

Úskalí laboratorních metod v ovariálním skríninku – doba „-omická“?

**Monika Náležinská¹, Lenka Zdražilová Dubská², Dalibor Valík², Lenka Hernychová³, Tomáš Pavlík⁴,
Monika Mazalová⁴, Josef Chovanec¹, Vuk Fait¹**

¹Oddělení gynekologické onkologie Kliniky operační onkologie MOÚ v Brně

²Oddělení laboratorní medicíny MOÚ, Brno

³Research Centre for Applied Molecular Oncology MOÚ, Brno

⁴Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Veškerá odborná literatura týkající se karcinomu vaječníku uvádí vždycky stejná fakta: v současné době neexistuje metoda pro skrínink rakoviny vaječníku. Kombinace využití sérových nádorových markerů a zobrazovacích metod selhaly. V předkládaném sdělení jsou diskutovány možnosti laboratorních metod v historickém kontextu a s přesahem do současného výzkumu, kdy komentujeme výsledky dvou pilotních studií (vaskulární endoteliální růstový faktor VEGF D jako potenciální sérový biomarker a soudobé poznatky z glykanového profilování, které mají vztah k predikci chemosenzitivity a celkového přežití). Metody zobrazovací a klinické jsou pouze jmenovány v rámci didaktické kompaktnosti článku. Jakkoliv je biomarker CA 125 velmi známý a frekventně užívaný, interpretace výsledků vyšetření je složitá. Jednoznačně CA 125 neslouží k populačnímu vyšetření v rámci gynekologického preventivního vyšetření. Snahy o nalezení optimálního biomarkeru nebo jejich kombinace souvisejí nejen s diagnostikou patologického stavu, ale očekávaný je i přesah směrem k určení ideální terapeutické metody u konkrétní pacientky, a tím konečně dosažení zlepšení v parametrech celkového přežívání rakoviny vaječníku.

Klíčová slova: gynekologická onkologie, karcinom vaječníku, skrínink, vaskulární endoteliální faktor VEGF, glykomika.

Obstacles of the laboratory screening methods – the „-omic“ era?

Up to date publications have always considered ovarian carcinoma to be an unpreventable disease. Respectively there has not been yet identified a screening method or a combination of methods for population application. Herewith we are presenting the history of laboratory methods and their present use. This is our introduction of the results of two pilot studies. First, we examined the serum levels of vascular endothelial growth factor VEGF D to be a potential biomarker of early ovarian carcinoma with interesting data. Second pilot study presents the results of measurement of specific glycan profiles in association with resistance to platinum chemotherapy and to the overall survival. Biomarker CA 125 cannot be used as a population screening method, as we have explained. The interpretation of the elevated levels of CA 125 is confusing. For the future biomarker we expect not only high sensitivity and specificity rate. Ideally, we plan this biomarker itself or in combination to predict the specific therapeutic method for the patient with potentially best results for overall survival.

Key words: gynaecologic oncology, ovarian carcinoma, screening, vascular endothelial growth factor VEGF, glycomics.

Úvod

Vstupně uvádíme dva základní ideály, ke kterým budou vztahována úskalí skríninku rakoviny vaječníku. Skríninkový test, aby dosáhl vysoké prediktivní hodnoty, musí mít vysokou

senzitivitu (nad 75 %) a specifitu (nad 99,6 %). V onkologii od skríninkové metody ideálně očekáváme odhalení prekursorových lézí (primární prevence, tak jako je tomu u prevence karcinomu děložního hrdla) (7), eventuálně je ještě

akceptovatelné odhalení časných potenciálně kurabilních stadií (sekundární prevence).

Termín rakovina vaječníku (v odborné literatuře: ovarian carcinoma – OC) je v současné době vnímán jako zastřešující pojem pro nesouro-

dou skupinu histopatologických typů maligních onemocnění, které mohou primárně vycházet z epitelu vaječníku, vejcovodu a z peritonea dutiny břišní, resp. páneve. OC je druhý nejčastější typ maligního onemocnění vnitřních rodidel hned po karcinomu dělohy. Riziko onemocnění stoupá s věkem, maximum výskytu je mezi 55. a 70. rokem. U pacientek s hereditární formou onemocnění je maximum výskytu zhruba o 10 let dříve (3, 4). Onemocnění má vysokou mortalitu (ročně je v ČR diagnostikováno přibližně 1000 nových případů onemocnění a ročně na toto onemocnění zemře přibližně 700 žen) (2). Jediná soudobá možnost profylaxe, resp. primární prevence onemocnění, je operační odstranění vaječníků a vejcovodů (+/- odstranění dělohy), neboť dosud není známá metoda pro populační skrínink a odhalení časných – potenciálně kurabilních stadií (3, 4, 6).

V současné době pro epitelové nádory z adnex a peritonea uznáváme tzv. dualistický model karcinogeneze prezentovaný pracovní skupinou prof. Kurmana (Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland) (26). Typ I zahrnuje 3 podskupiny: a) karcinomy asociované s endometriózou (endometrioidní adenokarcinom, clear cell karcinom, séromucinózní karcinom a smíšené mülleríanské malignity), b) karcinomy asociované s tubárním epitelem (low grade serózní karcinom) a c) karcinomy ze zárodečných buněk nebo z epitelu tranzitorního (mucinózní a Brennerovy tumory). Prekurzorové léze pro I. typ jsou benigní: endometrióza, tubární papilární hyperplázie, tranzitorní epitel. Z hlediska klinických projevů se jedná obvykle o léze s dlouhým vývojem, dlouho jsou lokalizované v místě vzniku (unilaterální adnextumor), mají nízkou proliferativní aktivitu, s čímž souvisí logicky i nízká vnímavost ke konvenční chemoterapii.

Typ II je zastoupen high grade serózním ovariálním karcinomem (HGSC). Prekurzorové léze se podle histopatologických kritérií (cytoarchitektonické atypie, nukleární atypie, proliferativní index, apoptotická aktivita, přítomnost mutací v TP 53) dělí na: p53 signaturu, spící STIC (serózní tubární intraepiteliální karcinom), STIL (serózní tubární intraepiteliální léze), proliferující STIC (27). Podle laboratorních výzkumů a matematických počítačových modelů se předpokládá, že vývoj karcinomu z prekurzorové léze typu p53 signatura a spící STIC trvá i 20 let. Tzn. tyto prekurzorové léze bychom identifikovali v tubách dvaceti – až

třicetiletých žen. Naopak agresivnější prekurzorová léze: proliferující STIC potřebuje přibližně 6 let k vývoji klinicky manifestního karcinomu. Ve vysoce rizikové populaci (BRCA pozitivní pacientky) je incidence p53 signatury v epitelu preventivně odstraněných vejcovodů 27 %, léze STIC a STIL nalézáme u 12 % (27). Analogicky BRCA asociovaných HGSC je více než 20 %.

Vývoj HGSC z prekurzorové léze může probíhat buď v samotném vejcovodu, nebo dochází k exfoliaci prekurzorových buněk a pohybem ciliárního aparátu vejcovodu se potenciálně maligní buňky dostávají směrem ven z tuby fimbriálním ústím na povrch vaječníku a implantaci na povrch vaječníku, nebo kamkoliv na volný peritoneální povrch (15). Tím se vysvětluje i fakt, proč tyto malignity obvykle nacházíme oproti typu I již rozšířené (implantované) po dutině břišní, odpovídající klinickému stadiu III.

Navzdory různě histopatologii, klinický projev OC je téměř uniformní. Pacientky přicházejí se stížností na únavu, zvětšování objemu břicha (syndrom malé sukne – na vrub ascitu: akumulace volné tekutiny v dutině břišní a tumorózní masy v pánevi), trápivý je pocit plnosti, nadýmání, obtížné vyprazdňování eventuálně i zvracení, bolesti břicha – souhrnně dyspeptický syndrom. Při objemném ascitu a elevaci bránice může být i dušnost. Bohužel tyto symptomy jsou charakteristické pro onemocnění rozšířené po dutině břišní, orientačně tedy klinické stadium III. I v současné době platí, že OC je v 75 % diagnostikován ve stadiu III a IV (s pětiletým přežíváním 5–25 %) (1).

Příčinou vysoké mortality je neschopnost odhalit časná stadia onemocnění (I a II) potenciálně dobře kurabilní. Dosud není známá metoda nebo kombinace metod vhodná pro populační skrínink. Využití markeru CA 125 a transvaginálního ultrazvuku se nepotvrdilo jako dostatečně senzitivní a specifická kombinace pro populační aplikaci (1, 6, 16, 17). Avšak částečně lze CA 125 a ultrazvuk využít ve skupině vysokého rizika, což jsou pacientky s hereditárním syndromem (především pacientky s diagnostikovanou mutací BRCA 1,2) k freventním ambulantním kontrolám (především je to pečlivé sledování trendu hladiny markeru CA 125 i v rámci normy a monitoring pánevních ultrazvukových nálezů) (1, 3, 6, 18).

Více než 20 % všech epiteliálních karcinomů ovaria vzniká na podkladě mutace v BRCA genu (3, 4), převažuje typ high grade serózní adeno-

karcinom, dobře citlivý na konvenční chemoterapii a pacientky z populačního hlediska mají lepší prognózu.

Historie (laboratorního) skríninku OC

Až do doby laboratorních metod se diagnostika OC opírala o klinický náález, tzn. především hmatná pánevní nádorová masa, údaj o bolestech v podbřišku a ev. zádech, přítomnost vodnatého výtoků s příměsí krve z rodidel (tzv. Latzkova trias dle historických učebnic). Setkáváme se i s popisem tzv. facies ovarica, což je výraz pro unavený vzhled pacientek s výraznou nádorovou kachexií a popelavou barvou kůže. Logicky se jedná o pokročilá stadia s omezenou kurabilitou. Od 50. let 20. století se rozvíjejí laboratorní metody umožňující mikroanalýzu zkoumaných substancí v séru. Nejprve jako metoda RIA (radioisotope linked immunosorbent assay), později metoda ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) využívající vazby antigenu a protilátky, přičemž tato protilátka je v případě metody RIA značená radionuklidem, v případě metody ELISA se jedná o navázaný enzym na protilátku. Je to éra sérových glykoproteinů, tzv. carbohydrate antigens (CA), substancí tvořených nádorem. U OC se jedná především CA 125.

CA 125 je membránově asociovaný glykoprotein exprimovaný epitelem ovariálních tumorů, ale i všemi epitely odvozenými z ductus Muelleri (patologickými i normálními) (22). Embryogeneticky se jedná o diferenciatní antigen célového epitelu a bronchiálního epitelu. S uvedenými poznatky souvisí omezená specifita CA 125. Cut-off pro fyziologickou sérovou hladinu je dohodou stanoveno obvykle na 35 kU/l. Ještě více komplikující je fakt, že ne všechny OC elevují hladinu CA 125 v séru. Rosen DG et al prokázali ve své studii (8) pouze 79% zastoupení tumorů s elevovanou hodnotou CA 125 nad normu ve skupině všech OC, zbylé tumory (21 %) mají CA 125 v séru normální. Ve stejné studii bylo prokázáno, že nejvíce elevují hladinu CA 125 serózní adenokarcinomy, naopak karcinomy mucinózní, endometrioidní a clear cell mívají tento marker obvykle minimálně elevovaný nebo v mezích normy (8).

Bohužel dosud žádná z velkých populačních studií (PLCO, UKTOCS) neprokázala úspěšnost tohoto markeru ve skríninkovém využití. Ani studie UKFOCSS zaměřená na rizikovou populaci

(nosičky hereditárních mutací) neprokázala živ skříninku na mortalitu na OC (6, 16, 17, 18).

Současnost CA 125

Přes všechna uvedená fakta CA 125 zůstává v porfoliu diagnostických metod. Prvně se operační hodnota CA 125 využívá ve stagingu onemocnění, tedy v upřesnění rozsahu onemocnění (spolu se zobrazovacími metodami a klinickým vyšetřením). S přihlédnutím k faktu, že 21 % všech ovariálních malignit CA 125 vůbec neelevuje, viz výše.

Za druhé je průkazně nejvalidnějším markerem pro hodnocení efektu protinádorové terapie. Zásadní podmínkou pro toto využití je vstupně zvýšená hodnota CA 125. Pak sledujeme např. v měsíčních intervalech její sérovou hodnotu a z dynamiky usuzujeme na pravděpodobnost remise, resp. progresu, v souvislosti s trendem hodnot hladiny markeru (negativní a pozitivní prediktivní hodnota vyjádřená v % pod, resp. nad, stanovenou cut-off pro sérové CA 125) (11).

Třetí možnost využití, přibližně od začátku tisíciletí, je aplikace hodnoty sérového CA 125 do různých prediktivních skórovacích systémů k odhadu pravděpodobnosti dosažení nulového operačního rezidua při primárních chirurgických vstupech. Tzn. pomáhá nám v určení operability – dosažení optimálního výsledku. Systémy zahrnují CA 125 spolu s radiodiagnostickými metodami (ultrazvuk, CT vyšetření, magnetická rezonance) a klinickými kritérii (např. hodnocení klinického stavu Americkou Asociací Anesteziologů – ASA, kdy ASA III-IV je spojeno s vysokým rizikem operačního výkonu pro pacientku. Nebo bývá přihlíženo k hodnotě sérového albuminu, kdy hodnoty pod 30 g/l jsou spojeny s vysokou pooperační morbiditou a mortalitou) (8). Jinými slovy: odhadujeme, jak u konkrétní pacientky seřadíme základní léčebné modality (chirurgický výkon a chemoterapie). Zda u pacientky bude méně rizikové a více přínosné podat neoadjuvantní chemoterapii, na kterou navazuje operace-IDS (interval debulking surgery), nebo zda vstupně bude pacientka profitovat z operace a adjuvantní systémové léčby. Sérová hladina CA 125 ≥ 500 kU/l je spojována s rizikem dosažení suboptimálního rezidua při primárním operačním vstupu (8). Do budoucna se predikce operačního výsledku může posouvat směrem k diagnostické laparoskopii, jak bylo

představeno prof. Annou Fagotti, která v probíhajících klinických studiích obhájuje tzv. Fagotti laparoscopy-based score (8, 9, 10).

Výhledy do budoucna pro ovariální skřínink – doba „-omická“

Nadneseně řečeno, naše současnost, a především budoucnost je „-omická“ (genomika, proteomika, glykomika). Probíhá mnoho studií zabývajících se genomikou (metody next-generation sequencing), proteomikou malignit ovaria, ale i glykomikou, signalomikou, farmakomikou atd., což prohlubuje naše znalosti o heterogenitě solidních tumorů. Za proteomiku bude v této části sdělení více diskutována možnost využití VEGF D (vaskulární endoteliální růstový faktor D). Z glykomiky představíme možnost využití N-glykanů.

VEGF D

Angiogeneze v ovariální tkáni, respektive ve žlutém tělisku, je proces podléhající regulačním mechanismům, na jehož konci je apoptóza žlutého těliska zahrnující i zánik veškerého vytvořeného cévního aparátu, resorbuje se volná tekutina v malé pánvi a rozbíhá se nový cyklus. Řídicím centrem osy hypothalamus-hypofýza-ovarium je právě vaječník. Ovarium zpětnovazebně přes pokles steroidogeneze informuje hypotalamo-hypofyzární centra o tom, že nevznikla gravidita a začíná další cyklus. Angiogeneze je komplexní proces, na kterém se podílejí endotelie, hladké svalové buňky, pericyty, adipocyty, fibroblasty, destičky, makrofágy a další. Tyto buňky do svého mikroprostředí vylučují jednak různé angiogenní substance (VEGF, FGF2, IL8) a jednak proteázy uvolňující z extracelulární matrix růstové faktory, tzn. je přítomen proangiogenní synergismus všech zúčastněných systémů (23, 24).

Vzhledem ke klinické podobnosti ovariálních patologií (pánevní nádorová masa, ascites, zvětšování břicha, dyspeptický syndrom) u různých stavů: záněty, benigní nádory, ovariální hyperstimulační syndrom, maligní nádory atd., postulujeme hypotézu, že klinické projevy onemocnění mohou souviset s mírou deregulace angiogeneze v závislosti na histopatologickém původu onemocnění (12, 13, 14).

V maligní nádorové tkáni je proces angiogeneze chaotický a v kontrastu k fyziologické angiogenezi dochází i k alternativní novotvorbě

cév. Novotvořené cévy nádoru jsou nevyzrálé, neuspořádané, chaotické, strukturálně deficientní, bez souvislé bazální membrány a téměř zcela bez vnější vrstvy podpůrných buněk: pericytů. To vede k vysokému průniku plazmy do intersticia (leakage), častému krvácení nebo naopak trombózám, což působí zvýšení intratumorálního tlaku. Dochází ke špatnému průtoku krve nádorem a k častým hypoxickým nekrotickým zónám, jež vedou k další stimulaci chaotické angiogeneze (24, 25).

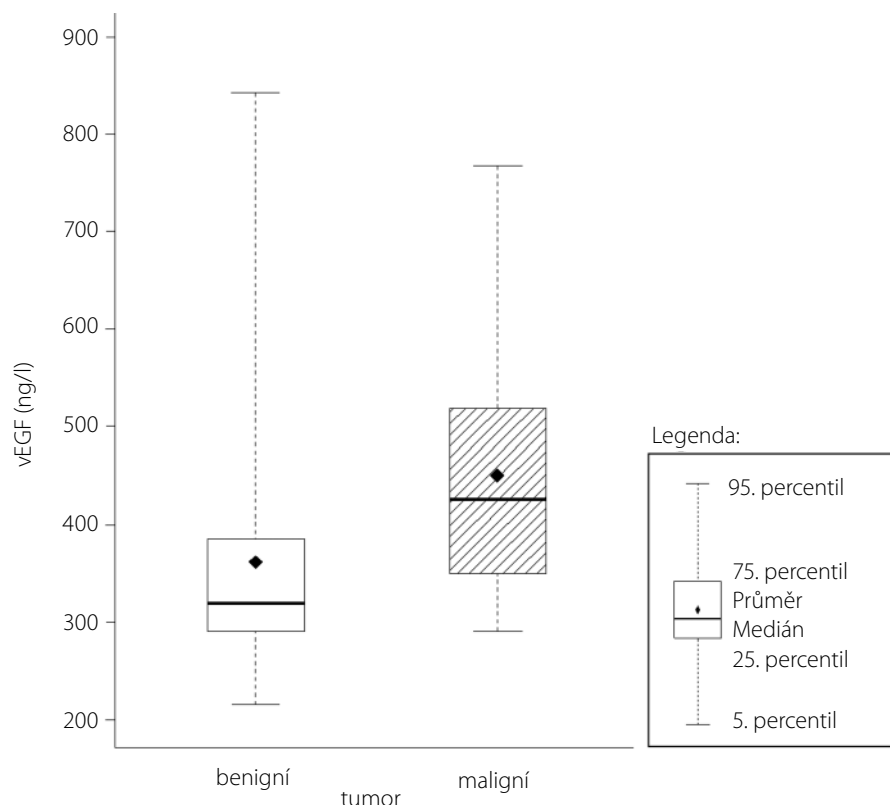
Z rodiny vaskulárních endoteliálních růstových faktorů (VEGF) podílejících se na výše popsaném procesu představujeme VEGF D. VEGF D je úzce spjatý s lymfangiogenezí (novotvorba lymfatických cév, proces zásadně důležitý pro maligní nádor, méně pro fyziologické corpus luteum). Za podmínek fyziologického menstruačního cyklu jsou hladiny VEGF D v séru na úrovni desítek pmol/l, stanoveno metodou ELISA (12, 13, 14). U maligních onemocnění se hladiny liší o řád. Tato tvrzení se opírají o výsledek pilotní retrospektivní studie provedené v Masarykově onkologickém ústavu (MOÚ) v roce 2018. Ze souboru pacientek léčených na Oddělení gynekologické onkologie Kliniky operační onkologie (OGYN KOOP) byly vytvořeny dvě skupiny pacientek se srovnatelně zastoupenými věkovými kategoriemi a menstruačním statutem. V rámci analýzy byly srovnávány vstupní sérové hodnoty růstového faktoru VEGF D mezi pacientkami s benigním a maligním ovariálním tumorem (stratifikovány do skupin dle výsledku histopatologického vyšetření z materiálu z operačního výkonu). Pro sumarizaci VEGF D byl použit průměr, směrodatná odchylka (SD), medián, 5. percentil a 95. percentil. Výsledky jsou shrnuty pomocí tabulky a krabicového grafu. Testování proběhlo za využití neparametrického Mannova-Whitneyho testu na hladině statistické významnosti 5 % (12, 13, 14).

Popisná statistika a statistické vyhodnocení rozdílu v hodnotách VEGF D mezi skupinami

Tabulka 1 podává základní popis srovnávaných skupin pacientek s ovariálním benigním a maligním tumorem z hlediska početnosti a hodnot VEGF D. Byl prokázán statisticky významný rozdíl v hodnotách VEGF D mezi skupinami pacientek ($p < 0,001$), přičemž pacientky s maligním tumorem měly vyšší hodnoty tohoto

Tab. 1. Srovnání skupin pacientek z hlediska početnosti a hodnot růstového faktoru VEGF D

Ovariální tumor	N (%)	VEGF D [ng/l]					P hodnota
		Průměr	SD	Medián	5. percentil	95. percentil	
Benigní	39 (52,7 %)	361,5	152,4	319,1	215,7	842,3	< 0,001
Maligní	35 (47,3 %)	450,8	140,1	425,8	290,4	767,5	

Obr. 1. Grafické srovnání hodnot VEGF D u pacientek s benigním tumorem (N = 39) a maligním tumorem (N = 35)

růstového faktoru. Rozdíl je graficky znázorněn na obrázku 1.

V současné době ve spolupráci s Oddělením laboratorní medicíny MOÚ pokračujeme v retrospektivní studii, která je navýšená o počty pacientek v rameni s benigními nádory a v rameni s maligními nádory, a dále jsou výsledky srovnávány s hodnotami u zdravých pacientek bez přítomnosti ovariální patologie. Zároveň jsme v lednu 2020 zahájili prospektivní studii analyzující sérovou hladinu VEGF D u všech pacientek referovaných do MOÚ pro podezření na ovariální patologii. Z výše prezentovaných výsledků pilotní studie je nadějně, že hladina sérového VEGF D může být potenciálním kandidátem na biomarker časných stadií ovariálních malignit.

N-Glykany

Glykomika se zabývá detekcí a charakterizací glykanů přítomných v biologických vzorcích. Je známo, že glykanové struktury dodávají biomolekulám vysoký stupeň strukturní diverzity a tím

i mnohostranné biologické funkce, jako jsou buněčné rozpoznávání, adheze nebo zapojení v buněčných signálních drahách. Významně se také účastní onkogeneze, např. ve fázích invaze, metastazování a angiogeneze. Analýza glykanových struktur přítomných v nádorových tkáních nebo tělních tekutinách pacientů je tedy slibným nástrojem pro hledání potenciálních nádorových biomarkerů nezbytných pro časnou diagnostiku nádorových onemocnění (19, 20, 21).

Výzkumná skupina prof. Hernychové se zabývá změnami glykanových struktur na povrchu nádorových buněk. Strukturně změněné N-glykany (zvýšená fukosylace, sialylace nebo přítomnost komplexních rozvětvených struktur) byly detekovány v sérech a nádorových tkáních pacientek s karcinomem vaječníků. V provedené studii byly pacientky s epitelálním karcinomem vaječníků, kterým po chirurgickém zákroku bylo možné odoperovat celý nádor (bez operačního rezidua), druhou skupinu tvořily pacientky s inoperabilním makroskopickým reziduem.

Ženy z obou skupin byly následně léčeny chemoterapií obsahující deriváty platiny, na niž měly rezistentní nebo senzitivní odpověď. Z nádorových tkání a sér byly pomocí PNGase F izolovány N-glykany, jejichž profily byly měřeny pomocí MALDI-TOF/TOF hmotnostního spektrometru (UltrafleXtreme™, Bruker). Kvalitativní a kvantitativní změny v profilech glykanů byly statisticky vyhodnoceny (19, 20, 21).

Z dat naměřených na hmotnostním spektrometru bylo možno detekovat N-glykany v tkáních (68 glykanů) a v sérech (63 glykanů). Pacientky s ponechaným makroskopickým nádorovým reziduem měly v tkáních 26 N-glykanů signifikantně zvýšených v případě rezistence k chemoterapeutické léčbě ve srovnání s pacientkami senzitivními. Šest z těchto glykanů bylo rozpoznáno jako biologické markery na základě plochy pod křivkou a korelace s celkovým přežitím a přežitím do progresu. Při odstranění celého nádoru tyto tkáňové glykany nevykazovaly žádnou statistickou signifikanci (19, 20, 21).

Z uvedených výsledků vyplývá, že N-glykany patří mezi nadějně kandidáty na diagnostické markery a pozornost výzkumné skupiny prof. Hernychové bude dále zaměřena na identifikaci a kvantifikaci proteinů nesoucích popsané statisticky významné N-glykanové struktury.

Diskuze

Úskalí laboratorního skríninku OC souvisí s nesprávným očekáváním od biomarkeru CA 125, což vyplývá z relativní dostupnosti a malé finanční náročnosti vyšetření. Interpretace výsledků je složitá vzhledem k nízké specifitě a senzitivitě, jak bylo výše objasněno. Rutinní využití tohoto biomarkeru v rámci preventivního vyšetření není možné, ale stále se s ním setkáváme. V klinické praxi komplexního onkologického centra je pak složité s pacientkami komunikovat, že elevovaná hodnota markeru CA 125 neznamena potvrzení diagnózy zhoubného onemocnění vaječníků. Je třeba kromě klinického vyšetření doplnit i vyšetření zobrazovacími metodami a při nejednoznačných nálezech provést diagnostickou laparoskopii se všemi riziky plynoucími z metody a z celkové anestezie. Naopak nezastupitelné využití CA 125 je ve stagingu OC, v odhadu efektu terapeutických modalit (tzn. v posouzení operability), v monitoringu léčby a ve follow-up pacientek v remisi.

Potenciál VEGF D jako biomarkeru časných stadií karcinomu vaječníku je v jeho vazbě na lymfangiogenezi, procesu, který je zásadní pro metastazování a v rámci fyziologických procesů jsou jeho sérové hladiny signifikantně nižší než u maligních tumorů. Tento postulat je třeba ověřit studií s vyšším počtem pacientek a s kontrolní skupinou zdravých pacientek. Zajímavé bude tyto výsledky korelovat v prospektivním designu studie. Zároveň experimentálně provádíme stanovení hladiny VEGF D v ascitu pacientek s podezřením na ovariální malignitu. Otázne je, zda bude hladina VEGF D v ascitu na podkladě benigní ovariální patologie v korelaci s odpovídající sérovou hladinou a jak to bude v případě maligního ovariálního onemocnění.

Jednoznačně zajímavý je výsledek glykovaného profilování prof. Hernychové. V komentované studii u pacientek bez makroskopického operačního rezidua nebyly nalezeny statisticky významné glykany, což by se dalo označit jako projev remise onemocnění. Klinicky důležité bude hodnocení dynamiky spektra glykanů v séru časosběrně, tzn. bude korelovat eventuální objevení se předmětných glykanů v séru v souvislosti s re-

cidivou onemocnění a v jakém časovém odstupu bude předcházet klinickým příznakům onemocnění a kde na časové ose v souvislosti s odstupem od léčby bude tento vzestup (tzn. bude znamenat onemocnění refrakterní, rezistentní...)? Vysněným potenciálním přínosem glykomiky do klinické praxe je identifikace glykanů specifických pro OC a využití jako potenciálních biomarkerů, tzn. využití pro populační skrínink ze snadno dostupného materiálu (moč, sérum, cervikální sekret jako směs sekretů z vyšších etází rodidel – hrdlo, dutina děložní, vejcovodu), tak aby bylo možno zachytit časná a tedy potenciálně kurabilní stadia. Zajímavé výsledky přineslo spektrum glykanů v souvislosti s hodnocením efektu chemoterapie, resp. se senzitivitou k platinovým chemoterapeutikům. Projevilo se, že u pacientek s ponechaným makroskopickým reziduem se častěji vyskytovalo spektrum glykanů signalizujících rezistenci k platině. Do klinické praxe by tato znalost sloužila k naplánování léčby tzv. šité na míru.

Závěr

Vzhledem k soudobým poznatkům ohledně histopatogeneze serózních ovariálních ma-

lignit je na místě jistá skepse ohledně čekání na objev ideálního markeru pro populační skrínink OC (resp. pro skupinu malignit z vaječníku, vejcovodu a peritonea). Zejména se to týká HGSC, který minoritně progreduje pouze v pánvi, majoritně díky exfoliaci a implantaci prekurzorových lézí je od svého počátku vnímán jako diseminované onemocnění a jediný význam by mělo zachycení „signálů“ z proliferujících prekurzorových lézí (proliferující STIC). Potenciálních kandidátů v době „-omické“ je mnoho. Očekávaný biomarker či jejich kombinace by měla splnit kritéria ohledně vysoké specifity a senzitivity ke konkrétnímu onemocnění, zároveň si neskromně představuje i přesah směrem k posouzení biologických charakteristik onemocnění a určení optimální terapeutické metody pro konkrétní pacientku (pohledem precizní medicíny: podat správný lék správné pacientce ve správný čas).

Tato publikace vznikla díky institucionální podpoře z MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805), při práci byly použity vzorky z Banky biologického materiálu MOÚ (BBMRI) – podpořeno BBMRI-CZ LM2018125.

LIITERATURA

- Cibula D, Petruželka L, et al. Onkogynekologie. Praha: Grada publishing, a.s., 2009; 143–147: 503–569.
- Dušek L, Mužík J, Kubáček M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. online. Dostupné z www.svod.cz.
- Petráková K, Palácová M, et al. Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií. Klin Onkol 2016; 29(Suppl. 1): S14–S21.
- Zikán M. Gynekologická prevence a gynekologické aspekty péče u nosiček mutací genů BRCA 1 a BRCA 2. Klin Onkol 2016; 29(Suppl. 1): S22–S30.
- Slabý O, Štěrbá J, Petruželka L, et al. Precizní medicína v onkologii. Online. Dostupné z www.mojemedicina.cz
- Fínek J, Zikán M, et al. Karcinom ovaria. Farmakon Press, spol., s.r.o.; 2019: 9–12.
- Chovanec J, Novák P, Holanová E, Kolářová H. Nové strategie v léčbě karcinomu ovaria? Sborník abstrakt: XXXV. Brněnské onkologické dny. XXV. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky. Klin Onkol. 2011; 31(Suppl. 1): S93. online. Dostupné z www.linkos.cz/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt-abstrakta/cislo/4501.
- Pujade LE, Coquard IR, Lécuru F, et al (eds.). Ovarian Cancers. Advances through International Research Cooperation (GINECO, ENGOT, GCG). Vydání 1. Springer International Publishing; 2017: 43–55.
- Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. Ann Surg Oncol. 2006; 13(8): 1156–161.
- Fagotti A, Vizzielli G, De Iaco P, Surico D, Buda A, Mandato VD, et al. A multicentric trial (Olympia-MIT013) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol. 2013; 209: 462: e1–11.

- Kalábová R, Nekulová M, Šimčíková M, Zlámal P, et al. Prediktivní hodnota nádorových markerů u karcinomu ovaria v klinickém souboru. Sborník přednášek z 6. ročníku sympozia Onkologie v gynekologii a mammologii. Vydala FN Brno, oddělení radiační onkologie. Leden 2001: 100–102.
- Náležinská M, Zdražilová Dubská L, Chovanec J, Pavlík T. Ovariální patologie jako projev deregulace angiogeneze – výsledky pilotní studie. Klinická onkologie. XLIII. Brněnské onkologické dny; XXXIII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky Laboratorní diagnostika v onkologii 2019, Brno 10.-12.4.2019. 2019; 32(Suppl. 1): 103. Dostupné také z: <https://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/>.
- Náležinská M, Zdražilová Dubská L, Chovanec J. Screening karcinomu vaječníku – historie a současnost. Klinická onkologie. XLI. Brněnské onkologické dny a XXXI. konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky a Laboratorní diagnostika v onkologii 2017. 2017; 30(Suppl. 1): 107. Dostupné také z: <http://www.prolekare.cz/klinicka-onkologie-clanek/xxii-gynekologicka-onkologie-60834>.
- Náležinská M. The role of angiogenesis in early detection of epithelial ovarian carcinoma (EOC) – VEGF D (vascular endothelial growth factor D) as a potential novel biomarker. JIGC Nov 2019; 29(Suppl. 4) A648; DOI: 10.1136/jigc-2019-ESGO.1293.
- Weinberger V, Bednarikova M, Cibula D, et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) – clinical impact and management. Expert Rev Anticancer Ther 2016; 16: 1311–1321.
- Pinsky PF, Yu K, Kramer BS, et al. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15year follow-up. Gynecol Oncol 2016; 146: 270–275.
- Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian

Cancer Screening (UCTOCS): a randomised controlled trial. Lancet 2016; 387: 945–956.

- Rosenthal AN. Ovarian cancer screening in the high-risk-population – the UK Familial Ovarian Cancer Screening Study (UKFOCSS). Int J Gynecol Cancer 2012; 22(Suppl): S27–28.
- Zahradníková M, Vojtěšek B. Hernychová L. „Cukry zasahují“ aneb glykomika na poli nádorových biomarkerů. Klin Onkol 2015; 28(Suppl. 2): 20–25.
- Hernychová L, Uhrík L, Nenutil R, Novotný VM, et al. Glykoproteiny v sérech onkologických pacientů Klin Onkol 2019; 32(Suppl. 3): 39–45.
- Zahradníková M, Nenutil R, Vojtěšek B, Novotný VM, Hernychová L, et al. Budou glykanové struktury pomáhat v diagnostice léčby nádorů vaječníku? Sborník abstrakt: XL. Brněnské onkologické dny. XXX. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky. Klin Onkol. 2016; 29(Suppl. 2): S131. Dostupné z www.linkos.cz/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt-abstrakta/cislo/188.
- Masopust J. Klinická biochemie. Požadování a hodnocení biochemických vyšetření. II. část. Praha: Calamarus, s.r.o., 1998: 151–152.
- Cibula D, Henzl MR, Živný R, et al. Základy gynekologické endokrinologie. Praha: Grada Publishing, s.r.o., 2002: 77–87.
- Slabý O, et al. Molekulární medicína. Praha: Galén, 2015: 313–317.
- Klener P jr. Principy systémové protinádorové léčby. Praha: Grada publishing, s.r.o., 2013: 143–161.
- Kurman RJ, et al. The dualistic model of ovarian carcinogenesis. Am J Pathol. 2016; 186(4): 733–747.
- Wu Ren-Chin, Kurman RJ, et al. Genomic landscape and evolutionar trajectories of ovarian precursor lesions. J Pathol. 2019 May; 248(1): 41–50.