

Chirurgická léčba zhoubných nádorů vaječníku

Munachiso Ndukwe¹, Ivan Práznovec¹, Martin Štěpán¹, Klára Kolářová¹, Denisa Pohanková², Jiří Špaček¹

¹Porodnická a gynekologická klinika, Lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Hradci Králové a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

²Klinika onkologie a radioterapie, Lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Hradci Králové a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Karcinom vaječníku je heterogenní onemocnění s celkově špatnou prognózou, jehož léčba by měla být nastavena s ohledem na kvalitu života a přežití pacientky. Základem správného nastavení léčebné strategie je kvalitní předoperační diagnostika a mezioborová spolupráce. V časném stadiu onemocnění představuje chirurgická léčba primárně léčebný a stagingový účel a v pokročilém stadiu onemocnění je chirurgická léčba primárně léčebnou modalitou se snahou dosáhnout optimální resekce. Chirurgická léčba by měla být koncentrována do onkogynekologických center se zkušenostmi s danou problematikou. U pacientek s pokročilým onemocněním je stále diskutováno provedení primární cytoredukční operace nebo intervalové cytoredukční operace, avšak stále platí, že cytoredukční chirurgická léčba je primární léčebná modalita, jejíž extenzi a radikalitu je vždy nutné zvážit individuálně.

Klíčová slova: karcinom vaječníku, stagingová operace, cytoredukční operace, fertilitu-šetrlicí operace.

Surgical management of ovarian cancer

Ovarian cancer is a heterogeneous group of diseases with an overall poor prognosis, whose treatment is necessary to manage well keeping in mind the quality of life and overall survival of the patient. Preoperative diagnosis and treatment in a multidisciplinary setting play an important role in setting the optimal treatment strategy. Surgical treatment in the early stages of ovarian cancer has a curative and staging purpose while in advanced stages it has primarily a goal of optimal resection of macroscopic tumors. Surgical treatment of ovarian cancer should be performed by experienced gynecological oncologists in centers with expertise. The discussion between primary cytoreductive surgery versus interval cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer remains very active and alive, however surgical treatment remains the gold standard of treatment in ovarian cancer, the extension and radicality of which needs to be always individualized.

Key words: ovarian cancer, staging surgery, cytoreductive surgery, fertility sparing surgery.

Úvod

Karcinom vaječníku představuje heterogenní skupinu onemocnění charakterizovanou histologickou, anatomicou a molekulární diverzitou. Světová zdravotnické organizace (WHO) klasifikuje zhoubné nádory vaječníku podle histopatologie do následujících skupin:

- 1) epitelální nádory (serózní karcinom, endometroidní karcinom, mucinózní karcinom, světlóbuněčný karcinom, Brennerův tumor, smíšený karcinom, nediferencovaný karcinom);
- 2) maligní nádory z buněk stromatu nebo/a zárodečných pruhů (granulózový nádor, Sertoliho-Leydigův nádor);

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

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

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(1):10-12
<https://doi.org/10.36290/xon.2024.002>
Článek přijat redakcí: 6. 12. 2023
Článek přijat k tisku: 2. 1. 2024

MUDr. Munachiso Ndukwe
munachiso.ndukwe@fnhk.cz

- 3) germinální nádory (dysgerminom, nezralý teratom, choriokarcinom, nádor ze žloutkového vaku);
- 4) metastatické nádory nejčastěji z karcinomu prsu, plic, endometria či tzv. Krukenbergův nádor z gastrointestinálního traktu (1).

Vznik karcinomu vaječníku je spojován s anatomickou heterogenitou onemocnění, kdy nejčastěji vzniká z epitelu vejcovodu, ale může se prezentovat i z ovariální tkáně nebo jako primární peritoneální nemoc (2). Epiteliální nádory vaječníku jsou rozděleny na typ I a typ II, kde typ I je spojen s příznivější prognózou a prekancerózní léze jsou popisovány jako u endometroidního, světlouněčného, mucinózního, dobře diferencovaného serózního a smíšeného karcinomu. Typ II je spojen s horší prognózou, kde prekancerózní léze nejsou přítomny a vznikají „de-novo“ z epitelu vejcovodu, vaječníku nebo peritonea, jako je u níže diferencovaného karcinomu, nediferencovaného karcinomu a karcinosarkomu (3). Molekulární diverzita je přítomna i mezi podobnými histologickými typy ovariálních karcinomů. Například u níže diferencovaného serózního karcinomu vaječníku je přítomná mutace TP53 u téměř všech pacientek na rozdíl od dobře diferencovaného serózního karcinomu, kde mutace TP53 není přítomna, ale je charakterizována aktivací MAPK signální dráhy u 80 % případů (4, 5). Somatické mutace BRCA 1 a 2 jsou přítomny u 3 % případů karcinomu vaječníku (6).

Karcinom vaječníku představuje onemocnění s nejhorší prognózou a nejvyšší mortalitou mezi gynekologickými maligními onemocněními. V roce 2021 byla incidence karcinomu vaječníku a vejcovodu v České republice 18,35 případů na 100 000 žen, mortalita dále činila 13,91 na 100 000 žen (7). Onemocnění může vzniknout v jakémkoli věku. U dospívajících žen se vyskytují nejčastěji germinální nádory na rozdíl od epitheliálních nádorů, které se vyskytují po 50. roce života (8). Ženy, které nikdy nerodily, mají dvakrát vyšší riziko vzniku karcinomu vaječníku a naopak protektivními faktory jsou: první těhotenství v mladém věku, předčasná menopauza a užívání antikoncepce (9). Dědičné rizikové faktory představují germinální mutace BRCA 1 a 2 genu a v menší míře Lynchův syndrom, dále je zvýšené riziko

vzniku karcinomu ovaria v souvislosti s mutací v genech RAD51, PALB2 a CHEK2 (10). V běžné populaci je riziko pro rozvoj karcinomu (lifetime risk) vaječníku kolem 1,5 % na rozdíl od 40–60 % u žen s germinální mutací BRCA 1 a 11–30 % u žen s germinální mutací BRCA 2 (6, 11). Přes veškeré pokroky v chirurgické a systémové léčbě karcinomu vaječníku je 5leté přežití 40 %.

Klinická prezentace a diagnostika

Efektivní screeningová metoda pro karcinom vaječníku neexistuje, a proto je až 70 % onemocnění karcinomu vaječníku diagnostikováno v pokročilém stadiu (12). Karcinom vaječníku se primárně prezentuje nejasnými příznaky, jako jsou nadýmání, nechutenství, bolesti břicha či dysurické potíže (13). Pokročilé (FIGO III–IV) stadium karcinomu vaječníku se často prezentuje ascitem, fluidothoraxem, obstrukcí močových cest a střev. Maligní nádory z buněk stromatu a/nebo zárodečných pruhů způsobují hormonální změny a mohou vést k virilizaci a abnormálnímu krvácení z dělohy, a proto jsou obvykle diagnostikovány v časném stadiu (FIGO I–II) (14).

Základní gynekologické vyšetření spočívá v odebrání anamnézy rizikových faktorů, poté následuje provedení vyšetření v zrcadlech, palpační vyšetření a transvaginální ultrazvukové vyšetření malé pánve. Odběr krve na stanovení hladin onkomarkerů je využíván jako komplementární diagnostická metoda i přes to, že jeho senzitivita a specifita jsou nízké. Nejčastěji je stanovení: CA-125 a HE-4 u epitheliálních nádorů, inhibin A/B u maligních nádorů z buněk stromatu a/nebo zárodečných pruhů, beta HCG u germinálních nádorů, CEA a CA 19-9 u mucinózních karcinomů, E2 u granulózových nádorů, AFP u nádorů ze žloutkového vaku. V případě podezření na zhoubné onemocnění je vhodné pacientku referovat do onkogynekologického centra. Základním zobrazovacím vyšetřením je expertní gynekologický ultrazvuk pomocí IOTA (International Ovarian Tumor Analysis) predikčního modelu, který je doplněn počítačovou tomografií (CT) v rámci předoperačního stagingu (15, 16). Dále je možné v indikovaných případech provést magnetickou rezonanci (MR) pánve nebo pozitronovou emisní tomografii (PET-CT) ke

zhodnocení resekability nádoru obzvláště při pokročilém stadiu či recidivě (17). U pacientek indikovaných k neoadjuvantní chemoterapii před intervalovou operací je dnes doporučeno provedení tru-cut biopsie pod ultrazvukovou kontrolou. Další alternativou může být i odběr ascitu a jeho cytologické vyšetření (18).

Chirurgická léčba

Chirurgická léčba u FIGO časného (I–II) stadia karcinomu vaječníku má stagingový a kurativní účel, u FIGO pokročilého (III–IV) stadia je účel primárně cytoredukční s dosažením makroskopicky nulového pooperačního rezidu (19). Jednou z nejdůležitějších částí léčby karcinomu vaječníku je nalezení odpovědi na otázky typu „kdy, kde, co a jak“ operovat, proto je při léčbě karcinomu vaječníku důležitý mezioborový přístup (onkogynekolog, klinický onkolog, radiolog, patolog, onkochirurg, paliatr a psycholog) (20).

Časné stadium (FIGO I–II)

Chirurgická léčba u časného stadia karcinomu vaječníku spočívá v odstranění vaječníků a vejcovodů s následným stagingovým výkonem v rozsahu: kompletní explorace dutiny břišní, laváž nebo odběr volné tekutiny z dutiny břišní, vícečetná biopsie peritoneálních povrchů (pánevní, parakolická, eventuálně bránice), systematická pánevní a paraaortální lymfadenektomie (až k odstupu renální žíly), omentektomie (minimálně infrakolická), appendektomie (u mucinózního karcinomu) a eventuálně hysterektomie (21).

Před zahájením rozsáhlého stagingového výkonu při podezření na karcinom vaječníku je doporučeno peroperační použití frozen section (22, 23). V případech, kdy byla provedena základní chirurgická léčba bez stagingového výkonu a postoperačně byl diagnostikován karcinom vaječníku, je doporučen další operační zákrok k dokončení stagingu (24). Provedení systematické pánevní a paraaortální lymfadenektomie vede k vyššímu přehodnocení stadia u 10–15 % případů, proto je stále doporučena i v rámci re-stagingu, může-li to mít vliv na adjuvantní léčbu (21, 25).

Otevřený chirurgický přístup (střední laparotomie) je primární metoda umožňující lepší exploraci dutiny břišní s nižším rizikem peroperační ruptury nádoru, která představu-

je změnu stadia onemocnění a rizika zhoršení prognózy u časného stadia karcinomu vaječnicku (26). Miniinvasivní přístup (laparoskopie, robotická chirurgie) je možnou alternativou u nově diagnostikovaných nádorů diskrétně přítomných na orgánech malé pánve, ale v nyní době představuje super-specializovaný chirurgický přístup vyžadující vysokou erudici pracoviště (27).

U mladších žen plánujících graviditu lze u vybraných histologických typů při časném stadiu zvážit fertilitu šetřící léčbu s podmínkou předchozího získání informovaného souhlasu (28). Fertilitu šetřící chirurgická léčba zahrnuje jednostrannou adnexektomii postižených adnex s podmínkou kompletního chirurgického stagingu se zachováním dělohy a bez nutnosti biopsie druhého vaječnicku, pokud není nález makroskopicky suspektní (29). U pacientek s dobře diferencovaným (low-grade) epiteliálním karcinomem vaječnicku lze připustit fertilitu šetřící léčbu u FIGO IA až IC1 (30). U pacientek s níže diferencovaným (high-grade) epiteliálním karcinomem vaječnicku lze v rámci fertility šetřící léčby provést oboustrannou adnexektomii s ponecháním dělohy s možností otěhotnění darovanými vajíčky (31). Fertilitu šetřící léčba s kombinací chemoterapie a chirurgické léčby hraje významnou roli u pacientek s ne-epiteliálním karcinomem vaječnicku vzhledem k jejich mladému věku a celkově dobré prognóze i v případě II. stadia díky výborné reakci na chemoterapii (31).

Pokročilé stadium (FIGO III–IV)

Primární chirurgická léčba u pokročilého stadia karcinomu vaječnicku má cytoredukční účel se snahou odstranit veškeré makroskopicky nádorově postižené orgány (optimální resekce), jelikož pooperační reziduum je jeden

z nejdůležitějších prognostických faktorů (25). Nejčastěji se jedná o odstranění vaječníků, vejcovodů, omenta, peritoneálních povrchů, dělohy, rektosigmatu, slepého střeva, postižených uzlin, sleziny a eventuálně části jater.

V případech, kde není předpoklad dosažení nulového (více než 1 cm) pooperačního rezidua – suboptimální resekce, je podání neoadjuvantní chemoterapie před provedením intervalové cytoredukční operace považováno za vhodnou alternativu (32). Diagnostická laparoskopie je doporučena v případech, kde není jasná volba mezi primární cytoredukční operací a intervalovou cytoredukční operací a slouží ke zhodnocení peroperačního nálezu v dutině břišní. Laparoskopický peroperační nález je využívání pomocí různých skórovacích systému (například Faggotti skóre) k predikci dosažení nulového pooperačního rezidua před definitivním rozhodnutím, zda-li provést primární chirurgickou léčbu nebo zahájit neoadjuvantní chemoterapii (33).

Použití hypertermické intraperitoneální chemoterapie (HIPEC) po úspěšné cytoredukční operaci je bezpečnou, ale kontroverzní metodou. Použití HIPEC po neoadjuvantní chemoterapii při intervalové operaci signifikantně prodlužuje celkové přežití, tzv. overall survival a přežití bez nemoci, tzv. disease free survival (34).

Recidivující karcinom vaječnicku

Sekundární chirurgická léčba je indikována u pacientek po předchozí cytoredukční operaci s nově zjištěnou recidivou onemocnění, která je limitována a u které lze dosáhnout nulového pooperačního rezidua. Další podmínkou je senzitivita tohoto onemocnění k léčbě platinovými deriváty, což znamená, že k recidivě onemocnění dojde nejdříve za

6 měsíců po posledním podání platiny (35). Sekundární chirurgická léčba většinou spočívá v resekci negynekologických orgánů (slezina, játra nebo střevní kličky).

Přetlaková nitrobrší aerosolová chemoterapie, tzv. pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) je laparoskopická aplikace chemoterapie ve formě spreje. Použití PIPAC je primárně v rámci paliativní léčby s cílem redukovat nádorovou nálož a příznaky s ní spojené v případě, kdy chirurgické odstranění zhoubných nádorů není možné (36).

Ileus (neprůchodnost střevních kliček) je akutní stav, který se vyskytuje u 35–51 % pacientek s recidivou karcinomu vaječnicku. Vzniká nejčastěji z obstrukční příčiny z peritoneální karcinomatózy a nádorové hmoty, méně často může vzniknout z cévní příčiny, z tepenné embolie či žilní trombózy. Chirurgická léčba (trvalá stomie) má v takové situaci pouze paliativní záměr a je proto kontroverzní. Její krátkodobý benefit se zdá zřetelný, avšak je spojen s vysokou morbiditou a mortalitou (37). Paliativní chirurgická léčba má stále svoje místo u vybraných pacientek ve spolupráci s paliativním a podpůrným týmem po předchozím důsledném informování pacientky týkajícím se benefitů a rizik spojených s touto léčbou (38).

Závěr

Chirurgická léčba zůstává zlatým standardem při léčbě karcinomu vaječnicku, kdy představuje významnou roli v rámci stagingu a léčby onemocnění. Správné nastavení strategie chirurgické léčby u karcinomu vaječnicku má vliv na dlouhodobé přežití pacientky a kvalitu života, a proto by léčebná strategie měla vzniknout na základě vzájemné spolupráce mezioborového týmu se snahou o individualizaci léčby se snahou o individualizaci léčby.

LITERATURA

- McCluggage WG, Singh N, Gilks CB. Key changes to the World Health Organization (WHO) classification of female genital tumours introduced in the 5th edition (2020). *Histopathology*. 2022;80:762-778.
- Erickson BK, Conner MG, Landen CN. The role of the fallopian tube in the origin of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209:409-414.
- Kurman RJ, Shih I-M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis. *Am J Pathol*. 2016;186:733-747.
- Bell D, Berchuck A, Birrer M, et al. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011;474:609-615.
- Kaldawy A, Segev Y, Lavie O, et al. Low-grade serous ovarian cancer: A review. *Gynecol Oncol*. 2016;143:433-438.
- Moschetta M, George A, Kaye SB, et al. BRCA somatic muta-

- tions and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2016;27:1449-1455.
- Ladislav D, Jan M, Miroslav K, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Available from: <https://portal.med.muni.cz/clanek-583-epidemiologie-zhoubnych-nadoru-v-ceske-republice.html>.
- Lockley M, Stoneham SJ, Olson TA. Ovarian cancer in adolescents and young adults. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66:e27512.
- Schindler AE. Benefits and risks of ovarian function and reproduction for cancer development and prevention. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27:1043-1047.
- Pietragalla A, Arcieri M, Marchetti C, et al. Ovarian cancer predisposition beyond BRCA1 and BRCA2 genes. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30:1803-1810.
- Eccles DM, Balmaña J, Clune J, et al. Selecting Patients with Ovarian Cancer for Germline BRCA Mutation Testing: Findings from Guidelines and a Systematic Literature Review. *Adv Ther*. 2016;33:129-150.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer J Clin*. 2020;70:7-30.
- Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index. *Cancer*. 2007;109:221-227.
- Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, et al. Management of Ovarian Stromal Cell Tumors. *J Clin Oncol*. 2007;25:2944-2951.

**Další literatura u autora
a na www.onkologiecs.cz**