

Možnosti předoperační predikce biologického chování gynekologických pánevních tumorů

Jiří Presl¹, Lucie Šefrhansová², Iva Sedláková³, Pavel Vlasák¹, Jiří Bouda¹, Alena Bartáková¹, Zdeněk Novotný¹

¹Gynekologicko-porodnická klinika LF UK a FN Plzeň, ²Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň, ³Porodnická a gynekologická klinika FN Hradec Králové

Korespondenční adresa: MUDr. Jiří Presl, PhD., Gynekologicko-porodnická klinika LF UK a FN Plzeň, Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň, tel.: +420 377 105 240, e-mail: preslj@fnplzen.cz

Publikováno: 2. 7. 2014 Přijato: 13. 4. 2014 Akceptováno: 20. 6. 2014
Actual Gyn 2014, 6, 53-59 ISSN 1803-9588 © 2014, Aprofema s.r.o.
Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Presl J, Šefrhansová L, Sedláková I, Vlasák P, Bouda J, Bartáková A, Novotný Z. Možnosti předoperační predikce biologického chování gynekologických pánevních tumorů. Actual Gyn. 2014;6:53-59

POSSIBILITIES OF PREOPERATIVE PREDICTION OF THE BIOLOGICAL BEHAVIOR OF GYNECOLOGICAL PELVIC TUMORS

Review article

Abstract

When we detect a tumor in the pelvis we find ourselves faced with the problem of determining both the origin, and biological behavior. The possibility to predict biological behavior of pelvic tumors already before treatment is the key to individual patient management with least patient burden proportional to potentially attainable goal. In the article below we deal only with the gynecological tumors.

The main postoperative prognostic and predictive factors such as staging, grading, histological type of tumor, lymph node involvement (as included in staging) and postoperative tumor residue are well known and routinely used. However, if we focus on the possibility of preoperative prediction of tumor biological behavior, it can be based on several factors. These include clinical indicators such as patient age at time of diagnosis, patient performance status, blood "markers" assessment, imaging studies results (particularly ultrasound) and processing of biopsy samples obtained by excision from the tumor during laparoscopy or tru-cut biopsy, etc. Other predictive biomarkers that can generally predict success of our therapy include, e.g. CA125, HE4, ROMA index, presence of the BRCA 1/2 or p53 mutation, Her2/neu, ER/PR or L1CAM positivity, PROVAR (a panel of 9 protein markers), intraepithelial tumor-infiltrating lymphocytes, preoperative thrombocytosis, neutrophil-to-lymphocyte ratio, Ki67 positivity rate (MIB1), gene expression profiles, protein of resistance, etc. These biomarkers will be discussed below.

Since the patient, her tumor and the therapeutic approach always form a unique combination, the resulting QoL (Quality of life), DFI (Disease free interval) and OS (Overall survival) are difficult to predict. Therefore, none of the tests used so far and no currently known marker can provide an accurate answer to these basic existential questions that a patient as well as her closest ask the most frequently.

Key words: prediction, biological behavior, sonography, biomarkers

Přehledový článek

Abstrakt

Při zjištění tumoru v pánvi se nalézáme před problémem stanovení jak jeho origa, tak i biologického chování. Možnost predikovat biologické chování pánevních tumorů již před léčbou je klíčem ke zvolení individuálního přístupu, který zatíží pacientku úměrně k maximálnímu možnému léčebnému efektu. V článku se dále zabýváme pouze gynekologickými nádory.

Hlavní prognostické a prediktivní pooperační faktory dobře známé a rutinně používané jsou histologický typ nádoru, stádium onemocnění, stupeň diferenciace, přítomnost lymfangioinvasze, postižení lymfatických uzlin a pooperační nádorové reziduum.

Při předoperační predikci biologického chování gynekologických pánevních tumorů vycházíme z anamnézy, klinických ukazatelů - věku a přidružených chorob nemocné (performance status), dále ze stanovení markerů z krve, grafických vyšetření (zejména sonografie) a charakteristik nádoru stanovených na základě histologického, imunohistochemického či molekulárně-genetického vyšetření tkáně získané z excize, laparoskopie či tru-cut biopsie.

Mezi prediktivně-prognostické biomarkery, které mohou pomoci předpovídat úspěšnost naší léčby a je možné je využít v triage pacientek před léčbou, je možné zařadit například markery z periferní krve CA125, HE4, ROMA index, přítomnost BRCA 1/2 mutace, předoperační trombocytózu, neutrophil-to-lymphocyte ratio, a dále tkáňové markery, jako je mutace p53, Her2/Neu pozitivitu, přítomnost ER/PR, pozitivitu L1CAM, dále panel 9 proteinových markerů PROVAR, intraepitelální tumor-infiltrující lymfocyty, stanovení proliferativní aktivity pomocí proteinu Ki67 (MIB1), genové expresní profily, proteiny rezistence atd. Tyto biomarkery budou v následujícím textu probrány.

Pacientka, daný tumor a zvolení léčebný přístup tvoří vždy individualitu, jakési jedinečné spojení, jehož chování a z toho plynoucí QoL (Quality of life - kvalita života), DFI (Disease free interval - období bez nemoci) a OS (Overall survival - celkové přežití) je obtížné predikovat. Proto žádné z dosud používaných vyšetření ani žádný v současnosti známý marker nedokáže lékaři ani pacientce přesně odpovědět na tyto základní existenciální otázky, které si pacientka a její nejbližší pokládají nejčastěji.

Klíčová slova: predikce, biologické chování, sonografie, biomarkery

Úvod

Při zjištění tumoru v pánvi se nalézáme před problémem stanovení jak jeho origa, tak i biologického chování. Možnost predikovat biologické chování pánevních tumorů již před léčbou je klíčem ke zvolení individuálního přístupu, který zatíží pacientku úměrně k maximálnímu možnému léčebnému efektu. V současnosti se zatím jedná o ne zcela naplněný sen, který však dostává konkrétní podobu v určitých segmentech naší práce.

Tento přístup, tzv. ušitý pacientce na míru, se nazývá personalizovaná medicína. Cílem personalizované medicíny je např.: neplýtvat finančními prostředky na neefektivní léčbu, nezpůsobit zbytečnou zátěž pacientce neúčinnou léčbou apod.

Personalizovaná medicína se však netýká jen léčby. Jedná se o širší termín, který je možné aplikovat na komplexní léčebně-preventivní přístup. Např.: systém preventivní a dispenzární péče, časnou detekci nádorového onemocnění, hledání konkrétních prognostických a prediktivních charakteristik tumorů, volbu rozsahu onkologické a onkochirurgické intervence dle povahy tumoru atd.

V článku se dále zabýváme pouze gynekologickými nádory.

Hlavní prognostické a prediktivní pooperační faktory dobře známé a rutinně používané jsou histologický typ nádoru, stádium onemocnění, stupeň diferenciace, přítomnost lymfangioinvasze, postižení lymfatických uzlin a pooperační nádorové reziduum.

Při předoperační predikci biologického chování gynekologických pánevních tumorů vycházíme z anamnézy, klinických ukazatelů - věku a přidružených chorob nemocné

(performance status), dále ze stanovení markerů z krve, grafických vyšetření (zejména sonografie) a charakteristik nádoru stanovených na základě histologického, imunohistochemického či molekulárně-genetického vyšetření tkáně získané z excize, laparoskopie či tru-cut biopsie.

Sonografie se stala v onkogynologii nezastupitelnou vyšetřovací metodou. Základní role ultrazvuku je v odlišení benigních a maligních nálezů, kde kombinací sonomorfologických a dopplerovských kritérií dosahuje ultrazvuk v diferenciální diagnostice benigních či maligních nálezů v oblasti adnex senzitivity 96% a specificity 90% (1). Ultrazvuk je dále v rukou zkušeného sonografisty nástrojem, který dokáže predikovat histotyp benigní, borderline či maligní pánevní/adnexální/ovariální léze, a tím predikovat biologické chování tohoto abnormálního nálezu. Senzitivita této části vyšetření se udává kolem 88 % a specificita 93 % (1). Ultrazukové vyšetření, jakožto obligatorní stagingová metoda, dokáže kombinací transvaginálního, transrektálního a transabdominálního vyšetření zhodnotit rozsah nádorového postižení, což společně s precizní anamnézou může poskytnout informace o rychlosti progresu nálezu a tím opět relativně zhodnotit biologické chování tumoru.

Mezi prediktivně-prognostické biomarkery, které mohou pomoci předpovídat úspěšnost naší léčby a je možné je využít v triage pacientek před léčbou, je možné zařadit například markery z periferní krve CA125 (cancer antigen 125), HE4 (Human Epididymal Protein-4), ROMA (Risk of ovarian malignancy algorithm) index, přítomnost BRCA 1/2 mutace, předoperační trombocytózu, NLR neutrophil-to-lymphocyte ratio), a dále tkáňové markery, jako je

mutace p53 (protein 53), Her2/Neu (human epidermal growth factor receptor 2) pozitivitu, přítomnost ER/PR (estrogenový receptor/progesteronový receptor), pozitivitu L1CAM, dále panel 9 proteinových markerů PROVAR (PRotein-driven index of OVARIan cancer), TILs (intraepitelální tumor-infiltrující lymfocyty), stanovení proliferační aktivity pomocí proteinu Ki67 (MIB1), genové expresní profily, proteiny rezistence (P-glykoprotein (Pgp), Multi-drug resistance-associated protein (MRP1), Lung resistance protein (LRP)) atd. Tyto biomarkery budou v následujícím textu probrány. Pro jejich podrobnější rozbor odkazujeme vždy na danou publikaci.

Marker **CA125** je již 30 let v popředí klinických studií a jeho použití v personalizované medicíně nemůže chybět. Tento glykoprotein má stále své místo v managementu pacientek s ovariálním karcinomem, i když jeho role se ukazuje jako kontroverzní, a to zejména u premenopauzálních žen (1). To je dáno jeho nízkou specificitou v tomto životním období. Senzitivita a specificita CA125 je nejvyšší u postmenopauzálních žen (2-4).

Cancer antigen 125 se používá jako pomocný marker v diagnostice adnexálních malignit, k monitoraci odpovědi na léčbu, k detekci relapsu a progresi nádoru. Jeho negativní hodnota však nevyklučuje nádorové onemocnění (5). Studie IOTA zjistila, že lepších výsledků v rozlišení mezi benigní a maligní adnexální patologií dosahuje subjektivní hodnocení ultrazukového nálezu expertním sonografistou, než hodnocení nálezu dle hodnot markeru CA125 (1). Marker CA125 však hraje velkou roli v celkovém follow-up malignity, kdy je možné sledovat jeho chování v závislosti na léčbě. Vycházíme vždy z předoperačních hodnot. Vysoké hladiny CA125 předoperačně a jejich normalizace po léčbě korelují s vhodně zvoleným léčebným přístupem a lepším PFS (Progression free survival) (6). Nové studie se zabývají prediktivními modely, které jsou založeny na dynamice CA125 v průběhu léčby. Tyto modely jsou schopné predikovat dynamiku změn velikosti nádoru u pokročilých stádií, odpověď na chemoterapeutickou léčbu a její úspěšnost, stejně tak i prognózu nemocné. Specificitu CA125 zlepšilo zavedení biomarkeru HE4 a výpočet indexu ROMA (7). HE4 vykazuje nejvyšší senzitivitu jako single biomarker pro ovariální karcinom (73%), pokud je však využit v kombinaci právě s CA 125 je senzitivita 76% (8).

HE4 je markerem, který je možné použít ve stanovení prognózy ovariálního karcinomu. Jeho předoperační sérové hodnoty korelují jak s OS, tak s PFS. Hladiny HE4 jsou velmi silně asociované prakticky se všemi standardními prognostickými faktory ovariálního karcinomu jako je věk, stage, grade tumoru, histologický typ tumoru, předoperační hodnoty CA125 a pooperační nádorové reziduum. Souhrnně lze říci, že vysoké předoperační hodnoty HE4 jsou markerem agresivity tumoru a špatné prognózy (9).

BRCA 1 a BRCA 2 mutace - mutace těchto vysoce penetrantních tumor supresorových genů jsou zodpovědné za většinu hereditárních karcinomů prsu a vaječníku. 85-90 % ovariálních malignit jsou nádory se sporadickým výskytem. Ostatní jsou nádory hereditární, kdy 90 % pacientek nese BRCA defekt. Hereditární nádory jsou dále charakterizovány časnějším výskytem (zpravidla o 10–15 let dříve ve

srovnání se sporadickými nádory). Z pohledu karcinomu vaječníku je u žen s BRCA mutací popisována dobrá citlivost k platinovým derivátům, což může rezultovat v delší DFI (5,10,11).

60-80 % ovariálních malignit jsou serózní karcinomy. 90 % z nich jsou high-grade tumory, které vykazují agresivnější chování. BRCA mutace jsou přítomné cca u 23 % high-grade serózních tumorů. Tyto genetické formy high-grade serózních tumorů vykazují lepší prognózu v porovnání se sporadickými high-grade serózními tumory, což může být sekundární efekt způsobený lepší citlivostí na léčbu, která je dána narušenou schopností opravy buněčné DNA.

Novou cílenou biologickou léčbou pro pacientky s BRCA mutacemi je v případě jak karcinomu prsu, tak i karcinomu vaječníku, použití inhibitorů enzymu Poly-ADP-ribose polymerázy (PARP). PARP1 je protein zodpovědný v buňce za opravu poškozeného řetězce DNA. PARP inhibitory tedy blokují v buňce enzymy, které jsou součástí mechanismu opravy poškozené DNA, čímž se potencuje cytotoxický efekt chemoterapie (12).

Předoperační trombocytóza - narůstající množství dat podporuje tezi, že předoperační trombocytóza je negativním prognostickým faktorem. Tento fakt je možné pozorovat u řady solidních tumorů, jako je kolorektální karcinom, karcinom prsu, pankreatu, plic apod. Stejně je tomu i v případě ovariálního karcinomu. Krevní destičky hrají roli v procesu metastazování, angiogeneze i proliferaci nádorové populace. U pokročilých stádií karcinomu vaječníku je trombocytóza v době primární operace spojena s horší prognózou zahrnující kratší DFI, kratší OS a větší pravděpodobnost suboptimální cytoredukce. Trombocytóza u časných stádií ovariálního karcinomu je pak spojena s 8x vyšším rizikem rekurence. Trombocytóza v době plánování sekundární cytoredukce se ukazuje být také negativním prognostickým faktorem a je asociována se suboptimální cytoredukcí a kratším OS (medián 33 vs. 46 měsíců) (13).

NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio) - obecně lze říci, že NLR koreluje se závažností a prognózou řady malignit, ale i nenádorových onemocnění. Řada obecných rizikových faktorů jako je obezita, metabolický syndrom a kouření je asociována se zvýšeným NL poměrem. NLR lze v našem oboru využít jako prediktivní faktor např. u karcinomu vaječníku. Jeho měření v období diagnózy se dokonce udává, dle některých pramenů, jako senzitivnější než CA125 v predikci OS. Tento fakt však není překvapující, když vezmeme v úvahu, že počet neutrofilů a počet lymfocytů individuálně korelují s přežitím, ale v opačném směru. Vysoké počty neutrofilů a nízké počty lymfocytů predikují horší celkové přežití. Zvýšení NL (neutrophil-to-lymphocyte) poměru je asociováno s vyšším stádiem a gradem tumoru, přítomností ascitu, oboustranným ovariálním postižením a dále koreluje s dalšími rizikovými faktory, jako je židovský původ, počet ovulačních cyklů, rodinná anamnéza maligního onemocnění v premenopauzálním období života ženy atd. Počet neutrofilních leukocytů, monocytů, lymfocytů a NLR pozitivně koreluje s hodnotami CA125. Vyšší NLR tak predikuje horší OS (14).

p53 - protein 53 má významnou úlohu ve vývoji buňky a její odpovědi na stres. Jedná se o jaderný transkripční

faktor kontrolující přechod G1/S a G2/M fázi buněčného cyklu. Podílí se na opravě DNA, indukci senescence, apoptóze, autofagocytóze a hraje roli v angiogenezi. Buňky s mutovaným p53 vykazují změny fenotypu, jako je zvýšený nádorový potenciál, růst, aktivace proangiogenních faktorů, větší odolnost vůči radioterapii a chemoterapii. Mutace TP53 byly popsány téměř u všech typů nádorů. Vyskytují se v 80 – 96 % u serózních a dediferencovaných ovariálních nádorů a karcinosarkomů. Jejich výskyt koreluje s agresivním biologickým chováním nádoru, zhoršující se prognózou, kratším OS a PFS. Přítomnost mutací p53 u nádoru je také spojena s rezistencí k fluorouracilu, docetaxelu, mitomycinu C, epirubicinu a cyklofosfamidu (15).

HER-2 - je tyrosinkinázový receptor (z rodiny EGFR), jehož stimulací dochází k aktivaci dějů vedoucích ke stimulaci proliferačních a antiapoptotických mechanismů. HER-2 je klíčová molekula, jejíž vyšetření je standardem u karcinomu prsu a žaludku. Je též významným prognostickým faktorem u endometroidního endometriálního karcinomu, stejně tak klíčovou molekulou informující o senzitivě těchto nádorů k taxanům. Ženy s HER-2 pozitivním endometroidním karcinodem mají horší celkové přežití a kratší PFS, dobře však reagují na léčbu paclitaxelem (16).

ER/PR - estrogenové i progesteronové receptory ovlivňují transkripci cílových genů zodpovědných za buněčné dělení, inhibici apoptózy, angiogenezi a degradaci extracelulární matrix. Jejich exprese je fyziologická v normálním žlázovém epitelu endometria a v dobře diferencovaném endometroidním karcinomu časného stádia, oproti úbytku této exprese až vymizení u pokročilých, špatně diferencovaných endometriálních nádorů. Mechanismus není zatím znám. Některé, ale ne všechny studie, potvrzují postupné zhoršování prognózy s úbytkem exprese ER, ale i PR receptoru. S tím souvisí i agresivita a biologické chování nádoru (17).

L1CAM (L1 cell adhesion molecule - CD171) - je imuno-histochemický marker, který lze využít jako prognostický faktor u endometriálního adenokarcinomu typu I, FIGO I. Pacientky s diagnózou endometriálního adenokarcinomu typu I ve stádiu I mají relativně dobrou prognózu s 10letým přežitím dosahujícím až 80 %. Některé pacientky, které splňují tato základní kritéria, však neočekávaně časně recidivují a mohou následkem této malignity zemřít. Interpretací těchto faktů je několik a všechny spojuje pozitivita L1CAM. Otázkou zůstává, jaký management zvolit pro pacientky s pozitivitou L1CAM ve tkáni endometriálního adenokarcinomu získané například kyretáží dutiny děložní. Zdá se, že radikálnější operační přístup nezlepší výstup ve smyslu delšího PFS či OS. Rovněž adjuvantní radioterapie se nezdá jako optimální řešení, a proto výzvou pro následující klinické studie zůstává evaluace adjuvantní chemoterapie či adjuvantní konkomitantní chemoradioterapie (18).

PROVAR (PRotein index of OVARian cancer) je panel 9 proteinových markerů zahrnující: AR - androgenní receptor, BID - BH3 interacting-domain death agonist, EEF2 - eukaryotic translation elongation factor 2, pEGFR - EGFR fosforylovaný Tyr1173, HSP70 - 70kDa heat-shock pro-

tein, pMEK1 - Dual specificity mitogen activated protein kinase 1, pPKC α - PKC α fosforylovaný Ser657, STAT5 α , pTAZ - Tafazzin fosforylovaný Ser89.

Pacientky s ovariálním karcinodem mají po léčbě vysoké riziko rekurence onemocnění. Možnost předpovědět úspěšnost léčby by nabídla možnost výběru nejideálnější léčebné varianty. Panel PROVAR může poměrně dobře rozdělit pacientky s high-grade serózním ovariálním karcinodem na kohortu low-risk a high-risk ve vztahu k PFS a OS (19).

TILs (intraepiteliální tumor-infiltrující lymfocyty). Imunologickým markerem prognózy epiteliálních ovariálních nádorů je přítomnost T-lymfocytů ve stromatu nádoru jako důkaz protinádorové odpovědi. Jejich přítomnost je spojena s lepším přežitím a dobrou prognózou. Použití tohoto markeru není zatím zavedeno do klinické praxe pro nekonzistentnost dat, ale jeho úloha a prognostická hodnota u ovariálních karcinomů již byla potvrzena. Ze závěru metaanalýzy Wi-Ting Hwanga vyplývá, že pacientky s TILs pozitivními nádory mají 2-2,6krát delší celkové přežití (HR 1,33 - 7,62) (20).

Ki67 (MIB1) - imunochemické stanovení proliferační aktivity buněk - proteinu Ki67 pomocí protilátky MIB1. Ki67 je jaderný protein detekovatelný pouze u proliferačních buněk v G1, S, G2 a M fázi buněčného cyklu, nedetekovatelný v G0 fázi buněčného cyklu. Poměrové zastoupení buněk vykazujících MIB1 pozitivitu k celkovému počtu hodnocených buněk se nazývá Ki67 index a je vyjadřován v procentech. Vysoká mitotická aktivita nádoru je obecně spojována s horší prognózou, kratším přežitím i kratším obdobím do progresu. U karcinomu ovaria toto ale neplatí absolutně a některé studie toto nepotvrzují. Nebyla potvrzena korelace mezi proliferační aktivitou a jednotlivými typy ovariálních karcinomů. U karcinomů endometria míra positivity indexu Ki67 koreluje s rozsahem, stupněm diferenciace nádoru i histologickým typem. Je vyšší u high-grade endometriálních karcinomů oproti low-grade. U atrofického endometria je jeho exprese nulová (21,22).

Genové expresní profily - analýzy exprese mnoha vybraných genů mohou být použity nejen v určení biologických vlastností nádoru, ale také ke stanovení prognózy onemocnění a ke stanovení predikce léčebné odpovědi na určité režimy chemoterapie. Pomáhají tak individualizovat onkologickou léčbu. U gynekologických malignit je možné uvést jako příklad analýzu genů dráhy PI3K-AKT. To je dráha, která reguluje expresi genů inhibujících apoptózu a podporujících buněčný růst. Aktivace této dráhy je spojena s agresivním fenotypem a špatnou prognózou u glioblastomů, nádorů prostaty, prsu a dalších. U gynekologických nádorů je zájmem mnoha studií. Endometriální karcinomy je možné rozdělit na základě znalostí molekulárních změn na dva typy: typ I - low-grade endometroidní-estrogen dependentní, s častým výskytem mikrosatelitní instability, PTEN, PIK3CA, CTNNB1 a K-ras mutacemi - který se vyskytuje převážně u pre či perimenopauzálních žen, a typ II - non-endometroidní, spojený především s alterací p53, vyskytující se u postmenopauzálních žen.

Taktéž ovariální karcinomy je možné rozdělit na základě znalosti molekulárních změn na dva typy: malignity řadící

se pod typ I mají poměrně dobře identifikované prekurzory a jejich progresse jde po krocích od benigního, zpravidla cystického tumoru, přes „borderline“ tumory k invazivnímu karcinomu. V době projevení bývají spíše omezené na vaječníky, chovají se jako „pomalé“ nádory, jsou dále charakterizovány vyšším pětiletým přežitím ve srovnání s typem II, sdílejí společně mnohé molekulárně genetické alterace, které nelze najít u typu II, jsou poměrně geneticky stabilní, vznikají obvykle kumulací somatických mutací v genech K-ras, BRAF, PTEN, PIK3CA, CTNNB1 (kódování genu beta catenin), a ARID1A PPP2R1A, ale jen velmi zřídka TP53. Inaktivace BRCA nebyla u typu I nalezena. Zahrnují low-grade serózní a low-grade endometrioidní karcinomy, clear-cell a mucinózní karcinomy, maligní Brennerův tumor.

Nádory řadí se pod typ II naopak bývají zachyceny v pokročilých stádiích, vznikají de novo, chovají se agresivně, typická je pro ně mutace genu TP53 (ve více než 95 % případů) a jsou velice geneticky nestabilní. Jsou charakterizovány horší prognózou a vyšším gradingem. Inaktivace BRCA, mutací či metylací promotoru se nachází u 40-50 % high-grade serózních karcinomů. Hlavními tumory typu II jsou high-grade serózní karcinom, karcinosarkom a nediferencovaný karcinom.

High-grade serózní karcinom představuje téměř 75 % ze všech epiteliálních ovariálních karcinomů a sám se podílí cca 90 % na mortalitě pro ovariální karcinom. Hledání etiopatogenetické cesty vzniku tohoto závažného tumoru je proto náplní řady výzkumů posledních desetiletí. Dosud se předpokládalo, že nádor vzniká maligní transformací povrchového epitelu vaječníku. Nový pohled spatřuje možný původ ve vejcovodu, konkrétně v lézi nazývané „STIC - serous tubal intraepithelial carcinoma“, kterou se prezentuje zhruba 45-60 % případů a kterou je možné při pečlivém histologickém zpracování sekčního materiálu nalézt vedle invazivního karcinomu.

Koncept, že část ovariálních karcinomů má původ mimo vaječník, je velkým odklonem od původního smýšlení a přinese jistě nové postupy včasné detekce, léčby a možné prevence tohoto závažného a devastujícího onemocnění.

Je jen otázkou času, kdy se budeme o léčbě gynekologických nádorů rozhodovat na základě genového expresního modelu (23,24).

Proteiny rezistence - většina proteinů rezistence je spojená s MDR (multi-drug resistance) fenotypem a patří do skupiny ABC (ATP-binding cassette) membránových transportních proteinů. V současné době je popsáno přibližně 50 ABC transportérů (ATP-binding cassette membrane proteins) v lidském genomu (25-27). Několik členů ABC transportérů má schopnost vylučovat malé molekuly zahrnující protinádorová léčiva a tak přispívá k chemorezistenci. Úloha ABC transportérů v klinické rezistenci a zejména výskyt rezistence u chemo-naivních pacientů se solidními nádory je stále předmětem mnoha diskusí.

- **P-glykoprotein (Pgp)** - jako první z ABC transportérů byl identifikován v roce 1976. Nejnověji je označován jako ABCB1 (28). P-glykoprotein (Pgp) - produkt MDR1/ABCB1 genu je nejvíce převažující ABC „drug resistance“ transportér, který byl a je obsáhle studován (29-33). Pgp je transportér s velmi širokou substrátovou specifikitou, zahrnující přibližně jednu třetinu všech

protinádorových léků, stejně jako mnoho dalších léků užívaných v dalších oblastech medicíny (34). Pgp je běžně přítomen v mnoha normálních tkáních a je také značně zastoupen v maligních nádorech, kde vede ke klasické mnohočetné lékové rezistenci. Substráty Pgp je řada léčiv zahrnující antracykliny (doxorubicin, daunorubicin a epirubicin), vinka alkaloidy (vinkristin, vinblastin, vinorelbin), taxany (paklitaxel, docetaxel), epipodophylotoxiny (etoposid), mitoxantron a dactinomycin (29). Klinický význam Pgp v lékové rezistenci je podpořen řadou dat, ve kterých jeho exprese prokázala nepříznivou prognózu u mnoha typů maligních nádorů, zahrnujících karcinom prsu i karcinom ovaria. Vysoká exprese MDR1 koreluje s kratším celkovým přežitím a horší odpovědí na chemoterapii (35). Při zvýšené expresi Pgp/MDR mohou být taková léčiva za účasti transportní funkce Pgp předčasně vylučována z nádorových buněk, což může způsobit pokles účinku dané léčby.

- **Multidrug resistance-associated protein (MRP1)** - v roce 1992 byl objeven druhý transportér nazývaný „Multidrug resistance-associated protein“ (Multidrug Related Protein, MRP, později označován jako MRP1 a nejnověji ABCC1). MRP1/ABCC1 vykazuje rezistenci na antracykliny, vinka alkaloidy, epipodophylotoxiny a také léky využívající ke svému transportu glutathion.
- **Lung resistance protein (LRP)** - je další protein rezistence, ovšem nepatří do skupiny ABC transportérů (36). Poprvé ho identifikoval Scheper, et al. u nemalobuněčného karcinomu plic (37). Je přítomný v mnoha nádorech a stejně tak i v normální tkáni. LRP se vyskytuje u akutní myeloidní leukémie, mnohočetného myelomu, sarkomů, ovariálního karcinomu, karcinomu prsu a kolorektálního karcinomu a je všeobecně spojován se špatnou odpovědí na chemoterapii a s kratším celkovým přežitím (38). Počet léků asociovaných s LRP je podstatně menší než u Pgp a MRP1 a zahrnuje alkylační cytostatika jako melphalan, cyklofosamid a platinové preparáty (39).

Závěr

Z výše uvedeného vyplývá, že možností, jak rutinně předoperačně predikovat biologické chování gynekologických tumorů, není mnoho. Základem zůstává podrobná anamnéza, zhodnocení performance status pacientky, klinické a hlavně zobrazovací vyšetření, zejména ultrazvukové, a eventuálně stanovení základních markerů z periferní krve. Ostatní tkáňové parametry se využívají výběrově. Pacientka, daný tumor a zvolený léčebný přístup tvoří vždy individualitu, jakési jedinečné spojení, jehož chování a z toho plynoucí QoL, DFI a OS je obtížné predikovat. Proto žádné z dosud používaných vyšetření ani žádný v současnosti známý marker nedokáže lékaři ani pacientce přesně odpovědět na tyto základní existenciální otázky, které si pacientka a její nejbližší pokládají nejčastěji.

Literatura

1. Kaijser J, Bourne T, Valentin L, Sayasneh A, Van Holsbeke C, Vergote I, et al. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2013;41(1):9-20

2. Novotny Z, Presl J, Kucera R, Topolcan O, Vrzalova J, Fuchsova R, et al. HE4 and ROMA index in Czech postmenopausal women. *Anticancer research*. 2012; 32(9):4137-40
3. Moore R, Miller M, MacLaughlan S, Vucetic Z, Gajewski W, DiSilvestro P. The use of the risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) with clinical assessment improves ovarian cancer detection in women with a pelvic mass. *Gynecologic Oncology*. 2012;125, Supp. 1(0):S38
4. Partheen K, Kristjansdottir B, Sundfeldt K. Evaluation of ovarian cancer biomarkers HE4 and CA-125 in women presenting with a suspicious cystic ovarian mass. *Journal of gynecologic oncology*. 2011;22(4):244-52
5. Cibula D, Petruzelka L. *Onkogynekologie*. Prague: Grada Publishing, a.s.; 2009
6. Markman M, Petersen J, Belland A, Burg K. CA-125 monitoring in ovarian cancer: patient survey responses to the results of the MRC/EORTC CA-125 Surveillance Trial. *Oncology*. 2010;78(1):1-2
7. Moore RG, Miller MC, Disilvestro P, Landrum LM, Gajewski W, Ball JJ, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstetrics and gynecology*. 2011;118(2 Pt 1):280-8
8. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecologic Oncology*. 2008;108(2):402-8
9. Trudel D, Tetu B, Gregoire J, Plante M, Renaud MC, Bachvarov D, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) and ovarian cancer prognosis. *Gynecol Oncol*. 2012;127(3):511-5
10. Ben David Y, Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G, Friedman E, Beck BD, Beller U, et al. Effect of BRCA mutations on the length of survival in epithelial ovarian tumors. *Journal of clinical oncology*. 2002;20(2):463-6
11. Rennert G, Bisland-Naggan S, Barnett-Griness O, Bar-Joseph N, Zhang S, Rennert HS, et al. Clinical outcomes of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *The New England journal of medicine*. 2007;357(2):115-23
12. Weil MK, Chen AP. PARP inhibitor treatment in ovarian and breast cancer. *Current problems in cancer*. 2011;35(1):7-50
13. Cohen JG, Tran AQ, Rimel BJ, Cass I, Walsh CS, Karlan BY, et al. Thrombocytosis at secondary cytoreduction for recurrent ovarian cancer predicts suboptimal resection and poor survival. *Gynecol Oncol*. 2014;132(3):556-9
14. Williams KA, Labidi-Galy SI, Terry KL, Vitonis AF, Welch WR, Goodman A, et al. Prognostic significance and predictors of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;132(3):542-50
15. Viale G, Maisonneuve P, Bonoldi E, Di Bacco A, Bevilacqua P, Panizzoni GA, et al. The combined evaluation of p53 accumulation and of Ki-67 (MIB1) labelling index provides independent information on overall survival of ovarian carcinoma patients. *Annals of oncology*. 1997;8(5):469-76
16. Mori N, Kyo S, Nakamura M, Hashimoto M, Maida Y, Mizumoto Y, et al. Expression of HER-2 affects patient survival and paclitaxel sensitivity in endometrial cancer. *British journal of cancer*. 2010;103(6):889-98
17. Huvila J, Talve L, Carpen O, Edqvist PH, Ponten F, Grenman S, et al. Progesterone receptor negativity is an independent risk factor for relapse in patients with early stage endometrioid endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*. 2013;130(3):463-9
18. Zeimet AG, Reimer D, Huszar M, Winterhoff B, Pustola U, Azim SA, et al. L1CAM in early-stage type I endometrial cancer: results of a large multicenter evaluation. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(15):1142-50
19. Yang JY, Yoshihara K, Tanaka K, Hatae M, Masuzaki H, Itamochi H, et al. Predicting time to ovarian carcinoma recurrence using protein markers. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123(9):3740-50
20. Hwang WT, Adams SF, Tahirovic E, Hagemann IS, Coukos G. Prognostic significance of tumor-infiltrating T cells in ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2012;124(2):192-8
21. Konstantinos K, Marios S, Anna M, Nikolaos K, Efstratios P, Paulina A. Expression of Ki-67 as proliferation biomarker in imprint smears of endometrial carcinoma. *Diagnostic cytopathology*. 2013;41(3):212-7
22. Le Page C, Huntsman DG, Provencher DM, Mes-Masson AM. Predictive and prognostic protein biomarkers in epithelial ovarian cancer: recommendation for future studies. *Cancers*. 2010;2(2):913-54
23. Catasus L, D'Angelo E, Pons C, Espinosa I, Prat J. Expression profiling of 22 genes involved in the PI3K-AKT pathway identifies two subgroups of high-grade endometrial carcinomas with different molecular alterations. *Modern pathology*. 2010;23(5):694-702
24. Shih le M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *The American journal of pathology*. 2004;164(5):1511-8
25. Glavinias H, Krajcsi P, Cserepes J, Sarkadi B. The role of ABC transporters in drug resistance, metabolism and toxicity. *Current drug delivery*. 2004;1(1):27-42
26. Gottesman MM, Ambudkar SV. Overview: ABC transporters and human disease. *Journal of bioenergetics and biomembranes*. 2001;33(6):453-8
27. Huang Y. Pharmacogenetics/genomics of membrane transporters in cancer chemotherapy. *Cancer metastasis reviews*. 2007;26(1):183-201
28. Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochimica et biophysica acta*. 1976;455(1):152-62
29. Ambudkar SV, Kimchi-Sarfaty C, Sauna ZE, Gottesman MM. P-glycoprotein: from genomics to mechanism. *Oncogene*. 2003;22(47):7468-85
30. Arts HJ, Katsaros D, de Vries EG, Massobrio M, Genta F, Danese S, et al. Drug resistance-associated markers P-glycoprotein, multidrug resistance-associated protein 1, multidrug resistance-associated protein 2, and lung resistance protein as prognostic factors in ovarian carcinoma. *Clinical cancer research*. 1999;5(10):2798-805
31. Holzmayer TA, Hilsenbeck S, Von Hoff DD, Roninson IB. Clinical correlates of MDR1 (P-glycoprotein) gene expression in ovarian and small-cell lung carcinomas.

- Journal of the National Cancer Institute. 1992;84(19):1486-91
32. Riordan JR, Ling V. Genetic and biochemical characterization of multidrug resistance. *Pharmacology & therapeutics*. 1985;28(1):51-75
 33. Rubin SC, Finstad CL, Hoskins WJ, Saigo PE, Provencher DM, Federici MG, et al. Expression of P-glycoprotein in epithelial ovarian cancer: evaluation as a marker of multidrug resistance. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(1 Pt 1):69-73
 34. Ueda K, Cardarelli C, Gottesman MM, Pastan I. Expression of a full-length cDNA for the human "MDR1" gene confers resistance to colchicine, doxorubicin, and vinblastine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1987;84(9):3004-8
 35. Metzinger DS, Taylor DD, Gercel-Taylor C. Induction of p53 and drug resistance following treatment with cisplatin or paclitaxel in ovarian cancer cell lines. *Cancer letters*. 2006;236(2):302-8
 36. Scheffer GL, Wijngaard PL, Flens MJ, Izquierdo MA, Slovak ML, Pinedo HM, et al. The drug resistance-related protein LRP is the human major vault protein. *Nature medicine*. 1995;1(6):578-82
 37. Scheper RJ, Broxterman HJ, Scheffer GL, Kaaijk P, Dalton WS, van Heijningen TH, et al. Overexpression of a M(r) 110,000 vesicular protein in non-P-glycoprotein-mediated multidrug resistance. *Cancer research*. 1993;53(7):1475-9
 38. Scheffer GL, Schroeijers AB, Izquierdo MA, Wiemer EA, Scheper RJ. Lung resistance-related protein/major vault protein and vaults in multidrug-resistant cancer. *Current opinion in oncology*. 2000;12(6):550-6
 39. Izquierdo MA, Shoemaker RH, Flens MJ, Scheffer GL, Wu L, Prather TR, et al. Overlapping phenotypes of multidrug resistance among panels of human cancer-cell lines. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1996;65(2):230-7