

Novinky v systémové léčbě karcinomu endometria

Denisa Pohanková¹, Veronika Novotná¹, Munachiso Ndukwe²

¹Klinika onkologie a radioterapie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Porodnická a gynekologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Nádory endometria jsou onemocněním se stále vzrůstající incidencí, v současné době jsou celosvětově šestým nejčastějším nádorovým onemocněním u žen. Zahrnují několik histologických subtypů s různou prognózou. V současnosti nabývá na důležitosti molekulární klasifikace nádoru, která může významně ovlivnit plánovaný léčebný postup a vede k možnosti využití přesně cílené individualizované léčby pro každou pacientku.

Klíčová slova: nádory endometria, adjuvantní terapie, gynekologické malignity.

News in the systemic treatment of endometrial cancer

Endometrial tumours (EC) are a disease with an increasing incidence. Currently they are the sixth most common cancer in women worldwide. EC include several histological subtypes with different prognoses. Currently, the molecular classification of the tumour is gaining importance, which can significantly influence the planned treatment procedure and leads to the possibility of using precisely targeted individualized treatment for each patient.

Key words: endometrial tumours, adjuvant therapy, gynecological malignancies.

Úvod

Nádory endometria (EC) jsou onemocněním s celosvětově vzrůstající incidencí. Jedná se o souhrnné označení zahrnující několik různých histologických subtypů a molekulárních fenotypů. Historicky byly EC kategorizovány jako typ I (nádory s neoponovanou estrogení stimulací zahrnující dobře diferenciované buňky a s příznivou prognózou) nebo typ II (bez estrogení stimulace, buňky s vysokým stupněm diferenciaci a špatnou prognózou). Typ I EC zahrnuje grade I nebo II endometroidní adenokarcinomy, zatímco typ II jsou typické pro grade III endometroidní karcinomy, serózní clear-cell tumory, nediferencované karcinomy a karcinosarkomy (1).

EC jsou v současné době šestým nejčastějším nádorovým onemocněním u žen, celkově se jedná o patnáctou nejčastější nádorovou diagnózu (2). Celosvětově byla v roce 2020 tato diagnóza zjištěna přibližně u 417 tisíc pacientek (3, 4). V České republice se v roce 2019 pohybovala incidence kolem 35 pacientek na

100 000 obyvatel, mortalita 8 na 100 000 obyvatel (5). Nejběžnější věk výskytu onemocnění je mezi 65–75 lety, u 67 % pacientek je odhaleno v časném stadiu, kdy je 5leté celkové přežití (OS) 81 %. 5letý OS pro stadium IVA a IVB je kolem 17, respektive 15 % (6).

Rizikové faktory

Pro rozvoj EC jsou nejčastějšími rizikovými faktory: věk ≥ 55 let, vyšší BMI, endogenní nebo exogenní stimulace estrogeny, užívání tamoxifenu, časná menarche a pozdní menopauza, nízký počet porodů, metabolický syndrom, rodinná anamnéza, genetická predispozice či etnicita (7). Vztah mezi EC a obezitou byl dobře prozkoumán, hlavním mechanismem je zde zvýšená produkce estrogenů adipocyty tukové tkáně vedoucí ke stimulaci proliferace endometria, čímž vzrůstá riziko hyperplazie nebo nádorového bujení (8). V literatuře je také popsána souvislost mezi diabetem mellitem a zvýšeným výskytem EC, přičemž k rozvoji nádorového bujení

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(1):18-21
<https://doi.org/10.36290/xon.2024.004>
 Článek přijat redakcí: 10. 11. 2023
 Článek přijat k tisku: 3. 12. 2023

MUDr. Denisa Pohanková, Ph.D.
 denisa.pohankova@fnhk.cz

může vést inzulinová rezistence, hyperinzulinemie, hyperglykemie nebo záněty (9–11). Pacientky s metabolickým syndromem (soubor rizikových faktorů nebo nemocí vedoucí k předčasným komplikacím zdravotního stavu zahrnujícím abdominální obezitu, arteriální hypertenzi, dyslipidemii, inzulinovou rezistenci) mají cca dvojnásobně zvýšené riziko rozvoje EC (12), přičemž se jedná o preventabilní rizikový faktor dobře ovlivnitelný vhodnou dietou a životním stylem.

Dalším důležitým faktorem je genetika. Mezi zárodečné mutace zvyšující riziko EC se řadí například Lynchův syndrom (autozomálně dominantní onemocnění charakterizované zárodečnou mutací v jednom z MMR genů). Odhadované celoživotní riziko EC ve věku 70 let u pacientek s tímto syndromem je mezi 40–60 % (13, 14). Pacienti s Lynchovým syndromem mají zvýšené riziko rakovinného bujení i v dalších orgánech, kromě endometria a ovarií je zde vyšší riziko vzniku zejména kolorektálního karcinomu a karcinomu žaludku (15).

U pacientek s Cowdenovým syndromem je zvýšené riziko tumoru prsu, štítné žlázy, EC a dalších onemocnění. Jedná se o autozomálně dominantní onemocnění, kdy až 80 % pacientů má mutaci v zárodečné linii tumor-supresorového genu PTEN, celoživotní riziko vzniku EC je až 28 % (16, 17).

EC je často hormonálně senzitivním onemocněním vznikajícím pravděpodobně v souvislosti s nadměrnou estrogení stimulací endometriální výstelky dělohy, což vede k mitogenní stimulaci a následně maligní transformaci endometriálního glandulárního epitelu. K rizikovým faktorům rozvoje hyperestrogenismu se řadí obezita, hormonální terapie (např. léčba tamoxifenem), ovariální kortikální hyperplazie, nádory produkující hormony či syndrom polycystických ovarií. S jinými subtypy EC (serózní, clear-cell karcinom, nediferencovaný karcinom, karcinosarkom) není vliv estrogenů tak silně asociován (1).

Príznaky onemocnění

Nejčastějším příznakem je u perimenopauzálních a postmenopauzálních pacientek gynekologické krvácení, vyskytující se přibližně ve dvou třetinách všech případů. Někdy je krvácení doprovázeno vaginálním

výtokem či pyometrou, v případě pokročilého onemocnění se vyskytují bolest a abdominální distenze společně se zažívacími problémy charakteru průjmu i zácpy.

Možnosti zobrazovacích vyšetření

UZ břicha a rentgen hrudníku, eventuálně CT břicha jsou základními vyšetřeními při stanovení diagnózy EC. Magnetická rezonance může být dobrým nástrojem v předoperačním stagingu, s jejíž pomocí můžeme detekovat hloubku myometriální a cervikální stromální invaze, dále pomáhá k detekci postižení lymfatických uzlin a verifikaci lokálního a pokročilého metastatického onemocnění (18, 19).

Positronová emisní tomografie/výpočetní tomografie (PET/CT), eventuálně pozitronová emisní tomografie/magnetická rezonance (PET/MR) jsou v současné době stále více zařazovány do managementu vyšetření. Počítačová tomografie (CT) se obecně pro počáteční diagnostiku EC nehodí pro nízkou senzitivitu a specifitu hodnocení myometriální a cervikální stromální invaze, jeho výhoda však spočívá v hodnocení rozsahu onemocnění u pacientek s pokročilejším onemocněním (1). PET/CT také není vhodným screeningovým vyšetřením, je však indikován pro počáteční staging při podezření na mimoděložní postižení nebo na základě MR nálezu, kde je šíření nádoru do okolí popsáno. U pokročilého onemocnění může být PET/CT užitečné při detekci metastáz v pánevních a paraaortálních lymfatických uzlinách. Také v případě detekce recidivy onemocnění je toto vyšetření senzitivnější než samotné CT a/nebo MR (20).

Histologická klasifikace

EC je obecně klasifikována do dvou podtypů na základě histologie, gradingu a exprese hormonálních receptorů (estrogenových receptorů (ER) a progesteronových receptorů (PR)) – typ I a II. Typ I EC se vyskytuje častěji, zahrnuje low-grade endometroidní hormonálně pozitivní nádory endometria se všeobecně dobrou prognózou. Typ II jsou non-endometroidní, high-grade, TP-53 mutované, hormonálně negativní nádory, které jsou častěji spojeny s vyšším rizikem metastatického šíření.

Jedná se o nádory s horší prognózou. Dělení na tyto dva typy je ve světle současných znalostí již suboptimální, stále se však využívá jako nástroj základního dělení.

Molekulární klasifikace

Molekulární klasifikační systém se zakládá na 4 molekulárních subtypech – MMRd (mismatch repair deficiency, deficientní oprava chybného párování bází, oproti tomu je pojem MMRp – MMR proficientní, kdy je exprese proteinů k opravě chybného párování bází), p53abn (p53 aberantní), p53wt (p53 wild type neboli p53 nemutované) a DNA POLE (mutační analýza POLE). Molekulární klasifikace u high-grade a high-risk endometriálních EC rozděluje nádory na 3 různé skupiny – excelentní skupinu v případě potvrzení POLEmut (mutace POLE), nádory s MMRd se řadí do skupiny středního (intermediate) rizika a p53abn řadí pacientky do skupiny s velmi špatnou prognózou. Molekulární klasifikace řídí adjuvantní léčbu nádorů endometria a léčbu recidivujících metastáz tohoto onemocnění. MMR a p53 status získané imunohistochemií jsou běžně dostupné, POLE nelze široce provádět. Analýzy IHC by měly být univerzálně implementovány k personalizaci léčby těchto pacientek (15).

Prognóza při určení molekulárního subtypu

Rozdíly v přežívání při zhodnocení molekulárních podtypů EC byly publikovány v několika studiích. Všeobecně nejhorší prognózu má skupina pacientek s p53abn s 3–5násobným rizikem úmrtí nebo progresivního/recidivujícího onemocnění v porovnání se skupinou p53wt. Nádory s mikrosatelitovou instabilitou (MSI, která je způsobena selháním opravných mechanismů) jsou spojené s 1,5–2násobným rizikem úmrtí v porovnání se skupinou p53wt, které ale nebylo signifikantní při úpravě podle klinickopatologických vlastností. V této skupině je ale poměrně vysoká heterogenita, která může odpovídat za prognostické překrývání se skupinou p53wt, což dokazuje potřebu další stratifikace skupiny p53wt. Skupina pacientek s POLE-mutací je nejméně ovlivněna klinicko-patologickými rysy a je spojena s nejpříznivější prognózou (1, 21, 22).

Doporučený postup pro molekulární testování v ČR

Doporučuje se vyšetření mutačního genu POLE, hodnocení defektů MMR systému a p53. Pro zhodnocení klinicko-patologických parametrů je vhodnější testování z definitivního resekátu.

1. Nízké riziko – není doporučeno adjuvantní zajištění, mutace P53 nebo aberantní typ exprese p53 posouvá pacientky do středního rizika (u aberantního typu exprese je ale nutné zjistit, zda tato exprese není projevem ultramutovaného stavu při POLE mutaci (v tom případě by se jednalo o výbornou prognózu pacientky).
2. Střední riziko – multidisciplinární tým rozhodne, zda je potřeba pacientku zajišťovat brachyterapií s cílem snížení rizika lokálních recidiv, či pacientka bude bez adjuvantní terapie. U p53 mutovaných nádorů se pacientky přesouvají do vysokého rizika, u POLE ultramutovaných jsou pak v riziku nízkém. Aberantní exprese p53 (mutace TP53) může být sekundárním projevem ultramutovaného stavu při POLE mutaci, proto musí být tato mutace dovyšetřena vzhledem k tomu, že její prognóza se odvíjí od POLE mutace.
3. Střední – vyšší riziko – nádory p53 mutované se opět posouvají do vysokého rizika, zatímco POLE – ultramutované do rizika nízkého.
4. Vysoké riziko – u těchto pacientek je indikována adjuvantní radioterapie. Aberantní typ exprese p53/mutace TP 53 nemění zařazení do skupiny. Na některých pracovištích se podává sekvenční chemoterapie po ukončení zevní či kombinované radioterapie. Přítomnost mutace POLE posouvá pacientku do nízkého rizika bez nutnosti adjuvantního zajištění (23).

Léčba

Pro časná stadia onemocnění je základní léčbou chirurgie. Podle stagingu a dalších rizikových faktorů se využívá adjuvantní radioterapie, případně i s chemoterapií k redukci rizika rekurence onemocnění. Možnosti léčby u metastatického onemocnění jsou omezené, zahrnují chemoterapii a endokrinní léčbu (24). Prediktivní faktory pro odpověď na endokrinní terapii zahrnují zejména vysoký

grade tumoru, histologii endometroidního karcinomu a pozitivní estrogenové/progestronové receptory (25). V současnosti se však také do popředí dostává imunoterapie – buď jako samostatná modalita, nebo jako kombinovaná léčba, ačkoli tato léčebná metoda není univerzální a vhodná pro všechny typy EC. Přibližně 30 % primárních EC má mikrosatelitovou instabilitu (high/hypermuted, MSH-H) a mezi 13–30 % rekurencí tohoto onemocnění je MSI-H nebo mismatch repair deficientních (dMMR) (26).

Adjuvantní léčba

Adjuvantní léčba se dělí dle rizika EC na tři podtypy:

1. Low-risk EC, který zahrnuje pacientky s endometroidním karcinomem, grade 1–2. Onemocnění musí být limitované na endometrium s méně než 50 % myometriální invaze. U těchto pacientek není adjuvantní terapie požadována (21, 27).
2. Intermediate-risk EC, kam se zařazují pacientky s tumory vyššího gradingu a endometroidní histologií. Dle Gynecologic oncology group (GOG) a Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer (PORTEC) byla definována ještě další skupina žen s high-intermediate risk (HIR) na základě věku, gradingu, více než 50 % postižení endometria (PORTEC) a přítomnosti lymphovascular space invasion-LVSI (GOG) (28, 29), přičemž pooperační radioterapie může u těchto pacientek signifikantně snížit riziko lokální rekurence. Doporučení pro léčbu se však mění v závislosti na regionálních zkušenostech. Využívá se pooperační zevní radioterapie celé pánve (EBRT) a intrakavitální vaginální brachyterapie (VBT). Není popisován benefit u OS (overall survival) při adjuvantní EBRT, ale dochází ke snížení rizika rekurence o cca 9 %, u pacientek HIR byl benefit 13–20 % oproti pacientkám s low-risk onemocněním, kde byl pouze 3–4 % (30). Pacientkám s HIR by na základě studií měla být nabídnuta zevní radioterapie nebo vaginální brachyterapie. Kombinace EBRT a VBT může být zvažována v případě, že pacientka je ve vysokém riziku pro pánevní i vaginální rekurenci, kdy rizikové faktory (hluboká

invaze tumoru, grade 3, LVSI, limitovaný nebo žádný staging lymfatických uzlin) by měly být vzaty do úvahy při plánování léčby. Data z randomizovaných studií k dispozici nejsou, praxi ale podporují retrospektivní studie (1).

3. High-risk EC zahrnují tumory ve stadiu III–IVA s histologickým nálezem serózního nebo clear cell tumoru. Základem léčby je chemoterapie nebo kombinace radioterapie s chemoterapií. Největší benefit byl pozorován u pacientek III. stadia a u pacientek s histologií serózního karcinomu. U pacientek s POLE mutací je zvažována deeskalace léčby a u pacientek s MMRd doporučena imunoterapie. Optimální sekvence chemoterapie a radioterapie nebyla určena a porovnání jednotlivých studií často vede ke kontroverzím, kdy malé studie prokazují evidenci pro sekvenční, sendvičovou a konkomitantní chemoradioterapii (31, 32).

Rekurentní a metastatické onemocnění

EC mají všeobecně dobrou prognózu, pacientky s p53abn (serózní nebo serous-like karcinomy) mají největší riziko metastatického šíření. U high-risk EC je 5letý relapse free survival (RFS) 46,6 % pro pacientky s p53abn v porovnání s 98 % u pacientek s mutací POLE a 74,4 % pro MMRd NSMP (no specific molecular profile) karcinomy (33).

Typickými místy vzniku rekurence jsou nejčastěji lokální pelvické recidivy, vagina, pelvické či paraaortální lymfatické uzliny, peritoneum, plíce. Atypická místa zahrnují extraabdominální lymfatické uzliny, nadledviny, mozek, kosti a měkké tkáně (34, 35). Základem léčby lokalizovaného onemocnění je operační řešení nebo radioterapie, v případě pokročilých onemocnění a vzdálených metastáz pak systémová léčba.

Většina žen s metastatickým onemocněním kromě pacientek s low-grade EC a u těch, kde metastatické onemocnění zahrnuje malý objem (např. onemocnění pouze v pánvi, řešitelné radioterapií), je léčena chemoterapií. Jejím základem jsou platinové preparáty. Opakovaná léčba těmito preparáty v dalších liniích je vhodná zejména pro pacientky, které původně měly benefit z této léčby. Studie

ukazují, že odpověď na platinový derivát v dalších liniích léčby je přibližně 40 % u pacientek, kde byl platina-free interval < 12 měsíců a > 60 % u těch, kde byl platina free interval > 12 měsíců (36, 37).

Endokrinní terapie

Většina EC má pozitivní ER (estrogenové receptory) a PR (progesteronové receptory).

Hormonální terapie je všeobecně lépe tolerovanou léčebnou metodou než chemoterapie, s výhodou se podává zejména u pacientek s horším performance statusem (PS). Tato léčba může být zvažována jak v případě časného onemocnění, kdy pacientky nejsou kandidátkami chirurgického řešení, tak u pokročilého či rekurentního onemocnění. U pacientek, které si přejí zachovat fertilitu nebo u nich není indikována chirurgická léčba, je nitroděložní tělísko s levonorgestrem a perorálním progesteronem možnou léčebnou modalitou. Vzhledem k tomu, že není určen standard léčby ve druhé linii léčby při pokročilém a metastatickém onemocnění, je pro tyto pacientky hormonální terapie široce akceptovanou možností. Kromě progesteronu jsou dalšími léčebnými možnostmi selektivní modulátory estrogenových receptorů, inhibitory aromatázy, agonisté gonadotropin-uvolňující hormon (GnRH), fulvestrant. MTOR inhibitory a CDK 4/6 inhibitory dle proběhlých studií u karcinomu prsu mohou být užitečné ve spojení s hormonální terapií EC, zejména pokud je suspekce na rezistenci anti-estrogenní terapie (38).

V metaanalýze Ethiera zabývající se hormonální terapií bylo zjištěno, že v případě neselektované populace pacientek s EC byla odpověď na léčbu hormonální terapií 21,6 % s PFS (progression free survival) 2,8 měsíce, přičemž větší odpověď byla u pacientek s expresí ER/PR (35,5 %) a 0 % odpověď u pacientek s PR/ER negativními tumory (39).

Imunoterapie

Přibližně 30 % pacientek s EC se řadí do skupiny MSI-H/ MMRd. Tyto nádory mají větší mutační zátěž a jsou náchylné k imunitní blokádě kontrolních bodů.

U pacientek s recidivujícím nebo pokročilým karcinomem endometria vykazujícím MMRd či MSI-H (stanoveno pomocí IHC, PCR nebo NGS) po progresi na chemoterapeutickém režimu obsahujícím platinový derivát lze nabídnout monoterapii dostarlimabem.

Pembrolizumab se užívá u pacientek s MMRd/MSI-H, kde byla verifikována progresse onemocnění po terapii založené na platině v jakémkoliv režimu léčby v případě, že u těchto pacientek není pomýšleno na kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii (40). Do studie Keynote-158 bylo zařazeno 47 pacientek s EC, z nichž 37 mělo redukci velikosti tumoru (33 z 47 mělo $\geq 30\%$ redukci) a u 8 pacientek byla zjištěna kompletní odpověď (41).

Další terapeutickou možností je kombinace pembrolizumabu s lenvatinibem (perorální multikinázový inhibitor), která se užívá pro léčbu pacientek s MMRp (proficientní MMR)/ MSS (microsatellite stability) (40). Dle KEYNOTE 146/studie 111 a 775/studie 309 byla hodnocena kombinace pembrolizumabu s lenvatinibem u pacientek dříve léčených pro EC. Ve studii KEYNOTE 146, kde participovalo celkem 108 pacientek předléčených pro EC, mělo 87 % pacientek MMRp/MSS tumory. Po 24 týdnech bylo hodnoceno ORR (objective response rate), kde u 38 % pacientek nastala odpověď bez závislosti na MSI a PD-L1 statusu nebo histologii. Nežádoucí účinky této léčby grade III–IV se projevíly v 66,9 % případů ($n = 75$), nejčastěji se jednalo o hypertenzi, průjem, sníženou chuť k jídlu, nevolnosti a hypotyreózu. Přerušení léčby muselo být u 72 % pacientek a redukce dávky lenvatinibu musela být provedena u 65 % pacientek (42, 43).

Durvalumab (anti-PD-L1) dle studie autorů Oaknin et al. vykazoval celkovou míru od-

povědi tumoru (overall tumor response rate, OTRR) dle irRECIST (immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) u 43 % pacientek s MMRd EC (44).

U pacientek se sérozním karcinomem endometria je doporučeno stanovení HER-2, v případě jeho overexpresie lze využít kombinaci chemoterapie (CBDCA/paklitaxel) s trastuzumabem, trastuzumab se užívá do progresse onemocnění. Bohužel tato léčba nemá v ČR úhradu z veřejného zdravotního pojištění, proto je nutné schválení zdravotní pojišťovnou (40).

Kvalita života

Nejčastější nežádoucí účinky léčby EC zahrnují lymfedém končetin, nevolnost, neurotoxicitu, problémy s vyprazdňováním a močením. Všeobecně je laparoskopie spojována s lepší kvalitou života než laparotomie, stejně jako vaginální brachyterapie vede k lepším výsledkům ve smyslu kvality života než zevní radioterapie. Klimakterium a další problémy spojené s chirurgickou menopauzou jsou horší, než kdyby pacientky přešly do menopauzy spontánně (1, 45). Menopauza u žen před 50. rokem života zvyšuje celkovou mortalitu, onemocnění koronárních cév a mrtvici. Kardiovaskulární onemocnění je nejčastější příčinou úmrtí pacientek, které přežily EC. Samotná léčba nádoru radioterapií a chemoterapií může způsobit nebo zhoršovat osteoporózu.

Závěr

Lepší pochopení patofyziologie této nemoci a hledání biomarkeru nebo určité mutace může pomoci s volbou přesně cílené léčby. Další zkoumání a hlubší pochopení jednotlivých konsekvencí je v tomto směru esenciální. Pro premenopauzální i postmenopauzální pacientky nadále zůstávají nejdůležitějším preventivním opatřením pravidelné gynekologické prohlídky.

LITERATURA

1. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, et al. Endometrial cancer. Nat Rev Dis Primer. 2021;7(1):88.
2. Available from: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/endometrial-cancer-statistics/>.
3. Henley SJ, Ward EM, Scott S, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics. Cancer. 2020;126(10):2225–2249.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Wor-

- ldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209–249.
5. Available from: <https://www.svod.cz>. [cited 10.10.2023].
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018: Cancer Statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018;68(1):7–30.
7. Burke WM, Orr J, Leitao M, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: Part I. Gynecol Oncol. 2014;134(2):385–392.
8. McDonald ME, Bender DP. Endometrial Cancer. Obstet Gy-

necol Clin North Am. 2019;46(1):89–105.

9. Liao C, Zhang D, Mungo C, et al. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. Gynecol Oncol. 2014;135(1):163–171.

Další literatura u autorky a na www.onkologiecs.cz