

## Abstrakt

Incidence ovariálního karcinomu je v ČR jednou z nejvyšších v EU. Pětileté přežití všech stádií je přibližně 40%. Mortalita je i přes intenzivní snahu o časnější diagnostiku a moderní terapii celosvětově stále vysoká. Po ukončení chemoterapie se dosahuje kompletní klinické odpovědi u časných stádií (stadium I. a II.) v téměř 100 %, ale ve 20 až 40 % nelze bohužel zcela eliminovat všechny nádorové buňky rezistentní na chemoterapii a téměř u třetiny žen se objeví recidiva onemocnění. U pozdních stádií (stadium III. a IV.) se dosahuje ve více než 70 % případů kompletní klinické remise, ale do 2 let recidivuje z této skupiny více než 50 % žen. Recidiva onemocnění je důsledkem aktivace chemorezistentních klonů maligních buněk. Tato populace buněk, které nejsou detekovatelné běžnými vyšetřovacími metodami, je označována jako minimální reziduální nemoc. Problematika byla rozdělena do třech oblastí. V první jsme monitorovali množství T-regulačních lymfocytů v periferní krvi u pacientek s ovariálním karcinodem. V druhé jsme sledovali dynamiku imunitního infiltrátu v závislosti na stádiu onemocnění. Ve třetí jsme testovali různé typy cytostatik v jejich schopnosti indukovat tumor-specifickou imunitní odpověď. U řady zhoubných nádorů bylo prokázáno, že jsou zmnožené regulační CD4+CD25+ T lymfocyty v nádorové tkáni i periferní krvi (Treg). Treg se podílejí na kontrole protinádorové imunity ve smyslu její suprese. U některých nádorů bylo zjištěno, že procento Treg buněk v periferní krvi koreluje s prognózou pacientů. Jednou z možností experimentální konsolidační terapie je podávání nízkých (metronomických) dávek etopozidu nebo cyklofosfamidu perorálně. Metronomické dávky nemají přímý cytotoxický efekt na chemorezistentní nádorové buňky, ale z mnoha experimentálních studií na zvířatech bylo zjištěno, že cyklofosfamid má pozitivní efekt ve smyslu zastavení růstu nádoru a jeho regresi, případně oddálení recidivy onemocnění. V této studii jsme potvrdili výbornou prognózu pacientek ve stadiu onemocnění FIGO I/II a velmi dobré klinické výsledky u pacientek ve stadiu IIIC bez pooperačního nádorového rezidua. Neshledali jsme žádný rozdíl v parametru PFS u pacientek s pooperačním nádorovým reziduem mezi skupinami pacientek s konsolidační terapií a bez konsolidační terapie. Pacientky v časném stadiu měly signifikantně rychlejší kinetiku růstu Treg v periferní krvi, což se promítlo jako vyšší sklon křivky růstu počtu Treg (slope of the Tregs trend line). Slope of the Tregs trend line se ukázal jako signifikantní prediktor časně recidivy onemocnění. U pozdních recidiv jsme tento jev neprokázali. Ve druhé části výzkumu jsme zjistili, že se Treg vyskytující v nádoru významně liší v různých stádiích onemocnění. V pokročilých stádiích dochází k chemotaxi Treg z periferní krve do nádorové tkáně a intratumorálně lokalizované Treg se významně podílejí na zvýšení imunopresivního mikroprostředí uvnitř nádoru. Ve třetí části výzkumu jsme zjistili,

že nádorové buňky usmrcené antracykliny indukují imunogenní smrt významněji v porovnání s buňkami usmrcenými UVA zářením, ale i v porovnání s buňkami usmrcenými jinými cytostatiky.

Klíčová slova: karcinom ovaria, T-regulační lymfocyty, konsolidační (metronomická) terapie