

Nádory ovarií u dětí a adolescentních dívek

Viera Bajčiová

Klinika dětské onkologie LF MU a Fakultní nemocnice Brno

Nádory ovarií u dětí patří mezi vzácná onemocnění, výskyt stoupá u adolescentních dívek. U populace mladší 20 let je nejčastějším typem germinální nádor ovaria. Epiteliální nádory – karcinomy jsou extrémně vzácné s nižším stupněm agresivity než u starší generace. Stromální nádory ovarií jsou nejčastější příčinou pseudopubertas praecox u dívek. Prognóza je v současnosti velmi dobrá, přežívá více jak 90 % patientek. Předkládáme stručný souhrn současných poznatků o nádorech ovarií u mladé generace.

Klíčová slova: nádory ovaria, dětský věk, dospívající věk, germinální nádory, karcinomy, nádory hraniční malignity.

Ovarian tumors in children and adolescent girls

Ovarian tumors are rare tumors in children, their incidence is much higher in adolescent girls. In generation younger than 20 years of the age germ cell tumors are the commonest ovarian neoplasms. Epithelial tumors – carcinomas are extremely rare with less aggressive clinical behavior comparing with older women. Sex-cord stromal tumors are the most common cause of pseudopubertas praecox in girls. The prognosis and outcome is very good, more than 90% of patients are long term survivors. This is a review of current knowledges of ovarian tumors in young generation.

Key words: ovarian tumors, pediatric age, adolescent age, germ cell tumor, carcinomas, borderline tumors.

Onkologie 2014; 8(2): 54–61

Úvod

Nádory ovarií patří mezi vzácná onemocnění u dětí a dospívajících dívek, přesto jsou to nejčastější gynekologické nádory do 21 let věku. Více jak třetinu tvoří benigní cystické teratomy, riziko malignity stoupá s věkem (obrázek 1).

V normálním ovariu jsou tři hlavní typy buněk – stromální buňky, buňky povrchového epitelu a germinální buňky. Nádor může vzniknout z kteréhokoliv typu buněk, a to v čisté nebo ve smíšené formě.

Převažná většina nádorů ovaria u premenarchálních dívek je germinálního původu. Z histologických typů dominuje zralý teratom, z maligních typů čistá forma nádoru ze žloutkového vaku. V pubertálním a postpubertálním období je z maligních forem nejčastější smíšený germinální nádor nebo dysgerminom. Rovněž stoupá počet nádorů ze specifického stromatu ovaria. S věkem narůstají a postupně v dospělosti převažují nádory z povrchového epitelu – karcinomy.

U dětí a dospívajících dívek jsou benigní (35–45 %) a maligní nádory ovarií (45–55 %) téměř v rovnováze, se stoupajícím věkem začínají převažovat nádory maligní.

Epidemiologie

U prepubertálních dívek do 12 let věku tvoří nádory ovarií asi 2–3 % ze všech nádorů s incidencí kolem 2,6/100 000 dívek. U dospívajících dívek (15–21) let tvoří nádory ovarií až 18 % ze všech malignit a incidence stoupla na 15,3/1 milionů. Germinální nádory převažují u mladších věkových skupin (65–85 % u dívek pod 15 let, 65 % u dívek

15–19 let a 48 % u 20–24 let). S rostoucím věkem se spektrum nádorů ovarií mění a převažují epitheliální typy nádorů (1). Ve výskytu ovariálních nádorů existují rasové a etnické rozdíly.

Ve skupině dívek 15–19 let tvoří epitheliální ovariální nádory 16–20 % ze všech ovariálních nádorů, ve skupině 20–24 let již karcinom převažuje (1, 2) (obrázek 2).

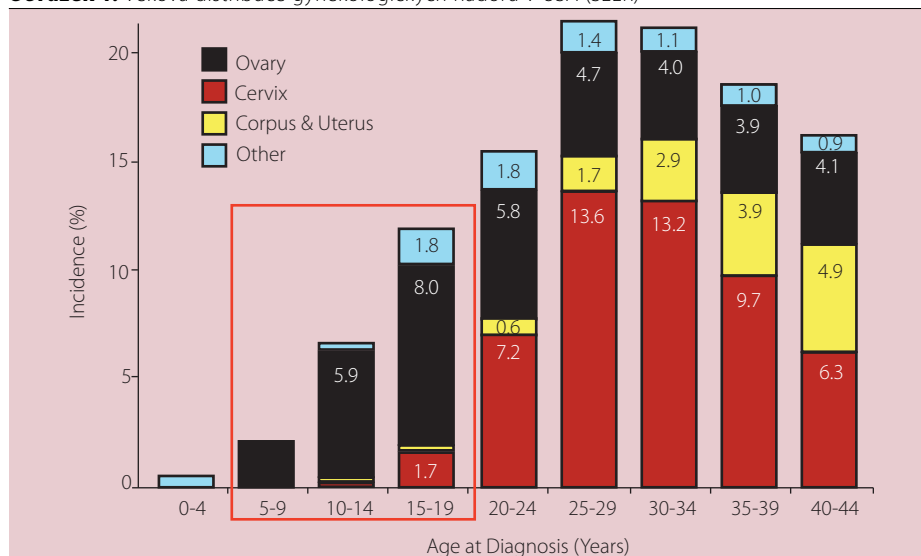
Etiologie

Příčiny vzniku se u jednotlivých typů ovariálních nádorů mohou lišit. U germinálních nádorů ovarií většinou nejsou známy. Hormonální vlivy, které hrají roli ve vzniku karcinomu ovaria, nemají vliv na vznik germinálního nádoru. Rovněž fak-

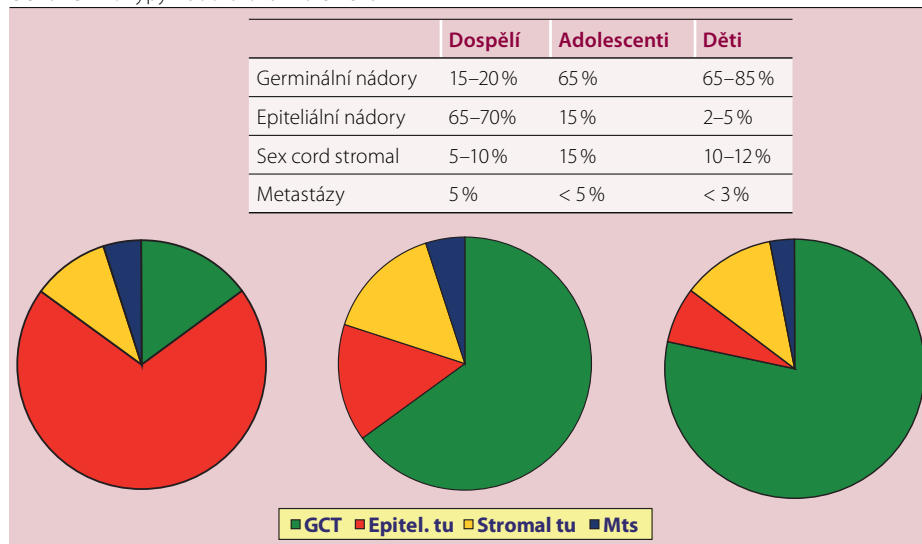
tory zevního prostředí podílející se na vzniku karcinomu ovaria v dospělém věku (obezita, nízká fyzická aktivita, stres) neovlivňují etiopatogenezi germinálních nádorů. Studie Severoamerické Childrens Oncology Group (COG) neprokázala vliv prenatální expozice kouření u rodičů nebo pasivního kouření u matky a pití alkoholu na vznik germinálního nádoru u dítěte (2, 3).

Z genetických faktorů je významným rizikovým faktorem pro vznik germinálního nádoru Swayerův syndrom (46, XY, čistá forma dysgeneze gonád). U patientek s ataxia teleangiectatica je popsán častější výskyt dysgerminomu a gonadoblastomu. Germinální nádor může být součástí familiálního Li Fraumeni syndromu (3, 4).

Obrázek 1. Věková distribuce gynekologických nádorů v USA (SEER)



W You, Obstet Gynecol June 2005, A.Bleyer Cancer epidemiology in AYA, 2006

Obrázek 2. Typy nádorů ovaríí dle věku

Mutace tumor supresorových genů BRCA1/BRCA2 nemají vliv na vývoj germinálního nádoru ovaria. U karcinomu ovaria se podílí tyto mutace na etiologii kolem 5 % nádorů. Z genetických predispozičních syndromů je popsán karcinom ovaria také u Lynchova syndromu typu II (5, 6).

Klinické příznaky

Klinické příznaky ovariaálních nádorů u mladé generace jsou většinou nespecifické. Germinální nádory ovaríí jsou obvykle dlouho němé, často se iniciálně prezentují jako velká hmatná/viditelná nádorová masa (45 %). Bolesti břicha udává asi 18 % dívek. Poruchy menstruačního cyklu jsou u 12 % dospívajících dívek. Jen u malého počtu dívek (4 %) je iniciálním příznakem obstrukce a útlak močových cest nebo střeva. Přibližně v 8 % se nádor ovaria prezentuje jako náhlá příhoda břišní (obvykle torze ovaria), méně často ruptura pouzdra nádoru a krvácení do dutiny břišní. Incidentálně je diagnostikováno asi 16 % germinálních nádorů ovaria (1, 4, 7).

Stromální nádory se mohou projevit hormonální aktivitou a příznaky pseudopubertas praecox nebo virilizací. Mucinózní nádory mohou imitovat peritoneální diseminaci (tzv. pseudomyxoma peritonei), u fibromů a karcinomů může být přítomen ascites. Klinické chování karcinomů ovaria u dospívajících dívek je méně agresivní než u starších žen, dlouhou dobu jsou sice objemově velké, ale lokalizované (5, 6, 8).

Diagnostika

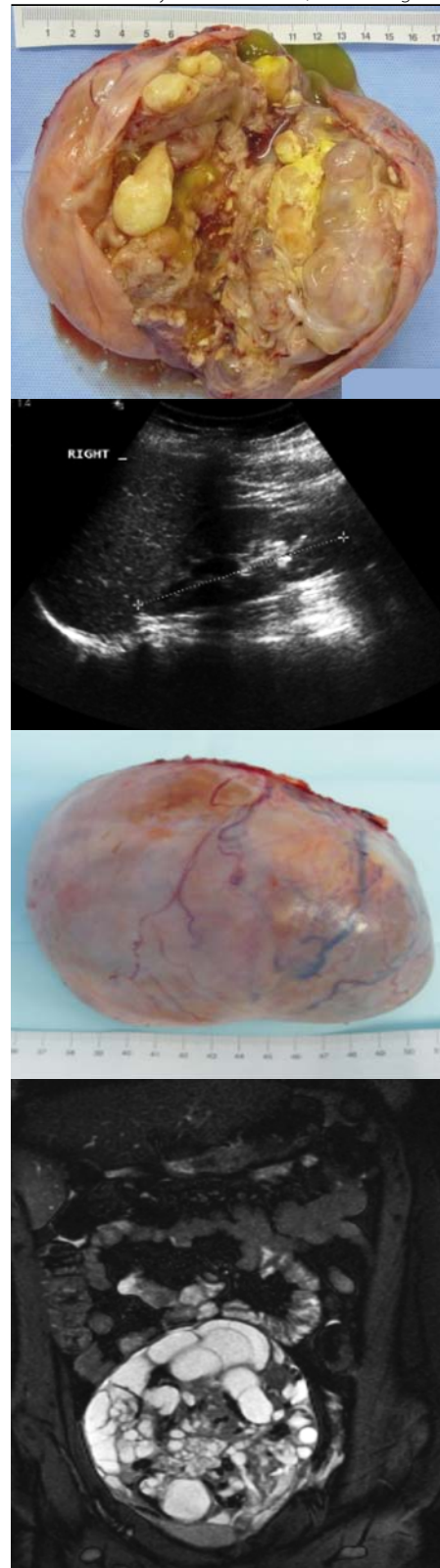
Standardní součástí vstupního vyšetření je kromě osobní a rodinné anamnézy, klinického vyšetření rovněž gynekologické vyšetření a rektální vyšetření.

Zobrazovací vyšetření

Radiologické metody mají zásadní význam v diagnostice nádorů ovaríí. Iničiálním vyšetřením je ultrazukové vyšetření (UZ) břicha a malé pánve. Má výhodu všeobecné dostupnosti, neinvazivity a nízkých finančních nákladů. Nevyžaduje speciální přípravu, snad jen plný močový měchýř. Je indikováno u dívek s jakoukoli hmatnou patologickou masou v malé pánvi, při pánevní bolesti, vaginálním krvácení, podezření na poruchy vývoje genitálií nebo poruchy nástupu puberty. UZ je nejpoužívanější metoda na vyšetření pohlavních orgánů dětských a dospívajících dívek. Provádí se transabdominální vyšetření, někdy v kombinaci s endovaginálním UZ. Podmínkou je nutnost reflektovat fyziologické změny (velikost a objem ovaríí a dělohy) v průběhu růstu a dospívání (9, 10, 11).

Při UZ potvrzení nádorové masy je indikováno MRI vyšetření břicha a malé pánve, v případě emergentní situace CT vyšetření. Každý typ nádoru má svoje specifické radiologické rysy. MRI/CT je nevyhnutné k posouzení lokálního rozsahu (velikost a objem nádoru, jeho struktura, přítomnost nekróz), vztahu nádoru k okolním orgánům a především posouzení operability nádoru. Součástí vstupního vyšetření je i CT vyšetření plic k vyloučení metastatického poškození plic a/nebo pleury. CT charakteristika nádoru napomáhá plánování chirurgického zákroku. Zralý cystický teratom na CT je obvykle dobře ohraničená solidně – cystická masa, nečastěji s přítomnými kalcifikacemi, často s přítomnou lipidovou složkou (obrázek 3). Maligní germinální nádory jsou obvykle velké masy komplexního charakteru, mohou mít kromě solidní i cystickou část (11, 12) (obrázek 4).

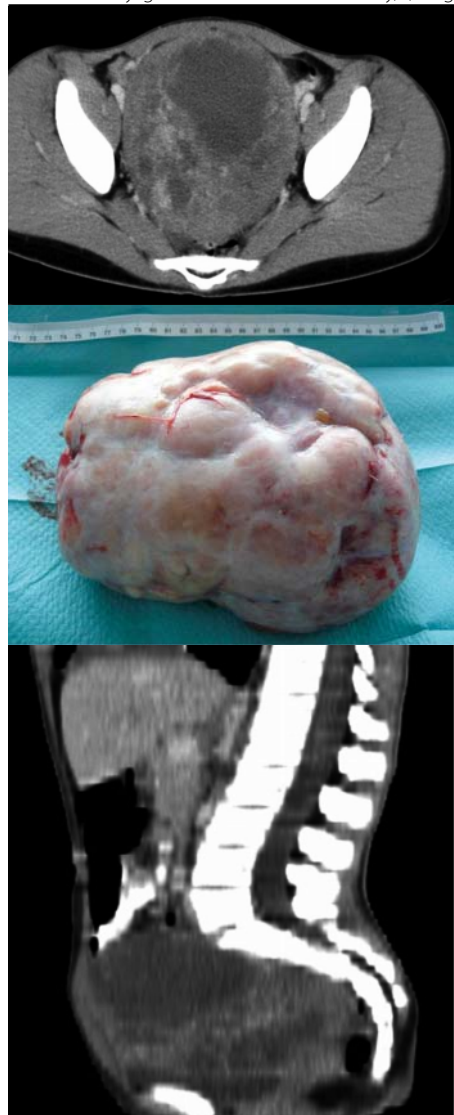
18 FDG PET není součástí rutinního vstupního vyšetření u germinálních nádorů ovaria. Jeví se ale velmi slibnou metodou při podezře-

Obrázek 3. Zralý teratom ovaria, váha 830 g

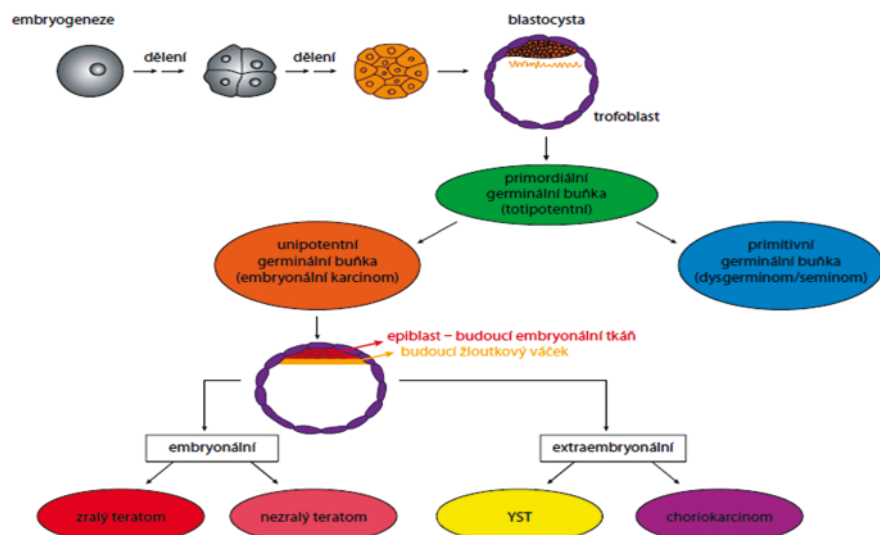
ní na rekurenci nemoci (v případě stoupajících hladin nádorových markerů při negativním nebo inkonzistentním standardním radiologickým vyšetření) (13).

Nádorové markery

Některé typy germinálních nádorů (GCT – germ cell tumors) produkují nádorové mar-

Obrázek 4. Dysgerminom ovaria u 17leté dívky, 1,33 kg

kery, které lze využít v iniciální diagnostice, monitorování odpovědi na léčbu či sledování po léčbě. Typ produkovaného markeru závisí od histologického typu nádoru. Alfafetoprotein (AFP) je produkován nádory se složkou nádoru ze žloutkového vaku (yolk sac tumor – YST), nádory se složkou choriokarcinomu produkují beta podjednotku choriového gonadotropinu (beta HCG). Smíšené GCT produkují buď oba dva markery, nebo jenom jeden z nich, nebo žádný podle typu a zastoupení jednotlivých typů GCT. AFP je zvýšený asi u 48–65 % smíšených GCT a 25–50 % smíšených nádorů je beta HCG pozitivních. Asi 1/3 nezralých (imaturních) teratomů může produkovat AFP. Embryonální karcinom se většinou řadí mezi non-sekretorické GCT, ale není výjimkou embryonální karcinom se zvýšenými hodnotami beta HCG (méně AFP). Malé procento dysgerminomů může produkovat nízké hladiny beta HCG při přítomnosti syncytiotrofoblastických gigantických buněk (1, 4, 11, 14).

Obrázek 5. Histogeneze germinálních nádorů (14)

Iniciální hladiny nádorových markerů a následně křivka jejich poklesu mají u germinálních nádorů prognostický význam a jsou zahrnuty do kritérií určujících míru rizika.

Laktát dehydrogenáza (LDH) je senzitivní, ale nespecifický marker, který je zvýšený u všech rychle proliferujících nádorů, a tedy může být zvýšen u germinálních ovariálních nádorů (4).

Ca125 je u germinálních nádorů ovarií pomocný marker a nehraje tak důležitou roli jako u karcinomu ovaria. Jeho zvýšené hodnoty mohou znamenat dráždění peritonea z jiných příčin (zánět, torze ovaria, cysta ovaria).

Mezi další markery, které mohou pomoci v diagnostice, patří vyšetření inhibinu, který je zvýšen především u stromálních nádorů ovaria.

Měření nádorových markerů u pacientek s nádorem ovaria je užitečné při rozhodování o kandidátkách na laparoskopickou revizi (11).

Histopatologické vyšetření

GCT dle Teilumovy teorie vyrůstají ze společné prekurzorové pluripotentní primordiální germinální buňky. Jde o heterogenní skupinu nádorů se širokým spektrem histologických typů, lokalizací gonadální i extragonadální, zpravidla ve střední čáře, čímž kopírují průběh migrace primordiálních germinálních buněk v průběhu embryogeneze (4) (obrázek 5).

Primárními subtypy epiteliálních nádorů ovarií u dospívajících dívek a mladých žen je serózní a mucinózní karcinom. Ostatní typy jsou u žen pod 24 let extrémně vzácné (1).

Ovariální epiteliální nádory nízké/nejisté malignity („borderline tumory“) se vyskytují většinou u mladších žen, většinou jsou diagnostikovány ve stadiu I. Prognóza je velmi dobrá, desetileté přežití dosahuje 95 %. Časně stadium,

serózní histologický typ a nízký věk jsou příznivé prognostické faktory. Borderline nádory vyrůstají z povrchového epitelu ovaria, histologické kritéria zahrnují nepřítomnost stromální invaze, nepřítomnost epiteliálního „tuftingu“, mnoho-
vrstvého epitelu. Mitotická aktivita musí být nízká, Ki67 < 2 % a není přítomna nukleární atypie (1, 15, 16, 17) (obrázek 6).

Biologické studie

Cytogenetické analýzy prokázaly heterogenitu a odlišnosti germinálních nádorů v závislosti od věku pacientky. Tato vyšetření vedou k dělení germinálních nádorů spíše dle věku a lokalizace než podle specifického histologického typu (14, 18, 19, 20).

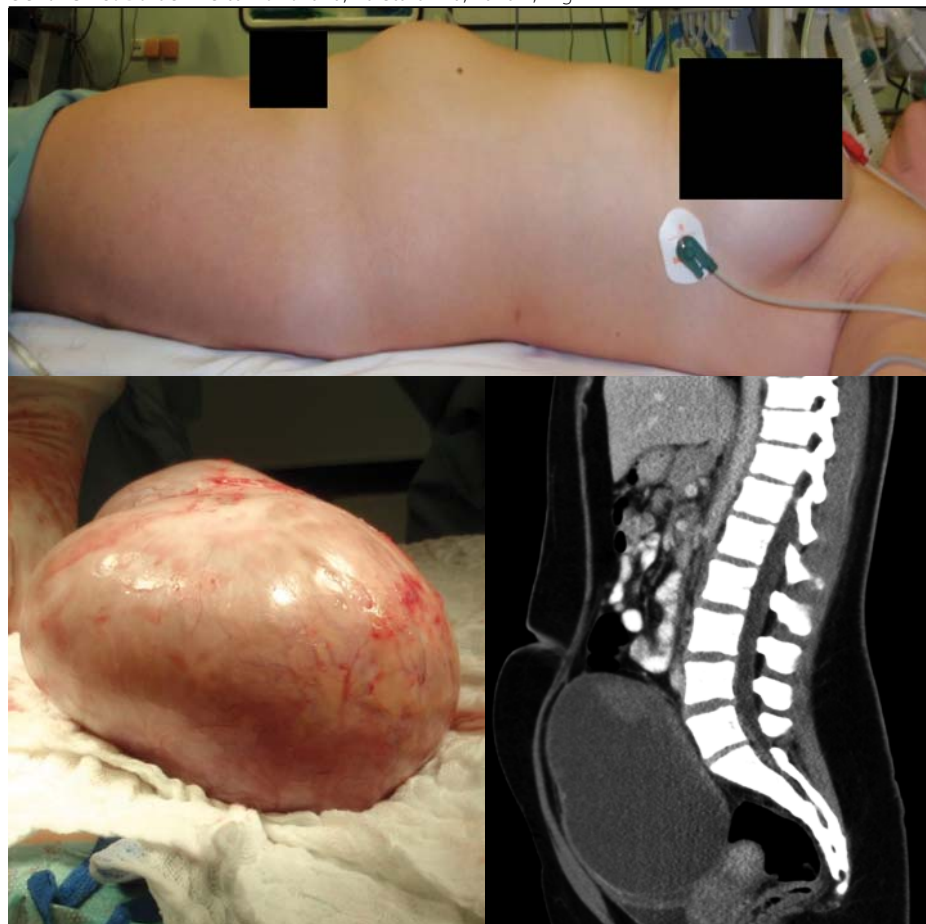
Světová zdravotnická organizace (WHO) v roce 2004 klasifikovala germinální nádory do 5 skupin na základě lokalizace, fenotypové charakteristiky, chromozomální konstituce a genomového imprintingu (21). Z nich vybrané skupiny pro germinální nádory ovaria jsou v tabulce 1.

Málo je informací o biologických charakteristikách epiteliálních karcinomů ovarií u dívek a mladých žen. Nejvíce informací je o nositelkách mutací tumor supresorických genů BRCA1 a BRCA2. Cytogenetické vyšetření karcinomu ovarií prokazuje většinou komplexní změny karyotypu a obvykle zahrnuje nárůst genetického materiálu (gain) na chromozomu 11p, 12, 18 anebo 19p, případně ztrátu (loss) chromozomu 17 nebo X (1, 18).

V cytogenetice borderline nádorů je častá trizomie chromozomu 12 (1, 15).

Léčba

Léčba GCT ovarií představuje jeden z největších úspěchů gynekologické onkologie. Podílí se na tom nejen mladý věk pacientek, nízká/

Obrázek 6. Borderline tumor ovaria, 16letá dívka, váha 1,2 kg

žádná komorbidita, velmi dobrá chemosenzitivita nádoru a malý počet dívek s pokročilým onemocněním. Výskyt je většinou unilaterální, jenom 10–15 % pacientek má bilaterální nádor (většinou dysgerminom). Germinální nádory mají excelentní chemosenzitivitu s nízkým výskytem závažných komplikací. Proto základním principem kurativní léčby je tzv. „risk adapted“ strategie s maximální snahou o zachování reprodukčních funkcí (22, 23).

Chirurgická léčba

Role chirurgické resekce nádoru je i přes všechny pokroky dosažené chemoterapií nezaměnitelná. Rozhodnutí o operačním zákroku, operačním přístupu (laparoskopicky nebo laparotomicky), rozsahu resekce a načasování je výsledkem spolupráce onkologa, chirurga a gynekologa s dostatečnými zkušenostmi v oboru. Chirurgická léčba nádorů ovarií u dětí a adolescentů má své přísně definované doporučené postupy s cílem radikální resekce nádoru při zachování fertility pacientky. Laparoskopie je možná u malých solidních nebo cystických unilaterálních ovariálních nádorů, které na základě výsledků radiologických vyšetření a vyšetření nádorových markerů nejsou podezřelé z malignity (4, 6) (obrázek 7). U pacientky s velkou solidní adnexální masou je

nutná laparotomie k minimalizaci rizika ruptury pouzdra nádoru. Při jednostranném postižení je metodou volby a standardním postupem jednostranná salpingo-ooforektomie. Při normálním vzhledu kontralaterálního ovaria dnes není nutná jeho biopsie. Děloha a kontralaterální ovarium jsou ponechány in situ. Součástí standardního peroperačního stagingu je cytologické vyšetření výplachu peritoneální dutiny/ nebo ascitu, vyšetření peritoneálních povrchů a biopsie/excize všech podezřelých lézí, resekce přilehlé části omenta, odebrání vzorků lymfatických uzlin (lymfadenektomie není u germinálních nádorů adolescentních dívek indikována) (1, 3, 4, 24, 25). Vzhledem k úspěšnosti chemoterapie se ustoupilo od mutilujících operací u lokálně pokročilých germinálních nádorů ovaria. U iniciálně inoperabilních nebo pokročilých nádorů, kde by primární chirurgická léčba vedla ke ztrátě fertility, je operace pouze cytoreduktivní, případně se omezí na odebrání vzorku nádoru na histologické a biologické studie. Po aplikaci 2–4 cyklů chemoterapie se přistupuje k oddálené operaci při přítomnosti měřitelného rezidua nádoru (a to i při negativizaci nádorových markerů) (14). Kompletní resekce nádoru dle onkologických standardů i nadále zůstává jedním z nejdůležitějších prognostických faktorů.

U pacientek s prokázanou gonadální dysge-nezí a nádorem vyrůstajícím z dysgenetických gonád je primární léčbou bilaterální gonadektomie s radikálním odstraněním nádoru. Pokud je formována děloha, tato se ponechává in situ (26, 27).

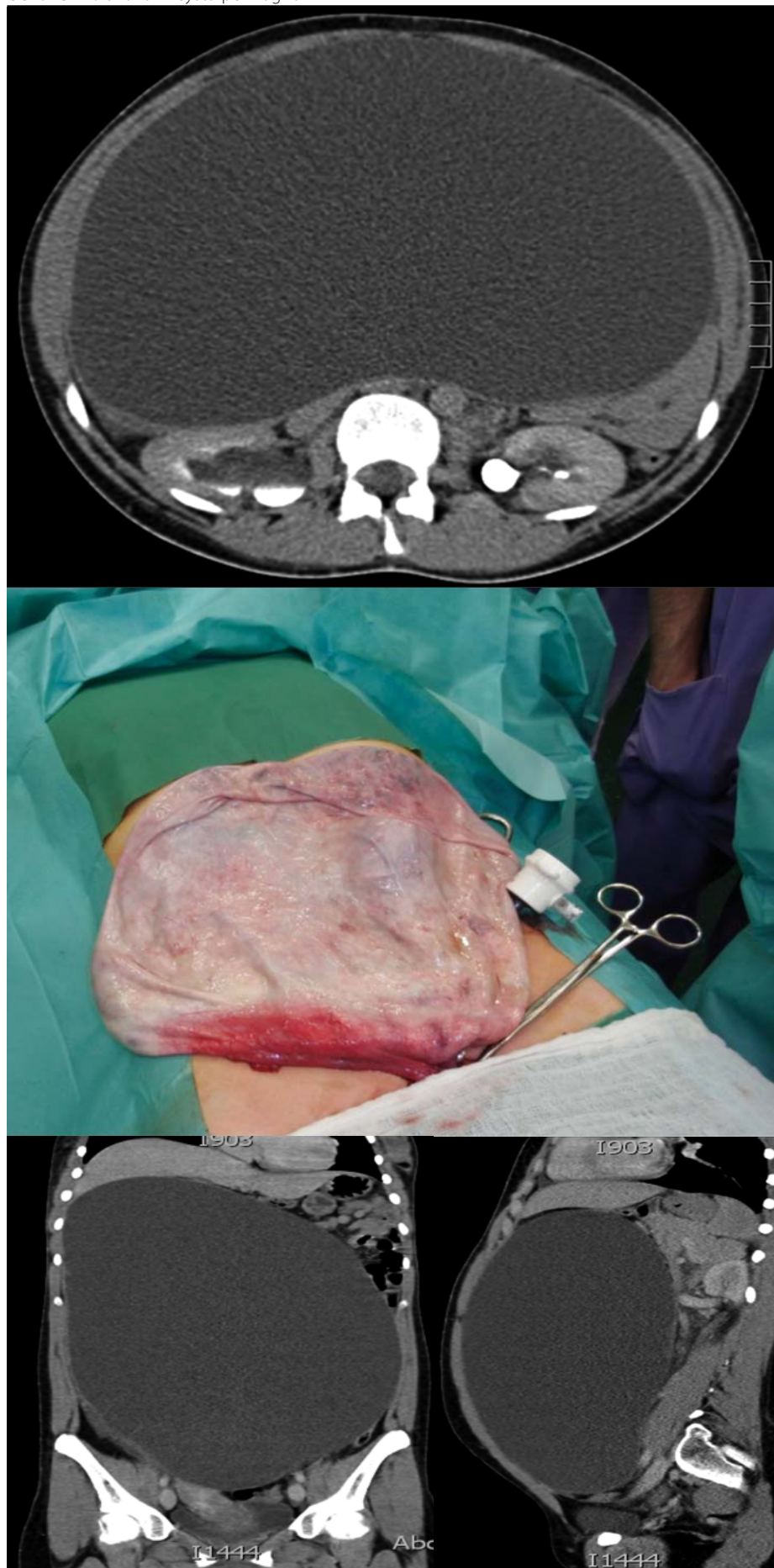
U borderline nádorů je základní chirurgický staging a cytoredukce. U mladých pacientek ve fertilním věku je doporučena jednostranná adnexektomie. Borderline nádory mají indolentní klinické chování a ve srovnání s invazivním karcinomem velmi dobrou prognózu. Rekurence vznikne asi u 7–30 % pacientek. V tomto případě je indikována opakovaná cytoreduktivní operace (4, 15, 17, 28).

U karcinomu ovaria jsou klinické stadium a reziduální nemoc nejdůležitější faktory nezávislé na histologickém typu karcinomu. Proto je staging laparotomie nejdůležitější část iniciální léčby. Principy primární chirurgické léčby jsou shrnuty ve FIGO Guidelines (International Federation Of Gynecology and Obstetrics), NCCN Guidelines (National Comprehensive Cancer Network), PDQ Guidelines (Physician's Data Query) a dalších. Operátor musí být gynekologický onkolog. Je prokázáno, že zkušenost chirurga je „prognosticky faktor“. U dětí, dospívajících dívek a mladých žen, které si přejí zachovat fertilitu, je postup co možná maximálně konzervativní se zachováním kontralaterálního ovaria a dělohy. Tento postup je u karcinomu ovaria nestandardní a pacientka musí být adekvátně informována o riziku rekurence nemoci. Jasnou kontraindikací konzervativní chirurgie je karcinom ze světlých buněk (1, 29). Pokud iniciálně optimální debulking není možný, je lépe začít léčbu primární chemoterapií s odloženou primární cytoredukcí.

Chemoterapie

Zavedení cisplatinu do léčby germinálních nádorů v 70. letech 20. století znamenalo dramatický převrat v léčbě a přežívání pacientů s germinálními nádory. Postupem času se kombinace BEP (bleomycin, etoposid a cisplatin) stala zlatým standardem v léčbě GCT a jako jedna z mála kombinací přetrvává jako standardní léčba i dnes, dlouhodobě přežívá více než 90 % pacientek. Germinální nádory jsou vysoce chemosenzitivní a patří mezi kurabilní typy nádorů (1, 3, 4) (obrázek 7).

V léčbě 1. linie dětských a adolescentních germinálních nádorů se používá několik schémat dle národních onkologických skupin. Severoamerická COG používala pro nádory ova-

Obrázek 7. Ovariální cysta permagnum

rií I. klinického stadia s poklesem nádorových markerů po operaci strategií „wait and watch“, ale tento postup byl pro vyšší výskyt relapsů revidován a v současnosti je doporučena pro klinické stadium I a II adjuvantní chemoterapie compressed BEP. Tato léčba dosahuje 3letého přežití u více než 93 % ovariálních GCT stadia I, II. K nádorům vysokého rizika se kromě stadia IV přiřadilo i stadium III, pro které je klasická kombinace BEP augmentována přidáním cyklofosfamidů (tzv. C-BEP). Ve Velké Británii (CCLG – Childhood Cancer and Leukaemia Group) nahradila cisplatinu karboplatinou – JEB, dle výše rizika pacientka absolvuje 2–6 bloků chemoterapie. Německá skupina pro léčbu GCT (MAKEL) používá v léčbě 1. linie kombinaci PEI (cisplatin, etoposid a ifosfamid). Neexistují komparativní studie mezi jednotlivými schémata, při hodnocení výsledků jednotlivých skupin jsou výsledky srovnatelné, a tudíž lze všechny považovat za léčbu standardní.

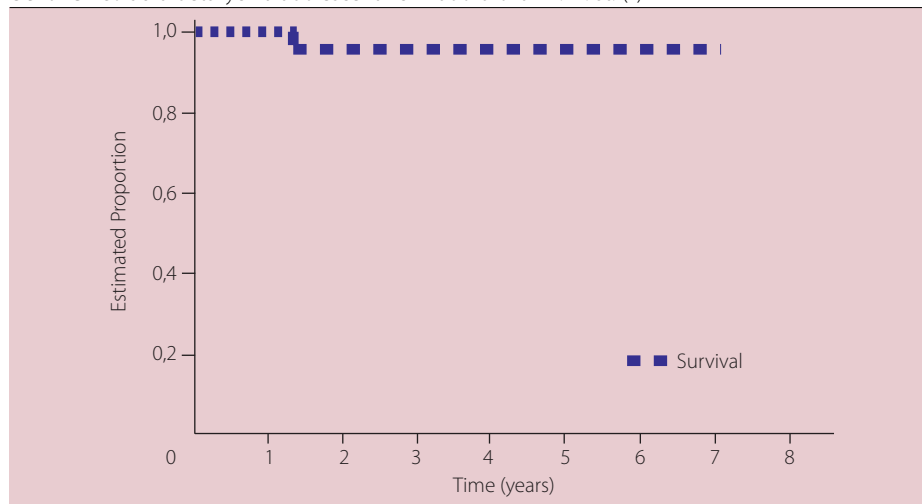
U kompletně odstraněných borderline nádorů adjuvantní chemoterapie není indikována, neprokázala i v případě pokročilého nádoru zlepšení celkového přežívání či prodloužení intervalu do progresu (1, 15, 17).

Prognóza pacientek s karcinomem ovaria a stadiem IA, IB a současně G1 je velmi dobrá a není žádný doklad o tom, že by adjuvantní chemoterapie prognózu zlepšila. Pacientky s karcinomem ovaria stadia IA, IB s G3 a všechny pacientky ve stadiu IC jsou kandidátky pro adjuvantní chemoterapii. Obecně lze doporučit 3–6 cyklů chemoterapie (založena na kombinaci karboplatiny + taxánů) (6, 30, 31).

Pacientky se stadiem II po optimálním debulkingu jsou indikovány k adjuvantní chemoterapii (6, 30). Pacientky, u kterých nemohlo být dosaženo optimálního debulkingu (měly „suboptimální debulking“, tj. byly ponechány léze větší než 1 cm), mohou v některých vybraných případech po 3–4 cyklech chemoterapie podstoupit „interval debulking“. Totéž platí pro pacientky, jejichž primární léčba byla chemoterapie (32). U mladých dívek je prognóza ve srovnání se starší generací výrazně lepší, 5leté přežívání dosahuje až 86 % dívek.

Radioterapie

Radioterapie má v léčbě GCT ovaríí pouze velmi limitovanou roli pro nízkou radiosenzitivitu těchto nádorů (s výjimkou dysgerminomu). Tumorcidní dávka radioterapie (45–50Gy) na oblast malé pánve vedla k závažným komplikacím a trvalým následkům (sterilita, radiční poškození střeva, poruchy růstu, selhání

Obrázek 8. OS u dětských a adolescentních nádorů ovarii I. kl. st. (1)**Tabulka 1.** Cytogenetické charakteristiky germinálních nádorů ovarii dle věku dle WHO (13)

Věková skupina	Hitologie	DNA index	Cytogenetika, CGH
Do 5 let věku	teratomy YST maligní GCT	diploidní aneuploidní tetraploidní	fyzilogický nále loss 1p, 4q, 6q gain 1q, 3, 20q
> 5 let–10 let	smíšené GCT	aneuploidní (+/- triploid)	gain X, 7, 8, 12p, 21 loss 4, 1p, 11, 13, 18
Adolescenti (14–25 let)	disgeminom smíšené GCT	aneuploidní diploid/tetraploid	loss 1p gain 1q, +2, +3, +8, +14, +21 isochromozom 12p

funkce kontralaterálního ovaria, postradiační fibrotické změny dělohy, sekundární malignity). Proto v této době radioterapie není součástí léčebných režimů v dětské onkogynekologii. Svoje místo má radioterapie jako součást symptomatické paliativní léčby kostních nebo mozkových metastáz u rezistentní nemoci (1, 3, 4, 26). Stejný postup stran radioterapie platí i u karcinomů ovarii.

Biologická léčba

Při nízké incidenci, vysoké efektivitě léčby 1., eventuálně 2. linie a vynikajících léčebných výsledcích neprobíhají v současnosti žádné klinické studie s využitím biologické léčby u germinálních nádorů ovarii u dětí a adolescentů. Rovněž u borderline nádorů ovaria zatím nemá biologická léčba své místo.

V léčbě rekurentních karcinomů ovaria lze použít biologickou léčbu (bevacizumab, cetuximab).

Léčba rekurentní nemoci

Vzhledem k celkově nízkému počtu germinálních nádorů v populaci a efektivitě léčby 1. linie je počet rekurentních ovariálních GCT velmi vzácný. Rekurenci má méně než 10% adolescentních dívek. Vzhledem k tomu jsou údaje stran efektivní léčby 2. linie velmi limitované. Nejčastěji vznikne rekurence v průběhu 24 mě-

síců od ukončení léčby. V dětské onkologii není jednoznačný konsenzus stran použité léčebné strategie, postupy se liší dle jednotlivých národních onkologických skupin (4, 14, 26).

Mezi faktory ovlivňující rozhodování o strategii léčby rekurentních germinálních nádorů patří:

- typ rekurence (lokální/lokoregionální nebo rozvoj vzdálených metastáz a jejich lokalizace), který ovlivňuje možnost chirurgické resekce,
- čas do progresu (TTP – time to progression) určuje, jestli je relaps časný nebo pozdní,
- typ léčby 1. linie,
- histologický typ nádoru a primární lokalizace.

Při podezření na rekurentní onemocnění je maximální snahou chirurgická resekce rekurentní nemoci a její histologická verifikace.

Chemoterapie 2. linie se liší dle národních onkologických skupin. Severoamerická COG používá v léčbě 2. linie kombinaci TIC (paclitaxel, ifosfamid a karboplatinu), anglická CCLG používá VIP (vinblastin, ifosfamid, cisplatinu). Schémata chemoterapie 2. linie je celá řada a je na pracovišti, kterou kombinaci si vybere.

Vysokodávkovaná chemoterapie s převodem APBSC v léčbě rekurentních germinálních nádorů ovarii u dětí a adolescentů není dle doporučení EBMT (European Bone Marrow Transplantation Society) indikována. Může být

použita v rámci klinických studií u pacientů, kteří odpověděli špatně na primární léčbu (tzv. non-responders) nebo v případě relapsu při nedosažení 2. kompletní remise (EBMT report 2009, Paediatric diseases working party – solid tumors, 14).

U rekurentních borderline nádorů je metodou volby opakovaná chirurgická léčba.

Rekurentní karcinom ovaria je v současnosti nevléčitelny. Všechny možnosti léčby jsou pouze v rovině paliativní. Základním faktorem při plánování další léčby je interval od ukončení chemoterapie 1. linie. Pacientky, které zrelabovaly po více než 6 měsících od ukončení léčby, se považují za senzitivní k platině. Základním lékem v 2. linii bude opět platinový derivát (6). Není evidence, že by kombinovaná chemoterapie byla v této indikaci účinnější než monoterapie. Pacientky s pozdním relapsem a lokalizovanou nemocí mohou podstoupit sekundární cytoredukční operaci. Pacientky s časným relapsem (< 6–12 měsíců od ukončení léčby) jsou považovány za rezistentní na platinu a lze použít jiný typ chemoterapie (liposomální doxorubicin, topotecan, ifosfamid, vinorelbin). Další možností jsou inhibitory aromatáz a nověji biologická léčba. Léčba chemoterapií 2. linie není příliš úspěšná, celková odpověď dosahuje pouze 10–15 %.

Souhrn

Nádory ovarii jsou u premenarchálních dívek vzácným onemocněním, v období dospívání po 12. roku života jejich výskyt významně stoupá. Germinální nádory jsou kurabilní typy nádorů s dlouhodobým přežíváním více jak 90% dívek. U rekurentních nádorů lze rovněž ve vysokém procentu dosáhnout druhé kompletní remise.

Ovariální epiteliální nádory jsou u dospívajících extrémně vzácné. Většinou jsou lokalizované v čase diagnózy, všeobecně mají nižší stupeň malignity a méně agresivní chování ve srovnání s karcinomy starší generace. Pětileté přežívání dosahuje až 85 % pacientek. Nádory hraniční malignity (borderline nádory) rovněž jeví sklon k výskytu u mladších žen. Přesné stanovení klinického stadia a správně provedena primární operace podle pravidel doporučených FIGO je pro úspěšnou léčbu zcela zásadní. Mladé dívky ve fertilním věku s pečlivě stanoveným klinickým stadiem I karcinomu mohou být s cílem zachování fertility léčeny konzervativně.

Velkou pozornost je nutno věnovat studiu pozdních následků a kvalitě života odléčených dívek, prevenci předčasné menopauzy či ovariálního selhání.

Literatura

1. Brown J, Olson T, et al. Malignancies of the ovary. Chapter 13 in Bleyer WA, Barr RD: Cancer in adolescents and young adults. Springer – Verlag Berlin 2007: 219–236.
2. Hořejší J, Rob L. Malignant tumors of the female genitalia in childhood – yesterday, today and tomorrow. Cas Lek Cesk 2003; 142(2): 84–87.
3. Chen Z, Robinson L, et al. Risk of childhood germ cell tumors in association with parental smoking and drinking. Cancer 2005; 103(5): 1064–1071.
4. Cushing B, Perlman E, et al. Germ cell tumors, Chapter 36 in Pizzo PA, Poplack DG: Principles and practice of pediatric oncology. Lippincott Williams and Wilkins 2006, 5th edition: 1116–1138.
5. Ozols RF, Rubin SC, Thomas G, et al. Epithelial ovarian cancer. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. Principles and practice of Gynecologic Oncology, 4th ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005: 919–922.
6. DiSaia P, Craesman W. Epithelial ovarian cancer. Clinical Gynecologic Oncology, 6th eds: 289–350. Mosby 2002.
7. Zhang M, Juany W, Li G, et al. Ovarian masses in children and adolescents – an analysis of 521 clinical cases. J Pediatr Adolesc Gynecol 2013; (13): 1083–1188.
8. Imai A, Furui T, et al. Gynecologic tumors and symptoms in childhood and adolescence. Curr Opin Obstet Gynecol 2001; 13(5): 469–473.
9. Garel L, Dubios J, et al. US of the pediatric female pelvis: a clinical perspective. RadioGraphics 2001; 21: 1393–1407.
10. Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. J Clin Oncol 2007; 25(20): 2938–2943.
11. Deligeorgiou E, Eleftheriades M, et al. Ovarian masses during adolescence: clinical, ultrasonographic and pathologic findings, serum tumor markers and endocrinological profile. Gynecol Endocrinol 2004; 19: 1–8.
12. Jung SE, Lee JM, et al. CT and MRI imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis. RadioGraphics 2002; 22: 1305–1325.
13. Basu S, Rubeolo D. PET imaging in the management of tumors of testis and ovary: current thinking and future directions. Minerva Endocrinol 2008; 33(3): 229–256.
14. Bajčiová V. Germinální nádory ovarií, kapitola 15. 1: 189–196, v monografii Bajčiová V, Štěrbá J, Tomášek J: Nádory adolescentů a mladých dospělých, Grada 2011.
15. Cadron I, Leunen K, et al. Management of borderline ovarian neoplasms. J Clin Oncol 2007; 25(20): 2928–2937.
16. Hazard FK, Longacre TA. Ovaria surface epithelial neoplasms in the pediatric population: incidence, histologic subtypes and natural history. Am J Surg Pathol 2013; 37(4): 548–553.
17. Hohne S, Milzsch M, Stiefel M, et al. Ovarian borderline tumors in pre-menarche girls. Pediatr Hematol Oncol 2013; 30(4): 253–262.
18. Schneider DT, Schuster AE, et al. Genetic analysis of childhood germ cell tumors with comparative genomic hybridization. Klin Paediatr 2001; 4: 204–211.
19. Zahn S, Siwevers S, et al. Imbalances of chromosome arm 1p in pediatric and adult germ cell tumors are caused by true allelic loss: a combined comparative genomic hybridization and microsatellite analysis. Genes Chromosomes Cancer 2006; 45(11): 995–1006.
20. Perlman EJ, Hu J, et al. Genetic analysis of childhood endodermal sinus tumors by comparative genomic hybridization. J Pediatr Hematol Oncol 2000; 22: 100–105.
21. Oosterhuis JW, Iooijenga LHJ, et al. Testicular germ cell tumors in broader perspective. Nature Reviews 2005; 5: 210–222.
22. Elashry R, Hemida R, Goda H, et al. Prognostic factors of germ cell and sex cord-stromal ovarian tumors in pediatric age: 5 years experience. J Exp Ther Oncol 2013; 10(3): 181–187.
23. Spinelli C, Pucci V, Strambi S, et al. Treatment of ovarian lesions in children and adolescents: a retrospective study of 130 cases. Pediatr Hematol Oncol 2013; Nov 25.
24. Barbancho DC, Novillo IC, et al. Laparoscopy for ovarian tumors in children. Cir Pediatr 2007; 20(1): 15–18.
25. Ozcan R, Kuruoglu S, Dervisoglu S, et al. Ovary-sparing surgery for teratomas in children. Pediatr Surg Int 2013; 29(3): 233–237.
26. Bajčiová V. Riziko rozvoje germinálních nádorů u pacientů s gonadální dysgenézí. Onkologie pre prax, 2010; 5(3): 152–155.
27. Lee PA, Houk CHP, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. Pediatrics 2006; 118: 488–500.
28. Kaern J, Trope CG, Abeler VM, et al. A retrospective study of 370 borderline tumors of the ovary treated at the Norwegian Radium Hospital from 1970 to 1982. A review of clinicopathologic features and treatment modalities. Cancer 1993; 71(5): 1810–1820.
29. Tsai JY, Saigo PE, Brown C, et al. Diagnosis, pathology, staging, treatment, and outcome of epithelial ovarian neoplasia in patients age < 21 years. Cancer 2001; 91(11): 2065–2070.
30. Dembo AJ, Davy M, Stenving AE, et al. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 1990; 75(2): 263–273.
31. Bell J, Brady M, Lage J, et al. A randomized phase III trial of three versus six cycles of chemotherapy as adjuvant treatment in early stage ovarian epithelial carcinoma. A Gynecologic Oncology Group study. Proceedings of 34th Annual Meeting of The Society of Gynecologic Oncologists 2003: Abstract 1: 70.
32. van den Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in the advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med 1995; 332: 629–634.

Článek přijat redakcí: 27. 2. 2014

Článek přijat k publikaci: 14. 4. 2014

MUDr. Viera Bajčiová, CSc.

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno
Černopolní 9, 613 00 Brno
vbajciovafn@fnbrno.cz