

Význam chirurgie ovariálního karcinomu

Jan Kostun, Pavel Vlasák, Jiří Bouda, Denis Berezovskiy, Jiří Presl
Gynekologicko-porodnická klinika LF UK a FN Plzeň

Korespondenční adresa: MUDr. Jan Kostun, Gynekologicko-porodnická klinika LF UK a FN Plzeň,
alej Svobody 80, 304 60 Plzeň, tel.: +420 377 105 430, e-mail: kostunj@fnplzen.cz

Publikováno: 10. 4. 2018 Přijato: 12. 12. 2017 Akceptováno: 26. 3. 2018
Actual Gyn 2018, 10, 10-13 ISSN 1803-9588 © 2018 Aprofema s.r.o.
Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Kostun J, Vlasák P, Bouda J, Berezovskiy D, Presl J. Význam chirurgie ovariálního karcinomu. Actual Gyn. 2018;10:10-13

THE PRINCIPLES OF THE SURGICAL TREATMENT IN OVARIAN CANCER PATIENTS

Review article

Abstract

Ovarian cancer is a very aggressive malignant disease with a high mortality rate affecting women typically in their sixth or seventh decade. Frequently, unspecific symptoms such as abdominal discomfort are the first clinical signs of the disease. Often, there is a spread of the malignancy to the whole abdominal cavity at that time. The back bone of the ovarian cancer therapy is the surgical treatment with an effort for maximal cytoreduction of all the macroscopically visible disease. Only such a surgery offers an optimal entry to the following systemic therapy. This review article is dealing with current surgical principles and guidelines in the ovarian cancer therapy.

Key words: ovarian cancer, surgical therapy, lymphadenectomy

Přehledový článek

Abstrakt

Karcinom ovaria představuje velmi agresivní maligní onemocnění s vysokou mortalitou postihující ženy zejména šestého a sedmého decennia. Typicky je toto onemocnění odhaleno na základě nespecifických příznaků (abdominální diskomfort apod.) v pozdních stádiích s postižením i horních částí dutiny břišní. Základním pilířem terapie je radikální chirurgická léčba se snahou o maximální cytoredukcí a resekci všech makroskopicky patrných ložisek. Takto proběhlá operace pacientkám zajišťuje optimální vstup do následující systémové léčby. Tento přehledový článek se zabývá aktuálními zásadami a doporučeními operační léčby karcinomu ovaria.

Klíčová slova: karcinom ovaria, operační léčba, lymfadenektomie

Úvod

Karcinom ovaria je malignita postihující ženy nejčastěji v šestém a sedmém decenniu. Dosud se nepodařilo, navzdory veškerým snahám, vyvinout efektivní screenin- gový program k zachycení časných či přednádorových stadií. Vzhledem k tomu a agresivní povaze těchto nádorů je většina pacientek diagnostikována v pokročilých klinic- kých stadiích. Výsledkem je tak pětileté přežití, které se pohybuje napříč klinickými stadii okolo 40 % (1).

V České republice bylo v roce 2015 diagnostikováno 1 023 nových případů a 734 žen v důsledku tohoto one- mocnění zemřelo. Údaje odpovídají incidenci 19,08 na 100 000 žen a mortalitě 13,69 na 100 000 žen za rok 2015. V rámci naší republiky drží prvenství výskytu ovariál- ních malignit západočeský kraj s incidencí 23 a mortalitou 15/100 000 žen (2).

Celosvětově se jedná o sedmou nejčastější malignitu na- příč ženskou populací a čtvrtou nejčastější gynekologic- kou malignitu vůbec, počítáme-li i karcinomy prsu (3). Z uvedených dat je zřejmé, že ovariální karcinom je zá- važné onemocnění s významným zdravotním i sociálním dopadem na společnost.

Jaké jsou současné možnosti léčby karcinomu ovaria? Jako hlavní pilíř všech aktuálních terapeutických schémat je vnímána radikální operační léčba s cílem zcela elimino- vat veškerou makroskopicky patrnou nádorovou tkáň. Rozsah a radikalita těchto operačních výkonů předurčuje tyto pacientky k operacím ve specializovaných centrech s adekvátním vybavením, zkušeným anesteziologickým týmem, přímou návazností na ostatní chirurgické obory a špičkovou pooperační péčí. Navzdory systémové léčbě a radikálním chirurgickým výkonům, které svým rozsahem často vyžadují mezioborovou spolupráci (viscerální chirur- gii, cévní chirurgii, urologii...), se však většinu pacientek vyléčit nepodaří.

Cílem tohoto článku je sumarizace aktuálních principů a doporučení týkajících se právě operační léčby epiteliálních ovariálních malignit. Metodikou použitou v této práci je řešerše aktuálních doporučení společností NCCN, ESGO a ESMO.

Epitelové maligní tumory ovaria

Nejčastějšími maligními nádory ovaria jsou nádory epite- lové a dají se histologicky rozdělit na serosní, mucinosní, clear cell a endometroidní. Serosní histotyp má více jak 70 % těchto nádorů, jedná se o typické high-grade karci- nomy (4). Podle molekulárních charakteristik lze tyto ma- lignity rozdělit na typ1 a typ 2. Do první skupiny spadají low-grade serosní, low-grade endometroidní, mucinózní a clear cell tumory, skupinu druhou pak tvoří high-grade serosní, high-grade endometroidní, smíšené mesoder- mální a nediferencované histotypy (5). Toto dělení má vý- znamný dopad pro klinickou praxi a odráží se ve strategii léčby a prognóze pacientek (6).

Předoperační vyšetření a diagnostika

Před plánovaným výkonem je krom vlastního gynekologic- kého vyšetření doporučeno provedení zobrazovacích vyšetření k přesnějšímu určení rozsahu onemocnění. Tyto zobrazovací metody jsou důležité nejen jako stagingová vyšetření, ale hrají i zásadní roli v plánování rozsahu ope- račního výkonu. Prvním krokem je zpravidla sonografické vyšetření, transvaginální část se zhodnocením situace

v malé pánvi a transabdominální vyšetření celé dutiny břišní. Je s výhodou, je-li vyšetření prováděno zkušeným expertním sonografistou se zaměřením na problematiku onkogynekologie. U pacientek s ultrazvukovými znám- kami inoperability můžeme již během USG vyšetření pro- vést odběr histologického vzorku metodou tru-cut (ultrazvukem řízená transvaginálně či transabdominálně prováděná biopsie), je-li to technicky možné. Tru-cut biop- sie pod USG kontrolou je vhodná zejména u pokročilých onemocnění s generalizací v dutině břišní. U nálezů, kde předpokládáme incipientní stadium onemocnění, by mohla tato metoda vést k ruptuře nádorového pouzdra a následné diseminaci maligních buněk do břišní dutiny (7). K vylou- čení rozsahu postižení mimo dutinu břišní je vhodné do- plnění CT vyšetření. V případě potřeby lze posoudit postižení GIT (či vyloučit GIT origo tumoru) doplněním en- doskopického vyšetření trávicího traktu (gastro/kolosko- pie). Dle možností a zkušeností pracoviště je možné do vyšetřovacího algoritmu zařadit i moderní vyšetřovací me- tody PET CT či PET MRI (8). Jako nádorový marker v rámci předoperačních vyšetření se rutinně využívá CA-125. Lze jej kombinovat s dalšími specifickými nádorovými mar- kery. Např. HE4, jejich vzájemná kombinace tzv. ROMA index (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) pak určuje míru rizika ovariální malignity (9).

Centralizace pacientek

Pacientky s diagnózou ovariálního karcinomu či podezření na něj by měly být centralizovány do specializovaných pracovišť (v České Republice do komplexních onkologic- kých center) a vlastní chirurgický výkon by měl být pro- váděn zkušeným operátérem - onkogynekologem. V roce 2006 byla publikována retrospektivní analýza dat 3 067 pacientek s invazivním epiteliálním karcinomem, která se zabývá vlivem specializace operátéra na výsledek operace a celkový výstup léčby pacientky. V případě, že operáté- rem byl specializovaný onkogynekolog, měla pacientka větší šanci úspěšného debulkingu (58 %), než v případě gynekologa (51 %) či všeobecného chirurga (40 %). Stejná skupina pacientek měla i větší šanci na úspěšné absolvování pooperační chemoterapie a celkovou delší dobou přežití (10).

Úvod do operační léčby ovariálního karcinomu

Primárně je k provedení stagingu dutiny břišní doporučo- váno provedení dolní event. i horní střední laparotomie. Tento přístup umožňuje operátérovi kompletní exploraci od malé pánve až po obě brániční kopule včetně palpáce retroperitoneálně uložených struktur. Nutná je dostupnost peroperační biopsie, která umožňuje provedení výkonu v jedné době, bez nutnosti vyčkat definitivního histologic- kého vyšetření.

K exploraci dutiny břišní je možné, dle zkušenosti praco- viště, využít i laparoskopii. Nelze-li však rozsah postižení a zhodnocení operability provést miniinvazivně, je vhodné konvertovat k laparotomickému přístupu. Cílem operátéra je tedy zhodnocení rozsahu postižení a posouzení, zda je nález vhodný k primární operační léčbě, či zda bude paci- entka profitovat z provedení neoadjuvantní chemoterapie s následnou intervalovou operací. Operační protokol by měl vždy obsahovat detailní popis celé peritoneální du- tiny, rozsah tumorózního postižení před začátkem výkonu a následně popis situace po ukončení operačního výkonu

– rozsah residuálního postižení nebo v optimálním případě záznam o nulovém pooperačním residuu.

Rozsah operačního výkonu je třeba přizpůsobit i skutečnosti, zda se jedná o výkon primární při nově diagnostikovaném karcinomu či zda se jedná o intervalovou operaci či dokonce tzv. “salvage surgery” v případě recidivy onemocnění.

Operační léčba nově diagnostikovaného ovariálního karcinomu

U nově diagnostikovaných karcinomů s postižením v oblasti pánve i mimo ni by maximum úsilí operačního týmu mělo být soustředěno na dosažení maximální cytoredukce s nulovým pooperačním residuem. Jako optimálně provedenou cytoredukci lze u pokročilých stádií označit operační výsledek s residuem jednotlivých nádorových ložisek do celkové velikosti 1 cm (11). Při vstupu do dutiny břišní provádíme odběr ascitu či peritoneální laváž k cytologickému vyšetření. Celá peritoneální dutina by měla být pečlivě explorována, suspektní adheze excidovány a biopicky vyšetřeny a v případě absence metastatických ložisek provedeny náhodné peritoneální biopsie z predilekčních oblastí (malá pánev, parakolické prostory, brániční kopule). Vlastní rozsah operačního výkonu se skládá z extrafasciální hysterektomie a oboustranné adnexektomie (přičemž je kladen důraz zejména v iniciálních stádiích na zachování integrity zapouzdřených tumorózních hmot, tak aby nedošlo k jejich diseminaci do dutiny břišní a tím k zhoršení prognózy pacientky). Součástí výkonu je i provedení suprakolické a infrakolické omentektomie. Systematická paraaortální lymfadenektomie je doporučována až po úroveň odstupu renálních žil z vena cava inferior, minimálně však k úrovni odstupu inferiorní mesenterické arterie. Systematická pánevní lymfadenektomie by pak měla obsahovat lymfatické uzliny z oblastí společných, zevních a vnitřních ilických cév a obturatorní fossy. U mucinózních subtypů je indikována apendektomie. Za účelem dosažení optimální cytoredukce je často nutné rozšířit rozsah výkonu například o stripping bránice a peritonektomii, splenektomii, resekční výkonu na GIT jako parciální resekce jater, žaludku, pankreatu, střev, odstranění žlučníku apod. Fertilitu zachovávající výkon lze provést po pečlivé konzultaci u premenopauzálních pacientek s přáním zachování fertility u stadia FIGO IA až IC1, v kombinaci s grade 1 až grade 2 serosní, endometrioidní či mucinózní histologií. Definitivnímu rozhodnutí musí vždy předcházet provedení chirurgického stagingu (12-14).

Intervalová operace je zpravidla zařazena do léčebného schématu po absolvování tří cyklů neoadjuvantní chemoterapie s dobrou odpovědí či alespoň se stabilním nálezem onemocnění. Cílem operačního týmu je opět dosažení maximální či optimální cytoredukce. Principy a rozsah operačního výkonu zůstávají. Zvětšené či suspektní lymfatické uzliny by měly být exstirpovány, systematická lymfadenektomie se nedoporučuje (12-14).

Operační léčba recidiv ovariálního karcinomu

Vzhledem k tomu, že operační léčba je pilířem terapie ovariálního karcinomu s přímým vlivem na celkové přežití a interval do progresu onemocnění, nabývá na významu operační léčba i u recidiv tohoto onemocnění (15). Sekundární cytoredukční výkon, či “salvage surgery” lze provádět u selektivní skupiny pacientek s návratem onemocnění

nejméně 6–12 měsíců od ukončení primární chemoterapie, bez ascitu (či do 500 ml ascitu) a ideálně s izolovaným fokusem či nálezem umožňujícím kompletní resekci do nulového pooperačního residua (viz tzv. AGO score) (13,16). Je známo, že zatímco primární onemocnění soustřeďuje maximum postižení zpravidla do oblasti pánve a dolní poloviny dutiny břišní, v případě recidiv tomu bývá často naopak (postižení s maximem v oblasti horní části dutiny břišní) (17). Jedná se o výkon, který vyžaduje precizní plánování operace v součinnosti celého komplexu onkogynekologického centra a je tudíž zcela nevhodný k provádění mimo takto specializovaná pracoviště. Základním předpokladem je souhlas pacientky a podrobný rozbor dostupných variant léčby (18). Z uvedeného vyplývá důležitost kvalitního předoperačního vyšetření, předoperační přípravy pacientky a efektivní mezioborové spolupráce napříč chirurgickými obory. Jako možnost se jeví i terciární operace při druhé recidivě, jedná se však o celkově vysoce individualizovanou variantu léčby pro úzkou skupinu pacientek s četnou frekvencí závažných pooperačních komplikací (19).

Své místo v operativě pacientek s karcinomy ovaria zaujímají i paliativní chirurgické výkony. Jedná se o výkony, které si kladou za úkol zejména zlepšení kvality života pacientek. Do této skupiny můžeme zařadit nejčastěji zavedení ureterálních stentů, nefrostomie, gastrostomie, chirurgické řešení střevních obstrukcí, pleurodésu apod.

Závěr

Objevují se nové trendy v operační léčbě karcinomu ovaria? Součástí operačního výkonu, jak již bylo komentováno v předešlém textu, je dle aktuálních doporučení i provedení systematické pánevní a paraaortální lymfadenektomie. Dle aktuálních závěrů plynoucích ze studie LION (Lymphadenectomy in ovarian neoplasms, prospektivní randomizovaná studie německé AGO) však vyplývá, že provádění systematické pánevní a paraaortální lymfadenektomie u pacientek s dosaženou optimální cytoredukci a klinicky nesuspektními uzlinami neposkytuje benefit prodloužení celkového přežití ani času do progresu onemocnění. Tento rozsáhlý výkon s sebou však přináší výrazně vyšší výskyt peri a pooperačních komplikací a významně prodlužuje dobu operace (20). Do budoucna bude tedy zajímavé sledovat další vývoj zatím postupně rostoucí radikality operativy u pacientek s pokročilými karcinomy ovaria.

Literatura

1. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* Jul 2016;66(4):271-289
2. ÚZIS. Analýza, incidence a mortalita, C 56. 2017; <http://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>. Accessed 06.09.2017, 2017
3. GLOBOCAN. Ovarian Cancer Incidence. 2017; <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx>. Accessed 06.09.2017, 2017
4. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol.* Sep 2012;23(Suppl 10):x111-x117
5. Cancer Genome Atlas Research N. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* Jun 29 2011;474(7353):609-615
6. Lim A, Mesher D, Gentry-Maharaj A, et al. Time to

- diagnosis of Type I or II invasive epithelial ovarian cancers: a multicentre observational study using patient questionnaire and primary care records. *BJOG*. May 2016;123(6):1012-1020
7. Vlasák P, Kostun J, Berezovskiy D, Presl J, Bouda J. Role ultrazvukem navigované biopsie v managementu pánevních tumorů. *Actual Gyn*. 2017;9:1-4
 8. Iyer VR, Lee SI. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *AJR Am J Roentgenol*. Feb 2010;194(2):311-321
 9. Romagnolo C, Leon AE, Fabricio ASC, et al. HE4, CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools for ovarian cancer in patients with a pelvic mass: An Italian multicenter study. *Gynecologic oncology*. May 2016;141(2):303-311
 10. Earle CC, Schrag D, Neville BA, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. Feb 01 2006;98(3):172-180
 11. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecologic oncology*. Jul 2009;114(1):26-31
 12. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D, Aletti G, Carinelli S, Creutzberg C, Davidson B, Harter P, Lundvall L, Marth C, Morice P, Rafii A, Ray-Coquard I, Rockall A, Sessa C, van der Zee A, Vergote I, duBois A. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2017;27(7):1534-1542
 13. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. 2017; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#ovarian, 2017
 14. ESMO. ESMO Clinical Practice Guidelines: Gynaecological Cancers. 2017; <http://www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers>, 2017
 15. Harter P, Sehouli J, Reuss A, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. Feb 2011;21(2):289-295
 16. Muallem MZ, Gasimli K, Richter R, et al. AGO Score As a Predictor of Surgical Outcome at Secondary Cytoreduction in Patients with Ovarian Cancer. *Anticancer Res*. Jun 2015;35(6):3423-3429
 17. Sehouli J, Konsgen D, Mustea A, et al. [„IMO“—intraoperative mapping of ovarian cancer]. *Zentralbl Gynakol*. Mar-Apr 2003;125(3-4):129-135
 18. Sehouli J, Grabowski JP. Surgery for recurrent ovarian cancer: Options and limits. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. May 2017;41:88-95
 19. Fotopoulou C, Zang R, Gultekin M, et al. Value of tertiary cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer: an international multicenter evaluation. *Ann Surg Oncol*. Apr 2013;20(4):1348-1354
 20. Harter P. LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms - A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. 2017 ASCO Annual Meeting; 2017

Hereditární riziko ovariálního karcinomu a profylaktická opatření

Jiří Presl, Jiří Bouda, Pavel Vlasák, Jan Kostun, Denis Berezovskiy
Gynekologicko-porodnická klinika LF UK a FN Plzeň

Korespondenční adresa: MUDr. Jiří Presl, Ph.D., Gynekologicko-porodnická klinika LF UK a FN Plzeň,
alej Svobody 80, 304 60 Plzeň, tel.: +420 377 105 240, fax: +420 377 105 290,
e-mail: jiri.presl77@gmail.com

Publikováno: 13. 4. 2018 Přijato: 12. 12. 2017 Akceptováno: 29. 3. 2018
Actual Gyn 2018, 10, 14- ISSN 1803-9588 © 2018 Aprofema s.r.o.
Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Presl J, Bouda J, Vlasák P, Kostun J, Berezovskiy D. Hereditární riziko ovariálního karcinomu a profylaktická opatření. Actual Gyn. 2018;10:14-

HEREDITARY RISK OF OVARIAN CANCER AND ITS PROPHYLACTIC MEASURES

Review article

Abstract

Ovarian cancer is a serious disease with high mortality. Sporadic carcinomas form the majority of the diagnosed cases. Hereditary forms, mainly due to mutation in BRCA genes, account for about 15 - 20% of cases. Each complex oncology center should have an outpatient system that would provide specialized follow-up programs, consultations and prophylactic surgical procedures were performed at the center.

Key words: ovarian cancer, BRCA mutation, prophylactic surgery

Přehledový článek

Abstrakt

Ovariální karcinom je závažné onemocnění s vysokou mortalitou. Sporadické karcinomy tvoří většinu z diagnostikovaných případů. Hereditární formy, podmíněné zejména mutací v BRCA genech, pak tvoří kolem 15 – 20 % případů. Každé komplexní onkologické centrum by mělo disponovat definovaným systémem odborných ambulancí, které by zajišťovaly specializované dispenzarizační programy, konzultační činnost a indikace profylaktických operačních výkonů.

Klíčová slova: ovariální karcinom, BRCA mutace, profylaktická operace

Úvod

Ovariální karcinom je pátým nejčastějším nádorovým onemocněním u žen a je 4. nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění. Podle nejaktuálnějších dat dostupných v registrech ÚZIS ČR bylo v roce 2015 zachyceno 19 nových případů na 100 000 žen, což v absolutních číslech znamená 1 023 nových případů karcinomu vaječnicku a téměř 14 na 100 000 jich na toto onemocnění zemřelo (1). Za těmito čísly stojí zejména fakt, že téměř 75 – 80 % případů je diagnostikováno v pokročilém stadiu, tedy s velmi malou šancí na úplné vyléčení. Pětileté přežití je pak při maximálně vynaloženém léčebném úsilí kolem 30 – 40 % (2). Časná diagnostika je prakticky nemožná. Toto onemocnění zatím stále vzdoruje všem pokusům o vytvoření efektivního screeningového programu. U tří žen ze čtyř jde o high-grade nádor, který vzniká z prekursorů, jejichž detekce je v současnosti prakticky nemožná, a progresse onemocnění je velmi rychlá (3). Příznaky nádorového onemocnění vaječnicků jsou nespecifické a ženy často vedou nejprve k praktickému lékaři či na interní oddělení pro zažívací potíže. V době, kdy přijde na řadu gynekologické vyšetření, je již nádor většinou generalizovaný a diagnóza je stanovena využitím obligatorních vyšetření - klinický obraz/klinické vyšetření, expertní ultrazvukové vyšetření, biopsie a eventuálně odběr sérových nádorových markerů. Následný léčebný management je dílem spolupráce onkogynekologa a onkologa, tedy kombinace radikální chirurgické léčby a chemoterapie. Řadou studií ověřené schéma primární či intervalové radikální operace, při které je dosaženo nulového pooperačního nádorového rezidua, a chemoterapie založené na platinovém derivátu a taxanu, je zlatým standardem léčby posledních desetiletí (2). Vzhledem k nemožnosti časně diagnostiky a chybění nových lékových strategií se zásadním vlivem na přežití, je stále větší pozornost věnována preventivním strategiím.

Ovariální karcinom a zejména jeho nejčastější histologická varianta, high-grade serózní karcinom, je onemocněním s velkou frekvencí genových mutací. V roce 2011 bylo popsáno, že až 96 % těchto nádorů nese mutaci v genu p53. Z tohoto výzkumu pochází i upřesnění role BRCA1/2 genů, resp. jejich mutací, v souvislosti s karcinomem vaječnicků (4). Další studium etiopatogenetických cest vzniku těchto malignit postupně vedlo k uplatnění poznatků např. ve vývoji nových lékových strategií či formování názoru na profylaktické výkony a jejich rozsah.

První zmínka o ovariálním karcinomu, jakožto částečně „dědičném onemocnění“, pochází již z roku 1866 (5). V současnosti mluvíme o hereditárním ovariálním karcinomu nejčastěji v souvislosti se syndromem dědičného karcinomu prsu a vaječnicku (HBOC – hereditary breast and ovarian cancer syndrome). Tento syndrom je nejčastěji asociován s mutacemi v BRCA1 či BRCA2 genu. BRCA1/2 mutace jsou odpovědné cca za 40 – 50 % všech HBOC. Kolem 10 % těchto dědičných nádorů jde pravděpodobně na vrub mutacím v genech TP53, PTEN, PALB2, CHEK2 a STK11. Ostatní připadají na dosud neznámé genetické varianty či vzácné případy (6). Cca 15 – 20 % serózních karcinomů ovaria má dědičný podklad. BRCA geny patří mezi tumor-supresorové geny s vysokou penetrací a hrají významnou roli v opravě dvouvláknových zlomů DNA, tzv. homologní rekombinaci. K

poruchám integrity buněčné DNA dochází denně a můžeme je počítat na tisíce. Pokud nedojde k opravě, nastane buněčná smrt. Mutace BRCA1/2 genů mají v běžné populaci prevalenci 1 na 600 - 800 osob. Jedinci se zárodečnou mutací BRCA1/2 genů mají zvýšené riziko vzniku zejména karcinomu prsu a vaječnicku. Celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu strmě stoupá od 20 let věku a dosahuje až 87 % bez ohledu na typ BRCA mutace. V běžné populaci s výskytem sporadického karcinomu prsu je toto riziko kolem 9 %. U karcinomu ovaria se liší riziko pro BRCA1 pozitivní pacientky, kde dosahuje 40 - 60 % a stoupá od 35 - 40 let věku, u BRCA2 pozitivních žen je 10 - 30 % a stoupá po 50. roce věku (7). V běžné populaci s výskytem sporadického karcinomu ovaria je toto riziko 1,8 %. Jedinci s mutací v BRCA genech jsou ale ohroženi i dalšími malignitami. Jedná se zejména o nádory slinivky břišní, kolorekta, žlučových cest, hrdla děložního a maligního melanomu, u mužů je navíc zvýšené riziko karcinomu prostaty.

Z výše uvedeného vyplývá nutnost specializované péče o nositelky zárodečných mutací BRCA genů. Každé onkogynekologické centrum by mělo disponovat ambulancí, která pečuje o tyto pacientky. Její náplní by měla být organizace spolupráce jednotlivých odborností (genetik, onkogynekolog, chirurg resp. plastický chirurg, onkolog, gastroenterolog, oční a kožní lékař a lékař kliniky zobrazovacích metod) a péče o pacientky s dědičnou dispozicí k nádorovému onemocnění. Zdravým či již nemocným ženám a dalším rodinným příslušníkům je nabízeno poradenství, genetické testování po konzultaci s genetikem a u pozitivně testovaných jedinců zařazení do sledovacích schémat a načasování profylaktických operací.

Preventivní gynekologické operace vycházejí ze základního předpokladu, že high-grade serózní karcinom vaječnicku má svůj původ většinou ve tkáních epitelu vejcovodu. Až u 80 % BRCA pozitivních žen s high-grade serózním karcinomem je přítomna prekursorová léze STIC (serózní tubární intraepiteliální karcinom) v distální části vejcovodu (3).

Profylaktické výkony na prsech jsou pak další velkou kapitolou.

Po dosažení věku, kdy začíná strmě narůstat riziko vzniku nádorového onemocnění, nabývá téma preventivních operací na důležitosti. Pokud pacientka operaci z jakéhokoli důvodu odmítá, je nezbytné ji upozornit na strmě rostoucí riziko vzniku této závažné malignity a pokračovat v pravidelném sledování ultrazvukovým vyšetřováním a odběrem nádorových markerů (minimálně CA125, eventuálně spolu s HE4) každých 6 měsíců. Pacientka musí být upozorněna, že tyto vyšetřovací postupy však nezajišťují časnou detekci karcinomu vaječnicku a tím pádem nepřispívají k redukci mortality na toto onemocnění. V současnosti panuje obecná shoda na načasování profylaktické gynekologické operace – u BRCA1 pozitivních žen je to mezi 35. až 40. rokem života po ukončení reprodukčních plánů, u BRCA2 pozitivních je možné odložit řešení mezi 45. až 50. rok. Nicméně, až u 34 % těchto žen vznikne karcinom prsu před 50. rokem života, a proto i tyto ženy (zejména BRCA2 pozitivní) mohou profitovat z profylaktické operace provedené mezi 35. až 40. rokem života pro redukci rizika vzniku karcinomu prsu (7,8). Prsní operace – zda vůbec, jaký rozsah, načasování – se v sou-

časnosti stále více diskutuje.

Při vlastním gynekologickém operačním řešení, které by mělo proběhnout v onkogynekologickém centru, je preferován laparoskopický přístup a minimální rozsah zákroku, pečlivá explorační peritoneálních povrchů dutiny břišní, lavage a oboustranná adnexektomie. Ligamentum suspensorium ovarii by mělo být přerušeno 2 cm od pólu ovaria. Je nezbytné se vyvarovat termickému poškození ovaria i distálních částí vejcovodů, což by mohlo znemožnit detekci okultních lézí (9). Vejcovody by měly být histopatologicky vyšetřeny technikou SEE-FIM (Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated End) (10), právě z důvodu pátrání po již přítomné prekurzorové lézi STIC či okultním karcinomu, který je možné najít až v 10 % případů (11). Pravděpodobnost okultního nálezu je větší u BRCA1 pozitivních pacientek ve srovnání s BRCA2 pozitivními (6 % vs. 4,2 %), zároveň u BRCA1 pozitivních lze tento nález očekávat v mladším věku. Zjištění malignity pak zásadně mění následný management. Benefit zjištění okultního nálezu ve srovnání s výkonem u symptomatické pacientky se odráží v 5letém přežití – 91,6 % vs. 54,4 %. BRCA1 pozitivní pacientka, která čeká s profylaktickým výkonem do 40 let věku, má riziko zjištění karcinomu vaječníku kolem 4 % (okultního při operaci či symptomatického kdykoli dříve), pokud čeká do 50 let, pak toto riziko vzroste na 14 % (12).

Problematika nálezu izolované léze STIC bez invazivní komponenty a její další management je kontroverzní. Neexistuje žádný guideline. Náhodný nález STIC léze u dosud geneticky netestované pacientky při výkonu z benigní indikace by měl vést k indikaci genetického testování a následnému follow-up expertním sonografistou s odběrem nádorových markerů CA125 a event. HE4 a gynekologickému vyšetření každých 6 měsíců (13,14). Tento follow-up je o to důležitější u již BRCA pozitivně testovaných žen s izolovaným nálezem STIC bez invazivní komponenty, kde někteří autoři udávají riziko vzniku následného primárního peritoneálního karcinomu až 4,5 % (15). Radikální operační řešení či chemoterapie nemají v řešení STIC zatím své místo. Otázku optimálního managementu má odpovědět například běžící Pelvic-Ovarian carcinoma INTerception (POINT) projekt – registr založený ke sledování chování těchto prekurzorových lézí resp. pacientek s tímto nálezem. Výsledky by měly vést k získání chybějících dat, a tak ideálně k vytvoření guidelines péče o tyto pacientky.

Otázkou zůstává, zda k preventivní oboustranné adnexektomii připojit v jedné době hysterektomii či nikoli. Pro tento výkon hovoří několik argumentů. Odstraníme riziko vzniku nádoru děložního hrdla, jsou odstraněny i intramurální části vejcovodů, u žen bez anamnézy karcinomu prsu je možné v rámci hormonální substituce užívat pouze estrogení preparáty, v případě již přítomného karcinomu prsu a probíhající hormonální léčbě Tamoxifenem odpadá riziko karcinomu endometria a v neposlední řadě by mělo odstranění dělohy přispívat k redukci rizika primárního peritoneálního karcinomu. Objevují se práce, které poukazují na mírně zvýšené riziko vzniku serózního karcinomu endometria u BRCA nosiček. Vycházejí však z limitovaného počtu případů (16). Proti hysterektomii hovoří následující argumenty: hysterektomie není nikdy nabízena jako alternativa odběru cytologie či první volba při zhoršené cytologii, dochází k prodloužení vlastního operačního zákroku

a pacientku vystavujeme riziku možných peri a pooperačních komplikací z rozsahu výkonu. Ženám po oboustranné adnexektomii, s ponechanou dělohou a bez anamnézy karcinomu prsu, je možné a dokonce vhodné, nabídnout užívání hormonální substituční estrogen-gestagení terapie do věku nástupu přirozené menopauzy, bez zvýšení rizika karcinomu prsu (17). Některé ženy špatně psychicky nesou odstranění zdravého orgánu, který je součástí jejich ženství. Indikace hysterektomie by tak měla vycházet z detailního poučení pacientky, jejího rozhodnutí a event. přidružených nálezů.

Profylaktická oboustranná adnexektomie vede ve svém důsledku až k 96% redukci rizika vzniku BRCA asociovaných gynekologických nádorových onemocnění. Přetrvává však malé riziko vzniku primárního peritoneálního karcinomu (3 – 4 %) (12,18-20). Původně uváděná až 50% redukce rizika karcinomu prsu po bilaterální ovariectomii u BRCA pozitivních pacientek byla v posledních letech několikrát zpochybněna. Nejprve velkou holandskou studií, která neprokázala žádnou redukci rizika karcinomu prsu po bilaterální adnexektomii ani u BRCA1 ani BRCA2 pozitivních žen (21) a v roce 2016 z velké prospektivní studie byl pozorován efekt bilaterální ovariectomie resp. adnexektomie na redukci rizika karcinomu prsu pouze u BRCA2 pozitivních žen do 50 let věku (8).

Pokud se na ovariální karcinom podíváme jako na onemocnění, jehož etiopatogenetická cesta je u velké většiny pacientek započata v ampulární části vejcovodu (3), nabízí se otázka, zda by nebylo dostačující, provést v rámci profylaxe pouze bilaterální salpingektomii resp. salpingektomii v první době a dokončení profylaktické operace (ovariectomie případně s hysterektomií) ve druhé době. Vzhledem k věku, kdy bychom měli BRCA pozitivním pacientkám profylaktický výkon provádět, bychom tímto přístupem zamezili vzniku nežádoucích projevů předčasné menopauzy se všemi přímými (akutní, subakutní a chronický estrogen-deficitní syndrom) i nepřímými (sexuální život, fungující partnerský vztah atd.) důsledky. Tímto tématem se zabývala řada prací (22-25). V současné době ještě probíhají studie, které si kladou za cíl na tuto otázku odpovědět (Holandsko - NCT02321228 - TUBA, MD Anderson – USA - NCT01907789, Francie - NCT01608074). V tuto chvíli nelze přijmout profylaktickou bilaterální salpingektomii jako standard péče o BRCA pozitivní pacientky. Problematická zůstává otázka již přítomného invazivního karcinomu, kdy riziko postižení vejcovodu a ovaria je 1:1. Riziko okultního karcinomu dosahuje 1,1 – 10 %. Ne všechny ovariální karcinomy, všechny histologické typy, mají svůj původ ve vejcovodu, a tedy tímto přístupem nedochází k tak významné redukci rizika jako při bilaterální adnexektomii. Zůstává nejednoznačně zodpovězená otázka možné předčasné menopauzy po bilaterální salpingektomii (26-28). V neposlední řadě, v případě ponechání ovarii, nedojde k redukci rizika karcinomu prsu – zejména u premenopauzálních BRCA2 pozitivních žen (8), byť byl tento efekt v poslední době zpochybněn.

Operačním výkonem péče o BRCA pozitivní pacientky v ambulanci gynekologa nekončí. Je nezbytné jim nadále věnovat zvýšenou pozornost. Pravidelné roční gynekologické kontroly by měly být doplněny expertním gynekologickým ultrazvukem pro trvalé riziko vzniku primárního peritoneálního karcinomu.

Takto rozsáhlá péče je finančně a časově náročná a je tedy poskytována výhradně pacientkám pozitivně testovaným či s vysokým rizikem plynoucím ze zatížené rodinné anamnézy. Ke genetické konzultaci je však možné odeslat každou ženu. Genetik poté indikuje testování u jedinců, kteří splňují modifikovaná indikační kritéria NCCN, schválená Společností lékařské genetiky a genetiky ČLS JEP 2015. Jedná se o všechny ženy se sporadickým karcinomem vaječníků, vejcovodů či primárním peritoneálním karcinomem, a dále pak ženy s karcinomem prsu, kde jsou kritéria blíže specifikována (Tab. 1) (29,30). Doporučení dále obsahuje kritéria pro familiární formy nádorových onemocnění se vztahem k BRCA mutacím (**Tab. 1**).

Závěr

S rostoucím počtem indikací ke genetickému testování (**Tab. 1**) přibývá pozitivně testovaných jedinců. S vědomím výše uvedených dat jsou ženy konfrontovány se svým rizikem vzniku nádorového onemocnění a možnými profylaktickými operačními přístupy. Klinický management těchto pacientek je komplexní a vyžaduje zamyšlení nad riziky na straně jedné a kvalitou života na straně druhé. Operační řešení je nevratný zásah, který s sebou nese možnou operační morbiditu, symptomy estrogen deficitního syndromu a problémy týkající se „osobního resp. tělesného obrazu ženy“. Většina studií se však nezabývá otázkou kvality života. Veškerá data jednoznačně ukazují, že profylaktická oboustranná adnexektomie je ve srovnání s dispenzarizací vysoce efektivní v redukci rizika ovariálního karcinomu u BRCA pozitivních žen. K poklesu incidence a mortality karcinomu vaječnicku dochází jak u BRCA1, tak u BRCA2 pozitivních žen, i když významnější pokles je patrný u BRCA1 pozitivních nosiček.

Literatura

- Národní onkologický registr. Statistika 2015. Česká republika, Praha 2017
- Cibula D. Onkogynekologie. Praha: Grada Publishing, a.s.; 2009
- Kurman RJ, Shih Ie M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *Am J Pathol.* 2016;186(4):733-747
- Cancer Genome Atlas Research N. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* 2011;474(7353):609-615
- Broca PP. *Traite des tumeurs.* Paris: P. Asselin, 1866
- Castera L, Krieger S, Rousselin A, et al. Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes. *Eur J Hum Genet.* 2014;22(11):1305-1313
- King MC, Marks JH, Mandell JB, et al. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science.* 2003;302(5645):643-646
- Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, et al. Bilateral Oophorectomy and Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(1)
- Manchanda R, Silvanto A, Abdelraheim A, et al. Diathermy-induced injury may affect detection of occult tubal lesions at risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22(5):881-888
- Rabban JT, Krasik E, Chen LM, et al. Multistep level sections to detect occult fallopian tube carcinoma in risk-reducing salpingo-oophorectomies from women with BRCA mutations: implications for defining an optimal specimen dissection protocol. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(12):1878-1885
- Li HX, Lu ZH, Shen K, et al. Advances in serous tubal intraepithelial carcinoma: correlation with high grade serous carcinoma and ovarian carcinogenesis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(3):848-857
- Finch AP, Lubinski J, Moller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol.* 2014;32(15):1547-1553
- Weinberger V, Bednarikova M, Cibula D, et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) - clinical impact and management. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016;16(12):1311-1321
- Powell CB, Swisher EM, Cass I, et al. Long term follow up of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with unsuspected neoplasia identified at risk reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol.* 2013;129(2):364-371
- Patrono MG, Iniesta MD, Malpica A, et al. Clinical outcomes in patients with isolated serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC): A comprehensive review. *Gynecol Oncol.* 2015;139(3):568-572
- Saule C, Mouret-Fourme E, Briaux A, et al. Risk of Serous Endometrial Carcinoma in Women With Pathogenic BRCA1/2 Variant After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(2)
- Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, et al. Hormone replacement therapy after menopause and risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;155(2):365-373
- Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.* 2010;304(9):967-975
- Powell CB, Chen LM, McLennan J, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(5):846-851
- Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1331-1337
- Heemskerk-Gerritsen BA, Seynaeve C, van Asperen CJ, et al. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(5)
- Schenberg T, Mitchell G. Prophylactic bilateral salpingectomy as a prevention strategy in women at high-risk of ovarian cancer: a mini-review. *Front Oncol.* 2014;4:21
- Kwon JS, Tinker A, Pansegrau G, et al. Prophylactic salpingectomy and delayed oophorectomy as an alternative for BRCA mutation carriers. *Obstet Gynecol.* 2013;121(1):14-24

24. Polcher M, Hauptmann S, Fotopoulou C, et al. Opportunistic salpingectomies for the prevention of a high-grade serous carcinoma: a statement by the Kommission Ovar of the AGO. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(1):231-234
25. Manchanda R, Abdelraheim A, Johnson M, et al. Outcome of risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA carriers and women of unknown mutation status. *BJOG.* 2011;118(7):814-824
26. Anderson RA, Nelson SM, Wallace WH. Measuring anti-Mullerian hormone for the assessment of ovarian reserve: when and for whom is it indicated? *Maturitas.* 2012;71(1):28-33
27. Morelli M, Venturella R, Mocciano R, et al. Prophylactic salpingectomy in premenopausal low-risk women for ovarian cancer: primum non nocere. *Gynecol Oncol.* 2013;129(3):448-451
28. Findley AD, Siedhoff MT, Hobbs KA, et al. Short-term effects of salpingectomy during laparoscopic hysterectomy on ovarian reserve: a pilot randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2013;100(6):1704-1708
29. Foretova L, Machackova E, Palacova M, et al. Doporučení rozšíření indikačních kritérií ke genetickému testování mutací v genech BRCA1 a BRCA2 u hereditárního syndromu nádorů prsu a ovarií. *Klin Onkol.* 2016;29 Suppl 1:S9-13
30. NCCN Guidelines Version 2.2015 [online]. Hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome. National Comprehensive Cancer Network. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp