti mezi úrovní exprese a dobou do progresu u pacientek s EOC v pilotním (A) a validačním (B) souboru stanovené pomocí Kaplan-Meierova testu

Analýza sdružených souborů ( $n=53$ ) ukázala významný výsledek pro ABCG2 ( $P = 0,004$ ;  $HR = 0,46$ ;  $95\% \text{ CI}, 0,25-0,85$ ), ale ne pro ABCA9 ( $P = 0,335$ ), ABCA10 ( $P = 0,080$ ), ABCC9 ( $P = 0,562$ ) nebo SLC16A14 ( $P = 0,125$ ).

Multiparametrická analýza upravená podle stadia, grade a přítomnosti vzdálených metastáz zůstala významná pro ABCG2 ( $P=0,013$ ).

## 4.4 Diskuse

Přestože různé dříve publikované studie pozorovaly významné souvislosti jednotlivých membránových transportérů s prognózou karcinomu ovaria a predikcí výsledků léčby, komplexní studie klinicko-patologického vlivu membránových transportérů u karcinomu ovaria chybí. Cílem této práce bylo částečně zaplnit tuto mezeru a případně poskytnout nové poznatky a předpokládané markery s prognostickým významem nebo cíle pro návrh nové terapie u EOC.

V této práci bylo zjištěno několik změn v úrovni genové exprese ABC a SLC transportérů a ATPáz mezi nádory a kontrolami. Snížení regulace ABCA8, ABCA9 a ABCA10 v nádorech ve srovnání s nenádorovými tkáněmi je v souladu s předchozím pozorováním u kolorektálních karcinomů (Hlavata et al. 2012). Kromě toho byl v nádorech ve srovnání s kontrolami downregulován gen ABCB1, což potvrzuje předchozí pozorování u tkání EOC (Ehrlichova et al. 2013), prsu (Hlaváč et al. 2013) a kolorektálních karcinomů (Hlavata et al. 2012). Geny ABCB2, ABCB3 a ABCC3 byly v nádorech ve srovnání s kontrolními tkáněmi upregulovány, což bylo dříve prokázáno u recidivujících karcinomů vaječnicků [ale ne u primárních lézí; (Auner et al. 2010)] a u karcinomu pankreatu (Mohelnikova-Duchonova et al. 2013). Pozorovali jsme také upregulaci ABCC1, která však nebyla signifikantní ( $P>0,05$ ). Nemohli jsme tedy potvrdit upregulaci genu ABCC1 dříve pozorovanou u karcinomů vaječnicků Aunerem et al (Auner et al. 2010) a Ehrlichovou et al (Ehrlichova et al. 2013).

Je známo, že SLC transportéry a ATPázy slouží jako uptake a efluxní pumpy léčiv na bázi platiny a přispívají také k rezistenci buněk karcinomu vaječnicků vůči cisplatině a karboplatině (Januchowski et al. 2014; Katano et al. 2003; Samimi et al. 2004; Burger et al. 2010). Pozorovaná downregulace (v pilotním i validačním souboru) SLC16A14 je v souladu s dříve popsanou downregulací u multirezistentní buněčné linie karcinomu vaječnicků W1 (Januchowski et al. 2013). Validovaná

downregulace SLC16A14, SLC22A5 a ATP7A u EOC ve srovnání s kontrolami pozorovaná v této studii tedy naznačuje její potenciál pro predikci výsledku terapie.

Pozorované snížení hladiny transkriptu ABCA2 u nádorů grade 3 ve srovnání s karcinomy grade 1 nebo 2, které bylo potvrzeno ve validační studii, budí další zájem. Ve validačním souboru byl navíc zjištěn negativní vztah mezi expresí ABCA2 a expresí proteinu Ki67. Proteinový marker Ki67 je exprimován v buňkách s vysokou proliferační aktivitou a je spojován s pokročilým stadiem a vysokým grade ovariálních nádorů (Kamal et al. 2012). Nízká exprese ABCA2 tedy může být novým markerem agresivního chování nádoru a její vztah ke Ki67 by měl být dále prozkoumán.

Kromě ABCA2 korelovalo v pilotní studii s expresí Ki67 dalších osm genů ABC transportérů (ABCA8/9/10, ABCB1, ABCC3, ABCD2 a ABCG1/2), SLC16A14 a SLC22A5. Žádná z těchto asociací nebyla potvrzena ve validačním souboru, byla však zjištěna negativní korelace ABCA10 s hladinou Ki67, což naznačuje univerzálnější úlohu této rodiny ABC transportérů. Transportéry ABCA jsou aktivní v buněčném transmembránovém transportu lipidů (Kaminski et al. 2000; Jessup et al. 2006), což naznačuje zapojení změn v transportu lipidů (způsobených sníženou expresí konkrétních genů ABCA, např. genů ABCA2 a ABCA10 pozorovaných v pilotní studii) do zvýšené proliferace buněk karcinomu vaječnicků. V literatuře nejsou k dispozici žádné další údaje o asociaci ABC a SLC transportních genů s markerem Ki67 týkající se karcinomu vaječnicků. Nicméně vyšší podíl Ki67 pozitivních buněk ve vzorcích karcinomu vaječnicků pocházejících z primárních operací byl zjištěn u pacientek s kratší dobou bez progresu (Surowiak et al. 2006). Výsledky této studie proto naznačují, že stanovení vztahu mezi expresí mRNA nebo proteinu membránových transportérů a Ki67 může být důležité pro diagnostiku pokročilých stadií a prognózu karcinomu vaječnicků.

Nádory vaječnicků se dělí na několik histologických typů, z nichž nejčastější je HGSC. Jednotlivé typy se liší svým genetickým profilem (Beaufort et al. 2014). Změny v expresi genů membránových transportérů však nejsou prozkoumány. V této práci jsme identifikovali významné vztahy mezi pěti ABC (ABCA12, ABCC3,

ABCC6, ABCD3 a ABCG1) a SLC22A5 geny a HGSC, které by měly být dále sledovány. Gen ABCC3 propůjčuje rezistenci k lékům a podílí se na transportu glutationu v buňkách karcinomu vaječníků (Kool et al. 1999). Nedávno bylo zjištěno, že ABCC3 slouží jako marker mnohočetné lékové rezistence a jako prediktor nepříznivého klinického výsledku u nemalobuněčného karcinomu plic (Zhao et al. 2013), což podporuje naše údaje o nadměrné expresi ABCC3 v tkáních HGSC. Ve studii Xu et al. byla zjištěna upregulace proteinu ABCC7 u serózního a světlobuněčného typu karcinomu vaječníků ve srovnání s ostatními histologickými typy. Byl také spojen s mírou proliferace buněk ovariálního karcinomu v experimentech in vitro, což naznačuje potenciální využití tohoto genu jako markeru agresivity EOC (Xu et al. 2015). V naší studii byla zjištěna velmi nízká hladina transkriptu ABCC7, což znemožňuje další zkoumání tohoto genu. Nicméně podle výsledků Xu et al (Xu et al. 2015) by měl být mechanismus funkce genu ABCC7 u EOC sledován funkčními experimenty in vitro.

Hladina genové exprese ABCC9 byla spojena s přežitím bez progresu (hodnoceno jako TTP) u pacientek s EOC, které byly zahrnuté do pilotního souboru, ale nikoli do validačního souboru. Předchozí studie zjistila souvislost mezi amplifikací ABCC9 a rezistencí k lékům u buněčné linie SKOv3/VP karcinomu vaječníků in vitro (Yasui et al. 2004), ale role ABCC9 v prognóze karcinomu vaječníků nebyla známa. Naopak ABCA9, ABCA10, ABCG2 a SLC16A14 významně souvisely s PFS ve validačním souboru, ale ne v pilotním souboru pacientek. Pravděpodobným zdrojem těchto rozporů by mohla být variabilita histologických podtypů analyzovaných souborů pacientek. Proto jsme také provedli souhrnnou analýzu PFS v obou souborech dohromady. V kombinované analýze obou souborů byla významná pouze asociace exprese ABCG2 s PFS, a ABCG2 se tak jeví jako nejsilnější předpokládaný kandidát na prognostický marker u pacientek s EOC vyplývající z této studie.

Z nedávno zkoumaných genů ABC transportérů se zjistilo, že pouze členové podrodiny ABCA mají souvislost s přežitím pacientů. Nadměrná exprese ABCA1/5/8 a ABCA9 v primárních nádorech byla významně spojena se zkráceným celkovým přežitím pacientek s HGSC vaječníků (Hedditch et al. 2014). Nadměrná

exprese ABCG2 byla nedávno spojena s chemorezistencí buněk karcinomu vaječníků (Januchowski et al. 2014; He et al. 2014) a stejně tak nadměrná exprese SLC16A14 (Januchowski et al. 2014). Úloha těchto genů v odpovědi na chemoterapii a výsledku onemocnění by tedy měla být dále sledována v kontextu s dalšími molekulárními znaky, např. grade nebo Ki67.

Závěrem lze konstatovat, že tato studie odhalila významné rozdíly v profilu genové exprese ABC, SLC a ATPázových transportérů u primárních ovariálních karcinomů ve srovnání s kontrolami a také pozoruhodné asociace mezi genovou expresí a klinicko-patologickými údaji pacientek. Především exprese genu ABCA2 souvisela s grade EOC a expresí proteinového markeru Ki67. Kromě toho byly zjištěny rozdíly v profilu exprese membránových transportérů mezi HGSC a ostatními histologickými podtypy EOC, což naznačuje roli jednotlivých transportních genů v klinickém výsledku. ABCA9, ABCA10, ABCC9, ABCG2 a SLC16A14 významně souvisely s PFS v jednom souboru sledovaných pacientů a ABCG2 v obou souhrnných souborech. Tyto geny jsou tedy novými předpokládanými markery prognózy karcinomu ovaria a cílem pro ověření jejich klinické užitečnosti větší nezávislou follow-up studií.



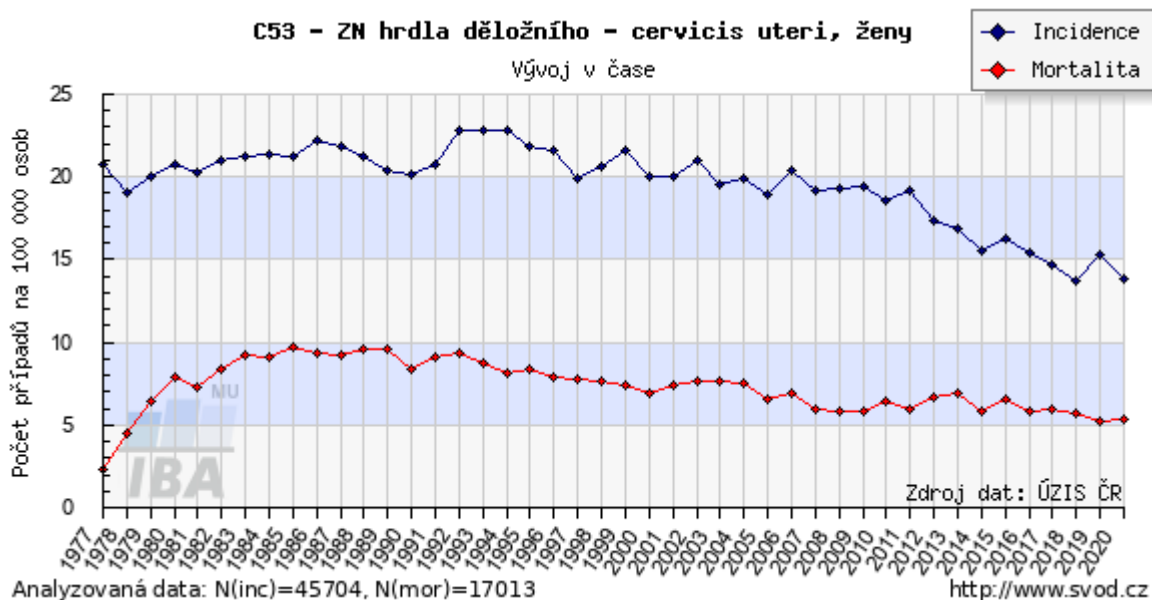
## 5 KARCINOM HRDLA DĚLOŽNÍHO U MLADÝCH ŽEN – REDUKCE RADIKALITY U ČASNÝCH STÁDIÍ

### 5.1 Literární přehled

#### 5.1.1 Epidemiologie

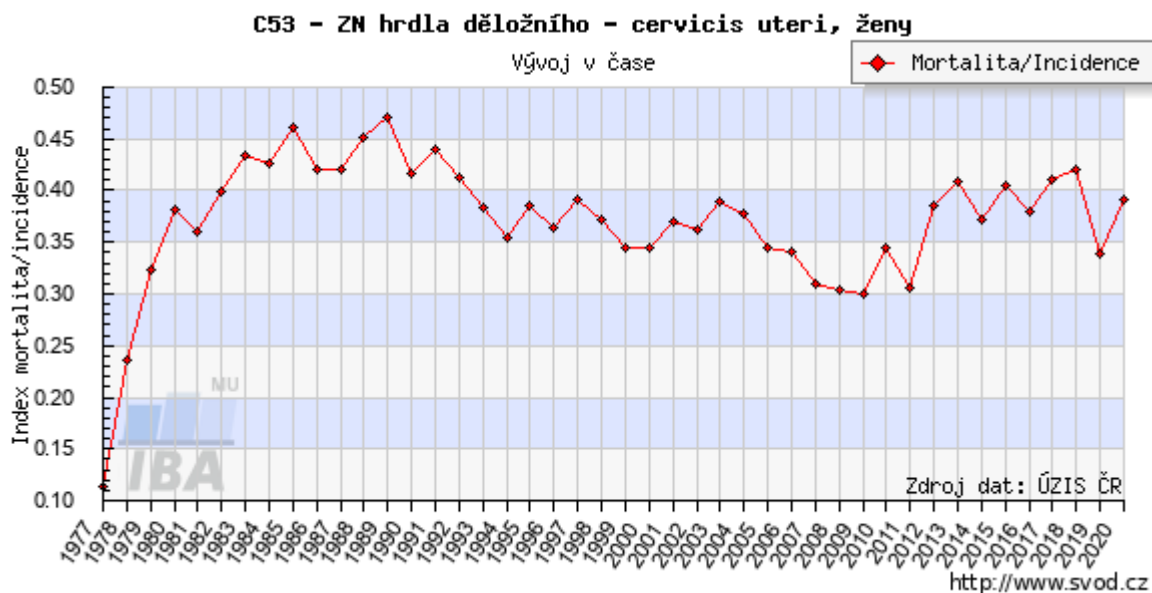
Odhaduje se, že v roce 2020 se karcinom děložního hrdla celosvětově podílel na 604 000 nových případů a 342 000 úmrtí (Sung et al. 2021) a byl čtvrtým nejčastějším nádorovým onemocněním u žen (Ferlay et al. 2021). Osmdesát čtyři procent případů tohoto karcinomu se vyskytuje v rozvojových regionech (Torre et al. 2018). U žen v rozvojových zemích byl karcinom děložního hrdla druhým nejčastějším druhem rakoviny (15,7 na 100 000 žen) a třetí nejčastější příčinou úmrtí na zhoubný nádor (8,3 na 100 000 žen). Na africkém kontinentu a ve Střední Americe je karcinom děložního hrdla hlavní příčinou úmrtí žen na nádorová onemocnění (Sung et al. 2021); přinejmenším jedna studie naznačuje, že výskyt rakoviny děložního hrdla v některých částech Afriky od počátku roku 2000 stoupá (Jedy-Agba et al. 2020).

V ČR bylo dle posledních publikovaných dat NOR z roku 2020 diagnostikováno 750 případů za rok, tedy 13,82 případů na 100 000 žen, což bylo o 9 % méně než v předchozím roce a dále odpovídá pozvolnému poklesu po roce 1994; dokonce v posledních letech je pokles ještě výraznější ([www.svod.cz](http://www.svod.cz)).



**Obrázek 5** – Incidence a mortalita karcinomu hrdla děložního v ČR  
v letech 1977–2020, přepočteno na 100 000 žen (www.svod.cz)

Při mezinárodním srovnání incidence karcinomů děložního hrdla se ČR řadí na 18. místo (Ferlay et al. 2021). Trend mortality karcinomu děložního hrdla dlouhodobě lehce klesá, v roce 2020 zemřelo na tuto diagnózu v ČR 293 žen, tj. 5,4 úmrtí na 100 000 žen, což bylo sice o 5 % více než v předešlém roce, ale méně než v letech předchozích. U žen se jednalo o 13. nejčastější příčinu úmrtí v rámci onkologických diagnóz. Při mezinárodním srovnání mortality na toto onemocnění stojí ČR na 24. místě (Ferlay et al. 2021). Nejzávažnějším problémem je poměr incidence/mortality (obrázek 6), který zůstává nepříznivý.

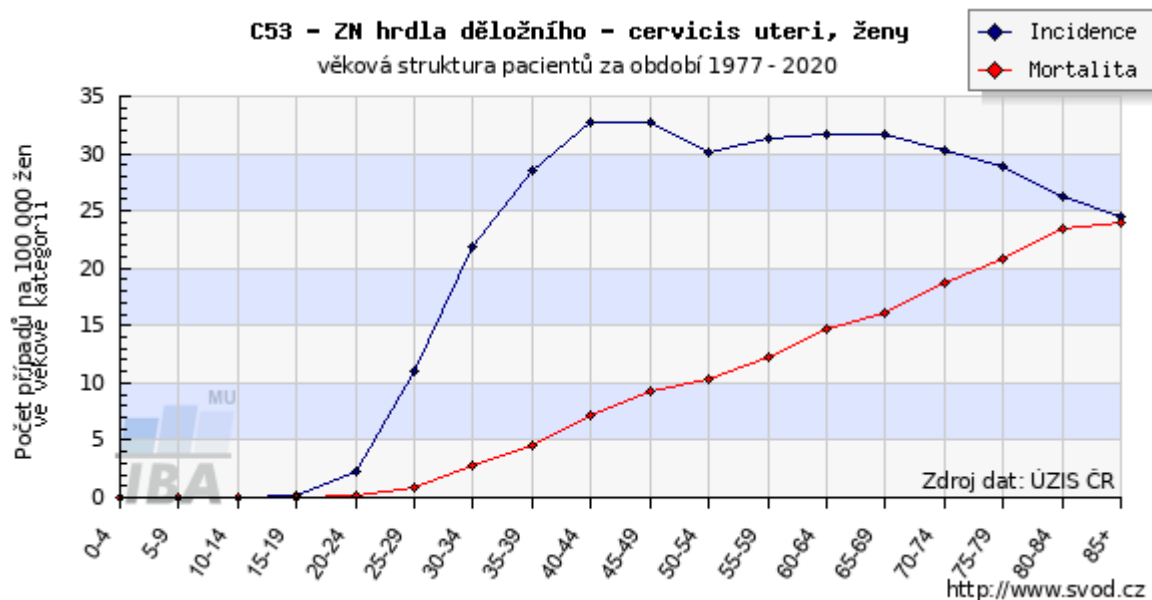


**Obrázek 6** – Poměr incidence a mortality karcinomu hrdla děložního v ČR v letech 1977–2020 ([www.svod.cz](http://www.svod.cz))

Při posuzování tohoto ukazatele je však potřeba zohlednit tři klíčové věkové kategorie žen, a to věk od 20–39 let, 40–59 let a 60+ let (tabulka 8). Incidence karcinomu hrdla děložního začíná výrazně narůstat po 30. roce života a po 40. roce dosahuje plateau, zatímco mortalita přímo úměrně stoupá dál (obrázek 7).

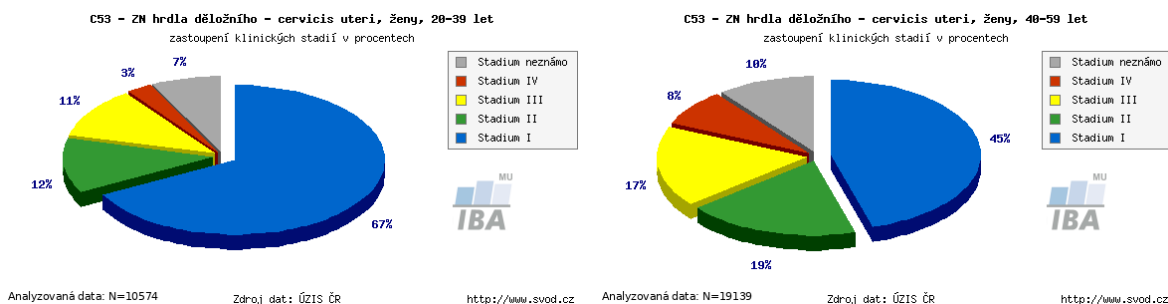
**Tabulka 8** – Incidence/mortalita v ČR (absolutní počty) dle věkových kategorií za posledních 5 let dostupných dat ([www.svod.cz](http://www.svod.cz))

Věk	2016	2017	2018	2019	2020
20–39	154/19	140/18	143/13	154/11	140/13
40–59	331/95	303/93	299/74	345/93	308/91
60+	343/200	345/212	296/223	326/176	302/189

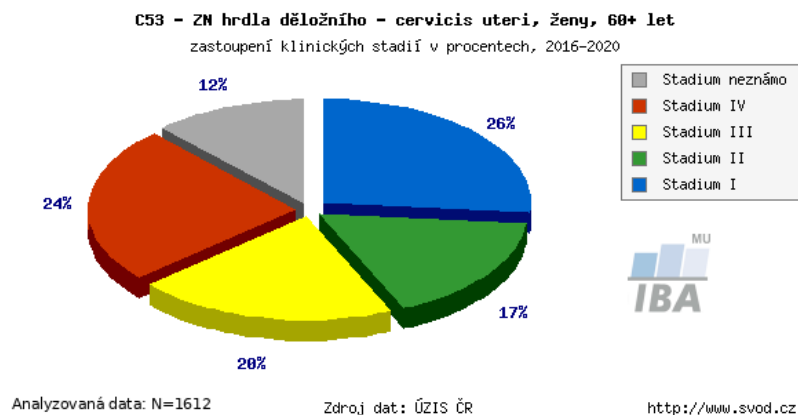


**Obrázek 7** – Věkově specifická incidence a mortalita karcinomu hrdla děložního v ČR v letech 1977–2020 ([www.svod.cz](http://www.svod.cz))

Nejvíce problematickou skupinou jsou pacientky po šedesátce, protože velká část žen v této věkové kategorii přestane pravidelně navštěvovat svého gynekologa a lékaře vyhledá až při obtížích, zpravidla ve vyšším stádiu onemocnění (44 % ve stádiu III a IV, obrázek 9). V nižších věkových kategoriích je zastoupení klinických stádií při diagnóze mnohem příznivější s dobrou prognózou, zejména u patientek do 40 let (stádium I v 67 %, obrázek 8), a proto lze v této věkové kategorii zvažovat méně radikální zákroky i fertilitu zachovávající postupy, kterými se zabývá druhá polovina této práce.



**Obrázek 8** – Zastoupení klinických stádií karcinomu hrdla děložního ve věkových skupinách 20–39 let a 40–59 let v ČR v letech 1977–2020 ([www.svod.cz](http://www.svod.cz))



**Obrázek 9** – Zastoupení klinických stádií karcinomu hrdla děložního ve věkové skupině 60+ let v ČR v letech 1977–2020 ([www.svod.cz](http://www.svod.cz))

Samotná prevalence karcinomu hrdla děložního setrvale lehce narůstá, ke konci roku 2018 žilo v ČR 17 653 žen s tímto nádorem, tj. 327,1 případů na 100 000 žen. Ve srovnání s předchozím rokem se tak snížil počet žijících žen s touto diagnózou o 0,4 %. V recentním období 2014–2018 dosahovalo pětileté přežití léčených patientek hodnoty 68,9 % (Krejčí et al. 2018). Oproti období 2004–2008 nedošlo k žádnému markantnímu nárůstu, naopak pozorujeme lehký pokles, který je způsoben rostoucím podílem patientek zachycených s novotvaru in situ a následně zjištěné zhoubné nádory děložního hrdla tvoří převážně agresivnější tumory s horší prognózou a dále již zmiňovanou problémovou skupinou patientek po 60. roce života s vysokou mortalitou (Krejčí et al. 2018). U patientek diagnostikovaných v I. klinickém stadiu je ve všech porovnávaných obdobích pozorováno pětileté přežití vyšší než 90 %. ([www.svod.cz](http://www.svod.cz)).

Celosvětová incidence a mortalita závisí na existenci programů zaměřených na screening prekanceróz a rakoviny děložního hrdla a očkování proti lidskému papilomaviru (vysoce rizikové typy, HPV-HR), které jsou zejména dostupné ve vyspělých zemích. Díky těmto zásahům došlo v posledních 50 letech k výraznému poklesu incidence a úmrtnosti na toto onemocnění (přibližně o 75 %) (Willoughby et al. 2006). Pokud by se celosvětově dosáhlo 70 % proočkovanosti, podle některých odhadů by se očekávalo snížení počtu nových případů rakoviny děložního hrdla o 344 520 ročně a zamezení 178 182 úmrtí na tento nádor (Van Krieking et al.

2014). Vzhledem k latentní době 10 až 15 let mezi expozicí HPV-HR a vznikem rakoviny děložního hrdla však nedojde k významnému poklesu incidence karcinomu ještě několik let po zavedení očkovacích programů, incidence prekanceróz však klesá rychleji. V zemích, jako je Austrálie, které dosáhly proočkovanosti >70 %, došlo již k 38 % snížení výskytů high-grade dysplazie (Brotherton et al. 2011).

*Rizikové faktory.* Dva hlavní histologické typy karcinomu děložního hrdla, adenokarcinom a dlaždicobuněčný karcinom, a jejich prekancerózy mají mnoho společných rizikových faktorů. Rizikové faktory lze rozdělit na faktory, které souvisejí s HPV-HR, a další ko-faktory, které s tímto virem nemusejí souviset. Téměř ve všech případech je rakovina děložního hrdla způsobena infekcí lidským papilomavirem (HPV-HR, podrobněji viz sekce 5.1.2 Patogeneze). Mezi rizikové faktory, které jsou spojeny s rakovinou způsobenou HPV-HR, patří např. časný začátek sexuální aktivity – ve srovnání s pacientkami, které zahájily pohlavní život v 21 letech nebo později, mají osoby s koitarché ve věku 18–20 let riziko karcinomu 1,5násobně vyšší a osoby mladší než 18 let riziko dvojnásobné. Dalším rizikem je větší počet sexuálních partnerů. Při porovnání s jedním partnerem je riziko v případě dvou partnerů přibližně dvojnásobné a při počtu šesti a více partnerů trojnásobné (Berrington de González et al. 2007). Další významné riziko představuje v současnosti „nebýt vakcinovaná“, jelikož očkování je v ČR dostupné všem dívkám a chlapcům ve věku 13 let a je plně hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Mezi další rizika se řadí anamnéza sexuálně přenosných onemocnění, např. Chlamydia trachomatis nebo Herpes genitalis, brzký věk při prvním porodu a vyšší parita (z toho plynoucí vyšší expozice HPV-HR při pohlavním styku), anamnéza vulvární nebo vaginální skvamózní intraepiteliální neoplázie (VIN a VaIN) nebo karcinomu (společným jmenovatelem je HPV-HR infekce) a imunosuprese (např. infekce HIV). Mezi rizikové faktory, které s HPV-HR nemusí souviset, patří nízký socioekonomický status, pravděpodobně z důvodu omezeného přístupu k zdravotní péči a screeningovým programům (Yoo et al. 2017). Dalším rizikovým faktorem je užívání perorální antikoncepce. Společná analýza údajů z 24 epidemiologických studií zjistila, že u současných uživatelů perorální antikoncepce se riziko invazivního karcinomu děložního hrdla zvyšuje s rostoucí délkou užívání ( $\geq 5$  let užívání oproti nikdy neužívání: relativní riziko [RR] 1,90, 95 %

CI 1,69–2,13). Po ukončení užívání se riziko snížilo a po 10 a více letech se vrátilo na úroveň rizika u nikdy neužívajících žen (International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer et al. 2007). Systematická přehledová práce, která zahrnovala 12 studií pacientek s karcinomem děložního hrdla, zjistila, že u těch, u nichž byla zjištěna HPV-HR pozitivita, byla delší doba užívání perorální antikoncepce spojena se zvýšením výskytu karcinomu děložního hrdla (Gierisch et al. 2013). Zatímco některé studie naznačují, že adenokarcinom má zřejmě silnější souvislost s perorální antikoncepcí než dlaždicobuněčný (Franco et al. 2003), jiné studie zjistily podobné zvýšení rizika s rostoucí dobou užívání perorální antikoncepce jak u adeno tak u dlaždicobuněčného karcinomu (Green et al. 2003). Kouření je spojeno se zvýšeným rizikem vzniku dlaždicobuněčného karcinomu děložního hrdla, nikoli však adenokarcinomu (Berrington de González et al. 2007). V jedné studii kouření zvýšilo riziko vzniku dlaždicobuněčného karcinomu přibližně o 50 % (RR 1,50, 95 % CI 1,35–1,66), ale nezvýšilo riziko vzniku adenokarcinomu (RR 0,86, 95 % CI 0,70–1,05) (International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer et al. 2006). Ačkoli neexistuje žádný dobře zavedený model genetického podkladu pro rakovinu děložního hrdla, populační studie prokázaly zvýšený výskyt této rakoviny v rodinách. V minulosti se takové rodinné seskupení přisuzovalo společné expozici prostředí. Pozdější údaje srovnávající vlastní a nevlastní sourozence však ukázaly, že dědičné rizikové faktory daleko převažují nad sdílenými složkami okolního prostředí. Například švédská studie na více než 9 000 sourozenců nebo nevlastních sourozenců s rakovinou nebo prekancerózou děložního hrdla přisuzuje 64 % případů genetice a pouze 36 % environmentálním vlivům (Hemminki a Chen 2006). V současné době probíhají studie zaměřené na identifikaci genetických změn, které mohou způsobovat, že některé pacientky mají zhoršenou šanci na eliminaci perzistující HPV-HR infekce a jsou tak ke vzniku karcinomu děložního hrdla náchylnější.

### 5.1.2 Patogeneze

Zásadní vliv na vznik neoplazie děložního hrdla má lidský papilomavirus (HPV) a jeho vysoce rizikové varianty (HPV-HR) lze detekovat u 99,5 % případů high-grade lézí, 96 % případů dlaždicobuněčných karcinomů, 92 % adenokarcinomů

in situ a 91 % adenokarcinomů hrdla děložního (Tachezy et al. 2011; Tjalma et al. 2013). Z více než 40 identifikovaných typů slizničních HPV je přibližně 15 typů onkogenních (tzv. high risk – z toho nejvíc rizikové 16, 18 a 45 a ostatní 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 82). Subtypy HPV 16 a 18 se vyskytují u více než 70 % všech karcinomů děložního hrdla. Vznik karcinomu probíhá ve čtyřech hlavních krocích: 1) onkogenní HPV infekce metaplastického epitelu v transformační zóně děložního hrdla (oblast přechodu mezi dlaždicovým epitelem ektocervixu a žlázovým epitelem endocervikálního kanálu); 2) persistence HPV infekce; 3) progresse klonu epitelálních buněk od perzistentní virové infekce k prekanceróze; 4) vznik karcinomu a jeho invaze přes bazální membránu. Zatímco infekce HPV v genitálním traktu je velice častá, rakovina děložního hrdla vzniká jen u malé části infikovaných pacientek. Odhaduje se, že 75–80 % sexuálně aktivních dospělých se setká s HPV-HR genitálního traktu před dosažením 50 let (Manhart et al. 2006). Většina HPV-HR infekcí je přechodná a samotný virus nestačí k vyvolání neoplazie. Pokud infekce HPV-HR přetrvává, trvá doba od počáteční infekce ke vzniku cervikální intraepiteliální neoplazie vysokého stupně a nakonec invazivního karcinomu v průměru 15 let, i když byl zaznamenán i rychlejší průběh (Society of Gynecologic Oncologists Education Resource Panel Writing group et al. 2006). Dle našich zkušeností je v současnosti v ČR nejvyšší peak incidence HPV-HR infekce mezi 19 až 22 lety, průměrný věk pacientek při ošetření HG léze je 30 let, mikrokarcinomy se objevují v průměru kolem 44. roku, karcinomy I. stádia kolem 46. roku a karcinomy II. stádia kolem 56. roku života. Z uvedených dat vyplývá, že přechod od infekce ke vzniku karcinomu trvá desítky let, ovšem existují i karcinomy, které vznikají výrazně rychleji.

### 5.1.3 Klasifikace

Hlavní podtypy karcinomů děložního hrdla zahrnují dlaždicobuněčný karcinom, adenokarcinom a jiné epitelové nádory. Poslední aktualizace mezinárodní WHO patologické klasifikace proběhla v roce 2020 a zohledňuje již zmiňovaný fakt, že téměř všechny dlaždicobuněčné karcinomy a převážná část adenokarcinomů vzniká na podkladě infekce HPV-HR. V rámci této aktualizace proto došlo k rozdělení jednotlivých histologických subtypů do dvou skupin, a to nádory



asociované s HPV a nádory, které s HPV nesouvisí. Dále byly z klasifikace karcinomů hrdla děložního vyjmuty neuroendokrinní nádory, které nyní mají vlastní klasifikační skupinu s cílem sjednotit terminologii pro výskyt těchto nádorů ve všech orgánových systémech. Dlaždicobuněčný karcinom je převažující histologickou variantou (> 70 %). Makroskopicky je nádor často exofytický, ale může růst uvnitř endocervikálního kanálu endofytickým způsobem. Adenokarcinomy jsou zastoupeny v přibližně 25 % (Adegoke et al. 2012) a jejich procentuální podíl v posledních desetiletích stoupl, částečně v důsledku efektu screeningových programů při odhalování dlaždicobuněčných prekursorů, což vedlo ke zjevnému snížení výskytu dlaždicobuněčného karcinomu. Další důvod vzestupu výskytu adenokarcinomu hlavně v mladší populaci je zvýšená expozice estrogenům, jak endogenním (obezita), tak exogenním (hormonální antikoncepce) (Castellsagué et al. 2006). Přehled hlavních histologických typů karcinomů děložního hrdla je uveden v tabulce 9.

**Tabulka 9** – Hlavní histologické typy karcinomu děložního hrdla  
(WHO Classification of Tumours Editorial Board 2020)

Skupina	Histologický typ	M kód
Dlaždicobuněčné karcinomy	Dlaždicobuněčný karcinom, HPV asociovaný	8085/3
	Dlaždicobuněčný karcinom, HPV neasociovaný	8484/2
	Dlaždicobuněčný karcinom, NOS	8070/3
Adenokarcinomy	Adenokarcinom NOS	8140/3
	Adenokarcinom, HPV asociovaný	8483/3
	Adenokarcinom, HPV neasociovaný, gastrický	8482/3
	Adenokarcinom, HPV neasociovaný, světlbuněčný	8310/3
	Adenokarcinom, HPV neasociovaný, mezonefrický	9110/3
	Adenokarcinom, HPV neasociovaný, NOS	8484/3
	Endometroidní adenokarcinom NOS	8380/3
Jiné epitelové nádory	Karcinosarkom NOS	8980/3
	Adenoskvamózní karcinom	8560/3
	Mukoepidermoidní karcinom	8430/3
	Adenoidní bazocelulární karcinom	8098/3
	Nediferencovaný karcinom	8020/3
Smíšené epitelové a mezenchymální nádory	Adenosarkom	8933/3
Nádory z germinálních buněk	Nádor z germinálních buněk NOS	9064/3
	Nádor endodermálního sinu	9071/3
	Nádor ze žlutkového váčku NOS	9071/3
	Choriokarcinom NOS	9100/3

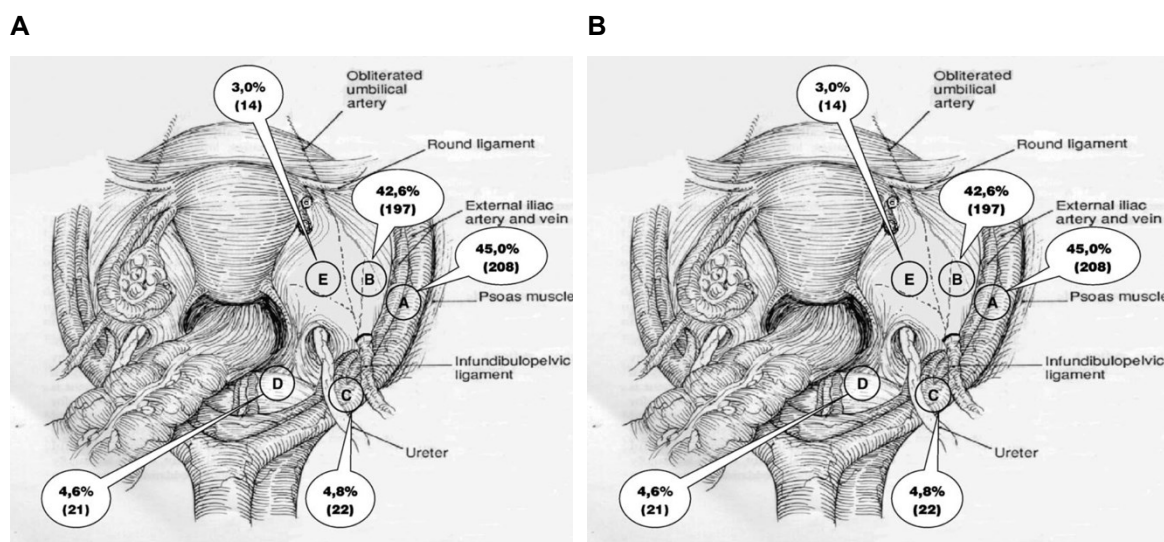
#### 5.1.4 Diagnostika

Klinický obraz karcinomu hrdla děložního je charakterizován postkoitálním nebo abnormálním vaginálním krvácením, vzácně s nepříjemně páchnoucím vaginálním výtokem (Stapley a Hamilton 2011; Lim et al. 2014). V časných stádiích je však běžně asymptomatický a diagnostikován při screeningu nebo pánevním vyšetření z jiných důvodů. Standardní metodou pro diagnostiku karcinomu hrdla děložního je histopatologické vyšetření tkáně získané z cervikální biopsie, a to buď metodou punch biopsie, konizace nebo endocervikální kyretáže v případě endocervikálních lézí. K tomu vede klinické vyšetření, cytologie a kolposkopie. Pokud je při klinickém vyšetření v zrcadlech léze jasně viditelná nebo v případě přítomnosti nepravidelného, indurovaného či nerovného děložního čípku, musí být pro stanovení diagnózy provedena přímá „punch“ biopsie. V této situaci se konizace nedoporučuje a postačí samotná biopsie. Kromě toho je také nutné provést expertní ultrazvukové vyšetření (ještě před odebráním biopsie, aby nedošlo k ovlivnění UZ vyšetření artefakty) a rektovaginální palpační vyšetření. Pokud mají pacientky abnormální cytologii a/nebo pozitivní výsledek HPV-HR testace a jsou bez viditelné léze na děložním čípku, což představuje většinu diagnóz v časném stadiu, měly by podstoupit expertní kolposkopii a punch biopsii z podezřelých oblastí. Při kolposkopickém vyšetření bývají patrné známky nádorové invaze (např. atypické cévy, nekrózy či eroze) a tyto slouží jako vodítko pro cílenou biopsii. Kromě kolposkopie je také v některých případech vhodné provedení endocervikální kyretáže, i když až v 75 % případů může vést k falešně negativním výsledkům, proto negativní výsledek hned nevylučuje možnost karcinomu (Suzuki et al. 2017). U pacientek, v případě kterých není možné vyloučit nebo odhadnout možnost stromální invaze pomocí expertní kolposkopie či přímé biopsie, u pacientek s intraepiteliální high-grade lézí nebo v případě neshod mezi diagnostickými metodami je indikována konizace, která umožňuje zhodnotit histologický typ, hloubku stromální invaze, šíření nádoru a přítomnost či nepřítomnost lymfangioinvaze (LVSI).

### 5.1.5 Staging

U pacientek s karcinomem hrdla děložního by měl být staging proveden v souladu s patologickou klasifikací TNM a klinickou klasifikací FIGO (Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví). Historicky se staging zhoubných nádorů děložního hrdla prováděl klinicky, ale nyní je jeho nezbytnou součástí také chirurgický a radiologický staging poskytující důležité informace, které mohou ovlivnit průběh a efekt terapie. Stádium nádoru se určuje v době primární diagnózy a nemění se, ani při recidivě. Tato konvence platí i pro ostatní gynekologické nádory. Přesné stanovení stadia karcinomu děložního hrdla před léčbou je velmi důležité, protože se od něho odvíjí následná terapie (tj. radikalita chirurgického řešení, chemoradioterapie) a prognóza. Základními prognostickými faktory karcinomu děložního hrdla jsou stádium dle TNM a FIGO klasifikace, včetně maximální velikosti nádoru a podrobného popisu extracervikálního šíření nádoru a postižení uzlin (počet, velikost, umístění), histologický typ nádor, hloubka stromální invaze do děložního hrdla a minimální tloušťka nezasazeného cervikálního stromatu, přítomnost nebo absence postižení lymfovaskulárního prostoru (tzv. lymfangioinvaze, LVSI) a přítomnost nebo absence vzdálených metastáz (Cibula et al. 2018). Karcinom děložního hrdla se může šířit přímo nebo lymfatickým či hematogenním šířením. Přímé šíření může zasáhnout děložní tělo, pochvu, parametrium, peritoneální dutinu, močový měchýř nebo konečník. Postižení vaječníků přímým šířením je vzácné. Nejčastějšími místy hematogenního šíření jsou plíce, játra a kosti, méně často střeva, nadledviny, slezina a mozek. Historicky bylo za nejčastější místo uzlinových metastáz u pacientek s karcinomem děložního hrdla považována tzv. Bayerova uzlina v mediálním parametriu. Předpokládalo se také, že lymfatické šíření postupuje uspořádaně od lymfatických uzlin u boční stěny pánve ke společným ilickým a poté k paraaortální skupině. Recentní studie, včetně studií využívajících techniku mapování sentinelové uzliny, však zdůrazňují, že kterákoli ze skupin pánevních lymfatických uzlin, a dokonce i presakrální (či dolní paraaortální) lymfatické uzliny, mohou obsahovat první drenážní lymfatickou uzlinu (sentinel) a mohou tak být prvním místem uzlinových metastáz (Levenback et al. 2002). To dokládá i studie z našeho pracoviště na 183 ženách s časným stádiem hrdla děložního, kde byla sentinelová uzlina peroperačně detekována kombinací patentové modři

a radiokoloidu  $^{99m}\text{Tc}$ Technecia. Distribuce negativních sentinelových uzlin byla následující: 45,0 % externí ilická arterie a vena, 42,6 % supraobturátorová oblast, 4,8 % bifurkace a společná ilická arterie a vena, 4,6 % presakrální oblast a 3 % mediální část laterálního parametria (obrázek 10a). Distribuce pozitivních sentinelových uzlin byla podobná (obrázek 10b) (Rob et al. 2005).



**Obrázek 10** – Distribuce sentinelových uzlin (A – negativních, B – pozitivních)  
(převzato z Rob et al. 2005)

Pokud je sentinelová uzlina negativní, tak je riziko postižení parametrií velice nízké, díky čemu lze minimalizovat radikalitu chirurgických zákroků u časných stádií karcinomů hrdla děložního (Strnad et al. 2008). Riziko metastáz v pánevních lymfatických uzlinách se zvyšuje s rostoucí hloubkou invaze. Ta je v případě stádia IA1 2,1 % a stádia IA2 3,9 % (Wenzel et al. 2020). Lepším prediktorem postižení uzlin je však pravděpodobně přítomnost LVSI. V retrospektivní studii zahrnující 170 pacientek s karcinomem děložního hrdla a hloubkou invaze  $\leq 5$  mm bylo metastatické onemocnění lymfatických uzlin přítomno u více pacientek s LVSI oproti pacientkám bez LVSI (4/43 pacientek [9,3 %] oproti 2/117 pacientkám [1,7 %]) (Wenzel et al. 2020). Velikost nádoru je také silným prediktorem metastatického postižení lymfatických uzlin. V jedné retrospektivní studii zahrnující více než 1 400 pacientek s karcinomem děložního hrdla bylo riziko postižení uzlin u pacientek s nádory o velikosti  $\leq 2$  cm, 2–4 cm a  $\geq 4$  cm 6 %, 18,4 % a 36,4 %

(Park et al. 2011). S rostoucím rozsahem lokálního onemocnění se také zvyšuje riziko postižení paraaortálních uzlin. V jedné studii bylo patologicky potvrzené postižení paraaortálních uzlin po chirurgickém stagingu následující: stádium IB3 – 21 %, stádium IIA – 22 %, stádium IIB – 16 %, stádium IIIA – 13 %, stádium IIIB – 35 % (Leblanc et al. 2007).

V roce 2018 Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví (FIGO) rozšířila seznam vyšetření a postupů, které lze použít při určování stádia, o zobrazovací a patologické nálezy, pokud jsou k dispozici. Kromě toho se změnila i definice stádia; posunuly se kategorie velikosti nádoru a nově jsou zahrnuty i metastázy v lymfatických uzlinách (tabulka 10).

**Tabulka 10 – Staging karcinomu děložního hrdla (Berek et al. 2019)**

TNM 2010	FIGO 2009	FIGO 2018	
TX			primární nádor se nedá hodnotit
T0	nehodnoceno	nehodnoceno	bez známek primárního nádoru
Tis	nehodnoceno	nehodnoceno	karcinom in situ (preinvasivní karcinom)
T1	I	I	nádor je omezen na hrdlo nebo dělohu (šíření do těla děložního staging neovlivní)
T1a	IA	IA	invasivní karcinom diagnostikovaný pouze mikroskopicky
T1a1	IA1	IA1	stromální invaze do hloubky < 3,0 mm ( <b>ruší se hranice horizontálního šíření ≤ 7,0 mm</b> )
T1a2	IA2	IA2	stromální invaze ≥ 3,0 mm až < 5,0 mm ( <b>ruší se hranice horizontálního šíření ≤ 7,0 mm</b> )
T1b	IB	IB	klinicky zjevná léze nebo mikroskopická léze se stromální invazí ≥ 5,0 mm
T1b1	IB1	<b>IB1</b>	<b>léze v největším rozměru &lt; 2,0 cm</b>
		<b>IB2</b>	klinicky zjevná léze v největším rozměru ≥ 2,0 až < 4,0 cm
T1b2	IB2	<b>IB3</b>	klinicky zjevná léze v největším rozměru ≥ 4,0 cm
T2	II	II	nádor se šíří mimo dělohu bez šíření k pánevní stěně či do dolní třetiny pochvy
T2a	IIA	IIA	bez invaze do parametrií
T2a1	IIA1	IIA1	klinicky zjevná léze v největším rozměru < 4,0 cm
T2a2	IIA2	IIA2	klinicky zjevná léze v největším rozměru ≥ 4,0 cm
T2b	IIB	IIB	s invazí do parametrií bez šíření k pánevní stěně
T3	III	III	nádor se šíří k pánevní stěně a/nebo postihuje dolní třetinu pochvy a/nebo způsobuje hydronefrózu či afunkci ledviny a/nebo postižení pánevních lymfatických uzlin <b>a/nebo postižení paraaortálních lymfatických uzlin</b>
T3a	IIIA	IIIA	nádor postihuje dolní třetinu pochvy bez šíření k pánevní stěně

T3b	IIIB	IIIB	nádor se šíří k pánevní stěně a/nebo způsobuje hydronefrózu či afunkci ledviny
N1		IIIC1	postižení pouze pánevních lymfatických uzlin
M1	IVB	IIIC2	<b>postižení paraaortálních lymfatických uzlin</b>
T4	IVA	IVA	nádor postihuje sliznici močového měchýře nebo rekta a/nebo se šíří mimo malou pánev (Bulózní edém není dostatečným kritériem pro stadium IVA. Léze by měla být biopticky ověřena.)
M1	IVB	IVB	vzdálené metastázy (včetně peritonálního šíření, metastáz do mediastinálních, supraklavikulárních uzlin, kostí, plic, jater)
Změny klasifikace FIGO 2018 oproti FIGO 2019 jsou zvýrazněné tučně			

Zásadní změny v revidovaném systému stagingu FIGO 2018 jsou následující: (a) všechny ženy s mikroskopicky zjištěným nádorem s hloubkou invaze  $\leq 5$  mm jsou zařazeny do skupiny stadia IA bez ohledu na horizontální velikost nádoru; (b) ve stadiu IB jsou makroskopicky viditelné nádory s hloubkou invaze  $\leq 5$  mm a nádory s hloubkou invaze  $> 5$  mm rozděleny do tří dílčích stadií podle největšího rozměru velikosti nádoru:  $\leq 20$  mm (IB1);  $> 20$  a  $\leq 40$  mm (IB2); a  $> 40$  mm (IB3); c) postižení lymfatických uzlin (makro a mikrometastázy) v histopatologickém rozboru (s označením p) nebo při zobrazovacích vyšetřeních (s označením r) zvyšuje stádium pacientek na nové stádium IIIC; a d) nálezy na zobrazovacích vyšetřeních a v definitivním histopatologickém vyšetření jsou zahrnuty do finálního stagingu. Účelem revize bylo zlepšit staging s lepší diferenciací prognostických výsledků (Berek et al. 2019). Tato revize má však několik sporných částí. Například při této změně paradigmatu, která jako mezní hodnotu pro stádium IA zahrnuje pouze hloubku invaze, bylo u části žen s relativně velkou mikroskopickou horizontální šířkou jejich stádium sníženo. Nabízí se otázka, jaký management u těchto žen volit, protože zatím existuje jenom málo dat. Lepší poznání by měly přinést výsledky probíhajících prospektivních mezinárodních studií uplatňujících konzervativní chirurgický management u žen s nízkým rizikem metastáz, jako je absence lymfangioinvaze (LVSI), hloubka invaze  $\leq 10$  mm a velikost nádoru  $\leq 20$  mm (SHAPE, GOG-278 a ConCerv). Dopad revize FIGO stagingu posuzovalo několik retrospektivních studií. V rámci nizozemské retrospektivní kohortové studie bylo posouzeno 2 264 pacientek ve stadiu IA1, IA2 a IB1 dle FIGO 2009. U 48 % pacientek došlo ke změně stadia (u 22 % snížení stadia, u 26 % zvýšení). Údaje o přežití pacientek se sníženým stadiem onemocnění z IB na IA1/2 byly srovnatelné s FIGO 2009 IA1/2 a lepší než u pacientek, které zůstaly ve stadiu IB1. Rizikovými

faktory pro vznik metastáz v lymfatických uzlinách byly LVSI, hloubka invaze a parametriální invaze. LVSI, grade a věk byly spojeny s parametriální invazí (Ten Eikelder et al. 2022). Dánska studie posuzovala změny FIGO stagingu s ohledem na možnou predikci rizika nodálních metastáz v rámci retrospektivní studie na 245 pacientkách. K migraci stádia došlo v 54,7 % (134/245) z důvodu velikosti nádoru či hloubky invaze (71,6 %, 96/134) a nodálních metastáz (28,4 %, 38/134). V případě žen, u kterých bylo stádium sníženo na IA, nebylo prokázáno metastatické postižení uzlin. Zdá se tedy, že pozornost věnovaná hloubce invaze spíše než horizontálnímu rozměru správně odráží riziko uzlinových metastáz (Sponholtz et al. 2021). Na základě těchto zjištění lze říci, že stagingový systém FIGO 2018 přesně odráží prognózu u časných stadií karcinomu děložního hrdla, a je proto vhodnější než stagingový systém FIGO 2009. Nabízí se diskuse, zda-li by zakomponování LVSI do stagingu mohlo přesnost ještě dále zlepšit. Při volbě terapeutického postupu na našem pracovišti zohledňujeme kromě velikosti tumoru a hloubky invaze také další faktor, a to míru infiltrace stromatu hrdla děložního, abychom jsme zajistili dostatečné zdravé okraje chirurgické resekce a předešly nutnosti multimodální terapie.

*Stagingový vyšetřovací postup.* Standardní stagingový postup pro stanovení stadia karcinomu děložního hrdla před stanovením terapeutického postupu zahrnuje v našich podmínkách následující vyšetření: gynekologické vyšetření (vyšetření v zrcadlech, kolposkopii, bimanuální palpační vyšetření a rektovaginální vyšetření), cervikální biopsii (cílená biopsie pod kolposkopickou kontrolou nebo biopsie bez kolposkopie v případě jasně viditelné léze, endocervikální kyretáž, konizace), zobrazovací vyšetření (ultrazvuk, MRI, PET-CT) a v případě potřeby i endoskopické vyšetření (cystoskopie, rektoskopie), které však lze v současnosti plně nahradit zobrazovacími metodami.

*Zobrazovací metody.* Volba zobrazovací metody závisí na možnostech pracoviště a stádiu onemocnění. U všech pacientek by mělo být provedeno expertní ultrasonografické vyšetření (transvaginální a abdominální, případně i transrektální), které je ve srovnání s ostatními zobrazovacími metodami lépe dostupné, rychlé, levné, minimálně zatěžující a pacientka nevyžaduje žádnou přípravu. Přesnost

tohoto vyšetření ve srovnání s MRI byla prokázána v několika prospektivních studiích (Epstein et al. 2013; Fischerova et al. 2008). Na našem pracovišti kromě ultrazvuku provádíme díky dobré dostupnosti standardně i vyšetření pomocí MRI, které dokáže obdobně posoudit velikost tumoru, přítomnost invaze do parametrií či okolních orgánů (močový měchýř, rektum) nebo pánevní stěny. V jedné metaanalýze 115 studií zahrnujících téměř 14 000 pacientek s nově diagnostikovaným karcinomem děložního hrdla byly souhrnné odhady senzitivity a specifity MRI pánve a ultrazvuku srovnatelné a lepší než dříve prováděné CT vyšetření (Woo et al. 2020). U pacientek s pokročilým onemocněním (stádia IIB až IVA), u nichž je plánována primární chemoradioterapie, se před zahájením léčby stává v současnosti standardem vyšetření FDG PET/CT (případně CT při nedostupnosti PET) ke zhodnocení rozsahu onemocnění se zaměřením na metastázy v lymfatických uzlinách, které poskytuje informace pro návrh ozařovacích polí. Lepší výsledky FDG PET-CT v porovnání s ostatními zobrazovacími metodami dokládá metaanalýza 72 studií zahrnující 5 042 žen s karcinomem děložního hrdla, která zjistila následující senzitivitu a specifitu pro detekci metastáz v lymfatických uzlinách: PET (senzitivita 75 % a specifita 98 %), MRI (56 % a 93 %) a CT (58 % a 92 %) (Selman et al. 2008). V rámci stagingu se také hodnotí možné postižení horních močových cest, protože šíření nádoru do močového měchýře a k ureteru může vést k hydronefróze až selhání ledviny. Toto vyšetření lze snadno a rychle provést pomocí ultrazvuku, při dostupnosti dalších zobrazovacích metod také pomocí CT nebo MRI.

*Detekce lymfatických uzlin.* Postižení lymfatických uzlin je nejdůležitějším prognostickým faktorem u karcinomu hrdla děložního a zásadně ovlivňuje management pacientek. V rámci stagingu lze případné postižení lymfatických uzlin stanovit pomocí zobrazovacích vyšetření, avšak zde narážíme na rozlišovací schopnost jednotlivých zobrazovacích metod (nové informace o účinnosti jednotlivých metod a jejich porovnávání aktuálně zkoumá studie CANNES). Žádné z těchto vyšetření zatím nedokáže přesně posoudit případné mikroskopické postižení uzlin. Proto u pacientek s časným stádiem karcinomu hrdla děložního je nutné posoudit stav lymfatických uzlin v rámci chirurgického stagingu. Ve stagingovém systému FIGO mění pozitivita lymfatických uzlin stádium onemocnění a výsledky chirurgicko-



patologického vyšetření ovlivňují plánování léčby. Riziko metastáz do lymfatických uzlin u dlaždicobuněčného karcinomu děložního hrdla ve stadiu IA1 je tak malé (1 % nebo méně), že se lymfadenektomie neprovádí, pokud se nezjistí lymfovaskulární invaze (LVSI), která je v tomto časném stadiu rovněž vzácná. To platí jak pro dlaždicobuněčný karcinom, tak pro adenokarcinom (Rob et al. 2010). U onemocnění ve stadiu IA2 až IIA1 je riziko metastáz v lymfatických uzlinách vyšší a u těchto pacientek se obvykle provádí pánevní lymfadenektomie nebo biopsie sentinelové uzliny (SLNB). Ve snaze snížit počet pacientek podstupujících kompletní lymfadenektomii, a tím snížit počet komplikací tohoto výkonu a následné morbiditu, bylo zavedeno mapování lymfatických uzlin a biopsie sentinelové uzliny (SLN) jako standard u více solidních nádorů (Krag et al. 1998; Rob et al. 2005; Morton et al. 2005; Strnad et al. 2008; Levenback et al. 2012). První zprávy o použití této techniky u pacientek s časným stadiem karcinomu děložního hrdla pocházejí z 90. let 20. století (Echt et al. 1999). Na našem pracovišti vznikly dvě průkopnické práce zabývající se implementací detekce sentinelové uzliny u karcinomů hrdla děložního do klinické praxe (Rob et al. 2005; Strnad et al. 2008). Od té doby bylo mapování lymfatických uzlin a biopsie SLN u pacientek s karcinomem děložního hrdla hodnoceno v multicentrických prospektivních studiích, které souhrnně ukázaly, že u vhodně vybraných kandidátek může být senzitivita > 99 % (Tax et al. 2015). V metaanalýze více než 3 900 pacientek ze 44 studií byla senzitivita SLNB pro identifikaci uzlinových metastáz 81 %; senzitivita se však zvýšila na 99 % (95 % CI 98–100 %) s negativní prediktivní hodnotou 97–100 %, pokud analýza zahrnovala pouze pacientky s nádory o velikosti < 4 cm, negativním předoperačním zobrazovacím vyšetřením a u nichž byly peroperačně detekovány bilaterální SLN pomocí ultrastagingu provedeného na vzorcích sentinelové uzliny (Tax et al. 2015). V jedné studii zahrnuté do metaanalýzy byly u dvou pacientek zjištěny falešně negativní nálezy, přičemž u jedné z nich byla pozitivní uzlina nalezena na straně pánve, kde se sentinelová uzlina nezobrazila; to zdůrazňuje význam kompletní lymfadenektomie, pokud se při mapování nepodaří sentinelovou uzlinu na jedné straně detekovat (Salvo et al. 2017). Obvyklá technika zahrnuje použití modrého barviva (patent blau) s radiokoloidem technecia 99 nebo bez něj, ale lze použít i indocyaninovou zeleň, pokud je k dispozici kamera pro detekci v blízké infračervené oblasti (Zapardiel et al. 2021). Nejdůležitějším aspektem mapování

SLN je načasování a technika injekce barviva a radioizotopu do děložního hrdla. Na našem pracovišti již od roku 2002 používáme 20 Mbq  $^{99m}\text{Tc}$  nanokoloid Sentiscint o průměru 100–600 nm a aplikujeme ho do čtyř kvadrantů hrdla děložního v rámci ultra krátkého protokolu přímo na operačním sále 10–15 min před samotnou peroperační detekcí SLN. Na jiných pracovištích se také používá aplikace metodou dvou kvadrantů (u č. 3 a 9) a delší časové protokoly (2–3 hodiny nebo dvoudenní protokoly s lymfoscintigrafií), ovšem je nutno pamatovat na to, že poločas rozpadu tohoto radiokoloidu je pouhých 6 hodin.

*Nádorové markery.* Využití nádorových markerů pro sledování léčby nebo detekci recidivy u rakoviny děložního hrdla je nadále předmětem výzkumu. Byla zkoumána řada sérových markerů z hlediska jejich užitečnosti při hodnocení prognózy, sledování odpovědi na léčbu a odhalování recidivy; žádný z nich však zatím nebyl adoptován. Nejčastěji se používají sérový antigen spinocelulárního karcinomu (SCC), tkáňový polypeptidový antigen, karcinoembryonální antigen (CEA), nádorový antigen 125 (CA 125) a CYFRA 21-2. Mnohé z těchto markerů jsou zvýšené u významné části patientek s pokročilejším stádiem onemocnění a korelují s jeho aktivitou. Příkladně některé data naznačují, že zvýšené předoperační sérové hladiny antigenu SCC mohou být užitečným prediktorem potřeby pooperační radioterapie (která je obvykle vyhrazena pro pozitivní nebo těsné resekcční okraje, pozitivní lymfatické uzliny, mikroskopické postižení parametrií nebo velké nádory s hlubokou stromální invazí děložního hrdla a lymfangioinvazí) u patientek, které podstoupí operaci ve stadiu IB/IIA. To bylo ilustrováno v kohortové studii 337 žen s chirurgicky léčeným karcinomem děložního hrdla ve stadiu IB/IIA (Reesink-Peters et al. 2005). Ve srovnání s ženami s normální hladinou markerů před operací byly zvýšené hladiny SCC antigenu ( $> 1,9$  ng/ml) spojeny s významně vyšší pravděpodobností nutnosti pooperační radioterapie jak u stadia IB1 (57 % oproti 16 %), tak u onemocnění IB2/IIA (74 % oproti 29 %). Potenciální klinická užitečnost tohoto zjištění spočívá ve schopnosti identifikovat předoperačně většinu žen, které by pravděpodobně vyžadovaly trimodální léčbu (tj. operaci a chemoradioterapii), aby u nich bylo možné zvážit primární chemoradioterapii namísto operace. Nevýhodou je, že 43 % žen určených k primární chemoradioterapii mohlo být

léčeno pouze chirurgicky a vyhnuly by se tak dlouhodobé morbiditě způsobené radioterapií.

### 5.1.6 Prognóza

Hlavními prognostickými faktory ovlivňujícími přežití pacientek s dlaždicobuněčným karcinomem děložního hrdla jsou stádium, postižení uzlin, velikost nádoru, hloubka stromální invaze a přítomnost lymfovaskulární invaze (LVSI). V ČR se uvádí pětileté přežití v prvním stadiu 99 %, ve stadiu IB1 více než 90 % a u objemnějších nádorů a nádorů s postižením lymfatických uzlin doba přežití klesá. Ve stadiu IIB je pětileté přežití 65–80 %, ve stadiu III jen 35–45 % a ve stadiu IV jenom 5 % (www.svod.cz). Z uvedených dat vyplývá, že nejdůležitějším prognostickým faktorem je stádium onemocnění, následované stavem lymfatických uzlin. Po radikální hysterektomii a lymfadenektomii mají pacientky s onemocněním ve stadiu IB1 a IB2 pětiletou dobu přežití 91,6 %, resp. 83,3 % ve srovnání s 60,8 % u pacientek s postižením pánevních uzlin (Wright et al. 2019). Horší výsledky mají pacientky s postižením paraaortálních uzlin (pětileté přežití 37,5 %). U pacientek, které podstoupily chirurgický staging nebo lymfadenektomii, ovlivňuje prognózu také počet zasažených lymfatických uzlin. Prognostický význam mikrometastáz a izolovaných nádorových buněk v pánevních uzlinách u pacientek s časným stadiem onemocnění je nejasný. Význam LVSI jako nezávislého rizikového faktoru je kontroverzní. Přehled literatury uvádí, že pouze 3 z 25 studií zjistily, že LVSI je nezávislým rizikovým faktorem ovlivňujícím přežití u pacientek s časným stadiem karcinomu děložního hrdla, a dospěly k závěru, že prognostický význam LVSI je sporný (Creasman a Kohler 2004). HPV-HR asociované karcinomy mají lepší prognózu než HPV-HR negativní karcinomy. V recentní prospektivní studii zahrnující 2 845 pacientek s invazivním karcinomem děložního hrdla (z toho 90 % mělo HPV-HR pozitivní onemocnění) byl HPV-HR pozitivní karcinom ve srovnání s HPV-HR negativním karcinomem spojen s relativním snížením mortality o 43 % (HR 0,57, 95 % CI 0,48–0,69) (Lei et al. 2022).

## 5.1.7 Terapie

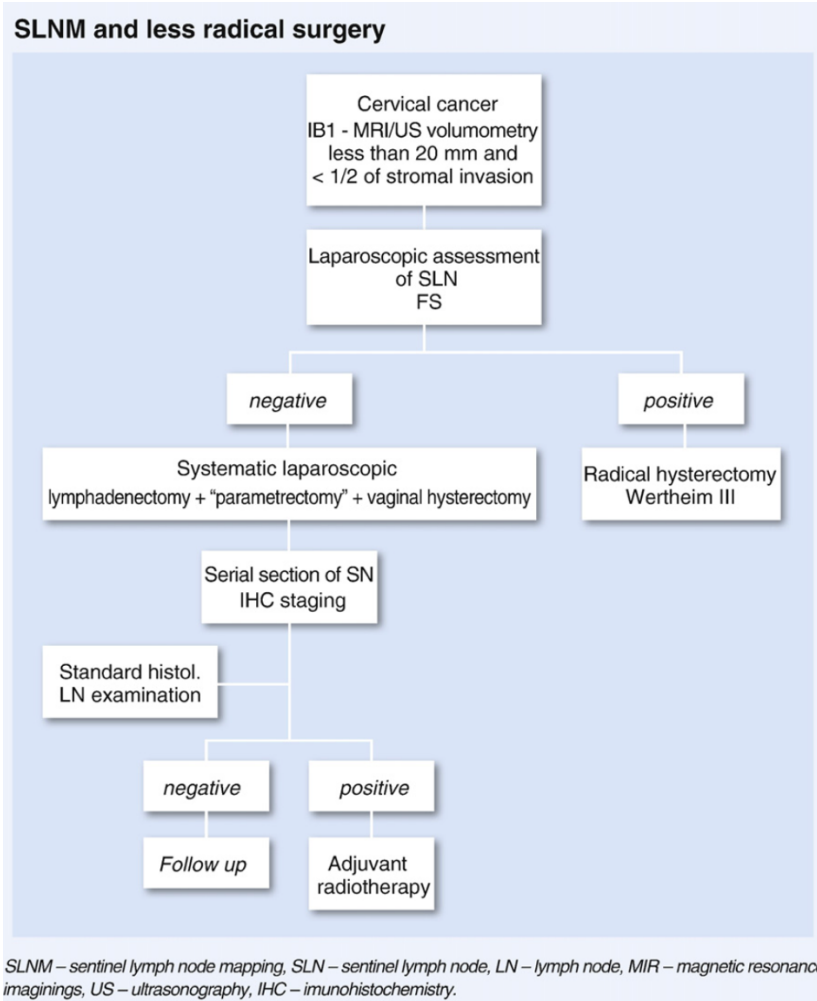
Poslední doporučení mezinárodních společností onkologynekologů, radiačních onkologů a patologů (ESGO/ESTRO/ESP) pro diagnosticko-terapeutický management karcinomů děložního hrdla (Cibula et al. 2018) byly publikovány v roce 2018 a ještě nezohledňují změnu FIGO klasifikace, která byla přijata po jejich vydání. Aktuálně probíhá revize těchto postupů, která by měla být publikována v prvním čtvrtletí roku 2023. Na našem pracovišti se řídíme vlastními dlouhodobě zavedenými a validovanými individualizovanými protokoly, kterých přehled je uveden v této sekci.

### 5.1.7.1 Management časného stádia onemocnění

Časné stádium karcinomu hrdla děložního je definováno ohraničením zhoubného nádoru na cervix a dělohu. Mezi primární možnosti léčby pacientek v tomto stádiu patří chirurgické řešení ve smyslu hysterektomie (extrafasciální, modifikovaná radikální, radikální s detekcí SLN), fertilitu zachovávající operace (konizace, trachelektomie s detekcí SLN), případně v určitých omezených případech primární radioterapie s chemoterapií nebo bez ní. Volba terapie závisí na faktorech nádoru a pacientky. Aktualizovaná klasifikace FIGO zařazuje časná stadia do skupin IA, IB1 a IB2. Stádium IA je invazivní karcinom, který lze diagnostikovat pouze mikroskopicky, s maximální hloubkou invaze < 5 mm. Dělí se do následujících kategorií: IA1 – naměřená hloubka stromální invaze  $\leq 3$  mm; IA2 – naměřená hloubka stromální invaze > 3 mm a  $\leq 5$  mm. Stádium IB se dělí na IB1 – invazivní karcinom s hloubkou stromální invaze > 5 mm a  $\leq 2$  cm v největším rozměru a IB2 – invazivní karcinom > 2 cm a  $\leq 4$  cm v největším rozměru. Management pacientek s onemocněním v časném stádiu by měl být individuální v závislosti na věku, přání zachování fertility a přítomnosti či absence LVSI. Problematika fertilitu zachovávajících postupů je diskutována podrobně v samostatné kapitole (5.1.7.3 Fertilitu zachovávající terapie).

U pacientek s onemocněním ve stádiu IA1 bez LVSI je adekvátní léčbou konizace nebo extrafasciální hysterektomie. U vyšších stádií a při LVSI pozitivitě byly ve

snaze snížit radikalitu operačních zákroků a od toho se odvíjející pooperační morbiditu zavedeny na našem pracovišti terapeutické protokoly LAP1 (fertilitu šetřící), LAP2 (fertilitu nezachovávající) a LAP3 (fertilitu šetřící protokol po NAC). Dříve byla u stádií IA2 a IB1 (FIGO 2008) standardní chirurgickou léčbou radikální hysterektomie a pánevní lymfadenektomie v různých modifikacích. Rozsáhlá lymfadenektomie a parametrektomie jsou však hlavní příčinou pooperačních komplikací. U většiny pacientek s časným stadiem onemocnění však nejsou přítomny metastázy v lymfatických uzlinách a postižení parametrií je vzácné. Poměrně velké množství retrospektivních studií ukazuje, že výskyt postižení parametrií je velmi nízký v podskupině pacientek s nádorem o průměru menším než 2 cm, invazí menší než 10 mm a negativními lymfatickými uzlinami. V jedné přehledové studii bylo zjištěno postižení parametrií jenom u 0,6 % (5 z 799) pacientek s patologickými charakteristikami nízkého rizika (Stegeman et al. 2007). Stejně výsledky prokázala i prospektivní studie našeho pracoviště (Strnad et al. 2008). Na základě těchto zjištění jsme v rámci našich léčebných protokolů schopni bezpečně minimalizovat radikalitu operační léčby, využít koncept sentinelové uzliny a nahradit parametrektomií tzv. „selektivní“ parametrektomií, při které extirpujeme aferentní lymfatické kanály v parametriu vedoucí k sentinelové uzlině. Pacientkám s karcinomem hrdla děložního ve stádiu IA1 LVSI+, IA2 LVSI± a IB1 (s invazí do 10 mm a infiltrací méně než ½ stromatu) lze tedy nabídnout méně radikální výkon (LAP II protokol) dle schématu na obrázku 11 s preferencí laparoskopického řešení. U IA1 LVSI+ a IA2 výkon pouze se SLN, u IB1 včetně pánevní lymfadenektomie.



**Obrázek 11** – LAP II protokol (převzato z Pluta et al. 2009)

V případě stádií IB1 (s invazí více než 10 mm a infiltrací více než ½ stromatu) a stádií IB2 je standardem léčby radikální hysterektomie. U stádií IB2 však terapeutické řešení závisí od nádorové volumetrie. V případě nádorové infiltrace více než 2/3 cervikálního stromatu (tj. vzdálenost nádoru méně než 3 mm od pericervikální fascie) nabízíme pacientce řešení jako při stádiu IB3 (viz níže). Rozsah radikální hysterektomie dle Wertheima opět individualizujeme s ohledem na prognostické rizikové faktory zjištěné před operací a peroperačně (tabulka 11). Standardní terapií je radikální hysterektomie v rozsahu C1/C2 (dle výsledku peroperační biopsie sentinelové uzliny ozřejmené pomocí patentové modři a radiokoloidu <sup>99m</sup>Tc, případně indocyaninové zeleně) a pánevní lymfadenektomie. V případě nálezu pozitivní sentinelové uzliny volíme odlišný postup jako jiné školy, které preferují ukončení chirurgického zákroku a referování pacientky

k chemoradioterapii, a to z toho důvodu, že valná většina pacientek s tumory ve stádiu IB je mladší než 60 let. Preferujeme tedy dokončení radikální hysterektomie s rozšířením provedené lymfadenektomie o etáž výš než je úroveň, na které byla zjištěna pozitivní uzlina, a připojení adjuvantní teleterapie bez brachyterapie, která výrazně zhoršuje kvalitu života pacientky zejména s ohledem na pohlavní život. Pacientky jsou o tomto postupu důkladně předem informovány a podepisují informovaný souhlas, kde si můžou zvolit preferovaný způsob managementu. K hysterektomii také připojujeme standardně adnexektomii a u premenopauzálních žen poté zahajujeme estrogenní náhradní terapii, při které dosahujeme lepších výsledků než s ponecháním vaječníků.

**Tabulka 11 – Klasifikace radikální hysterektomie Querleu-Morrow**  
(převzato z Rob et al. 2010)

	Extent of resection	Ureter	Comment
A—minimum resection of paracervix	Paracervix is transected medial to ureter, but lateral to the cervix; uterosacral and vesicouterine ligaments are not transected at a distance from the uterus; vaginal resection—generally at a minimum, without removal of the paracolpos	Palpation or direct visualisation without freeing from bed	..
B—transection of paracervix at the ureter	Paracervix is transected at the level of the ureteral tunnel; partial resection of uterosacral and vesicouterine ligaments; no resection of caudal (deep) neural component of the paracervix (caudal to the deep uterine vein); vaginal resection—at least 10 mm of the vagina from the cervix or tumour	Unroofing and rolled laterally	The border between paracervical and iliac (parietal) lymph-nodes is the obturator nerve (the combination of paracervical and parietal lymph-node dissections is a comprehensive pelvic-node dissection, and can be equivalent to that of a type C1 resection)
B1	As described above		..
B2	As described above and with additional removal of the lateral lymph nodes		..
C—transection of paracervix at junction with internal iliac vascular system	Transection of the uterosacral ligaments at the rectum; transection of the vesicouterine ligaments at the bladder; resection 15–20 mm of the vagina from the tumour or cervix and corresponding paracolpos	Completely mobilised	..
C1	With autonomic nerve sparing/preservation		..
C2	Without autonomic nerve sparing/preservation		..
D—laterally extended resection			
D1	Resection of the paracervix at the pelvic side, with vessels arising from internal iliac system, exposing the roots of the sciatic nerve	Completely mobilised	..
D2	Resection of the paracervix at the pelvic side, with hypogastric vessels plus adjacent fascial or muscular structures (laterally extended endopelvic resection)		..

All types of radical hysterectomy are combined with lymph-node dissection: level 1—external and internal iliac level; level 2—level 1 plus common iliac and presacral; level 3—level 2 plus aortic infra-mesenteric; level 4—level 3 plus aortic infrarenal.

**Table: Classification of radical hysterectomy**

U stádií IB3 a již zmíněných stádií IB2 s infiltrací více než 2/3 stromatu volíme léčbu s ohledem na věk pacientky. Pacientky, které již nejsou sexuálně aktivní, referujeme k primární chemoradioterapii. Mladším pohlavně aktivním pacientkám nabízíme volbu neoadjuvantní chemoterapie s následným chirurgickým řešením. Tento postup vychází z naší prospektivní studie, která byla založena na poznání, že neoadjuvantní chemoterapie snižuje velikost tumoru a pozitivitu lymfatických uzlin a minimalizuje tak potřebu pooperační radioterapie či chemoradioterapie. Do studie

bylo v průběhu 10 let celkem zařazeno 144 žen (3 účast ve studii později odřekly), 111 (78,7 %) ve stádiu IB2 (FIGO 2009) a 30 (21,3 %) ve stádiu IB1 (FIGO 2009). Všechny ženy podstoupily 3 cykly NAC v intervalu 10 až 14 dní. Kombinace cisplatiny ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) a ifosfamidu ( $2 \text{ g/m}^2$ ; maximální celková dávka 3 g) byla použita ve 125 případech (88,7 %) dlaždicobuněčného karcinomu děložního hrdla a cisplatina ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) plus doxorubicin ( $35 \text{ mg/m}^2$ ) u 16 pacientek (11,3 %) s adenokarcinomy. 132 pacientek (93,6 %) s odpovědí nebo stabilním onemocněním podstoupilo radikální hysterektomii typu C. Díky NAC došlo u 80,8 % žen k zmenšení tumoru o více než 50 % a pozitivní uzliny byly zjištěny jenom v 16,7 % případů. Jenom 25 % pacientek vyžadovalo adjuvantní radioterapii. Pokud by absolvovaly operační léčbu bez NAC, tak by byla adjuvantní radioterapie indikována u všech z důvodu těsných okrajů. Pětileté přežití dosáhlo 80,6 % pacientek (Robova et al. 2010). Tyto výsledky jsou srovnatelné s výsledky u žen léčených primární radioterapií.

Pacientky, které nejsou vhodnými kandidátkami na operační řešení (zdravotní komorbidity a špatný „performance status“), se léčí formou primární chemoradioterapie.

*Volba operačního přístupu.* V posledních dekádách byl v gynekologické operativě postupný odklon od klasických laparotomických výkonů k minimálně invazivní chirurgii, která přináší četné výhody, například kratší dobu hospitalizace, menší krevní ztrátu, nižší počet krevních transfuzí, rychlejší zotavení a méně pooperačních komplikací. U karcinomů děložního hrdla se minimálně invazivní laparoskopické řešení používá od roku 1992, kdy byla popsána první laparoskopická radikální hysterektomie (Nezhat et al. 1992). To vše se však změnilo publikováním předběžných výsledků první mezinárodní prospektivní multicentrické randomizované kontrolované studie Laparoscopic Approach to Cervical Cancer Trial (LACC) (Ramirez et al. 2018), která cílila na verifikaci bezpečnosti minimální invazivní chirurgie u karcinomu hrdla děložního. Tato studie však překvapivě prokázala, že minimálně invazivní radikální hysterektomie je spojena s nižší mírou přežití pacientek bez známek onemocnění (DFS, z angl. disease free survival) a kratším celkovým přežitím (OS, z angl. overall survival) než abdominální radikální



hysterektomie. K podobným závěrům dospěla také retrospektivní epidemiologická studie založená na analýze databází National Cancer Database a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) (Melamed et al. 2018). Na základě těchto klinických důkazů byla otevřená operace doporučena v rámci doporučení NCCN Guidelines jako jediný standardní přístup pro radikální hysterektomii (Koh et al. 2019), stejné doporučení učinila i evropská společnost ESGO. I přes to, že studie LACC se prezentovala jako vysoce kvalitní, obsahovala několik úskalí. Kromě erudovaných onkogynekologických chirurgů se studie například účastnili také operatři, který neabsolvovali onkogynekologický výcvik, nebo chirurgové se všeobecným zaměřením. Do skupiny s minimálně invazivním řešením byly zahrnuty i „bulky“ nádory, u kterých bychom jednoznačně volili primární laparotomické řešení. Také nebyla ve všech případech objektivně vyhodnocena radikalita radikální hysterektomie, a to změřením délky odstraněné parametriální tkáně. Dále je zvláštní, že všechny popsané recidivy se vyskytly jenom ve 14 z 33 zúčastněných center. Často byla také popisovaná recidiva ve formě peritoneálních metastáz, co jsme na našem pracovišti nikdy nezaznamenali. Dle našeho názoru to může být způsobeno odkládáním odpreparované lymfatické tkáně do douglasovho prostoru a její extrakce až na konci operace. My odstraňujeme lymfatika z dutiny břišní okamžitě po odpreparování, čím předcházíme možnému metastatickému rozsevu z pozitivních uzlin na pánevní peritoneum. Za tvorbou peritoneálních metastáz může také stát používání kapnoperitonea a k rozsevu dochází při provedení kolpotomie. V našich podmínkách preferujeme u časných karcinomů laparoskopicky asistovanou vaginální hysterektomii, v rámci které provádíme kolpotomii při desuflované břišní dutině. I to může být důvod, že jsme se s peritoneálním rozsevem zatím neseťkali. Pravděpodobně nejzávažnější důvod, proč mělo minimální invazivní řešení horší výsledky než řešení laparotomické, může být utilizace děložního manipulátoru, kterého použití se na našem pracovišti u pacientek s karcinomy dělohy zásadně vyhýbáme. Tyto zmiňované úskalí však nenalezneme v recentní norské retrospektivní studii univerzity v Oslo na 582 pacientkách operovaných na jednom pracovišti. Předností této studie bylo to, že se jednalo o studii prováděnou v rámci jednoho centra, které řeší 2/3 všech karcinomů diagnostikovaných v Norsku, používá MRI volumometrii, centralizovanou patologii, konzistentní adjuvantní terapii a chirurgické výkony

provádí zkušený onkogynekologové. Tato studie jasně prokázala, že minimálně invazivní radikální hysterektomie byla spojena oproti laparotomickému řešení s kratším časem do recidivy (HR 2,73, 95 % CI: 1,56–4,80) a horším celkovým přežitím (HR 2,35, 95 % CI: 1,21–4,59) nejen u nádorů IB1 (nad 2 cm dle FIGO 2019), ale také u nádorů IB1 do 2 cm bez předchozí konizace. Ve skupině minimálně invazivní chirurgie byla také prokázána vyšší míra peritoneálních metastáz (až 40 % ze všech recidiv) v porovnání s abdominální radikální hysterektomií (0 %) (Sert et al. 2021). I když se velká část studií shoduje na horší prognóze karcinomu děložního hrdla řešeného minimálně invazivním způsobem oproti otevřené operaci u nádorů nad 20 mm, byly publikovány i práce dokazující, že laparoskopická operativa může v některých případech nadále přinášet benefity u karcinomů s příznivými prognostickými faktory (velikost tumoru do 2 cm, hloubka invaze méně než 10 mm, absence LVSI a uzliny bez postižení). Podobné výsledky byly prokázány evropskou multicentrickou retrospektivní studií SUCCOR (Chiva et al. 2020), která v podskupině nádorů do 2 cm neprokázala rozdíl mezi otevřenou a minimálně invazivní radikální hysterektomií a stejně tak i při nádorech nad 2 cm při dodržení preventivních opatření (nepoužívání manipulátorů a využití manévrů bránících rozsevu při kolpotomii). Pokud tyto opatření dodrženy nebyly, bylo riziko recidivy a úmrtí ve skupině minimální invazivní chirurgie vyšší než při laparotomickém řešení. Za zmínku stojí také jedna z největších multicentrických retrospektivních studií s 1 484 pacientkami porovnávající onkologické výsledky u laparoskopické a laparotomické radikální hysterektomie u nádorů hrdla děložního do 2 cm, která nezjistila žádné rozdíly DFS a OS mezi těmito dvěma skupinami (Li et al. 2021). Jak z výše uvedeného vyplývá, v případě využití minimálně invazivních postupů nelze aplikovat teorii „vše nebo nic“ a jednotlivé přístupy je potřeba individualizovat dle konkrétních pacientek a tato problematika si vyžaduje další důkladné zkoumání.

*Adjuvantní terapie.* V současnosti není jednoznačný konsenzus v indikacích adjuvantní radioterapie u operovaných žen. Adjuvantní radioterapie by měla být obecně zvažována v případě výskytu kombinace rizikových faktorů v definitivním histopatologickém rozboru, jako jsou velikost nádoru, hloubka stromální invaze, infiltrace více než 2/3 stromatu hrdla děložního, přítomnost LVSI, pozitivní uzliny,

těsné či pozitivní okraje poševní manžety, neadekvátní operace pNx nebo reziduum tumoru. V našem managementu je indikovaná u pacientek s metastatickým postižením pánevních lymfatických uzlin v podobě makrometastáz pN1 nebo mikrometastáz pN1(mi) v sentinelové uzlině nebo jiné lymfatické uzlině. U stádií IB1/IB2 N0 indikujeme adjuvantní terapii pouze v případech kombinace dvou a více rizikových faktorů, za které považujeme: a) infiltraci isthmické části, b) dosah nádor k pericervikální facii, c) masivní přítomnost lymfangioinvaze, d) perineurální šíření. Základní adjuvantní modalitou je zevní ozáření pánve (teleterapie), případně doplnění vnitřního ozáření (brachyterapie) na oblast poševního pahýlu. Při teleterapii se aplikuje dávka 45 Gy ve 25 frakcích v průběhu 5 týdnů. Při pozitivních uzlinách (pN1) nebo pozitivním okraji preparátu připojujeme konkomitantní weekly cisplatinu v dávce 40 mg/m<sup>2</sup> (chemoradioterapie) (Stankušová 2010). Brachyterapie se aplikuje jednou až dvakrát týdně většinou ve dvou až třech sezeních á 5 Gy. Používáme vaginální válec s ozářením poševní jizvy a horní třetiny pochvy. Zahájení radioterapie je vhodné 4–8 týdnů po operaci, za déle jak 12 týdnů ztrácí smysl.

#### 5.1.7.2 Management pokročilého onemocnění

Ženy s pokročilým karcinomem děložního hrdla (stádium IB3 až IVB) mají vyšší míru recidivy a horší přežití než ženy s časným stadiem onemocnění (stádium IA až IB2). Po samotné operaci je míra recidivy nejméně 30 % a pětileté přežití se pohybuje od 80 % u onemocnění ve stadiu IB do 30 % u onemocnění ve stadiu III (Rotman et al. 2006). Lokálně pokročilý karcinom děložního hrdla je po stagingu definován přítomností některého z následujících nálezů: karcinom omezený na děložní hrdlo s klinicky viditelným nádorem o největším rozměru > 4 cm (stádium IB3); karcinom prorůstající mimo dělohu, ale ne k pánevní stěně nebo do dolní třetiny pochvy (stádium II); karcinom zasahující k boční pánevní stěně nebo infiltrující dolní třetinu pochvy, případně způsobující hydronefrózu, afunkční ledivnu nebo infiltrující pánevní a/nebo paraaortální lymfatické uzliny (stádium III); karcinom infiltrující sliznici močového měchýře nebo konečníku (IVA) či karcinom se vzdálenými metastázami (IVB).

Základní léčebnou modalitou u žen s lokálně pokročilým karcinomem děložního hrdla je primární chemoradioterapie. Jak už bylo zmíněno výše, v určitých případech můžeme zejména mladším pacientkám ve stádiu IB3 nabídnout alternativu ve formě NAC s následným chirurgickým zákrokem. Ve vyšších stádiích není primární chirurgický zákrok indikován, protože by sám o sobě nebyl kurativní a tyto pacientky obvykle vyžadují adjuvantní léčbu, která je spojena s vyšší mírou morbidit. Radikální radioterapie u karcinomu hrdla děložního by měla být vždy, pokud je to technicky možné, kombinovaná – teleterapie a brachyterapie.

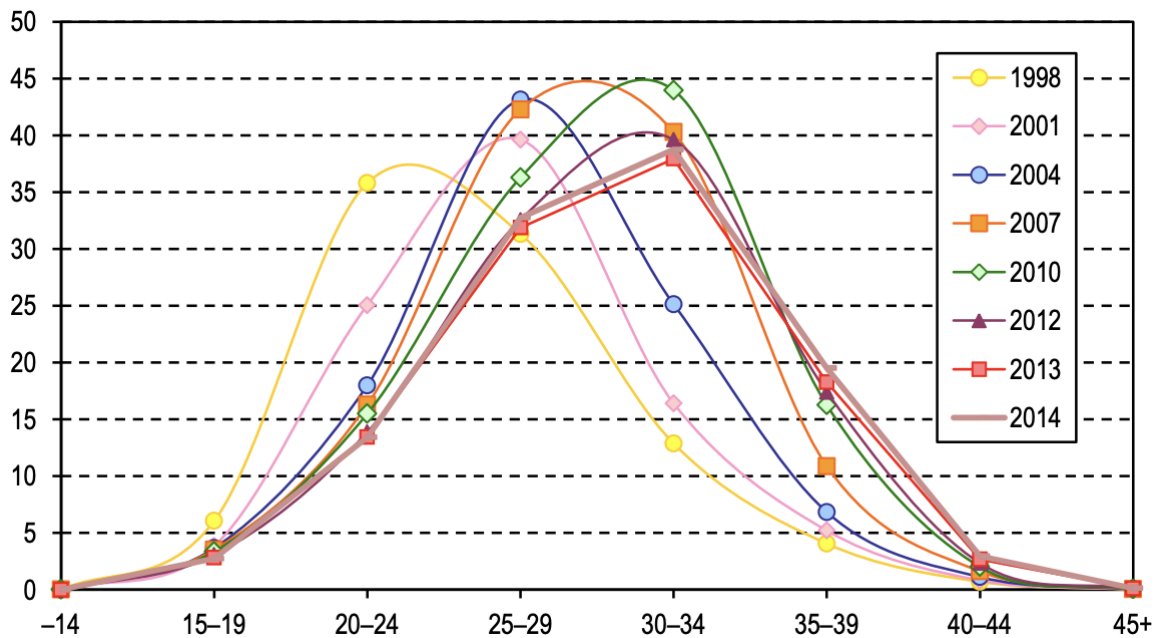
U stadia IV volíme individuální postup dle nálezu. Při radioterapii se obvykle podává konkomitantní chemoterapie s cisplatinou v dávce 40 mg/m<sup>2</sup>, u adenokarcinomů výjimečně paclitaxel v dávce 65–85 mg/m<sup>2</sup>, někdy i v kombinaci s jinými cytostatiky, například fluorouracilem. Samotné podávání cisplatiny má však obdobné výsledky a lepší profil toxicity. Absolutní dávka cisplatiny na jednu aplikaci je 70 mg. Většinou se podává 5–6 aplikací jedenkrát týdně dle tolerance a aplikace se zahajuje souběžně se začátkem radioterapie.

Zevní radioterapie by měla být minimálně trojrozměrná (3D) konformní radioterapie. Přednostní léčbou je radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) umožňující konformnější rozložení dávky, které maximálně šetří rizikové orgány. Zevní radioterapii lze aplikovat v rámci konkomitantní chemoradioterapie s celkovou dávkou 45 Gy (1,8 Gy/frakce). Cílový objem nádoru a lymfatických uzlin pro IMRT zahrnuje primární nádor děložního hrdla a přilehlé tkáně, jako jsou parametria, děložní tělo, horní část pochvy a pánevní lymfatické uzliny (obturátorové, vnitřní, zevní a společné ilické, presakrální). Při postižení zevních ilických a hypogastrických uzlin je rozšířen ozařovací objem na horní okraj L4, při postižení společných ilických uzlin až po horní okraj L2 a při postižení paraaortálních uzlin po horní okraj Th12 v dávce 45,0 Gy. V individuálních případech při makroskopické pánevní nebo paraaortální lymfadenopatii (bulky postižení) je ke zvážení boost na postiženou uzlinu až do celkové dávky 55–57,5 Gy, individuálně výše, nebo možno na postižené lymfatika aplikovat techniku SIB-konkomitantní boost LD 25x2,2 Gy. Koncem zevní radioterapie nebo po jejím skončení je aplikována brachyterapie s cílem dosažení co nejvyšší dávky v oblasti tumoru. Je nezbytnou součástí lokální

léčby a umožňuje podat vyšší radioterapeutickou dávku na děložní hrdlo, přičemž šetří okolní zdravou tkáň. Základní plánovací cílový objem zahrnuje děložní hrdlo, dělohu, kraniální část pochvy a poševní klenby. V současné době se používá 3D plánování pomocí zobrazovacích metod CT nebo MRI. K adekvátní cervikální regresi dochází obvykle mezi dvěma a pěti týdny terapie v závislosti na stadiu a velikosti nádoru a odpovědi na terapii. Brachyterapie může být aplikována systémem s nízkým dávkovým příkonem (z angl. low dose rate – LDR), pulzním dávkovým příkonem (z angl. pulse dose rate – PDR) nebo vysokým dávkovým příkonem (z angl. high dose rate – HDR). V našem managementu většinou využíváme HDR se speciálním aplikátorem (ovoidy nebo ring). Zavedení aplikátoru obvykle vyžaduje analgosedaci nebo vhodněji celkovou anestezii. Při aplikaci brachyterapie s HDR uzavřeným radioaktivním zdrojem je potřebné terapii rozdělit do více frakcí, jejichž velikost závisí od frekvence aplikací a plánované celkové dávky z brachyterapie. Při aplikaci brachyterapie dvakrát týdně je dávka na frakci 7 Gy a pacientka absolvuje většinou čtyři aplikace. Dle různých protokolů se dávka frakce obvykle pohybuje mezi 5–7 Gy na frakci a celkově aplikujeme 3 až 5 frakcí. Při používání LDR se radioterapie obvykle aplikuje ve dvou nebo jednom sezení. Při plánování brachyterapie pod MRI kontrolou se radioterapeuti řídí doporučením GEC-ESTRO (Stankušová 2010). U všech žen podstupujících chemoradioterapii by neměla léčba překročit 52 dnů, každé další prodloužení zhoršuje prognózu.

### 5.1.7.3 Fertilitu zachovávající terapie

V posledních 20 letech došlo k výraznému nárůstu průměrného věku rodiček při porodu na srovnatelnou úroveň jako v západních zemích (obrázek 12). Z toho se odvíjí počet porodů u žen ve věkové kategorii od 35 do 45 let, který v tomto období stoupl víc než čtyřnásobně (z 5 545 porodů v roce 2000 na 23 378 porodů v roce 2015) (Rodička a novorozenec 2015, ÚZIS).



**Obrázek 12** – Narození podle věku matky (v tisících)  
(převzato z Rodička a novorozenec 2015, ÚZIS)

A právě v této věkové kategorii začíná prudce stoupat incidence karcinomů hrdla děložního a tím pádem dochází i ke zvýšení počtu žen s karcinomem s neukončenými těhotenskými plány a přáním zachování fertility. Díky zavedení celonárodního screeningového programu a očkování proti HPV-HR se zvyšuje záchyt prekanceróz a zhoubných nádorů hrdla děložního v časném stádiu a tímto pacientkám lze tedy nabídnout méně radikální výkon se zvážením zachování fertility. Dříve byla u těchto pacientek standardním postupem radikální hysterektomie (RH) s pánevní lymfadenektomií (LAP), takový výkon však fertilitu nezachovává. Případná transplantace dělohy není pro tyto pacientky vhodná z důvodu imunoprese a technických problémů (Brännström et al. 2020; Liao et al. 2019). Nejčastějším z fertilitu zachovávajících zákroků je radikální vaginální trachelektomie. Mezi alternativní postupy patří méně radikální simplexní vaginální trachelektomie nebo radikálnější postup, jako je radikální abdominální trachelektomie nebo totální radikální laparoskopická trachelektomie. Průkopníkem v oblasti fertilitu šetřících výkonů je prof. Daniel Dargent, který provedl první operaci tohoto typu v roce 1986. Daný postup zahrnoval laparoskopickou pánevní lymfadenektomii a vaginální radikální trachelektomii (VRT), označovanou také jako „Dargentova operace“. Zanedlouho představilo několik center studie týkající se

mírně modifikované VRT. Tyto postupy spočívaly v laparoskopické pánevní lymfadenektomii a vaginální exstirpaci děložního hrdla a paracervikální tkáně. V roce 1997 byl mezinárodní skupinou do klinické praxe zaveden abdominální fertilitu šetřící chirurgický postup nazvaný abdominální radikální trachelektomie (ART) (Smith et al. 1997). V průběhu dalších let bylo publikováno mnoho studií o neoadjuvantní chemoterapii a fertilitu šetřících operacích u žen s většími nádory (Robova et al. 2010; 2014; Plante 2015) a studie popisující postupy, které snižují radikalitu paracervikální resekce (Landoni et al. 2007; Rob et al. 2007).

Optimální kandidátky pro fertilitu zachovávající operaci karcinomu děložního hrdla obecně splňují všechna následující kritéria: přání zachovat fertilitu, vhodná věková kategorie (obvykle < 40 let), patologický nálezn odpovídající nízkému riziku recidivy onemocnění – časný stádium onemocnění, FIGO IA1 až IB1, velikost léze tedy  $\leq 2$  cm, nízký rizikový histotyp, negativní lymfatické uzliny a min. okraje bez nádoru  $\geq 5$  mm. Léze  $\leq 2$  cm (tj. stádium max IB1 nebo nižší) jsou spojeny s příznivější prognózou. V systematickém přehledu zahrnujícím 21 sérií případů a 1 364 žen s karcinomem děložního hrdla, které podstoupily vaginální radikální trachelektomii (VRT), byla míra recidivy u pacientek s nádory stadia IB1 o průměru  $\leq 2$  cm oproti  $> 2$  cm 4 %, resp. 17 %, a 2 % pacientek s recidivou onemocnění zemřely (Bentivegna et al. 2016). Dalším kritériem je vhodný histotyp, a to dlaždicobuněčný karcinom a adenokarcinom (usual-type asociovaný s HPV). Ostatní histotypy (např. neuroendokrinní (ne však adenokarcinom s neuroendokrinní komponentou), světlobuněčné, karcinoidní, gastrické a další vzácné podtypy adenokarcinomů nesouvisející s HPV) mají vyšší riziko recidivy, takže v jejich případě je fertilitu zachovávající řešení nevhodné. Podmínkou je také vzdálenost tumoru od vnitřní branky (stanovena pomocí MRI volumetrie) minimálně 1 cm (typicky u tumorů s infiltrací do poloviny stromatu hrdla děložního), aby se dosáhl negativní okraj resekce alespoň 5 mm (Rob et al. 2011). Samozřejmě nelze opomenout nutnost negativních lymfatických uzlin.

Fertilitu zachovávající operační řešení časných stádií karcinomu děložního hrdla zahrnují konizaci, simplexní trachelektomii, radikální vaginální trachelektomii a radikální abdominální trachelektomii (otevřeně, laparoskopicky nebo roboticky).

Volba chirurgického postupu vychází ze snahy zajistit co nejnižší riziko recidivy. Je potřeba odstranit dostatečně velkou část děložního čípku tak, aby byla excidována celá léze s dostatečnými okraji a vcelku, což umožní adekvátní patologické zhodnocení. Volba postupu k dosažení tohoto cíle závisí na stadiu, velikosti a umístění léze, jakož i na individuálních chirurgických dovednostech a preferencích. Rozsah resekce v našem managementu vychází z UZ a MRI odhadu invaze se snahou o resekci 1 cm tkáně za hranicí invaze popsané zobrazovacími metodami. Jestli je léze velmi malá (< 1 cm), je rozumné provést konizaci, pokud lze dosáhnout negativních okrajů. U větších lézí, kterých velikost je stále do 2 cm, je vhodnější simplexní nebo radikální trachelektomie. Pravděpodobnost invaze do parametrií u lézí < 2 cm je nižší než 1 %, a proto není radikální operace indikována a v těchto případech je tendence ke konzervativnějším postupům (Plante et al. 2020; Strnad et al. 2008; Covens et al. 2002). Předpokladem pro jakýkoliv fertilitu zachovávající výkon je negativní stav lymfatických uzlin. Proto by měl být staging pánevních lymfatických uzlin (sentinelové lymfatické uzliny) vždy prvním krokem při každém fertilitu šetřícím postupu. Naše škola považuje za standardní postup peroperační identifikaci sentinelové lymfatické uzliny s následným ultrastagingem, protože zvyšuje přesnost stagingu, konkrétně identifikaci mikrometastáz a izolovaných nádorových buněk (ITC, z angl. isolated tumour cells). Na peroperační biopsii odesíláme všechny sentinelové lymfatické uzliny z obou stran pánve nebo jakékoli suspektní lymfatické uzliny. Pokud se sentinel nezdaří na určité straně detekovat, je potřeba provést kompletní lymfadenektomii. Perioperační „freeze“ biopsie sice umožňuje detekci metastatického onemocnění, ale naráží na omezení při detekci mikrometastáz. Pacientky by měly být před operací informovány o všech možných alternativách a měly by podepsat informovaný souhlas. V klinické praxi mohou být mikrometastázy (léze menší než 2 mm) nebo izolované nádorové buňky (ITC), které nebyly diagnostikovány peroperačně, zjištěny až při konečném histopatologickém vyšetření. Tyto situace mohou představovat terapeutický problém. Staging lymfatických uzlin není indikován u stádia T1a1 bez LVSI.

Fertilitu zachovávající výkon lze zvážit také u pacientek s tumory > 2 cm. Existují však konzistentní důkazy, že velikost léze > 2 cm je spojena s vyšším rizikem



relapsu po radikální trachelektomii a je nejsilnějším rizikovým faktorem recidivy (Bentivegna et al. 2016). Pacientky, které by byly optimálními kandidátkami na fertilitu zachovávají chirurgické řešení, ale mají lézi větší než 2 cm, mají dvě terapeutické možnosti: neoadjuvantní chemoterapie (NAC) s následným operačním řešením u pacientek s dobrou odpovědí na chemoterapii nebo primární abdominální radikální trachelektomie. NAC může zmenšit objem nádoru před operací, což umožňuje kompletní odstranění nádoru s negativními okraji při zachování dostatečného množství tkáně děložního hrdla. Takový postup zvyšuje šance na úspěšné otěhotnění. Existuje několik režimů podávání neoadjuvantní chemoterapie, například kombinace cisplatinu s paklitaxelem; dřívější studie NAC s následnou fertilitu šetřící operací používaly režim cisplatinu, ifosfamidu a paklitaxelu (TIP) (Plante 2015). V rámci experimentální léčby na našem pracovišti používáme kombinaci cisplatinu ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) a ifosfamidu ( $2 \text{ g/m}^2$ , maximální celková dávka 3 g) u dlaždicobuněčných karcinomů a cisplatinu ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) a doxorubicinu ( $35 \text{ g/m}^2$ ) u všech adenokarcinomů v tzv. dose-dense režimu 10–14 dní (Robova et al. 2014). Suboptimální odpověď na chemoterapii (tj. reziduální léze  $> 2 \text{ cm}$  po NAC) je ukazatelem horšího výsledku (Li et al. 2013). Dle našich zkušeností však tyto pacientky vykazují také suboptimální odpověď i na případnou radioterapii nebo chemoradioterapii, a proto i v těchto případech přistupujeme na našem pracovišti k operačnímu řešení. Kontroverzní zůstává časování vyšetření lymfatických uzlin. Může být provedeno jako součást úvodního stagingového postupu (tj. před NAC) nebo v době fertilitu zachovávajícího výkonu (tj. po NAC). V případě první varianty se vyloučí pacientky s prokázanou pozitivitou uzlin, jejich stádium se zvýší na IIIC1 a podstoupí jiný typ managementu. První nevýhodou tohoto přístupu je, že některé pacientky s minimálním postižením lymfatických uzlin, které by mohlo pomocí NAC zcela vymizet, budou vyloučeny z úvah o fertilitu šetřící operaci. Ve studii srovnávající primární radikální hysterektomii oproti NAC s následnou radikální hysterektomií u pacientek s onemocněním ve stadiu IB2 až IIA2 byla míra metastáz v lymfatických uzlinách v obou skupinách 25,6 % a 8,1 %, což naznačuje, že NAC má potenciál eradikovat nádorové buňky v lymfatických uzlinách (Li et al. 2013). Druhou nevýhodou exstirpace lymfatických uzlin před NAC je to, že následná reoperace je technicky obtížnější a prakticky vylučuje exstirpaci aferentního kanálu a možnost detekce přítomnosti metastázy v parametriu. Zároveň

tak může dojít k zhoršení cévního zásobení dělohy a hypoperfuzi tkání a z toho plynoucí suboptimální odpovědi na aplikovanou neoadjuvantní chemoterapii. U pacientek, které podstoupí primární abdominální radikální trachelektomii (ART) bez NAC, je vysoká pravděpodobnost, že v konečném histopatologickém rozboru chirurgických vzorků budou identifikovány pozitivní uzliny (které se vyskytují v 10 až 15 % případech lézí o velikosti 2 až 4 cm) a pozitivní okraje nebo parametria, což si vyžádá adjuvantní léčbu. V jedné studii 333 zákroků s ART (132 s lézemi > 2 cm) se uvádí, že až 48 % pacientek vyžadovalo adjuvantní léčbu z důvodu nepříznivého patologického nálezu (Li et al. 2019). I když plodnost není ohrožena, těhotenství po ART jsou spojena s vyšším výskytem porodnických komplikací, jako je předčasný porod a předčasný odtok plodové vody s následkem předčasného porodu, ve srovnání s těhotenstvími po NAC/operaci zachovávající fertilitu (např. předčasný porod po ART: 57 %; po NAC/operaci zachovávající fertilitu: 15 % (Bentivegna et al. 2016).

Na našem pracovišti používáme dva fertilitu zachovávající terapeutické protokoly LAP I (u karcinomů hrdla děložního do 2 cm s infiltrací do poloviny stromatu hrdla děložního) a LAP III (protokol s NAC u karcinomů nad 2 cm s infiltrací méně než 2/3 stromatu hrdla děl.) vycházející z naší spolupráce s prof. Dargentem, s kterým prof. Rob provedl první lymfadenektomii s radikální trachelektomií v ČR v roce 1997. Podrobný popis postupu LAP I včetně schématu je uveden v kapitole 5.2 Pacientky a metody. Postup LAP III je obdobný, ale před samotným chirurgickým výkonem aplikujeme neoadjuvantní chemoterapii v dose dense režimu, jak je uvedeno výše (Robova et al. 2014). K všem následujícím těhotenstvím přistupujeme jako k vysoce rizikovým a v jejich průběhu aplikujeme profylaktickou antibiotickou léčbu.

#### 5.1.7.4 Recidiva onemocnění

Riziko recidivy karcinomu hrdla děložního je podmíněno iniciálním stádiem onemocnění a míra recidivy u pacientek ve stádiu IB, IIA, IIB, III a IV byla pozorována v 10, 17, 23, 42 a 74 % případů v uvedeném pořadí (Peiretti et al. 2012). Pětileté celkové přežití (OS) je < 5 % (Waggoner 2003). K recidivě dochází

většinou do dvou let od dokončení primární terapie (Gloeckler Ries et al. 2003). Ve většině případů není metastazující karcinom děložního hrdla vyléčitelný. U některých pacientek s recidivujícím onemocněním v pánvi (lokoregionální recidiva) nebo s omezeným vzdáleným metastatickým onemocněním může být však chirurgická léčba potenciálně kurativní. Řada retrospektivních studií uvádí následující rozložení anatomických míst recidiv: centrální (vrchol pochvy nebo pánev bez postižení laterální stěny) 22 až 56 %, laterální pánevní stěna 22 až 37 %, vzdálené metastázy nebo více míst recidivy 15 až 61 % (Morice et al. 2004). Riziko recidivy je spojeno s dobře známými prognostickými ukazateli, včetně velikosti nádoru a postižení uzlin. Dále může souviset s histologií nádoru, lymfangioinvazí (LVSI) nebo perineurálním šířením. V retrospektivní studii zahrnující 4 343 žen s karcinomem děložního hrdla byla míra recidivy nejvyšší u žen s následujícími nádory: neuroendokrinní nádory (HR 5,7, 95 % CI 3,5–9,3); nádory 2 až <4 cm (HR 3,1, 95 % CI 1,9–4,9) a  $\geq 4$  cm (HR 4,7, 95 % CI 2,9–7,6);  $\geq 3$  pozitivní pánevní lymfatické uzliny (HR 2,6, 95 % CI 1,9–3,4); LVSI (HR 1,7, 95 % CI 1,4–2,1) (Cibula et al. 2021). Většina lokoregionálních a vzdálených recidiv (až 75 %) je symptomatická a medián doby do recidivy se pohybuje od 7 do 36 měsíců po primární léčbě. V systematickém přehledu literatury bylo 62 až 89 % recidiv karcinomu děložního hrdla zjištěno do dvou let od primární léčby, zatímco v pátém roce bylo zjištěno 89 až 99 % recidivujících onemocnění (Elit et al. 2009). Prognóza u recidivujícího onemocnění závisí kromě dalších faktorů také na lokalizaci recidivy a možnosti pokračovat v potenciálně kurativní léčbě. Mezi příznivé prognostické faktory patří lokalizovaná recidiva v centrální části pánve bez fixace na boční stěnu, interval bez známek onemocnění delší než šest měsíců a velikost recidivy menší než 3 cm v průměru. Navzdory zlepšení léčby metastazujícího karcinomu děložního hrdla více než 90 % pacientek, u nichž se objeví vzdálená recidiva, do pěti let na své onemocnění zemře (Hong et al. 2004). Lokalita a typ recidivy se odvíjí od způsobu primární léčby. U fertilitu zachovávajících postupů s negativními uzlinami se recidiva nejčastěji vyskytne v oblasti děložního hrdla (případně může dojít ke vzniku karcinomu de novo). V našem souboru jsme u fertilitu zachovávajících operací recidivu ani vzdálené metastázy v lymfatických uzlinách nezaznamenali. Po radikální hysterektomii dochází k recidivám nejčastěji centrálně v oblasti poševního pahýlu, méně často

u stěny pánevní po lymfadenektomii nebo ve formě vzdálených metastáz. U pacientek po primární chemoradioterapii bývají místa výskytu recidiv totožné jako po radikální operaci a také je z klinického hlediska důležité, jestli k recidivě nebo persistenci nádoru dojde v původně ozářeném poli, nebo mimo něj v podobě vzdálených metastáz. U pacientek s primárně pozitivními uzlinami se objevují častěji vzdálené metastázy. U pacientek s centrální recidivou po fertilitu zachovávající operaci zvažujeme chemoradioterapii nebo radikalizaci operačního řešení. K vyloučení případného extrapelvického postižení je nutno vždy provést PET-CT. Pacientkám s centrální recidivou po radikální hysterektomii bez adjuvantní radioterapie lze nabídnout chemoradioterapii, ovšem u pacientek po adjuvantní radioterapii lze provést pouze salvage operaci nebo extenteraci pánve dle rozsahu postižení. U pacientek s pánevní recidivou nebo perzistujícím onemocněním po primární chemoradioterapii (po vyloučení extrapelvického postižení pomocí PET-CT) je jedinou potenciálně kurativní metodou chirurgický zákrok i přes rizika samotného výkonu zatíženého vysokou mírou komplikací.

### 5.1.8 Sledování pacientek po terapii

Koncept dlouhodobého sledování pacientek po kurativní léčbě vychází z předpokladu, že včasné odhalení recidivy může vést k terapii, která má nižší morbiditu a prodlužuje přežití. Cílem časného odhalení recidivy je léčit pacienty potenciálně kurativní záchrannou terapií. Jak už bylo zmíněno, ta je nejpravděpodobnější u žen, u nichž se objeví centrální recidiva (tj. poševní pahýl nebo pánev bez postižení bočních stěn). Follow-up pacientek s karcinomem hrdla děložního se odvíjí od typu podstoupené léčby a pacientky lze rozdělit do tří skupin: pacientky po fertilitu zachovávající terapii (LAP I a LAP III protokol), pacientky po radikální operaci nebo LAP II protokolu a pacientky po primární chemoradioterapii.

Pacientky po fertilitu zachovávající operaci (LAP I nebo LAP III protokol) by měly být v prvním roce výhradně sledovány v onkogynekologickém centru. Po trachelektomii by mělo první klinické vyšetření včetně kolposkopie proběhnout 4 týdny po výkonu k posouzení možných komplikací. Za další 3 měsíce by mělo být doplněno ultrazvukovým vyšetřením k posouzení stromatu hrdla děložního. Šest

měsíců od operace by u této skupiny pacientek měla být v rámci našeho managementu odebrána onkologická cytologie a HPV-HR testace. Za šest až dvanáct měsíců po trachelektomii provádíme MRI vyšetření pro srovnání s případným nálezem, který by se mohl objevit v průběhu dalšího sledování. V tomto období by také mělo být pacientce doporučeno začít se snažit o těhotenství. Ve druhém a třetím roce od operace lze kontroly provádět á 3 měsíce střídavě v onkogynekologickém centru a u registrujícího gynekologa. Ultrazvukové vyšetření (posouzení stromatu a cervikometrie) by dále mělo být prováděno v intervalu 6–12 měsíců. HPV-HR testaci opakovat á 2 roky celkem třikrát a cytologii á 6 měsíců po dobu pěti let. Kontroly mezi 4 a 10 rokem po léčbě by měly probíhat á 6 měsíců střídavě v onkogynekologickém centru a u registrujícího gynekologa.

Pacientky po radikální operaci nebo LAP II protokolu by měly za 6–8 týdnů po terapii absolvovat onkogynekologické vyšetření zahrnující klinické vyšetření, kolposkopii pochvy a ev. ultrazvuk malé pánve. Při uspokojivém nálezů probíhají další kontroly v prvních dvou letech po léčbě v intervalu 3 až 6 měsíců a lze je provádět střídavě ve spolupráci s registrujícím gynekologem, poté další tři roky kontroly v intervalu á 6 měsíců a po 5 letech v intervalu á 1 rok.

U pacientek po chemoradioterapii odpovídá za dispenzarizaci radioterapeutické pracoviště a onkogynekolog je konzultován v případě abnormálních nálezů nebo podezření na recidivu. Kontroly v prvních dvou letech probíhají á 3–4 měsíce a zahrnují klinické vyšetření, odběr nádorových markerů (SCC u dlaždicobuněčného karcinomu a CA 19-9 a CEA u adenokarcinomů, pokud byly markery před zahájením terapie zvýšené), selektivně sono břicha a ledvin a eventuelně expertní onkogynekologický ultrazvuk včetně podrobného vyšetření malé pánve, retroperitonea a ledvin. Po 6 měsících od ukončení radioterapie by mělo být provedeno PEC-CT. Pacientka by měla absolvovat pravidelné kontroly v onkogynekologickém centru nebo u registrujícího gynekologa á 1 rok a po 5 letech od léčby lze pacientku převést kompletně do péče registrujícího gynekologa. V našem managementu působí onkogynekolog po chemoradioterapii

jako konzultant dle potřeb radioterapeuta. V případě paliativní radioterapie volíme u pacientek individualizovaný přístup.

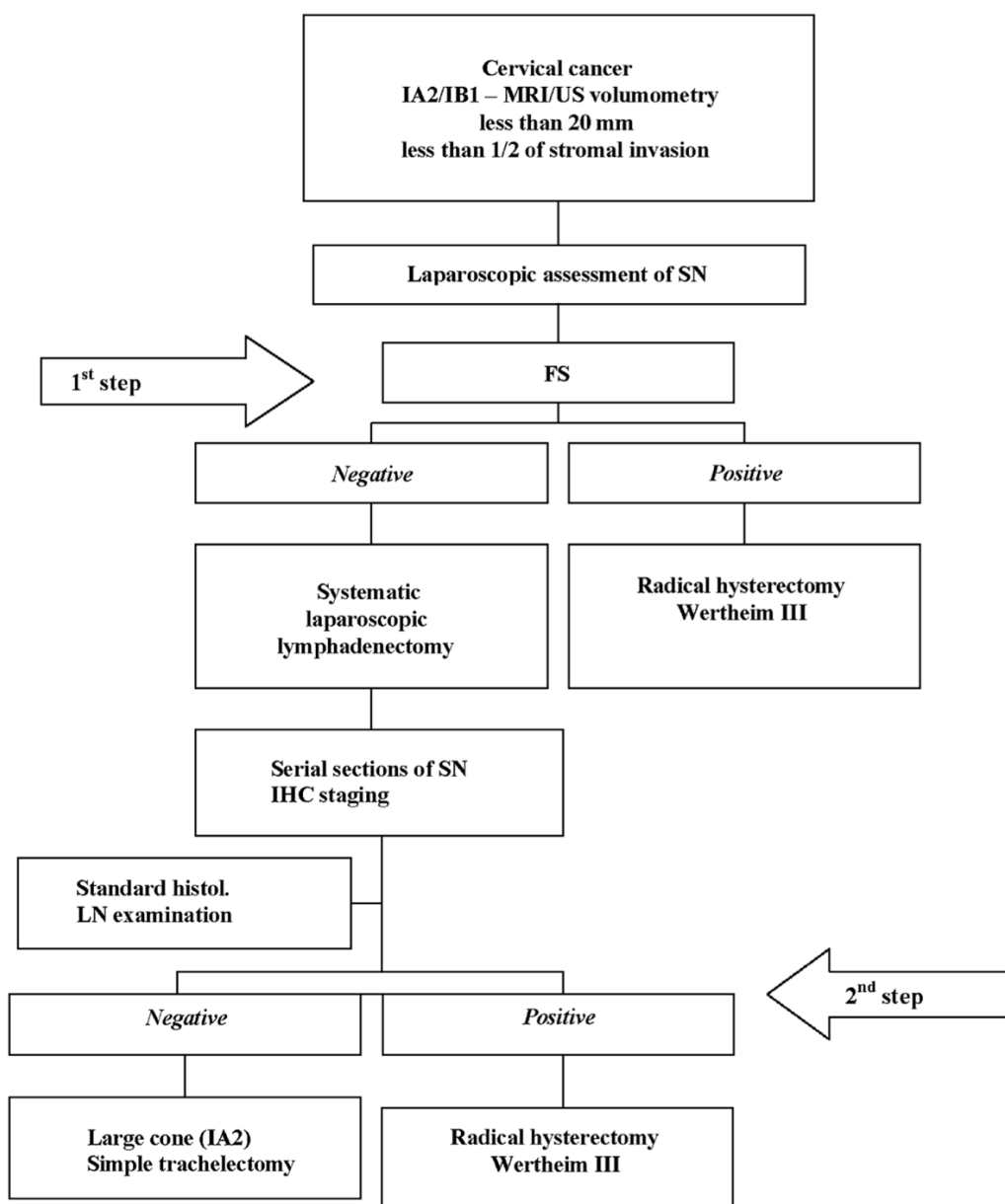
### 5.1.9 Prevence

V ČR je v současnosti k dispozici vysoce efektivní program primární prevence karcinomů děložního hrdla zahrnující očkování proti nejčastějším onkogenním genotypům lidského papilomaviru (HPV-HR). Dále je zajištěn i celonárodní screeningový program, jehož cílem je rozpoznat a adekvátně řešit prekancerózy, které předcházejí rozvoji zhoubného nádoru obvykle o řadu let. Kombinace obou postupů má schopnost dosáhnout signifikantní redukce případů karcinomu děložního hrdla. Očkování je hrazené z prostředků veřejného zdravotního pojištění a provádí se u mladých dívek mezi 13. a 14. rokem života, tedy u cílové skupiny žen, které se ještě s HPV nikdy nesetkaly. Na českém trhu jsou k dispozici tři vakcíny, bivalentní vakcína Cervarix, která chrání proti HPV 16 a 18 s účinností 93 %, kvadrivalentní vakcína Silgard, která chrání navíc proti HPV 6 a 11 a nejmodernější nonavalentní vakcína Gardasil 9, která kromě všech výše uvedených typu zahrnuje i další rizikové typy a poskytuje ochranu proti cca 97 % případů karcinomu děložního hrdla. V ČR je legislativně vymezený screeningový program s roční frekvencí vyšetření s odběrem cervikovaginálního cytologického stěru a jeho vyšetřením v akreditované cytologické laboratoři u všech žen od 15 let. Nově je také k dispozici rozšíření screeningů o hrazenou HPV-HR testaci, která se provádí ženám ve věku 35 a 45 let, případě i jindy na žádost pacientky formou úhrady. S ohledem na problematickou skupinu pacientek s karcinomy hrdla děložního s vysokou mírou mortality po šedesátce se nyní také diskutuje o zavedení plošného screeningu HPV-HR v 55 letech.

## 5.2 Pacientky a metody

Tato práce uvádí přehled 20 let zkušeností s dvoufázovou méně radikální fertilitu zachovávající operací u žen s karcinomy IA1 (LVSI pozitivní), IA2 a IB1 (< 2 cm v největším průměru s infiltrací, která nepřesahuje více než poloviny stromatu děložního hrdla). Navazuje na pilotní studii 27 případů publikovanou v roce 2007 (Rob et al. 2007). Studie byla schválena etickou komisí našich institucí. Fertilitu šetřící operace byla nabídnuta všem ženám s časným stadiem karcinomu děložního hrdla (IA1 s pozitivním LVSI, IA2 a IB1 < 2 cm v největším průměru s infiltrací méně než poloviny cervikálního stromatu), které doufají, že po léčbě rakoviny porodí. S ohledem na časové rozpětí jsme použili klasifikační systém FIGO pro karcinom děložního hrdla z roku 2009 (Pecorelli et al. 2009) a ne aktualizovanou variantu. Vylučovacími kritérii byly neuroendokrinní nádory (ale ne adenokarcinomy s neuroendokrinní komponentou) a věk nad 40 let. Všechny ženy podepsaly před operací informovaný souhlas a byly poučeny o přesné povaze výkonu. Histopatologická diagnóza byla provedena excizí, punkční biopsií nebo konizací. Všechny pacientky podstoupily klinické vyšetření, expertní kolposkopii, expertní vaginální ultrazvukovou volumetrii a magnetickou rezonanci (MRI). U všech žen bylo provedeno mapování sentinelových lymfatických uzlin (SLNM, z angl. sentinel lymph node mapping) pomocí patentové modři a radiokoloidu technecia (ultrakrátký protokol) a sentinelové lymfatické uzliny (SLN, z angl. sentinel lymph nodes) byly odeslány k peroperačnímu histopatologickému vyšetření „frozen section“ (FS) (Rob et al. 2007). Pokud byl tento rozbor negativní, následovala systematická LAP. U některých žen s IA1 LVSI pozitivním karcinomem a IA2 byla provedena pouze biopsie SLN. U všech žen byla provedena „selektivní parametrektomie“ a z paracervixu byl exstirpován označený modře zbarvený aferentní lymfatický kanál. Pokud bylo definitivní histopatologické vyšetření negativní, 7 dní po laparoskopii pacientky s karcinomem IB1 podstoupily prostou trachelektomii a pacientky s karcinomem IA1 nebo IA2 konizaci jehlou s velkým konusem. V případě pozitivních zmražených řezů bylo od laparoskopie upuštěno a byla provedena radikální hysterektomie (RH) typu C2 s pánevní a dolní paraaortální lymfadenektomií (o tomto postupu byly pacientky poučeny v informovaném souhlasu). Pokud definitivní histopatologie prokázala metastázy v lymfatických

uzlinách nebo byly zjištěny pozitivní okraje trachelektomie, pacientky rovněž podstoupily RH. Dříve publikovaný protokol nebyl v průběhu studie měněn (obrázek 13). Ženy byly sledovány á 3 měsíce po dobu 2 let a poté á 6 měsíců. Následné návštěvy zahrnovaly onkologickou cytologii, kolposkopické a gynekologické vyšetření. Stěr na HPV-HR byl proveden 6 měsíců a 2 roky po operaci. Protokol, podrobně popsáný v předchozí studii (Rob et al. 2007) se v průběhu let nezměnil (včetně zpracování SLN) (obrázek 13).



**Obrázek 13** – Protokol fertilitu zachovávajícího managementu časných stádií karcinomu děložního hrdla (Rob et al. 2007)



## 5.3 Výsledky

Od ledna 1999 do prosince 2018 bylo do studie zařazeno 91 žen. Medián věku byl 29,1 roku (rozmezí 21-40 let). Devět žen (9,9 %) mělo karcinom děložního hrdla ve stádiu IA1 a všechny (100 %) měly pozitivní LVSI. Čtrnáct žen (15,4 %) mělo stádium IA2 a šest z nich mělo pozitivní LVSI (42,9 %). Stádium IB1 (< 2 cm s infiltrací do poloviny stromatu) bylo diagnostikováno u 68 (74,7 %) žen a 26 z nich (38,2 %) mělo pozitivní LVSI. Dlaždicobuněčný karcinom byl zjištěn u 66 (72,5 %) žen, adenokarcinom u 20 (22,0 %) a adenoskvamózní karcinom u 4 (4,4 %). U jedné pacientky byl konizací diagnostikován adenokarcinom společně se skvamózním karcinomem (1,1 %). Diagnóza byla stanovena na základě punkční biopsie u 18 žen (17,8 %) a konizace u 73 (82,2 %) žen. Reziduální onemocnění bylo přítomno ve všech případech po punkční biopsii. Třicet pět žen, které podstoupily konizaci, nemělo v definitivním histopatologickém vzorku žádné reziduální onemocnění (47,9 %). Sedmnáct žen mělo po konizaci reziduální prekancerózu (23,3 %) a 21 žen reziduální invazivní karcinom ve vzorku z trachelektomie (28,8 %). Padesát jedna žen byly nullipary (56,0 %), 33 žen mělo jedno dítě (36,3 %), 5 žen mělo dvě děti (5,5 %) a 2 ženy měly tři děti (2,2 %). Všechny ženy, které měly více než jedno dítě, měly nového partnera. U všech žen bylo provedeno SLNM. Míra detekce SLN byla u každé pacientky 100 % a míra detekce specifické strany 96,7 %. U devíti žen byly odstraněny pouze SLN. U všech ostatních žen byla provedena kompletní laparoskopická LAP. U devíti žen (9,8 %) byly diagnostikovány pozitivní lymfatické uzliny. U osmi žen byly pozitivní uzliny zjištěny pomocí peroperační „freeze“ biopsie, dvě z nich měly mikrometastázy v SLN (toto zjištění náš terapeutický management nemění). U jedné ženy byla mikrometastáza zjištěna imunohistochemicky (IHC) při definitivním histopatologickém vyšetření. Jenom jedna žena měla víc než jednu pozitivní lymfatickou uzlinu (tabulka 12). U všech devíti žen byla provedena RH typu C2 a pánevní a dolní paraaortální lymfadenektomie a u dvou žen RH typu C1 pro těsné okraje nádoru. Fertilita byla zachována u 80 žen (87,9 %).

U tří pacientek se vyskytly peroperační laparoskopické komplikace. V jednom případě došlo k poranění zevní ilické žíly při laparoskopické lymfadenektomii, které

bylo vyřešeno bez nutnosti konverze. Ve dvou případech došlo při laparoskopické identifikaci aferentního lymfatického kanálu k poranění děložních cév v mediální části laterálních parametrií. U jedné pacientky se krvácení nepodařilo laparoskopicky zastavit a byla provedena konverze na laparotomii. Nedošlo však ke krevní ztrátě, která by vyžadovala krevní transfuzi. Lymfedém dolních končetin byl pozorován u tří (4,3 %) žen po kompletní laparoskopické LAP. U jedné (1,3 %) pacientky byla šest měsíců po trachelektomii diagnostikována stenóza kanálu děložního hrdla a pacientka podstoupila jeho dilataci v celkové narkóze. Tři roky po operaci byla u jedné (1,3 %) pacientky diagnostikována multifokální vulvární intraepiteliální neoplázie (VIN) třetího stupně.

**Tabulka 12 – Pacientky, které podstoupily radikální hysterektomii**

Inic.	Věk	Rok	Dg	Histotyp	Velikost nádoru (mm)	LVSI	TNM	Operace	Adjuvantní terapie	Současný stav
JP	33	2001	K	Spinoca	5 x 4	+	pT1a2pN1	LS – 1 pozit. sentinel, konverze na RH RH – reziduum R0, LN 38/1 pozit.	EBR	CR, 19 let
LP	32	2002	K	Spinoca	9 x 4	–	pT1b1pN1	LS – 1 pozit. sentinel, konverze na RH RH – reziduum R0, LN 42/1 pozit.	EBR	CR, 18 let
JP	27	2002	B	VG adenoca	5 x 6	–	pT1b1pN1	LS – 1 pozit. sentinel, konverze na RH RH – reziduum 10x8mm, LVSI+	Odmítla EBR	Recidiva (vaječník, plíce) po 14 měsících, úmrtí po 20 měsících
ML	33	2004	K	Spinoca	12 x 8	–	pT1b1pN1	LS – 1 pozit. sentinel, konverze na RH RH – reziduum CIN II, LN 44/1 pozit.	EBR	CR, 16 let
KK	31	2004	K	Spinoca	2 x 1	+	pT1a1pN1	LS – 1 pozit. sentinel, konverze na RH RH – reziduum R0, LN 21/1 pozit.	Bez adjuvance	CR, 16 let

SZ	36	2006	B	Adenoca	3 x 5	+	pT1b1pN1	LS – 1 pozit. sentinel, konverze na RH RH – reziduum 8 x 5 mm, LVSI+, LN 37/1 pozit.	EBR	CR, 14 let
PV	35	2011	K	Spinoca	8 x 4	–	pT1b1pN1	LS – 1 pozit. sentinel, konverze na RH RH – reziduum R0, LN 47/1 pozit.	EBR	CR, 9 let
HM	32	2011	B	Spinoca	3 x 4	+	pT1a2pN1	LS – 29 neg. LN, 1 falešně negativní LN perop., postop. 1 mm meta Reoperace RH – reziduum R0, LN 19/0 (29+19/1 pozit.)	EBR	CR, 9 let
ŠS	36	2018	K	Adenoca	3 x 3	+	pT1a1pN1	LS – 1 pozit. sentinel, konverze na RH RH – reziduum 2 x 2 mm, 2x mikrometa v sentinelu + 1,5 mm pozit. LN v pravém parametriu, LN 43/3	Chemoterapie + EBR	CR, 2 roky
KM	29	2013	K	Spinoca	25 x 10	+	pT1b1pN0	LS – neg., ale pozitivní okraj v trachelektomii RH – reziduum 1 mm, LN 22/0	Bez adjuvance	CR, 7 let
VV	41	2014	B	Adenoca	30 x 12	+	pT1b1pN0	LS – neg., ale pozitivní okraj v trachelektomii RH – reziduum 0 mm, LN 33/0	Bez adjuvance	CR, 6 let

DG – diagnóza, K – konizace, B – biopsie, Spinoca – dlaždicobuněčný karcinom, Adenoca – adenokarcinom, VG adenoca – viloglandulární adenokarcinom, LS – laparoskopie, RH – radikální hysterektomie, LN – lymfatické uzliny, LVSI – lymfangioinvasze, CIN – cervikální intraepiteliální neoplázie, EBR – zevní radioterapie, CR – kompletní remise

U čtyř z 80 žen, u nichž byla zachována fertilita, došlo k recidivě karcinomu (5,0 %) (tabulka 13). Žádná z nich však na toto onemocnění nezemřela (míra úmrtnosti 0,0 %). Všechny tyto pacientky měly dlaždicobuněčný karcinom. Jedna pacientka měla ve vzorku z hrdla děložního karcinom ve stádiu IB1, LVSI negativní, vel. 8 x 5 mm a vzorek z trachelektomie obsahoval reziduum nádoru 2 x 2 mm. Dvacet

sedm lymfatických uzlin bylo negativních. Recidiva byla diagnostikována v cervikálním isthmu 10 měsíců po operaci. Pacientka podstoupila chemoradioterapii a po dobu 18 let byla bez známek onemocnění. Druhá žena měla nádor ve stádiu IA1 LVSI pozitivní o velikosti 3 mm v největším průměru se stromální invazí 1,2 mm v konusu. Rekonizace byla negativní a taktéž 2 SLN. Spontánně porodila 22 měsíců po operaci v 36. týdnu těhotenství. První HPV-HR test byl pozitivní a druhý negativní. Recidiva byla diagnostikována 33 měsíců po trachelektomii. Pacientka podstoupila neoadjuvantní chemoterapii, následně RH a adjuvantní radioterapii (LVSI v parametriích). Kompletní remise v době psaní této práce přetrvávala již 8 let. Třetí pacientka měla IB1 LVSI pozitivní nádor o velikosti 12 mm v největším průměru a stromální invazi 2 mm v hrdle děložním. Trachelektomie byla negativní, stejně jako 31 lymfatických uzlin. Porodila spontánně v termínu 15 měsíců po operaci. První HPV-HR test byl negativní a druhý pozitivní. Isthmická recidiva byla diagnostikována 38 měsíců po operaci, a proto pacientka podstoupila neoadjuvantní chemoterapii, radikální hysterektomii a adjuvantní radioterapii (pro těsné okraje). Pacientka je v době psaní této práce již 11 let bez onemocnění. Čtvrtá pacientka měla IB1 LVSI pozitivní dlaždicobuněčný karcinom o velikosti 8 x 3,3 mm v hrdle děložním a reziduální nádor 5 x 2 mm v preparátu po trachelektomii. Celkem 23 lymfatických uzlin bylo negativních. Čtyři roky po operaci podstoupila konizaci pro pozitivitu onkologické cytologie (AGC-NOS) a HPV-HR pozitivitu. Vzorek byl negativní. Pět let po operaci potratila v prvním trimestru a rok poté následně porodila dítě v 36. týdnu těhotenství. Recidiva byla diagnostikována při umělém ukončení těhotenství po neúmyslné koncepci 87 měsíců od primární operace. Podstoupila RH a adjuvantní teleterapii (pro těsné okraje). Po třech letech byla tato pacientka bez známek detekovatelného onemocnění.

**Tabulka 13 – Pacientky s recidivou po fertilitu zachovávající operaci**

Věk	Histotyp	Biopsie	Stádium	Preparát trachelektomie	Stav LN	Doba recidivy	Místo recidivy	Léčba recidivy	Poznámka
29	Spinoca	K – karcinom 8 mm, invaze 5 mm, non in sano, LVSI-	IB1	Karcinom 2 x 2 mm	27 negat.	10 měsíc	Lokální centrální	CHRT	NED
30	Spinoca	K – karcinom 3 mm, invaze 1,2 mm, LVSI+	IA1	Negat.	2 negat.	33 měsíc	Lokální centrální	NAC, RH, ART	NED, spont. porod 22 měsíců po operaci
26	Spinoca	K – karcinom 12 mm, invaze 2 mm, LVSI+	IB1	Negat.	31 negat.	15 měsíc	Lokální centrální	NAC, RH, ART	NED, spont. porod 15 měsíců po operaci
30	Spinoca	K – karcinom 8 mm, invaze 3,3 mm, LVSI+	IB1	Karcinom 5 x 2 mm	23 negat.	87 měsíc	Lokální centrální	RH, ART	NED, spont. abort 60 měsíců po operaci, spont. porod 72 měsíců po operaci

Spinoca – dlaždicobuněčný karcinom, K – konus, LVSI – lymfangioinvaze, LN – lymfatické uzliny, CHRT – chemoradioterapie, RH – radikální hysterektomie, NAC – neoadjuvantní chemoterapie, ART – adjuvantní radioterapie, NED – bez známek onemocnění (z angl. no evidence of disease)

U jedné ženy léčené pro dlaždicobuněčný karcinom IB1 (grade 3, LVSI negativní, 18 mm v největším průměru s hloubkou invaze 8 mm, 20 negativních lymfatických uzlin) byl 38 měsíců po operaci diagnostikován isthmický duplicitní adenokarcinom grade 3. Podstoupila chemoradioterapii a po 22 měsících na toto onemocnění zemřela. Tento případ nelze považovat za recidivu, ale za nové onemocnění.

Medián sledování byl 149 měsíců. Dvacet pacientek z prvního období, u kterých byla zachována fertilita, podstupovalo během sledování cytologii, kolposkopii a gynekologické vyšetření (publikováno 2007). Pět žen z této skupiny pacientek, které neplánovaly těhotenství (porodily nebo se rozhodly nemít potomka), podstoupilo během sledování hysterektomii. Čtyři z nich měly abnormální cytologii (HSIL, ASC-US, AGC-NOS nebo LSIL) a prekancerózu v definitivní histologii (CIN2, CIN1, CIN1 a CIN1). U jedné pacientky byla provedena hysterektomie na základě vlastní žádosti a histologie byla negativní. Sledování 60 žen ve druhém období zahrnovalo HPV-HR testování. Šest měsíců po operaci podstoupily HPV-HR test a poté v pravidelném intervalu každé dva roky. U čtyřech z těchto žen byl šest

měsíců po operaci test HPV-HR pozitivní, ale všechny další testy byly negativní. Tři ženy, které v současné době touží po těhotenství, mají HPV-HR pozitivní a cytologii negativní. Devět pacientek, které definitivně neplánovaly těhotenství, podstoupilo na základě pozitivního testu HPV-HR během sledování (tři také s cytologií LSIL) hysterektomii. U dvou z devíti pacientek byla diagnostikována cervikální intraepiteliální neoplazie druhého stupně (CIN2), pět mělo CIN1 a u dvou byla negativní histologie. Jedna pacientka podstoupila během sledování hysterektomii pro cytologii LSIL při negativním HPV-RH testu. Její definitivní histologie byla negativní. Deset žen s negativním HPV-HR testem podstoupilo hysterektomii na vlastní žádost; pouze u jedné byl při definitivním histopatologickém hodnocení zjištěna CIN1. Všechny ostatní byly negativní.

Tabulka 12 uvádí podrobné informace o pacientkách, které podstoupily RH pro pozitivní lymfatické uzliny nebo těsné okraje. Pouze jedna pacientka, která odmítla adjuvantní radioterapii pro pozitivní lymfatické uzliny, na toto onemocnění zemřela. Všechny ostatní žijí bez známek onemocnění.

## 5.4 Diskuse

Tato studie je nejrozsáhlejší prací zabývající se méně radikální fertilitu zachovávající operací u časného stádia karcinomu děložního hrdla v největším průměru < 2 cm v rámci jedné instituce. Míra recidivy v naší studii byla 5,0 %. Bectivegna v systematickém přehledu uvádí míru recidivy po méně radikální operaci 1,8 % (n = 226 pacientek) (Bectivegna et al. 2016). Stejný přehled však uvádí míru recidivy 4 % po radikální vaginální trachelektomii u nádorů < 2 cm v největším průměru. Některé studie z tohoto přehledu nezařadily do méně radikálních skupin pacientky s LVSI. V naší studii nebyla LVSI vylučovacím kritériem.

Typické recidivy po radikální hysterektomii pro karcinom děložního hrdla se objevují do dvou let od operace a jsou vzdálené (paraaortální lymfatické uzliny, plíce, játra atd.) (Sedlis et al. 1999). V našem souboru pacientek jsme pozorovali pouze lokální istmické recidivy. Pouze u jedné ženy došlo k recidivě dříve (10 měsíců po operaci). Nabízí se otázka, zda všechny recidivy byly skutečně recidivami. Po konzervativní léčbě cervikální intraepiteliální léze je riziko invazivního karcinomu děložního hrdla pětkrát vyšší než v běžné populaci (Soutter et al. 2006). Vzhledem k malému počtu případů nejsou k dispozici údaje o riziku nového invazivního karcinomu děložního hrdla po fertilitu šetřící operaci. Tři ze čtyř recidiv v naší studii se objevily po 33, 38 a 87 měsících od operace a všechny tři ženy předtím porodily. U žen, u nichž došlo k recidivě 38 měsíců po operaci, byl první HPV-HR test negativní a druhý pozitivní. Recidiva po 87 měsících se zdá být spíše novým onemocněním. Tato žena podstoupila konizaci pro pozitivitu HPV-HR a konizace byla negativní.

Již dříve zmíněná studie LACC (Ramirez et al. 2018) nedávno vznesla otázku ohledně bezpečnosti minimálně invazivní chirurgie u karcinomu děložního hrdla. Studie uvádí poměr rizika recidivy onemocnění nebo úmrtí 3,74 u pacientek s karcinomem děložního hrdla, které podstoupily minimálně invazivní zákrok oproti otevřené operaci. Abdominální přístup při fertilitu zachovávající operaci je problematický, protože přibližně u 60 % žen, které podstoupily abdominální trachelektomii, se objevily komplikace, které ovlivnily jejich plodnost (stenóza děložního hrdla, neprůchodnost vejcovodů atd.) (Rob et al. 2011). Minimálně

invazivní lymfadenektomie v kombinaci s vaginální trachelektomií je pro plodnost žen šetrnější. V našem souboru pacientek jsme vzdálenou recidivu nepozorovali a všechny pacientky s recidivou byly vyléčeny. Studie LACC uvádí vyšší počet lokoregionálních a také vzdálených recidiv v minimálně invazivní skupině. Při operaci jsme nikdy nepoužili děložní manipulátor a všechny naše pacientky podstoupily SLNM. SLN byly odeslány na peroperační „freeze“ biopsii a u všech pacientek byl proveden kompletní imunohistochemický mikrostaging. Negativní lymfatické uzliny byly tedy skutečně negativní a s dělohou jsme v žádném rozsahu nemanipulovali. Všechny lymfatické uzliny byly navíc odstraněny okamžitě a žádné resekované lymfatické uzliny jsme před odstraněním nehromadili v dutině břišní.

Nabízí se otázka, jestli může parametrektomie při radikální vaginální trachelektomii ovlivnit míru recidivy u karcinomu děložního hrdla < 2 cm v největším průměru s postižením parametrií spojeným s metastázami v pánevních lymfatických uzlinách (Strnad et al. 2008; Covens et al. 2002). U všech našich pacientek byla provedena SLNM, odstranění aferentních lymfatických kanálů z parametrií (k definitivnímu histopatologickému vyšetření) a peroperační vyšetření sentinelových uzlin. Strnad et al. uvádějí 133 pacientek s negativními SLN bez postižení parametrií (Strnad et al. 2008). SLNM může snížit míru falešně negativních nálezů a zajistit méně radikální operaci u žen s časným stádiem karcinomu děložního hrdla. Naše výsledky jsou podobné výsledkům vaginální radikální trachelektomie u nádorů < 2 cm (Bentivegna et al. 2016). Potvrzují naši hypotézu, že radikalita u takto malých nádorů může zvýšit morbiditu a ovlivnit výsledky fertility.

Časné stádium karcinomu děložního hrdla se v některých centrech řeší konizací s velkým konusem a pánevní lymfadenektomií (Tomao et al. 2017; Maneo et al. 2011; Salihi et al. 2015). U pacientek s vysokým rizikem se používá neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapie (Tomao et al. 2017; Maneo et al. 2011). Neoadjuvantní chemoterapie se používá v případě rizika těsného chirurgického okraje. Adjuvantní léčba se aplikuje v případě přítomnosti LVSI a stromální invaze menší než 3 mm. V naší skupině pacientek musely být adekvátní chirurgické okraje větší než 5 mm. Po fertilitu zachovávající operaci jsme nepoužili žádný druh



adjuvantní léčby. Proto jsme konizaci prováděli pouze u pacientek s karcinomy ve stádiu IA1 s LVSI a karcinomy ve stádiu IA2.

Pacientky po trachelektomii mají alterovanou anatomickou stavbu ponechané dělohy. Zatím neexistuje žádné obecně přijaté doporučení pro následné sledování žen, které podstoupily fertilitu zachovávající operaci pro karcinom děložního hrdla. Všechna centra používají během následného sledování cytologické stěry, ale tyto nejsou vždy přesné a určeny k detekci rakoviny děložního hrdla. Některé cytologie jsou nevyhovující z důvodu absence endocervikálních buněk (Lanowska et al. 2014). Tato absence je způsobena tím, že cervikální kanál je po trachelektomii příliš úzký, a dokonce v některých případech dochází k jeho úplné stenóze. V naší skupině pacientek se kompletní cervikální stenóza vyskytla u jedné ženy, co si vyžádalo dilataci v celkové narkóze. Nepřítomnost endocervikálních buněk na cytologickém stěru je pro pacientku i lékaře velice problematická, zejména u adenokarcinomu. Tato absence byla důvodem, proč jsme k cytologickému stěru přidali doplňkové vyšetření HPV-HR. Z 10 žen, které podstoupily hysterektomii při negativním HPV HR, měla pouze jedna LSIL (CIN1). Všechny ostatní vzorky byly negativní.

Závěrem lze konstatovat, že méně radikální fertilitu zachovávající operace s mapováním sentinelových uzlin je bezpečným postupem u karcinomu děložního hrdla, který má v největším průměru < 2 cm a infiltruje méně než polovinu stromatu. Míra recidivy je přijatelná, bez mortality a s nízkou mírou morbidit. Vždy je nutné rozšířené a přesné sledování, při kterém je v rámci následného hodnocení užitečné využití HPV HR testace. Na základě současných znalostí o HPV je nezbytné zvážit očkování proti HPV u žen po konzervativní léčbě karcinomu děložního hrdla, aby se předešlo reinfekci (Jentschke et al. 2020).

## 6 SOUHRN

V první části práce jsme se zabývali problematikou prognostických faktorů a jejich vlivem na terapii u karcinomu vaječníků i s ohledem na klinicko-patologické data. Membránové transportéry (jako ABC, SLC a ATPázy) se podílejí na karcinogenezi a rozvoji chemorezistence, ale jejich význam pro prognózu epitelálního karcinomu vaječníků (EOC) je stále málo známý. Hodnotili jsme profil genové exprese 39 ABC a 12 SLC transportérů a 3 ATPáz ve tkáních EOC a zabývali jsme se jejich významem pro prognózu a klinický průběh pacientek s EOC. Byla odhadnuta relativní exprese genů v souboru primárních EOC (n=57) a v kontrolních ovariálních tkáních (n=14) a porovnána s klinickými údaji a přežitím pacientek. Získané údaje byly validovány na nezávislém souboru pacientek (n=60). Šest ABC genů a gen SLC22A18 byly v karcinomech ve srovnání s kontrolami významně nadměrně exprimovány, zatímco exprese 12 genů ABC, 5 genů SLC, ATP7A a ATP11B byla snížena. Expresí genů ABCA12, ABCC3, ABCC6, ABCD3, ABCG1 a SLC22A5 byla vyšší u high-grade serózního karcinomu ve srovnání s ostatními podtypy. Expresí genu ABCA2 významně souvisela s grade EOC u obou souborů pacientek. Pozoruhodné je, že úroveň genové exprese ABCA9, ABCA10, ABCC9 a SLC16A14 významně souvisela s PFS v pilotních i validačních souborech. Hladina ABCG2 souvisela s PFS v souhrnném souboru pacientek. Na základě výsledků práce konstatovat, že geny ABCA2, ABCA9, ABCA10, ABCC9, ABCG2 a SLC16A14 představují nové předpokládané markery progresu EOC a spolu s odhaleným vztahem mezi expresí ABCA12, ABCC3, ABCC6, ABCD3, ABCG1 a SLC22A5 a high-grade serózním EOC by měly být dále zkoumány prostřednictvím rozsáhlejší sledovací studie.

Druhá část práce je věnovaná problematice řešení časných stádií karcinomu hrdla děložního s ohledem na zachování fertility při minimální radikalitě výkonu s cílem posoudit bezpečnost této terapie a její vliv na celkovou morbiditu a mortalitu operovaných pacientek. Standardním postupem u karcinomu děložního hrdla je radikální hysterektomie (RH) a pánevní lymfadenektomie (LAP). Vzhledem ke zvyšujícímu se věku žen při porodu se fertilita stává velkým problémem. Pacientkám, které splnily předem stanovené podmínky (stádium IA1, LVSI pozitivní,

stádium IA2 a IB1 (< 2 cm v největším průměru a infiltrací do méně než poloviny stromatu) byla nabídnuta dvoukroková méně radikální operace se zachováním fertility. Předoperační postup sestával z histopatologické diagnostiky a vyšetření magnetickou rezonancí spolu s ultrazvukovou volumetrií. Následně bylo provedeno laparoskopické mapování sentinelové uzliny (SLNM) se zmraženým řezem (FS), po kterém následovala pánevní lymfadenektomie a v případě negativního výsledku „selektivní parametrektomie“ (odstranění aferentních lymfatických kanálů z paracervixu). Po ověření definitivním histopatologickým rozbořem byla pacientkám provedena simplexní trachelektomie (IB1) nebo konizace s velkým konusem (IA1/IA2) týden po primární operaci. V období 1999–2018 bylo do studie zařazeno 91 žen (medián věku 29,1, rozmezí 21–40 let). Z těchto 91 žen bylo 51 (56,0 %) nullipary. Míra detekce SLN byla 100 % na pacientku a míra detekce specifické strany 96,7 %. V devíti případech (9,8 %) byly diagnostikovány pozitivní lymfatické uzliny. Tyto ženy poté podstoupily RH. Z celkem 11 žen, které ztratily fertilitu v důsledku radikalizace pro pozitivní uzliny nebo nález non in sano v trachelektomii, zemřela pouze jediná žena, která odmítla radioterapii. Přežití této skupiny je 91 %. Fertilita byla zachována 80 pacientkám, ale u 4 došlo k lokální recidivě (5,0 %). Všechny tyto ženy žijí bez známek onemocnění. Mortalita byla 0,0 %. Medián sledování byl 149 měsíců. Na základě těchto dat lze konstatovat, že méně radikální fertilitu zachovávající operace se SLNM je u karcinomů děložního hrdla o velikosti < 2 cm v největším rozměru s infiltrací méně než do poloviny stromatu hrdla děložního bezpečná. Míra recidivy je přijatelná, bez mortality. Morbidita při tomto postupu je nízká. Pacientky po této léčbě však vyžadují extenzivní a přesný follow-up, v rámci kterého se zdají být přínosné testy na onkogenní vysoce-rizikové viry HPV a možnost vakcinace.

## 7 SUMMARY

In the first part of the thesis we addressed the issue of prognostic factors and their influence on therapy in ovarian cancer with regard to clinicopathological data. Membrane transporter proteins (for example ABC, SLC and ATPases) take part in oncogenesis and the formation of chemoresistance, however the interpretation of their importance in ovarian cancer prognosis is still limited. We performed gene expression profiling on 39 ABC and 12 SLC transporters and 3 ATPases in epithelial ovarian cancer (EOC) tissues and assessed the results with respect to prognosis and clinical presentation of EOC patients. In a cohort of tissues with primary EOC (n = 57) and control tissues (n = 14) we assessed relative expression of genes and compared it with the clinical and survival information. The data was verified on a separate cohort (n = 60). 6 ABC genes and the SLC22A18 gene were considerably over-expressed in the cancer tissues in comparison with control tissues and the expression of 12 ABC genes, 5 SLC genes, ATP7A, ATP11B was reduced. The expression of ABCA12, ABCC3, ABCC6, ABCD3, ABCG1, SLC22A5 genes was greater in HGSC in comparison with other types. Expression of ABCA2 was considerably related to tumour grade in both cohorts. Particularly, the expression levels of ABCA9, ABCA10, ABCC9 and SLC16A14 were considerably related to PFS in both pilot and verification groups. ABCG2 level was related to PFS in the grouped patient cohort. Based on the results of this study, we can conclude that genes ABCA2, ABCA9, ABCA10, ABCC9, ABCG2 and SLC16A14 represent new potential markers of epithelial ovarian cancer progression and collectively with the discovered association between the expression of ABCA12, ABCC3, ABCC6, ABCD3, ABCG1, SLC22A5 and HGSC they should be investigated more extensively in future studies.

The second part of the study is devoted to the management of early stage cervical cancer with regard to fertility preservation with minimal radical surgery, with the aim of assessing the safety of this therapy and its impact on overall morbidity and mortality in operated patients. The common procedure for cervical cancer is radical hysterectomy (RH) and pelvic lymphadenectomy (LAP). Due to the growing age of women at delivery, fertility is becoming a key concern. Patients fulfilling the

predefined criteria (stage IA1, LVSI positive, stage IA2 and stage IB1 (< 2cm and infiltration <1/2 of the stroma) were offered two-step less radical surgery with preservation of fertility. The preoperative procedure consisted of histopathological diagnosis and magnetic resonance imaging along with ultrasound volumetry. Subsequently, laparoscopic sentinel lymph node mapping (SLNM) with frozen section (FS) was performed, followed by pelvic lymphadenectomy and, in case of negative results, "selective parametrectomy" (removal of afferent lymphatic channels from the paracervix). After confirmation by definitive histopathological analysis, patients underwent simplex trachelectomy (IB1) or conization with a large cone (IA1/IA2) one week after the primary operation. Between 1999 and 2018, 91 women were included in the study (median age 29.1, range 21-40 years). 51 (56.0%) of these women were nulliparas. The detection rate of SLN was 100% per patient and the specific side detection rate was 96.7%. Nine cases (9.8%) were diagnosed with positive lymph nodes and RH was performed. Of the 11 women who lost fertility as a result of radicalisation for positive lymph nodes or non in sano findings at trachelectomy, only one woman who refused radiotherapy died. The survival rate of this group is 91%. 80 patients have preserved their fertility, but 4 have had local recurrence (5.0%). All of these women are alive without signs of disease. The mortality rate was 0.0%. Median follow-up was 149 months. Based on these data we conclude that less radical fertility-preserving surgery with SLNM is safe for cervical cancers < 2 cm in greatest dimension with infiltration of less than half of the cervical stroma. The rate of recurrence is acceptable and there was no mortality observed. This procedure has a low morbidity. Patients after this treatment however require extensive and accurate follow-up, in which testing for oncogenic high-risk HPV viruses and the possibility of vaccination appear to be beneficial.

## 8 POUŽITÁ LITERATURA

ADEGOKE, Olusola, Shalini KULASINGAM a Beth VIRNIG. Cervical cancer trends in the United States: a 35-year population-based analysis. *Journal of Women's Health (2002)* [online]. 2012, **21**(10), 1031–1037. ISSN 1931-843X. Dostupné z: doi:10.1089/jwh.2011.3385

ANDREWS, Lesley a David G. MUTCH. Hereditary Ovarian Cancer and Risk Reduction. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* [online]. 2017, **41**, 31–48. ISSN 15216934. Dostupné z: doi:10.1016/j.bpobgyn.2016.10.017

AUNER, Veronika, Jalid SEHOULI, Gülten OSKAY-OEZCELIK, *et al.* ABC transporter gene expression in benign and malignant ovarian tissue. *Gynecologic Oncology* [online]. 2010, **117**(2), 198–201. ISSN 1095-6859. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2009.10.077

BAANDRUP, L., S. K. KJAER, J. H. OLSEN, C, *et al.* Low-dose aspirin use and the risk of ovarian cancer in Denmark. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* [online]. 2015, **26**(4), 787–792. ISSN 1569-8041. Dostupné z: doi:10.1093/annonc/mdu578

BAGNOLI, Marina, Giovanni L. BERETTA, Laura GATTI, *et al.* Clinicopathological impact of ABCC1/MRP1 and ABCC4/MRP4 in epithelial ovarian carcinoma. *BioMed Research International* [online]. 2013, **2013**, 143202. ISSN 2314-6141. Dostupné z: doi:10.1155/2013/143202

BARTOUSKOVA M, MELICHAR B, a MOHELNIKOVA-DUCHONOVA B. Folate receptor: A potential target in ovarian cancer. *Pteridines* 26. 2015, 1–12.

BAST, Robert C., Bryan HENNESSY a Gordon B. MILLS. The biology of ovarian cancer: new opportunities for translation. *Nature Reviews. Cancer* [online]. 2009, **9**(6), 415–428. ISSN 1474-1768. Dostupné z: doi:10.1038/nrc2644

BEAUFORT, Corine M., Jean C. A. HELMIJR, Anna M. PISKORZ, *et al.* Ovarian cancer cell line panel (OCCP): clinical importance of in vitro morphological subtypes. *PloS One*[online]. 2014, **9**(9), e103988. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0103988

BENTIVEGNA, Enrica, Sebastien GOUY, Amandine MAULARD, *et al.* Oncological outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer: a systematic review. *The Lancet. Oncology* [online]. 2016, **17**(6), e240–e253. ISSN 1474-5488. Dostupné z: doi:10.1016/S1470-2045(16)30032-8

BEREK, Jonathan S., Christopher CRUM a Michael FRIEDLANDER. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* [online]. 2015, **131 Suppl 2**, S111-122. ISSN 1879-3479. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijgo.2015.06.007

BEREK, Jonathan S., Koji MATSUO, Brendan H. GRUBBS, *et al.* Multidisciplinary perspectives on newly revised 2018 FIGO staging of cancer of the cervix uteri. *Journal of Gynecologic Oncology* [online]. 2019, **30**(2), e40. ISSN 2005-0399. Dostupné z: doi:10.3802/jgo.2019.30.e40

BERRINGTON DE GONZÁLEZ, Amy, Jane GREEN, *et al.* Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *International Journal of Cancer* [online]. 2007, **120**(4), 885–891. ISSN 0020-7136. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.22357

BOOKMAN, M. A. GOG0182-ICON5: 5-arm phase III randomized trial of paclitaxel (P) and carboplatin (C) vs combinations with gemcitabine (G), PEG-liposomal doxorubicin (D), or topotecan (T) in patients (pts) with advanced-stage epithelial ovarian (EOC) or primary peritoneal (PPC) carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2006, **24**(18\_suppl), 5002–5002. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/jco.2006.24.18\_suppl.5002

BRAM, Eran E., Michal STARK, Shachar RAZ, *et al.* Chemotherapeutic drug-induced ABCG2 promoter demethylation as a novel mechanism of acquired multidrug resistance. *Neoplasia (New York, N.Y.)* [online]. 2009, **11**(12), 1359–1370. ISSN 1476-5586. Dostupné z: doi:10.1593/neo.91314

BRÄNNSTRÖM, Mats, Niclas KVARNSTRÖM a Pernilla DAHM-KÄHLER. Novel approaches in uterus transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* [online]. 2020, **25**(6), 584–593. ISSN 1087-2418. Dostupné z: doi:10.1097/MOT.0000000000000817

BRISTOW, Robert E., Rafael S. TOMACRUZ, Deborah K. ARMSTRONG, Edward L. TRIMBLE, *et al.* Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [online]. 2002, **20**(5), 1248–1259. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2002.20.5.1248

BROTHERTON, Julia M. L., Masha FRIDMAN, Cathryn L. MAY, *et al.* Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet (London, England)* [online]. 2011, **377**(9783), 2085–2092. ISSN 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(11)60551-5

BURGER, H., A. ZOUMARO-DJAYOON, A. W. M. BOERSMA, *et al.* Differential transport of platinum compounds by the human organic cation transporter hOCT2 (hSLC22A2). *British Journal of Pharmacology* [online]. 2010, **159**(4), 898–908. ISSN 1476-5381. Dostupné z: doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00569.x

BUSTIN, Stephen A., Vladimir BENES, Jeremy A. GARSON, *et al.* The MIQE guidelines: minimum information for publication of quantitative real-time PCR

experiments. *Clinical Chemistry* [online]. 2009, **55**(4), 611–622. ISSN 1530-8561. Dostupné z: doi:10.1373/clinchem.2008.112797

CANNISTRA, Stephen A. Cancer of the ovary. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2004, **351**(24), 2519–2529. ISSN 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMra041842

CASTELLSAGUÉ, Xavier, Mireia DÍAZ, Silvia DE SANJOSÉ, *et al.* Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *Journal of the National Cancer Institute* [online]. 2006, **98**(5), 303–315. ISSN 1460-2105. Dostupné z: doi:10.1093/jnci/djj067

CIBULA, David, Lukáš DOSTÁLEK, Jiri JARKOVSKY, *et al.* The annual recurrence risk model for tailored surveillance strategy in patients with cervical cancer. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* [online]. 2021, **158**, 111–122. ISSN 1879-0852. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejca.2021.09.008

CIBULA, David, Richard PÖTTER, François PLANCHAMP, *et al.* The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society* [online]. 2018, **28**(4), 641–655. ISSN 1525-1438. Dostupné z: doi:10.1097/IGC.0000000000001216

CLAMP, Andrew R., Elizabeth C. JAMES, Iain A. MCNEISH, *et al.* Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8): primary progression free survival analysis results from a GCIg phase 3 randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* [online]. 2019, **394**(10214), 2084–2095. ISSN 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(19)32259-7

COLEMAN, Robert L., Mark F. BRADY, Thomas J. HERZOG, *et al.* Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* [online]. 2017, **18**(6), 779–791. ISSN 1474-5488. Dostupné z: doi:10.1016/S1470-2045(17)30279-6

COLERIDGE, Sarah L., Andrew BRYANT, Sean KEHOE, *et al.* Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2021, **2**, CD005343. ISSN 1469-493X. Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD005343.pub5

COVENS, A. L. A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* [online]. 2000, **78**(3 Pt 1), 269–274. ISSN 0090-8258. Dostupné z: doi:10.1006/gyno.2000.5926



COVENS, A., B. ROSEN, J. MURPHY, *et al.* How Important Is Removal of the Parametrium at Surgery for Carcinoma of the Cervix? *Gynecologic Oncology* [online]. 2002, **84**(1), 145–149. ISSN 0090-8258. Dostupné z: doi:10.1006/gyno.2001.6493

CREASMAN, William T. a Matthew F. KOHLER. Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? *Gynecologic Oncology* [online]. 2004, **92**(2), 525–529. ISSN 0090-8258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2003.11.020

DIZON, Don S., Sherry WEITZEN, Adam ROJAN, *et al.* Two for good measure: six versus eight cycles of carboplatin and paclitaxel as adjuvant treatment for epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* [online]. 2006, **100**(2), 417–421. ISSN 0090-8258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2005.10.031

DODGE, Jason E., Allan L. COVENS, Christina LACCHETTI, *et al.* Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology* [online]. 2012, **126**(1), 157–166. ISSN 1095-6859. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2012.03.048

DOHERTY, Jennifer A., Allan JENSEN, Linda E. KELEMEN, *et al.* Current Gaps in Ovarian Cancer Epidemiology: The Need for New Population-Based Research. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* [online]. 2017, **109**(10), djx144. ISSN 0027-8874. Dostupné z: doi:10.1093/jnci/djx144

EHRlichOVA, Marie, Beatrice MOHELNIKova-DUCHONOVA, Jiri HRDY, *et al.* The association of taxane resistance genes with the clinical course of ovarian carcinoma. *Genomics*[online]. 2013, **102**(2), 96–101. ISSN 1089-8646. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygeno.2013.03.005

ECHT, M. L., M. A. FINAN, M. S. HOFFMAN, *et al.* Detection of sentinel lymph nodes with lymphazurin in cervical, uterine, and vulvar malignancies. *Southern Medical Journal* [online]. 1999, **92**(2), 204–208. ISSN 0038-4348. Dostupné z: doi:10.1097/00007611-199902000-00008

ELATTAR, Ahmed, Andrew BRYANT, Brett A. WINTER-ROACH, *et al.* Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2011, (8), CD007565. ISSN 1469-493X. Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD007565.pub2

ELIT, Laurie, Anthony W. FYLES, Michaela C. DEVRIES, *et al.* Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecologic Oncology* [online]. 2009, **114**(3), 528–535. ISSN 1095-6859. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2009.06.001

EPSTEIN, Elisabeth, Antonia TESTA, Adrius GAURILCIKAS, *et al.* Early-stage cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound - a European multicenter trial. *Gynecologic Oncology* [online]. 2013, **128**(3), 449–453. ISSN 1095-6859. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2012.09.025

EYRE, Rachel, Ian HARVEY, Katherine STEMKE-HALE, *et al.* Reversing paclitaxel resistance in ovarian cancer cells via inhibition of the ABCB1 expressing side population. *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* [online]. 2014, **35**(10), 9879–9892. ISSN 1423-0380. Dostupné z: doi:10.1007/s13277-014-2277-2

FALCONER, H., L. YIN, H. GRONBERG, *et al.* Ovarian Cancer Risk After Salpingectomy: A Nationwide Population-Based Study. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* [online]. 2015, **107**(2), dju410–dju410. ISSN 0027-8874, 1460-2105. Dostupné z: doi:10.1093/jnci/dju410

FEHM, Tanja, Franz HELLER, Stefan KRÄMER, *et al.* Evaluation of CA125, physical and radiological findings in follow-up of ovarian cancer patients. *Anticancer Research*. 2005, **25**(3A), 1551–1554. ISSN 0250-7005.

FERLAY, Jacques, Murielle COLOMBET, Isabelle SOERJOMATARAM, *et al.* Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer* [online]. 2021, **149**(4), 778–789. ISSN 0020-7136, 1097-0215. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.33588

FISCHEROVA, D., D. CIBULA, H. STENHOVA, *et al.* Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society* [online]. 2008, **18**(4), 766–772. ISSN 1525-1438. Dostupné z: doi:10.1111/j.1525-1438.2007.01072.x

FLEMING, Nicole D., Ilana CASS, Christine S. WALSH, *et al.* CA125 surveillance increases optimal resectability at secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* [online]. 2011, **121**(2), 249–252. ISSN 1095-6859. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2011.01.014

FRANCO, Eduardo L., Nicolas F. SCHLECHT a Debbie SASLOW. The epidemiology of cervical cancer. *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)* [online]. 2003, **9**(5), 348–359. ISSN 1528-9117. Dostupné z: doi:10.1097/00130404-200309000-00004

GATES, Margaret A., Bernard A. ROSNER, Jonathan L. HECHT a Shelley S. TWOROGER. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *American Journal of Epidemiology* [online]. 2010, **171**(1), 45–53. ISSN 1476-6256. Dostupné z: doi:10.1093/aje/kwp314

GIERISCH, Jennifer M., Remy R. COEYTAUX, Rachel Peragallo URRUTIA, *et al.* Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*[online]. 2013, **22**(11), 1931–1943. ISSN 1538-7755. Dostupné z: doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0298

GLOECKLER RIES, Lynn A., Marsha E. REICHMAN, Denise Riedel LEWIS, *et al.* Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *The Oncologist* [online]. 2003, **8**(6), 541–552. ISSN 1083-7159. Dostupné z: doi:10.1634/theoncologist.8-6-541

GOFF, Barbara A. Ovarian cancer: screening and early detection. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* [online]. 2012, **39**(2), 183–194. ISSN 1558-0474. Dostupné z: doi:10.1016/j.ogc.2012.02.007

GONZÁLEZ-MARTÍN, Antonio, Bhavana POTHURI, Ignace VERGOTE, *et al.* Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2019, **381**(25), 2391–2402. ISSN 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1910962

GORDON, Alan N., Margaret TONDA, Steven SUN, *et al.* Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* [online]. 2004, **95**(1), 1–8. ISSN 0090-8258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2004.07.011

GREEN, J., A. BERRINGTON DE GONZALEZ, S. SWEETLAND, *et al.* Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20-44 years: the UK National Case-Control Study of Cervical Cancer. *British Journal of Cancer* [online]. 2003, **89**(11), 2078–2086. ISSN 0007-0920. Dostupné z: doi:10.1038/sj.bjc.6601296

GYNECOLOGIC ONCOLOGY GROUP, Maurie MARKMAN, John BLESSING, *et al.* Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology* [online]. 2006, **101**(3), 436–440. ISSN 0090-8258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2005.10.036

HAVRILESKY, Laura J., Patricia G. MOORMAN, William J. LOWERY, *et al.* Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology* [online]. 2013, **122**(1), 139–147. ISSN 1873-233X. Dostupné z: doi:10.1097/AOG.0b013e318291c235

HE, Qi-Zhi, Xun-Zhen LUO, Kai WANG, *et al.* Isolation and characterization of cancer stem cells from high-grade serous ovarian carcinomas. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology* [online]. 2014, **33**(1), 173–184. ISSN 1421-9778. Dostupné z: doi:10.1159/000356660

HEDDITCH, Ellen L., Bo GAO, Amanda J. RUSSELL, *et al.* ABCA Transporter Gene Expression and Poor Outcome in Epithelial Ovarian Cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* [online]. 2014, **106**(7), dju149. ISSN 0027-8874. Dostupné z: doi:10.1093/jnci/dju149

HELDER-WOOLDERINK, J.M., E.A. BLOK, H.F.A. VASEN, *et al.* Ovarian cancer in Lynch syndrome; a systematic review. *European Journal of Cancer* [online]. 2016, **55**, 65–73. ISSN 09598049. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejca.2015.12.005

HEMMINKI, Kari a Bowang CHEN. Familial risks for cervical tumors in full and half siblings: etiologic apportioning. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* [online]. 2006, **15**(7), 1413–1414. ISSN 1055-9965. Dostupné z: doi:10.1158/1055-9965.EPI-05-0933

HENDERSON, Jillian T., Elizabeth M. WEBBER a George F. SAWAYA. Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* [online]. 2018, **319**(6), 595–606. ISSN 1538-3598. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2017.21421

HLAVÁČ, Viktor, Veronika BRYNYCHOVÁ, Radka VÁCLAVÍKOVÁ, *et al.* The expression profile of ATP-binding cassette transporter genes in breast carcinoma. *Pharmacogenomics* [online]. 2013, **14**(5), 515–529. ISSN 1744-8042. Dostupné z: doi:10.2217/pgs.13.26

HLAVATA, I., B. MOHELNIKOVA-DUCHONOVA, R. VACLAVIKOVA, *et al.* The role of ABC transporters in progression and clinical outcome of colorectal cancer. *Mutagenesis* [online]. 2012, **27**(2), 187–196. ISSN 1464-3804. Dostupné z: doi:10.1093/mutage/ger075

HONG, Ji-Hong, Chien-Sheng TSAI, Chyong-Huey LAI, *et al.* Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* [online]. 2004, **60**(1), 249–257. ISSN 0360-3016. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijrobp.2004.02.044

HUBACKOVA, Miluse, Radka VACLAVIKOVA, Marie EHRlichova, *et al.* Association of superoxide dismutases and NAD(P)H quinone oxidoreductases with prognosis of patients with breast carcinomas. *International Journal of Cancer* [online]. 2012, **130**(2), 338–348. ISSN 1097-0215. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.26006

CHANG, Suk-Joon, Melissa HODEIB, Jenny CHANG a Robert E. BRISTOW. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecologic Oncology* [online]. 2013, **130**(3), 493–498. ISSN 1095-6859. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2013.05.040

CHIVA, Luis, Vanna ZANAGNOLO, Denis QUERLEU, *et al.* SUCCOR study: an international European cohort observational study comparing minimally invasive surgery versus open abdominal radical hysterectomy in patients with stage IB1 cervical cancer. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society* [online]. 2020, **30**(9), 1269–1277. ISSN 1525-1438. Dostupné z: doi:10.1136/ijgc-2020-001506

INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER, P. APPLEBY, V. BERAL, *et al.* Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *International Journal of Cancer* [online]. 2006, **118**(6), 1481–1495. ISSN 0020-7136. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.21493

INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER, Paul APPLEBY, Valerie BERAL, *et al.* Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet (London, England)* [online]. 2007, **370**(9599), 1609–1621. ISSN 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(07)61684-5

JANUCHOWSKI, Radosław, Piotr ZAWIERUCHA, Małgorzata ANDRZEJEWSKA, *et al.* Microarray-based detection and expression analysis of ABC and SLC transporters in drug-resistant ovarian cancer cell lines. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie* [online]. 2013, **67**(3), 240–245. ISSN 1950-6007. Dostupné z: doi:10.1016/j.biopha.2012.11.011

JANUCHOWSKI, Radosław, Piotr ZAWIERUCHA, Marcin RUCIŃSKI, *et al.* Drug transporter expression profiling in chemoresistant variants of the A2780 ovarian cancer cell line. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie* [online]. 2014, **68**(4), 447–453. ISSN 1950-6007. Dostupné z: doi:10.1016/j.biopha.2014.02.002

JEDY-AGBA, Elima, Walburga Yvonne JOKO, Biying LIU, *et al.* Trends in cervical cancer incidence in sub-Saharan Africa. *British Journal of Cancer* [online]. 2020, **123**(1), 148–154. ISSN 1532-1827. Dostupné z: doi:10.1038/s41416-020-0831-9

JENTSCHKE, M., J. KAMPERS, J. BECKER, *et al.* Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* [online]. 2020, **38**(41), 6402–6409. ISSN 0264-410X. Dostupné z: doi:10.1016/j.vaccine.2020.07.055

JESSUP, Wendy, Ingrid C. GELISSEN, Katharina GAUS a Leonard KRITHARIDES. Roles of ATP binding cassette transporters A1 and G1, scavenger receptor BI and membrane lipid domains in cholesterol export from macrophages. *Current Opinion in Lipidology* [online]. 2006, **17**(3), 247–257. ISSN 0957-9672. Dostupné z: doi:10.1097/01.mol.0000226116.35555.eb

KAMAL, C. K., Cristiana Eugenia SIMIONESCU, CI MĂRGĂRITESCU a A. STEPAN. P53 and Ki67 immunoexpression in mucinous malignant ovarian tumors. *Romanian Journal of Morphology and Embryology = Revue Roumaine De Morphologie Et Embryologie*. 2012, **53**(3 Suppl), 799–803. ISSN 2066-8279.

KAMINSKI, W. E., E. ORSÓ, W. DIEDERICH, *et al.* Identification of a novel human sterol-sensitive ATP-binding cassette transporter (ABCA7). *Biochemical and*

*Biophysical Research Communications* [online]. 2000, **273**(2), 532–538. ISSN 0006-291X. Dostupné z: doi:10.1006/bbrc.2000.2954

KATANO, Kuniyuki, Roohangiz SAFAEI, Goli SAMIMI, *et al.* The copper export pump ATP7B modulates the cellular pharmacology of carboplatin in ovarian carcinoma cells. *Molecular Pharmacology* [online]. 2003, **64**(2), 466–473. ISSN 0026-895X. Dostupné z: doi:10.1124/mol.64.2.466

KAUFF, Noah D., Jaya M. SATAGOPAN, Mark E. ROBSON, *et al.* Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in Women with a *BRCA1* or *BRCA2* Mutation. *New England Journal of Medicine* [online]. 2002, **346**(21), 1609–1615. ISSN 0028-4793, 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa020119

KINDELBERGER, David W., Yonghee LEE, Alexander MIRON, *et al.* Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *The American Journal of Surgical Pathology* [online]. 2007, **31**(2), 161–169. ISSN 0147-5185. Dostupné z: doi:10.1097/01.pas.0000213335.40358.47

KOH, Wui-Jin, Nadeem R. ABU-RUSTUM, Sarah BEAN, *et al.* Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN* [online]. 2019, **17**(1), 64–84. ISSN 1540-1413. Dostupné z: doi:10.6004/jnccn.2019.0001

KONSTANTINOPOULOS, Panagiotis A., Steven WAGGONER, Gregory A. VIDAL, *et al.* Single-Arm Phases 1 and 2 Trial of Niraparib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Carcinoma. *JAMA oncology* [online]. 2019, **5**(8), 1141–1149. ISSN 2374-2445. Dostupné z: doi:10.1001/jamaoncol.2019.1048

KOOL, M., M. VAN DER LINDEN, M. DE HAAS, *et al.* MRP3, an organic anion transporter able to transport anti-cancer drugs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. 1999, **96**(12), 6914–6919. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.96.12.6914

KOTSOPOULOS, Joanne, Jacek GRONWALD, Beth KARLAN, *et al.* Age-specific ovarian cancer risks among women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *Gynecologic Oncology* [online]. 2018, **150**(1), 85–91. ISSN 00908258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2018.05.011

KRAG, D., D. WEAVER, T. ASHIKAGA, *et al.* The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *The New England Journal of Medicine* [online]. 1998, **339**(14), 941–946. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJM199810013391401

KREJČÍ, D., PEHALOVÁ, L., TALÁBOVÁ, A., *et al.* Současné epidemiologické trendy novotvarů v České republice. *Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky*. 2018. ISSN 1210-857X. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008352/novotvary2018.pdf>

KUHN, Elisabetta, Robert J. KURMAN, Russell VANG, *et al.* TP53 mutations in serous tubal intraepithelial carcinoma and concurrent pelvic high-grade serous carcinoma--evidence supporting the clonal relationship of the two lesions. *The Journal of Pathology* [online]. 2012, **226**(3), 421–426. ISSN 1096-9896. Dostupné z: doi:10.1002/path.3023

KUNICKÁ, Tereza, Radka VÁCLAVÍKOVÁ, Viktor HLAVÁČ, *et al.* Non-coding polymorphisms in nucleotide binding domain 1 in ABCC1 gene associate with transcript level and survival of patients with breast cancer. *PloS One* [online]. 2014, **9**(7), e101740. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0101740

KURMAN, Robert J. a Ie-Ming SHIH. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *The American Journal of Surgical Pathology* [online]. 2010, **34**(3), 433–443. ISSN 1532-0979. Dostupné z: doi:10.1097/PAS.0b013e3181cf3d79

KURMAN, Robert J. a Ie-Ming SHIH. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis. *The American Journal of Pathology* [online]. 2016, **186**(4), 733–747. ISSN 0002-9440. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajpath.2015.11.011

KUROKI, Lindsay a Saketh R. GUNTUPALLI. Treatment of epithelial ovarian cancer. *BMJ (Clinical research ed.)* [online]. 2020, **371**, m3773. ISSN 1756-1833. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.m3773

LANDONI, Fabio, Gabriella PARMA, Michele PEIRETTI, *et al.* Chemo-conization in early cervical cancer. *Gynecologic Oncology*[online]. 2007, **107**(1 Suppl 1), S125–126. ISSN 0090-8258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2007.07.011

LANOWSKA, Malgorzata, Mandy MANGLER, Ulrike GRITTFNER, *et al.* Isthmic-vaginal smear cytology in the follow-up after radical vaginal trachelectomy for early stage cervical cancer: Is it safe? *Cancer Cytopathology* [online]. 2014, **122**(5), 349–358. ISSN 1934-6638. Dostupné z: doi:10.1002/cncy.21402

LEBLANC, Eric, Fabrice NARDUCCI, Michael FRUMOVITZ, *et al.* Therapeutic value of pretherapeutic extraperitoneal laparoscopic staging of locally advanced cervical carcinoma. *Gynecologic Oncology* [online]. 2007, **105**(2), 304–311. ISSN 0090-8258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2006.12.012

LEI, Jiayao, Laila Sara ARROYO-MÜHR, Camilla LAGHEDEN, *et al.* Human Papillomavirus Infection Determines Prognosis in Cervical Cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [online]. 2022, **40**(14), 1522–1528. ISSN 1527-7755. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.21.01930

LEVENBACK, Charles, Robert L. COLEMAN, Thomas W. BURKE, *et al.* Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [online]. 2002, **20**(3), 688–693. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2002.20.3.688

LEVENBACK, Charles F., Shamshad ALI, Robert L. COLEMAN, *et al.* Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [online]. 2012, **30**(31), 3786–3791. ISSN 1527-7755. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2011.41.2528

LI, Da-Peng, Chen DU, Zuo-Ming ZHANG, *et al.* Breastfeeding and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 40 epidemiological studies. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP* [online]. 2014, **15**(12), 4829–4837. ISSN 2476-762X. Dostupné z: doi:10.7314/apjcp.2014.15.12.4829

LI, Fake, Ruxiu TIE, Kai CHANG, *et al.* Does risk for ovarian malignancy algorithm excel human epididymis protein 4 and CA125 in predicting epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *BMC cancer* [online]. 2012, **12**, 258. ISSN 1471-2407. Dostupné z: doi:10.1186/1471-2407-12-258

LI, Jie, Nisreen ABUSHAHIN, Shujie PANG, Li XIANG, *et al.* Tubal origin of „ovarian“ low-grade serous carcinoma. *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* [online]. 2011, **24**(11), 1488–1499. ISSN 1530-0285. Dostupné z: doi:10.1038/modpathol.2011.106

LI, Pengfei, Lan CHEN, Yan NI, *et al.* Comparison between laparoscopic and abdominal radical hysterectomy for stage IB1 and tumor size <2 cm cervical cancer with visible or invisible tumors: a multicentre retrospective study. *Journal of Gynecologic Oncology* [online]. 2021, **32**(2) [vid. 2022-10-03]. ISSN 2005-0399. Dostupné z: doi:10.3802/jgo.2021.32.e17

LI, Rui, Shen-tao LU, Jing-ge SI, *et al.* Prognostic value of responsiveness of neoadjuvant chemotherapy before surgery for patients with stage IB(2)/IIA(2) cervical cancer. *Gynecologic Oncology* [online]. 2013, **128**(3), 524–529. ISSN 1095-6859. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2012.11.006

LI, X., J. LI, Z. JIANG, *et al.* Oncological results and recurrent risk factors following abdominal radical trachelectomy: an updated series of 333 patients. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* [online]. 2019, **126**(9), 1169–1174. ISSN 1471-0528. Dostupné z: doi:10.1111/1471-0528.15621

LIAO, John B., Cynthia E. FISHER a Margaret M. MADELEINE. Gynecologic cancers and solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation* [online]. 2019, **19**(5), 1266–1277. ISSN 1600-6143. Dostupné z: doi:10.1111/ajt.15292

LIM, Anita W., Amanda J. RAMIREZ, William HAMILTON, *et al.* Delays in diagnosis of young females with symptomatic cervical cancer in England: an interview-based study. *The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners* [online]. 2014, **64**(627), e602-610. ISSN 1478-5242. Dostupné z: doi:10.3399/bjgp14X681757



LIMEI, Zhao, Chen YONG, Xu YAN, *et al.* Accuracy of positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis and restaging for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society* [online]. 2013, **23**(4), 598–607. ISSN 1525-1438. Dostupné z: doi:10.1097/IGC.0b013e31828a183c

LU, Karen H. a Molly DANIELS. Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention. *Familial Cancer* [online]. 2013, **12**(2), 273–277. ISSN 1389-9600, 1573-7292. Dostupné z: doi:10.1007/s10689-013-9664-5

LU, Lingeng, Dionyssios KATSAROS, Andrew WILEY, *et al.* Expression of MDR1 in epithelial ovarian cancer and its association with disease progression. *Oncology Research* [online]. 2007, **16**(8), 395–403. ISSN 0965-0407. Dostupné z: doi:10.3727/000000006783980892

MANEO, Andrea, Mario SIDERI, Giovanni SCAMBIA, *et al.* Simple conization and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage IB1 cervical cancer. An Italian experience. *Gynecologic Oncology* [online]. 2011, **123**(3), 557–560. ISSN 0090-8258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2011.08.009

MANHART, Lisa E., King K. HOLMES, Laura A. KOUTSKY, *et al.* Human papillomavirus infection among sexually active young women in the United States: Implications for developing a vaccination strategy. *Sexually Transmitted Diseases* [online]. 2006, **33**(8), 502–508. ISSN 0148-5717. Dostupné z: doi:10.1097/01.olq.0000204545.89516.0a

MARCHETTI, Claudia, Francesca DE FELICE, Innocenza PALAIA, *et al.* Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC women's health* [online]. 2014, **14**, 150. ISSN 1472-6874. Dostupné z: doi:10.1186/s12905-014-0150-5

MCCLUGGAGE, W. Glenn. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology* [online]. 2011, **43**(5), 420–432. ISSN 1465-3931. Dostupné z: doi:10.1097/PAT.0b013e328348a6e7

MCGUIRE, W. P., W. J. HOSKINS, M. F. BRADY, *et al.* Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *The New England Journal of Medicine* [online]. 1996, **334**(1), 1–6. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJM199601043340101

MELAMED, Alexander, Daniel J. MARGUL, Ling CHEN, *et al.* Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2018, **379**(20), 1905–1914. ISSN 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1804923

METCALFE, Kelly A., Henry T. LYNCH, Parviz GHADIRIAN, *et al.* The risk of ovarian cancer after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecologic Oncology* [online]. 2005, **96**(1), 222–226. ISSN 00908258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2004.09.039

MICHELS, Kara A., Ruth M. PFEIFFER, Louise A. BRINTON a Britton TRABERT. Modification of the Associations Between Duration of Oral Contraceptive Use and Ovarian, Endometrial, Breast, and Colorectal Cancers. *JAMA oncology* [online]. 2018, **4**(4), 516–521. ISSN 2374-2445. Dostupné z: doi:10.1001/jamaoncol.2017.4942

MOHELNIKOVA-DUCHONOVA, Beatrice, Veronika BRYNYCHOVA, Martin OLIVERIUS, *et al.* Differences in transcript levels of ABC transporters between pancreatic adenocarcinoma and nonneoplastic tissues. *Pancreas* [online]. 2013, **42**(4), 707–716. ISSN 1536-4828. Dostupné z: doi:10.1097/MPA.0b013e318279b861

MOHELNIKOVA-DUCHONOVA, Beatrice, Martin OLIVERIUS, Eva HONSOVA a Pavel SOUCEK. Evaluation of reference genes and normalization strategy for quantitative real-time PCR in human pancreatic carcinoma. *Disease Markers* [online]. 2012, **32**(3), 203–210. ISSN 1875-8630. Dostupné z: doi:10.3233/DMA-2011-0875

MOORE, Kathleen, Nicoletta COLOMBO, Giovanni SCAMBIA, *et al.* Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2018, **379**(26), 2495–2505. ISSN 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1810858

MOORE, Kathleen N., Angeles Alvarez SECORD, Melissa A. GELLER, *et al.* Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology* [online]. 2019, **20**(5), 636–648. ISSN 1474-5488. Dostupné z: doi:10.1016/S1470-2045(19)30029-4

MOORE, Richard G., D. Scott MCMEEKIN, Amy K. BROWN, *et al.* A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecologic Oncology* [online]. 2009, **112**(1), 40–46. ISSN 1095-6859. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2008.08.031

MORENO-SMITH, Myrthala, J. B. HALDER, Paul S. MELTZER, *et al.* ATP11B mediates platinum resistance in ovarian cancer. *The Journal of Clinical Investigation* [online]. 2021, **131**(7), 149893. ISSN 1558-8238. Dostupné z: doi:10.1172/JCI149893

MORICE, P., C. DEYROLLE, A. REY, *et al.* Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/II cervical cancer treated with combined surgery-radiation therapy. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* [online]. 2004, **15**(2), 218–223. ISSN 0923-7534. Dostupné z: doi:10.1093/annonc/mdh050

MOROTTI, Matteo, Valentino REMORGIDA, Pier Luigi VENTURINI a Simone FERRERO. Endometriosis in menopause: a single institution experience. *Archives of Gynecology and Obstetrics* [online]. 2012, **286**(6), 1571–1575. ISSN 1432-0711. Dostupné z: doi:10.1007/s00404-012-2473-5

MORTON, Donald L., Alistair J. COCHRAN, John F. THOMPSON, *et al.* Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Annals of Surgery*[online]. 2005, **242**(3), 302–311; discussion 311-313. ISSN 0003-4932. Dostupné z: doi:10.1097/01.sla.0000181092.50141.fa

MUGGIA, Franco. Platinum compounds 30 years after the introduction of cisplatin: implications for the treatment of ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* [online]. 2009, **112**(1), 275–281. ISSN 1095-6859. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2008.09.034

NAKAMURA, Kanako, Kouji BANNO, Megumi YANOKURA, *et al.* Features of ovarian cancer in Lynch syndrome (Review). *Molecular and Clinical Oncology* [online]. 2014, **2**(6), 909–916. ISSN 2049-9450, 2049-9469. Dostupné z: doi:10.3892/mco.2014.397

NEZHAT, C. R., M. O. BURRELL, F. R. NEZHAT, *et al.* Laparoscopic radical hysterectomy with paraaortic and pelvic node dissection. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. 1992, **166**(3), 864–865. ISSN 0002-9378. Dostupné z: doi:10.1016/0002-9378(92)91351-a

OZA, Amit M., Adrian D. COOK, Jacobus PFISTERER, *et al.* Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *The Lancet. Oncology* [online]. 2015, **16**(8), 928–936. ISSN 1474-5488. Dostupné z: doi:10.1016/S1470-2045(15)00086-8

OZOLS, Robert F., Brian N. BUNDY, Benjamin E. GREER, *et al.* Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*[online]. 2003, **21**(17), 3194–3200. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2003.02.153

PARK, J.-Y., D.-Y. KIM, J.-H. KIM, *et al.* Outcomes after radical hysterectomy according to tumor size divided by 2-cm interval in patients with early cervical cancer. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* [online]. 2011, **22**(1), 59–67. ISSN 1569-8041. Dostupné z: doi:10.1093/annonc/mdq321

PARMAR, M. K. B., J. A. LEDERMANN, N. COLOMBO, *et al.* Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet*

(London, England) [online]. 2003, **361**(9375), 2099–2106. ISSN 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/s0140-6736(03)13718-x

PECORELLI, Sergio, Lucia ZIGLIANI a Franco ODICINO. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* [online]. 2009, **105**(2), 107–108. ISSN 1879-3479. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijgo.2009.02.009

PEIRETTI, M., I. ZAPARDIEL, V. ZANAGNOLO, *et al.* Management of recurrent cervical cancer: a review of the literature. *Surgical Oncology* [online]. 2012, **21**(2), e59-66. ISSN 1879-3320. Dostupné z: doi:10.1016/j.suronc.2011.12.008

PFISTERER, Jacobus, Marie PLANTE, Ignace VERGOTE, *et al.* Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [online]. 2006, **24**(29), 4699–4707. ISSN 1527-7755. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2006.06.0913

PIEK, J. M., P. J. VAN DIEST, R. P. ZWEEMER, *et al.* Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *The Journal of Pathology* [online]. 2001, **195**(4), 451–456. ISSN 0022-3417. Dostupné z: doi:10.1002/path.1000

PLANTE, Marie. Bulky Early-Stage Cervical Cancer (2-4 cm Lesions): Upfront Radical Trachelectomy or Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Fertility-Preserving Surgery: Which Is the Best Option? *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society* [online]. 2015, **25**(4), 722–728. ISSN 1525-1438. Dostupné z: doi:10.1097/IGC.0000000000000410

PLANTE, Marie, Marie-Claude RENAUD, Alexandra SEBASTIANELLI a Jean GREGOIRE. Simple vaginal trachelectomy in women with early-stage low-risk cervical cancer who wish to preserve fertility: the new standard of care? *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society* [online]. 2020, **30**(7), 981–986. ISSN 1525-1438. Dostupné z: doi:10.1136/ijgc-2020-001432

PLOTTI, Francesco, Federica GUZZO, Teresa SCHIRÒ, *et al.* Role of human epididymis protein 4 (HE4) in detecting recurrence in CA125 negative ovarian cancer patients. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society* [online]. 2019, ijgc–2019–000211. ISSN 1525-1438. Dostupné z: doi:10.1136/ijgc-2019-000211

PLUTA, Marek, Lukas ROB, Martin CHARVAT, *et al.* Less radical surgery than radical hysterectomy in early stage cervical cancer: a pilot study. *Gynecologic Oncology* [online]. 2009, **113**(2), 181–184. ISSN 1095-6859. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2009.02.005

PUJADE-LAURINE, Eric, Felix HILPERT, Béatrice WEBER, *et al.* Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [online]. 2014, **32**(13), 1302–1308. ISSN 1527-7755. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2013.51.4489

RAMIREZ, Pedro T., Michael FRUMOVITZ, Rene PAREJA, *et al.* Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2018, **379**(20), 1895–1904. ISSN 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1806395

RAY-COQUARD, Isabelle, Patricia PAUTIER, Sandro PIGNATA, *et al.* Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2019, **381**(25), 2416–2428. ISSN 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1911361

REESINK-PETERS, Nathalie, Jacobus VAN DER VELDEN, Klaske A. TEN HOOR, *et al.* Preoperative serum squamous cell carcinoma antigen levels in clinical decision making for patients with early-stage cervical cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [online]. 2005, **23**(7), 1455–1462. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2005.02.123

ROB, L., M. CHARVAT, H. ROBOVA, *et al.* Less radical fertility-sparing surgery than radical trachelectomy in early cervical cancer. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society* [online]. 2007, **17**(1), 304–310. ISSN 1048-891X. Dostupné z: doi:10.1111/j.1525-1438.2007.00758.x

ROB, Lukas, Michael HALASKA a Helena ROBOVA. Nerve-sparing and individually tailored surgery for cervical cancer. *The Lancet. Oncology* [online]. 2010, **11**(3), 292–301. ISSN 1474-5488. Dostupné z: doi:10.1016/S1470-2045(09)70191-3

ROB, Lukas, Petr SKAPA a Helena ROBOVA. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *The Lancet. Oncology* [online]. 2011, **12**(2), 192–200. ISSN 1474-5488. Dostupné z: doi:10.1016/S1470-2045(10)70084-X

ROB, Lukas, Pavel STRNAD, Helena ROBOVA, *et al.* Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer. *Gynecologic Oncology* [online]. 2005, **98**(2), 281–288. ISSN 0090-8258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2005.04.016

ROBOVA, Helena, Michael J. HALASKA, Marek PLUTA, *et al.* Oncological and pregnancy outcomes after high-dose density neoadjuvant chemotherapy and fertility-sparing surgery in cervical cancer. *Gynecologic Oncology* [online]. 2014, **135**(2), 213–216. ISSN 1095-6859. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2014.08.021

ROBOVA, Helena, Michael HALASKA, Marek PLUTA, *et al.* The role of neoadjuvant chemotherapy and surgery in cervical cancer. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society* [online]. 2010, **20**(11 Suppl 2), S42-46. ISSN 1525-1438. Dostupné z: doi:10.1111/igc.0b013e3181f60d73

ROSENTHAL, Adam N., Usha MENON a Ian J. JACOBS. Screening for ovarian cancer. *Clinical Obstetrics and Gynecology* [online]. 2006, **49**(3), 433–447. ISSN 0009-9201. Dostupné z: doi:10.1097/00003081-200609000-00004

ROTMAN, Marvin, Alexander SEDLIS, Marion R. PIEDMONTE, *et al.* A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* [online]. 2006, **65**(1), 169–176. ISSN 0360-3016. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijrobp.2005.10.019

RUSTIN, G. J. S. Follow-up with CA125 after primary therapy of advanced ovarian cancer has major implications for treatment outcome and trial performances and should not be routinely performed. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* [online]. 2011. **22 Suppl 8**, viii45–viii48. ISSN 1569-8041. Dostupné z: doi:10.1093/annonc/mdr471

SALEHI, Fariba, Lesley DUNFIELD, Karen P. PHILLIPS, *et al.* Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B, Critical Reviews* [online]. 2008, **11**(3–4), 301–321. ISSN 1521-6950. Dostupné z: doi:10.1080/10937400701876095

SALIHI, Rawand, Karin LEUNEN, Erik VAN LIMBERGEN, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy followed by large cone resection as fertility-sparing therapy in stage IB cervical cancer. *Gynecologic Oncology* [online]. 2015, **139**(3), 447–451. ISSN 0090-8258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2015.05.043

SALVO, Gloria, Pedro T. RAMIREZ, Charles F. LEVENBACK, *et al.* Sensitivity and negative predictive value for sentinel lymph node biopsy in women with early-stage cervical cancer. *Gynecologic Oncology* [online]. 2017, **145**(1), 96–101. ISSN 1095-6859. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2017.02.005

SAMIMI, Goli, Roohangiz SAFAEI, Kuniyuki KATANO, *et al.* Increased expression of the copper efflux transporter ATP7A mediates resistance to cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin in ovarian cancer cells. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* [online]. 2004, **10**(14), 4661–4669. ISSN 1078-0432. Dostupné z: doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-0137

SANKARANARAYANAN, R. a J. FERLAY. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology* [online]. 2006, **20**(2), 207–225. ISSN 1521-6934. Dostupné z: doi:10.1016/j.bpobgyn.2005.10.007

SANTIN, A. D., P. L. HERMONAT, A. RAVAGGI, *et al.* Secretion of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 1999, **20**(3), 177–181. ISSN 0392-2936.

SEDLIS, Alexander, Brian N. BUNDY, Marvin Z. ROTMAN, *et al.* A Randomized Trial of Pelvic Radiation Therapy versus No Further Therapy in Selected Patients with Stage IB Carcinoma of the Cervix after Radical Hysterectomy and Pelvic Lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology* [online]. 1999, **73**(2), 177–183. ISSN 0090-8258. Dostupné z: doi:10.1006/gyno.1999.5387

SEIDMAN, Jeffrey D. a Fatemeh KHEDMATI. Exploring the histogenesis of ovarian mucinous and transitional cell (Brenner) neoplasms and their relationship with Walthard cell nests: a study of 120 tumors. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* [online]. 2008, **132**(11), 1753–1760. ISSN 1543-2165. Dostupné z: doi:10.5858/132.11.1753

SELMAN, Tara J., Christopher MANN, Javier ZAMORA, *et al.* Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* [online]. 2008, **178**(7), 855–862. ISSN 1488-2329. Dostupné z: doi:10.1503/cmaj.071124

SERT, Bilal M., Gunnar B. KRISTENSEN, Andreas KLEPPE a Anne DØRUM. Long-term oncological outcomes and recurrence patterns in early-stage cervical cancer treated with minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy: The Norwegian Radium Hospital experience. *Gynecologic Oncology* [online]. 2021, **162**(2), 284–291. ISSN 1095-6859. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2021.05.028

SHIH, le-Ming a Robert J. KURMAN. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *The American Journal of Pathology* [online]. 2004, **164**(5), 1511–1518. ISSN 0002-9440. Dostupné z: doi:10.1016/s0002-9440(10)63708-x

SCHNATZ, Peter F., Matthew GUILLE, David M. O'SULLIVAN a Joel I. SOROSKY. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstetrics and Gynecology* [online]. 2006, **107**(3), 701–708. ISSN 1873-233X. Dostupné z: doi:10.1097/01.AOG.0000202401.29145.68

SMITH, J. R., D. C. BOYLE, D. J. CORLESS, *et al.* Abdominal radical trachelectomy: a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* [online]. 1997, **104**(10), 1196–1200. ISSN 0306-5456. Dostupné z: doi:10.1111/j.1471-0528.1997.tb10946.x

SOCIETY OF GYNECOLOGIC ONCOLOGISTS EDUCATION RESOURCE PANEL WRITING GROUP, Yvonne COLLINS, Mark H. EINSTEIN, *et al.* Cervical cancer prevention in the era of prophylactic vaccines: a preview for gynecologic

oncologists. *Gynecologic Oncology* [online]. 2006, **102**(3), 552–562. ISSN 0090-8258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2006.07.022

SONG, Taejong, Yoo-Young LEE, Chel Hun CHOI, *et al.* Histologic distribution of borderline ovarian tumors worldwide: a systematic review. *Journal of Gynecologic Oncology* [online]. 2013, **24**(1), 44–51. ISSN 2005-0380. Dostupné z: doi:10.3802/jgo.2013.24.1.44

SOPIK, Victoria, Javid IQBAL, Barry ROSEN a Steven A. NAROD. Why have ovarian cancer mortality rates declined? Part I. Incidence. *Gynecologic Oncology* [online]. 2015, **138**(3), 741–749. ISSN 1095-6859. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2015.06.017

SØRENSEN, Sofie Sølvsten a Berit Jul MOSGAARD. Combination of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen can improve ovarian cancer diagnosis. *Danish Medical Bulletin*. 2011, **58**(11), A4331. ISSN 1603-9629.

SOUCEK, Pavel, Pavel ANZENBACHER, Ivana SKOUMALOVÁ a Michal DVORÁK. Expression of cytochrome P450 genes in CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells. *Stem Cells (Dayton, Ohio)*[online]. 2005, **23**(9), 1417–1422. ISSN 1066-5099. Dostupné z: doi:10.1634/stemcells.2005-0066

SOUTTER, William Patrick, Peter SASIENI a Theo PANOSKALTSIS. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Cancer* [online]. 2006, **118**(8), 2048–2055. ISSN 1097-0215. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.21604

SPONHOLTZ, Sara Elisabeth, Ole MOGENSEN, Malene Grubbe HILDEBRANDT, *et al.* From FIGO-2009 to FIGO-2018 in women with early-stage cervical cancer; Does the revised staging reflect risk groups? *Gynecologic Oncology* [online]. 2021, **163**(2), 281–288. ISSN 1095-6859. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2021.08.026

STANKUŠOVÁ, Hana, 2010. Současná radioterapie a chemoterapie CA hrdla děložního.

STAPLEY, Sally a William HAMILTON. Gynaecological symptoms reported by young women: examining the potential for earlier diagnosis of cervical cancer. *Family Practice* [online]. 2011, **28**(6), 592–598. ISSN 1460-2229. Dostupné z: doi:10.1093/fampra/cmr033

STEGEMAN, M., M. LOUWEN, J. VAN DER VELDEN, *et al.* The incidence of parametrial tumor involvement in select patients with early cervix cancer is too low to justify parametrectomy. *Gynecologic Oncology* [online]. 2007, **105**(2), 475–480. ISSN 0090-8258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2007.01.016

STRNAD, Pavel, Helena ROBOVA, Petr SKAPA, *et al.* A prospective study of sentinel lymph node status and parametrial involvement in patients with small tumour volume cervical cancer. *Gynecologic Oncology* [online]. 2008, **109**(2), 280–284. ISSN 1095-6859. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2008.02.004



SUNG, Ho Kyung, Seung Hyun MA, Ji-Yeob CHOI, *et al.* The Effect of Breastfeeding Duration and Parity on the Risk of Epithelial Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Preventive Medicine and Public Health = Yebang Uihakhoe Chi* [online]. 2016, **49**(6), 349–366. ISSN 2233-4521. Dostupné z: doi:10.3961/jpmph.16.066

SUNG, Hyuna, Jacques FERLAY, Rebecca L. SIEGEL, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [online]. 2021, **71**(3), 209–249. ISSN 0007-9235, 1542-4863. Dostupné z: doi:10.3322/caac.21660

SUROWIAK, P., V. MATERNA, I. KAPLENKO, *et al.* Topoisomerase 1A, HER/2neu and Ki67 expression in paired primary and relapse ovarian cancer tissue samples. *Histology and Histopathology* [online]. 2006, **21**(7), 713–720. ISSN 1699-5848. Dostupné z: doi:10.14670/HH-21.713

SUZUKI, Yukio, Tamaki CHO, Tae MOGAMI, *et al.* Evaluation of endocervical curettage with conization in diagnosis of endocervical lesions. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* [online]. 2017, **43**(4), 723–728. ISSN 1447-0756. Dostupné z: doi:10.1111/jog.13260

TACHEZY, Ruth, Jana SMAHELOVA, Martina SALAKOVA, *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in Czech women and men with diseases etiologically linked to HPV. *PLoS One* [online]. 2011, **6**(7), e21913. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0021913

TAX, Casper, Maroeska M. ROVERS, Corine DE GRAAF, *et al.* The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review. *Gynecologic Oncology* [online]. 2015, **139**(3), 559–567. ISSN 1095-6859. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2015.09.076

TEN EIKELDER, Mieke L. G., Floor HINTEN, Anke SMITS, *et al.* Does the New FIGO 2018 Staging System Allow Better Prognostic Differentiation in Early Stage Cervical Cancer? A Dutch Nationwide Cohort Study. *Cancers* [online]. 2022, **14**(13), 3140. ISSN 2072-6694. Dostupné z: doi:10.3390/cancers14133140

TEWARI, Krishnansu S., Robert A. BURGER, Danielle ENSERRO, *et al.* Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [online]. 2019, **37**(26), 2317–2328. ISSN 1527-7755. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.19.01009

TJALMA, Wiebren A., Alison FIANDER, Olaf REICH, *et al.* Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. *International Journal of Cancer* [online]. 2013, **132**(4), 854–867. ISSN 1097-0215. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.27713

TOMAO, Federica, Matteo MARUCCIO, Eleonora Petra PRETI, *et al.* Conization in Early Stage Cervical Cancer: Pattern of Recurrence in a 10-Year Single-Institution Experience. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society* [online]. 2017, **27**(5), 1001–1008. ISSN 1525-1438. Dostupné z: doi:10.1097/IGC.0000000000000991

TORRE, Lindsey A., Britton TRABERT, Carol E. DESANTIS, *et al.* Ovarian cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians* [online]. 2018, **68**(4), 284–296. ISSN 1542-4863. Dostupné z: doi:10.3322/caac.21456

TOSS, Angela, Chiara TOMASELLO, Elisabetta RAZZABONI, *et al.* Hereditary Ovarian Cancer: Not Only *BRCA* 1 and 2 Genes. *BioMed Research International* [online]. 2015, **1–11**. ISSN 2314-6133, 2314-6141. Dostupné z: doi:10.1155/2015/341723

TSILIDIS, K. K., N. E. ALLEN, T. J. KEY, *et al.* Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *British Journal of Cancer* [online]. 2011, **105**(9), 1436–1442. ISSN 1532-1827. Dostupné z: doi:10.1038/bjc.2011.371

VAN CALSTER, Ben, Kirsten VAN HOORDE, Lil VALENTIN, *et al.* Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ (Clinical research ed.)* [online]. 2014, **349**, g5920. ISSN 1756-1833. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.g5920

VAN GORP, T., I. CADRON, E. DESPIERRE, *et al.* HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *British Journal of Cancer* [online]. 2011, **104**(5), 863–870. ISSN 1532-1827. Dostupné z: doi:10.1038/sj.bjc.6606092

VAN GORP, Toon, Frederic AMANT, Patrick NEVEN, *et al.* Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology* [online]. 2004, **18**(2), 349–371. ISSN 1521-6934. Dostupné z: doi:10.1016/j.bpobgyn.2003.03.001

VAN KRIEKINGE, Georges, Xavier CASTELLSAGUÉ, David CIBULA a Nadia DEMARTEAU. Estimation of the potential overall impact of human papillomavirus vaccination on cervical cancer cases and deaths. *Vaccine* [online]. 2014, **32**(6), 733–739. ISSN 1873-2518. Dostupné z: doi:10.1016/j.vaccine.2013.11.049

VANG, Russell, le-Ming SHIH a Robert J. KURMAN. Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms. *Histopathology* [online]. 2013, **62**(1), 44–58. ISSN 1365-2559. Dostupné z: doi:10.1111/his.12046

VERAS, Emanuela, Tsui-Lien MAO, Ayse AYHAN, *et al.* Cystic and adenofibromatous clear cell carcinomas of the ovary: distinctive tumors that differ in their pathogenesis and behavior: a clinicopathologic analysis of 122 cases. *The*

*American Journal of Surgical Pathology* [online]. 2009, **33**(6), 844–853. ISSN 1532-0979. Dostupné z: doi:10.1097/PAS.0b013e31819c4271

WAGGONER, Steven E. Cervical cancer. *Lancet (London, England)* [online]. 2003, **361**(9376), 2217–2225. ISSN 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(03)13778-6

WALSH, Tom, Silvia CASADEI, Ming K. LEE, *et al.* Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 2011, **108**(44), 18032–18037. ISSN 0027-8424, 1091-6490. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.1115052108

WENZEL, Hans H. B., Kim G. G. VAN KOL, Hans W. NIJMAN, *et al.* Cervical cancer with  $\leq 5$  mm depth of invasion and  $>7$  mm horizontal spread - Is lymph node assessment only required in patients with LVSI? *Gynecologic Oncology* [online]. 2020, **158**(2), 282–286. ISSN 1095-6859. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2020.04.705

WHO CLASSIFICATION OF TUMOURS EDITORIAL BOARD. *Female Genital Tumours* [online]. 2020. Lyon: International Agency for Research on Cancer [vid. 2022-10-02]. ISBN 978-92-832-4504-9. Dostupné z: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Female-Genital-Tumours-2020>

WILLOUGHBY, Bruce J., K. FAULKNER, E. C. STAMP a C. J. WHITAKER. A descriptive study of the decline in cervical screening coverage rates in the North East and Yorkshire and the Humber regions of the UK from 1995 to 2005. *Journal of Public Health (Oxford, England)* [online]. 2006, **28**(4), 355–360. ISSN 1741-3842. Dostupné z: doi:10.1093/pubmed/fdl062

WOO, Sungmin, Rifat ATUN, Zachary J. WARD, *et al.* Diagnostic performance of conventional and advanced imaging modalities for assessing newly diagnosed cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *European Radiology* [online]. 2020, **30**(10), 5560–5577. ISSN 1432-1084. Dostupné z: doi:10.1007/s00330-020-06909-3

WRIGHT, Alexi A., Kari BOHLKE, Deborah K. ARMSTRONG, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecologic Oncology* [online]. 2016, **143**(1), 3–15. ISSN 1095-6859. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2016.05.022

WRIGHT, Jason D., Koji MATSUO, Yongmei HUANG, *et al.* Prognostic Performance of the 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics Cervical Cancer Staging Guidelines. *Obstetrics and Gynecology* [online]. 2019, **134**(1), 49–57. ISSN 1873-233X. Dostupné z: doi:10.1097/AOG.0000000000003311

XU, Jiao, Min YONG, Jia LI, Xiaojing DONG, *et al.* High level of CFTR expression is associated with tumor aggression and knockdown of CFTR suppresses proliferation of ovarian cancer in vitro and in vivo. *Oncology Reports* [online]. 2015, **33**(5), 2227–2234. ISSN 1791-2431. Dostupné z: doi:10.3892/or.2015.3829

YASUI, Kohichiroh, Saori MIHARA, Chen ZHAO, *et al.* Alteration in copy numbers of genes as a mechanism for acquired drug resistance. *Cancer Research*[online]. 2004, **64**(4), 1403–1410. ISSN 0008-5472. Dostupné z: doi:10.1158/0008-5472.can-3263-2

YOO, Wonsuk, Sangmi KIM, Warner K, *et al.* Recent trends in racial and regional disparities in cervical cancer incidence and mortality in United States. *PloS One* [online]. 2017, **12**(2), e0172548. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0172548

YOON, Sang-Hee, Soo-Nyung KIM, Seung-Hyuk SHIM, *et al.* Bilateral salpingectomy can reduce the risk of ovarian cancer in the general population: A meta-analysis. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* [online]. 2016, **55**, 38–46. ISSN 1879-0852. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejca.2015.12.003

ZAPARDIEL, Ignacio, Julio ALVAREZ, Manel BARAHONA, *et al.* Utility of Intraoperative Fluorescence Imaging in Gynecologic Surgery: Systematic Review and Consensus Statement. *Annals of Surgical Oncology* [online]. 2021, **28**(6), 3266–3278. ISSN 1534-4681. Dostupné z: doi:10.1245/s10434-020-09222-x

ZHAO, Yanbin, Hailing LU, An YAN, *et al.* ABCC3 as a marker for multidrug resistance in non-small cell lung cancer. *Scientific Reports* [online]. 2013, **3**, 3120. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/srep03120