

Předoperační diagnostika ovariálních nádorů

Daniela Fischerová¹, Michal Zikán¹, Ivana Pinkavová¹, Jiří Sláma¹, Pavel Freitag¹,
Pavel Dundr², Andrea Burgetová³, David Cibula¹

¹Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

²Ústav patologie VFN a 1. LF UK v Praze

³Radiodiagnostická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

Většina pacientek s časným i pokročilým stadiem maligního ovariálního nádoru udává symptomy onemocnění, přičemž mezi nejčastějšími jsou zastoupeny gastrointestinální obtíže. Fyzikální vyšetření je limitováno, vzhledem k uložení adnex a časté extraovariální manifestaci onemocnění. Předoperační stanovení nádorového markeru CA 125 je indikováno pouze při podezření na ovariální maligní nádor s cílem sledování dynamiky hladin markeru během onkologické léčby. V opačném případě vysoká falešná pozitivita CA 125 vede k nadbytečnému vyšetřování zdravých pacientek a dalším intervencím. Stanovení nádorového markeru HE4 by mohlo být přínosem u selektované skupiny pacientek (premenopauzální ženy s endometroidní benigní vs. malignizovnou cystou aj.), jelikož jeho rutinní (neselektovaný) odběr v případě ovariálního tumoru nevedl k lepšímu rozlišení benigních a maligních ovariálních nádorů ve srovnání s markerem CA 125. V současné době zůstává ultrazukové vyšetření metodou volby v diferenciální diagnostice benigních a maligních ovariálních nádorů a v rukou zkušeného sonografisty umožní i stanovení stadia a operability onemocnění. Magnetická rezonance s kontrastní látkou je využívána pouze komplementárně v případě nutnosti lepšího tkáňového rozlišení. Počítačová tomografie se většinou využívá ke zhodnocení rozsahu pokročilého nádorového onemocnění, zvláště pokud není na pracovišti dostatečná erudice v abdominálním ultrazukovém vyšetření. Kombinace počítačové tomografie s pozitronovou emisní tomografií (PET/CT) je nejpřesnější metodou ve stanovení vzdálených metastáz, její využití je však limitováno dostupností metody. Využití PET/CT v diferenciální diagnostice benigních a maligních ovariálních nádorů je limitováno vyšším počtem falešně negativních nálezů ve srovnání s ultrazukovým vyšetřením.

Klíčová slova: ovariální karcinom, ultrazuk, magnetická rezonance, počítačová tomografie, pozitronová emisní tomografie, fyzikální vyšetření, symptom, CA 125, HE4.

Preoperative diagnosis of ovarian tumors

The majority of patients who suffer from an early or advanced stage of ovarian cancer complain about symptoms, mainly gastrointestinal ones. The pelvic examination in ovarian cancer detection is limited by the adnexal position in the pelvis and frequent extraovarian spread of disease. The evaluation of tumor marker CA 125 is justified only in suspicion of ovarian cancer, and rather is to be used in the follow up of ovarian cancer patients during oncological treatment. Otherwise the known high false positivity of CA 125 may cause unnecessary further examinations and invasive interventions. The evaluation of new tumor marker HE4 might be worthy in a selected group of patients (e.g. with endometriomas etc.), however the HE4 or combination of HE4/CA 125 did not increase the detection of malignant disease compared with CA 125 alone. Recently, ultrasound is the method of choice in differential diagnosis between benign and malignant ovarian tumors. The experienced examiner is also able to detect extraovarian tumor spread and to assess tumor operability. MRI is used only to complement ultrasound in cases when high tissue resolution is needed. CT is a useful method for detection of extraovarian spread, especially in cases when an ultrasound examiner experienced in abdominal scanning is not available. Similarly, PET/CT is a highly accurate method for the detection of abdominal and extraabdominal tumor spread, but its use is limited by cost and the low availability of this method. On the other hand, PET/CT is not recommended for primary cancer detection because of its lower sensitivity in comparison to ultrasound and its high false positive rates.

Key words: ovarian cancer, ultrasound, MRI, CT, PET, pelvic examination, symptom, CA 125, HE4.

Onkologie 2012; 6(2): 59–64

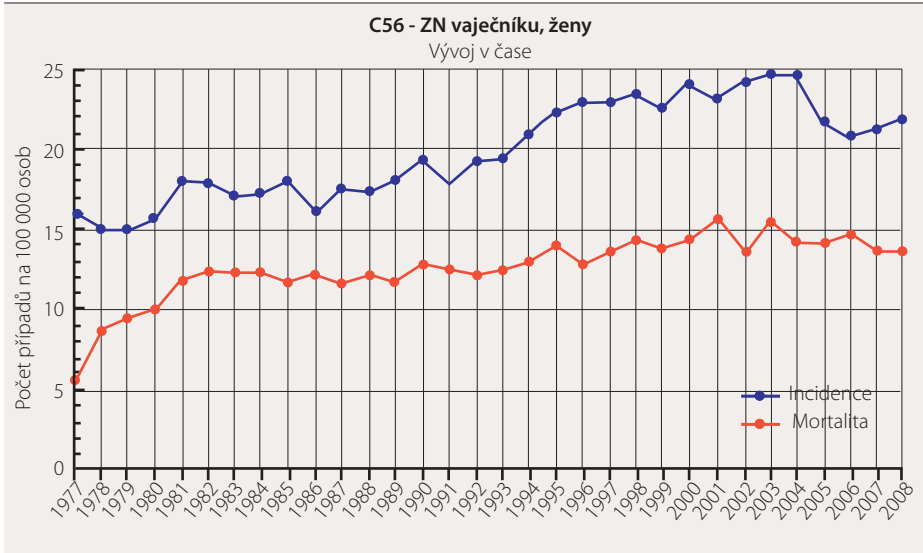
Úvod

V současné době je zaznamenán celosvětový trend nárůstu incidence ovariálních borderline nádorů, zatímco počet ovariálních karcinomů mírně klesá (1). Důvodem může být jednak zpřesnění histopatologické diagnostiky v odlišení borderline ovariálních nádorů od benigních a invazivních nádorů (2, 3), ale také změna epidemiologických faktorů. Příkladem je užívání hormonálních kontraceptiv, které vede zvláště k poklesu ovariálních karcinomů (4, 5). Dle zprávy FIGO (International Federation

of Gynecology and Obstetrics) se pětileté přežití pacientek s karcinomem ovaria postupně zlepšuje ze 30 % na 50 % (1963–2001), podobně jako je zaznamenán pozitivní trend vývoje pětiletého přežití u pacientek s borderline nádory ze 70–80 % na 90 % (1). Přesto je celkové přežití pacientek s pokročilým ovariálním karcinomem nadále velmi nízké (20–30 %) ve srovnání s časnými ovariálními karcinomy (70–90 %) (6). Přehled incidence a mortality u maligního ovariálního nádoru v České republice do roku 2008 je znázorněn na grafu 1 (2008 – incidence 21,8/100 000

žen, tj. 1164 žen vs. mortalita 13,6/100 000 žen, tj. 724 žen). Zatím se nepodařilo zajistit efektivní screeningový program, který by zlepšil záchyt časných stadií onemocnění a vedl ke zlepšení morbidity a mortality postižených pacientek. Prognóza pacientek s maligním nádorem ovaria je závislá nejen na detekci časného stadia onemocnění, ale také na včasném odhalení pokročilého onemocnění, jelikož dosažení nulového pooperačního nádorového rezidua u pokročilých onemocnění zvyšuje dvojnásobně šanci na vyléčení pacientky. Možnost vyléčení paci-

Graf 1. Přehled vývoje incidence a mortality maligních ovariálních nádorů v České republice (1977-2008)



entek s pokročilým karcinomem operovaných bez nádorového residua je 30–40 % ve srovnání s možností vyléčení u pacientek s reziduálním nádorem, kdy dosahuje 15–20 % (7).

Vzhledem k absenci účinného screeningu je včasné odhalení ovariální malignity založeno na symptomech pacientky, fyzikálním vyšetření, zobrazovacích metodách a nádorových markerech. Přínos těchto klinických informací a vyšetření v diagnostice maligního ovariálního nádoru bude podrobně diskutován v přehledovém článku.

Subjektivní symptomy pacientky

Ovariální karcinom byl nazýván „tichým zabijákem“, protože se předpokládalo, že jeho uložení v břišní dutině vede k rozvoji symptomů až v pokročilém, většinou nevyléčitelném onemocnění. Ve studiích, které porovnávaly symptomy pacientek s ovariálním karcinomem s klinickou skupinou bez onemocnění, byl ve skupině s ovariálním karcinomem zaznamenán signifikantně vyšší počet pánevní/abdominální bolesti ($P < 0,001$), nárůst objemu břicha/nadýmání ($P < 0,001$), obtíže s přijímáním potravy/časný pocit plnosti ($P = 0,01$) (8, 9). Tyto symptomy byly častější, intenzivnější a kratšího trvání (20–30× vs. 2–3× za měsíc) ve srovnání se zdravými pacientkami. Index symptomů byl hodnocen jako pozitivní, pokud byl zastoupen alespoň jeden z výše uvedených 6 symptomů, a to v trvání méně než 1 rok a při frekvenci > 12 dní v měsíci. Přesnost indexu symptomů v diagnostice ovariálního maligního nádoru je uvedena v tabulce 1 a přibližně odpovídá diagnostické přesnosti předoperačního stanovení nádorového markeru CA 125. Senzitivita záchytu ovariálního karcinomu se významně zvýšila při kombinaci indexu symptomů a odběru CA 125, kdy bylo správně diagnostikováno více jako 80 % časných ova-

riálních karcinomů (tabulka 1) (10). Nižší specifita vyšetření, která by vedla ke zbytečnému chirurgickému výkonu u zdravých pacientek, byla v uvedené studii řešena předoperačním transvaginálním ultrazvukovým vyšetřením, které správně identifikovalo falešně pozitivní pacientky.

Pro klinickou praxi je důležité věnovat pozornost výše uvedeným relativně specifickým symptomům pacientky, mezi kterými převažují zvláště gastrointestinální obtíže. Tyto symptomy bývají přítomny již v časném stadiu onemocnění a měly by být alarmujícím markerem možné přítomnosti ovariálního maligního nádoru. U těchto

Tabulka 1. Přehled předoperačních metod používaných v diferenciální diagnostice benigních a maligních ovariálních nádorů

Metoda	Název	Senzitivita (%)	Specifita (%)
Subjektivní symptomy	Index symptomů (9)	56,7–79,5*	86–90#
	Index symptomů + CA 125 (10)	80,6–95,1*	82–86,3#
Fyzikální vyšetření	Detekce adnexální patologie (11)	45	90
	Detekce ovariální malignity (14)	63	60
Ultrazvukové vyšetření	Subjektivní hodnocení expertem (25)	91	96
	Jednoduchá ultrazvuková pravidla (2stupňový algoritmus) (25)	91	93
	Matematický model (LR1) (25)	94	92
	Matematický model (LR2) (25)	95	91
	Index rizika malignity (RMI, cut-off 200) (23)	78	87
	Magnetická rezonance (MR) (46–48)	83–95	84–96
	Počítačová tomografie (CT) (39)	72–82	53–81
Pozitronová počítačová tomografie (PET) (35)		52–58	76–78
	PET/CT (48)	88–100	85–88
Nádorové markery	CA 125 >35 U/ml (49)	78	82
	ROMA algoritmus (CA 125/HE4) (43)	88,7	74,7

*Senzitivita záchytu časných až pokročilých ovariálních karcinomů; #Specifita indexu symptomů u žen < 50 a > 50 let

pacientek by nemělo být opominuto gynekologické komplexní vyšetření, tak aby gastroenterologická či jiná vyšetření nevedla ke zbytečnému prodlení ve stanovení správné diagnózy.

Fyzikální vyšetření

Významu fyzikálního vyšetření v detekci adnexální léze je věnováno málo studií a téměř nejsou dostupná data o významu fyzikálního vyšetření v diferenciální diagnostice benigních a maligních ovariálních nádorů. V přehledovém článku 5 studií (Agency for Healthcare Research and Quality, 2004), které se zaměřily na zhodnocení přínosu gynekologického fyzikálního vyšetření v detekci adnexálního tumoru, byla stanovena jeho senzitivita 45 % a specifita 90 % (11). V jiné studii, zaměřené na přesnost fyzikálního vyšetření ve stanovení pánevní patologie, byla nejvyšší přesnost zaznamenána při vyšetření gynekologem specialistou (70,2 %) a postupně se snižovala, pokud vyšetření provedl lékař bez atestace (64 %) a/nebo student medicíny (57,3 %) (12). Významné zhoršení detekce adnexální léze bylo podmíněno obezitou pacientky.

Fyzikálním vyšetřením není možné odlišit ovariální benigní a časně maligní nádory bez porušení pouzdra (13). Navíc se ovariální karcinomy v době prvního záchytu manifestují ve více jak 70 % extraovariálním rozsevem, jehož přesný rozsah také není možné určit fyzikálním vyšetřením. Formou abstraktu byly publikovány vý-

sledky Evropské multicentrické studie, ve které bylo v letech 2004 a 2008 zahrnuto 143 žen (113 s maligním a 39 s benigním ovariálním nádorem) (14). V rámci studie byl hodnocen přínos fyzikálního vyšetření, stanovení indexu symptomů a ultrazukového dopplerovského vyšetření v diagnostice ovariálního karcinomu, přičemž senzitivita a specifita fyzikálního vyšetření pro detekci zhoubného nádoru ovarií byla nejnižší z uvedených diagnostických metod (tabulka 1).

Přínos fyzikálního vyšetření v záchytu adnexitální patologie je limitován. V případě podezření na přítomnost maligní léze je součástí fyzikálního vyšetření nejen vyšetření v gynekologických zrcadlech kombinované s bimanuálním vyšetřením, ale také celkové fyzikální vyšetření (zhodnocení vitálních funkcí, hmatných lymfatických uzlin, vyloučení pleurálního výpotku nebo ascitu a další).

Zobrazovací metody

V současné době je ultrazukové vyšetření metodou volby v diagnostice pánevních nádorů. Jeho cílem je určit původ nádoru (ovariální vs. extraovariální), odlišit benigní a maligní ovariální nádor (tj. borderline nádor ovarií nebo ovariální invazivní nádor), stanovit specifickou diagnózu nádoru (např. teratom, cystadenom, borderline ovariální nádor, ovariální karcinom aj.) a rozsah onemocnění v pánevní a břišní dutině (15).

Ultrazukové vyšetření vyžaduje vysokou přístrojovou kvalitu i zkušenost vyšetřujícího, proto je nutné odlišit tzv. základní ultrazukové vyšetření provedené v rukou ošetřujícího gynekologa s cílem odlišit normální a abnormální pánevní nálezy a tzv. expertní ultrazukové vyšetření, které stanoví konečnou diagnózu (16). Benigní nálezy buď nevyžaduje chirurgické řešení, nebo pouze minimálně invazivní chirurgický výkon, zatímco maligní nálezy je řešen v onkogynekologickém centru, které garantuje nejvyšší léčebnou kvalitu.

Transvaginální zavedení sondy umožňuje detailní zobrazení původu a typu pánevního nádoru na základě sonomorfologických a dopplerovských cévních charakteristik. V případě patologického nálezu je vždy zároveň doplněno transabdominální sonografické vyšetření. Mezi ultrazukové známky malignity patří přítomnost perfundovaných květákovitých papilárních prominencí a solidní složky, která se eventuálně šíří na povrch septa (obrázek 1). V rámci zlepšení diferenciální diagnostiky benigních a maligních ovariálních nádorů se nepotvrdil přínos 3dimenzionálního ultrazuku (3D) (17) či kontrastních látek, které slouží k detailnější vizualizaci cévní perfuze (18).

Subjektivní zhodnocení ovariálního nádoru zkušeným sonografistou (subjective assessment, pattern recognition) je v současné době nepřesnější předoperační metodou v diferenciální diagnostice benigních a maligních nádorů ovarií (přesnost 89–96 %) (19–21). Kvalita ultrazukového vyšetření je odrazem zkušenosti vyšetřujícího, který během vyšetření stanoví diagnózu na základě demografických a klinických dat v kombinaci s ultrazukovými charakteristikami nádoru (22). Vzhledem k přímé závislosti přesnosti ultrazukového vyšetření na erudici vyšetřujícího sonografisty bylo během posledních desetiletí vytvořeno mnoho skórovacích systémů či matematických modelů s cílem objektivně stanovit přítomnost benigního či maligního ovariálního nádoru (23). Modely obsahují různé proměnné (věk a menopauzální stav pacientky, údaje o současné hormonální léčbě, osobní anamnézu ovariálního karcinomu, údaje o bolesti během ultrazukového vyšetření, hladinu markeru CA 125 a různé jednoduché sonografické parametry, které jsou snadno detekovány méně erudovanými sonografisty). Bohužel se v rámci dalších ověřovacích studií ve většině těchto modelů nepotvrdila jejich původně referovaná spolehlivost a přesnost. V posledních letech patří mezi nejpoužívanější model v předoperačním stanovení typu ovariálního nádoru tzv. index stanovení rizika malignity (risk of malignancy index, RMI) vytvořený Jacobsem, a kol. (24). Velmi slibným modelem pro běžnou praxi se zdají být tzv. jednoduchá ultrazuková pravidla vytvořená skupinou IOTA (International Ovarian Trial Analysis) (25) a dále dva matematické modely (logistické regresní modely LR1 a LR2) ke stanovení individuálního rizika malignity také vytvořené mezinárodní skupinou IOTA (26).

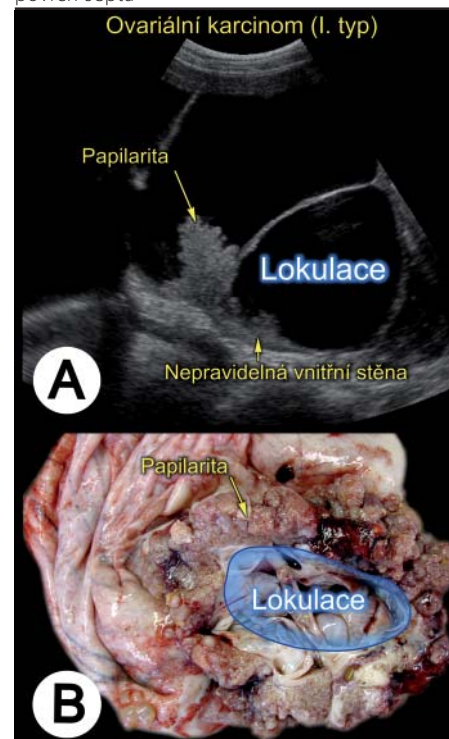
Index rizika stanovení malignity (RMI) je snadno vypočítán na základě algoritmu, který zahrnuje jednoduché ultrazukové proměnné (přítomnosti multilokulárního nádoru, solidní složky, oboustranné léze, ascitu či intraabdominálních metastáz), menopauzální stav pacientky a hladinu CA 125. Pozitivní hodnota RMI > 200 je využívána v diferenciální diagnostice benigních a maligních ovariálních nádorů a slouží k objektivní stratifikaci pacientek k adekvátní péči dle vypočítaného rizika malignity (nízké vs. vysoké riziko). Stanovení a využití RMI je však limitováno nutností intravenózního odběru CA 125, nejednotnou interpretací ultrazukových proměnných vyšetřujícími sonografisty a celkově vyšším počtem falešně negativních výsledků. Z toho plynoucí nižší senzitivita metody (78 %) (23, 27) vede k podcenění nálezu u více jak 20 %

pacientek a jejich odeslání k neadekvátnímu výkonu (nejčastěji laparoskopii s rizikem rozsevu nádoru) se zhoršením přežití pacientek (28, 29). Dle současných dat je index rizika malignity méně přesný v diagnostice maligního ovariálního nádoru (senzitivita 76 %) ve srovnání se subjektivním hodnocením nádoru zkušeným sonografistou, které ve studii van Gorpa, a kol. dosáhlo senzitivity 96,7 % (27).

Mezinárodní ultrazuková skupina IOTA (International Ovarian Trial Analysis) vytvořila a prospektivně ověřila tzv. jednoduchá pravidla diferenciální diagnostiky benigních a maligních ovariálních nádorů (simple rules), kdy bylo vybráno pět nejčastějších ultrazukových proměnných asociovaných s přítomností benigního a maligního nálezu. Tato pravidla jsou aplikovatelná u ¾ vyšetřovaných pacientek. V případě, že nejsou použitelná u dané pacientky, je doporučeno odeslat pacientku k expertnímu ultrazukovému vyšetření. Tento 2stupňový algoritmus dosahuje přesnosti subjektivního hodnocení expertem (tabulka 1) a je velmi snadno použitelný v klinické praxi (25).

Hlavním cílem mezinárodní multicentrické skupiny IOTA bylo však vytvoření a ověření matematických modelů (logistický regresní model LR1 a LR2) k výpočtu individuálního rizika malignity na základě dosažení klinických a ultrazukových proměnných. Tyto dva matematické modely svo-

Obrázek 1. Sonomorfologické charakteristiky ovariálního karcinomu (typ I, tzv. low-grade karcinom) s nálezem květákovité prominence, nepravidelné vnitřní výstelky a šíření nádorových hmot na povrch septa



Tabulka 2. Přehled výhod a limitací zobrazovacích metod používaných v diferenciální diagnostice benigních a maligních ovariálních nádorů (50)

Zobrazovací metoda	Výhody	Nevýhody
Ultrazukové vyšetření (UZ)	Běžně dostupná, levná metoda s vhodným tkáňovým rozlišením. Není nutná příprava pacientky ani lačnění, bez radiační zátěže. Doba vyšetření (15 minut). Možnost zobrazení ve 3 rovinách (3dimenzionální, 3D zobrazení) a biopsie navigované ultrazvukem.	Závislost na erudici vyšetřujícího, habitu pacientky (obezita) a kvalitě přístrojového vybavení.
Magnetická rezonance (MR)	Vysoký tkáňový kontrast, zobrazení ve 3 rovinách, bez rizika radiační zátěže.	Široké kontraindikace metody (kardiostimulátor, kochleární a feromagnetické kovové implantáty). Cena, dostupnost, časová náročnost (trvání vyšetření 30–45 minut). Nutnost podání kontrastní i. v. látky (cheláty Gadolinia) s rizikem alergické reakce. Není zatím běžně dostupné celotělové MR.
Počítačová tomografie (CT)	Rychlé vyšetření (desítky sekund) s velkým rozsahem zobrazení (plíce–břicho–pánev). Dobré prostorové rozlišení. Lepší dostupnost než MR. Možnost intervencí pod CT kontrolou.	Malý kontrast měkkých tkání. Radiační zátěž. Nutné lačnění, plný močový měchýř, zavedení poševního tampónu. Perorální příprava, nutnost i. v. podání jodových kontrastních látek s rizikem nežádoucích reakcí. Artefakty z kovových materiálů.
Pozitronová emisní tomografie ve fúzi s CT (PET/CT)	Vysoká detekční schopnost v rámci celotělového scanu.	Nutná fúze s CT vyšetřením k upřesnění lokalizace nálezu přináší stejné nevýhody jako CT vyšetření. Navíc i. v. aplikace radiofarmaka. Časová náročnost vyšetření (30–60 minut). Horší dostupnost a vysoká cena vyšetření. Vysoká fyziologická akumulace radiofarmaka v CNS a uropoetickém traktu. Limitace při dekompenzovaném diabetu.

jí přesností poprvé v historii dosáhly přesnosti subjektivního hodnocení nádoru ultrazukovým expertem, a to i v prospektivním testování na 1 501 pacientkách. Oba modely (LR1, LR2) se navzájem liší počtem zadávaných klinických a ultrazukových proměnných, kdy v LR1 modelu je 12 proměnných, zatímco v LR2 modelu pouze 6 proměnných. Matematické vzorce logistických regresních modelů jsou volně dostupné, mohou být instalovány na vlastním počítači nebo ultrazukovém přístroji, přičemž nádor je hodnocen jako maligní, pokud výpočet stanoví individuální riziko malignity nad 10 % (26).

Modely vytvořené mezinárodní skupinou IOTA (jednoduchá ultrazuková pravidla a matematické modely LR1,2) byly postupně vytvořeny a otestovány sonografickými experty z celého světa (19 center, 3 511 pacientek, 1999–2007), nyní však musí být ověřeny i v rukou méně zkušených sonografistů, což je náplní dalších prospektivních mezinárodních studií.

Úkolem ultrazukového vyšetření je nejen správně odlišit přítomnost benigního a maligního ovariálního nádoru, ale v případě ultrazukových charakteristik zhoubného nádoru stanovit během stejného vyšetření i definitivní rozsah nádorového postižení v břišní dutině (postižení peritonea vč. omenta, parenchymatózních orgánů a spádových lymfatických uzlin) (15). Na základě ultrazukového zhodnocení celkového rozsahu nádorového postižení je zároveň možné i posoudit operabilitu onemocnění (30). V případě jednoznačných známek inoperability nádoru není vhodné zatížit pacientku probatorní laparotomií s možností biopsie nádoru, ale odběr vzorku nádoru je proveden minimálně invazivním přístupem, tj. biopsií nádoru pod ultrazukovou kontrolou (31, 32). Biopsie nádoru

silnou jehlou umožní získání reprezentativního histologického vzorku nádoru s přesností 97,7 % (95 % CI 91,85–99,72 %) a je nezbytným krokem před zahájením léčby neoadjuvantní chemoterapií (31).

Magnetická rezonance (MR) v rukou zkušeného radiodiagnostika specializovaného na problematiku gynekologických nádorů má také popsanou vysokou přesnost (83–93 %) ve stanovení benigních a maligních ovariálních nádorů (33). Její výhodou je vysoké tkáňové rozlišení na základě T1, T2 vážených obrazů, difúzně vážených obrazů a perfuze. K hodnocení ovariálního nádoru využívá MR, podobně jako ultrazuk nebo počítačová tomografie, morfologická a cévní kritéria. Magnetická rezonance má však známé limitace (např. v zobrazení malých nádorů průměru 2–4 cm, odlišení borderline a invazivních ovariálních nádorů) a kontraindikace ve srovnání s ultrazukovým vyšetřením (tabulka 2). V běžné praxi je MR využívána pouze ve sporných případech (odlišení tuku od krve v diferenciální diagnostice dermoidní vs. endometroidní cysty apod.).

Počítačová tomografie (computer tomography, CT) není vhodnou metodou pro diferenciální diagnostiku pánevních nádorů, vzhledem k nízkému tkáňovému odlišení (34). Naopak je CT často využíváno v případě pokročilých ovariálních nádorů ke stanovení rozsahu onemocnění v břišní a hrudní dutině (35, 36). Ve studii Forstnera, a kol. dosáhlo CT ve stanovení předoperačního stadia karcinomu ovarií senzitivity a specifity 50 % a 92 % (37). Možnosti CT diagnostiky byly limitovány v detekci postižení mezenteria a drobné karcinomatózy na tenkém střevě. Také byla ověřována role CT v predikci operability. Dle studie Axtella, a kol. dosáhlo CT

v predikci suboptimální cytoredukce senzitivity 79 % a specifity 75 %, tyto příznivé výsledky se však v dalších studiích nepotvrdily, jelikož stanovení markerů inoperability je zcela individuální pro dané onkogynekologické centrum s určitou operační erudicí (38).

Počítačová emisní tomografie kombinovaná s CT (PET/CT) není vhodnou metodou v diferenciální diagnostice ovariálních nádorů. Vzhledem k převaze cystické složky u borderline nádorů či dobře diferencovaných ovariálních karcinomů mohou být tyto nádory chybně interpretovány jako nádory benigní (39, 40). Podobně PET/CT nezachytí malé maligní léze (≤ 5 mm), čímž vede k dalším falešně negativním nálezům v 5–10 % případů. Naopak může být tato metoda také falešně pozitivní se zvýšením příjmu radiofarmaka – značené glukózy (2- (F-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose, FDG) – v ovariích během ovulace či při zánětu (tuboovariální absces) a benigních afekcích (pendulující myom, endometroidní nebo dermoidní cista, cystadenomy aj.). Z těchto důvodů musí být PET/CT nález vždy korelován s menopauzálním stavem ženy a datací menstruačního cyklu. Alarmujícím nálezem pro možnou přítomnost ovariálního maligního nádoru je zvýšená akumulace radiofarmaka v ovariích u postmenopauzální ženy.

Větší přínos PET/CT je v detekci extraabdominálních metastáz (např. supraklavikulární lymfadenopatie) či duplicitních nádorů (např. karcinom prsu nebo štítné žlázy) v rámci vstupního vyšetření před plánovanou operací pokročilého ovariálního karcinomu. Dle studie Risuma, a kol. až 60 % pacientek (16 ze 27 pacientek) s ovariálním karcinomem FIGO stadia IIIC bylo na základě PET/CT překlasifikováno na stadium IV, což vedlo ke změně definitivního rozsahu

Tabulka 3. Přehled zvýšené expimace nádorového markeru CA 125 a HE4 u genitálních a extragenitálních onemocnění

Benigní vs. maligní onemocnění	Typ onemocnění	CA 125 (> 35 U/ml) (%)	HE4 (> 150 pmol/l) (%)
Maligní gynekologické onemocnění	Časné stadium OC	54–58	58–74
	Pokročilé stadium OC	80–90	75–80
	Ca ovaria (všechna stadia)	83	79,3
	Ca endometrii	82,4	35,3
	Ca colli uteri	57,2	28,6
Maligní extragenitální onemocnění	Ca plic	24	10
	Lymfomy	47	10
Benigní gynekologické onemocnění	Endometrióza	44	0
	Myomy	37,5	0
	Další benigní onemocnění	37	12
Benigní extragenitální onemocnění	Výpotky	80	30–36
	Renální onemocnění	59	85
	Jaterní onemocnění	24	5

plánované cytoredukční operace. Vzhledem k limitované časové dostupnosti vyšetření a jeho ceně se však PET/CT v rámci preodoperační diagnostiky pokročilých nádorů využívá pouze ojediněle. Častěji je PET/CT indikováno v rámci sledování onkologických pacientek, kdy je vysloveno podezření na recidivující nádor (většinou na základě elevace CA 125) a běžné zobrazovací metody jeho přítomnost neprokázaly. Dle metaanalýzy srovnávající přínos PET/CT, MR a CT v detekci nádorové recidivy dosáhlo PET/CT nejlepších výsledků (senzitivita 91 % a specifická 88 %), zatímco CT a MR mělo senzitivitu 79 % a 75 %, specifitu 84 % a 78 % (41). PET/CT lépe zobrazilo hypermetabolické implantáty v subhepatální či subdiafragmatické oblasti, na serózách střeva či drobné infiltrované uzliny. Dále na základě hodnocení stupně akumulace radiofarmaka PET/CT lépe odlišilo pooperační změny (serómy, tukové nekrózy, reaktivní lymfadenopatii aj.) od nádorové recidivy.

Nádorové markery

V případě podezření na maligní ovariální nádor se v současné době využívá nádorový marker CA 125 (cancer antigen 125) a HE4 (human epididymis secretory protein 4) a mnoho dalších slibných biomarkerů je testováno v prospektivních studiích. Oba markery jsou zvýšeně exprimovány v případě non-mucinózních ovariálních karcinomů a v závislosti na stadiu onemocnění, přičemž CA 125 je méně senzitivní v časném stadiu, zatímco HE4 v pozdním stadiu onemocnění.

Antigen CA 125 je glykoprotein, který patří mezi onkofetální antigeny. Tento marker je zatím nejčastěji využívaným markerem v diagnostice ovariálního karcinomu, ale jeho senzitivita a spe-

cifita v detekci ovariální malignity není ideální. Zvýšené hodnoty (pozitivní výsledek CA 125 > 35 U/ml) se mohou naměřit u žen za fyziologických stavů, jako je menstruace nebo gravidita. U nezhoubných gynekologických onemocnění mohou být zvýšené hodnoty CA 125 nalezeny u pacientek s benigními nádory ovarií, endometriózou nebo myomy. K elevaci markeru CA 125 dochází také u nezhoubných extragenitálních onemocnění, většinou spojených s tvorbou výpotků (renální, jaterní či kardiální onemocnění). V případě maligních onemocnění není opět CA 125 orgánově ani nádorově specifický (tabulka 3). Bývá zvýšen u epitelových (endometriální karcinom, endocervikální karcinom, karcinom plic) i non-epitelových nádorů (lymfomy). Navíc je jeho senzitivita ovlivněna histotypem (mucinózní vs. non-mucinózní karcinomy ovarií) a stadiem ovariálního karcinomu. Abnormální hladiny CA 125 jsou přítomny pouze u 50 % časných stadií ovariálních karcinomů a v 80 % pokročilých stadií. Celkem až 20 % ovariálních karcinomů neexprimuje marker CA 125. Z těchto důvodů je velké úsilí věnováno studiu dalších spolehlivějších biomarkerů, které by mohly nahradit marker CA 125 nebo budou používány v kombinaci s CA 125.

V roce 1999 byl popsán nový biomarker HE4 (pozitivní výsledek > 150 pmol/l), který je zvýšeně exprimován v ovariálních karcinomech a je v současné době uveden do klinické praxe (42). HE4 je také glykoprotein, bývá pozitivní v 1/3 až 1/2 ovariálních karcinomů (serózní nebo endometroidní histotyp), u kterých byl CA 125 falešně negativní. I když má popsanou vyšší specifitu než CA 125, bývá také falešně pozitivně zvýšen, a to například u karcinomů

plic nebo endometria, renálních onemocnění nebo výpotků. Jeho výhodou, ve srovnání s CA 125, je nižší falešná pozitivita u benigních gynekologických onemocnění (zvláště endometriózy). Samostatné využití HE4 se nezdálo být vhodné pro vysoký počet falešně negativních nálezů (až 21 %). Z těchto důvodů byl Moorem, a kol. vytvořen logistický regresní model, tzv. ROMA algoritmus (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), který kombinuje oba markery (dual marker algorithm). ROMA algoritmus detekuje pre- a postmenopauzální ženy v nízkém či vysokém riziku ovariálního karcinomu (PP ≥ 13,1 % a ≥ 27,7 %, PP-predicted probability) (43). Kombinace obou markerů vede k vyšší senzitivě zachytu maligních ovariálních nádorů bohužel za cenu zvýšení falešně pozitivních nálezů, zvláště u premenopauzálních žen. Proto je vhodné využití ROMA algoritmu spíše u postmenopauzálních žen. Podobně oba markery mají nižší prediktivní hodnotu u mucinózních karcinomů, kde se doporučuje stanovení jiného markeru – CA 19–9. Přínos kombinace CA 125 a HE4 v rámci ROMA algoritmu byl doložen zvláště jeho autory (43), ale další studie výhody kombinovaného odběru HE4/CA 125 nebo samotného odběru HE4 neprokázaly a nadále podporují pouze vstupní odběr CA 125 v případě podezření na zhoubný nádor ovarií (44, 45). Navíc dosud jediná studie, která porovnávala přínos ROMA algoritmu (AUC 0,893, 95 % CI: 0,857–0,922) s ultrazukovým vyšetřením (subjektivní hodnocení nádoru zkušeným sonografistou, AUC 0,968, 95 % CI: 0,945–0,984) a s indexem rizika malignity (RMI, AUC 0,931, 95 % CI: 0,901–0,955), také potvrdila omezenou roli kombinace současných biomarkerů CA 125/HE4 (ROMA algoritmus) v diagnostice zhoubného ovariálního nádoru.

Závěr

V současné době není známá účinná screeningová metoda, která by umožnila časnou detekci maligního nádoru ovarií. Ovariální nádor je zachycen buď na základě vyšetřujícího algoritmu iniciovaného symptomy pacientky, nebo náhodně v rámci gynekologického či jiného vyšetření. Zvláště gastroenterologické obtíže vyšší intenzity a častější frekvence (> 12 x za měsíc, trvání < 1 rok) by měly vést k doplnění pečlivého gynekologického vyšetření. Ultrazukové vyšetření má nejvyšší senzitivitu v detekci i zcela diskrétní adnexální patologie ve srovnání s dalšími moderními zobrazovacími metodami. V případě abnormálního ultrazukového nálezu patří následné zhodnocení ovariální patologie zkušeným sonografistou k nejpřesnější předoperační metodě

v diferenciální diagnostice benigních a maligních ovariálních nádorů. Další zobrazovací metody (MR, CT, PET/CT) jsou v této indikaci využívány pouze komplementárně. I když bylo mnoho úsilí věnováno nalezení účinných biomarkerů a vytvoření algoritmů pro jejich efektivní využití, jejich klinický přínos zůstává nadále limitován. Dokud nebude nalezena a ověřena přesnější předoperační metoda, vhodná pro diferenciální diagnostiku benigních a maligních ovariálních nádorů, měla by být hlavní pozornost soustředěna na vzdělávání ošetřujících gynekologů v základní ultrazvukové diagnostice a zajištění dostatečného počtu expertních sonografistů pro následné zhodnocení těchto abnormálních gynekologických nálezů a předání pacientky k adekvátní léčbě dle závažnosti nálezu.

Literatury

- Heintz AP, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95(Suppl. 1): 161–192.
- Dundr P. Prekancerózy endometria, děložní tuby a ovaria: přehled současné problematiky. *Cesk Patol* 2012; 48(1): 30–34.
- Dundr P. Karcinomy ovaria: současné diagnostické principy. *Čes-slov Patol* 2010; 46(3): 53–61.
- Skirnisdottir I, et al. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960–2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer* 2008; 123(8): 1897–1901.
- Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian C, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008; 371(9609): 303–314.
- Sherman ME, et al. Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma: a population-based analysis. *Cancer* 2004; 100(5): 1045–1052.
- Bristow RE, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1248–1259.
- Goff BA, et al. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA* 2004; 291(22): 2705–2712.
- Goff BA, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007; 109(2): 221–227.
- Andersen MR, et al. Combining a symptoms index with CA 125 to improve detection of ovarian cancer. *Cancer* 2008; 113(3): 484–489.
- Givens V, et al. Diagnosis and management of adnexal masses. *Am Fam Physician* 2009; 80(8): 815–820.
- Padilla LA, Radosevich DM, and Milad MP. Limitations of the pelvic examination for evaluation of the female pelvic organs. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 88(1): 84–88.
- Zanetta G, et al. Ultrasound, physical examination, and CA 125 measurement for the detection of recurrence after conservative surgery for early borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2001; 81(1): 63–66.
- Guerriero S, Alcazar JL. The role of ovarian cancer symptom index, physical examination and power Doppler mapping for predicting ovarian cancer in suspicious adnexal masses on B-mode ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34(Suppl. 1).
- Fischerova D. Ultrasound scanning of the pelvis and abdomen for staging of gynecological tumors: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38(3): 246–266.
- Calda P, Břešťák M, Fischerová D. Ultrazvukové vyšetření v porodnictví a gynekologii: třístupňová koncepce a certifikace. *Actual Gyn* 2012; 4: 22–30.
- Alcazar JL, Jurado M. Three-dimensional ultrasound for assessing women with gynecological cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2011; 120(3): 340–346.
- Testa AC, et al. Intravenous contrast ultrasound examination using contrast-tuned imaging (CnTI) and the contrast medium SonoVue for discrimination between benign and malignant adnexal masses with solid components. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34(6): 699–710.
- Valentin L, et al. Comparison of 'pattern recognition' and logistic regression models for discrimination between benign and malignant pelvic masses: a prospective cross validation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(4): 357–365.
- Valentin L. Prospective cross-validation of Doppler ultrasound examination and gray-scale ultrasound imaging for discrimination of benign and malignant pelvic masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14(4): 273–283.
- Timmerman D, et al. Subjective assessment of adnexal masses with the use of ultrasonography: an analysis of interobserver variability and experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13(1): 11–6.
- Van Holsbeke C, et al. Ultrasound methods to distinguish between malignant and benign adnexal masses in the hands of examiners with different levels of experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34(4): 454–461.
- Geomini P, et al. The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009; 113(2 Pt 1): 384–394.
- Jacobs I, et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(10): 922–929.
- Timmerman D, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* 2010; 341: c6839.
- Timmerman D, et al. Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: a temporal and external validation study by the IOTA group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36(2): 226–234.
- Van Gorp T, et al. Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. *Eur J Cancer* 2012.
- Vergote I, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001; 357(9251): 176–182.
- du Bois A, et al. Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2009; 112(2): 422–436.
- Testa AC, et al. Ultrasound evaluation of intra-abdominal sites of disease to predict likelihood of suboptimal cytoreduction in advanced ovarian cancer: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39(1): 99–105.
- Fischerova D, et al. Ultrasound-guided tru-cut biopsy in the management of advanced abdomino-pelvic tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18(4): 833–837.
- Zikan M, et al. Ultrasound-guided tru-cut biopsy of abdominal and pelvic tumors in gynecology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36(6): 767–772.
- Bazot M, et al. Value of magnetic resonance imaging for the diagnosis of ovarian tumors: a review. *J Comput Assist Tomogr* 2008; 32(5): 712–723.
- Togashi K. Ovarian cancer: the clinical role of US, CT, and MRI. *Eur Radiol* 2003; 13(Suppl. 4): 87–104.
- Iyer VR, Lee SI. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194(2): 311–321.
- Tempany CM, et al. Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities – report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 2000; 215(3): 761–767.
- Forstner R, et al. Ovarian cancer: staging with CT and MR imaging. *Radiology* 1995; 197(3): 619–626.
- Axtell AE, et al. Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(4): 384–389.
- Risum S, et al. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer – a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007; 105(1): 145–149.
- Jung DC, et al. Discordant MRI/FDG-PET imaging for the diagnosis of borderline ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18(4): 637–641.
- Gu P, et al. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2009; 71(1): 164–174.
- Schummer M, et al. Comparative hybridization of an array of 21,500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas. *Gene* 1999; 238(2): 375–385.
- Moore RG, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009; 112(1): 40–46.
- Van Gorp T, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Br J Cancer* 2011; 104(5): 863–870.
- Jacob F, et al. No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. *Gynecol Oncol* 2011; 121(3): 487–491.
- Grab D, et al. Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Gynecol Oncol* 2000; 77(3): 454–459.
- Rieber A, et al. Preoperative diagnosis of ovarian tumors with MR imaging: comparison with transvaginal sonography, positron emission tomography, and histologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177(1): 123–129.
- Yoshida Y, et al. Positron emission tomography in ovarian cancer: 18F-deoxy-glucose and 16alpha-18F-fluoro-17beta-estradiol PET. *J Ovarian Res* 2009; 2(1): 7.
- Maggino T, et al. Prospective multicenter study on CA 125 in postmenopausal pelvic masses. *Gynecol Oncol* 1994; 54(2): 117–123.
- Fischerová D, et al. Diagnostika, in *Onkogynekologie*, D. Cibula and L. Petruželka, Editors. 2009, Grada Publishing, a.s.: Praha. 105.

Článek přijat redakcí: 8. 3. 2012

Článek přijat k publikaci: 26. 3. 2012

MUDr. Daniela Fischerová

Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika VFN a 1. LF UK v Praze
Apolinářská 18, 128 51 Praha 2
daniela.fischerova@seznam.cz