

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně

Gynekologicko-porodnická klinika Lékařské fakulty Masarykovy
univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Habilitační práce

**Význam ultrazvuku a nových biomarkerů v primární diagnostice, stagingu,
diagnostice pooperačních komplikací a dispenzarizaci v onkogynekologii
(Soubor komentovaných prací)**

MUDr. Vít Weinberger, Ph.D.

BRNO 2018

Poděkování

Mé poděkování patří přednostovi kliniky, prof. MUDr. Pavlovi Ventrubovi, DrSc., MBA, a doc. MUDr. Igorovi Crhovi, CSc., za dlouhodobou podporu mého odborného rozvoje v rámci Gynekologicko-porodnické kliniky FN Brno. Dále upřímně děkuji doc. MUDr. Michalovi Zikánovi, Ph.D., a prof. MUDr. Davidovi Cibulovi, CSc., za inspirativní spolupráci na mnoha projektech v rámci onkogynekologie. V neposlední řadě bych chtěl poděkovat svojí manželce, MUDr. Barboře Weinbergerové, za léta trvající neochvějnou podporu a pochopení, které mi byly nápomocné k dosažení mých profesních úspěchů.

.....
MUDr. Vít Weinberger, Ph.D.

Obsah

1. Cíle habilitační práce	5
2. Úvod	6
3. Ultrazvuk jako zobrazovací metoda první volby v diagnostice, stagingu a dispensarizaci v onkogynekologii.....	9
3.1. Ultrazvuk ve stagingu děložního hrdla – národní doporučený postup	10
3.1.1. Weinberger, V., Dvořák, M., Haaková, L., et al. Ultrazvukový staging karcinomu děložního hrdla – Návrh standardního postupu. (2014) <i>Česka Gynekologie</i> , 79 (6), pp. 447- 455.....	12
3.2. Role ultrazvuku v diagnostice karcinomu ovaria a v rozlišení mezi benigním a maligním tumorem ovaria.....	22
3.2.1. Weinberger, V., Kadlecová, J., Minář, L., et al. Struma ovarii – ultrasound features of a rare tumor mimicking ovarian cancer. <i>Medical Ultrasonography</i> (2018); 0(0). http://dx.doi.org/10.11152/mu-1526	24
3.2.2. Weinberger, V., Minář, L., Felsing, M. et al. Brenner tumor of the ovary - ultrasound features and clinical management of rare ovarian tumor mimicking ovarian cancer, <i>Ginekologia Polska</i> (2018), 89 (7), pp 357-363, DOI: 10.5603/GP.a2018.0061	32
3.3. Ultrazvuk jako přesná zobrazovací metoda k předoperačnímu plánování rozsahu chirurgického výkonu u pacientek s pokročilým karcinomem ovaria.....	40
3.3.1. Weinberger, V., Fischerova, D., Semeradova, I., et al. Prospective Evaluation of Ultrasound Accuracy in the Detection of Pelvic Carcinomatosis in Patients with Ovarian Cancer. (2016) <i>Ultrasound in Medicine and Biology</i> , 42 (9), pp. 2196-2202.....	42
3.4. Ultrazvuk jako nezbytná součást gynekologické péče a poradenství u pacientek s karcinomem prsu či zvýšeným rizikem jeho vzniku	50
3.4.1. Weinberger V., Zikán, M. Karcinom prsu – specifika gynekologické péče a poradenství. <i>Klin Onkol.</i> 2016 Fall;29 Suppl 3:S7-15.	52
4. Specifické komplikace operační léčby v onkogynekologii – lymfocysta, lymfedém a lymfatický ascites.....	62
4.1. Lymfocysta – její prevalence a management u gynekologických malignit.....	62
4.1.1. Weinberger, V., Cibula, D., Zikan, M. Lymphocele: Prevalence and management in gynecological malignancies. (2014) <i>Expert Review of Anticancer Therapy</i> , 14 (3), pp. 307- 317.....	64
4.2. Faktory ovlivňující incidenci asymptomatických a symptomatických lymfocyst po systematické pánevní a/nebo paraaortální lymfadenektomii.....	76
4.3. Incidence a terapie lymfocyst po provedené lymfadenektomii v Onkogynekologickém centru FN Brno a LF MU	77
4.3.1. Felsingrová, Z., Minář, L., Weinberger, V. Incidence a terapie lymfocyst po provedené systematické pánevní a paraaortální lymfadenektomii – Vlastní soubor. (2014) <i>Česka Gynekologie</i> , 79 (5), pp. 388-392.....	79

4.4.	Možnosti redukce pooperační lymforey za účelem snížení incidence lymfocyst, lymfedému a lymfatického ascitu.....	85
4.4.1.	Weinberger, V., Minář, L., Felsing, M., et al. Vliv pooperačního podání oktreotidu na redukci lymforey a následně vzniku lymfocyst, lymfedému a lymfatického ascitu po lymfadenektomii u gynekologických malignit. (2017) <i>Česka Gynekologie</i> , 82 (2), pp. 92-99.....	87
5.	Nové biomarkery, jejich prognostický význam a využití v diagnostice a dispenzarizaci gynekologických malignit	96
5.1.	Nové biomarkery karcinomu ovaria v diagnostice a dispenzarizaci	98
5.1.1.	Weinberger, V., Bednarikova, M., Cibula, D., et.al. Serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC)–clinical impact and management (2016) <i>Expert Review of Anticancer Therapy</i> , 16 (12), pp. 1311-1321.....	100
5.2.	Změny FIGO stagingu karcinomu tuby, ovaria a peritonea vyvolané nálezem STIC..	112
5.2.1.	Šišovská, I., Minář, L., Felsing, M., Anton, M., Bednaříková, M., Hausnerová, J., Jandáková, E., Weinberger, V. Novinky ve FIGO stagingu karcinomu ovaria, tuby a peritonea. (2017) <i>Česka gynekologie</i> , 82 (3), pp. 230-236.....	113
5.3.	Nové diagnostické a prognostické biomarkery karcinomu dělohy.....	121
5.3.1.	Van Der Putten, L.J.M., Visser, N.C.M., Van De Vijver, K., Santacana, M., Bronsert, P., Bulten, J., Hirschfeld, M., Colas, E., Gil-Moreno, A., Garcia, A., Mancebo, G., Alameda, F., Trovik, J., Kopperud, R.K., Huvila, J., Schrauwen, S., Koskas, M., Walker, F., Weinberger, V., Minar, L., Jandakova, E., Snijders, M.P.L.M., Van Den Berg-Van Erp, S., Matias-Guiu, X., Salvesen, H.B., Amant, F., Massuger, L.F.A.G., Pijnenborg, J.M.A. LICAM expression in endometrial carcinomas: An ENITEC collaboration study (2016) <i>British Journal of Cancer</i> , 115 (6), pp. 716-724.	124
5.4.	Význam předoperační znalosti biomarkeru HE4 a ultrazvuku v rozhodování o způsobu chirurgické léčby pacientek s časným karcinomem děložního těla.....	134
5.4.1.	Presl, J., Ovesna, P., Novotny, Z., Vlasak, P., Bouda, J., Kostun, J., Topolcan, O., Kucera, R., Bednarikova, M., Weinberger, V. Importance of preoperative knowledge of the biomarker HE4 in early-stage endometrial cancer regarding surgical management (2017) <i>Anticancer Research</i> , 37 (5), pp. 2697-2702.	135
6.	Závěry	142
7.	Souhrn	144
8.	Summary	146
9.	Práce autora zařazené do textu	148
10.	Literatura.....	150

1. Cíle habilitační práce

Habilitační práce představuje komentovaný soubor vybraných publikací. Je řazena do tří tematicky souvisejících kapitol, které dohromady tvoří celek – výsledek dlouhodobé vědecko-výzkumné činnosti autora.

1. Prvním cílem práce je zkoumání nezastupitelné role ultrazvuku v primární diagnostice, určení rozsahu onemocnění, v diferenciální diagnostice, v detekci pooperačních komplikací a dispenzarizaci v onkogynekologii. Rozsáhlé využití ultrazvuku v těchto indikacích v onkogynekologii dokumentuje první kapitola **„Ultrazvuk jako zobrazovací metoda první volby v diagnostice, stagingu a dispenzarizaci v onkogynekologii“**.
2. V rámci zkoumání specifických pooperačních komplikací v onkogynekologii se autor dlouhodobě věnuje problematice vzniku lymfocyst, lymfedému a lymfatického ascitu po systematicky provedené pánevní a/nebo paraaortální lymfadenektomii. Těmto cílům se věnuje kapitola **“Specifické komplikace operační léčby v onkogynekologii – lymfocysta, lymfedém a lymfatický ascites”**.
3. Závěrečná kapitola habilitační práce **„Nové biomarkery, jejich prognostický význam a využití v diagnostice a dispenzarizaci gynekologických malignit“** pojednává o nových směrech a trendech vývoje sérových, tkáňových a imunohistochemických markerů u karcinomu tuby, peritonea, ovaria a dělohy. Výzkum autora na poli těchto markerů je veden snahou o určení jejich samotné či vzájemné přidané hodnoty v diagnostice, stanovení prognózy a v dispenzarizaci onkogynekologických pacientek. Podrobně je popsána nebo diskutována zásadní změna klinické praxe, kterou vyvolal objev serózního intraepiteliálního karcinomu vejcovodu (STIC), jakožto společné prekancerózy velké části high-grade serózního karcinomu tuby, ovaria a peritonea (HGSC).

1. Úvod

Onkogynekologie je subspecializace oboru gynekologie a porodnictví, která se zabývá zhoubnými nádory ženských orgánů. V našem onkogynekologickém centru komplexně řešíme nádory vulvy, pochvy, děložního hrdla, těla, zhoubné nádory vaječníků, vejcovodů a peritonea. Do problematiky onkogynekologie v našem centru spadá i péče o pacientky s karcinomem prsu. Komplexní přístup spočívá v diagnostice, stagingu, léčbě, a následné dispenzarizaci onkogynekologických pacientek. Nejčastějším nádorem žen v ČR, dle nejnovější publikované statistiky z roku 2015, je karcinom prsu s incidencí 132 případů/100 000 žen za rok. Nepočítáme-li zhoubné nádory kůže, zhoubný nádor děložního těla je po karcinomu prsu, plic a kolorektálním karcinomu čtvrtým nejčastějším zhoubným nádorem žen s incidencí 37 případů/100 000 žen za rok. Zhoubný nádor vaječníku, vejcovodu a peritonea zaujímá 5. místo s incidencí 19 a následuje karcinom děložního hrdla s incidencí 16 pacientek na 100 000 žen/rok. Naopak mezi vzácné nádory v populaci patří karcinom vulvy se čtyřmi a pochvy s jedním případem na 100 000 žen za rok [1].

Lékařská ultrasonografie je neinvazivní, cenově dostupnou a široce rozšířenou zobrazovací metodou v oboru gynekologie a porodnictví. Je spojena s minimálním rizikem a mírou nepohodlí pro pacientku. Oblast ultrazvukové diagnostiky v onkogynekologii se v posledních několika letech velmi dynamicky rozvíjí. Řada prací dokládá její zásadní význam ve stagingu, diferenciální diagnostice a dispenzarizaci v onkogynekologii. Pomocí ultrazvuku lze vyhodnotit důležité prognostické parametry a tím individualizovat onkologickou léčbu.

Stále však máme k dispozici málo publikovaných dat týkajících se přesnosti této zobrazovací metody v hodnocení jednotlivých parametrů stagingu a jejího využití v diagnostice operačních komplikací v onkogynekologii. Přesnost ultrazvukové diagnostiky závisí na zkušenosti

vyšetřujícího lékaře, kvalitě přístroje a v neposlední řadě i na tkáňových vlastnostech zkoumané oblasti. V případě, že vyšetření provádí erudovaný lékař v oblasti ultrazvukové diagnostiky v onkogynekologii, má metoda zcela zásadní roli v primární diagnostice gynekologických tumorů, v posouzení rozsahu postižení pánve (lokální rozsah onemocnění), dutiny břišní (vzdálené postižení) a retroperitonea, ve vyhodnocení účinku léčby a v dispenzarizaci pacientek po ukončené onkologické léčbě. Ultrazvuk umožňuje mimo jiné i cílenou biopsii pokročilých nádorů nebo metastatických lézí a získání vzorku tkáně pro histologické vyšetření [2].

I když dochází v posledních letech k výraznému zkvalitnění a zlepšení softwarové i hardwarové technologie jak ultrazvukových přístrojů, tak sond, stále existují v některých případech limity a omezení v kvalitě zobrazení (například hodnocení retroperitonea u obézních pacientek; posouzení jaterního parenchymu v přítomnosti objemného ascitu; adhezivní proces střevních kliček vyvolávající silný akustický stín ve sledované oblasti). V takové situaci či při jiných pochybnostech o rozsahu onemocnění je nutné racionálně využívat doplňkových zobrazovacích metod a co nejpřesněji předoperačně zhodnotit staging dle TNM klasifikace (T = tumor, N = spádové lymfatické uzliny, M = metastázy), respektive dle klasifikace FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics). Při přetrvávajících pochybnostech doplňujeme před finálním rozhodnutím o způsobu onkologické léčby diagnostickou laparoskopii.

Stejně jako ultrasonografie, která zaznamenává recentně velký rozvoj a představuje tak snahu o její širší implementaci do konceptu individualizovaného medicinského přístupu k onkologicky nemocným pacientkám, tak i biomarkery jsou v onkogynekologii velmi atraktivním objektem výzkumu v diagnostice, stanovení prognózy a predikce gynekologických malignit. Hlavní roli hrají v dispenzarizaci pacientek po ukončené léčbě karcinomu ovaria. Za biomarker lze v podstatě považovat jakýkoliv znak či vlastnost, kterou lze objektivně změřit a použít jako indikátor jak fyziologických, tak i patologických procesů. K jeho měření lze použít metody

fyzikální, chemické, biologické, genetické, zobrazovací nebo jejich kombinace [3]. Tato definice dává v medicíně pojmu biomarker velmi široké uplatnění, na druhou stranu přináší problémy s jejich klasifikací.

Obecně lze biomarkery dělit na základě jejich charakteru, původu nebo funkce (uplatnění). V klinické praxi se nejčastěji používá klasifikace biomarkerů na základě jejich funkce. Z tohoto pohledu rozlišujeme ve vztahu k pacientce a jejímu onemocnění biomarkery rizika, diagnostické, prognostické a prediktivní. Charakteristika nádorového biomarkeru je velmi obtížná, jedná se o heterogenní skupinu měřitelných znaků, kterými lze spolehlivě odlišit nádorovou buňku od nenádorové. Pro zlepšení senzitivity a specificity biomarkerů pro včasnou detekci zhoubných nádorů jsou zkoumány jejich různé kombinace.

2. Ultrazvuk jako zobrazovací metoda první volby v diagnostice, stagingu a dispenzarizaci v onkogynekologii

Ultrazvuk pánve a dutiny břišní je obligatorní zobrazovací metodou v diagnostice, stagingu a dispenzarizaci v onkogynekologii. Expertnímu onkogynekologickému ultrazvuku se autor cíleně věnuje od roku 2009, je členem výboru Sekce ultrazvukové diagnostiky a výboru Onkogynekologické sekce České gynekologické a porodnické společnosti ČLS JEP. Autor aktivně přednáší na národních i mezinárodních konferencích, je organizátorem řady workshopů. Podílel se jako hlavní autor či spoluautor na tvorbě národních doporučených postupů ultrazvukového vyšetření při nálezů karcinomu děložního hrdla a děložního těla. Obě práce byly publikované v časopise Česká Gynekologie v roce 2014. Ve své přednáškové činnosti se dlouhodobě věnuje problematice adnexálních tumorů, je nositelem mezinárodního certifikátu IOTA (International Ovarian Tumour Analysis) pro pokročilou diagnostiku adnexálních patologií (certifikace 18.4.2015 a 10.2.2017 v belgickém Leuven).

IOTA byla založena v roce 1999 profesory Dirkem Timmermanem, Lil Valentin a Tomem Bournem. Cílem této skupiny bylo vyvinout standardizovanou ultrazvukovou terminologii popisující adnexální tumory. Terminologie byla publikována skupinou IOTA v roce 2000 a stala se základním kamenem ultrazvukového popisu adnexálních lézí, je celosvětově platná a odbornou veřejností široce akceptovaná a užívaná [4]. Autor ve svých publikovaných pracích a studiích standardně používá tuto terminologii a mnohokrát se na ni odvolává a srovnává. Terminologie je zásadním pilířem pro jednotný mezinárodní popis adnexálních patologií a odrazovým můstkem pro hledání dalších specifických ultrazvukových rysů a charakteristik adnexálních tumorů.

Tato kapitola habilitační práce je rozdělena do čtyř podkapitol, ve kterých se autor snaží definovat roli ultrazvuku z pohledu stagingu, diagnostiky i dispenzarizace v onkogynekologii. V podkapitole 3.1. je popsána metodika správného užití ultrazvuku ve stagingu karcinomu hrdla, kterou autor publikoval formou návrhu národního doporučeného postupu. Dále se autor zaměřuje na užití ultrazvuku v diferenciální diagnostice adnexálních patologií, na jeho zásadní roli v předoperačním rozdělení tumorů na suspektní z malignity a ostatní – viz podkapitola 3.2. Autor se zabývá podrobněji dvěma tumory (struma ovaria a Brennerův tumor), které jsou předoperačně velmi obtížně odlišitelné od karcinomu ovaria. Snaží se určit jejich typické ultrazvukové znaky, které by mohly napomoci ve správném odlišení od jinak předpokládaného ovariálního karcinomu. V podkapitole 3.3. ukazuje autor na nezastupitelnou roli ultrazvuku v předoperačním stanovení rozsahu postižení peritoneálních povrchů pánve u pacientek s lokálně pokročilým karcinomem ovaria. Poslední podkapitola 3.4. je věnovaná komplexnímu gynekologickému poradenství ženám s karcinomem prsu a těm, které jsou ve vysokém riziku jeho vzniku. I pro tyto pacientky je ultrazvuk v rukou zkušeného gynekologa – sonografisty zásadní z pohledu správné dispenzarizace a léčby karcinomu prsu.

3.1. Ultrazvuk ve stagingu děložního hrdla – národní doporučený postup

Karcinom děložního hrdla je čtvrtou nejčastější gynekologickou malignitou a šestým nejčastějším zhoubným nádorem žen v České republice. První vrchol incidence karcinomu děložního hrdla je ve třetí a čtvrté dekádě, druhý v šesté a sedmé dekádě. Pacientky jsou často diagnostikovány v pokročilém stádiu onemocnění. Karcinom děložního hrdla se ve 45 % případů vyskytuje u pacientek ve fertilním věku, z toho u 14 % před 35. rokem života [1]. Jelikož významnou část této skupiny představují ženy plánující těhotenství, je na místě zvažovat a případně volit fertilitu

šetřící chirurgické postupy s pomocí adekvátního předoperačního stagingu s použitím právě ultrazvuku. Přesné předoperační zjištění rozsahu onemocnění u karcinomu děložního hrdla je zásadní pro naplánování optimální léčebné strategie – primární radikální hysterektomie, neoadjuvantní chemoterapie s následnou radikální onkogynekologickou operací, primární radioterapie nebo paliativní chemoterapie. Přesná znalost velikosti nádoru a uložení tumoru v hrdle dělohy umožňuje onkogynekologovi individualizovat chirurgickou léčbu, přizpůsobit radikalitu chirurgického výkonu dané pacientce, a tím při zachování onkologické bezpečnosti minimalizovat pooperační morbiditu. Více je uvedeno v příloze 3.1.1., kde autor popisuje doporučený postup ultrazvukového vyšetření ve stagingu karcinomu děložního hrdla. Kromě národního doporučeného postupu ultrazvukového vyšetření hrdla dělohy se autor spolupodílel na tvorbě národního doporučeného postupu ultrazvukového vyšetření při stagingu karcinomu děložního těla, který byl publikován jako „**Ultrazvukový staging karcinomu endometria – doporučená metodika vyšetření. (2014) Česka Gynekologie, 79 (6), pp. 466-476**“.

3.1.1. Weinberger, V., Dvořák, M., Haaková, L., et al. Ultrazvukový staging karcinomu děložního hrdla – Návrh standardního postupu. (2014) *Česka Gynekologie*, 79 (6), pp. 447-455.

Ultrazvukový staging karcinomu děložního hrdla – návrh standardního postupu

Ultrasonic staging cervical cancer – a proposal for the standard procedure

Weinberger V.¹, Dvořák M.², Haaková L.³, Hašík L.³, Herboltová P.⁴, Chaloupková B.⁵, Kožnarová J.⁶, Kubešová B.⁷, Lukáčová I.⁸, Marek R.⁹, Neumannová H.², Peschout R.⁴, Příbyl V.⁸, Sedláková I.¹⁰, Smažinka M.¹¹, Svobodová P.⁷, Vančo M.¹², Vlasák P.¹¹, Fischerová D.¹³, Zikán M.¹³

¹Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN, Brno, přednosta prof. MUDr. P. Ventruba, DrSc., MBA

²Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha, přednosta prof. MUDr. M. Halaška, DrSc.

³Ústav pro péči o matku a dítě, Praha, ředitel doc. MUDr. J. Feyereisl, CSc.

⁴Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnické oddělení Nemocnice, Jihlava, primář prof. MUDr. A. Roztočil, CSc.

⁵Onkogynekologické centrum, Porodnicko-gynekologické oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín, primář MUDr. Z. Adamík, Ph.D.

⁶Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnické odd. Nemocnice České Budějovice a. s., primář MUDr. P. Sák, Ph.D.

⁷Gynekologicko-porodnická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha, přednosta doc. MUDr. E. Kučera, CSc.

⁸Onkogynekologické centrum, Porodnicko-gynekologická klinika FN, Ostrava, přednosta doc. MUDr. V. Unzeitig, CSc.

⁹Onkogynekologické centrum, Porodnicko-gynekologická klinika LF UP a FN, Olomouc, přednosta prof. MUDr. R. Pilka, Ph.D.

¹⁰Porodnická a gynekologická klinika LF a FN, Hradec Králové, přednosta doc. MUDr. J. Špaček, Ph.D., IFEPAG.

¹¹Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika LF UK a FN, Plzeň, přednosta doc. MUDr. Z. Novotný, CSc.

¹²Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnické odd., Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem, přednosta doc. MUDr. T. Binder, CSc.

¹³Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha, přednosta prof. MUDr. A. Martan, DrSc.

ABSTRACT

Objective: To develop guidelines for the ultrasound examination of cervical cancer, including a unified ultrasound terminology.

Subject: Original paper.

Setting: Gynecological Oncology Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Masaryk University and General Faculty Hospital Brno, and Gynecological Oncology Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Charles University in Prague – First Faculty of Medicine and General Faculty Hospital Prague.

Subject and method: The standard diagnostic algorithm for examination of cervical cancer in oncogynecology centers in the Czech Republic is based on published studies, own experience (Oncogynecological

Center, Department of Gynecology and Obstetrics, 1st Medical Faculty, Charles University) and the experiences of a group of ultrasonographers involved in the grant project IGA MZ ČR NT13070 focused on the implementation of an oncogynecological ultrasound into clinical practice. Standard ultrasound examination includes two-dimensional real-time ultrasound examination (sagittal and transverse views). Transrectal or transvaginal ultrasound examination is combined with transabdominal ultrasound. Prerequisites are quality ultrasound equipment, a high frequency microconvex linear probe and abdominal convex and linear probe. The examination is performed by an experienced sonographer (level 2 or 3 according to the recommendations of the Ultrasound division of the Czech Society of Obstetrics and Gynecology

and the Czech Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology). Intravenous administration of contrast material or three-dimensional ultrasound examination do not influence accuracy of the examination and is not a prerequisite.

Conclusion: Based on the consensus of experienced sonographers and a review of the literature, guidelines were created for ultrasound staging of cervical cancer.

KEYWORDS

ultrasound, cervical cancer, staging

SOUHRN

Cíl studie: Cílem práce bylo vytvořit doporučený postup k ultrazvukovému vyšetření zhoubného nádoru děložního hrdla, včetně jednotné ultrazvukové terminologie.

Typ studie: Původní práce.

Název a sídlo pracoviště: Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno a Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha.

Předmět a metoda studie: Standardní vyšetřovací algoritmus pro vyšetření zhoubného nádoru děložního hrdla v onkogynekologických centrech v České republice vychází z publikovaných prací, vlastních zkušeností pracoviště (Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN) a zkušeností skupiny sonografistů, kteří se podílejí na řešení grantového projektu IGA MZ ČR NT13070 zaměřeného na implementaci onkogynekologického ultrazvuku do klinické praxe. Standardní ultrazvukové

vyšetření zahrnuje real-time ultrazvukové vyšetření v dvourozměrném obraze (sagitální a transverzální). Transrektální nebo transvaginální ultrazvukové vyšetření je kombinované s transabdominálním ultrazvukem. Podmínkou je kvalitní ultrazvukový přístroj, vysokofrekvenční mikrokonvexní lineární sonda a abdominální konvexní a lineární sonda. Vyšetření je provedeno zkušeným sonografistou (stupeň 2 nebo 3 podle doporučení sekce ultrazvukové diagnostiky ČGPS a České ultrazvukové společnosti v porodnictví a gynekologii). Intravenózní podání kontrastní látky ani třídímní ultrazvuk neovlivní přesnost vyšetření a není podmínkou vyšetření.

Závěr: Na základě konsenzu zkušených sonografistů a přehledu literatury byl vytvořen doporučený postup pro ultrazvukový staging zhoubného nádoru děložního hrdla.

KLÍČOVÁ SLOVA

ultrazvuk, karcinom děložního hrdla, staging

Čes. Gynek., 2014, 79, č. 6, s. 447–455

ÚVOD

Karcinom děložního hrdla je třetí nejčastější gynekologickou malignitou a šestým nejčastějším zhoubným nádorem žen v České republice [6]. První vrchol incidence karcinomu děložního hrdla je ve třetí a čtvrté dekádě, druhý v šesté a sedmé dekádě. Často jsou pacientky diagnostikovány v pokročilém stadiu onemocnění. Karcinom děložního hrdla je diagnostikován ve fertlím věku u 44,7 % pacientek, z toho u 13,6 % před 35. rokem života. V této skupině žen je mnoho těch, které ještě nemají splněné svoje reprodukční plány a plánují těhotenství.

Přesné předoperační zjištění rozsahu onemocnění u karcinomu děložního hrdla je zásadní pro naplánování optimální léčebné strategie – primární radikální hysterektomie, neoadjuvantní chemoterapie s následnou radikální onkogynekologickou operací, primární radioterapie nebo paliativní chemoterapie. U žen plánujících graviditu nám navíc adekvátní předoperační staging umožní

zvažovat a případně zvolit v indikovaných případech fertilitu šetřící chirurgický postup. Přesná znalost velikosti nádoru a uložení tumoru v hrdle dělohy umožňuje onkogynekologovi individualizovat chirurgickou léčbu, přizpůsobit radikalitu chirurgického výkonu dané pacientce, a tím při zachování onkologické bezpečnosti minimalizovat pooperační morbiditu.

Stávající doporučení FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) pro stanovení klinického stagingu je nadále založeno na fyzikálním vyšetření pacientky v celkové anestezii provedené zkušeným onkogynekologem [2, 17]. V porovnání s chirurgickým a patologickým stagingem je přesnost klinického vyšetření, které doporučuje FIGO, velmi omezená. Ve stadiu IB podle FIGO je skutečný rozsah onemocnění podhodnocen v 17–32 %, a ve vyšších stadiích až v 67 % případů [5, 12]. Nadhodnocen je až ve 2 ze 3 případů v pokročilém stadiu onemocnění [5, 12]. Hlavním nedostatkem klinického vyšetření je neschopnost

přesně určit velikost nádoru, postižení parametrií, pánevní stěny a infiltrovaných lymfatických uzlin [1]. Všechny popsané struktury hrají zásadní roli ve stanovení prognózy pacientky [14].

V poslední revizi FIGO klasifikace karcinomu hrdla dělohy z roku 2009 je přidáno doporučení využít některé zobrazovací metody k určení rozsahu nádoru a k zhodnocení prognostických faktorů, jako jsou velikost tumoru, invaze do parametrií, prorůstání k pánevní stěně, infiltrace spádových i vzdálených lymfatických uzlin a postižení vzdálených orgánů [13]. Obecně akceptovanou metodou k hodnocení lokálního rozsahu onemocnění je magnetická rezonance (MRI – magnetic resonance imaging). Počítačová tomografie (CT – computed tomography) neprokázala vzhledem k nízkému kontrastu s okolními měkkými tkáněmi dostatečnou senzitivitu a specifitu při hodnocení invaze nádoru do parametrií a při hodnocení celkové velikosti nádoru. Může se však uplatnit především v hodnocení uzlinových a vzdálených metastáz. V posledních letech je věnována zvýšená pozornost onkogynekologickému ultrazvukovému vyšetření v předoperačním stagingu karcinomu děložního hrdla. Ultrazvuk je ve srovnání s MRI rychlejší, levnější, dostupnější a nevyžaduje žádnou přípravu pacienta. Prospektivní studie prokázaly, že přesnost transrektálního či transvaginálního ultrazvukového vyšetření je srovnatelná s MRI [8, 9, 19].

Návrh protokolu standardního stagingového vyšetření pacientky s verifikovaným karcinomem děložního hrdla obsahuje tab. 1. Popis metodiky zobrazení jednotlivých kategorií je v textu článku.

METODIKA ULTRAZVUKOVÉHO STAGINGU

Podmínkou vyšetření je kvalitní přístrojové vybavení a zkušený vyšetřující. Standardní ultrazvukové vyšetření zahrnuje ultrazvukové vyšetření v reálném čase, v dvourozměrném obraze. Transrektální nebo transvaginální ultrazvukové vyšetření je kombinované s transabdominálním ultrazvukem. Podmínkou je ultrazvukový přístroj

vyšší třídy, vysokofrekvenční intrakavitální sonda, abdominální konvexní a lineární sonda. Vyšetření je provedeno zkušeným sonografistou (stupeň 2 nebo 3 podle doporučení sekce ultrazvukové diagnostiky ČGPS a České ultrazvukové společnosti v porodnictví a gynekologii) [3]. Intravenózní podání kontrastní látky ani třídimenzionální ultrazvuk neovlivní přesnost vyšetření a není podmínkou vyšetření. Pro ultrazvukové vyšetření není třeba speciální přípravy pacientky, není indikováno očistné klyzma před transrektálním ultrazvukovým vyšetřením ani lačnění před transabdominálním ultrazvukovým vyšetřením. Onkogynekologické ultrazvukové vyšetření provádíme v gynekologické poloze intrakavitální sondou ze zobrazení transvaginálního a/nebo transrektálního. Dosud nebyla publikována práce srovnávající výhody a nevýhody obou přístupů. Zatímco v rámci transvaginálního vyšetření je možné lépe posoudit vztah nádoru k poševním klenbám (lze posoudit i při klinickém vyšetření), transrektální přístup minimalizuje riziko krvácení z nádoru při vyšetření a po něm a dovoluje lepší přístup k zobrazení zadních a laterálních parametrií. Intrakavitální vyšetření (transvaginální a/nebo transrektální) je doplněno vyšetřením transabdominální konvexní sondou (event. při podezření na inguinální lymfadenopatii lineární sondou) v poloze vleže na zádech s nataženými dolními končetinami. Při transabdominálním vyšetření je zobrazena celá břišní dutina včetně parenchymatózních orgánů a retroperitonea, kostofrenické prostory a retroperitoneum malé pánve.

Stanovení velikosti dělohy a děložního hrdla

Transrektální či transvaginální ultrazvukové vyšetření začínáme zjištěním polohy dělohy (AVF, RVF, napřímená) a změřením její velikosti ve třech rozměrech – kranio-kaudální (CC), antero-posteriorní (AP) a latero-laterální (LL). Velikost děložního hrdla je změřena ve třech rozměrech (CC, AP a LL, mm), přičemž hranice děložního hrdla a těla je určena na základě vstupu uterinních cév do cervixu.



Obr. 1 Echogenita nádoru
1 – hypoechoic; 2 – hyperechoic; 3 – isoechoic

Tab. 1 Návrh protokolu standardního stagingového vyšetření pacientky s verifikovaným karcinomem děložního hrdla. Popis metodiky zobrazení jednotlivých kategorií v textu článku

ULTRAZVUKOVÉ VYŠETŘENÍ	
Hmotnost _____ kg, výška _____ cm.	
VAGINÁLNĚ/REKTÁLNĚ	
děloha	AVF / RVF / napřímená
rozměry dělohy	CCxAPxLL (mm)
velikost děložního hrdla	CCxAPxLL (mm)
velikost nádoru	CCxAPxLL (mm)
nádor-istmus (mm) – v případě plánu léčby zachovávající fertilitu	
růst nádoru	exocervix / endocervix / kombinace
lokalizace nádoru	přední pysk / zadní pysk / více vlevo-vpravo / isthmus
stromální invaze (subj.)	méně než 50 %; 50–75 %; více než 75 %; kompletní
echogenita nádoru	hypoechoenní; hyperechoenní; izoechoenní
vaskularizace nádoru (subj.)	color score 1–4
nejmenší vzdálenost tumor-PCF (a kde)	
porušení PCF (grade 1)	ano – ne
invaze do parametrií (grade 1–4)	ventrálně (vpravo; vlevo); laterálně (vpravo; vlevo); dorzálně (vpravo; vlevo) (mm x mm)
tělo dělohy postiženo	ano – ne
infiltrace pochvy	ano – ne (přední stěna – zadní stěna)
infiltrace močového měchýře (grade 1–3)	ano – ne (grade _____)
infiltrace rekta (grade 1–3)	ano – ne (grade _____)
postižení adnex	ano – ne (vpravo – vlevo)
ascites (resp. volná tekutina v pánevi)	ano – ne
serózy orgánů hladké	ano – ne
lymfatické uzliny v pánevi	nezobrazeny; reaktivní; infiltrované (kde + velikost [mm])
ABDOMINÁLNĚ	
jaterní parenchym	homogenní; nehomogenní (léze _____)
ledviny – dilatace KPS	ano – ne (stupeň dilatace 1–3)
slezina	homogenní; nehomogenní (léze _____)
lymfatické uzliny v retroperitoneu	nezobrazeny; reaktivní; infiltrované (kde + velikost [mm])
lymfatické uzliny v tříšlech	nezobrazeny; reaktivní; infiltrované (kde + velikost [mm])
ascites	ano – ne
závěr	

Nádor děložního hrdla stadia v.s. T____ N____ M____. Další: např. dilatace KPS (zohledněna ve stagingu, ale důležitá pro klinický management), lokalizace postižených uzlin, kvalita zobrazení atd.

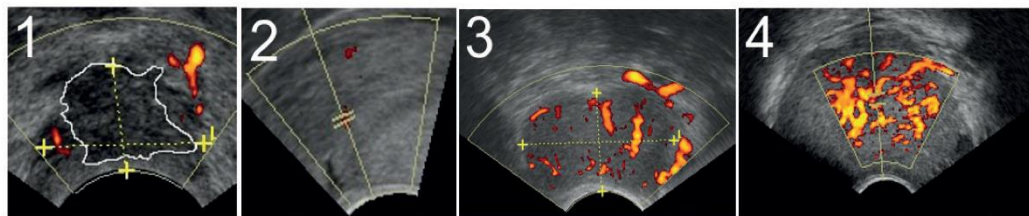
CC – kraniokaudální; AP – anterioposteriorní; LL – laterolaterální; PCF – pericervikální fascie; KPS – kalichopánvičkový systém ledviny.

Detekce nádoru

Ultrazvuk je velmi přesná vyšetřovací metoda k zobrazení časného karcinomu děložního hrdla od stadia IBI. Schopnost detekovat histologicky

verifikovaný reziduální nádor v hrdle pomocí ultrazvuku je vysoká, pohybuje se mezi 93–94 % [3, 6, 7].

Nádor zobrazujeme na základě změny echogenity a rigidity ve srovnání s okolním stromatem



Obr. 2 Škála subjektivního hodnocení intenzity vaskularizace nádoru (color score)

a za využití dopplerovského zobrazení patologické vaskularizace. Je-li nádor přítomen, pak měříme jeho tři rozměry (CC, AP a LL v mm), hodnotíme jeho růst (převážně exocervix/převážně endocervix/kombinace růstu) a určíme jeho lokalizaci (přední pysk, zadní pysk, více vlevo, více vpravo, istmus). Hodnotíme echogenitu tumoru – rozlišujeme tumory hyperechogenní, hypoechogenní a izoechogenní (obr. 1). Dlaždicobuněčný karcinom je v 73 % případů hodnocen jako hypoechogenní a adenokarcinom je v 68 % případů hodnocen jako izoechogenní [7]. Isoechogenní tumory se ultrazvukem velmi obtížně detekují a ohraničují od okolního zdravého stromatu. K přesné vizualizaci a určení hranice tumoru a intaktního stromatu užíváme barevné dopplerovské mapování. Karcinom hrdla dělohy je v 95 % silně prokrven, a díky tomu je v ultrazvukovém obraze dobře patrná oblast patologické (vysoké) vaskularizace oproti okolnímu slabě vaskularizovanému stromatu. Intenzita prokrvení se hodnotí pomocí barevné škály subjektivně ve čtyřech stupních (1 – cévy nejsou přítomny, 2 – minimální perfuze – obtížně zachytíme nějakou cévu, 3 – střední hustota perfuze, 4 – bohatá perfuze) [21] (obr. 2). Nádorové cévy jsou nízkoodporové a lze v nich kvantitativně dopplerovsky měřit indexy rezistence (RI), pulzatility (PI) a indexy rychlosti průtoků TAMAX (průměrný čas k dosažení maximální rychlosti, time averaged maximal velocity) a PSV (vrchol systolické rychlosti, peak systolic velocity), v tuto chvíli nemáme žádná spolehlivá data o možném diagnostickém, prediktivním či prognostickém významu těchto vaskulárních parametrů. Další možností, jak lépe zobrazit izoechogenní tumor, je využití jedinečné vlastnosti ultrazvukového vyšetření – dynamického vyšetření. Intermitentním vyvíjením tlaku na děložní hrdlo prostřednictvím ultrazvukové sondy nebo rukou přes břišní stěnu jsme schopni detekovat špatně zobrazitelné ložisko tumoru, které se manifestuje a ohraničí vůči zdravému okolí jako nepoddajný rigidní úsek cervikální tkáně, který může být při dopplerovském mapování silně prokrvený.

Stanovení kraniálního volného okraje nádoru (plánování fertilitu šetřící léčby)

Pro pacientky, u kterých zvažujeme fertilitu zachováající výkon, je zásadní posouzení vzdálenosti kraniálního okraje tumoru od istmu resp. vnitřní branky (oblast vstupu uterinních cév do dělohy). Pro provedení operace zachováající fertilitu je nezbytné zachovat alespoň 10 mm délky nepostižené cervikální tkáně [18]. Nutností je přesně detekovat uložení nádoru, který může růst asymetricky v děložním hrdle, a zobrazit nejmenší vzdálenost horního pólu nádoru od vnitřní branky.

Stanovení stromální invaze

Dále hodnotíme rozsah postižení cervikálního stromatu. Podíl stromální invaze může být definován jako částečný ($\leq 2/3$ nebo $> 2/3$), nebo jako kompletní. Alternativní možností, jak hodnotit stromální invazi, je změřit nejmenší vzdálenost tumoru od pericervikální fascie (PCF) v místech úponu předních, postranních a zadních parametrií, a to oboustranně. Pericervikální fascie je hyperechogenní pruh denzní tkáně obklopující děložní hrdlo. Podle rozměrů vzdálenosti tumoru od PCF a znalosti jeho šíření v hrdle dělohy, můžeme předoperačně naplánovat rozsah radikality operování na jednotlivých parametriích. Míra operační radikality (rozsah resekce parametrií) se může stranově lišit podle uložení nádoru v děložním hrdle. Stranově odlišná resekce parametrií může vést ke snížení pooperační morbidit.

Hodnocení invaze do parametrií

Klinické vyšetření parametrií bimanuálně transvaginálně či transrektálně je nepřesné a výsledky jsou jak nadhodnocovány, tak podhodnocovány. Celková shoda mezi klinickým stagingem a pooperačním patologickým nálezem pro stadium IB1 je 85,4 %, stadium IB2 77,4 %, stadium IIA 35,3 % a stadium IIB je 20,5 % [15]. Senzitivita vaginálního resp. transrektálního vyšetření ve stanovení invaze do parametrií je 59 %, specifita 74,1 %, negativní prediktivní hodnota 85,9 %, pozitivní prediktivní hodnota 37,4 % a přesnost (accuracy) 70,2 % [15]. Zvláště v případech incipientní infiltrace parametrií, u obézních pacientek nebo u bulky tumorů je klinické vyšetření velmi nepřesné. Tato skutečnost je v příkrém kontrastu s transrektálním nebo transvaginálním ultrazvukovým vyšetřením, které dosahuje přesnosti v hodnocení infiltrace parametrií 98,9 % (MRI dosahuje přesnosti 94,7 %) [9]. V popisu invaze tumoru do parametrií používáme čtyřstupňovou škálu (grading 1-4) [10] (tab. 2).

Anatomicky jsou přední parametria tvořena lig. vesicouterinum a lig. vesicovaginale, postranní parametria odpovídají tzv. paracervixu, v literatuře ligamentum cardinale, zadní parametria odpovídají ligamentum sacrouterinum a ligamentum sacrovaginale [4, 16]. Hodnocení parametrií podle ultrazvukového vyšetření provádíme standardizovaným způsobem, prohlížíme přední, postranní a zadní parametria na obou stranách v sagitální a transverzální rovině. Pro zobrazení parametrií je nutné si uvědomit, že v kraniokaudálním směru neleží tyto struktury v jedné rovině (zadní parametria jsou uložena kaudálněji, přední parametria kraniálněji). V ultrazvukovém zobrazení hodnotíme porušení PCF, rozsah infiltrace parametrií nádorem a místo (místa), kde k ní dochází. Rozsah infiltrace parametrií (resp. PCF) lze škálovat ve

Tab. 2 Grading infiltrace primárního nádoru do okolích tkání (parametria, močový měchýř, rektum) a grading dilatace kalichopánvičkového systému ledvin (podle [17])

STUPNĚ INFILTRACE PARAMETRIÍ
Grade 1 - vyklenutí nádoru do pericervikální fascie
Grade 2 - incipientní průnik přes pericervikální fascii
Grade 3 - nodulární infiltrace parametrií
Grade 4 - skip metastáza v parametriích
STUPNĚ INFILTRACE STĚNY MOČOVÉHO MĚCHÝŘE
Grade 1 - zevní tuková vrstva
Grade 2 - svalovina měchýře (detrusor)
Grade 3 - sliznice měchýře (nádorová prominence do lumen)
STUPNĚ INFILTRACE STĚNY REKTA
Grade 1 - zevní tuková vrstva
Grade 2 - svalovina střeva
Grade 3 - sliznice střeva (nádorová prominence do lumen)
STUPNĚ DILATACE KALICHOPÁNVIČKOVÉHO SYSTÉMU (KPS) LEDVINY
Grade 1 - pouze pánvička
Grade 2 - pánvička + kalichy (bez redukce šíře parenchymu)
Grade 3 - redukce šíře parenchymu až hydronefróza

čtyřech stupních. Pokud nádor narušuje PCF, ale nepřesahuje její zevní okraj, hovoříme o stupni 1. Pokud paprscitě vybíhá vně PCF (do maximální hloubky ≤ 5 mm), mluvíme o stupni 2. Nodulární infiltrace parametrií, tedy měřitelná prominence většinou hypoechogenní tkáně přes PCF do parametrií, je hodnocena jako stupeň 3. Jako stupeň 4 pak hodnotíme „skip“ metastázy, tj. diskontinuální šíření tumoru do parametrií. Tato ložiska nádoru v parametriích bez spojení s původním tumorem odpovídají viscerálním infiltrovaným paracervikálním uzlinám (obr. 3).

Hodnocení šíření karcinomu hrdla dělohy do močového měchýře

Pro hodnocení šíření nádoru do močového měchýře je nejčastěji používána cystoskopie. Ta však může detekovat pouze bulózní slizniční edém v případě infiltrace submukózy, nebo po-

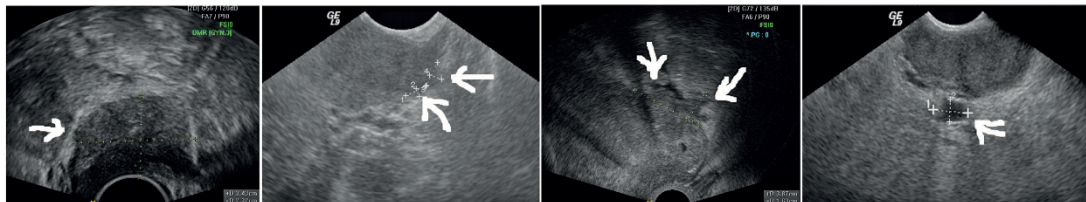
lypoidní změny na sliznici močového měchýře při kompletním prorůstání (FIGO stadium IVA). Pro rozvahu o způsobu léčby má však význam i detekce prorůstání do subserózní tukové vrstvy nebo dokonce do svaloviny měchýře. Zobrazovací vyšetření tak dává detailnější informaci o rozsahu onemocnění, která umožní lépe popsat lokální rozsah onemocnění.

Za fyziologických podmínek dosáhneme tlakem intrakavitální (transvaginální nebo transrektální) sondy na přední poševní stěnu a klenbu pochvy volné posunlivosti močového měchýře vůči děložnímu hrdlu. V případě infiltrace přilehlé svalově-tukové tkáně nedochází ke „klouzáni“ orgánů mezi sebou a tkáně jsou vůči sobě rigidní, setrvávají v konstantní neměnné pozici [11]. Infiltraci močového měchýře hodnotíme ve třech stupních [10]. První stupeň představuje postižení povrchové tukové (hyperechogenní) vrstvy obalující močový měchýř. Druhý stupeň je charakterizován infiltrací hypoechogenní vrstvy močového měchýře, která odpovídá svalovině stěny a třetí stupeň je postižení hyperechogenní sliznice močového měchýře, eventuálně s přítomností nádoru protrudujícího do lumen měchýře (viz tab. 2).

Hodnocení šíření karcinomu děložního hrdla do rekta a sigmoidea

Tumor roustoucí dorzálně z hrdla do oblasti rekta poruší nejprve pericervikální fascii, poté zevní povrch střeva, který je hyperechogenní, následně hypoechogenní svalovinu a vrůstá do hyperechogenní sliznice. Nádor se také může šířit do rekta přes pochvu.

Transrektálním přístupem lze hodnotit všechny vrstvy stěny sigmoidea, transvaginálním přístupem lze lépe hodnotit stěnu rekta. Infiltraci stěny rektosigmoidea hodnotíme opět ve třech stupních obdobně jako u močového měchýře. První stupeň představuje postižení povrchové hyperechogenní zevní vrstvy. Druhý stupeň je charakterizován infiltrací hypoechogenní svaloviny a třetí stupeň je postižení hyperechogenní sliznice (viz tab. 2).



Obr. 3 Staging infiltrace parametrií (podle [17])

1 - nádor se vyklenuje do pericervikální fascie (šipka); 2 - hypoechogenní nádor paprscitě proniká přes hyperechogenní pericervikální fascii (šipky); 3 - nodulární infiltrace parametrií (šipka); 4 - „skip“ metastáza - ložisko tumoru patrné mimo děložní hrdlo (infiltrovaná uzlina v parametriích - šipka)



Obr. 4 Infiltrovaná uzlina dorzálně od externích ilických cév – zakulacená, z jejího povrchu vystupují výběžky tumoru infiltrující okolní tukovou tkáň

Hodnocení pánevních viscerálních a parietálních uzlin

Transvaginální či transrektální přístup umožňuje detailní hodnocení přítomnosti viscerálních a parietálních uzlin na základě změny jejich architektury a perfuze (obr. 4). Lze zobrazit uzliny paracervikálně a kolem zevních a vnitřních ilických cév až po interilickou bifurkaci a odstup vasa iliaca communia oboustranně [17].

Hodnocení dalších pánevních struktur

Ultrazvukové vyšetření malé pánve se dále zaměřuje na detekci adnex (tuba, ovarium) obou stran. Dále hodnotíme serózy orgánů v malé pánvi, všímáme si eventuálních známek karcinomatózy, která je však velmi vzácná u zhoubného nádoru děložního hrdla (obr. 5). Dokumentujeme přítomnost volné tekutiny v sagitálním řezu mezi dělohou a rektosigmoideem – v Douglasově prostoru.



Obr. 5 Hypochogetní ložiska karcinomatózy v pánvi (šípky)

Transabdominální ultrazvukové vyšetření

Břišní sondou dokončujeme vyšetření tříselných uzlin, pánevních uzlin, které by nebylo možné transvaginálním nebo transrektálním přístupem spolehlivě zobrazit (tzn. uzliny uložené ventrálně na externích ilických cévách a kolem společných ilických cév) a věnujeme se zobrazení břišních parietálních (retroperitoneálních) a viscerálních uzlin. Připojujeme vyšetření parenchymatózních orgánů, kde si všímáme eventuální přítomnosti metastáz. Na ledvinách detekujeme případnou dilataci kalichopánvičkového systému (stupeň 1 – dilatace pánvičky, stupeň 2 – dilatace pánvičky a kalichů, stupeň 3 – redukce ledvinného parenchymu) (tab. 2). Dále odkazujeme pro podrobné informace o transabdominálním ultrazvukovém vyšetření v gynekologii na článek, který vyšel v České gynekologii 2011, 76, číslo 4, kde je popsána podrobně metodika i cíl tohoto vyšetření [23].

DISKUSE

Karcinom děložního hrdla zůstává jediným gynekologickým zhoubným tumorem, kde je doporučený staging založen na klinickém vyšetření (FIGO 2009) i přesto, že víme, že existuje zásadní rozdíl v přesnosti klinického a histopatologického stagingu. Přesnost klinického stagingu je sporná, jelikož se opírá o fyzikální vyšetření tumoru v pánvi, které často nadehodnocuje či podhodnocuje. Ve stadiu IB-IIB je korelace mezi klinickým stagingem (FIGO) a patologickým stadiem karcinomu slabá ($\kappa = 0,409$), shoda je pouze v 53,1 %. V 37,3 % dochází k nadhodnocení nálezu a v 9,7 % podhodnocení [15]. Shoda mezi klinickým vyšetřením a patologickým nálezem pro stádium FIGO I je 78 %, FIGO II 55 % a FIGO III 25 % [22]. Z těchto výše uvedených důvodů je zařazení komplementárních zobrazovacích metod k fyzikálnímu předoperačnímu vyšetření nutností, jelikož je třeba validně zhodnotit prognostické faktory, jako velikost nádoru, hloubku stromální invaze nádoru do hrdla, vzdálenost nádoru od periervikální fascie (PCF), stav parametrií a spádových lymfatických uzlin v pánvi a paraaortálně.

Magnetická rezonance je považována za zlatý standard k posouzení prognostických faktorů karcinomu děložního hrdla od stadia IB1 a více [1]. Výhodou MRI je vysoký tkáňový kontrast, není vliv ionizujícího záření, obraz je ve třech rovinách a je kdykoli znovu revidovatelný pro druhé čtení. Možnost provedení druhého čtení u MRI je argumentem pro objektivizaci výsledku vyšetření. Statický záznam však postrádá výhody dynamičnosti ultrazvukového vyšetření

[20]. Zásadní přidanou hodnotou ultrazvukového vyšetření oproti MRI je možnost dynamického vyšetření - vyvinutím tlaku sondou na anatomické struktury je možné zjišťovat jejich pohyblivost vůči okolí, zkoumat jejich elasticitu, či naopak jejich rigiditu. V kombinaci s užitím dopplerovského mapování je možné dosáhnout srovnatelné či vyšší přesnosti než MRI v určení přítomnosti tumoru v hrdle, jeho velikosti, hloubky infiltrace do stromatu hrdla, postižení parametrií [8, 9, 19]. Navíc je ultrazvuk v porovnání s MRI rychlejší, levnější, dostupnější, nevyžaduje žádnou přípravu pacientky, není zde přítomno široké spektrum kontraindikací jako v případě MRI (kochleární implantát, kovové předměty apod.). Ultrazvuk také umožňuje hodnocení nádoru v mnoha rovinách (MRI ve třech rovinách). Přesnost ultrazvuku se během 3D vyšetření již nemění, ale slouží k objektivní archivaci záznamu pro možnost druhého čtení. V neposlední řadě je výhodou ultrazvukového vyšetření to, že může být provedeno zkušeným onkogynekologem nebo sonografistou úzce spolupracujícím s onkogynekologickým týmem, který má znalost o problematice onemocnění a parametrech důležitých pro rozhodování o managementu pacientky.

Kvalita popisu výstupu každé zobrazovací metody závisí na zkušenosti vyšetřujícího lékaře. Dosud neexistuje studie, která by porovnávala reprodukovatelnost výsledků vyšetření sonografistů navzájem. Naší snahou je zavést v České republice jednotnou ultrazvukovou terminologii a algoritmus postupu pro stanovení stagingu karcinomu děložního hrdla.

ZÁVĚR

Pro porozumění mezi lékařem sonografistou a lékařem rozhodujícím o další léčbě pacientky je třeba vytvořit standardní postup ultrazvukového vyšetření pacientek s karcinomem děložního hrdla, který by zohlednil jak specifika ultrazvukového vyšetření, tak parametry nutné pro klinické rozhodování. Tato práce předkládá návrh postupu při ultrazvukovém stagingovém vyšetření.

Práce vznikla za podpory grantu IGA MZ ČR NT 13070 a Univerzity Karlovy, projekty UNCE 204024 a PRVOUK P27/LF1/1.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

LITERATURA

1. **Balleyguier, C., Sala, E., Da Cunha, T., et al.** Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol*, 2011, 21, 5, p. 1102-1110.
2. **Benedet, J.L., Bender, H., Jones, H., 3rd, et al.** FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet*, 2000, 70, 2, p. 209-262.
3. **Calda, P., Břešťák, M., Fischerová, D.** Doporučený postup: ultrazvukové vyšetření v porodnictví a gynekologii: třístupňová koncepce a certifikace. *Actual Gyn*, 2011, 3, p. 42-46.
4. **Cibula, D., Abu-Rustum, N.R., Benedetti-Panici, P., et al.** New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection. *Gynecol Oncol*, 2011, 122, 2, p. 264-268.
5. **Delgado, G., Bundy, B., Zaino, R., et al.** Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 1990, 38, 3, p. 352-357.
6. **Dušek, L.** Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. 2010.
7. **Epstein, E., Di Legge, A., Masback, A., et al.** Sonographic characteristics of squamous cell cancer and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010, 36, 4, p. 512-516.
8. **Epstein, E., Testa, A., Gaurilcik, A., et al.** Early-stage cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound - a European multicenter trial. *Gynecol Oncol*, 2013, 128, 3, p. 449-453.
9. **Fischerova, D., Cibula, D., Stenhova, H., et al.** Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18, 4, p. 766-772.
10. **Fischerova, D.** Ultrasound scanning of the pelvis and abdomen for staging of gynecological tumors: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 38, 3, p. 246-266.
11. **Iwamoto, K., Kigawa, J., Minagawa, Y., et al.** Transvaginal ultrasonographic diagnosis of bladder-wall invasion in patients with cervical cancer. *Obstet Gynecol*, 1994, 83, 2, p. 217-219.
12. **Lagasse, L.D., Creasman, W.T., Shingleton, H.M., et al.** Results and complications of operative staging in cervical cancer: experience of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*, 1980, 9, 1, p. 90-98.
13. **Pecorelli, S.** Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009, 105, 2, p. 103-104.
14. **Piver, M.S., Chung, W.S.** Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastases in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol*, 1975, 46, 5, p. 507-510.
15. **Qin, Y., Peng, Z., Lou, J., et al.** Discrepancies between clinical staging and pathological findings of operable cervical carcinoma with stage IB-IIB: a retrospective analysis of 818 patients. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2009, 49, 5, p. 542-544.
16. **Querleu, D., Morrow, C.P.** Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol*, 2008, 9, 3, p. 297-303.
17. **Quinn, M.A., Benedet, J.L., Odicino, F., et al.** Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results

of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet, 2006, 95 Suppl 1, p. S43-103.

18. **Rob, L., Skapa, P., Robova, H.** Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. Lancet Oncol, 2011, 12, 2, p. 192-200.

19. **Testa, AC., Ludovisi, M., Manfredi, R., et al.** Transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging for assessment of presence, size and extent of invasive cervical cancer. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009, 34, 3, p. 335-344.

20. **Testa, AC., Van Holsbeke, C., Mascilini, F., Timmerman, D.** Dynamic and interactive gynecological ultrasound examination. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009, 34, 2, p. 225-229.

21. **Timmerman, D., Valentin, L., Bourne, TH., et al.** Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. Ultrasound Obstet Gynecol, 2000, 16, 5, p. 500-505.

22. **Van Nagell, JR., Jr., Roddick, JW., Jr., Lowin, DM.** The staging of cervical cancer: inevitable discrepancies between clinical staging and pathologic findings. Am J Obstet Gynecol, 1971, 110, 7, p. 973-978.

23. **Zikan, M., Fischerova, D., Slama, J., et al.** [Transabdominal ultrasound examination in gynecology]. Ces Gynek, 2011, 76, 4, p. 252-257.

korespondující autor

Doc. MUDr. Michal Zikán, Ph.D.

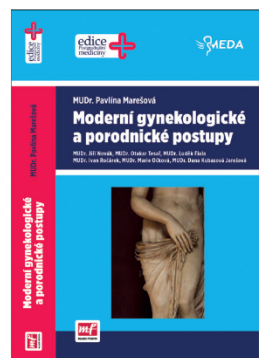
Onkogyneologické centrum
Gyneologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN
Apolinářská 18
128 00 Praha 2
e-mail: michal.zikan@lf1.cuni.cz

MODERNÍ POSTUPY V GYNEKOLOGII A PORODNICTVÍ

Pavλίna Marešová

Kniha autorského kolektivu z nestátního gynekologicko-porodnického zařízení MEDA, s. r. o., pod vedením MUDr. Pavlíny Marešové obsahuje podrobný výčet postupů při vyšetření, diagnostice a léčbě prakticky všech stavů, se kterými se gynekolog a porodník setká v běžné praxi.

Doporučená cena 525 Kč



Objednávky zasílejte e-mailem nebo poštou: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.

3.2. Role ultrazvuku v diagnostice karcinomu ovaria a v rozlišení mezi benigním a maligním tumorem ovaria

Úkolem ultrazvukového vyšetření je nejen správně odlišit přítomnost benigního a maligního ovariálního nádoru, ale v případě ultrazvukových charakteristik zhoubného nádoru stanovit během stejného vyšetření i rozsah onemocnění v dutině břišní (postižení parietálního i viscerálního peritonea, omenta, parenchymatózních orgánů a spádových lymfatických uzlin) [6]. Ultrazvukové vyšetření provedené expertním sonografistou dokáže nejpřesněji ze všech jiných zobrazovacích metod diagnostikovat karcinom ovaria (senzitivita 91 %, specificita 94 %) [7-10]. Skupina IOTA vyvinula a otestovala matematické modely pro diferenciální diagnostiku benigních a maligních ovariálních nádorů, které i v rukou méně zkušených lékařů provádějících sonografii dosáhly přesnosti experta. Byl testován jak celosvětově nejvíce rozšířený marker CA 125, tak jeho kombinace s HE4 (human epididymis secretory protein 4) v rámci ROMA algoritmu (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm). Analýze byl rovněž podroben v anglosaských publikacích často uváděný a používaný RMI (Risk of Malignancy Index), který propojuje některé ultrazvukové charakteristiky tumoru, hladinu CA 125 a menopauzální stav ženy, a ani ten zdaleka nedosahuje senzitivity a specificity expertního lékaře provádějícího ultrasonografii v rozlišení benigních a maligních adnexálních patologií [10, 11]. Bylo jasně zdokumentováno a publikováno, že naopak znalost předoperační hodnoty CA 125 snižuje přesnost subjektivního hodnocení ovariální léze lékařem provádějícím expertní sonografii [8]. Mezi jedenácti nově vytvořenými modely skupiny IOTA pro diagnostiku karcinomu ovaria byly jako nejvhodnější vybrány dva – logistické regresní modely (LR1, LR2) a jednoduchá ultrazvuková pravidla [12, 13]. Jejich platnost byla doložena v recentně publikované metaanalýze Kaijsera a kol. Tato metaanalýza zkoumala výsledky u 26 438 ovariálních lézí ze 195 studií testujících 116 predikčních modelů [14]. Stanovení maligního nádoru při využití LR2 modelu

(riziko malignity $\geq 10\%$) mělo sdruženou senzitivitu 92 % (95 % CI 88–95 %) a specificitu 83 % (95 % CI 77–88 %), a pokud byl nádor hodnocen jednoduchými ultrazvukovými pravidly, dosáhla senzitivita 93 % (95 % CI 89–95 %) a specificita 81 % (95 % CI 76–85 %). Tyto modely jsou přesnější než často využívaný RMI nebo ROMA test [11, 12].

I když jsou tato pravidla jasně stanovena a senzitivita i specificita ultrazvuku v detekci karcinomu ovaria zdokladována, stále existuje skupina tumorů, které jsou velmi těžko ultrazvukem zařaditelné, a často vznikají i u expertního sonografisty rozpaky, zda se jedná o maligní či benigní adnexální patologii. Do velmi obtížně ultrazvukem zařaditelných lézí patří borderline tumor ovaria, Brennerův tumor ovaria, cystadenom, respektive cystadenofibrom, struma ovaria a některé myomy v adnexálních krajinách [15].

V rámci habilitační práce se autor zaměřil na strumu ovaria a Brennerův tumor. Oba tumory jsou relativně vzácné adnexální patologie, které v ultrazvukovém obraze na první pohled imitují karcinom ovaria. Způsobují velké obtíže v ultrazvukové diferenciální diagnostice, a proto se autor snažil v obou studiích definovat typické a jedinečné ultrazvukové charakteristiky těchto tumorů, které by mohly pomoci lékařům věnujícím se expertnímu onkogynekologickému ultrazvuku v jejich rozlišení od karcinomu ovaria. Správná předoperační diagnostika těchto dvou tumorů umožní snížit nejen rozsah operačního výkonu, zvolit i správný operační přístup a v neposlední řadě snížit strach a obavy pacientek z jinak předpokládaného karcinomu ovaria. Práce s názvem „**Struma ovarii – ultrasound features of a rare tumor mimicking ovarian cancer**“ byla publikována v mezinárodního impaktovaného časopise Medical Ultrasonography – viz příloha 3.2.1. Práce s názvem „**Brenner tumor of the ovary - ultrasound features and clinical management of rare ovarian tumor mimicking ovarian cancer**“ byla publikována v časopise Ginekologia Polska – viz příloha 3.2.2.

3.2.1. Weinberger, V., Kadlecová, J., Minář, L., et al. Struma ovarii – ultrasound features of a rare tumor mimicking ovarian cancer. *Medical Ultrasonography* (2018); 0(0). <http://dx.doi.org/10.11152/mu-1526>

Struma ovarii – ultrasound features of a rare tumor mimicking ovarian cancer

Vit Weinberger¹, Jana Kadlecová¹, Luboš Minář¹, Michal Felsinger¹, Milan Anton¹,
Petra Ovesná², Marketa Bednařiková³, Marta Čihalová⁴, Eva Jandáková⁴,
Jitka Hausnerová⁴, Michal Zikán⁵

¹Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital in Brno and Masaryk University, Brno, ²Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, ³Clinic of Internal Medicine—Hematology and Oncology, University Hospital in Brno and Masaryk University, Brno, ⁴Institute of Pathology, University Hospital in Brno and Masaryk University, Brno, ⁵Department of Gynecology and Obstetrics Charles University in Prague – First Faculty of Medicine and Hospital Na Bulovce, Czech Republic

Abstract

Aims: To describe the ultrasound features of benign struma ovarii that often mimic ovarian cancer in the background of complex clinical and histopathological pictures. **Material and methods:** We retrospectively identified patients with histologically confirmed benign struma ovarii, treated in our institution between 2003–2016 with complete imaging, clinical, and histopathological data available. Ultrasound findings were drawn from images, and reports using terms and definitions of the International Ovarian Tumor Analysis group and pattern recognition description was applied. **Results:** In all, 19 patients were identified; 10 with pure and 9 with impure struma. Median age was 47 (range 24–69); 10 (53%) were premenopausal. Only four (21%) patients presented with pain, others were asymptomatic. Using pattern recognition, 74% strumas (14/19) were uni-/multilocular solid or solid tumors. The solid components were roundish with smooth contours. Six struma pearls were detected. The subjective color score was moderate or abundant in the majority of solid components. Only 5 (26%) tumors were purely cystic. **Conclusions:** The ultrasound characteristics differ widely from typical mature ovarian teratoma. Features such as, solid roundish components with smooth contours, struma pearls, acoustic shadowing and occasionally signs of dermoid are clues and may help preoperatively to differentiate benign struma from malignant adnexal lesions.

Keywords: dermoid cyst; Doppler; ovary; struma ovarii; ultrasonography

Introduction

Struma ovarii is a rare ovarian tumor reported to represent up to 1% of all ovarian tumors and 3% of all ovarian teratomas [1]. Mature cystic teratoma (dermoid cysts) typically contains mature tissues of ectodermal, mesodermal, and endodermal origin. A struma ovarii is typically composed of follicles filled with eosinophilic

colloid and lined by a single layer of cuboidal epithelial cells with uniform bland nuclei and eosinophilic cytoplasm. It is defined as a teratoma which contains entirely thyroid tissue (pure struma ovarii) or partially (impure struma ovarii) and is classified as benign or malignant [2]. Macroscopically, struma ovarii is a round or oval tumor of any size, surrounded by a firm capsule and can be detected at any age. Malignancy arising from benign struma ovarii is rare [3,4]. Most patients are asymptomatic. A symptomatic tumor may affect adjacent structures and manifest with symptoms related to their compression. Other rare symptoms could be infertility, abnormal uterine bleeding, dysmenorrhea and hot flashes (due to steroid hormone production). Most struma ovarii accumulate iodine and, occasionally (5–20%), may even produce a significant amount of thyroid hormone. In some

Received 07.04.2018 Accepted 08.06.2018

Med Ultrason

2018;0 Online first, 1-7

Corresponding author: Vit Weinberger, M.D., Ph.D.,

Department of Gynecology and Obstetrics,
University Hospital Brno and Masaryk University
Jihlavska 20, Brno, 625 000, Czech Republic
Phone + 420 532233843
E-mail: vit.weinberger@gmail.com

cases, struma ovarii could be a source of thyrotoxicosis [3]. Benign struma ovarii may be associated with ascites and pleural effusion (pseudo-Meigs' syndrome) [3,4].

There are only few studies aiming to describe ultrasound (US) features of struma ovarii. Zalel et al struggled to find specific features to distinguish between 12 struma ovarii and 32 dermoid cysts on their US appearance [5]. Savelli et al reported 30 patients with benign and 1 with malignant struma ovarii and described struma pearl in 29% of patients as a possible characteristic sign of struma ovarii [6]. Royo et al reported 9 patients with struma ovarii and concluded that US patterns differ from mature teratomas and that they may be misinterpreted as ovarian cancer in many cases [7].

An appropriate preoperative US examination is crucial in distinguishing between benign and malignant tumors and for further management of ovarian masses. However, despite well-established International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) imaging criteria for ovarian cancer recognition, US findings in struma ovarii tumors overlap with those typical of ovarian cancer which contributes to serious difficulties in image interpretation [8]. Therefore, we reviewed US and clinical data for histologically confirmed cases of benign struma ovarii treated in our institution. Our study is complex, related on real clinical data and daily routine practice in our oncologic gynecology center. The aim was to describe the US features (morphological and vascular ultrasound patterns) of struma ovarii and to encourage sonographers dealing with ovarian mass findings to improve their knowledge and awareness of this rare tumor. Correct preoperative diagnosis of struma ovarii as a benign pelvic mass enables the choice of a less radical surgical procedure and minimizes fear in patients who may anticipate an ovarian cancer diagnosis.

Materials and methods

Study design and patient population

We conducted a retrospective study of struma ovarii tumors diagnosed and treated in our institution between January 2003 and December 2016. The indications for transvaginal and transabdominal US were prior inconclusive examination with suspicion of gynecological cancer due to a palpable adnexal mass, abnormal US findings assessed by a general gynecologist or general practitioner, with or without elevated CA 125 tumor marker, or non-specific abdominal symptoms (abdominal/pelvic pain). Most clinical information was retrieved retrospectively from the patient records, such as age at diagnosis, pre- or postmenopausal status, serum level of CA 125, risk of malignancy index (RMI – combines serum CA 125, menopausal status and US score), symptoms, presence

of ascites according to the IOTA consensus described by Timmerman et al [9] and detailed histological evaluation results. Only patients with histologically proven pure or impure struma ovarii were included in the final analysis. Any tumor composed of a dermoid cyst and struma which comprised >50% of the tumor volume was defined as an 'impure' struma ovarii. All patients underwent surgery and the tumor was removed. The type of surgery (laparoscopy or laparotomy) and the extension ranging from a simple cystectomy or unilateral salpingo-oophorectomy to more extensively as a total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy were reviewed. Frozen section requests were carefully recorded and analyzed.

This study was approved by the local Ethics Committee, and all patients gave their informed consent.

Ultrasound examination

Each patient underwent a pre-operative US examination according to the methodology and protocol of our institution that consisted of both transabdominal and transvaginal examinations performed within 21 days prior surgery by a gynecologist experienced in US diagnostics in gynecologic oncology. These were expert sonographers with gynecology and oncology experience, certified by the Czech Gynecologic Ultrasound Society as high-level experts in onco-gynecologic sonography. The US examinations were performed in B-mode and color and power Doppler mode with both a transvaginal (5-8 MHz) and a transabdominal probe (3.5-5 MHz) on a variety of equipment. Each US examination was immediately described in the written report and images were stored; both were used in the study analysis. Descriptions and examination reports were performed according to the standards in our center that include the terms and definitions published by the IOTA group [9]. The reports also included the final assessment of the sonographer whether the mass was suspicious for malignancy or not, and the final diagnosis suggested by the sonographer. Results of Doppler examinations were reported in terms of a subjective color score [9].

Statistical analysis

All clinical and ultrasound parameters were summarized using absolute and relative frequencies or median and range in case of continuous data. All tables were stratified according to histology into patients with pure and impure struma. No statistical comparisons were made because of the descriptive character of the study.

Results

We retrospectively included 19 patients into the study who had histologically proven benign struma ovarii. No malignant struma ovarii was found. The clinical characteristics of studied patients are detailed in Table I. The

Table I. Clinical characteristics of patients

	Pure struma (n=10)	Impure struma (n=9)	Total (n=19)
Age (years)	47 (25 – 67)	42 (23 – 69)	47 (23 – 69)
Serum CA 125 level (IU/L)]	20 (7 – 40)	15 (10 – 37)	20 (7 – 40)
RMI	65 (20-360)	42 (15-333)	60 (15-360)
Premenopausal patients	4 (40)	6 (67)	10 (53)
Postmenopausal patients	6 (60)	3 (33)	9 (47)
Symptomatology			
Asymptomatic	7 (70)	8 (89)	15 (79)
Pelvic pain	3 (30)	1 (11)	4 (21)

Values are median (range) or n (%); RMI – risk of malignancy index

Table II. Diagnosis (benign/uncertain/malignant) according to ultrasound examination

	Pure struma (n=10)	Impure struma (n=9)	Total (n=19)
Ultrasound diagnosis			
Benign	7 (70)	6 (67)	13 (68)
Uncertain	0 (0)	1 (11)	1 (5)
Malignant	3 (30)	2 (22)	5 (27)
Specific diagnosis suggested by ultrasound examiner			
Dermoid	2 (20)	3 (33)	5 (26)
Cystadenom/Cystadenofibrom	4 (40)	3 (34)	7 (38)
Thecoma	1 (10)	0 (0)	1 (5)
Uncertain (not know)	0 (0)	1 (11)	1 (5)
Malignant adnexal mass	3 (30)	2 (22)	5 (26)

The results are expressed in number (%); n- number of patients

Table III. Ultrasound characteristics and surgical management of struma ovarii

	Pure struma (n=10)	Impure struma (n=9)	Total (n=19)
Largest diameter (mm)	70 (27 – 160)	70 (30 – 200)	70 (35 – 200)
Largest solid component (mm)	21.5 (0 – 120)	22.5 (0 – 90)	21.5 (0 – 120)
Laterality			
Unilateral	10 (100)	9 (100)	19 (100)
Bilateral	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Type of tumor			
Unilocular	3 (30)	0 (0)	3 (16)
Unilocular–solid	1 (10)	4 (45)	5 (26)
Multilocular	1 (10)	1 (11)	2 (11)
Multilocular–solid	2 (20)	3 (33)	5 (26)
Solid	3 (30)	1 (11)	4 (21)
Struma pearls	1 (10)	5 (56)	6 (32)
Acoustic shadowing	1 (10)	4 (44)	5 (26)
Ascites	1 (10)	0 (0)	1 (5)
Echogenicity of cyst fluid			
Anechogenic	4 (40)	5 (56)	9 (48)
Ground glass	0 (0)	1 (11)	1 (5)
Low level	3 (30)	2 (22)	5 (26)
Doppler results: Color score			
None	4 (40)	1 (11)	5 (26)
Minimal	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Moderate	2 (20)	6 (67)	8 (42)
Abundant	4 (40)	2 (22)	6 (32)
Surgery			
Frozen section	3 (30)	3 (33)	6 (32)
Cystectomy Laparoscopy	4 (40)	2 (22)	6 (32)
SO – Laparoscopy	2 (20)	3 (33)	5 (26)
SO – Laparotomy	0 (0)	1 (12)	1 (5)
TAH + BSO	4 (40)	3 (33)	7 (37)

Values are median (range) or n (%). SO – salpingo-oophorectomy, TAH – total abdominal hysterectomy, BSO – bilateral salpingo-oophorectomy

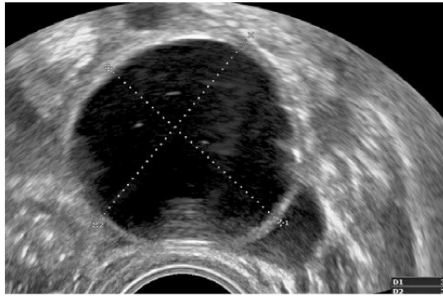


Fig 1. Transvaginal scan. Benign pure struma ovarii – unilocular cyst with anechogenic content. The tumor was classified as benign on preoperative ultrasound examination.

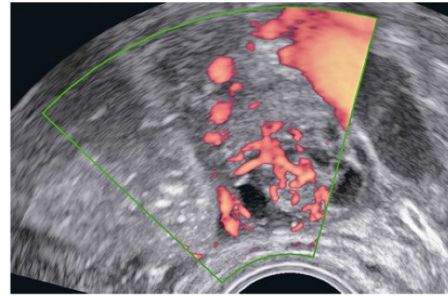


Fig 2. Transvaginal color Doppler image of a pure struma ovarii – centrally located vessels are visible within solid areas, was classified as malignant on preoperative ultrasound examination.

Table IV. Pattern recognition characteristics of struma ovarii

	Pure struma (n=10)	Impure struma (n=9)
Unilocular or multilocular tumor with no specific characteristics*	4	1
Unilocular or multilocular solid tumor with solid vascularized area at Doppler, solid component well-circumscribed round with smooth contours	2	2
Tumor with one or more ‘struma pearls’	1	5
Solid tumor with moderate/abundant blood flow	3	1

* struma solid structure, pearls, shadowing

diagnosis (benign/uncertain/malignant) suggested by the sonographer and a specific diagnosis for each tumor are presented in Table II. The sonographic characteristics (B-mode and Doppler findings) of pure and impure struma ovarii are described below and in detail together with the surgical management summarized in Table III.

Pure struma ovarii

There was no uniform US appearance of pure struma ovarii recorded. The median size was 70 mm (range 37–120) and tumors were found only unilaterally. More than half of the cases (6/10, 60%) of pure struma ovarii contained solid components, while only a cystic component was presented in 4 masses (40%). The intraluminal fluid was in 4 cases (60%) anechogenic (fig 1) and in 3 (40%) of low-level echogenicity. Ascites was presented in one patient. All tumors containing solid component were moderately and abundantly vascularized (color score 3 or 4 on a subjective scale). A shadowing of the acoustic signal behind the cyst was observed in one case. Solid components together with the rich vascular supply and absence of shadowing misled an experienced sonographer to describe the tumor as malignant in 3 cases (30%) and frozen section was performed perioperatively (fig 2). Applying pattern recognition description (Table IV), pure struma ovarii revealed following patterns: 3 strumas were unilocular cysts, and 1 was multilocular without any specific ultrasound characteristics. All these were correctly classified as benign. Three strumas were purely solid, 2 multilocular solid, and 1 unilocular solid. Two

tumors contained well-circumscribed round solid areas with smooth contours, and 1 contained struma pearls. Color Doppler revealed moderate or abundant vascularization within all strumas containing solid components intraluminally.

Impure struma ovarii

There was no uniform sonographic appearance of impure struma documented and did not widely differ from pure struma ovarii cases. No ascites was noted. The majority (8/9, 89%) of impure struma contained solid components; only one tumor was purely cystic (fig 3). Color Doppler revealed moderate or abundant vascularization within all struma ovarii containing solid components. The cystic fluid was anechogenic in 5 cases (55%), low-level in 2 (22%), and there was 1 (11%) case of ground-level echogenicity. Shadowing of the acoustic signal behind the cyst (fig 4) was observed in 4 cases (44%). Three tumors were described by the sonographer as malignant or uncertain and frozen section was performed intraoperatively. Applying pattern recognition descriptions (Table IV), impure struma ovarii were as follows: one impure struma ovarii was purely multilocular, without any specific ultrasound characteristics. It was correctly classified as benign by the sonographer. One impure struma was purely solid (fig 5), 2 were unilocular or multilocular solid with a well circumscribed solid portion with a rich blood supply at Doppler and 5 (56%) contained well vascularized “struma pearls” (fig 6, fig 7).

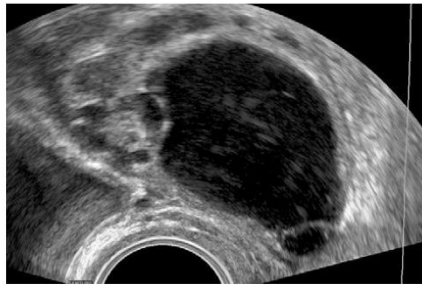


Fig 3. Transvaginal scan. Characteristic B-mode ultrasound findings of impure struma ovarii: a multilocular cystic-solid mass with anechoogenic content is visible.



Fig 4. Transvaginal scan. Ultrasound image of benign impure struma ovarii with well circumscribed smooth solid area with strong shadowing behind the tumor. The tumor was classified as benign on preoperative ultrasound examination.

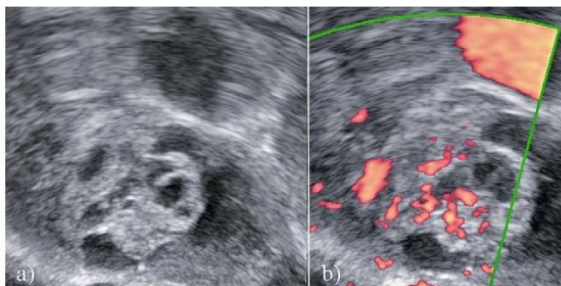


Fig 5. Transvaginal scan. Ultrasound images of benign impure struma ovarii appearing as a solid tumor on ultrasound examination. The gray-scale ultrasound image (a) shows a solid ovarian tumor with irregular internal echogenicity and cystic spaces containing anechoogenic cyst fluid. The color Doppler image (b) shows the tumor to be moderately vascularized. The examiner was uncertain whether the tumor was benign or malignant on preoperative ultrasound examination.

Surgical management

All 19 patients underwent surgery and the ovarian mass was removed: 6 patients were treated with cystectomy, 6 with a salpingo-oophorectomy, and 7 underwent



Fig 6. Transvaginal scan. Ultrasound image of benign impure struma ovarii with a typical 'struma pearl' seen on ultrasound examination. The gray-scale ultrasound image shows the 'struma pearl' (arrow).

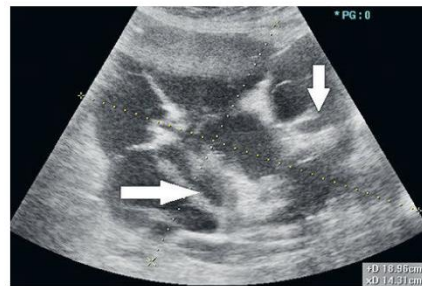


Fig 7. Transvaginal scan. Gray-scale ultrasound image of benign impure struma ovarii with a typical 'struma pearl' (arrows). The tumor was classified as benign on preoperative ultrasound examination.

a total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy. Surgery was performed via laparoscopy in 11 (58%) cases and via laparotomy in rest of the cases. Six patients underwent surgical staging for ovarian cancer consisting of peritoneal washing, a macroscopic assessment of intraabdominal organs, and preoperative frozen section. These cases were described as suspicious adnexal mass according to the preoperative US examination.

Discussion

We present a series of 19 patients with benign struma ovarii diagnosed and treated in our institution. Typically, struma ovarii occurs regardless of menopausal status. Most women were asymptomatic and the pelvic mass was an incidental finding with negative tumor markers [2,3]. Generally, an adnexal mass and raised tumor marker CA 125 in postmenopausal woman may indicate malignancy. According several well-designed studies, tumor marker CA 125 and RMI are not suitable for distinguishing between benign and malignant adnexal mass [10]. Only 2 patients in our study manifested an elevated

CA 125 level. One was a patient with simultaneously presented ascites due to the exacerbation of chronic pancreatitis. Six patients had RMI score above 200. In four patients with positive RMI, frozen section was performed because the sonographer preoperatively considered them as malignant.

The diagnosis of mature cystic teratoma at computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) imaging is straightforward as these modalities are sensitive for fat. Fat is reported in 93% of cases and teeth or other calcifications in 56% [11]. US features of commonly diagnosed mature teratomas (dermoids) are well known as an echogenic mass with shadowing behind the tumor caused by sebaceous content and hair inside the cyst cavity, a mural hyperechoic Rokitansky nodule, and echogenic bands intraluminally caused by hair. In dermoid, blood flow can be detected in the capsule only [9]. According to IOTA terminology, the hyperreflective and avascular area in the center of a dermoid cyst should not be classified as a solid component [9]. Struma ovarii picture is different, in most cases no fat is evident. On MRI the most frequent manifestation of struma ovarii is the tumor of multilobulated surface, thickened septa, multiple cysts of variable signal intensities, and enhancing solid components [12]. On CT high attenuation areas and calcifications in the solid components are common findings. On iodine scintigraphy and radioimmunoscintigraphy, struma ovarii reveals a high uptake [12,13]. In our study no patient underwent preoperative MRI or CT because these are not a standard imaging method in our institution. US features of struma ovarii are not similar to those of mature cystic teratomas and differ widely both in gray scale and Doppler imaging [6,7]. As an evidence of this, in our study 14 tumors (74%) had a complex appearance (solid component within the tumor present) in ultrasound examination. Four tumors were purely solid and 4 had well-circumscribed smooth solid areas; all solid components were well-vascularized at Doppler. We retrospectively recognized 6 (32%) tumors containing “struma pearls” which were first described by Savelli et al in 2008 [6]. Struma pearl is a solid hyperechoic area centrally vascularized at Doppler examination and resembling a round white ball described in most mature teratomas [14]. Savelli reported this feature as a putative marker and sign of struma ovarii and described this sign in 9/31 cases (29%) [6]. We described acoustic shadowing in 26% of struma ovarii.

We misclassified 6 cases of struma ovarii (32%) as malignant because a multilocular solid appearance with central vascularization pattern is typically seen in ovarian cancer patients [9,15]. Ultrasound features of struma ovarii misclassified as ovarian cancer tumors were: uni-

lateral lesions of median size 95 mm (range 70-200), unilocular/multilocular solid or solid tumor with moderate or abundant blood flow perfusion at Doppler in solid components or solid mass; no shadowing was visible behind the tumor. This is in concordance with the first phase IOTA study, which reported struma ovarii are commonly misclassified as malignant by experienced sonographers [8].

Conservative laparoscopic surgery is strongly advised for women with a desire for fertility [16,17]. There may be a general objection that the laparoscopic removal of a potentially malignant adnexal tumor increases the possibility of tumor spillage and port site metastasis development. Based on our experience, a laparoscopic approach can be easily adopted not only for fertile-age patients but also for most postmenopausal patients. In our series, the tumor was inserted safely into the endobag which enabled extraction from the abdomen without spilling potentially malignant cells into the abdominal cavity. Based on preoperatively suspicious ultrasound results, in 6 patients a frozen section was intraoperatively performed. As evidenced in our series, 90% of fertile-age patients underwent conservative surgical treatment via laparoscopy for fertility-preservation; just one 42-year-old patient underwent a hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy at her own request.

We admit several limitations of our study. Firstly, this is a single institution retrospective study. Struma ovarii is a rare tumor, therefore it was necessary to collect cases over a long-time frame. Ultrasound data and examinations were gained by using several ultrasound devices. Although our series of 19 patients with benign struma ovarii seems to be one of the largest reports dealing with complex clinical data, ultrasound reports and descriptions, the number of cases remains small. Therefore, ultrasound features and characteristics of struma ovarii may be biased. The strength of our study is based on a comprehensive unique database of clinical, surgical and pathological data connected with highly experienced preoperative ultrasound performance. Our data represent real clinical life difficulties arising from the ultrasound findings of such strange adnexal mass. Due to the rareness of struma ovarii, more ultrasound and clinical data are required, and our study may contribute to better insights into the proper and adequate diagnostic of this rare ovarian tumor.

Conclusion

US appearance of struma ovarii varies and its low incidence makes US diagnosis very challenging. The complexity of the ultrasound picture consisting of well-

vascularized solid components with smooth contours and features such as shadowing, struma pearls, and some US signs of mature teratoma at least partially visible in the tumor, may help even experienced sonographers when deciding whether a lesion is benign or malignant. For fertile-age patients, a laparoscopic surgical approach should be considered and preferred. We believe our study may contribute to the awareness of struma ovarii and thus decrease patients' fear of ovarian cancer and minimize the number of unnecessary laparotomies and extensive surgical procedures.

Acknowledgments

This work was supported by the Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization (FNBr 65269705) and grant project No. 17-32030A. No assistance was used in the writing of this article.

Conflict of interest: none

References

1. Talerman A. Germ cell tumors of the ovary. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997;9:44-47.
2. Roth LM, Talerman A. The enigma of struma ovarii. *Pathology* 2007;39:139-146.
3. Talerman A. Germ cell tumors of the ovary. In: Kurman RJ (ed.). *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract* (5rd edn), New York: Springer Verlag; 2001:967-1035.
4. Ayhan A, Yanik F, Tuncer R, Tuncer ZS, Ruacan S. Struma ovarii. *Int J Gynaecol Obstet* 1993;42:143-146.
5. Zalel Y, Seidman DS, Oren M, et al. Sonographic and clinical characteristics of struma ovarii. *J Ultrasound Med* 2000;19:857-861.
6. Savelli L, Testa AC, Timmerman D, Paladini D, Ljungberg O, Valentin L. Imaging of gynecological disease (4): clinical and ultrasound characteristics of struma ovarii. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:210-219.
7. Royo P, Alcazar JL, Virgen M, Mazaira J, Jurado M, Lopez G. B-mode and Doppler features of struma ovarii. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:109-110.
8. Valentin L, Ameye L, Jurkovic D, et al. Which extrauterine pelvic masses are difficult to correctly classify as benign or malignant on the basis of ultrasound findings and is there a way of making a correct diagnosis? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:438-444.
9. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:500-505.
10. Valentin L, Jurkovic D, Van Calster B, et al. Adding a single CA 125 measurement to ultrasound imaging performed by an experienced examiner does not improve preoperative discrimination between benign and malignant adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:345-354.
11. Outwater EK, Siegelman ES, Hunt JL. Ovarian teratomas: tumor types and imaging characteristics. *Radiographics* 2001;21:475-490.
12. Ikeuchi T, Koyama T, Tamai K, et al. CT and MR features of struma ovarii. *Abdom Imaging* 2012;37:904-910.
13. Dujardin MI, Sekhri P, Turnbull LW. Struma ovarii: role of imaging? *Insights Imaging* 2014;5:41-51.
14. Caspi B, Appelman Z, Rabinerson D, Elchalal U, Zalel Y, Katz Z. Pathognomonic echo patterns of benign cystic teratomas of the ovary: classification, incidence and accuracy rate of sonographic diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:275-279.
15. Yang Q, Yang X, Liu ZZ, et al. Sonographic and Pathologic Features of Struma Ovarii. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2015;37:309-314.
16. Wee JY, Li X, Chern BS, Chua IS. Struma ovarii: management and follow-up of a rare ovarian tumour. *Singapore Med J* 2015;56:35-39.
17. Medeiros LR, Rosa DD, Bozzetti MC, et al. Laparoscopy versus laparotomy for benign ovarian tumour. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD004751.

3.2.2. Weinberger, V., Minář, L., Felsing, M. et al. Brenner tumor of the ovary - ultrasound features and clinical management of rare ovarian tumor mimicking ovarian cancer, *Ginekologia Polska* (2018), 89 (7), pp 357-363, DOI: 10.5603/GP.a2018.0061

Brenner tumor of the ovary — ultrasound features and clinical management of a rare ovarian tumor mimicking ovarian cancer

Vit Weinberger¹, Luboš Minář¹, Michal Felsinger¹, Petra Ovesná², Marketa Bednaříková³, Marta Číhalová⁴, Eva Jandáková⁴, Jitka Hausnerová⁴, Barbora Chaloupková⁵, Michal Zikán⁶

¹Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital in Brno and Masaryk University, Brno, Czech Republic

²Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

³Clinic of Internal Medicine — Hematology and Oncology, University Hospital in Brno and Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁴Institute of Pathology, University Hospital in Brno and Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁵Department of Gynecology and Obstetrics, Regional Hospital T. Bata Zlín, Czech Republic

⁶Department of Gynecology and Obstetrics, Charles University in Prague — First Faculty of Medicine and Hospital Na Bulovce, Czech Republic

ABSTRACT

Objectives: To describe the ultrasound features of benign Brenner tumor in the background of complex clinical and histopathological pictures.

Material and methods: We retrospectively identified patients with histologically confirmed benign Brenner tumor of the ovary who were treated in our institution in 2003–2016, and for whom complete imaging, clinical, perioperative and histopathological data were available in the database. Ultrasound findings were drawn from images and reports using terms and definitions of the International Ovarian Tumor Analysis group and pattern recognition description was applied.

Results: Twenty-three patients were identified, most postmenopausal and asymptomatic. On ultrasound, 19/23 tumors were found unilaterally, 4/23 bilaterally, and 82% of tumors were detected in the left ovary. Most Brenner tumors (16/23) contained solid components and revealed no or minimal blood flow by subjective color score upon Doppler examination (19/23, 83%). Calcifications with shadowing were observed in 57% of all Brenner tumors and in 81% of tumors containing solid components. The complex appearance of the tumor misled the sonographers to describe the mass as malignant in 9 cases (39%), and frozen section was performed perioperatively. Surgery was performed via laparoscopy in 11 (48%) and via laparotomy in 12 (52%) cases.

Conclusions: The complexity of the ultrasound picture, consisting of features like calcifications with acoustic shadowing, a poorly vascularized solid mass, and a left-sided localization could be signs of a benign Brenner tumor and could preoperatively help to differentiate between benign and malignant tumor.

Key words: Brenner tumor, ovarian neoplasms, diagnosis, surgery, ultrasonography

Ginekologia Polska 2018; 89, 7: 357–363

INTRODUCTION

A Brenner tumor is an epithelial surface tumor of the ovary that was first described by Fritz Brenner in 1907 [1]. It is a mostly benign transitional cell tumor and represents about 3% of ovarian epithelial tumors [2]. Microscopically, the tumor

consists of sharply demarcated uniform islands of epithelial cells in a dense fibromatous stroma. The epithelial cells have a characteristic coffee bean nucleus with longitudinal grooves and pale cytoplasm [3, 4] (Fig. 1). Tumor can contain extensive calcifications. Careful histological examination should be

Corresponding author:

Vit Weinberger

Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Brno and Masaryk University

Jihlavská 20, Brno, 625 000, Czech Republic

tel.: + 420 532233843

e-mail: vit.weinberger@gmail.com

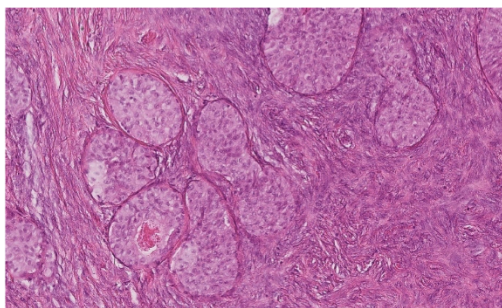


Figure 1. Brenner tumor: Microscopically, the tumor consists of sharply demarcated uniform islands of epithelial cells in a dense fibromatous stroma. The epithelial cells have a characteristic coffee bean nucleus with longitudinal grooves and pale cytoplasm

performed in order to exclude even small foci of malignancy which may arise from the benign Brenner tumor [5, 6]. Most patients are asymptomatic and the tumor is discovered incidentally as a part of routine physical examination and/or ultrasound scan performed by a radiologist or gynecologist in women of any age but predominantly between 50–70 years old [7]. Benign tumors are commonly 5–6 cm in diameter, occasionally exceeding 10 cm [8]. Borderline and malignant Brenner tumors may measure up to 30 cm [9]. Most women are asymptomatic but they can manifest abdominal pain, vaginal bleeding due to estrogenic activity, urinary retention, ascites or pseudo Meigs' syndrome [10].

Appropriate preoperative ultrasound examination is crucial for distinguishing between benign and malignant adnexal tumors and for further management of ovarian masses. However, despite well-established International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) imaging criteria for ovarian cancer recognition, ultrasound findings in Brenner tumors overlap with those typical of ovarian cancer which contributes to serious difficulties in image interpretation [11, 12]. Currently, there are no recent studies published on this topic in the literature. Therefore, we reviewed sonographic and clinical data, including the surgical management, on histologically confirmed cases of benign Brenner tumors in our institution. In this study, we aim to indicate the ultrasound features (morphological and vascular ultrasound patterns) of a Brenner tumor and to encourage sonographers dealing with ovarian mass findings to improve their knowledge and awareness of this rare tumor. The correct preoperative diagnosis of a Brenner tumor as a benign pelvic mass enables the choice of a less radical surgical procedure and minimizes fear in patients who may anticipate ovarian cancer diagnosis.

MATERIAL AND METHODS

Study design and patient population

We conducted a retrospective study of ovarian tumors — Brenner tumors that were diagnosed and treated in our

institution between January 2003 and December 2016. The indications for referral for transvaginal and transabdominal sonography were inconclusive examination with suspicion of gynecological cancer due to a palpable adnexal mass, abnormal sonographic findings assessed by a general gynecologist or general practitioner with or without elevated CA 125 tumor marker, and non-specific abdominal symptoms (abdominal/pelvic pain). Most clinical information was retrieved retrospectively from the patient records, such as age at diagnosis, pre- or postmenopausal status, level of CA 125 in blood, risk of malignancy index (RMI), symptoms, presence of ascites according to the IOTA consensus described by Timmerman et al. [12], and detailed histological evaluation results. Only patients with histologically proven benign Brenner tumors were included in the final analysis. All patients underwent surgery and the tumor was removed. Type of surgery (laparoscopy or laparotomy) and the extension ranging from unilateral salpingo-oophorectomy to more extensive as total hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy were reviewed. Frozen section requests were carefully recorded and analyzed. All clinical and ultrasound data were put into a dedicated Excel file and then analyzed (Microsoft Office Excel 2010). This study was approved by the local ethics committee and all patients gave their informed consent.

Ultrasound examination

Each patient underwent a pre-operative ultrasound examination according to the methodology and protocol of our institution that consisted of both transabdominal and transvaginal examinations performed within 21 days prior surgery by a gynecologist experienced in the field of ultrasound diagnostics in gynecologic oncology. These were expert sonographers with gynecology and oncology experience who were certified by the Czech Gynecologic Ultrasound Society as high-level experts in oncogynecologic sonography. Sonographers VW, BCH, and MZ are holders of IOTA certificate. The ultrasound examinations were performed in B-mode and color and power Doppler mode with both a transvaginal (5–8 MHz) and a transabdominal probe (3.5–5 MHz) on a variety of equipment. Each ultrasound examination was immediately described in the written report and images were stored; both were used in the study analysis. Descriptions and examination reports were performed according to the standards in our center, that include the terms and definitions published by the IOTA group [12]. The reports also included the final assessment of the sonographer whether the mass was suspicious for malignancy or not. Results of Doppler examinations were reported in terms of a subjective color score [12].

Data analysis and methodology

All clinical and ultrasound parameters were summarized using absolute and relative frequencies or median and range

in case of continuous data. All tables were stratified according to the clinical, surgical, and ultrasound characteristics of the patients. No statistical comparisons were done because of the study's descriptive character.

RESULTS

We retrospectively included 23 patients into the study who had histologically proven benign Brenner tumor of the ovary in the 14-year time frame. There were no cases of malignant Brenner tumors in the analysed period of time. The patients' median age was 58 (range 38–71); only 3 (13%) were fertile; no personal or family history of ovarian cancer was reported. Eighteen (78%) patients were asymptomatic while five (22%) presented with abdominal/pelvic pain. Results of serum CA 125 measurements were available for all 23 women; the median level was 19 IU/L (range 9–240 IU/L); only 2 patients manifested raised CA 125 level. In 9 cases, the RMI result was over 200 and those patients were considered at significant risk of ovarian malignancy. The clinical characteristics together with surgical management of all studied patients are described in detail in Table 1. The sonographic characteristics (B-mode and Doppler findings), including the sonographer's suggestion if the tumor was benign/uncertain or malignant are described and summarized in Table 2.

The majority of the tumors (19/23; 82%) were found unilaterally; in 4 cases a Brenner tumor was diagnosed si-

Table 1. Clinical characteristics and surgical management of patients with Brenner tumor

	Benign Brenner tumor (n = 23)
Age at surgery [years]	58 (38–71)
Serum CA 125 level [IU/L]	19 (9–240)
RMI	81 (36–2430)
Menstruation	
Premenopausal	3 (13%)
Postmenopausal	20 (87%)
Symptomatology	
Asymptomatic	18 (78%)
Pelvic pain	5 (22%)
Surgery	
Frozen section	9 (39%)
Cystectomy Laparoscopy	0 (0%)
Salpingo-oophorectomy Laparoscopy	6 (26%)
Salpingo-oophorectomy Laparotomy	1 (4%)
Total laparoscopic hysterectomy + BSO	5 (22%)
Total abdominal hysterectomy + BSO	11 (48%)

Values are median (range) or n (%). RMI — risk malignancy index. BSO — bilateral salpingo-oophorectomy

Table 2. Ultrasound characteristics of Brenner tumor

	Brenner tumor (n = 23)
Largest diameter [mm]	62 (15–270)
Largest solid component [mm]	40 (0–85)
Laterality	
Unilateral	19 (82%)
Bilateral	4 (18%)
Left	19 (82%)
Right	8 (35%)
Type of tumor	
Unilocular	4 (17%)
Unilocular-solid	0 (0%)
Multilocular	3 (13%)
Multilocular-solid	8 (35%)
Solid	8 (35%)
Calcifications and acoustic shadowing	13 (57%)
Ascites	1 (4%)
Echogenicity of cyst fluid	
Anechogenic	14 (61%)
Ground glass	0 (0%)
Low level	1 (4%)
Doppler results: Color score	
None	8 (35%)
Minimal	11 (48%)
Moderate	4 (17%)
Abundant	0 (0%)
Ultrasound diagnosis	
Benign	13 (57%)
Uncertain	1 (4%)
Malignant	9 (39%)

Values are median (range) or n (%)

multaneously in both ovaries. Looking closer at lateralization of the masses, 15 tumors were detected in the left ovary only and another 4 were in the left as a part of their bilateral presence (overall, the left ovary was affected by tumor in 82%). The median diameter of the tumor was 62 mm (range 15–270 mm) and the diameter of the largest solid component was 40 mm (range 0–85 mm). The majority, or 16/23 tumors (70%), contained solid components (Fig. 2, Fig. 3) while pure cystic content was present in 7 masses (30%) only. The cystic fluid was anechogenic in 14 tumors (61%) (Fig. 4) while 1 (4%) had low-level echogenicity. Ascites with simultaneously elevated CA 125 level in blood (240 IU/L) were present in 1 patient and no pleural effusion was diagnosed. The color score varied between none and moderate at Doppler examination; no abundantly vascularized tumor was noted. Most tumors were mini-

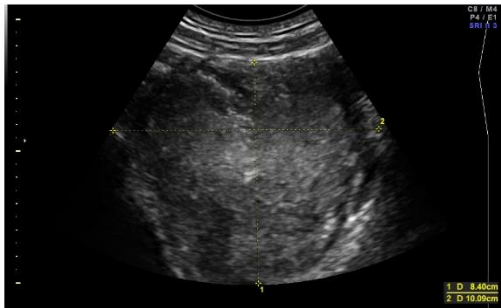


Figure 2. Transabdominal ultrasound image of 10 cm purely solid benign Brenner tumor

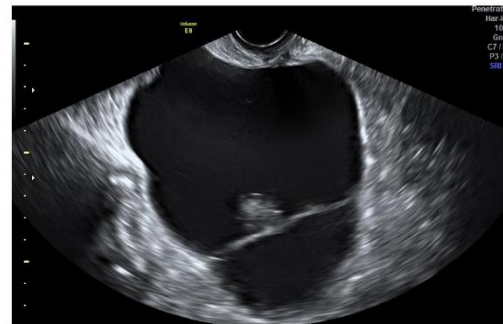


Figure 4. Transvaginal ultrasound image of a multilocular-solid Brenner tumor. There is a septum in the anechoic cystic component. The internal cyst walls are regular with some calcifications foci in the wall



Figure 3. Transvaginal ultrasound image of a purely solid benign Brenner tumor with multiple scattered calcifications and acoustic shadowing behind the tumor

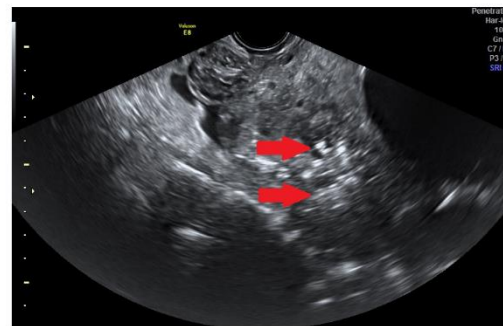


Figure 5. Transvaginal ultrasound image of a solid benign Brenner tumor containing an anechoic cystic component, calcifications (arrows) and acoustic shadowing behind the tumor

mally perfused (11/23, 48%); no blood flow was detected in 8/23 (35%). Shadowing of the acoustic signal behind the cyst was observed in 13 tumors which represents 57% of all Brenner tumors (Fig. 3, Fig. 5). Applying pattern recognition description (Tab. 3), a Brenner tumor could be described as follows: 7 masses were unilocular or multilocular with no specific characteristics. All these masses were correctly classified as benign. Eight tumors were described as multilocular solid with calcifications and shadowing behind the mass while solid structures were minimally to moderately vascularized at Doppler. Eight masses were purely solid

with calcifications causing acoustic shadowing behind the tumor; the solid part was minimally or moderately vascularized at Doppler. The complex appearance of the Brenner tumor misled the sonographers in 9 cases (39%) to describe the mass as malignant and frozen section was performed perioperatively (Fig. 5, Fig. 6). The features of the misclassified benign Brenner tumors were different to the others suggested as benign. They were generally larger than the median (62 mm) of all Brenner tumors, reaching a diameter of 130 mm (range 70–270 mm) and the solid component was 70 mm (range 40–85 mm) in comparison to the 40 mm

Table 3. Classification of Brenner tumors according to characteristics on pattern recognition

	Brenner tumor (n = 23)	N of tumors misdiagnosed as malignant in each category
Unilocular or multilocular tumor with no specific characteristics †	7	0
Multilocular solid tumor with calcifications causing shadowing behind the tumor, solid structure minimal to moderate vascularized at Doppler	8	6
Solid tumor with calcifications causing shadowing behind the tumor, solid structure minimal to moderate vascularized at Doppler	8	3

† solid structure, shadowing, calcifications, N — number



Figure 6. Transvaginal ultrasound image of a solid benign Brenner tumor containing an anechoic cystic component described as malignant by sonographer

median of all Brenner tumors in the study. All bilateral Brenner tumors were preoperatively classified as malignant and all 9 misclassified tumors contained a solid portion, of these, 3 were purely solid with minimal or moderate vascularization of the solid structures.

All 23 patients in our series underwent surgery and the ovarian mass was removed. Among these, no patient underwent cystectomy only, 7 patients were treated with salpingo-oophorectomy and 16 with total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. Surgery was performed via laparoscopy in 11 (48%) cases, via laparotomy in 12 (52%) cases. Nine patients underwent surgical staging for ovarian cancer, consisting of peritoneal washing, a macroscopic assessment of intra-abdominal organs and perioperative frozen section. These cases were described as suspicious adnexal masses according to the preoperative ultrasound examination.

DISCUSSION

We present a series of 23 patients with benign Brenner tumors of the ovary diagnosed and treated in our institution. Clinical characteristics of the cohort are in concordance with those previously published [8, 10, 13]. Typically, Brenner tumors occur in postmenopausal women. Most patients were asymptomatic and the pelvic mass was an incidental finding with negative tumor markers. Although tumor estrogenic activity could be manifested as vaginal bleeding, in our study 5 patients presented with abdominal pain and others were asymptomatic. An ovarian mass and an elevated serum CA125 level generally suggest a malignant process in a postmenopausal woman. There are studies evaluating the predictive value of CA 125 level and malignancy, showing that tumor marker CA 125 alone is not suitable for distinguishing between benign and malignant adnexal mass [14]. Only 2 patients manifested elevated CA 125 level in blood

and 1 of them ascites. Nine patients had RMI scores above 200 and were evaluated by an experienced sonographer. In 5 patients with positive RMI, frozen section was performed perioperatively; 4 patients were considered as benign according to the sonographer suggestion. About 1% of Brenner tumors are reported to be malignant in the literature [8, 15]. All Brenner tumors in our study were benign; therefore, we are unable to comment on the clinical status and further management of malignant Brenner tumors.

Transvaginal and transabdominal ultrasound performed by an experienced sonographer is a standard preoperative imaging method in our center for patients with adnexal masses. There are studies on rare ovarian tumors published which describe unique ultrasound features that may help to postulate a correct specific diagnosis before surgery. This is true in cases of struma ovarii (the “struma pearl”), granulosa cell tumors (“Swiss cheese appearance”), and Sertoli–Leydig cell tumors [16–18], but there are no unique features described in Brenner tumors so far. In Dierickx’s 2012 report, experienced sonographers failed to describe unique ultrasound feature in 14 images of Brenner tumor and no other study has found specific characteristics either [11]. Many benign Brenner tumors manifest as entirely solid structure on ultrasound examination but some can appear as cystic with or without solid structures [7]. In our study, we described the sonographic features of 23 Brenner tumors of the ovary; seven tumors (30%) were cystic and 16 (70%) with complex appearance. Solid components were poorly vascularized on color Doppler. In the literature, calcifications have been reported of 50% of Brenner tumors on sonography and 83% on CT [7]. Dierickx described calcifications on ultrasound scans in 13 (87%) of 15 benign Brenner tumors [11]. We reported 81% of Brenner tumors containing solid component revealed acoustic shadowing caused by visible calcifications. Therefore, we conclude that ultrasound signs of multiple calcifications could be a key feature for the diagnosis. Data on the laterality of Brenner tumor (whether right or left ovary) vary in the literature [3, 10, 19], but in our series, 82% of the Brenner tumors were detected in the left ovary. This is in concordance with the study published by Dierickx which reported unilateral lesions to be present more common in the left ovary [4, 11]. In our series, 4/23 (18%) Brenner tumors were bilateral. This is slightly above the range of 5–14% that is reported in the literature [10, 20]. There is an association of Brenner tumors with a second ovarian neoplasm noted and the rate of 30% is reported in the literature [8, 10, 15]. In our study, 26% of patients presented with an associated benign tumor: 2 were serous and 4 mucinous cystadenomas. Using subjective assessment, the sonographers correctly classified the ovarian tumor as benign in 57% (13/23) of the tumors (in 1 tumor, the sonographer was uncertain) which represent real clinical

cal difficulties to differentiate benign Brenner tumor from ovarian malignancy. Preoperatively, ultrasound findings were discussed with the patients and each gave informed consent for a staging and radical debulking procedure in case of malignancy.

In our study, almost half (48%) of the patients underwent laparoscopy. There may be a general objection that the laparoscopic removal of a potentially malignant adnexal tumor increases the possibility of tumor spillage and port site metastasis development. Based on our experience, laparoscopic approach can be easily adopted not only for young, fertile-age patients but also for most patients — even postmenopausal — who require total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy for adnexal mass. In our series, the tumor was inserted safely into the endobag which enabled extraction from the abdomen without spilling potentially malignant cells into the abdominal cavity. Conservative surgery is strongly advised for women with the potential and desire for fertility [9, 14].

We admit several limitations of our study. Firstly, this is a single institution retrospective study. The Brenner tumor is a rare tumor; therefore, it was necessary to collect cases over a long-time frame. Ultrasound data and examinations were retrieved by using several ultrasound devices. Although our series seems to be one of the largest, dealing with complex clinical, surgical data, ultrasound reports and descriptions; the number of cases (n = 23) remains small. Therefore, ultrasound features and characteristics of benign Brenner tumor may be biased. The strength of our study is based on a comprehensive unique database of clinical, surgical, and pathological data connected with highly experienced preoperative ultrasound performance. Our data demonstrates real clinical difficulties arising from the ultrasound findings of such a strange adnexal mass. Due to the rareness of the Brenner tumor, more ultrasound and clinical data are needed, and our study may contribute to better insights into the proper and adequate management of this rare ovarian tumor.

CONCLUSIONS

The variable sonographic picture of the ovarian Brenner tumor and its rare occurrence make ultrasound diagnosis very challenging. In the benign Brenner tumors, we failed to find one specific ultrasound feature that could easily characterize this tumor. More probably, the complexity itself of the ultrasound picture, consisting of features such as calcifications with shadowing, poorly vascularized solid component, and a left-sided localization of the mass could be signs of a benign Brenner tumor and could help even an experienced sonographer in deciding whether the lesion is benign or malignant. In surgical management of the Brenner tumor,

laparoscopy should be considered and preferred. We believe our study may contribute to the awareness of the Brenner tumor and thus minimize patients' fear of an ovarian cancer diagnosis while also reducing the number of unnecessary laparotomies and extensive surgical procedures.

Acknowledgments

This work was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic under projects CZ-DRO FNBr 65269705 and AZV 17-32030A. MZ is a senior author of this work. No assistance was used in the writing of this article.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

- Brenner F. Das Oophoroma folliculare. *Frankf Z Pathol.* 1907; 1: 150–171.
- Seidman JD, Russell P, Kurman RJ. Surface epithelial cells of the ovary. In: Kurman RJ, ed. *Blaustein's Pathology of the Female genital tract*. Springer-Verlag, New York 2002: 791–904.
- Ordóñez NG, Mackay B. Brenner tumor of the ovary: a comparative immunohistochemical and ultrastructural study with transitional cell carcinoma of the bladder. *Ultrastruct Pathol.* 2000; 24(3): 157–167, indexed in Pubmed: [10914427](#).
- Blaustein A. Brenner tumors. In: *Pathology of the female genital tract*. Springer-Verlag, New York 1982: 547–553.
- Roth LM, Dallenbach-Hellweg G, Czernobilsky B. Ovarian Brenner tumors. I. Metaplastic, proliferating, and of low malignant potential. *Cancer.* 1985; 56(3): 582–591, indexed in Pubmed: [4005815](#).
- Roth LM, Sternberg WH. Proliferating Brenner tumors. *Cancer.* 1971; 27(3): 687–693, indexed in Pubmed: [5549500](#).
- Green G, Morteale K, Glickman J, et al. Brenner Tumors of the Ovary. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2006; 25(10): 1245–1251, doi: [10.7863/jum.2006.25.10.1245](#).
- Silverberg SG. Brenner tumor of the ovary. A clinicopathologic study of 60 tumors in 54 women. *Cancer.* 1971; 28(3): 588–596, indexed in Pubmed: [5096924](#).
- Roth LM, Czernobilsky B. Ovarian Brenner tumors. II. Malignant. *Cancer.* 1985; 56(3): 592–601, indexed in Pubmed: [4005816](#).
- Yoonessi M, Abell MR. Brenner tumors of the ovary. *Obstet Gynecol.* 1979; 54(1): 90–96, indexed in Pubmed: [450368](#).
- Dierickx I, Valentin L, Van Holsbeke C, et al. Imaging in gynecological disease (7): clinical and ultrasound features of Brenner tumors of the ovary. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 40(6): 706–713, doi: [10.1002/uog.11149](#), indexed in Pubmed: [22407678](#).
- Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, et al. International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000; 16(5): 500–505, doi: [10.1046/j.1469-0705.2000.00287.x](#), indexed in Pubmed: [11169340](#).
- Turgay B, Koyuncu K, Taşkın S, et al. Features of ovarian Brenner tumors: Experience of a single tertiary center. *Turk J Obstet Gynecol.* 2017; 14(2): 133–137, doi: [10.4274/tjod.98216](#), indexed in Pubmed: [28913150](#).
- Valentin L, Jurkovic D, Van Calster B, et al. Adding a single CA 125 measurement to ultrasound imaging performed by an experienced examiner does not improve preoperative discrimination between benign and malignant adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 34(3): 345–354, doi: [10.1002/uog.6415](#), indexed in Pubmed: [19585547](#).
- van der Westhuizen NG, Tiltman AJ. Brenner tumours — a clinicopathological study. *S Afr Med J.* 1988; 73(2): 98–101, indexed in Pubmed: [3340932](#).
- Savelli L, Testa AC, Timmerman D, et al. Imaging of gynecological disease (4): clinical and ultrasound characteristics of struma ovarii. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32(2): 210–219, doi: [10.1002/uog.5396](#), indexed in Pubmed: [18636616](#).

17. Van Holsbeke C, Domali E, Holland TK, et al. Imaging of gynecological disease (3): clinical and ultrasound characteristics of granulosa cell tumors of the ovary. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31(4): 450–456, doi: [10.1002/uog.5279](https://doi.org/10.1002/uog.5279), indexed in Pubmed: [18338427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18338427/).
18. Demidov VN, Lipatenkova J, Vikhareva O, et al. Imaging of gynecological disease (2): clinical and ultrasound characteristics of Sertoli cell tumors, Sertoli-Leydig cell tumors and Leydig cell tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31(1): 85–91, doi: [10.1002/uog.5227](https://doi.org/10.1002/uog.5227), indexed in Pubmed: [18098335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18098335/).
19. Hermanns B, Faridi A, Rath W, et al. Differential diagnosis, prognostic factors, and clinical treatment of proliferative Brenner tumor of the ovary. *Ultrastruct Pathol.* 2000; 24(3): 191–196, indexed in Pubmed: [10914431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10914431/).
20. Farrar HK, Greene RR. Bilateral Brenner tumors of the ovary. *Am J Obstet Gynecol.* 1960; 80: 1089–1095, indexed in Pubmed: [13698264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13698264/).

3.3. Ultrazvuk jako přesná zobrazovací metoda k předoperačnímu plánování rozsahu chirurgického výkonu u pacientek s pokročilým karcinomem ovaria

Karcinom ovaria je pátý nejčastější zhoubný nádor žen v ČR, vyskytuje se ve všech věkových kategoriích a nejvyšší incidence je v kategorii 60-64 let. Celosvětově neexistuje žádný účinný screening v diagnostice karcinomu ovaria [16], a proto je stále jen třetina pacientek diagnostikována v časných stádiích (FIGO I-II) a dvě třetiny v pokročilých stádiích (FIGO III-IV) onemocnění. Incidence zhoubných nádorů vaječníků vykazuje v posledních letech mírně klesající tendenci, křivka úmrtnosti kopíruje křivku incidence [1].

Prognóza pacientek s karcinomem ovaria závisí na rozsahu onemocnění při záchytu, na diferenciaci nádoru a reziduu nádoru po chirurgickém výkonu. Nejsilnějším nezávislým prognostickým faktorem pro délku celkového přežití pacientky je dosažení nulového pooperačního makroskopického rezidua tumoru (R0). Dosažením R0 jsme schopni pacientkám ve stádiu FIGO IIB – IIIB prodloužit celkové přežití o 60 měsíců, ve stádiu FIGO IIIC o 47 měsíců a ve stádiu FIGO IV o 30 měsíců [17, 18]. Operace (primární nebo intervalová) je základním krokem v managementu pacientek s ovariálním karcinomem. Vzhledem k tomu, že většina žen je diagnostikována v pokročilém stádiu onemocnění, bývá dosaženo R0 mnohdy za cenu extenzivního chirurgického výkonu nejen v pánvi, ale i v oblasti horního břicha. V 20–60 % případů je nutná resekce střeva, až u jedné třetiny pacientek je nutný operační výkon v horním břichu spočívající v deperitonealizaci dutiny břišní, strippingu bránice, resekci bránice, částečné resekci jater či splenektomii [17, 18]. Kombinace jednotlivých kroků k dosažení kompletní resekce nádoru ovlivňuje celkový operační čas, krevní ztrátu, pooperační morbiditu a mortalitu pacientky.

Fischerova et al. [19] poprvé popsala využití ultrazvuku v předoperačním stagingu u pokročilého ovariálního karcinomu se zaměřením na posouzení operability nádoru. Selektce k primární operaci nebo aplikaci neoadjuvantní chemoterapie (NACHT) na základě ultrazukového vyšetření vedla k významnému zvýšení proporce optimálního debulkingu ve srovnání se skupinou před využitím ultrazvuku (96 % vs. 46 %). V případě jednoznačných známek inoperability nádoru není vhodné zatížit pacientku probatorní laparotomií, ale odběr vzorku nádoru je s výhodou proveden pomocí laparoskopie či biopsií nádoru pod ultrazukovou kontrolou [20, 21]. Zkušenost s provedením komplexních cytoredukčních výkonů včetně resekci střeva se významně liší mezi jednotlivými pracovišti. Volba centra s náležitou erudicí a schopností provést chirurgický výkon v adekvátní radikalitě je zásadní pro prognózu pacientky [22]. Předoperační stanovení rozsahu onemocnění pomocí zobrazovací metody je důležitým parametrem pro plánování správného managementu pacientky, adekvátního pracoviště, týmu, předoperační přípravy a operačního času.

Autor v této podkapitole habilitační práce prezentuje studii, která hodnotí přesnost ultrazvuku v detekci pánevní karcinomatózy u pacientek s pokročilým karcinomem ovaria (příloha 3.3.1.). Autor se podílel i na studii hodnotící přesnost ultrazvuku v detekci infiltrace rektosigmatu u pacientek s karcinomem ovaria (**Accuracy of ultrasound in prediction of rectosigmoid infiltration in epithelial ovarian cancer, (2017), *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 50 (4), pp. 533-538**). Obě práce ukazují na zásadní roli ultrazvuku ve stagingu karcinomu ovaria a demonstrují excelentní senzitivitu a specificitu v detekci nádoru na pánevním peritoneu a v určení infiltrace rektosigmatu.

- 3.3.1. Weinberger, V., Fischerova, D., Semeradova, I., et al. Prospective Evaluation of Ultrasound Accuracy in the Detection of Pelvic Carcinomatosis in Patients with Ovarian Cancer. (2016) *Ultrasound in Medicine and Biology*, 42 (9), pp. 2196-2202.**

● *Original Contribution*

PROSPECTIVE EVALUATION OF ULTRASOUND ACCURACY IN THE DETECTION OF PELVIC CARCINOMATOSIS IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER

VIT WEINBERGER,* DANIELA FISCHEROVA,[†] IVANA SEMERADOVA,[†] JIRI SLAMA,[†] PAVEL DUNDR,[‡]
LADISLAV DUSEK,[§] DAVID CIBULA,[†] and MICHAL ZIKAN[†]

*Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic; [†]Gynecologic Oncology Center, Department of Gynecology and Obstetrics, First Faculty of Medicine and General University Hospital, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic; [‡]Department of Pathology, First Faculty of Medicine and General University Hospital, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic; and [§]Institute of Biostatistics and Analyses, Masaryk University, Brno, Czech Republic

(Received 21 December 2015; revised 6 May 2016; in final form 16 May 2016)

Abstract—We analyzed the accuracy of transvaginal sonography in detection of pelvic carcinomatosis in ovarian cancer patients and factors (age, body mass index, performance status, ascites, stage, histotype, tumor grade) influencing the performance of ultrasound. In this prospective study, all 191 consecutively included patients underwent a pre-operative ultrasound staging examination according to institutional protocol. Peritoneal spread was assessed on the basis of peri-operative findings or histology. The area under the receiver operating characteristic curve for the detection of carcinomatosis was 0.90 (0.84–0.93); the sensitivity was 84% (95% confidence interval [CI]: 75%–90%), specificity 96% (95% CI: 89%–99%), positive predictive value 96% (95% CI: 89%–99%), negative predictive value 83% (95% CI: 74%–90%) and overall accuracy 89% (95% CI: 84%–93%). We report that transvaginal sonography is clinically useful in the detection of pelvic carcinomatosis. (E-mail: michal.zikan@lf1.cuni.cz) © 2016 World Federation for Ultrasound in Medicine & Biology.

Key Words: Diagnosis, Ovarian cancer, Carcinomatosis, Peritoneum, Prospective studies, Ultrasonography.

INTRODUCTION

The peritoneum is the serous membrane covering the abdominal cavity and the pelvis. We differentiate between the parietal peritoneum, covering the inner wall of the abdominal cavity, and the visceral peritoneum, partially or fully covering the organs of the abdominal cavity and the pelvis. Peritoneal carcinomatosis is a sign of a primary or secondary carcinoma (ovaries, colon, rectum, stomach and pancreas) spreading over the serous membrane of the abdominal cavity and the organ surfaces. The most common non-malignant peritoneal prob-

lems that could imitate carcinomatosis are peritoneal pseudomyxoma, lymphomatosis, sarcomatosis, leiomyomatosis, vast peritoneal endometriosis and peritoneal tuberculosis (Gosein et al. 2013; Kim et al. 2014; Levy et al. 2009; Vicens et al. 2014). Peritoneal dissemination of a malignancy has long been considered the terminal stage of malignant disease and has a very poor prognosis.

A conventional X-ray scan of the abdominal cavity cannot be used to diagnose peritoneal carcinomatosis as it provides diagnostically relevant information for only a large carcinomatosis affecting the surface of intestinal loops (Archer et al. 1996). More precise diagnoses of peritoneal and omental implants may be achieved using transabdominal ultrasound examination, computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI), even though the results of studies on the accuracy of these imaging methods differ significantly (Coakley et al. 2002; Gonzalez-Moreno et al. 2009). Transvaginal (TVUS) and transrectal ultrasound examinations of the pelvis are the most important imaging methods in pre-

Address correspondence to: Michal Zikan, Gynecologic Oncology Center, Department of Gynecology and Obstetrics, First Faculty of Medicine and General University Hospital, Charles University in Prague, Apolinaraska 18, 128 00 Prague 2, Czech Republic. E-mail: michal.zikan@lf1.cuni.cz

Conflict of interest disclosure: The authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed.

operative assessment of gynecologic diseases (Kurtz *et al.* 1999; Savelli *et al.* 2005) and are widely accepted as first-line methods for differentiating benign and malignant adnexal tumors (Timmerman *et al.* 2005).

So far, to our knowledge, only limited data on the sensitivity, specificity, negative predictive value and positive predictive value of transvaginal sonography in the detection of carcinomatosis of the pelvis on a small study group (≤ 60 patients) have been published (Savelli *et al.* 2005). Carcinomatosis may be the only and first symptom of an ovarian malignancy, as there are known cases in which an ovarian serous carcinoma did not lead to bilateral ovarian enlargement, but to a small focal spread of carcinomatosis in the peritoneum of the pelvis and abdominal cavity only (Karlan *et al.* 1999). The aim of our study was to evaluate the accuracy of transvaginal ultrasound in the detection of carcinomatosis in patients with ovarian cancer and to analyze the factors affecting the accuracy of detection.

METHODS

Study design and patient population

Patients were recruited to this prospective study in 2010–2012. The indications for TVUS were suspicion of gynecologic cancer because of a palpable adnexal mass, abnormal results from an ultrasound examination performed by a general gynecologist or general practice doctor and referral to our oncogynecologic center, inconclusive CT examination and an elevated CA 125 tumor marker in serum and non-specific abdominal symptoms (abdominal/pelvic pain, abdominal swelling and constipation). Only patients with subsequently histologically proven primary epithelial ovarian cancer were included in the final analysis. Patients with borderline, non-epithelial and metastatic tumors were excluded. We recorded age at the time of diagnosis, body mass index, Eastern Cooperative Oncology Group performance status described by Oken *et al.* (1982), stage of disease, presence of free fluid in the pelvis or ascites according to the International Ovarian Tumor Analysis consensus described by Timmerman *et al.* (2000), histotype and grade of tumor. Pathologic data (stage, histotype and grade) were assessed post-operatively according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics 2009 staging system and the World Health Organization 2003 pathologic classification of female reproductive organs.

We analyzed all data with respect to possible influence on the accuracy of ultrasound in the detection of carcinomatosis in the pelvis. All patients underwent a pre-operative ultrasound staging examination according to the methodology and protocol of our institution. A subsequent surgery with histologic confirmation of an epithe-

lial ovarian (fallopian tube, primary peritoneal) carcinoma followed. Infiltration of the peritoneum was assessed on the basis of peri-operative findings (in case there was no effect or no deperitonealization was performed) or according to the histologic examination of peritoneal samples. The surgeons, as well as the pathologist, were informed of the patient's clinical data and ultrasound findings. This study was approved by the local ethics committee, and all patients gave their informed consent.

Ultrasound examination

Each patient underwent both transabdominal and transvaginal examinations performed within 14 d before admission in the operating theater by one of the three oncogynecologists experienced in the field of ultrasound diagnostics in gynecologic oncology. These were expert sonographers with gynecologic oncology experience who were certified by the Czech Gynecologic Ultrasound Society as high-level experts in oncogynecologic sonography. Certification requires the sonographer to perform at least 5000 documented examinations of gynecologic cancer patients. All three doctors are also oncogynecologic surgeons, who routinely perform radical surgeries and thus receive extremely quick and valuable feedback on their own ultrasonography skills. The ultrasound examiners did not perform gynecologic palpation, and they all had information on the clinical examination and referral data of the patient before the ultrasound examination.

Transabdominal (probe RAB4-8-D, GE Healthcare Austria, Zipf, Austria) and transvaginal (probe RIC6-12-D) ultrasound examinations were performed using the GE Voluson Expert E8 BT 09 (GE Healthcare Austria) in B-mode and color and power Doppler mode. Each ultrasound examination was immediately described in the written report; these reports were used for the study analysis. Descriptions and examination reports were based on the standards applied by our center. During ultrasound staging examination, serous membranes (visceral and parietal peritoneum) in the pelvis were carefully assessed in every patient suspected of having epithelial ovarian cancer. The pelvis was examined on both the longitudinal and transverse planes. Carcinomatosis of the peritoneum in the pelvis was described as a solid nodular or sheet-like hypo-echoic structure, vascularized if thick or large nodules. Carcinomatosis was also present and described as gross hypo-echoic strands of tissue entrapping bowel loops (Figs. 1–5)

Data analysis and methodology

Our analysis used data on the spread of carcinomatosis on peritoneum to evaluate the agreement of pre-operative ultrasound findings with peri-operative or/and



Fig. 1. Large nodular and sheet-like carcinomatosis in the pouch of Douglas and on visceral peritoneum of the rectosigmoid colon.

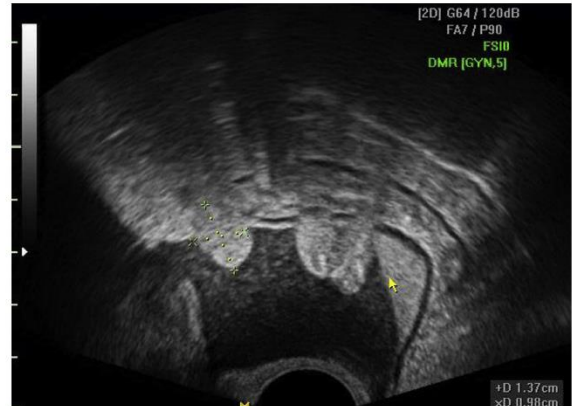


Fig. 3. Carcinomatosis infiltrating serosa and muscularis layer of rectosigmoid colon.

histologic findings. We analyzed age of the patient at diagnosis, body mass index, performance status, stage of disease, presence of free fluid in the pelvis or ascites, histotype and grade of tumor to evaluate their possible influence on the accuracy of TVUS in detection of carcinomatosis in the pelvis. Pathologic data (stage, histotype and grade) were assessed post-operatively according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics 2009 staging system and World Health Organization 2003 pathologic classification of female reproductive organs.

Standard robust descriptive statistics were applied in the analysis: absolute and relative frequencies for categorical variables and estimated medians with 5th–95th percentile ranges for continuous variables. The statistical significance of differences between groups was calculated using the Fisher exact test for categorical variables and Mann–Whitney *U*-test for continuous variables. The

diagnostic value of predictors was assessed using multivariate logistic regression and receiver operating characteristic (ROC) analysis and quantified as odds ratios, sensitivity, specificity, negative and positive predictive value and overall accuracy. The area under the ROC curve was assessed and considered useful for clinical practice if >0.75 (Sotiriadis et al. 2016). Statistical analysis was performed with SPSS 22 (SPSS Statistics for Windows, Version 21.0, IBM, Armonk, NY, USA).

RESULTS

Accuracy of TVUS in detection of carcinomatosis in the pelvis

All consecutive patients in the study time frame agreed to participate. We were able to assess the pelvic peritoneum in all patients. We prospectively and consecutively examined 256 patients in total and included 191 patients with histologically proven epithelial ovarian



Fig. 2. Nodular carcinomatosis on the peritoneum in the pouch of Douglas.

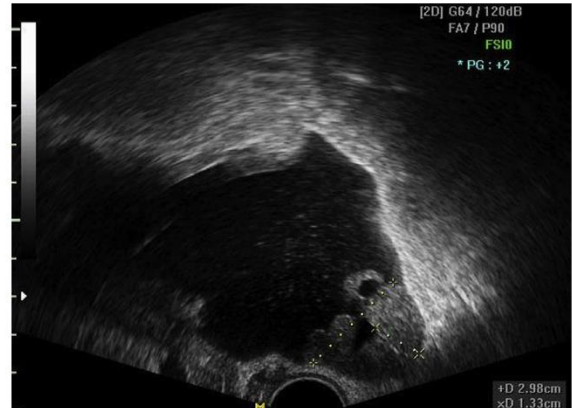


Fig. 4. Hypo-echoic nodular carcinomatosis arising from recto-vaginal septum.

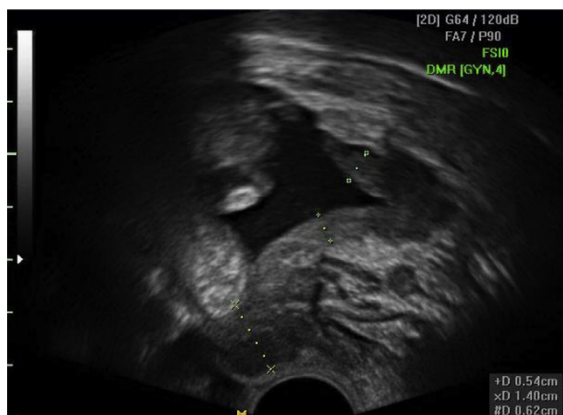


Fig. 5. Sheet-like large carcinomatosis in the pouch of Douglas and visceral peritoneum of the bowel.

cancer into the analysis. Two groups of patients were established—those with and those without carcinomatosis of the pelvis—and the following characteristics were described: age; body mass index; performance status of the patients; presence of free liquid or ascites as assessed with TVUS; and stage, grade and histotype of the tumor.

Carcinomatosis was more often found in patients with poorer performance status, high tumor stage and high-grade de-differentiated cancer type. The complete characteristics of the cohort are provided in Table 1.

Of the 191 patients included, 103 were found to have carcinomatosis in the pelvis pre-operatively or histologically. All patients underwent pre-operative ultrasound examination of the pelvic parietal and visceral peritoneum. The ultrasound examination identified peritoneal spread in 90 patients. Among these patients, involvement of the peritoneum was confirmed peri-operatively and/or histologically in 86 patients. Four cases were false positives (no tumor spread on peritoneum was found in peri-operative assessment). Ultrasound findings were negative for peritoneal carcinomatosis in the pelvis in 101 patients. Of this group, 84 patients did not have carcinomatosis. Additionally, 17 patients were false negatives, with an affected peritoneum. In our study, the area under the ROC curve for TVUS performance in the detection of carcinomatosis was 0.90 (95% confidence interval [CI]: 0.84–0.93). The sensitivity of TVUS in the detection of visceral or parietal pelvic carcinomatosis was 84% (95% CI: 75%–90%), specificity 96% (95% CI: 89%–99%), positive predictive value 96% (95% CI: 89%–99%), negative predictive value 83% (95% CI: 74%–90%) and overall accuracy 89% (95% CI: 84%–93%).

Factors influencing accuracy of TVUS in detection of pelvic carcinomatosis

We assessed the influence of patient age at diagnosis, body mass index, performance status, stage of

Table 1. Characteristics of patient group

Characteristic	Total number of patients (N)	Histology: carcinomatosis		<i>p</i> *
		No (N = 88)	Yes (N = 103)	
Age	59.0 (39.0–76.0) [†]	59.0 (34.0–76.0)	59.0 (42.0–76.0)	0.4
Body mass index	24.5 (19.3–36.1)	24.2 (19.3–35.2)	24.9 (19.8–37.2)	0.2
Performance status				
0	137 (72%)	71 (81%)	66 (64%)	0.02
1	52 (27%)	17 (19%)	35 (34%)	
2	2 (1%)	0 (0%)	2 (2%)	
Stage (post-operative)				
1 + 2	43 (22%)	40 (46%)	3 (3%)	<0.001
3 + 4	148 (78%)	48 (54%)	100 (97%)	
Free fluid				
None	156 (82%)	77 (88%)	79 (78%)	0.2
Pelvis only	7 (4%)	2 (2%)	5 (5%)	
Ascites	27 (14%)	9 (10%)	18 (17%)	
Histotype (post-operative)				
Serous	145 (76%)	52 (59%)	93 (90%)	<0.001
Mucinous	6 (3%)	6 (7%)	0 (0%)	
Endometrioid	14 (7%)	12 (14%)	2 (2%)	
Clear cell	12 (6%)	10 (11%)	2 (2%)	
Transitional cells	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	
Mixed	1 (1%)	1 (1%)	0 (0.0%)	
Non-diferentiated	12 (6%)	7 (8%)	5 (5%)	
Grade (post-operative)				
1	15 (8%)	11 (13%)	4 (4%)	0.001
2	0 (5%)	9 (10%)	1 (1%)	
3	166 (87%)	68 (77%)	98 (95%)	

* Mann–Whitney *U*-test for continuous variables; Fisher exact test for categorical variables.

[†] Median and 5th–95th percentile range for continuous variables/absolute and relative frequencies for categorical variables.

disease, presence of free fluid in the pelvis or ascites, histotype and grade of tumor on the accuracy (sensitivity and specificity) of ultrasound in the detection of peritoneal carcinomatosis (Table 2). None of the clinical and pathologic parameters evaluated affected the accuracy of the ultrasound examination in the detection of peritoneal carcinomatosis in our study.

DISCUSSION

Using transvaginal ultrasound staging prior to surgery in 191 ovarian cancer patients, we were able to detect peritoneal carcinomatosis with a sensitivity of 83.5% and specificity of 95.5%. Carcinomatosis appears as a hypo-echoic nodular or sheet-like structure covering the pelvic peritoneum.

None of the factors analyzed significantly influenced the accuracy of ultrasound. Surprisingly, the presence of free fluid in the pelvis, which is thought to be a kind of natural contrast to facilitate the detection of carcinomatosis, did not improve the accuracy of ultrasound in our study. We can hypothesize that the experience of the sonographers and knowledge of the patient's clinical infor-

mation, with special attention to potential tumor load, led to correct assessment, even if no tumor or a small tumor was present on adnexa or if there was no free fluid in the pelvis.

The weaknesses of our study should be considered. Our study was conducted at one institution with highly experienced sonographers. There is no clear definition of sufficient expertise and how it is achieved. It has been reported that the accuracy of ultrasound depends greatly on the sonographer's experience, more so in the absence of a standardized morphologic or scoring system for ultrasound staging of ovarian cancer.

All examinations were conducted at the gynecologic oncology center, where ultrasound is the first-choice imaging method in the staging of ovarian cancer. We did not correlate our ultrasound results with results from another imaging method of choice (CT or MRI), as the latter methods are not standard staging modalities in our institution. The strength of the study lies in the inclusion of a large number of patients.

Further multicenter prospective studies are needed to evaluate the sensitivity, specificity and positive and negative predictive values of TVUS to confirm its diagnostic accuracy in detecting peritoneal carcinomatosis, specifically in comparison with other imaging techniques. Other studies are needed to determine what expertise is needed to achieve an expert level as a sonographer to be able to perform staging ultrasound examinations with the highest accuracy.

Only a few studies have examined the accuracy of ultrasound in the staging of ovarian cancer. Savelli et al. (2005) reported visualization of pelvic carcinomatosis using a vaginal probe in 88% of patients (53/60). Fischerova et al. (2008) described the primary use of ultrasound in the pre-operative staging of advanced ovarian cancer with a focus on the evaluation of tumor operability. They reported an increase in the proportion of optimal debulking in comparison with the group before the use of ultrasound (96% vs. 46%). The prospective study of Testa et al. (2012) reported a conclusive diagnosis of massive pelvic involvement (sensitivity, 94%; specificity, 97%) and peritoneal carcinomatosis (sensitivity 91%; specificity 88%) by ultrasound.

In our study, we used TVUS and detected carcinomatosis as the presence of solid hypo-echoic nodules or hypo-echoic strands (sheet-like diffuse masses) growing on pelvic peritoneal surfaces and/or entrapping the bowel loops. The close proximity to the recto-uterine space and the high-frequency ultrasound probes permit images of very high quality to be obtained, and thus, even small peritoneal implants can be visualized. Power Doppler ultrasonography has proven to be highly efficient in visualizing blood vessels within neoplastic tissue. Thus, its use can help in differentiating true metastases from blood

Table 2. Influence of variables on accuracy of ultrasound in detection of carcinomatosis in the pelvis

Characteristic	TVUS classification of carcinomatosis		<i>p</i> *
	Correct classification (N = 170)	Misclassification (N = 21)	
Age	59.0 (39.0–76.0) [†]	61.0 (45.0–78.0)	0.4
Body mass index	24.6 (19.5–37.2)	24.2 (17.9–29.8)	0.3
Performance status			
0	126 (74%)	11 (52%)	0.1
1	42 (25%)	10 (48%)	
2	2 (1%)	0 (0%)	
Stage (post-operative)			
1 + 2	38 (22%)	5 (24%)	0.1
3 + 4	132 (78%)	16 (76%)	
Free fluid			
None	138 (82%)	18 (86%)	0.7
Pelvis only	6 (3%)	1 (5%)	
Ascites	25 (15%)	2 (9%)	
Histotype (post-operative)			
Serous	128 (75%)	17 (81%)	0.1
Mucinous	6 (4%)	0 (0%)	
Endometrioid	11 (6%)	3 (14%)	
Clear cell	12 (7%)	0 (0%)	
Transitional cells	0 (0%)	1 (5%)	
Mixed	1 (1%)	0 (0%)	
Non-differentiated	12 (7%)	0 (0%)	
Grade (post-operative)			
1	12 (7%)	3 (14%)	0.4
2	9 (5%)	1 (5%)	
3	149 (88%)	17 (81%)	

* Mann–Whitney *U*-test for continuous variables; Fisher exact test for categorical variables.

[†] Median and 5th–95th percentile range for continuous variables; absolute and relative frequencies for categorical variables.

clots and debris, which can be difficult to distinguish by conventional gray-scale B-mode sonography. In the study of Savelli *et al.* (2005), power Doppler ultrasonography clearly visualized blood flow in 91% of the metastatic implants in both the parietal and visceral peritoneum.

Data on the accuracy of other imaging methods (CT, MRI, positron emission tomography/CT) in the detection of the extent of visceral and parietal carcinomatosis in ovarian cancer in the pelvis differ significantly. Espada *et al.* (2013) evaluated diffusion-weighted (DW) MRI for detection of peritoneal metastases in 34 patients and developed a scoring system that had a diagnostic accuracy of 91% and predicted suboptimal cytoreduction with a sensitivity of 75%. The recent prospective comparison of CT, positron emission tomography (PET)/CT and whole-body DW-MRI in 32 patients with ovarian cancer reported an accuracy for detection of peritoneal disease of 91% on DW-MRI compared with 75% on CT and 71% on fluorodeoxyglucose-PET/CT, with surgery as the reference standard in all cases (Michielsen *et al.* 2014).

In comparison with other imaging methods (CT, MRI, PET/CT), we want to point to the crucial value of ultrasound. Ultrasound makes it possible to perform dynamic tests, such as applying pressure with the probe to the surrounding anatomic structures, to test and detect their movements toward each other, to examine their elasticity or, conversely, their rigidity. Ultrasound in combination with Doppler mapping makes it possible to achieve an accuracy comparable to or higher than that of MRI in determining the presence of tumor on parietal or visceral peritoneum in the pelvis and organs therein. Moreover, compared with MRI, ultrasound is faster, cheaper and more accessible; requires no preparation of the patient; and is not limited by the broad spectrum of contraindications of MRI (cochlear implant, metal objects, *etc.*). Ultrasound also allows evaluation of the tumor in any section. Moreover, ultrasound can be performed by experienced sonographer/gynecologic oncologists in close cooperation with an oncogynecologic surgical team with knowledge of the disease and the parameters relevant for making decisions on patient management.

The diagnosis of peritoneal carcinomatosis is difficult even for a skilled sonographer when the peritoneal dissemination of cancer cells is not accompanied by the presence of a bulky adnexal mass. Detection of both parietal and visceral carcinomatosis may help in the decision for a primary radical cytoreductive procedure or neoadjuvant chemotherapy (Harter *et al.* 2009; Vergote *et al.* 2005, 2010). Our results support the potential use of transvaginal ultrasound as an imaging method in the staging of local spread of ovarian cancer in the pelvis.

CONCLUSIONS

We provide evidence of the high accuracy of ultrasound in pre-operative assessment of pelvic carcinomatosis in ovarian cancer patients. Using transvaginal ultrasound, we were able to detect peritoneal carcinomatosis with a sensitivity of 84% and specificity of 96%. None of the factors analyzed significantly influenced accuracy.

In expert hands, ultrasound is able to provide the information necessary for appropriate planning of primary debulking surgery with respect to the surgical team, operational time, post-operative care and consultation with the patient. Other studies comparing different imaging methods and focusing on the definition of expertise in gynecologic oncology ultrasound are needed.

Acknowledgments—This work was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic under Projects NT13070 and CZ-DRO FNBr 65269705 and by Charles University Projects UNCE 204024 and PRVOUK P27/LF1/1.—No assistance was used in the writing of this article.

REFERENCES

- Archer AG, Sugarbaker PH, Jelinek JS. Radiology of peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996;82:263–288.
- Coakley FV, Choi PH, Gougoutas CA, Pothuri B, Venkatraman E, Chi D, Bergman A, Hricak H. Peritoneal metastases: Detection with spiral CT in patients with ovarian cancer. *Radiology* 2002; 223:495–499.
- Espada M, Garcia-Flores JR, Jimenez M, Alvarez-Moreno E, De Haro M, Gonzalez-Cortijo L, Hernandez-Cortes G, Martinez-Vega V, Sainz De La Cuesta R. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging evaluation of intra-abdominal sites of implants to predict likelihood of suboptimal cytoreductive surgery in patients with ovarian carcinoma. *Eur Radiol* 2013;23:2636–2642.
- Fischerova D, Cibula D, Dundr P, Zikan M, Freitag P, Slama J, Calda P. OC132: The role of ultrasound in prediction of optimal vs. suboptimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:286.
- González-Moreno S, González-Bayón L, Ortega-Pérez G, González-Hernando C. Imaging of peritoneal carcinomatosis. *Cancer J* 2009;15:184–189.
- Gosein MA, Narinesingh D, Narayansingh GV, Bhim NA, Sylvester PA. Peritoneal tuberculosis mimicking advanced ovarian carcinoma: An important differential diagnosis to consider. *BMC Res Notes* 2013;6: 88.
- Harter P, Hilpert F, Mahner S, Kommos S, Heitz F, Pfisterer J, du Bois A. Prognostic factors for complete debulking in first- and second-line ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(Suppl 2):S14–S17.
- Karlan BY, Baldwin RL, Lopez-Luevanos E, Raffel LJ, Barbuto D, Narod S, Platt LD. Peritoneal serous papillary carcinoma, a phenotypic variant of familial ovarian cancer: Implications for ovarian cancer screening. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:917–928.
- Kim M, Ko J, Lee C. Pelvic actinomycosis with abundant ascites, pleural effusion, and lymphadenopathy diagnosed with endometrial biopsy and treated with medication only. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2014;53: 588–591.
- Kurtz AB, Tsimikas JV, Tempny CM, Hamper UM, Arger PH, Bree RL, Wechsler RJ, Francis IR, Kuhlman JE, Siegelman ES, Mitchell DG, Silverman SG, Brown DL, Sheth S, Coleman BG, Ellis JH, Kurman RJ, Caudry DJ, McNeil BJ. Diagnosis and staging of ovarian cancer: Comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and

- histopathologic analysis—Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1999;212:19–27.
- Levy AD, Shaw JC, Sobin LH. Secondary tumors and tumorlike lesions of the peritoneal cavity: Imaging features with pathologic correlation. *Radiographics* 2009;29:347–373.
- Michielsen K, Vergote I, Op de Beeck K, Amant F, Leunen K, Moerman P, Deroose C, Souverijns G, Dymarkowski S, De Keyzer F, Vandecaveye V. Whole-body MRI with diffusion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovarian cancer: A clinical feasibility study in comparison to CT and FDG-PET/CT. *Eur Radiol* 2014;24:889–901.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649–655.
- Savelli L, De Iaco P, Ceccaroni M, Ghi T, Ceccarini M, Seracchioli R, Cacciatore B. Transvaginal sonographic features of peritoneal carcinomatosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:552–557.
- Sotiriadis A, Papatheodorou SI, Martins WP. Synthesizing evidence from diagnostic accuracy tests: The SEDATE guideline. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:386–395.
- Testa AC, Ludovisi M, Mascilini F, Di Legge A, Malaggesi M, Fagotti A, Fanfani F, Salerno MG, Ercoli A, Scambia G, Ferrandina G. 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;39:99–105.
- Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ferrazzi E, Amez L, Konstantinovic ML, Van Calster B, Collins WP, Vergote I, Van Huffel S, Valentin L, International Ovarian Tumor Analysis Group. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: A multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *J Clin Oncol* 2005;23:8794–8801.
- Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I, International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: A consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:500–505.
- Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RHM, van der Burg MEL, Lacave AJ, Panici PB, Kenter GG, Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart GCE, Pecorelli S, Reed NS, European Organization for Research and Treatment of Cancer—Gynaecological Cancer Group, NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943–953.
- Vergote I, van Gorp T, Amant F, Neven P, Berteloot P. Neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer. *Oncology (Williston Park)* 2005;19:1615–1622. discussion 1623–1630.
- Vicens RA, Patnana M, Le O, Bhosale PR, Sagebiel TL, Menias CO, Balachandran A. Multimodality imaging of common and uncommon peritoneal diseases: A review for radiologists. *Abdom Imaging* 2014;40:436–456.

3.4. Ultrazvuk jako nezbytná součást gynekologické péče a poradenství u pacientek s karcinomem prsu či zvýšeným rizikem jeho vzniku

Do problematiky péče o onkogynekologické pacientky patří v našem centru komplexní gynekologické poradenství a péče o ženy, které onemocní karcinomem prsu. Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným nádorem žen. Incidence onemocnění stále narůstá. Naopak mortalita od poloviny 90. let stagnuje, až mírně klesá. Současná narůstající incidence karcinomu a stagnující či mírně klesající mortalita dokazují fakt narůstající prevalence, tedy počtu žijících žen, u kterých byl v minulosti karcinom prsu diagnostikován a léčen. Nejvíce zhoubných nádorů prsu je diagnostikovaných ve věkové kategorii 60–69 let, ale více než 37 % všech nemocných je v produktivním věku, mladších než 60 let [1]. Léčba karcinomu prsu je komplexní. K jednotlivým modalitám léčby patří chirurgie, radioterapie, systémová léčba chemoterapií, hormonální léčba a cílená biologická léčba. Chemoterapie je u žen ve fertilním věku zodpovědná za rozvoj předčasného ovariálního selhání, s následným rozvojem sterility, předčasné menopauzy s projevy neurovegetativního klimakterického syndromu a zvýšení rizika vzniku osteopenie, osteoporózy a kardiovaskulárních chorob [23]. Adjuvantní hormonoterapie tamoxifenem může způsobovat řadu vedlejších nežádoucích účinků, z nichž nejzávažnějším je riziko onemocnění karcinomem děložního těla.

Autor ve své práci poukazuje na specifickou problematiku karcinomu prsu z pohledu gynekologa, snaží se shrnout nejnovější doporučení stran gynekologické péče o takové pacientky. V článku uvádí recentní přehled rizikovosti užívání hormonální antikoncepce a hormonální substituční terapie v souvislosti s možným vznikem karcinomu prsu. Zabývá se možnostmi užívání hormonálních preparátů po ukončené léčbě karcinomu prsu v premenopauze i postmenopauze. Jsou probrána specifika gynekologické péče o pacientky ve fertilním věku, u kterých dochází v rámci onkologické léčby ke vzniku předčasného ovariálního selhání. Autor se podrobně zabývá

jak farmakologickou profylaxí, tak možnostmi uchování fertility v rámci využití metod asistované reprodukce. V článku je popsán vliv tamoxifenu na gynekologické orgány v premenopauze i postmenopauze v souvislosti s možným rizikem vzniku sekundární malignity. Velmi častým požadavkem klinického onkologa na gynekologa je zhodnocení výšky endometria pomocí transvaginální sonografie u pacientek užívajících tamoxifen. Ve snaze o snížení počtu zbytečných invazivních zákroků vyvolaných falešně pozitivním výsledkem měření výšky endometria pomocí ultrazvuku se autor snaží popsat úskalí transvaginální sonografie při užívání tamoxifenu a navrhnout racionální schéma sledování výšky endometria. V článku autor navrhuje jednotný postup užití invazivních diagnostických vyšetření k vyloučení karcinomu endometria u žen užívajících pravidelně tamoxifen.

3.4.1. Weinberger V., Zikán, M. Karcinom prsu – specifika gynekologické péče a poradenství. *Klin Onkol.* 2016 Fall;29 Suppl 3:S7-15.

Karcinom prsu – specifika gynekologické péče a poradenství

Breast Cancer – Specifics of Gynecological Care and Counseling

Weinberger V.¹, Zikán M.²

¹ Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

² Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Východiska: V práci se soustředíme na aktuální a klinicky důležité aspekty péče o pacientky s karcinomem prsu z pohledu gynekologa. I přes celkové pozitivní přijetí, hormonální antikoncepce a hormonální substituční terapie mohou vzbuzovat obavy ze vzniku karcinomu prsu. Jsou probrána specifika gynekologické péče o pacientky ve fertilním věku, u kterých v rámci onkologické léčby karcinomu prsu vzniká předčasně ovariální selhání. Tamoxifen se užívá v adjuvantní terapii karcinomu prsu, u metastatického nádoru prsu či v rámci profylaxe vzniku zhoubného nádoru prsu u vysoce rizikových skupin žen. **Cíl:** Zabýváme se vlivem hormonálních preparátů na vznik karcinomu prsu jak u žen s vrozenou predispozicí, tak bez ní. Faktory jako pozitivní rodinná anamnéza, zvýšená denzita prsní tkáně, atypická hyperplazie prsu a předchozí radioterapie na oblast hrudníku zvyšují riziko vzniku karcinomu více než čtyřikrát, zatímco hormonální antikoncepce a hormonální substituční terapie představují méně než dvojnásobné či vůbec žádné zvýšení (RR 0,96–1,6). Zabýváme se bezpečností a možnostmi užívání hormonálních preparátů po ukončené léčbě karcinomu prsu v pre- i postmenopauze. U žen s karcinomem prsu v premenopauze definujeme fertilitu šetřící možnosti před aplikací chemoterapie – kryokonzervace embryí, oocytů v metafázi II nebo ovariální tkáně. Simultánní aplikace GnRH agonistů může ochránit ovariální funkce před gonadotoxickou chemoterapií. Zabýváme se vlivem tamoxifenu na gynekologické orgány. U premenopauzálních žen užívajících tamoxifen není zvýšené riziko vzniku karcinomu děložního těla, u postmenopauzálních je riziko po pěti letech užívání 2–3násobně zvýšené. Transvaginální sonografie není vhodná ke screeningovému vyšetřování za účelem detekce patologie dutiny děložní při léčbě tamoxifenem. U těchto žen se řídíme symptomatologií. Hysteroskopie je zlatým standardem k vyšetření dutiny děložní u symptomatických postmenopauzálních pacientek léčených tamoxifenem. **Závěr:** Práce shrnuje současné znalosti v oblastech, kde se prolíná onkologická a gynekologická péče o pacientky s karcinomem prsu. Má napomoci k většímu porozumění a prohloubení spolupráce mezi klinickými onkology a onkogynekology ve prospěch našich společných pacientek.

Klíčová slova

adjuvantní hormonální terapie – fertilitu šetřící postupy – GnRH analoga – hormonální antikoncepce – hormonální substituční terapie – karcinom prsu – tamoxifen

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

This work was supported by the Czech Ministry of Health – RVO (FNBr, 65269705).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Vít Weinberger, Ph.D.

Onkogynekologické centrum
Gynekologicko-porodnická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: vit.weinberger@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 6. 6. 2016

Přijato/Accepted: 22. 7. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016351>

Summary

Background: This paper summarizes current knowledge about clinically important aspects of gynecological care in female breast cancer patients. Despite the overall positive acceptance of oral contraceptives and hormone replacement drugs, hormone therapy may raise fears of developing breast cancer. Specifics of gynecological care of fertile patients are discussed as these patients face ovarian failure when undergoing oncological treatment of breast cancer. Tamoxifen is used in adjuvant therapy of breast cancer, in metastatic breast cancer or as prophylaxis of breast cancer in high-risk patients. **Aim:** We aim to study the influence of hormonal treatment on breast cancer development in women with and without congenital predisposition. The main risk factors for developing breast cancer are family history, increased density of breast tissue, atypical hyperplasia of the breast and previous radiotherapy to the chest area. All these factors increase the relative risk of cancer more than four times. Contraceptives and hormone replacement therapy show generally less than two-fold or no increase at all (RR 0.96–1.6). We concentrate with safety of hormonal therapy in breast cancer patients after they finish breast cancer treatment in pre- and postmenopausal period. We discuss fertility-sparing methods for preservation of ovarian function due to oncological treatment. Those methods are: cryopreservation of embryos, oocytes in metaphase II and ovarian tissue. Simultaneous administration of GnRH agonists may protect ovarian function before gonadotoxic chemotherapy. We describe in detail the effects of tamoxifen on gynecological organs in both pre- and postmenopausal women in relation to the potential risk of developing secondary malignancy. In premenopausal women, tamoxifen has no increased risk of cancer of the uterine body. In postmenopausal patients, the risk after five years of tamoxifen is increased 2–3 fold. Transvaginal sonography is not the screening tool for detection of the pathology in the uterine cavity during tamoxifen therapy, and so we only recommend looking for symptoms. Hysteroscopy is the golden standard for the examination of the uterine cavity in symptomatic postmenopausal patients using tamoxifen. **Conclusion:** This paper summarizes the current knowledge in areas where oncological and gynecological cares for breast cancer patients mingle. It should lead to greater understanding and deepening cooperation between clinical oncologists and oncogynecologists for the benefit of our patients.

Key words

adjuvant therapy – breast neoplasm – contraceptives – endometrial hyperplasia – fertility preservation – GnRH analogs – hormone replacement therapy – tamoxifen

Úvod

Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným nádorem u žen. Incidence onemocnění stále narůstá. Naopak mortalita od poloviny 90. let minulého století stagnuje, až mírně klesá. V roce 2013 dosáhl počet nově diagnostikovaných zhoubných nádorů prsu u žen v ČR počtu 7 140. To představuje více než 133 nádorů na 100 000 žen. V roce 2013 zemřelo na karcinom prsu 1 845 žen, což je téměř 35 úmrtí na 100 000 žen. Při stále rostoucí incidenci karcinomu prsu a stagnující či mírně klesající mortalitě na něj je nevyhnutelným důsledkem tohoto trendu zvyšování prevalence, tedy počtu žijících žen, u kterých byl v minulosti diagnostikován a léčen karcinom prsu. V roce 2013 dosáhla prevalence 74 348 žen a ve srovnání s rokem 2003 (44 981 žen) tak vzrostla v ČR o 65 %. Nejvíce zhoubných nádorů prsu je diagnostikovaných ve věkové kategorii 60–69 let, ale více než 37 % všech nemocných je v produktivním věku mladších než 60 let [1]. Léčba karcinomu prsu je komplexní. K jednotlivým modalitám léčby patří chirurgie, radioterapie, systémová léčba chemoterapií, hormonální léčba a cílená biologická léčba. Chemoterapie je u žen ve fertilním věku zodpovědná za rozvoj předčasného ovariálního selhání (premature ovarian failure – POF),

s důsledky jako vznik sterility, nástup předčasné menopauzy s projevy neurovegetativního klimakterického syndromu a zvýšení rizika vzniku osteopenie, osteoporózy a kardiovaskulárních chorob [2]. Adjuvantní hormonoterapie tamoxifenem může způsobovat vedlejší nežádoucí účinky, z nichž nejzávažnějším je riziko onemocnění karcinomem děložního těla. Cílem článku je se zabývat problematikou karcinomu prsu z pohledu gynekologa. Podáváme recentní přehled o rizicích užívání hormonální antikoncepce (HAK) a hormonální substituční terapie (hormone replacement therapy – HRT) v souvislosti s rizikem vzniku karcinomu prsu. Zabýváme se možnostmi užívání hormonálních preparátů po ukončené léčbě karcinomu prsu v pre- i postmenopauze. Jsou probrána specifika gynekologické péče o pacientky ve fertilním věku, u kterých dochází v rámci onkologické léčby ke vzniku POF. Jsou definovány dostupné možnosti prevence vzniku POF a zachování si možnosti budoucí fertility. Podrobně se zabýváme jak farmakologickou profylaxií, tak možnostmi uchování fertility v rámci využití metod asistované reprodukce. V článku se podrobně zabýváme vlivem tamoxifenu na gynekologické orgány v pre- i postmenopauze v souvislosti s možným rizikem

vzniku sekundární malignity. Článek reflektuje nejnovější doporučení stran gynekologické péče o pacientky s karcinomem prsu.

Karcinom prsu – HAK a HRT

I přes celkové pozitivní přijetí HAK a HRT může hormonální léčba vzbuzovat obavy ze vzniku zhoubného nádorového onemocnění prsu. Hlavními rizikovými faktory vzniku karcinomu prsu jsou pozitivní rodinná anamnéza, zvýšená denzita prsní tkáně, atypická hyperplazie prsu a předchozí radioterapie na oblast hrudníku (především ve věku 10–24 let). Tyto všechny faktory zvyšují relativní riziko (RR) vzniku karcinomu více než 4krát. Ostatní faktory vč. endogenních a exogenních hormonů působí s relativně nižším nárůstem rizika a představují méně než dvojnásobné zvýšení [3]. Cílem kapitoly je poskytnout aktuální pohled na problematiku hormonální terapie ve vztahu k hrozbě vzniku či recidivy karcinomu prsu. Zásadní v této problematice je kvalitní poradenství ženám, které se obrátí pro odbornou radu a pomoc na svého gynekologa či klinického onkologa.

Vliv HAK na vznik karcinomu prsu

Experimentální údaje naznačují, že by estrogen mohl hrát negativní roli při vzniku

karcinomu prsu. Estrogeny podporují rozvoj prsní tkáně a vykazují přímé i nepřímé proliferační účinky na kultivovaných buňkách rakoviny prsu. Progestiny jsou schopné se vázat na různé steroidní receptory, progesteron je metabolizován na působky s různou biologickou aktivitou, mnohdy protichůdnou ve smyslu proliferační a antiproliferační [4,5]. Ve většině dosud publikovaných velkých studií nezvyšuje HAK riziko vzniku karcinomu prsu. Ve studiích, které referovaly malé navýšení RR vzniku zhoubného nádoru prsu, negativní účinek HAK vymizel velmi rychle po ukončení jejího užívání. Jako nejvýznamnější rizikový faktor pro vznik karcinomu prsu v souvislosti s užíváním HAK se jeví časný začátek jejího užívání před porodem prvního dítěte, neboť podané hormony mohou negativně dlouhodobě působit na méně diferencovanou prsní tkáň. Studie hodnotící vlivy HAK na ženy jsou dlouhodobé, observační a většina jich začala v době tzv. vysokodávkované HAK, kdy preparáty obsahovaly ≥ 50 mg ethinyl estradiolu. Jediná norská studie referovala o přímé souvislosti mezi obsahem estrogenu a rizikem karcinomu prsu, zůstává však jedinou studií s tímto výsledkem [6]. Ostatní studie sledující aplikační formu HAK či její konkrétní složení (preparát a dávku) neprokázaly vliv na zvýšení rizika onemocnění karcinomu prsu [7–9].

Vliv HRT na vznik karcinomu prsu

Ženy, které onemocněly karcinomu prsu v postmenopauze, mají vyšší hladinu endogenního estrogenu v krvi, ten je prokázáným rizikovým faktorem vzniku zhoubného nádoru prsu [10]. Každý rok od průměrného věku menopauzy v populaci, co žena zůstává v premenopauze, se riziko vzniku karcinomu prsu zvyšuje o 2,8 %, při užívání HRT se zvedá ročně o 2,3 % [11]. Riziko rapidně klesá k nule po vysazení HRT. Na druhé straně má karcinom prsu u uživatelék HRT lepší prognózu, nádor je dobře diferencovaný, lymfatické spádové uzliny častěji negativní a pacientky dosahují delšího přežití [12,13]. V rozsáhlé studii Million Women Study bylo prokázáno vyšší riziko pro vznik karcinomu prsu u uživatelék HRT RR 1,66 (95% CI

1,58–1,75) a pro úmrtí na karcinom prsu RR 1,22 (95% CI 1,00–1,48). Po ukončení užívání HRT nebylo detekováno zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu RR 1,01 (95% CI 0,94–1,09) nebo úmrtí na něj RR 1,05 (95% CI 0,82–1,34). Incidence karcinomu prsu byla zvýšena zejména u skupiny žen užívajících čisté estrogenní substituční terapii RR 1,30 (95% CI 1,21–1,40), více pak u uživatelék tibololu (steroidní hormon s kombinovaným estrogenním, gestagenním a slabým androgenním účinkem, nízkým vlivem na prsní žlázu) RR 1,45 (95% CI 1,25–1,68). Největší riziko vzniku karcinomu prsu je u uživatelék estrogen-gestagenní hormonální substituční terapie RR 2,00 (95% CI 1,88–2,12). RR vzniku karcinomu prsu se liší i v závislosti na aplikační formě HRT, kde perorální forma představuje RR 1,32 (95% CI 1,21–1,45), transdermální RR 1,24 (95% CI 1,11–1,39) a implantace čisté estrogenního depotního preparátu RR 1,65 (95% CI 1,26–2,16). Se vzrůstající délkou užívání HRT roste i riziko vzniku karcinomu prsu, kdy 10leté užívání čisté estrogenní HRT představuje navíc pět karcinomů a užívání kombinované substituční terapie navíc 19 karcinomů na 1 000 uživatelék [14].

HAK u žen s karcinomu prsu

Dle stávající praxe je v době diagnózy hormonálně závislého karcinomu prsu pacientce doporučeno okamžité ukončení užívání HAK. Vysazení HAK by měl předcházet pohovor pacientky s ošetřujícím gynekologem a onkologem, kdy jsou s pacientkou probírány jak nehormonální kontracepční metody, tak diskutovány metody umožňující zachovat fertilitu i po ukončení onkologické léčbě (zamražení ovariální tkáně, zamražení oocytů, zamražení embryí, protekce gonád GnRHa). Nejsou studie, které by prokázaly bezpečnost pokračování HAK u diagnostikovaného hormonálně dependentního karcinomu prsu. Otěhotnění po nepromyšleném vysazení HAK je v dané situaci diagnostikovaného karcinomu prsu nežádoucí [15]. Kromě méně spolehlivé bariérové antikoncepce je z bezpečných a spolehlivých kontracepčních metod na zvážení zavedení nehormonálního intrauterinního tělíska s mědí. U žen neplánujících

další těhotenství je na prvním místě zvažování sterilizace formou salpingektomie, či sterilizace partnera formou vazektomie [16]. Ani po pěti letech od stanovení diagnózy karcinomu prsu a bez známek aktivity onkologického onemocnění nejsou data o bezpečnosti znovu nasazení HAK a teoretická či prokázaná rizika převažují nad jejím benefitem.

HRT u žen s karcinomu prsu

Léčba neurovegetativního klimakterického syndromu může být u pacientek s karcinomu prsu problematická. Především u vazomotorických symptomů se u dvou třetin pacientek jeví účinné podání selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu. Systémová hormonální substituce je u pacientek s karcinomu prsu kontraindikována a musí být zvažována přísně individuálně [17]. Dvě studie, které zkoumaly možnost podání hormonální substituce tibolonom u žen po léčbě pro karcinom prsu, byly předčasně ukončeny pro nárůst recidiv. Nízkodávkovaná vaginálně aplikovaná estrogenní substituce je mnohými považována za bezpečnou; určité opatrnosti je třeba u uživatelék inhibitorů aromatáz, kde byly pozorovány vyšší systémové hladiny estrogenů i při vaginálním podání [18,19].

Hormonální léčba u žen s potenciálním rizikem rozvoje karcinomu prsu

Ve většině dosud publikovaných velkých studií nezvyšuje HAK riziko vzniku karcinomu prsu. Pro gynekologa a lékaře zabývajících se péčí o rizikové zdravé ženy je důležité vědět, zda HAK zvyšuje riziko vzniku rakoviny prsu u žen s primárně zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu.

Benigní onemocnění prsu

Nejčastějším benigním onemocněním prsu je fibroadenom. Ten sám o sobě nezvyšuje riziko vzniku zhoubného nádoru prsu. Fibrocystická nemoc s proliferativní lézí je spojena se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu a atypická hyperplazie je považována za prekancerózu s významným zvýšením rizika karcinomu prsu (RR 4–6). Bylo publikováno několik studií, jejichž závěrem je, že

HAK svoji délkou užívání snižuje přímo úměrně výskyt benigních onemocnění prsu – fibroadenomu a fibrocystické nemoci [20,21]. Některé studie ukázaly, že ochranný efekt HAK ale neplatí u lézí, které již vykazují proliferativní aktivitu, u těch je riziko zvratu v karcinomu při užívání HAK zvýšeno [22,23].

Pozitivní rodinná anamnéza pro karcinom prsu

Důležitou otázkou je, zda HAK zvyšuje riziko onemocnění karcinomu prsu u žen, které mají v první či druhé příbuzenské linii rodinného příslušníka nemocného karcinomu prsu bez prokázané rodinné hereditární zátěže. Data jsou kontroverzní z důvodu nedostatečně velkých souborů pacientek, nekonzistentní a nehomogenní populace zařazené do studií a z důvodu odlišných definicí rodinné anamnézy [24]. Byly publikovány tři velké souhrnné studie, které ukázaly zvýšené riziko onemocnění karcinomu prsu RR 3,3 (95% CI 1,6–6,7) u žen, které mají v první linii příbuzného s rakovinou prsu [28,29]. U žádné z výše zmíněných studií nebyl znám *BRCA* statut sledovaných pacientek.

HAK u žen s *BRCA1* a *BRCA2* mutací

Zdravé ženy, nosičky mutace v genu *BRCA1* nebo *BRCA2*, jsou celoživotně nejvíce ohroženy vznikem karcinomu prsu a vaječníku. Riziko karcinomu prsu stoupá od 20. roku života žen, riziko onemocnění karcinomu ovaria začíná dramaticky stoupat od 35.–40. roku života u *BRCA1* pozitivních žen, u *BRCA2* pozitivních od 50. roku života. S rostoucím věkem dominuje riziko onemocnění karcinomu prsu. HAK u těchto žen má zásadní protektivní vliv na vznik karcinomu ovaria. *BRCA1* či *BRCA2* mutované pacientky mohou užívat HAK s tím, že se mírně zvyšuje riziko (RR 1,2–4,3) onemocnění karcinomu prsu [30,31]. Nebyl popsán rozdíl v efektu různých preparátů, ani vliv odlišných hladin es-

trogenů v různých preparátech HAK. Volba preparátu je tedy v závislosti na toleranci pacientky, případně na žádoucích pozitivních vedlejších efektech. Zároveň bychom vždy měli zvážit jinou možnost spolehlivé antikoncepce, především nitroděložní tělísko, které je dnes již k dispozici i pro ženy, které ještě nerodily.

Menopauzální příznaky a jejich management u *BRCA* pozitivních žen

Existuje zatím jediná studie, která hodnotí krátkodobé podání hormonální substituce (HRT nebo estrogen replacement therapy – ERT) zdravým nosičkám mutací po adnexektomii [32] a považuje ji za bezpečnou za podmínky vysazení HRT ve věku předpokládané menopauzy, tj. kolem 50. roku života. Vzhledem k nedostatku studií je dobré poučit pacientky o tom, že užívání HRT po profylaktické operaci je relativně bezpečné, mohlo by však nepatrně snížit benefit redukce rizika karcinomu prsu. Při ponechání dělohy je třeba, aby byla pacientka substituována kombinovanou léčbou (estrogen + gestagen), event. lze kombinovat i nitroděložní tělísko s obsahem gestagenu a estrogenní substitucí. Po hysterektomii je dostatečná čistě estrogenní substituce. Vždy začínáme nejnižší dávkou a případně ji stupňujeme do potlačení příznaků menopauzy. U postmenopauzálních žen bylo popsáno významnější zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu u uživatelky kombinované HRT ve srovnání s užívatelkami čistě estrogenní léčby [33]. Tyto závěry však nelze vztahovat na ženy s arteficiální menopauzou, a navíc nebyl tento efekt u *BRCA* pozitivních žen užívajících HRT po profylaktické adnexektomii potvrzen [34].

Karcinom prsu – gonadotoxická chemoterapie a fertilitu šetřící metody

Adjuvantní chemoterapie a hormonoterapie tamoxifenem zlepšila celkové přežití (overall survival – OS) a interval bez nemoci, ale zároveň zvýšila riziko vzniku POF se všemi důsledky, jako jsou sterilita a předčasná menopauza s rozvojem neurovegetativního klimakterického syndromu. POF je spo-

jené s amenorrhoeou, změnami hladin sérových markerů funkce ovariální tkáně (vzestup folikulostimulačního hormonu – FSH, luteinizačního hormonu a pokles estradiolu a antimüllerianského hormonu), sterilitou pacientky – tedy nemožností otěhotnět. V důsledku projevů neurovegetativního klimakterického syndromu dochází k dalšímu snížení kvality života, pacientky jsou ohroženy předčasně vznikem osteopenie, osteoporózy a rozvojem kardiovaskulárních chorob [2]. Riziko POF po léčbě chemoterapií se pohybuje v rozmezí 10–95 % a koreluje s věkem pacientky, typem a kumulativní dávkou chemoterapie. Kombinace chemoterapeutik cyklofosfamid, doxorubicin (adriamycin) a fluorouracil (režim CAF) je výrazně gonadotoxická, u pacientek starších 40 let vyvolá POF u 80 % z nich. Naopak u pacientek mladších 30 let bude při stejném chemoterapeutickém režimu riziko POF jen 20 % [35]. Mezi nejvíce gonadotoxická chemoterapeutika v léčbě karcinomu prsu patří alkylační činidla – cyklofosfamid [35]. Chemoterapeutika vykazující střední gonadotoxicitu jsou karbopaltina, adriamycin a taxany. Nízce gonadotoxické preparáty jsou vinorelbin, kapecitabin a 5-fluorouracil [35]. Chemoterapie působí toxicky na ovariální tkáň několika mechanismy. Jedná se o přímou apoptózu primordiálních folikulů, zvýšenou aktivaci primordiálních folikulů následovanou jejich deplecí, poškození stromatu vaječníku a angiotoxický účinek chemoterapie. Tím dojde nepřímo ke ztrátě primordiálních folikulů [36,37]. Onkofertilita se jako nová specializace a obor dynamicky rozvíjí v posledním desetiletí, věnuje se metodám umožňujícím zachování fertilitu při a po ukončené onkologické léčbě. Mezi postupy zachovávající fertilitu při současné indikaci gonadotoxické chemoterapie v rámci komplexní léčby karcinomu prsu u pacientek ve fertilním věku patří kryokonzervace embryí, kryokonzervace oocytů v metafázi II, kryokonzervace ovariální tkáně [38]. Další metodou volby je aplikace GnRHa v období 7–14 dní před zahájením chemoterapie za účelem navození prepubertálního hormonálního stavu organismu a pokračování v dané léčbě simultánně po dobu

podávané gonadotoxické léčby za účelem prevence rozvoje POF [38,39]. Žádný z výše zmíněných a navržených postupů není ideální a žádný nezaručuje budoucí plodnost u přeživších pacientek.

Kryokonzervace embryí

Umělé oplodnění (*in vitro* fertilization – IVF) s následnou kryokonzervací embrya je nejvíce zavedená metoda zachování budoucí fertility u žen, které mají partnera či manžela. Metoda může vyžadovat odložení chemoterapie o 10–14 dní a není variantou volby pro mladé ženy bez partnera [38–40]. Proces IVF může ženě přinést určitá rizika – vznik ovariálního hyperstimulačního syndromu (0,5–5 %) a riziko pelveoperitonitidy po odběru oocytů (0,5–1 %). Nebyl zjištěn žádný rozdíl mezi pacientkami s karcinomem prsu podstupujícími stimulaci a kontrolní zdravou skupinou žen s ohledem na celkovou spotřebu gonadotropinů nutných ke stimulaci, nebyl shledán ani rozdíl v počtu odebraných oocytů (12,4 vs. 10,9) a počtu vzniklých embryí (6,6 vs. 7,1) [40]. Kumulativní míra otěhotnění (pregnancy rate) na embryotransfer je srovnatelná pro pacientky s nádorovým onemocněním a zdravou kontrolní skupinou – 37 vs. 43 % [40]. Pacientky ve skupině s karcinomem prsu měly vzhledem k vyššímu výskytu dvojčat po metodách IVF vyšší pravděpodobnost narození živého dítěte (44 vs. 14 %; $p = 0,035$) [40]. U pacientek s hormonálně dependentním karcinomem prsu by měl být součástí stimulačního protokolu i inhibitor aromatázy k redukci sérových hladin estradiolu a minimalizaci růstu nádorových buněk pod vlivem vysoké hladiny estrogenu během stimulace [40,41]. K prevenci vzniku hyperstimulačního syndromu je namísto aplikace lidského choriového gonadotropinu k dozrání folikulů zařazen do stimulačního protokolu GnRH α [40,41–43]. K zabránění oddálení začátku aplikace chemoterapie se zahajuje kontrolovaná stimulace ovarií v kterýkoliv den menstruačního cyklu pomocí gonadotropinů, a to i v luteální fázi [38,41].

Kryokonzervace oocytů

Již několik posledních let není kryokonzervace oocytů považována za ex-

perimentální metodu zachování fertility [39,44,45]. Velkou předností kryokonzervace neoplozených oocytů je použitelnost pro mladé pacientky bez partnera. Díky rostoucí úspěšnosti cyklů umělého oplodnění z kryokonzervovaných oocytů získává tato metoda na popularitě. Budoucí plodnost a pravděpodobnost početí je závislá na počtu získaných a zamražených zralých oocytů [38,39,44,45].

Kryokonzervace ovariální tkáně

Kryokonzervace ovariální tkáně a následná transplantace je stále považována za experimentální metodu zachování plodnosti onkologických pacientek [38,39,44,45]. Jedná se o jedinou metodu volby zachování fertility u prepubertálních dívek. Největším problémem této metody je dosud ne zcela optimálně technologicky zvládnutý proces *in vitro* maturace oocytů ze stadií primordiálních folikulů. Dosud je referováno 40 zdravých novorozenců po transplantaci zamražené ovariální tkáně. Nejedná se o jednoznačně bezpečnou a úspěšnou techniku zachování budoucí fertility. Chirurgický zákrok (obvykle laparoskopická biopsie ovaria nebo ooforektomie) v celkové anestezii představuje malé, ale jistě existující zdravotní riziko pro pacientku. Po rozmražení ovariální tkáně a její ortopedické implantaci jsou hlášeny velmi nízké úspěšnosti IVF v důsledku výrazného zvýšení rizika výskytu prázdných folikulů (29 %), abnormálních a nezralých oocytů (38 %) a celkově je uskutečněn jen malý počet embryotransferů (24 %) [46]. Transplantovaná ovariální tkáň může být příčinou recidivy základního onemocnění u pacientek s hematologickými malignitami. *In vitro* maturace primordiálních folikulů do stadia fertilizovatelných oocytů v metafázi II má do budoucna obrovský potenciál. V současné době má ale zatím mnoho technologických překážek, které je nutné překonat, a není tedy v současnosti pro klinickou praxi dobrou variantou volby [38]. Hlavní výhodou ovariální kryokonzervace je schopnost zachovat rezervoár folikulů pro budoucnost, kdy bude možné pomocí *in vitro* maturace získat oocyty schopné oplodnění.

GnRH α

I přes mnoho kontroverzí o efektu a účinnosti jsou GnRH α široce užívány v klinické praxi ve snaze o minimalizaci nežádoucích gonadotoxických účinků systémové chemoterapie. GnRH α jsou dostupné, relativně levné, se snadným aplikačním schématem a u pacientek s karcinomem prsu jsou podávána pod heslem „je lépe předejít POF, než jej léčit“! GnRH α navodí prepubertální hormonální stav za účelem zabránění vzniku POF u pacientek ve fertilním věku [38,39,47]. GnRH α způsobí po počátečním flare-up efektu desenzibilizaci GnRH receptorů na gonadotropiny vylučované hypofýzou. Tím inaktivují endogenní pulzativní vylučování gonadoliberinů a jsou příčinou vzniku hypogonadotropního endokrinního prostředí jako v prepubertě [38,39,47]. Vznikne hypoestrinní stav a jeho nežádoucím účinkem je vznik menopauzálních příznaků – návaly horka, vaginální suchost, poruchy spánku. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je osteopenie a osteoporóza v případech, kdy léčba trvá déle než šest měsíců. Příznaky menopauzy vyvolané léčbou GnRH α jsou častější u starších žen (> 35 let). Detailní mechanismus protekce ovarií není dosud exaktně objasněn. Existuje několik teorií jejich působení. GnRH α simulují hypogonadotropní hormonální stav (prepubertu) organismu, sekundárně snižují ovariální perfuzi díky nízké hladině estrogenu, vykazují přímý účinek na buňky ovaria. Dalším mechanismem účinku může být up-regulace anti-apoptotických molekul, jako je sflingosin-1-fosfát a ochrana ovariálních zárodečných kmenových buněk [38,48]. Primordiální a primární folikuly nejsou závislé na stimulaci gonadotropiny, nemají FSH receptory, ale již pokročilejší antrální folikuly vykazují závislost na gonadotropinech a parakrinním způsobem mohou ovlivňovat růst primordiálních a primárních folikulů. Gonadotoxický účinek chemoterapie způsobuje smrt folikulů, následně dochází ke snížení hladiny estrogenu a inhibinu, což způsobí elevaci FSH a tím vstoupí ovarium do neřízené apoptózy (burn-out teorie) [38,48–50]. GnRH α snižují hladinu FSH, a tedy mají za následek snížení ná-



Obr. 1. Subendometriální edém stromatu a cystická přeměna endometria imitující hyperplazii při transvaginálním sonografickém vyšetření (TVUS) u pacientky užívající tamoxifen.

boru primordiálních folikulů a minimalizují „vyhoření vaječnicků“ [38,48–50].

K dnešnímu dni bylo publikováno více než 20 studií (vč. pěti prospektivních randomizovaných kontrolovaných studií), ve kterých bylo referováno celkem přes 2 000 pacientek léčených GnRHa souběžně s chemoterapií se statisticky významným poklesem rozvoje POF v rameni s GnRHa [38,48,51,52]. U pacientek léčených GnRHa paralelně s chemoterapií je pregnancy rate 19 % a jsou zachovány jejich cyklické ovariální funkce oproti skupině bez GnRHa (91 vs. 41 %) [38,52]. Existuje naopak dosud osm studií, které referují přes 500 pacientek s výsledky, které ukazují, že GnRHa nemají vliv na zabránění rozvoje POF. Jedním z argumentů pro nefunkčnost GnRHa v protekci ovariální tkáně je, že u 8 % pacientek prepubertálního věku vystavených gonadotoxické chemoterapii se rozvine POF před 40. rokem života [53,54] oproti běžné populaci (POF před 40. rokem života s incidencí pod 1 %). Ve skutečnosti ale tento údaj naopak potvrzuje funkčnost protekce GnRHa, neboť z publikovaných studií vyplývá, že ve skupině s analogy dojde k POF v 7–13 % (nasimulované prepubertální hormonální prostředí), naopak bez agonistů při

chemoterapii dojde k POF ve 30–60 % případů [38].

Dosud 11 metaanalýz potvrdilo vliv GnRHa na redukcii vzniku POF u onkologických pacientek [38,51,52]. V rameni s GnRHa byla o 68 % vyšší míra zachování ovariální funkce (RR 1,68; 95% CI 1,34–2,1), pregnancy rate 22 vs. 14 % v rameni bez agonisty (RR 1,65; 95% CI 1,03–2,6) [52]. Slabinou studií hodnotících účinek GnRHa je jejich heterogenita. Jsou v nich hodnoceny dohromady pacientky s karcinomem prsu, ovaria, Hodgkinovým lymfomem či jinou hematologickou malignitou. Studie míchají hormonálně dependentní a independentní nádory, různé chemoterapeutické režimy a skupiny pacientek s adjuvantní hormonoterapií tamoxifenem či bez ní. Ve studiích jsou rovněž uváděny různé definice POF a hodnocení efektu GnRHa dle příznaků POF, dle nástupu menzes, dle pregnancy rate.

Preimplantační genetická diagnostika u BRCA pozitivních zdravých žen

Hereditární mutace genů *BRCA1* a *BRCA2* patří mezi monogenně podmíněné dispozice s neúplnou penetrancí a pozdější manifestací klinických symptomů. Nosičkám či nosičům mutací genů *BRCA1* nebo *BRCA2* však lze nabídnout preimplantační genetickou diagnostiku

(PGD), tedy metodu založenou na selekci *in vitro* fertilizovaných oocytů, resp. vzniklých embryí, která je obecně eticky akceptována [42]. Příprava vlastního vyšetření pro konkrétní pár, vyvinutí sond pro PGD ale vyžaduje určitou dobu (zpravidla 6–9 měsíců).

Karcinom prsu – adjuvantní hormonální léčba a její vedlejší účinky

Přibližně 70–80 % karcinomů prsu exprimuje v době diagnózy estrogenové a/nebo progesteronové receptory, které jsou dnes nejdůležitějším a jediným standardně vyšetřovaným prediktivním faktorem pro hormonální léčbu. Se zvyšujícím se věkem pacientek roste procento nádorů s pozitivními estrogenovými receptory (ER) [55]. Výsledky klinických studií opakovaně potvrdily přínos adjuvantní hormonální léčby, do které patří selektivní modulatory ER (tamoxifen), inhibitory aromatázy a GnRHa. Indikace a typ hormonální terapie závisí na pozitivitě steroidních receptorů v tumoru, menopauzálním stavu ženy, individuální snášenlivosti a kontraindikacích konkrétních preparátů.

Tamoxifen

Tamoxifen byl vyvinut v 60. letech minulého století jako kontraceptivum. V roce 1971 se ale zjistilo, že způsobuje ovulaci u sterilních pacientek s anovulačními cykly. Tamoxifen působí jako selektivní modulator ER, na které má agonistický či antagonistický vliv. Tato jeho vlastnost je dána specifickým působením na nejméně dva druhy ER, které jsou v různém poměru zastoupeny v tkáních a orgánech člověka. Tamoxifen se užívá v adjuvantní terapii karcinomu prsu, dále metastatického nádoru prsu i v rámci profylaxe vzniku zhoubného nádoru prsu u vysoce rizikových skupin žen [56]. I přes vedlejší a nežádoucí účinky výhody tamoxifenu v léčbě rakoviny prsu převažují nad riziky [57,58]. Pacientky musí být informovány o nežádoucích účincích.

Tamoxifen a jeho vliv na ženské orgány

Tamoxifen působí na ženské orgány – pochvu, dělohu, ovaria – a může být

příčinou vzniku patologie v těchto orgánech. U žen v pre- i postmenopauze má tamoxifen jak agonistický, tak i antagonistický účinek na poševní sliznici, vyvolává pocity suchosti v pochvě, dyspareunii. U poloviny premenopauzálních pacientek menstruace zeslábne, až zcela vymizí. Nejčastějším nálezem při dlouhodobém užívání tamoxifenu je benigní polyp v děložním těle, a to zvláště u postmenopauzálních pacientek [59,60]. Polypy se vyskytují s incidencí 8–36% oproti běžné populaci, kde jsou zastoupeny v 0–10% [61,62]. Polypy vzniklé působením tamoxifenu jsou v průměru větší – až 5 cm, v běžné populaci se velikost polypu pohybuje mezi 0,5 a 3,0 cm. Tamoxifen je původcem vzniku endometriální cystické atrofie. Jedná se o stav, kdy se endometrium sestává z fibrózního stromatu a atrofické sliznice tvořené mnohočetnými cystami (obr. 1) [63]. Dosud se přesně neví, zda cysty vznikají z endometria či mají počátek subendometriálně, ve stromatu [64]. Endometriální žlázy se často vchlipují do myometria a vytvářejí v ultrazvukovém obraze dojem adenomyózy. Není jasné, zda se jedná o skutečnou adenomyózu či jen její obraz. Cystické formace nejsou prekancerózní a ani se v ni nevyvíjejí [63]. Několik studií poukazovalo na nárůst velikosti myomů v důsledku léčby tamoxifemem v postmenopauze [65]. Histologicky ale nebyla potvrzena žádná změna ve složení, ani nebyly detekovány premaligní či maligní léze v myomech [65,66]. Incidence endometriální hyperplazie je u pacientek s tamoxifemem zvýšená na 1,3–20%. Hyperplazii endometria rozeznáváme bez atypií či s atypiemi a dále ji rozdělujeme na simplexní nebo komplexní [67,68]. U pacientek s nálezem endometriálních atypií je popsána progresse do karcinomu až v 22%, naopak při hyperplazii bez atypií je progresse v karcinom jen ve 2% případů [69]. Pre- i postmenopauzální ženy mají vyšší riziko tvorby ovariálních cyst [70]. Nebyl nikdy dokumentován vliv tamoxifenu na vznik karcinomu ovaria ani u BRCA pozitivních pacientek [71].

Největší obavy z užívání tamoxifenu postmenopauzálně plynou ze zvýšení rizika vzniku atypií a následně karcinomu

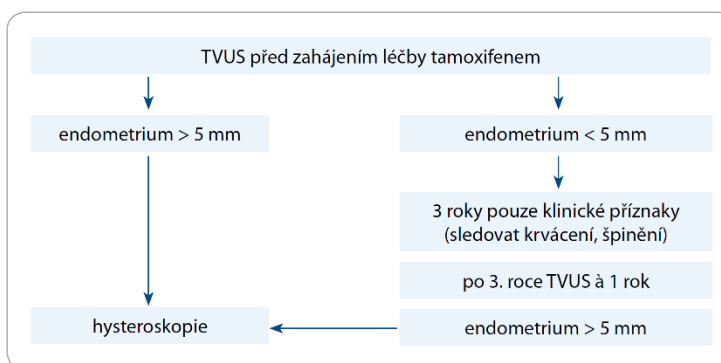


Schéma 1. Varianta sledování tloušťky endometria pomocí transvaginální sonografie (TVUS) u žen s karcinomem prsu v postmenopauze při léčbě tamoxifemem.

děložního těla. Naproti tomu inhibitory aromatáz nezpůsobují vznik hyperplazie a následně karcinomu děložního těla. Mnoho studií potvrdilo, že karcinomy dělohy v souvislosti s tamoxifemem jsou až v 80% prognosticky příznivé, endometroidní, dobře diferencované [60]. Jen kazuisticky je dáván tamoxifen do souvislosti se vznikem high-grade karcinomu děložního těla [72]. Studie u 59 929 pacientek s karcinomem prsu ukázala zvýšení RR vzniku karcinomu dělohy u žen s tamoxifemem o 2,7 [73]. Bylo zkoumáno, zda při prodlouženém užívání tamoxifenu nad pět let nedojde k nárůstu jeho nežádoucích účinků. Ze závěrů studie ATLAS (Long Against Shorter) plyne, že riziko prodloužené léčby tamoxifemem nemá vliv na zvýšení rizika vzniku karcinomu děložního těla a to zůstává setrvalé na RR 1,74 (95% CI 1,30–2,34; $p = 0,0002$), u plicní embolie je RR 1,87 (95% CI 1,13–3,07; $p = 0,01$). Ve studii ATLAS nebyla navýšena incidence cévních mozkových příhod RR 1,06 (95% CI 0,83–1,36; $p = 0,63$) a incidence ischemické choroby srdeční se snížila RR 0,76 (95% CI 0,60–0,95; $p = 0,02$). Kumulativní riziko onemocnění karcinomem endometria v letech 5–14 bylo 3,1% u žen s kontinuálním užíváním tamoxifenu oproti 1,6% kontrol (absolutní mortalita na nádor dělohy se zvýšila o 0,2%) [74]. Studie aTTom (Adjuvant Tamoxifen – To Offer More) potvrdila rovněž setrvalé, nezvyšující se riziko vzniku karcinomu dělohy u pacientek užívajících tamoxifen po dobu 10 let oproti populaci (102 vs. 45 endometriální

karcinom, RR 2,20 (95% CI 1,31–2,34; $p < 0,0001$)). Bylo sledováno minimální navýšení v úmrtnosti na karcinom endometria 37 (1,1%) vs. 20 (0,6%) úmrtí (absolutní riziko navýšení je pouze 0,5%; $p = 0,02$) [75].

Gynekologické kontroly pacientek s tamoxifemem

V ČR neexistuje oficiální doporučený postup péče o pacientky užívající tamoxifen. Mnoho gynekologů a onkologů si ve pacientky s tamoxifemem na pravidelné kontroly ve snaze časné detekovat vznikající patologii dutiny děložní při léčbě tamoxifemem pomocí transvaginální sonografie (TVUS) u pre- i postmenopauzálních žen. Tento koncept sledování se dle publikovaných studií nepotvrdil a neosvědčil. Vede k falešně pozitivním nálezům a indukuje nepotřebné biotické zákroky jako separované abraze a hysteroskopie [60]. Onkolog v návaznosti na to mění adjuvantní endokrinní léčbu, což může mít nežádoucí efekt z pohledu dlouhodobé onkologické bezpečnosti.

Většina lézí v dutině děložní spojených s tamoxifemem je benigních, bez známek atypií. Racionálním přístupem je zhodnotit dutinu děložní pomocí TVUS před nasazením tamoxifenu. V případě jakéhokoliv patologického nálezu pak pacientku referovat k hysteroskopickému vyšetření dutiny děložní před nasazením tamoxifenu. Pokud je TVUS dutiny děložní v postmenopauze před zahájením léčby tamoxifemem bez detekce patologie, sliznice ≤ 5 mm, ostře ohraničená vůči myometriu, je neprav-

děpodobně, že by se během následujících tří let u pacientky vyvinula atypická hyperplazie na podkladě působení tamoxifenu. Jakákoliv ultrazvuková kontrola během prvních tří let není jen z pohledu tamoxifenu racionální a indikovaná (schéma 1) [71]. Při pravidelných TVUS kontrolách endometria při léčbě tamoxifénem budeme u pacientek pozorovat endometriální a subendometriální změny ve smyslu cystické přeměny, edému stromatu, polypy a tyto nálezy budou imitovat endometriální hyperplazii [76–78].

Tamoxifen u premenopauzálních pacientek nezvyšuje riziko vzniku atypii či karcinomu těla dělohy ani ovaria. Postmenopauzální ženy jsou ve zvýšeném riziku po pěti letech užívání tamoxifenu, riziko je navýšeno 2–3krát. U postmenopauzální ženy s tamoxifénem bychom se měli řídit pouze symptomatologií. U postmenopauzálních žen krvácení, špinění nebo poševní výtok jsou symptomy ukazující na možný rozvoj patologie v dutině děložní [76,77]. Histologicky potvrzené atypické hyperplazie předcházejí až v 85 % krvácení z dělohy.

Hysteroskopie je zlatým standardem k detekci atypické hyperplazie se senzitivitou 97 %, specificitou 100 %, pozitivní prediktivní hodnotou (PPV) 100 % a negativní prediktivní hodnotou (NPV) 96 % [77]. Kyretáž, resp. separovaná abraze dělohy je místo hysteroskopie indikována jen v případě silného krvácení z dělohy jako hemostatický urgentní výkon [78,79]. TVUS ve sledování změn endometria při léčbě tamoxifénem vykazuje velmi nízkou přesnost v detekci atypické hyperplazie endometria. V postmenopauze hranice tloušťky ≤ 5 mm při TVUS vykazuje 100% senzitivitu v detekci slizniční patologie, ale jen 15% specificitu, PPV 4 % a NPV 100 %. Posunutím hranice na 10 mm získáme senzitivitu 84 %, specificitu 69 %, PPV 10 % a NPV 99 %. Studie Seoud et al [76] nenašla při léčbě tamoxifénem žádnou korelaci mezi patologií dutiny děložní a s výškou sliznice dle TVUS (pacientka s karcinomem dutiny děložní měla sliznici 3 mm). Patologie vždy korelovala s klinickými symptomy. TVUS se zaměřením na patologii dutiny děložní by měl být proveden vždy před za-

hájením léčby tamoxifénem a v případě klinických obtíží. TVUS není vhodný ke screeningovému vyšetřování za účelem detekce patologie dutiny děložní při léčbě tamoxifénem [79].

Závěr

Ženy s karcinomem prsu či se zvýšeným hereditárním rizikem vzniku karcinomu prsu představují širokou populační skupinu. Díky klesající mortalitě prevalence žen s karcinomem prsu v anamnéze v populaci neustále stoupá a za posledních 10 let vzrostla o 65 %. Péče o tyto pacientky je komplexní a podílí se na ní kromě klinického onkologa také onkogynekolog/senolog a ošetřující gynekolog. Organizace onkologické a onkogynekologické péče v ČR dovoluje soustředit většinu pacientek do specializovaných center s patřičným vybavením, a především odbornou erudicí. Předkládaná práce shrnuje současné znalosti v oblastech péče o ženy s karcinomem prsu, ve kterých se nejvíce prolínají výše zmíněné odbornosti, a měla by posloužit k většímu vzájemnému porozumění a prohloubení spolupráce mezi klinickými onkology a onkogynology ve prospěch našich společných pacientek.

Literatura

- Dušek L, Mužik J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Masarykova univerzita, Česká republika; 2005. [citováno 15. dubna 2016]. Dostupný z: <http://www.svod.cz>.
- Zikán M. Hereditární syndromy. In: Cibula D, Petruželka L (eds). Onkogynekologie. Praha: Grada 2009: 614.
- Cummings SR, Tice JA, Bauer S et al. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(6): 384–398. doi: 10.1093/jnci/djp018.
- Medina D, Kittrell FS, Tsimelzon A et al. Inhibition of mammary tumorigenesis by estrogen and progesterone in genetically engineered mice. *Ernst Schering Found Symp Proc* 2007; 1: 109–126.
- Dumeaux V, Alsaker E, Lund E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: a large Norwegian cohort study. *Int J Cancer* 2003; 105(6): 844–850.
- Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346(26): 2025–2032.
- Rosenberg L, Zhang Y, Coogan PF et al. A case-control study of oral contraceptive use and incident breast cancer. *Am J Epidemiol* 2009; 169(4): 473–479. doi: 10.1093/aje/kwn360.
- Shapiro S. Re: "A case-control study of oral contraceptive use and incident breast cancer." *Am J Epidemiol* 2009; 170(6): 802–803; author reply 803–804. doi: 10.1093/aje/kwp245.
- Thomas HV, Reeves GK, Key TJ. Endogenous estrogen and postmenopausal breast cancer: a quantitative review. *Cancer Causes Control* 1997; 8(6): 922–928.

- Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997; 350(9084): 1047–1059. doi: 10.1016/S0140-6736(97)08233-0.
- Schairer C, Gail M, Byrne C et al. Estrogen replacement therapy and breast cancer survival in a large screening study. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(3): 264–270.
- Willis B, Calle E, Miracle-McMahill L et al. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. *Cancer Causes Control* 1996; 7(4): 449–457.
- Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362(9382): 419–427.
- Ruddy KJ, Gelber SI, Tamimi RM et al. Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32(11): 1151–1156. doi: 10.1200/JCO.2013.52.8877.
- Gonçalves V, Sehovic I, Quinn G. Childbearing attitudes and decisions of young breast cancer survivors: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2014; 20(2): 279–292. doi: 10.1093/humupd/dmt039.
- Holmberg L, Anderson H, HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer-is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363(9407): 453–455.
- Bundred NJ, Kenemans P, Yip CH et al. Tibolone increases bone mineral density but also relapse in breast cancer survivors: LIBERATE trial bone substudy. *Breast Cancer Res* 2012; 14(1): R13.
- Kenemans P, Bundred J, Foidart JM et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(2): 135–146. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70341-3.
- Ory H, Cole P, MacMahon B et al. Oral contraceptives and reduced risk of benign breast diseases. *N Engl J Med* 1976; 294(8): 419–422.
- Vessey M, Yeates D. Oral contraceptives and benign breast disease: an update of findings in a large cohort study. *Contraception* 2007; 76(6): 418–424.
- LiVolsi VA, Stadel BV, Kelsey JL et al. Fibroadenoma in oral contraceptive users: a histopathologic evaluation of epithelial atypia. *Cancer* 1979; 44(5): 1778–1781.
- Rohan TE, Miller AB. A cohort study of oral contraceptive use and risk of benign breast disease. *Int J Cancer* 1999; 82(2): 191–196.
- Gaffield ME, Culwell KR, Ravi A. Oral contraceptives and family history of breast cancer. *Contraception* 2009; 80(4): 372–380. doi: 10.1016/j.contraception.2009.04.010.
- Lipnick RJ, Buring JE, Hennekens CH et al. Oral contraceptives and breast cancer. A prospective cohort study. *JAMA* 1986; 255(1): 58–61.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001; 358(9291): 1389–1399.
- Colditz AG, Rosner BA, Speizer FE. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. For the Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(6): 365–371.
- Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA* 2000; 284(14): 1791–1798.
- Silvera SA, Miller AB, Rohan TE. Oral contraceptive use and risk of breast cancer among women with a family history of breast cancer: a prospective cohort study. *Cancer Causes Control* 2005; 16(9): 1059–1063.

29. Narod SA. Modifiers of risk of hereditary breast and ovarian cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(2): 113–123.
30. Cibula D, Zikan M, Dusek L et al. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11(8): 1197–1207. doi: 10.1586/era.11.38.
31. Rebbeck R, Friebel T, Wagner T et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 7804–7810.
32. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009; 360(6): 573–587. doi: 10.1056/NEJMoa0807684.
33. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 7804–7810.
34. Torino F, Barnabei A, De Vecchis L et al. Chemotherapy-induced ovarian toxicity in patients affected by endocrine-responsive early breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 89(1): 27–42. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.07.007.
35. Oktem O, Oktay K. Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. *Cancer* 2007; 110(10): 2222–2229.
36. Kalich-Philosoph L, Roness H, Carmely A et al. Cyclophosphamide triggers follicle activation and “burnout”; AS101 prevents follicle loss and preserves fertility. *Sci Transl Med* 2013; 5(185): 185ra62. doi: 10.1126/scitranslmed.3005402.
37. Blumenfeld Z, Katz G, Evron A. An ounce of prevention is worth a pound of cure: the case for and against GnRH-agonists for fertility preservation. *Ann Oncol* 2014; 25(9): 1719–1728. doi: 10.1093/annonc/mdu036.
38. De Vos M, Smits J, Woodruff TK. Fertility preservation in women with cancer. *Lancet* 2014; 384(9950): 1302–1310. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60834-5.
39. Cardozo ER, Thomson AP, Karmon AE et al. Ovarian stimulation and in-vitro fertilization outcomes of cancer patients undergoing fertility preservation compared to age matched controls: a 17-year experience. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32(4): 587–596. doi: 10.1007/s10815-015-0478-z.
40. Blumenfeld Z, Patel B, Leiba R et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist may minimize premature ovarian failure in young women undergoing autologous stem cell transplantation. *Fertil Steril* 2012; 98(5): 1266–1270. doi: 10.1016/j.fertstert.2012.07.1144.
41. Revelli A, Porcu E, Levi Setti PE et al. Is letrozole needed for controlled ovarian stimulation in patients with estrogen receptor-positive breast cancer? *Gynecol Endocrinol* 2013; 29(11): 993–996. doi: 10.3109/09513590.2013.819083.
42. Quinn GP, Vadaparampil ST, Bower B et al. Decisions and ethical issues among BRCA carriers and the use of preimplantation genetic diagnosis. *Minerva Med* 2009; 100(5): 371–383.
43. Tomasi-Cont N, Lambertini M, Hulsbosch S et al. Strategies for fertility preservation in young early breast cancer patients. *Breast* 2014; 23(5): 503–510. doi: 10.1016/j.breast.2014.05.024.
44. Dursun P, Doğan NU, Ayhan A. Oncofertility for gynecologic and non-gynecologic cancers: fertility sparing in young women of reproductive age. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 92(3): 258–267. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.07.001.
45. Dolmans MM, Donnez J, Camboni A et al. IVF outcome in patients with orthotopically transplanted ovarian tissue. *Hum Reprod* 2009; 24(11): 2778–2787. doi: 10.1093/humrep/dep289.
46. Dolmans MM, Marinescu C, Saussoy P et al. Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe. *Blood* 2010; 116(16): 2908–2914. doi: 10.1182/blood-2010-01-265751.
47. Blumenfeld Z, von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum Reprod Update* 2008; 14(6): 543–552. doi: 10.1093/humupd/dmn022.
48. Blumenfeld Z. GnRH-agonists in fertility preservation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15(6): 523–528. doi: 10.1097/MED.0b013e32831a46e9.
49. Roness H, Gavish Z, Cohen Y et al. Ovarian follicle burnout: a universal phenomenon? *Cell Cycle* 2013; 12(20): 3245–3246. doi: 10.4161/cc.26358.
50. Del Mastro L, Levaggi A, Giraudi S et al. Luteinizing hormone releasing hormone agonists (LH-RH-a) in premenopausal early breast cancer patients: current role and future perspectives. *Cancer Treat Rev* 2011; 37(3): 208–211. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.07.007.
51. Clowse ME, Behera MA, Anders CK et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18(3): 311–319. doi: 10.1089/jwh.2008.0857.
52. Wong M, O'Neill S, Walsh G et al. Goserelin with chemotherapy to preserve ovarian function in premenopausal women with early breast cancer: menstruation and pregnancy outcomes. *Ann Oncol* 2013; 24(1): 133–138. doi: 10.1093/annonc/mds250.
53. Edgar AB, Wallace WH. Pregnancy in women who had cancer in childhood. *Eur J Cancer* 2007; 43(13): 1890–1894.
54. Wang C, Chen M, Fu F et al. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for the preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy for breast cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(6): e66360. doi: 10.1371/journal.pone.0066360.
55. Aebi S, Davidson T, Gruber G et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v9–v14. doi: 10.1093/annonc/mdq159.
56. Cuzick J, Forbes J, Edwards R et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002; 360(9336): 817–824.
57. Bevers TB, Armstrong DK, Arun B et al. Breast cancer risk reduction. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8(10): 1112–1146.
58. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339(22): 1609–1618.
59. Polin SA, Ascher SM. The effect of tamoxifen on the genital tract. *Cancer Imaging* 2008; 8: 135–145. doi: 10.1102/1470-7330.2008.0020.
60. Neven P, Vergote I. Should tamoxifen users be screened for endometrial lesions? *Lancet* 1998; 351(9097): 155–157.
61. Lahti E, Blanco G, Kauppila A et al. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol* 1993; 81(5): 660–664.
62. McGonigle KF, Shaw SL, Vasilev SA et al. Abnormalities detected on transvaginal ultrasonography in tamoxifen-treated postmenopausal breast cancer patients may represent endometrial cystic atrophy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(6): 1145–1150.
63. Cohen I, Bernheim J, Azaria R et al. Malignant endometrial polyps in postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* 1999; 75(1): 136–141.
64. Neven P, De Muidter X, Van Belle Y et al. Longitudinal hysteroscopic follow-up during tamoxifen treatment. *Lancet* 1998; 351(9095): 36.
65. Dilts PV Jr, Hopkins MP, Chang AE et al. Rapid growth of leiomyoma in patient receiving tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(1): 167–168.
66. Ramondetta LM, Sherwood JB, Dunton CJ et al. Endometrial cancer in polyps associated with tamoxifen use. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(2): 340–341.
67. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004; 94(2): 256–266.
68. Neven P, Vermae H. Guidelines for monitoring patients taking tamoxifen treatment. *Drug Saf* 2000; 22(1): 1–11.
69. Cohen I, Rosen DJ, Altaras M et al. Tamoxifen treatment in premenopausal breast cancer patients may be associated with ovarian overstimulation, cystic formations and fibroid overgrowth. *Br J Cancer* 1994; 69(3): 620–621.
70. Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH et al. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol* 2001; 97(5): 855–866.
71. Curtis RE, Freedman DM, Sherman ME et al. Risk of malignant mixed müllerian tumors after tamoxifen therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(1): 70–74.
72. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J et al. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med* 2003; 18(11): 937–947.
73. Davies C, Pan H, Godwin J et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381(9869): 805–816.
74. Gray R. aTTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,934 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl): abstr. 5.
75. Love CD, Muir BB, Scrimgeour JB et al. Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. *J Clin Oncol* 1999; 17(7): 2050–2054.
76. Seoud M, Shamseddine A, Khalil A et al. Tamoxifen and endometrial pathologies: a prospective study. *Gynecol Oncol* 1999; 75(1): 15–19.
77. Ceci O, Bettocchi S, Nappi L et al. Comparison of hysteroscopic and hysterectomy findings to assess the diagnostic accuracy of office hysteroscopy in tamoxifen-treated patients with breast cancer. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003; 10(3): 392–395.
78. Guruwadayarhalli B, Jones SE, Srinivasan V. Hysteroscopy in the diagnosis of postmenopausal bleeding. *Menopause Int* 2007; 13(3): 132–134.
79. Fung MF, Reid A, Faught W et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol* 2003; 91(1): 154–159.

4. Specifické komplikace operační léčby v onkogynekologii – lymfocysta, lymfedém a lymfatický ascites

Zásadní pro léčbu a prognózu pacientek v onkogynekologii je správná indikace rozsahu operace včetně provedení pánevní a paraaortální lymfadenektomie. V posledních letech jsme svědky cílené snahy o standardizaci chirurgických výkonů za účelem snižování jejich radikality s ohledem na pozitivní ovlivnění pooperační morbidity pacientek. Na druhou stranu chirurgický výkon musí být adekvátně radikální se zachováním onkologické bezpečnosti. I chirurgická léčba je tedy dnes individualizována. Systematická pánevní a paraaortální lymfadenektomie jsou samy o sobě velmi náročné operační výkony jak pro operátora, tak pro pacientku. Velké úsilí je vynakládáno na identifikaci rizikových a protektivních faktorů vzniku lymfocyst, lymfedému dolních končetin či lymfatického ascitu, které jsou zdrojem krátkodobé i dlouhodobé pooperační morbidity.

4.1. Lymfocysta – její prevalence a management u gynekologických malignit

Lymfocysta je kolekce lymfy s tlustou fibrotickou stěnou bez epiteliální výstelky vznikající v retroperitoneu po provedené systematické pánevní a/nebo paraaortální lymfadenektomii [24]. Patofyziologickým podkladem jejího vzniku je nekompletní lymfostáza s pooperačním únikem lymfy v tak velkém množství, že není možná její spontánní resorpce. Většina lymfocyst je asymptomatických a jsou náhodným nálezem při pooperační kontrole nebo rutinní dispenzarizační prohlídce. Incidence lymfocysty po onkogynekologických výkonech s lymfadenektomií je v literatuře udávána v širokém rozmezí 1–58 % [25-28]. V období 2 a 6 týdnů po operaci se objeví 80 %, respektive 96 %, lymfocyst [28]. Pouze menší část lymfocyst je symptomatických (5–35 %) [29-34]. Mohou být příčinou závažné pooperační morbidity a

oddálení další onkologické léčby. Manifestovat se mohou bolestí, útlakem okolních struktur (např. močovodu se vznikem městnání až hydronefrózy; močového měchýře se vznikem urgency), vznikem akutního lymfedému či septickými příznaky při sekundární superinfekci, nebo kombinací uvedených symptomů. S ohledem na klinický stav lze u neinfikovaných symptomatických lymfocyst zvolit zpočátku konzervativní přístup s podáním analgetik a monitorací velikosti lymfocysty pomocí CT nebo UZ. V případě klinicky závažných symptomů nebo zánětu je třeba lymfocystu aktivně léčit.

Autor předkládá rozsáhlé review (příloha 4.1.1.) publikované v zahraničním impaktovaném časopise s cílem shrnout dostupná data o incidenci lymfocyst v pooperačním období, poskytnout informace o možnostech prevence vzniku lymfocysty, definovat rizikové i protektivní faktory, které jejich incidenci mohou ovlivňovat a shrnout možnosti chirurgické i farmakologické léčby symptomatických lymfocyst u onkogynekologických pacientek.

- 4.1.1. Weinberger, V., Cibula, D., Zikan, M. Lymphocele: Prevalence and management in gynecological malignancies. (2014) *Expert Review of Anticancer Therapy*, 14 (3), pp. 307-317.**

Lymphocele: prevalence and management in gynecological malignancies

Expert Rev. Anticancer Ther. Early online, 1–11 (2014)

Vit Weinberger¹,
David Cibula² and
Michal Zikan^{2*}

¹Department of Gynaecology and Obstetrics, Masaryk University, Faculty of Medicine, Obilni trh 526/11, 602 00 Brno, Czech Republic

²Department of Obstetrics and Gynaecology, Gynaecological Oncology Center, Charles University in Prague – First Faculty of Medicine, Apolinarska 18, 128 00 Prague 2, Czech Republic

*Author for correspondence:

Tel.: +420 224 967 451

Fax: +420 224 967 452

michal.zikan@lf1.cuni.cz

A lymphocele is a cystic mass that may occur in the retroperitoneum following a systematic pelvic and/or para-aortic lymphadenectomy. Lymphoceles may be the cause of severe morbidity, or rarely mortality. Symptomatic lymphoceles manifest with pain, compression of adjacent structures, lymphoedema, deep vein thrombosis or inflammation. The morbidity associated with a symptomatic lymphocele may reduce the quality of life of a patient, as well as delay subsequent cancer treatment. The number and positivity of removed lymph nodes, surgical approach, type of tumor, radiotherapy and BMI rate are among the most discussed risk factors of lymphocele formation. The incidence of postoperative lymphocele is reported in the broad range of 1–58%; 5–18% of those who are symptomatic. Only symptomatic lymphoceles should be treated. Mini-invasive methods involving catheter drainage and sclerotization tend to prevail. Surgery either via laparoscopy or laparotomy remains an option in recurring, poorly accessible or inflammatory lymphoceles.

KEYWORDS: complications of surgical treatment • gynecological malignancy • intervention radiology • lymphadenectomy • lymphocele

The formation of lymphocele is a complication occurring after lymphadenectomy, that is, the removal of lymph nodes. Most often due to gynecological or urological malignancy, it may also occur following renal transplantation [1–3]. Extensive vascular or spinal surgery constitutes another, less frequent cause of lymphocele formation [1,4,5]. In 1955, Mori published a series of 68 lymphoceles following radical hysterectomy and lymphadenectomy for cervical cancer [6]. In 1961, Ferguson and Maclure confirmed that lymphoceles are a complication of the lymphatic system, as contrast agent injected into a lymph vessel penetrated into the lymphocele [7].

The majority of lymphoceles is asymptomatic and often represents an incidental finding during postoperative or routine follow-up visits. The incidence of lymphoceles following oncogynecological procedures involving lymphadenectomy is reported as being in the broad range of 1–58% [6,8–11]. Eighty percent of the lymphoceles occur within 2 weeks after surgery, 96% within 6 weeks [12]. Only a minority of lymphoceles (5–34.5%) is symptomatic (TABLE 1) [11,13–17]. Lymphoceles may be a significant cause of

postoperative morbidity and may delay further cancer treatment.

The aim of our article is to provide an overview of the data available on the incidence of postoperative lymphoceles, on possibilities in prevention of lymphocele formation, on relevant risk and protective factors which may have a role to play in lymphocele formation and finally on the treatment options for symptomatic lymphoceles, both surgical and conservative.

Methods

For the purpose of this review, we have used the results of studies and overview articles on the subject published in English up to June 2013. They were identified through a search of literature using PubMed with the keywords ('lymphocele' OR 'lymphocoele' OR 'lymphocyst'). We retrieved and assessed potentially relevant papers, and checked the reference lists of all papers of interest to identify additional relevant publications. We did not consider abstracts or case reports.

Etiology

Lymphocele is an accumulation of lymph covered by a thick fibrotic wall with absence of

Table 1. Overview of studies searching for incidence of lymphoceleles and/or evaluating techniques and approaches for lymphocele prevention.

Study (Year)	Design of study	Intervention	Patients included (n)	Cancer type (s)	Imaging technology	Pelvic and/or para-aortic lymphadenectomy	Surgical approach	All lymphoceleles (m)/surgeries (n)	Symptomatic lymphoceleles (n)/surgeries (n)	Ref.
Franchi <i>et al.</i> (2007)	Randomized	Drain vs no drain	234	Cervix, endometrium, vagina	US or CT	Pelvic	Laparotomy	49/234 (20.9%)	8/234 (3.4%) (drain 5.9%; no drain 0.9%)	[23]
Yamamoto <i>et al.</i> (2000)	Observational	Vaginal vault open vs not open	190	Cervix, endometrium, ovary	CT	Pelvic and para-aortic	Laparotomy	20/190 (10.5%)	–	[22]
Achouri <i>et al.</i> (2013)	Retrospective	None	88	Cervix, endometrium, ovary	US or CT	Pelvic and/or para-aortic	Laparotomy or laparoscopy	–	31/88 (34.5%)	[14]
Kim <i>et al.</i> (2004)	Retrospective	None	264	Cervix, endometrium, ovary	US or CT or MRI	Pelvic and para-aortic	Laparotomy	50/264 (18%)	13/50 (26% of lymphoceleles)	[13]
Conte <i>et al.</i> (1990)	Prospective non-randomized	None	36	Cervix	US	Pelvic and para-aortic	Laparotomy	12/36 (33.3%)	5/36 (13.9%)	[15]
Petru <i>et al.</i> (1989)	Retrospective	None	173 cervix, 135 ovary	Cervix, ovary	US or CT	Pelvic and para-aortic	Laparotomy	35/173 (20% – cervix); 43/135 (32% – ovary)	–	[16]
Suzuki <i>et al.</i> (1998)	Randomized	Closure of peritoneum vs no closure	61	Endometrium, ovary	US	Pelvic and para-aortic	Laparotomy	23/61 (38%)	15/61 (24.6%) (closure 35%; non-closure 13%)	[31]
Logmans <i>et al.</i> (1999)	Pilot study	Omentoplasty	22	Cervix	CT	Pelvic	Laparotomy	0	0	[8]
Gallotta <i>et al.</i> (2010)	Randomized	LigaClip vs bipolar energy	60	Gynecologic malignancy	US	Pelvic	Laparoscopy	10/60 (16.7%) (LigaClip 3.3%; bipolar 30%)	–	[39]
Schoiz <i>et al.</i> (2002)	Randomized	Fibrin glue vs no glue	93	Cervix, endometrium, ovary	CT	Pelvic and para-aortic	Laparotomy	44/93 (47.3%) (glue 43%, no glue 47%)	–	[30]

CT: Computed tomography; US: Ultrasonography.

any epithelial lining. The pathophysiology is based on insufficient lymphatic stasis with gross postoperative lymph leakage which cannot be absorbed in the peritoneum. Lymph tends not to coagulate under physiological conditions; unlike blood it contains only limited amounts of platelets and coagulation factors [2]. A lack of smooth muscle in the lymphatic walls prevents vasoconstriction. All that leads to the formation of lymphocele or lymphatic ascites. Excess lymphatic fluid accumulates and fills the space following the removal of lymphatic tissue from the retroperitoneum, or the spaces evolving from the adhesions of adjacent structures [18]. Lymphoceles generally develop within the first 3 months from surgery. There have been cases described of lymphoceles developing after more than 1 year after surgery [6,8–11].

Diagnosis

In diagnosing lymphocele, ultrasonography (US) is the imaging method of first choice. Combination of vaginal and abdominal approach allows for detailed assessment of the retroperitoneum. Lymphoceles usually surround the external iliac veins or develop in the obturator fossa. Less frequently, they run alongside the common iliac veins or further cranially. Pelvic lymphoceles may spread through the retroperitoneum to the space along lumbar spine. US describes a lymphocele as a cystic structure with thin wall and fluid content of various echogenicity (most of all anechogenic). Its shape suggests a cystic oval, round or hourglass structure, which may contain thin septae and debris [19,20]. A fluid collection of any size, which fulfills these criteria, may be called a lymphocyst. If older lymphoceles are detected they tend to manifest with denser content, well-developed septations and calcifications. If an inflammatory transformation has occurred, it manifests with an obviously non-homogeneous hypoechoic or mixed content. Infected lymphocele tends to be painful on examination. Particular discomfort is felt when it is touched by vaginal or abdominal transducer.

Computed tomography (CT) images describes lymphoceles as having hypodense content with negative Hounsfield units (-18 HU). Infected or complex lymphoceles usually have thin irregular walls with irregular uptake and may reach up to 24 HU on CT image [19]. On MRI, a lymphocele presents as a hyperintense lobular structure, in T2-weighted images, it has almost indiscernible walls and minor or even negligible uptake in post-contrast T1-weighted images. Debris inside the lymphocele may appear as a solid lesion. The absence of uptake following gadolinium administration differentiates it from solid nodular structures in the wall. The size and number of individual lymphoceles can be exactly assessed through a cystogram, that is, injection of contrast material into a percutaneously inserted drain into the lymphocele. Cystogram shows lymphoceles as being of lobular shape with regular walls.

The differential diagnosis of lymphoceles includes first and foremost hematoma and abscess, followed by seroma, urinoma or a cystic relapse of a malignant tumor. The latter should be considered especially if the lymphocele first appears more than

a year after surgery [15,21]. Asymptomatic lymphoceles tend to diminish and lymphoceles of less than 100 ml in volume usually resorb spontaneously [13]. If after imaging there is doubt concerning the biological origin and nature of the mass, histology or cytology examination remains the gold standard.

Risk factors for the development of lymphoceles following lymphadenectomy

An injury to the lymphatic vessels is the key precondition for the formation of a lymphocele. Current research focuses on a number of potential risk factors which may increase the risk of lymphocele formation after lymphadenectomy [22]. Studies on the subject published to date are inconclusive, however.

The number and positivity of lymph nodes removed is suggested as a potential risk factor; increasing node number and number of positive nodes resulting in higher incidence. This hypothesis was supported by Petru *et al.* [16], who found a higher incidence of lymphocele in cervical cancer patients whose nodes were positive as opposed to lymph node negative patients (29 vs 14%; $p < 0.02$). Kim *et al.* [13] has documented that a group of patients with postoperative lymphocele had had a greater number of nodes resected during surgery than a group which developed no postoperative lymphoceles (26.80 ± 14.82 vs 22.96 ± 10.18 ; $p = 0.03$). Other studies, however, fail to confirm such relationship. Any of the two above risk factors has shown to be statistically significant in larger Italian cohorts (234 and 137 patients, respectively) [11,23]. Also, Achouri *et al.* failed to find a statistically significant difference in the incidence of lymphoceles in correlation with the number of resected pelvic ($p = 0.13$), para-aortic nodes ($p = 0.95$), and the number of positive pelvic ($p = 0.37$) and para-aortic nodes ($p = 0.11$) [14].

Preoperative or postoperative radiotherapy as well as adjuvant or neoadjuvant chemotherapy are also considered to be a risk factor with respect to lymphocele formation [16]. A study by Kim *et al.* [13] which assessed a group of 264 patients (50 lymphoceles) showed a significantly higher incidence in groups of patients treated with postoperative radiotherapy (29.2% in the radiotherapy group vs 15.6% in the group without radiotherapy; $p = 0.01$). However, there are no data on the percentage of symptomatic lymphoceles in both groups. Achouri *et al.* [14] studying a cohort of 31 patients with symptomatic lymphocele did not observe higher incidence in the radiotherapy group (odds ratio [OR]: 0.25; 95% CI: 0.06–0.98). Data on preoperative radiotherapy are not available. The patients receiving neoadjuvant or postoperative chemotherapy did not show a higher incidence of lymphoceles [13]. Data are however inconsistent in this topic too.

Several studies have observed that among gynecological malignancies the highest incidence of lymphoceles following lymphadenectomy occurs in cervical cancer patients, a slightly lower incidence in ovarian cancer patients and the lowest incidence in endometrial cancer patients [13]. An increased incidence of lymphoceles in cervical cancer patients can be explained as a consequence of lymphadenectomy in combination with radical surgery on the parametria [6,14].

Prophylactic use of subcutaneous heparin and insufficient hemostasis has also been studied as another risk factor contributing to the development of lymphocele. In 1980, Catalona *et al.* and Tomic *et al.* pointed to the fact that lymphocele more often develops in patients who had received subcutaneous heparin injection [24–26]. Sieber *et al.* organized a prospective study on patients undergoing radical prostatectomy with lymphadenectomy in which heparin was administered to one group of patients, while the other group received no heparin. The difference between both groups in the postoperative incidence of lymphocele was not significant [27].

BMI is often quoted as another risk factor. A retrospective study by Kim *et al.* [13] which covered 264 patients who had undergone pelvic lymphadenectomy (50 patients with lymphocele) found a significantly higher BMI in the group of patients who developed postoperative lymphocele than in those without a lymphocele (23.94 ± 3.38 vs 22.52 ± 3.00 ; $p < 0.01$). Contrary, in a study of 88 patients following pelvic or para-aortic lymphadenectomy for gynecological malignancy Achouri *et al.* [14] did not observe a higher risk of lymphocele associated with a higher BMI ($p = 0.34$).

The choice of surgical approach has been discussed as another factor. The largest series on the issue published to date [28] has studied a group of patients operated on for endometrial cancer and found a significantly lower incidence of lymphocele in patients after laparoscopic approach. One hundred and thirty-eight women in the study had undergone pelvic laparoscopic surgery while 123 women after pelvic lymphadenectomy by laparotomy served as a control group. The patients were followed-up by US after the surgery. The lymphocele incidence in laparoscopy patients was 1.4%, that is, 2 cases. Following laparotomy, lymphocele developed in 19 cases, that is, the incidence of lymphocele amounted to 15.4% (OR: 12.42; 95% CI: 2.82–54.55; $p < 0.0001$). Not surprisingly, also symptomatic lymphocele occurred with greater frequency in patients following laparotomy than in those treated laparoscopically ($p = 0.028$). A recent study on 88 patients [14], however, has not found such a difference in lymphocele formation comparing laparoscopy and laparotomy (out of the total of 31 lymphocele patients 11 had been operated on laparoscopically and 20 had had a laparotomy; OR: 0.61; 95% CI: 0.25–1.52). In a large retrospective study by Querleu *et al.* [29] referring on use of laparoscopic pelvic (transperitoneal) and/or para-aortic (transperitoneal or extraperitoneal, lymphocele was found in 71 patients (7.1%). Extraperitoneal laparoscopic lymphadenectomy was associated, in their early experience, with high lymphocele formation, so they proposed a routine opening of peritoneum at the end of procedure to ensure intraperitoneal drainage of retroperitoneal dissected space. The resulting incidence of lymphocele formation was then not superior to open dissection.

In the work of Achouri *et al.* [14], there was not any difference in lymphocele incidence between patient undergoing pelvic only or pelvic and para-aortic lymphadenectomy. As para-aortic

lymphadenectomy, we considered in this paper only technique with dissection up to the renal veins level.

Protective factors

In order to reduce the risk of lymphocele, numerous surgical techniques and procedures as well as drug treatment options are currently under investigation as protective factors (TABLE 1).

Leaving the peritoneum open after surgery

Until 1980s, the general recommendation for the surgeon had been to close the peritoneum following pelvic or para-aortic lymphadenectomy. This was based on the presumption that closing the peritoneum would close the free space surrounding the vessels which is created by the systematic removal of adipose and lymphatic tissue. Several retrospective studies have demonstrated however, that the peritonealization actually results in an elevated risk of lymphocele formation. The difference was significant regardless of the surgical approach chosen and of the number of lymph nodes resected [30–32]. These results have supported the hypothesis that a wide-open peritoneum should allow the lymph to drain postoperatively into the abdominal cavity where it is absorbed by the peritoneum and omentum. Leaving the retroperitoneum open does not increase the risk of postoperative infection, thrombosis, fistulas, coeles or postoperative ileus [33]. Leaving the retroperitoneum open after systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy is a clearly preferred approach today.

Leaving the vaginal stump open after surgery

Radical hysterectomy with the removal of the vaginal cuff in cervical cancer patients reduces the length of the vagina which may result in discomfort during sexual intercourse/dyspareunia, as well as chronic pain in the lower abdomen. A method to prevent the shortening of the vagina involves leaving the vaginal stump open after surgery. A positive side effect of the technique is a reduction in the incidence of lymphoceles in the retroperitoneum. The hypothesis was verified by a Japanese study [22] on a group of 190 patients with gynecological tumors. One hundred and one patients underwent radical hysterectomy leaving the vaginal vault open, while the vaginal vault and stump were closed in 79 patients. Hemostasis and the closing of the abdominal cavity were performed by suturing the peritoneum above the vaginal stump and the stump was left open. A gauze dressing tampon was inserted to help mechanical dilation and prevent premature closure of the stump. Lymphoceles were detected on CT scan during regular follow-up in months 3 and 6 after surgery. The incidence of lymphoceles proved to be significantly lower in the patients whose vaginal stump was left open (5.9%), than in cases where the vagina was closed during surgery (15.2%). Despite the positive results presented, the study contains no further details neither on the development of postoperative infection, duration of hospital stay nor on symptoms of the lymphoceles. This study has not been verified by another center.

Preventive & prophylactic postoperative drainage

The aim of postoperative drainage is hypothetically not only to divert blood from the exposed surfaces in the abdominal cavity but also excess lymph from sites where lymphadenectomy was performed in order to prevent the formation of a lymphocele. A meta-analysis from 2010 covered the majority of randomized studies on patients who had undergone pelvic lymphadenectomy for gynecological malignancy. The insertion of a draining catheter paradoxically resulted in a higher risk of symptomatic lymphocele [23,34]. The studies using lymphoscintigraphy to assess the resorption of radiotracer indicated that the catheter inserted at the end of the surgery acts as a foreign body reducing the resorption capacity of the peritoneum. The pathophysiology of this phenomenon, however, remains unexplained.

European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Gynecological Cancer Group (EORTC-GCG) organized a multicentric randomized clinical trial in 1998–2000, the aim of which was to compare the incidence of lymphocele across two groups of patients who had undergone radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for cervical cancer. One of the groups had a draining catheter inserted after surgery; the other had no drainage. In neither of the groups was the retroperitoneum peritonealized. Twelve months after surgery, the incidence of symptomatic lymphocele amounted to 0.9% in the arm without catheter drainage and 5.9% in the arm with catheter drainage, the figures almost reaching statistical significance in supporting the hypothesis that retroperitoneal drainage actually increases the incidence of lymphocele formation [23]. Benedetti-Panici *et al.* [11] hypothesized that the drain acts as a foreign body irritating peritoneum and decreases resorption capacity of peritoneum.

Omentoplasty

The omentum contains physiologically perforated capillaries whose structure allows the transport of fluid and large molecules [35]. It was suggested that the omentum placed into the retroperitoneum might reduce the risk of lymphocele and lymphatic ascites [8,36,37]. The surgical technique is based on creating a flap of the omentum, which is supplied by arterial blood from the right or left gastroepiploic artery. The flap is transferred into the retroperitoneal space after lymphadenectomy. The technique was described for the first time by Logmans in 1999 in his pilot study on 22 women treated for cervical cancer stage I-IIA [8]. In 10 of the patients omentoplasty was performed and none of them developed lymphocele following surgery. In 2003, Fujiwara *et al.* used the same technique to assess a group of 64 patients with cervical or endometrial cancer. The incidence of symptomatic lymphocele was 4.7% [36]. However, there was no control group in the study.

Although the method may not be suitable for every patient bearing in mind the specific anatomical situation as well as oncological safety – certain tumors require omentectomy – the method if verified in a controlled study may be promising in lymphocele prevention for selected patients.

New technologies: Ultracision, LigaClip

New sources of energy are being introduced into clinical practice in performing systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy in gynecological malignancies. A number of studies focusing on the instruments listed in literature have primarily assessed their lymphatic complications. A recent study by Rohaizak *et al.* in 2013 evaluates the use of Ultracision versus electrocoagulation on the lymphorrhea immediately after axillary dissection in breast cancer. Axillary drainage in the group using Ultracision could be discontinued as early as on day 3 after surgery, whereas in the group treated by electrocoagulation drainage was needed until day 6 [38]. In 2010, Gallotta *et al.* described the use of LigaClip in a prospective randomized trial versus bipolar coagulation in 30 patients who had undergone laparoscopic pelvic lymphadenectomy. The incidence of postoperative lymphocele was found to be 10-times lower in the LigaClip group (1/15) than in the bipolar coagulation group (9/15). LigaClip can close lymphatic vessels selectively, thus preventing lymphorrhea in the postoperative period [39].

Biological glues

In 2002, Scholz *et al.* described the use of fibrin glue in 93 patients following pelvic lymphadenectomy for gynecological malignancy. Lymphoceles occurred in 43% of cases. The authors came to the conclusion that fibrin glue has no effect in the prevention of lymphocele [30].

Postoperative administration of octreotide

Octreotide is a synthetic octapeptide analog of natural somatostatin with similar pharmacological effects as the natural substance but a much longer lasting effect. It suppresses the secretion of growth hormone and the peptides of the gastroentero-pancreatic endocrine system. The primary indication for its use is acromegaly. The compound is used also to prevent primary complications of pancreatic surgery, and to reduce bleeding from esophageal varices in patients with liver cirrhosis. It is administered to relieve the symptoms of gastroentero-pancreatic tumors. The effect of octreotide on lymphorrhea or on the incidence of lymphocele in gynecological cancer patients has only been assessed in case studies. Octreotide has shown promising results in reducing lymphorrhea in other kinds of malignant tumors. Two prospective randomized studies on patients with breast cancer after axillary dissection have demonstrated that octreotide administered in the dose of 0.3 mg/day for the first 5 days after surgery significantly reduced the amount and duration of axillary lymphorrhea [40,41]. In a study on 89 men after radical prostatectomy and lymphadenectomy with lymphorrhea greater than 200 ml/day, 0.1 mg octreotide was administered three-times daily from day 3 after surgery until day 2 after draining catheter removal [42]. Octreotide significantly shortened the duration of postoperative drainage (8.9 vs 12.1 days) as well as the duration of hospital stay (9.9 vs 14.9 days). When administering octreotide no systemic side effects were observed.

Treatment

Most lymphoceles are asymptomatic and are only diagnosed accidentally. The incidence of symptomatic lymphoceles in literature ranges between 5 and 18% [13,15–17]. A symptomatic lymphocele may compress adjacent structures, for example, ureter, the urinary bladder, rectum or the iliac vein. It may cause pain, hydronephrosis, urinary urgency or venous thrombosis. The most serious complication of lymphocele is infection.

If a lymphocele becomes symptomatic, it must be treated. Pelvic lymphoceles may be treated conservatively (in case of inflammation) or surgically, by laparoscopy or laparotomy as well as using the methods of intervention radiology, when a catheter is inserted into the cyst under ultrasound or CT guidance injecting therapeutic or sclerosing agent into the lymphocele [43–45].

Surgical management: laparotomy

Open surgery has long been considered to be the gold standard in the management of symptomatic lymphoceles. Laparotomy is used to explore the abdominal cavity and to marsupialize the lymphocele. The lymphocele wall is cut wide open thus allowing the lymph to drain into the abdominal cavity where it is spontaneously absorbed by the peritoneum. This approach makes valid histological verification of the mass possible. In some cases, the procedure has been accompanied by omentoplasty [1,46].

Under certain circumstances, laparotomy remains the only option for treating resistant or recurrent inflamed lymphoceles or lymphoceles which are not accessible for percutaneous drainage.

Surgical management: laparoscopy

Most publications cover laparoscopic management of lymphocele after renal transplantation [47–49]. The first laparoscopic marsupialization of lymphocele was described by McCullough *et al.* in 1991. The most frequently occurring complication of these procedures was ureteral injury which was observed in up to 7% of the cases and required surgical intervention [50]. In a large retrospective study, Lucewicz *et al.* noted a significantly lower recurrence rate after laparoscopic intervention compared with open surgery or simple aspiration (8 vs 16 vs 59%) [51].

Only few studies with a relatively low number of patients evaluated surgery as a method of choice in lymphocele management in cancer patients. The largest retrospective study [52] assessed a group of 102 patients who had undergone lymphadenectomy for gynecological malignancy. A total of 132 lymphoceles were fenestrated by laparoscopy. Complications occurred intraoperatively in 9.8%, postoperatively in 5.9%, with recurrence of lymphocele in 6.9% of cases. Patients who had undergone pelvic and para-aortic lymphadenectomy had a significantly higher risk of complications (23,8%), whereas patients in whom lymphadenectomy was only pelvic had complications in as few as 3.6% ($p < 0.01$). The mode of surgery (laparotomy vs laparoscopy) made no

difference to the risk of complications related to fenestration of lymphocele.

Laparoscopic management of symptomatic lymphocele represents a demanding procedure with a relatively high risk of conversion to laparotomy. The source of risk lies primarily in the amount of adhesions in the abdominal cavity following previous surgery, particularly adhesion induced by the lymphocele itself, especially if affected by infection. The choice of surgical approach must always be tailored to the individual patient bearing in mind her clinical condition and treatment history as well as the experience and expertise of the surgeons.

Methods of intervention radiology: simple aspiration

Simple aspiration tends to be used for verification of lymphocele and exclusion of the tumor recurrence. The cyst is punctured and its content suctioned using a thin needle under ultrasound guidance [1,19,53–57]. A sample of the fluid can be sent for cytology examination to rule out recurrence of the primary disease. The procedure, however, has low success rate in lymphocele therapy, as lymphoceles recur in majority of these cases (80–90%). Moreover, there is a risk of introducing infection (25–50%).

Methods of intervention radiology: percutaneous drainage

In 1983, Aronowitz and Kaplan reported the first successful drainage of a lymphocele using an ultrasound-guided catheter [43]. Conte *et al.* [15] achieved the success rate of 100% in a group of eight lymphoceles treated by ultrasound-guided catheter drainage. Kim *et al.* reported a success rate of 87% in a group of 23 lymphoceles treated by ultrasound-guided catheter drainage [44]. Post-procedural complications occurred in 4 cases out of 23, including 1 secondary infection of the lymphocele, 1 displacement of the catheter and 2 skin infections at the site of the catheter insertion. The average duration of catheter drainage was 22 days. Further studies on the subject have quoted a success rate of 79–82% [19,58].

Methods of intervention radiology: percutaneous drainage with sclerotherapy

The technique was described by Teruel *et al.* in 1983 [45]. A symptomatic lymphocele following renal transplantation was treated using betadine sclerotherapy. Different agents have been used for sclerotherapy: betadine, ethanol, ampicillin, tetracycline, doxycycline, bleomycin, fibrin glue, talc and others [19,46,58–61]. Ethanol and betadine are the two most frequently used sclerotization agents. The main reason for the use of sclerotization agents is a better outcome compared with simple drainage with percutaneous catheter. It is hypothesized that sclerotization triggers a chemical reaction which then obliterates the lymph vessel preventing further lymph leakage. The success rate ranges between 88 and 97% with a recurrence rate of 3–7% [61–64]. The average duration of catheterization of a lymphocele is 19–36 days. Betadine is an affordable and easily available substance with a success rate of sclerotization of 60–89%. The recurrence rate following one session is 11–38%,

and after repeated administration outcomes are similar to those for ethanol, 88–100% [45,63–67]. Tetracycline and doxycycline broad-spectrum antibiotics are used for the management of recurring pleural effusion as they cause adhesions and fibrosis after their administration into the pleural cavity. They may also be used to sclerotize lymphoceles as they inhibit the gelatinase enzyme causing local inflammation in the lymphocele followed by secondary obstruction of the lymph vessels. The overall success rate of antibiotic use for sclerotization amounts to 83–93%. Bleomycin with its excellent sclerotization properties is reserved exclusively for recurring and resistant lymphoceles [68,69]. A success rate of 75% has been shown for fibrin glue as sclerotization agent [70,71].

Betadine must not be administered to patients with documented allergy to iodine. Acute renal failure has been described as a consequence of betadine intoxication [72]. Literature also refers to pyeloureteral stenosis following the sclerotization with betadine [67], as well as a case of fistula between the lymphocele and the bladder which occurred after ethanol sclerotherapy [73]. A study by Zuckerman and Yeager reports infectious complications after sclerotherapy in 9% of cases [63]. The prophylactic use of antibiotics, however, is generally recommended in renal transplant patients only, as the incidence of infections following sclerotherapy is low and does not outweigh the risk of developing bacterial resistance. Despite of the antiseptic and antibacterial effects of betadine, Rivera *et al.* reported infection as a complication following sclerotherapy in 15% of cases. There is generally no difference between betadine and ethanol with respect to the incidence of infection [46].

The management of inflammatory lymphocele

Management of infected lymphocele often represents a serious therapeutic problem. Conservative treatment, that is, the administration of broad-spectrum antibiotics may be sufficient in some cases and it may help to avoid surgical intervention. The inflamed lymphocele is rather difficult for the antibiotic to penetrate as there are no blood vessels in its thick wall and the fibrin mesh creates an environment where infectious agents proliferate easily. Percutaneous drainage is preferred to surgical (laparoscopic or laparotomic) drainage in order to prevent the spread of infection in the abdominal cavity. Kurata *et al.* treated 10 infected lymphoceles following percutaneous catheterization with a success rate of 90% [74]. If the clinical signs of inflammation persist or increase in intensity they may warrant open rather than laparoscopic management. This type of intervention represents always demanding procedure. The aim of surgery is to fenestrate lymphocele, to evacuate debris, remove as much of lymphocele wall as possible and drain the bed of lymphocele. Due to inflammatory irritation, multiple adhesions mostly in lymphocele surroundings are common finding and open approach represents safer way with lower risk of lymphocele recurrence and complications. The causative agent of infection is usually the skin flora. The culture of lymphocele content may be negative, though, as the bacterial colonies are primarily present in the walls of the lymphocele.

Expert commentary

Over the past years, we have seen a tendency toward reducing the radicality of surgery in oncological gynecology with the aim to reduce morbidity. At the same time, surgery must be of sufficient radicality to achieve oncological safety. Surgical treatment should therefore be always tailored to the particular disease in particular patient.

There is an apparent effort to standardize individual surgical procedures, including lymphadenectomy, both with respect to its extent and technique. A lot of attention is paid to identify both the risk and protective factors for the formation of lymphocele as a frequent source of postoperative morbidity related to lymphadenectomy for gynecological cancer. Surgical recommendations require that the peritoneum should be left open above the lymphadenectomy sites [18,30–32]. The 2007 EORTC-GCG study conclusions indicate that rather than reducing the formation of lymphocele catheter drainage may actually increase the risk as it causes local irritation. No study to date has shown that postoperative prophylactic drainage reduces the risk of lymphocele formation. Drainage during surgery should only be performed to check for the presence of postoperative bleeding in the abdominal cavity [23]. Omentoplasty represents a promising surgical method to prevent lymphocele in certain indications [18,36]. In ovarian cancer patients, however, the omentum cannot be preserved as its removal/dissection is an integral part of standard staging surgery. Also, the anatomical conditions may not always make it possible to preserve the omentum. This constitutes a further limitation of the technique which still requires verification using a controlled prospective study on a single type of cancer. From a pharmacology point of view, octreotide seems rather promising in reducing the formation of lymphoceles. Octreotide is a safe and reliable agent capable of reducing lymph production following systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy [18,41,42]. In order to be able to provide a clear and unequivocal recommendation on the method, a prospective controlled study on gynecologic cancer patients is needed.

Most lymphoceles are asymptomatic and represent an incidental finding during follow-up after surgery or routine gynecological check-up. The incidence of lymphocele following surgery for gynecologic cancer ranges between 1 and 58%. Lymphoceles most often develop in the early postoperative period (within 6 weeks) after surgery [8,11,12]. If asymptomatic, the presence of lymphocele requires no treatment – only symptomatic lymphoceles should be treated. There are not sufficient data available on the time needed for a lymphocele to regress or on the likelihood of developing symptoms. An asymptomatic lymphocele should therefore be monitored using CT or US and the patient should be instructed on the need to report any symptoms, particularly the signs of infection.

Symptomatic lymphoceles occur with the incidence of 5–34.5% of all the lymphoceles [13,15–17,75]. There is, however, a lack of data describing the incidence of symptomatic lymphocele according to the total number of surgical procedures and not as a proportion of asymptomatic lymphoceles, which is the most relevant clinical information. They may be the cause of

serious postoperative morbidity and delay in further anticancer therapy. Lymphoceles may manifest as pain, compression of adjacent structures (e.g., the ureter with congestion leading to hydronephrosis, compression of the bladder with urgency), the formation of acute lymphoedema or signs of sepsis, as well as a combination of the above. Keeping the patient's clinical condition in mind, uninfected symptomatic lymphocele may be managed expectantly, monitoring their size using CT or US.

If serious symptoms or signs of inflammation develop the lymphocele must be actively treated. It is always our aim to be as non-invasive as possible. Percutaneous puncture and drainage under ultrasound or CT guidance is a simple method which may be combined with the administration of sclerotizing agent, most frequently ethanol or betadine. The overall success rate of repeated drainage is 90–100%. Simple aspiration alone has limited treatment effect. Betadine must not be used in patients with documented iodine allergy. An increased incidence of infectious complications of 9–15% has been reported after percutaneous drainage. Our policy is to administer prophylactic antibiotics before and during the procedure.

A classical surgical method to treat symptomatic lymphocele is laparotomy with the marsupialization of the lymphocele. The key disadvantage is the burden of surgery and the time needed for the patient to recover [1,46].

Laparoscopic marsupialization of the lymphocele has the advantage of minimally invasive approach [46,76]. No consistent data are available, however, on the success rate or the rate of complications in gynecological cancer patients. Multiple adhesions can be expected in the abdominal cavity as the lymphocele wall is made of a thick fibrin crust often covered by adjacent structures, most frequently by the colon. Given such surgery terrain, open surgery is a method of choice in some cases. Recently, intervention radiology has started to replace surgery as the method of choice to treat symptomatic lymphocele.

Infected lymphoceles represent the greatest challenge. Simple administration of broad-spectrum antibiotics is rarely sufficient

to treat the infection. Percutaneous drainage may be of benefit as it also prevents the inflammation from spreading into the abdominal cavity. In some cases, however, surgery is/becomes inevitable. Such a procedure is rather demanding and should be performed by an experienced surgeon. Our experience has shown that preoperative insertion of ureteral catheters and using perioperative US help to exactly locate the lymphocele and its relation to surrounding structures, particularly to large blood vessels and ureters.

Five-year view

As for the future, it is important to identify and harmonize the indications for systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy, to standardize and define the surgical technique which would reduce the postoperative incidence of lymphocele. Further studies are needed to verify the pharmacological efficacy of octreotide in reducing lymphorrhea after lymphadenectomy in gynecological malignancies.

In last few years, there have been developed new technologies as surgical patches. Nowadays, they start to be tested for the prevention of lymphocele. According to results of pilot studies, collagen patch coated with human coagulation factors seems to provide a useful additional option in reducing drainage volume and preventing lymphocele development after systematic lymphadenectomy [77,78]. However, these studies were done on limited number of patients and multicentric validation is needed.

Financial & competing interests disclosure

This work was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic projects No. NT13070, CZ-DRO VFN 64165 and CZ-DRO FNBr 65269705, and by Charles University projects UNCE 204024 and PRVOUK P27/LF1/1. The authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed.

No writing assistance was utilized in the production of this manuscript.

Key issues

- Lymphoceles occur in 1–58% of patients (usually one-third) after pelvic and/or para-aortic lymphadenectomy for gynecological malignancy.
- There is no need for systematic search to diagnose lymphocele in asymptomatic patient. In patient with symptoms of lower abdomen pain, compression of pelvic structures, acute lymphoedema of lower limb, deep vein thrombosis in pelvis or inflammation, a symptomatic lymphocyst should be consider as a source of these symptoms.
- Keeping the peritoneum open above the lymphadenectomy site represents the gold standard of preventing the development of lymphoceles. Prophylactic post-surgery drainage does not reduce lymph production.
- The technique of leaving the vaginal stump open, omentoplasty, new technologies as well as postoperative administration of octreotide represent promising methods of preventing the formation of lymphoceles. Further research is needed, however, particularly prospective controlled studies covering larger groups of patients with gynecological cancers.
- Most lymphoceles are asymptomatic, only 5–10% cause pain, compression of adjacent structures, acute lymphoedema or infection.
- Lymphocele should be treated only if symptomatic.
- Ultrasound- or computed tomography guided percutaneous drainage, possibly accompanied by sclerotization represents a valid treatment option.
- If mini-invasive therapy fails, surgery is required. Such procedures are technically very demanding, but may be facilitated by the use of peri-operative ultrasound and by ureteral catheterization.

References

- 1 Braun WE, Banowsky LH, Straffon RA *et al.* Lymphocysts associated with renal transplantation. Report of 15 cases and review of the literature. *Am. J. Med.* 57(5), 714–729 (1974).
- 2 Glass LL, Cockett AT. Lymphoceles: diagnosis and management in urologic patients. *Urology* 51(5A Suppl.), 135–140 (1998).
- 3 Dodd GD, Rutledge F, Wallace S. Postoperative pelvic lymphocysts. *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med.* 108(2), 312–323 (1970).
- 4 Jensen SR, Voegli DR, Mcdermott JC, Crummy AB, Turnipseed WD. Lymphatic disruption following abdominal aortic-surgery. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 9(4), 199–201 (1986).
- 5 Levi ADO. Treatment of a retroperitoneal lymphocele after lumbar fusion surgery with intralesional povidone iodine: technical case report. *Neurosurgery* 45(3), 658–660 (1999).
- 6 Mori N. Clinical and experimental studies on the so-called lymphocyst which develops after radical hysterectomy in cancer of the uterine cervix. *J. Jpn Obstet. Gynecol. Soc.* 2(2), 178–203 (1955).
- 7 Ferguson JH, Maclure JG. Lymphocele following lymphadenectomy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 82(4), 783–8 (1961).
- 8 Logmans A, Kruyt RH, De Bruin HG, Cox PH, Pillay M, Trimbos JB. Lymphedema and lymphocysts following lymphadenectomy may be prevented by omentoplasty: a pilot study. *Gynecol. Oncol.* 75(3), 323–327 (1999).
- 9 Gray MJ, Plentl AA, Taylor HC Jr. The lymphocyst: a complication of pelvic lymph node dissections. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 75(5), 1059–1062 (1958).
- 10 Mann WJ, Vogel F, Patsner B, Chalas E. Management of lymphocysts after radical gynecologic surgery. *Gynecol. Oncol.* 33(2), 248–250 (1989).
- 11 Benedetti-Panici P, Maneschi F, Cutillo G *et al.* A randomized study comparing retroperitoneal drainage with no drainage after lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Gynecol. Oncol.* 65(3), 478–482 (1997).
- 12 Tam KF, Lam KW, Chan KK, Ngan HY. Natural history of pelvic lymphocysts as observed by ultrasonography after bilateral pelvic lymphadenectomy. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 32(1), 87–90 (2008).
- 13 Kim HY, Kim JW, Kim SH, Kim YT, Kim JH. An analysis of the risk factors and management of lymphocele after pelvic lymphadenectomy in patients with gynecologic malignancies. *Cancer Res. Treat.* 36(6), 377–383 (2004).
- 14 Achouri A, Huchon C, Bats AS, Bensaid C, Nos C, Lecuru F. Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 39(1), 81–86 (2013).
- 15 Conte M, Panici PB, Guariglia L, Scambia G, Greggi S, Mancuso S. Pelvic lymphocele following radical para-aortic and pelvic lymphadenectomy for cervical carcinoma: incidence rate and percutaneous management. *Obstet. Gynecol.* 76(2), 268–271 (1990).
- 16 Petru E, Tamussino K, Lahousen M, Winter R, Pickel H, Haas J. Pelvic and paraaortic lymphocysts after radical surgery because of cervical and ovarian cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 161(4), 937–941 (1989).
- 17 Benedet JL, Turko M, Boyes DA, Nickerson KG, Bienkowska BT. Radical hysterectomy in the treatment of cervical cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 137(2), 254–262 (1980).
- 18 Achouri A, Huchon C, Bats AS, Bensaid C, Nos C, Lecuru F. Postoperative lymphocysts after lymphadenectomy for gynaecological malignancies: preventive techniques and prospects. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 161(2), 125–129 (2012).
- 19 Vansonnenberg E, Wittich GR, Casola G *et al.* Lymphoceles: imaging characteristics and percutaneous management. *Radiology* 161(3), 593–596 (1986).
- 20 Spring DB, Schroeder D, Babu S, Agee R, Gooding GA. Ultrasonic evaluation of lymphocele formation after staging lymphadenectomy for prostatic carcinoma. *Radiology* 141(2), 479–483 (1981).
- 21 Terada KY, Roberts JA. Lymphoceles following second-look laparotomy for ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 29(3), 382–384 (1988).
- 22 Yamamoto R, Saitoh T, Kusaka T *et al.* Prevention of lymphocyst formation following systematic lymphadenectomy. *Jpn J. Clin. Oncol.* 30(9), 397–400 (2000).
- 23 Franchi M, Trimbos JB, Zanaboni F *et al.* Randomised trial of drains versus no drains following radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group (EORTC-GCG) study in 234 patients. *Eur. J. Cancer* 43(8), 1265–1268 (2007).
- 24 Catalona WJ, Kadmon D, Crane DB. Effect of mini-dose heparin on lymphocele formation following extraperitoneal pelvic lymphadenectomy. *J. Urol.* 123(6), 890–892 (1980).
- 25 Tomic R, Granfors T, Sjodin JG, Ohberg L. Lymph leakage after staging pelvic lymphadenectomy for prostatic carcinoma with and without heparin prophylaxis. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 28(3), 273–275 (1994).
- 26 Kropfl D, Krause R, Hartung R, Pfeiffer R, Behrendt H. Subcutaneous heparin injection in the upper arm as a method of avoiding lymphoceles after lymphadenectomies in the lower part of the body. *Urol. Int.* 42(6), 416–423 (1987).
- 27 Sieber PR, Rommel FM, Agusta VE *et al.* Is heparin contraindicated in pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy? *J. Urol.* 158(3 Pt. 1), 869–871 (1997).
- 28 Ghezzi F, Uccella S, Cromi A *et al.* Lymphoceles, lymphorrhea, and lymphedema after laparoscopic and open endometrial cancer staging. *Ann. Surg. Oncol.* 19(1), 259–267 (2012).
- 29 Querleu D, Leblanc E, Carton G, Narducci F, Ferron G, Martel P. Audit of preoperative and early complications of laparoscopic lymph node dissection in 1000 gynecologic cancer patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 195(5), 1287–1292 (2006).
- 30 Scholz HS, Petru E, Benedicic C, Haas J, Tamussino K, Winter R. Fibrin application for preventing lymphocysts after retroperitoneal lymphadenectomy in patients with gynecologic malignancies. *Gynecol. Oncol.* 84(1), 43–46 (2002).
- 31 Suzuki M, Ohwada M, Sato I. Pelvic lymphocysts following retroperitoneal lymphadenectomy: retroperitoneal partial “no-closure” for ovarian and endometrial cancers. *J. Surg. Oncol.* 68(3), 149–152 (1998).
- 32 Benedetti-Panici P, Maneschi F, Cutillo G. Pelvic and aortic lymphadenectomy. *Surg. Clin. North Am.* 81(4), 841–858 (2001).
- 33 Franchi M, Ghezzi F, Zanaboni F, Scarabelli C, Beretta P, Donadello N. Nonclosure of peritoneum at radical abdominal hysterectomy and pelvic node dissection: a randomized study. *Obstet. Gynecol.* 90(4 Pt. 1), 622–627 (1997).
- 34 Thome Saint Paul M, Bremond A, Rochet Y. [Absence of peritonization after pelvic cancer surgery. Results in 157 cases]. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)* 20(7), 957–960 (1991).
- 35 Shimotsuma M, Hagiwara A, Takahashi T, Kawata M, Shields JW. Surface structure and cell zonation in human omental milky spots. *Lymphology* 23(4), 207–208 (1990).

- 36 Fujiwara K, Kigawa J, Hasegawa K *et al.* Effect of simple omentoplasty and omentopexy in the prevention of complications after pelvic lymphadenectomy. *Int. J. Gynecol. Cancer* 13(1), 61–66 (2003).
- 37 Benoit L, Boichot C, Cheynel N *et al.* Preventing lymphedema and morbidity with an omentum flap after ilioinguinal lymph node dissection. *Ann. Surg. Oncol.* 12(10), 793–799 (2005).
- 38 Rohaizak M, Khan FJ, Jasmin JS, Mohd Latar NH, Abdullah SS. Ultracision versus electrocautery in performing modified radical mastectomy and axillary lymph node dissection for breast cancer: a prospective randomized control trial. *Med. J. Malaysia* 68(3), 204–207 (2013).
- 39 Gallotta V, Fanfani F, Rossitto C *et al.* A randomized study comparing the use of the Ligaclip with bipolar energy to prevent lymphocele during laparoscopic pelvic lymphadenectomy for gynecologic cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 203(5), 483 e481–e486 (2010).
- 40 Carcoforo P, Soliani G, Maestroni U *et al.* Octreotide in the treatment of lymphorrhea after axillary node dissection: a prospective randomized controlled trial. *J. Am. Coll. Surg.* 196(3), 365–369 (2003).
- 41 Mahmoud SA, Abdel-Elah K, Eldesoky AH, El-Awady SI. Octreotide can control lymphorrhea after axillary node dissection in mastectomy operations. *Breast J.* 13(1), 108–109 (2007).
- 42 Kim WT, Ham WS, Koo KC, Choi YD. Efficacy of octreotide for management of lymphorrhea after pelvic lymph node dissection in radical prostatectomy. *Urology* 76(2), 398–401 (2010).
- 43 Aronowitz J, Kaplan AL. The management of a pelvic lymphocele by the use of a percutaneous indwelling catheter inserted with ultrasound guidance. *Gynecol. Oncol.* 16(2), 292–295 (1983).
- 44 Kim JK, Jeong YY, Kim YH, Kim YC, Kang HK, Choi HS. Postoperative pelvic lymphocele: treatment with simple percutaneous catheter drainage. *Radiology* 212(2), 390–394 (1999).
- 45 Teruel JL, Escobar EM, Quereda C, Mayayo T, Ortuno J. A simple and safe method for management of lymphocele after renal transplantation. *J. Urol.* 130(6), 1058–1059 (1983).
- 46 Karcaaltincaba M, Akhan O. Radiologic imaging and percutaneous treatment of pelvic lymphocele. *Eur. J. Radiol.* 55(3), 340–354 (2005).
- 47 Doehn C, Fornara P, Fricke L, Jocham D. Laparoscopic fenestration of posttransplant lymphoceles. *Surg. Endosc.* 16(4), 690–695 (2002).
- 48 Iwan-Zietek I, Zietek Z, Sulikowski T *et al.* Minimally invasive methods for the treatment of lymphocele after kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 41(8), 3073–3076 (2009).
- 49 Gill IS, Hodge EE, Munch LC, Goldfarb DA, Novick AC, Lucas BA. Transperitoneal marsupialization of lymphoceles: a comparison of laparoscopic and open techniques. *J. Urol.* 153(3 Pt 1), 706–711 (1995).
- 50 Melvin WS, Bumgardner GL, Davies EA, Elkhammas EA, Henry ML, Ferguson RM. The laparoscopic management of post-transplant lymphocele. A critical review. *Surg. Endosc.* 11(3), 245–248 (1997).
- 51 Lucewicz A, Wong G, Lam VW *et al.* Management of primary symptomatic lymphocele after kidney transplantation: a systematic review. *Transplantation* 92(6), 663–673 (2011).
- 52 Radosa MP, Diebold H, Camara O, Mothes A, Anschuetz J, Runnebaum IB. Laparoscopic lymphocele fenestration in gynaecological cancer patients after retroperitoneal lymph node dissection as a first-line treatment option. *BJOG* 120(5), 628–636 (2013).
- 53 Meyers AM, Levine E, Myburgh JA, Goudie E. Diagnosis and management of lymphoceles after renal transplantation. *Urology* 10(5), 497–502 (1977).
- 54 Atray NK, Moore F, Zaman F *et al.* Post-transplant lymphocele: a single centre experience. *Clin. Transplant.* 18 (Suppl. 12), 46–49 (2004).
- 55 Kay R, Fuchs E, Barry JM. Management of postoperative pelvic lymphoceles. *Urology* 15(4), 345–347 (1980).
- 56 Lucas BA, Gill IS, Munch LC. Intraperitoneal drainage of recurrent lymphoceles using an internalized Tenckhoff catheter. *J. Urol.* 151(4), 970–972 (1994).
- 57 Jensen SR, Voegeli DR, McDermott JC, Crummy AB. Percutaneous management of lymphatic fluid collections. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 9(4), 202–204 (1986).
- 58 White M, Mueller PR, Ferrucci JT Jr. *et al.* Percutaneous drainage of postoperative abdominal and pelvic lymphoceles. *AJR Am. J. Roentgenol.* 145(5), 1065–1069 (1985).
- 59 Cohan RH, Saeed M, Sussman SK *et al.* Percutaneous drainage of pelvic lymphatic fluid collections in the renal transplant patient. *Invest. Radiol.* 22(11), 864–867 (1987).
- 60 Pope AJ, Ormiston MC, Bogod DG. Sclerotherapy in the treatment of recurrent lymphocele. *Postgrad. Med. J.* 58(683), 573–574 (1982).
- 61 Akhan O, Cekirge S, Ozmen M, Besim A. Percutaneous transcatheter ethanol sclerotherapy of postoperative pelvic lymphoceles. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 15(4), 224–227 (1992).
- 62 Sawhney R, D'agostino HB, Zinck S *et al.* Treatment of postoperative lymphoceles with percutaneous drainage and alcohol sclerotherapy. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 7(2), 241–245 (1996).
- 63 Zuckerman DA, Yeager TD. Percutaneous ethanol sclerotherapy of postoperative lymphoceles. *AJR Am. J. Roentgenol.* 169(2), 433–437 (1997).
- 64 Kuzuhara K, Nishimori S, Kurooka Y *et al.* Conservative treatment of lymphocele after renal transplantation, using 95% ethanol instillation. *Transplant. Proc.* 26(4), 1988–1990 (1994).
- 65 Gilliland JD, Spies JB, Brown SB, Yrizarry JM, Greenwood LH. Lymphoceles: percutaneous treatment with povidone-iodine sclerosis. *Radiology* 171(1), 227–229 (1989).
- 66 Montalvo BM, Yrizarry JM, Casillas VJ *et al.* Percutaneous sclerotherapy of lymphoceles related to renal transplantation. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 7(1), 117–123 (1996).
- 67 Rivera M, Marcen R, Burgos J *et al.* Treatment of posttransplant lymphocele with povidone-iodine sclerosis: long-term follow-up. *Nephron* 74(2), 324–327 (1996).
- 68 Kerlan RK Jr, Laberge JM, Gordon RL, Ring EJ. Bleomycin sclerosis of pelvic lymphoceles. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 8(5), 885–887 (1997).
- 69 Khorram O, Stern JL. Bleomycin sclerotherapy of an intractable inguinal lymphocyst. *Gynecol. Oncol.* 50(2), 244–246 (1993).
- 70 Langle F, Schurawitzki H, Muhlbacher F *et al.* Treatment of lymphoceles following renal transplantation. *Transplant. Proc.* 22(4), 1420–1422 (1990).
- 71 Chin A, Ragavendra N, Hilborne L, Gritsch HA. Fibrin sealant sclerotherapy for treatment of lymphoceles following renal transplantation. *J. Urol.* 170(2 Pt. 1), 380–383 (2003).
- 72 Manfro RC, Comerlato L, Berdichevski RH *et al.* Nephrotoxic acute renal failure in a

- renal transplant patient with recurrent lymphocele treated with povidone-iodine irrigation. *Am. J. Kidney Dis.* 40(3), 655–657 (2002).
- 73 Oh SJ, Kim SH, Kim HH. Vesicolymphocele fistula following sclerotherapy for lymphocele. *J. Urol.* 172(6 Pt. 1), 2266 (2004).
- 74 Kurata H, Aoki Y, Tanaka K. Simple one-step catheter placement for the treatment of infected lymphocele. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 106(1), 69–71 (2003).
- 75 Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, Greggi S, Mancuso S. Anatomic abnormalities of the retroperitoneum encountered during aortic and pelvic lymphadenectomy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 170(1 Pt 1), 111–116 (1994).
- 76 McCullough CS, Soper NJ, Clayman RV, So SS, Jendrisak MD, Hanto DW. Laparoscopic drainage of a posttransplant lymphocele. *Transplantation* 51(3), 725–727 (1991).
- 77 Simonato A, Varca V, Esposito M, Venzano F, Carmignani G. The use of a surgical patch in the prevention of lymphoceles after extraperitoneal pelvic lymphadenectomy for prostate cancer: a randomized prospective pilot study. *J. Urol.* 182(5), 2285–2290 (2009).
- 78 Tinelli A, Mynbaev OA, Tsin DA, Giorda G, Malvasi A, Guido M, Nezhat FR. Lymphocele prevention after pelvic laparoscopic lymphadenectomy by a collagen patch coated with human coagulation factors: a matched case-control study. *Int. J. Gynecol. Cancer* 23(5), 956–963 (2013).

4.2. Faktory ovlivňující incidenci asymptomatických a symptomatických lymfocyst po systematické pánevní a/nebo paraaortální lymfadenektomii

Tvorba lymfocyst, lymfedému a lymfatického ascitu pooperačně je v příčinné souvislosti s poraněním lymfatických cév při systematické lymfadenektomii. Z literatury je patrná snaha o identifikaci faktorů, které mohou snížit či zvýšit riziko vzniku lymfocysty po lymfadenektomii [31]. Chirurgický přístup (laparotomie vs. laparoskopie), počet získaných lymfatických uzlin, postižení lymfatických uzlin tumorem, histologický typ tumoru, BMI, předoperační nebo adjuvantní radioterapie a chemoterapie jsou faktory diskutované jako potenciálně rizikové pro vznik pooperační lymfocysty, lymfedému a lymfatického ascitu [31]. Cílem studie, na které se autor podílel, bylo analyzovat výskyt symptomatických a asymptomatických lymfocyst, vyhodnotit rizikové a protektivní faktory jejich vzniku na největším dosud publikovaném souboru pacientek, které byly prospektivně sledovány po provedené pánevní a/nebo paraaortální lymfadenektomii pro gynekologickou malignitu.

V celé skupině 800 zařazených pacientek, které podstoupily pánevní a/nebo paraaortální lymfadenektomii a měly alespoň jednu dispenzarizační návštěvu po operaci, byla lymfocysta detekována u 161 z nich (20,1 %). Symptomatická lymfocysta byla vzácná a vyskytovala se v souboru u 5,8 % všech pacientek. Lymfocysty se nacházely dominantně v levém pánevním retroperitoneu (63,2 %), symptomatické lymfocysty se vyvinuly obecně dříve než asymptomatické (3,7 vs. 5,0 měsíců). Vyšší výskyt lymfocyst byl zaznamenán u pacientek operovaných pro karcinom ovaria, u kterých bylo odstraněno v průměru větší množství uzlin než u jiných gynekologických malignit. Dalším rizikovým faktorem byla radikální hysterektomie s extenzivní parametrektomií u pacientek s karcinomem děložního hrdla. Ostatní faktory jsou podrobně rozepsány a komplexně probrány v publikované studii „**A prospective study**

examining the incidence of asymptomatic and symptomatic lymphoceles following lymphadenectomy in patients with gynecological cancer (2015) *Gynecologic Oncology*, 137 (2), pp. 291-298”.

Výsledky studie jsou velmi důležité i z pohledu plné informovanosti pacientek před radikálními onkogynekologickými výkony, neboť ukazují na možné pooperační potíže, které mohou mít dlouhodobé následky pro pacientku. Díky většímu povědomí o komplexnosti této problematiky jsme schopni lépe a rychleji tyto komplikace diagnostikovat a pacientky předem připravit na možné pooperační obtíže, které mohou nastat.

4.3. Incidence a terapie lymfocyst po provedené lymfadenektomii v Onkogynekologickém centru FN Brno a LF MU

Lymfadenektomie je standardní součástí onkogynekologických operačních výkonů. Karcinomy vulvy a distální části pochvy mají spádové uzliny v třísech. Karcinom proximální části pochvy a děložního hrdla se šíří spádově do pánevních uzlin, a proto standardní součástí operačního výkonu je odstranění uzlin z povodí zevních i vnitřních ilických cév z obturatorní fossy, z povodí společných ilických cév a z presakrální oblasti. U zhoubného nádoru děložního těla a karcinomu ovaria, tuby a peritonea je spádová lymfatická oblast nejen v pánvi, ale i v paraaortální oblasti až do výše renálních žil. Systematická lymfadenektomie se tedy provádí z paraaortální oblasti, parakavální a interaortokavální. Lymfadenektomii je možné provést jak otevřeně, tak laparoskopicky. Volba operačního přístupu je modifikována dle specifických charakteristik konkrétní pacientky a zkušeností operačního týmu.

Autor prezentuje (jako korespondující autor) vlastní retrospektivní studii, do které bylo zařazeno 111 pacientek, které v letech 2010-2012 podstoupily v rámci operačního výkonu systematickou pánevní či aortopelvickou lymfadenektomii bez uzavření peritonea nad operovanou oblastí.

V souboru byla stanovena incidence symptomatických i asymptomatických lymfocyst, které byly diagnostikovány pomocí ultrazvuku. Ve skupině symptomatických lymfocyst byl vyhodnocen způsob a efektivita jejich terapie. Popsali jsme incidenci lymfocyst pooperačně v závislosti na typu nádoru a zhodnotili, zda současná paraaortální lymfadenektomie statisticky zvyšuje incidenci pooperační lymfocysty oproti samotné pánevní lymfadenektomii. V našem souboru dosáhla celková incidence lymfocyst 33 %. Klinicky významné byly především symptomatické lymfocysty, které vyžadovaly řešení. V předložené práci byla symptomatická lymfocysta detekována u 13 (12 %) ze 111 pacientek se současně provedenou lymfadenektomií. Autor prezentuje studii v příloze 4.3.1.

4.3.1. Felsingrová, Z., Minář, L., Weinberger, V. Incidence a terapie lymfocyst po provedené systematické pánevní a paraaortální lymfadenektomii – Vlastní soubor. (2014) *Česka Gynekologie*, 79 (5), pp. 388-392.

Incidence a terapie lymfocyst po provedené systematické pánevní a paraaortální lymfadenektomii – vlastní soubor

Incidence and therapy of lymphoceles after pelvic and paraaortic lymph node dissection – our file

Felsingarová Z., Minář L., Weinberger V.

Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN, Brno, přednosta prof. MUDr. P. Ventruba, DrSc., MBA

ABSTRACT

Objective: Analysis of lymphocele's incidence and therapy among the patients, who underwent systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy during the years 2010–2012 in Oncogynecological centre of Department of Gynecology and Obstetrics in Brno.

Design: Retrospective study.

Setting: Department of Gynecology and Obstetrics, Masaryk University Hospital Brno.

Methods: We retrospectively evaluated the file of 111 patients, who underwent pelvic and/or paraaortic lymphadenectomy during the years 2010–2012 in our clinic. These patients were observed for the incidence of lymphoceles proved by ultrasonography. We focused on the incidence of symptomatic lymphoceles from all detected lymphoceles in the file of patients and we searched for relation between their presence and the type of systematic lymphadenectomy (pelvic or paraaortic) and the type of gynecological tumor and we report their management.

Results: During the years 2010–2012 we provided 111 lymphadenectomies consisting of: 78 pelvic and 33 pelvic and paraaortic lymphadenectomies in our clinic. These patients were reviewed for retrospective study. We reported 37 cases of lymphoceles (33.3%) detected by vaginal or transabdominal ultrasonography. Among all patients with lymphoceles, we observed 24 asymptomatic patients and 13 patients with clinical features. There were 11.7% symptomatic lymphoceles from overall count.

Only these symptomatic patients underwent therapy including simple puncture or surgery management.

Among all patients with lymphoceles, we reported the presence of lymphoceles by 19 patients with ovarian cancer (51.4%), 12 patients with cancer of cervix (32.4%), 4 patients with cancer of uterus (10.8%), one patient with cancer of salpinx and one patient with cancer of peritoneum (both 2.7%). We did not register statistically important dependence of lymphocele's incidence on the type of lymphadenectomy (pelvic and/or paraaortic) – difference of 4.31%.

Conclusion: Asymptomatic lymphoceles do not represent such a risk for patients after lymphadenectomy such as lymphoceles with clinical symptoms, which need to be followed by therapy. We proved incidence of lymphoceles 33.3%. There were 11.7% symptomatic lymphoceles among all patients after systematic lymphadenectomy.

In the future, it is necessary to standardize the conditions, used to indicate systematic lymphadenectomy to ensure safety of the oncological procedure and at the same time not to increase postoperative morbidity of patients. Going forward the topic of lymphocele's prevention and detection of their valid risk and protective factors requires further prospective studies divided into single types of gynecological malignant tumors.

KEYWORDS

pelvic and paraaortic lymphadenectomy, lymphoceles, incidence

SOUHRN

Cíl studie: Analýza incidence a terapie lymfocyst v souboru pacientek, které podstoupily systematickou pánevní a paraaortální lymfadenektomii v Onkogynekologickém

centru Gynekologicko-porodnické kliniky v Brně v letech 2010–2012.

Typ studie: Retrospektivní studie.

Název a sídlo pracoviště: Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno.

Metodika a soubor: Hodnotíme retrospektivně soubor 111 operovaných pacientek, u kterých byla v letech 2010–2012 na naší Gynekologicko-porodnické klinice provedena pánevní a paraaortální lymfadenektomie. Zjišťujeme celkovou incidenci lymfocyst, které byly diagnostikovány na základě ultrazvukového vyšetření. Z celkového počtu lymfocyst pátráme po incidenci symptomatických lymfocyst a zjišťujeme, zda jejich incidence byla závislá na typu provedení systematické lymfadenektomie (pánevní a/nebo paraaortální), na typu gynekologického tumoru a jakým způsobem byly tyto symptomatické lymfocysty řešeny.

Výsledky: V letech 2010–2012 jsme provedli u 111 onkologických pacientek 78 pánevních a 33 pánevních a paraaortálních systematických lymfadenektomií. V souboru těchto pacientek jsme retrospektivně pátrali po incidenci lymfocyst. Lymfocysty byly detekovány pooperačně vaginálním či transabdominálním ultrazvukem (UZ) u 37 pacientek (33,3 %). Z celkového počtu 37 detekovaných lymfocyst bylo 24 lymfocyst klinicky asymptomatických a 13 symptomatických. Incidence symptomatické lymfocysty v našem souboru je 11,7 %. Prostou punkcí pod UZ kontrolou či chirurgicky jsme řešili pouze symptomatické lymfocysty. Z celkového počtu 37 lymfocyst jsme je pooperačně detekovali u 19 pacientek s karcinomem ovaria (51,4 %), u 12 pacientek s karcinomem hrdla dělo-

hy (32,4 %), u čtyř pacientek s karcinomem těla dělohy (10,8 %), u jedné pacientky s karcinomem vejcovodu a u jedné pacientky s karcinomem peritonea (obě 2,7 %). V našem souboru jsme nezaznamenali statisticky významnou závislost incidence lymfocysty na typu provedené (pánevní a/nebo paraaortální) lymfadenektomie.

Závěr: Asymptomatické lymfocysty po provedené lymfadenektomii nepředstavují pro pacientky takové riziko jako lymfocysty symptomatické, které vyžadují řešení. V našem souboru se pooperačně lymfocysta vyskytla s incidencí 33,3 %. Na celkový počet 111 pacientek, které podstoupily lymfadenektomii, jsme pozorovali 11,7 % symptomatických lymfocyst.

Do budoucna je zcela nutné standardizovat podmínky, za kterých je indikováno provedení systematické lymfadenektomie, abychom zachovali onkologickou bezpečnost chirurgického výkonu a zároveň dále zbytečně nezvyšovali pooperační morbiditu pacientek. Problematika prevence vzniku lymfocyst a detekce validních rizikových a protektivních faktorů jejich vzniku vyžaduje do budoucna prospektivní studie, které budou rozděleny dle jednotlivých typů gynekologických zhoubných nádorů.

KLÍČOVÁ SLOVA

pánevní a paraaortální lymfadenektomie, lymfocysty, incidence

Čes. Gynek., 2014, 79, č. 5, s. 388–392

ÚVOD

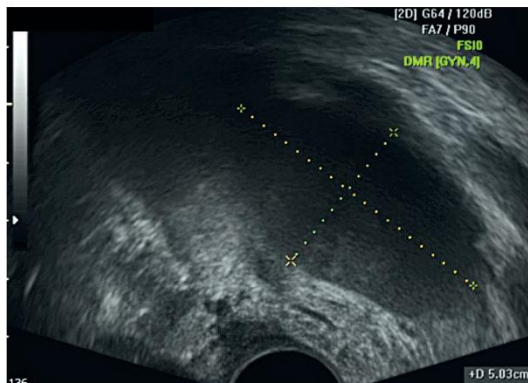
Lymfocysta či lymfokéla je cystická rezistence vznikající v retroperitoneu po provedení systematické pánevní a/nebo paraaortální lymfadenektomii. Lymfocysta je kolekce lymfy se silnou fibrotickou stěnou bez epiteliální výstelky. Patofyziologickým podkladem jejího vzniku je nekompletní lymfostáza s pooperačním únikem lymfy v tak velkém množství, že není možná její zpětná resorpce peritoneem. V lymfatických cévách není dostatek buněk hladké svaloviny, což brání jejich vazokonstrikci a lymfa obsahuje jen minimální množství trombocytů a koagulačních faktorů. Díky kombinaci těchto faktorů se lymfa hromadí v retroperitoneálním prostoru a může dojít ke zformování lymfocysty [15]. Většina lymfocyst je asymptomatických a jsou náhodným nálezem při pooperační kontrole (obr. 1, obr. 2).

Incidence lymfocyst po onkogynekologických výkonech s lymfadenektomií se pohybuje v širokém rozmezí 1–58 % [2, 9]. Medián jejich výskytu je zhruba 3 až 8 týdnů po operaci, někdy se mohou objevit až za jeden rok po operaci. Symptomatické lymfocysty vykazují incidenci

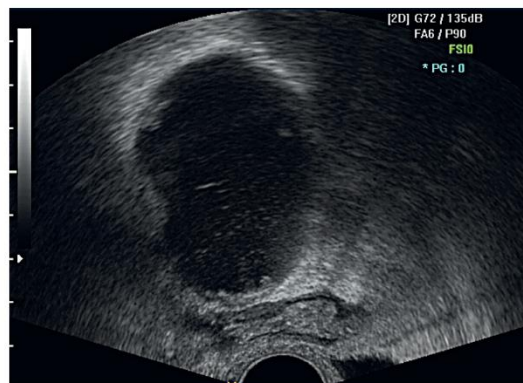
5–34,5 % [6]. Symptomy závisí na velikosti a útlu okolních anatomických struktur. Lymfocysty mohou nejčastěji způsobovat bolest, sekundárně se infikovat, vést k tvorbě otoků dolních končetin, vzniku hluboké žilní trombózy, utlačovat močový měchýř a způsobovat obstrukci ureterů [7, 14].

METODIKA

Do této retrospektivní studie bylo konsekutivně zařazeno celkem 111 pacientek s pooperačním nálezem lymfocysty, které v letech 2010–2012 podstoupily v rámci radikálního onkogynekologického operačního výkonu systematickou pánevní či aortopelvickou lymfadenektomii bez uzavření peritonea nad operovanou oblastí. V souboru zjišťujeme incidenci symptomatických i asymptomatických lymfocyst, které byly diagnostikovány pomocí ultrazvuku. Ve skupině symptomatických lymfocyst sledujeme způsob a efektivitu jejich terapie. Popisujeme incidenci lymfocyst pooperačně v závislosti na typu gynekologického zhoubného nádoru a hodnotíme, zda přidání paraaortální lymfadenektomie statisticky významně zvyšuje



Obř. 1 UZ obraz unilokulární „ground glas“ lymfocysty v oblasti levé fossa obturatoria



Obř. 2 UZ obraz unilokulární hypoechogenní lymfocysty s debrisi

incidenci pooperační lymfocysty oproti samostatně provedené pánevní lymfadenektomii. Analýza byla prováděna na hladině významnosti 0,05.

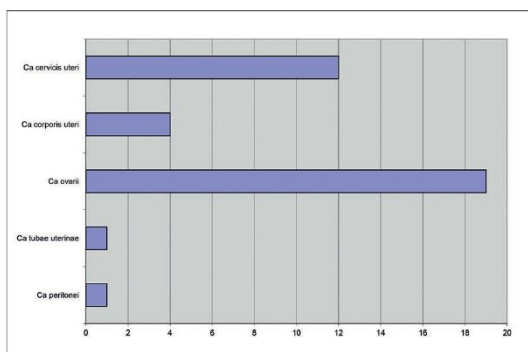
VÝSLEDKY

V letech 2010–2012 jsme provedli celkem 78 pánevních a 33 aortopelvických lymfadenektomií. V souboru 111 pacientek s provedenou pánevní a/nebo paraaortální lymfadenektomií jsme diagnostikovali pomocí UZ 37 lymfocyst, což odpovídá incidenci 33,3 %. Ze souboru 37 lymfocyst bylo 24 asymptomatických a 13 symptomatických. Incidence symptomatické lymfocysty je v našem souboru 11,7 %. Z celkového počtu 37 pacientek byl nejvyšší počet lymfocyst pooperačně pozorován u pacientek s karcinomem ovaria – celkem 19 (51,4 %), dále jsme lymfocystu detekovali u 12 pacientek s karcinomem hrdla dělohy (32,4 %), u čtyř pacientek s karcinomem dělohy (10,8 %), u jedné pacientky

s karcinomem peritonea a jedné pacientky s karcinomem vejcovodu (obě 2,7 %), (graf 1).

Zajímalo nás, jestli incidence lymfocyst je závislá na typu provedené systematické lymfadenektomie (pánevní a/nebo paraaortální). U 78 pacientek po provedené samostatné pánevní lymfadenektomii jsme detekovali 25 lymfocyst (36,36 %), u 33 pacientek s provedenou aortopelvickou lymfadenektomií jsme diagnostikovali 12 lymfocyst (32,05 %). Podle statistického vyhodnocení je tento rozdíl 4,31 % signifikantně nevýznamný, $p = 0,6657$ (tab. 2).

Téměř všechny lymfocysty byly diagnostikovány do šesti měsíců po operaci (tab. 1). Jejich detekce byla buď náhodná při dispenzarizační kontrole, nebo při kontrole z důvodů potíží pacientky. V našem souboru jsme přistoupili k operačnímu řešení jen v případě symptomatické lymfocysty. U celkem 13 symptomatických pacientek jsme provedli 10 punkcí pod UZ kontrolou (77 %), ve dvou případech (15 %) jsme marsupializovali lymfocystu laparoskopicky a v jednom případě (8 %) laparotomicky. Zjistili jsme, že u 10 lymfocyst (10 pacientek) řešených jednoduchou punkcí, došlo v průběhu 4 týdnů v šesti případech k recidivě. V jednom případě recidivy byla nutná laparotomická marsupializaci lymfocysty, u ostatních pěti recidiv byl zvolen



Graf 1 Zastoupení jednotlivých malignit v souboru pacientek s detekovanou lymfocystou po provedené systematické lymfadenektomii

Tab. 1 Doba od operace, kdy byla lymfocysta poprvé detekována u všech pacientek po lymfadenektomii v našem souboru

	N	%
2 týdny	6	16,2
6 týdnů	4	10,8
3 měsíce	8	21,7
6 měsíců	16	43,2
9 měsíců	3	8,1
12 měsíců	0	0

Tab. 2 Rozdělení lymfocyst podle typu provedené lymfadenektomie

	pánevní		pánevní + paraaortální		celkem	P value
	N	%	N	%		
LYMFADENEKTOMIE	78	NS	33	NS	111	NS
Lymfocysta	25	32,05%	12	36,36%	37	0,6657

Rozdíl je 4,31 %, což dle Fisher exact test: $p=0,6657$

konzervativní postup a lymfocysta v průběhu tří měsíců vymizela.

DISKUSE

V poslední době jsou zkoumány jak rizikové, tak protektivní faktory vzniku lymfocyst. Jako potenciálně rizikový faktor vzniku lymfocyst je zvažován počet a pozitivita odstraněných lymfatických uzlin s předpokladem růstu incidence lymfocyst s růstem počtu a pozitivitu uzlin [11]. Mezi dalšími rizikovými faktory vzniku lymfocyst se zmiňují neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie a radiotherapie [8]. Některé studie zaznamenaly nejvyšší incidenci lymfocyst po operacích u zhoubných nádorů hrdla dělohy, nižší u ovariálních nádorů a nejnižší u nádorů těla děložního [8]. V našem souboru bylo nejvíce lymfocyst detekováno u pacientek po operaci pro karcinom ovaria.

Dalším diskutovaným rizikovým faktorem je vliv laparoskopického či laparotomického operačního přístupu. V dosud největším publikovaném souboru srovnávajícím oba operační přístupy je popsána signifikantně nižší incidence lymfocyst ve skupině operované laparoskopicky [5]. Na druhou stranu v recentní retrospektivní Achoriho práci nebyl shledán rozdíl v incidenci vzniku lymfocyst mezi laparoskopickým a laparotomickým přístupem (z celkového počtu 31 pacientek s lymfocystou bylo 11 operováno laparoskopicky a 20 laparotomicky; OR 0,61; 95% CI 0,25–1,52). Dále se diskutuje o vlivu BMI a miniheparinizace na vznik lymfocyst [1]. Žádný z výše uvedených rizikových faktorů ale nebyl dosud jednoznačně akceptován a potvrzen v dosud publikovaných studiích.

Prokázaným protektivním faktorem je operační technika, při které je ponecháno otevřené peritoneum nad operovanou oblastí retroperitonea při onkochirurgickém výkonu. Za další protektivní faktor se považuje ponechání otevřeného poševního pahýlu, omentoplastika nebo využití nových metod, jako je ultracision a ligaclip. Ligaclip může uzavřít lymfatické cévy selektivně, a zabránit tak lymforee v pooperačním období. Podle výsledků studie Galotta a kolektivu byla zjištěna nižší incidence lymfocyst ve skupině pacientek operovaných pomocí ligaclipu než ve skupině s bipolární koagulací [4]. Z farmakoterapie je zmiňována jako slibná

metoda pooperační aplikace oktreotidu. Preventivní drenáž za účelem snížení incidence lymfocyst po operaci se ukázala jako zcela neúčinná. Ve studii z let 1998–2000, která zkoumala vliv pooperační drenáže na tvorbu lymfocyst, se po 12 měsících od operace ukázala incidence symptomatické lymfocysty v rameni bez drénu 0,9 % a v rameni s drémem 5,9 %, což téměř dosáhlo statistické významnosti pro hypotézu, že drenáž retroperitonea naopak zvyšuje incidenci tvorby lymfocysty [3].

Zobrazovací metodou první volby v diagnostice lymfocyst je ultrazvuk. I v našem souboru jsme s výhodou kombinovali vaginální i abdominální přístup pro detailní zhodnocení retroperitonea. Lymfocysty nejčastěji obklopují externí ilické cévy nebo se nacházejí ve fossa obturatoria. Méně často jsou detekovány podél společných ilických cév a výše paraaortálně. V UZ obraze má lymfocysta (obr. 1, 2) tenkou stěnu a tekutý obsah různé echogenity. V případě zánětlivě změněné lymfocysty je patrný její nehomogenní nebo smíšený obsah a při zatlačení ultrazvukovou sondou bývá bolestivá. Další metodou zobrazení lymfocysty je CT vyšetření nebo magnetická rezonance malé pánve. Diferenciální diagnostika zahrnuje vyloučení urinomu, seromu, hematomu, abscesu a cystické recidivující neoplazie [6].

Lymfocysty bez klinických symptomů nevyžadují léčbu. U symptomatických lymfocyst jsme v našem souboru přistoupili aktivně k léčbě. Vždy se snažíme o co nejméně invazivní přístup. Perkutánní punkce a drenáž pod kontrolou UZ nebo CT je jednoduchá metoda, kterou lze kombinovat s aplikací sklerotizující látky, nejčastěji etanolu nebo betadine. Pouhá aspirace obsahu lymfocysty jehlou vykazuje nízkou úspěšnost, recidiva lymfocysty se uvádí v 80–90 %. I v našem souboru jsme zaznamenali recidivu lymfocysty po prosté punkci a odsátí v šesti případech z deseti, což znamená recidivu v 60 % případů. Klasickým chirurgickým řešením je otevřená břišní operace s marsupializací lymfocysty. Laparoskopicky provedená marsupializace lymfocysty má výhodu miniinvazivního výkonu, ale není ve všech případech technicky proveditelná vzhledem k adhezím v dutině břišní po předchozím radikálním onkochirurgickém výkonu. Podle velké retrospektivní studie Lucewicze a kol. byla zaznamenána mnohem menší recidiva po

laparoskopické intervenci v porovnání s otevřenou břišní operací nebo jednoduchou aspirací (8 % vs. 16 % vs. 59 %) [10]. Chirurgická léčba symptomatické lymfocysty v poslední době ustupuje do pozadí na úkor metod intervenční radiologie. V současnosti se klade důraz na včasnou prevenci lymfocyst.

Podle posledních pilotních studií jsou vyvíjeny nové metody, tzv. chirurgické zátky. Začíná se zkoušet kolagenová zátka připravená z koagulačních faktorů, která se jeví jako užitečná doplňková metoda redukce pooperační lymforey a prevence tvorby lymfocyst po systematické lymfadenektomii [12, 13].

ZÁVĚR

V našem souboru dosáhla celková incidence lymfocyst 33,3 %, což koresponduje s průměrnou incidencí popisovanou v literatuře. Nejvyšší výskyt lymfocyst jsme pozorovali pooperačně ve skupině pacientek s nádorem vaječníku. Rozšíření systematické pánevní lymfadenektomie o paraaortální oblast statisticky významně nezvyšovalo incidenci lymfocysty (tab. 2). Asymptomatické lymfocysty nepředstavují větší zdravotní riziko pro pacientky. Klinicky významné jsou především symptomatické lymfocysty, které vyžadují řešení. V předložené práci jsme pozorovali 11,7 % symptomatických lymfocyst na celkový počet 111 pacientek, které podstoupily lymfadenektomii. Do budoucna je nutné standardizovat podmínky, za kterých je indikováno provedení systematické lymfadenektomie, abychom zachovali onkologickou bezpečnost chirurgického výkonu a zároveň dále zbytečně nezvyšovali pooperační morbiditu pacientek. Problematika prevence vzniku lymfocyst a detekce validních rizikových a protektivních faktorů jejich vzniku vyžaduje do budoucna prospektivní studie rozdělené dle jednotlivých typů gynekologických zhoubných nádorů.

Práce vznikla za podpory MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

LITERATURA

1. Achouri, A., Huchon, C., Bats, AS., et al. Complications of lymphadenectomy for gynecological cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39(1), p. 81–88.
2. Benedetti-Panici, P., Maneschi, F., Cuttito, G., et al. A randomized study comparing retroperitoneal drainage with no drainage after lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*, 1997, 65(3), p. 478–482.
3. Franchi, M., Trimbo, JB., Zanaboni, F., et al. Randomised trial of drains versus no drains following radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Group (EORTCC- GCG) study in 234 patients. *Eur J Cancer*, 2007, 43(8), p. 1265–1268.
4. Gallotta, V., Fanfani, F., Rossitto, C., et al. A randomized study comparing the use of the Ligaclip with bipolar energy to prevent lymphocele during laparoscopic pelvic lymphadenectomy for gynecologic cancer. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203(5), 483, e481–e486
5. Ghezzi, F., Uccella, S., Cromi, A., et al. Lymphoceles, lymphorrhoea, and lymphedema after laparoscopic and open endometrial cancer staging. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(1), p. 259–267.
6. Kim, HY., Kim, JW., Kim, SH., et al. An analysis of the risk factors and management of lymphocele after pelvic lymphadenectomy in patients with gynecologic malignancies. *Cancer Res Treatment*, 2004, 36(6), p. 377–383.
7. Ilancheran, A., Monaghan, JM. Pelvic lymphocyst – a 10 year experience. *Gynecol Oncol*, 1988, 29, p. 333–336.
8. Kim, HY., Kim, JW., Kim, SH., et al. An analysis of the risk factors and management of lymphocele after pelvic lymphadenectomy in patients with gynecologic malignancies. *Cancer Res Treatment: official journal of Korean Cancer Association* 2004, 36(6), p. 377–383.
9. Logmans, A., Kruyt, RH., De Bruin, HG., et al. Lymphedema and lymphocysts following lymphadenectomy may be prevented by omentoplasty: A pilot study. *Gynecol Oncol*, 1999, 75(3), p. 323–327.
10. Lucewicz, A., Wong, G., Lam, VW., et al. Management of primary symptomatic lymphocele after kidney transplantation: a systematic review. *Transplantation*, 2011, 92(6), p. 663–673.
11. Petru, E., Tamussino, K., Lahousen, M., et al. Pelvic and paraaortic lymphocysts after radical surgery because of cervical and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*, 1989, 161(4), p. 937–941.
12. Simonato [HYPERLINK „http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Simonato%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19762048”](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Simonato%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19762048) A, Varca V, Esposito M, Venzano F, Carmignani G. The use of a surgical patch in the prevention of lymphoceles after extraperitoneal pelvic lymphadenectomy for prostate cancer: a randomized prospective pilot study. [HYPERLINK „http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19762048”](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19762048) *Urol* 2009, 182(5), p. 2285–2290.
13. Tinelli, A., Mynbaev, OA., Tsini, DA., et al. Lymphocele prevention after pelvic laparoscopic lymphadenectomy by a collagen patch coated with human coagulation factors: a matched case-control study. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(5), p. 956–963.
14. Varga, Z., Hegele, A., Olbert, P., et al. Laparoscopic peritoneal drainage of symptomatic lymphoceles after pelvic lymph node dissection using methylene blue installation. *Urol Int*, 2006, 76, p. 335–338.
15. Weinberger, V., Zikán, M., Cibula, D. Lymphocele: prevalence and management in gynecological malignancies: Expert Rev Anticancer Ther, 2014, 3, p. 307–317.

korespondující autor
as. MUDr. Vít Weinberger
Onkogynekologické centrum
Gynekologicko-porodnická klinika FN a LF MUN
Obilní trh 11
602 00 Brno
e-mail: v.weinberger@email.cz

4.4. Možnosti redukce pooperační lymforey za účelem snížení incidence lymfocyst, lymfedému a lymfatického ascitu

Dosud jen málo studií týkajících se redukce pooperační lymforey ukázalo přesvědčivé a pozitivní výsledky a nepanuje obecná shoda, jaké přístupy jsou v této problematice nejefektivnější. Jedním z prvních zkoumaných způsobů byla pooperační drenáž. Hypotetickým cílem profylaktické pooperační drenáže je nejen odvádět krev z raných ploch v dutině břišní, ale i odvádět přebytečnou lymfu za účelem prevence vzniku lymfocysty. Metaanalýza z roku 2010 zahrnovala většinu randomizovaných studií pacientek, které podstoupily pánevní lymfadenektomii pro gynekologický zhoubný nádor. Zavedením drénu na konci operačního výkonu se paradoxně zvýšilo riziko vzniku symptomatické lymfocysty [35]. Uvedené práce na základě lymfoscintigrafického vyšetření resorpce radiofarmaka uvádějí hypotézu, že drén umístěný na konci operačního výkonu do retroperitonea působí jako cizí těleso a snižuje resorpční schopnost peritonea [35, 36].

Omentoplastika byla popsána jako další možná technika redukující pooperační lymforeu. Operační zákrok spočívá ve vytvoření laloku omenta, který je zásobený arteriální krví z pravé nebo levé gastroepiploické artérie. Takto vytvořený a vyživovaný lalok je umístěn do oblasti retroperitonea po provedené lymfadenektomii. Operační technika byla popsána Logmansem v roce 1999 [37]. Přestože tento postup nezohledňuje onkologickou bezpečnost (nutnost omentektomie u některých nádorů) nebo konkrétní anatomické podmínky a není tedy vhodný pro každou pacientku, mohl by představovat v případě ověření efektu kontrolovaným souborem slibnou metodu prevence vzniku lymfocyst u vybraných pacientek.

Studie zkoumající efekt tkáňových lepidel dosud neprokázaly pozitivní výsledky a z nových nástrojů užívaných v onkogynekologické operativě se jeví jako nejslibnější použití „ligaclipu“, kterým dokáže operátor efektivně a selektivně uzavřít jednotlivé lymfatické cévy [38-40].

Aplikace oktreotidu byla dokumentována jako další možnost snížení pooperační lymforey. Jedná se o syntetický oktapeptidový analog somatostatinu s podobnými farmakologickými účinky, avšak se značně prodlouženou dobou účinku. Tlumí sekreci růstového hormonu i peptidů gastro-entero-pankreatického endokrinního systému. Primární indikací k jeho použití je akromegalie. Mezi jeho další indikace patří prevence komplikací chirurgických výkonů na pankreatu, zástava krvácení z jícnových varixů u pacientů s jaterní cirhózou, zmírnění symptomatologie u pacientů s gastro-entero-pankreatickými nádory. Efekt oktreotidu na snížení produkce lymforey, resp. incidenci tvorby lymfocyst, byl hodnocen pouze v rámci kazuistik u pacientek po lymfadenektomii pro gynekologickou malignitu. V literatuře byly publikovány dvě prospektivní observační randomizované studie u pacientek s karcinomem prsu po disekci axily a jedna u mužů po prostatektomii s disekcí pánevních uzlin [41-43]. Uvedené studie ukázaly signifikantní účinek oktreotidu podaného v dávce 0,3 mg/den prvních 5 dní po operaci na snížení množství a délky trvání lymforey. Přesný mechanismus působení oktreotidu na redukcii lymforey nebyl dosud objasněn [44].

Efekt oktreotidu na snížení lymforey, resp. incidenci lymfocyst, lymfedému a lymfatického ascitu, nebyl dosud v literatuře hodnocen u pacientek po provedené systematické pánevní a/nebo paraaortální lymfadenektomii pro gynekologickou malignitu. Touto problematikou jsme se zabývali v naší studii publikované v časopisu Česká gynekologie – viz příloha 4.3.1. Hodnotili jsme efekt oktreotidu podaného v pooperačním období na redukcii lymforey a tím sekundárně na vznik lymfocyst, lymfedému dolních končetin a lymfatického ascitu v průběhu jednoho roku po operaci.

- 4.4.1. Weinberger, V., Minář, L., Felsing, M., et al. Vliv pooperačního podání oktreotidu na redukcii lymforey a následně vzniku lymfocyst, lymfedému a lymfatického ascitu po lymfadenektomii u gynekologických malignit. (2017) *Česka Gynekologie*, 82 (2), pp. 92-99.**

Vliv pooperačního podání oktreotidu na redukci lymforey a následně vzniku lymfocyst, lymfedému a lymfatického ascitu po lymfadenektomii u gynekologických malignit

Postoperative administration of Octreotide to reduce lymphorrhea, lymphocele, lymphedema and lymphatic ascites after lymphadenectomy in gynecological malignancies

Weinberger V.¹, Minář L.¹, Felsing M.¹, Seidlová D.², Ovesná P.³, Bednaříková M.⁴, Jandáková E.⁵, Rovný I.⁶

¹Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN, Brno, přednosta prof. MUDr. P. Ventruba, DrSc., MBA

²Anesteziologicko-resuscitační klinika LF MU a FN, Brno, přednosta prof. MUDr. R. Gál, Ph.D.

³Institut biostatistiky a analýz Lékařské a Přírodovědecké fakulty MU, přednosta doc. RNDr. L. Dušek, Ph.D.

⁴Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN, Brno, přednosta prof. MUDr. J. Mayer, CSc.

⁵Ústav patologie LF MU a FN, Brno, přednosta doc. MUDr. L. Křen, Ph.D.

⁶Chirurgická klinika LF MU a FN, Brno, přednosta prof. MUDr. Z. Kala, CSc.

ABSTRACT

Introduction: Octreotide is a synthetic analogue of natural somatostatin. Octreotide effect on lymphorrhea reduction in gynecological malignancies has only been assessed in case studies.

Methods: In 2014 there was a prospective, randomized, one-institution study. Patients underwent surgery including pelvic or pelvic and paraaortic lymphadenectomy for cervical, uterine and ovarian cancer. The informed consent was signed. Octreotide was evaluated in relation to diagnosis, surgery (laparoscopy versus laparotomy), pelvic and/or paraaortic lymphadenectomy, number of removed lymph nodes and their positivity, neoadjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy, adjuvant radiotherapy, albumin, BMI, number of days with drains postoperatively, number of days in hospital, blood loss during surgery, time of surgery, total number of drains placed into abdominal cavity. In follow up period, within 1 year after surgery, we searched for lymphocele, lymphedema of lower extremities and lymphatic ascites in relation to lymphorrhea.

Results: 44 patients (9 cervical, 19 endometrial and 16 ovarian cancer) were enrolled in two statistically comparable randomized groups. „Octreotide group“, which paradoxically showed lymphorrhea of 4082

ml on average, (without 1992 ml, $p = 0.001$), needed drainage for more days ($p = 0.001$). The diagnosis had no influence on lymphorrhea in both groups ($p = 0.966$). The neoadjuvant chemotherapy was administered ($p = 0.026$), the more lymph nodes were removed ($p = 0.018$), the more days the drainage was in place ($p < 0.001$), the bigger the lymphorrhea; no relationship between lymphorrhea and age ($p = 0.631$), albumin level ($p = 0.584$), BMI ($p = 0.966$) or number of positive nodes ($p = 0.259$), length of surgery ($p = 0.206$), blood loss ($p = 0.494$). Nor lymphedema ($p = 0.404$), nor lymphocele ($p = 0.086$), correlated with postoperative lymphorrhea. Lymphatic ascites was associated with lymphorrhea ($p = 0.048$).

Conclusion: Octreotide did not reduce lymphorrhea and the incidence of lymphocele, lymphedema of lower extremities and lymphatic ascites within one year of follow-up period after surgery.

According to our results, we do not recommend to administer the octreotide in oncogynecological patients after pelvic and/or paraaortic lymphadenectomy.

KEYWORDS

lymphadenectomy, lymphatic ascites, lymphedema, lymphocele, octreotide

SOUHRN

Úvod: Oktreotid je syntetický analog somatostatinu. Vliv oktreotidu na redukcii lymforey byl v onkogynekologii hodnocen dosud jen kazuisticky.

Typ práce: Původní práce s vlastním souborem pacientek.

Název a sídlo pracoviště: Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a Fakultní nemocnice Brno, přednosta prof. MUDr. P. Ventruba, DrSc., MBA.

Metodika: Jedná se o prospektivní randomizovanou studii z roku 2014. Pacientky s karcinomem hrdla, těla dělohy a ovaria podstoupily v indikovaných případech pánevní a/nebo paraaortální lymfadenektomii. Oktreotid byl pacientkám podán po randomizaci a zařazení do skupiny s léčbou nebo bez léčby, podepsaly informovaný souhlas. Efekt oktreotidu byl hodnocen v souvislosti s diagnózou, operací (laparoskopie versus laparotomie), pánevní a/nebo paraaortální lymfadenektomií, počtem odstraněných uzlin a jejich pozitivitou, krevní ztrátou a délkou operačního výkonu, celkovým počtem drénů zavedených do dutiny břišní, neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapií, adjuvantní radioterapií, hladinou albuminu předoperačně, BMI, počtem dní s drénem po operaci a počtem dní hospitalizace. Pooperačně byly sledovány v souvislosti s lymforeou parametry: vznik lymfocysty podle ultrazvukového vyšetření pánve a dutiny břišní, lymfedém dolních končetin a lymfatický ascites.

Výsledky: Do studie bylo zařazeno 44 pacientek (devět s karcinomem hrdla dělohy, 19 s karcinomem těla dělohy, 16

s karcinomem ovaria), které byly randomizovaně rozděleny do dvou statisticky srovnatelných skupin. Skupina s oktreotidem vykázala vyšší pooperační lymforeu (4082 ml) než skupina bez něj (1992 ml, $p = 0,001$), potřebovala delší dobu pooperační drenáže ($p = 0,001$). Diagnóza ($p = 0,573$) ani typ lymfadenektomie ($p = 0,205$) neměly vliv na lymforeu. U pacientek s neoadjuvantní chemoterapií ($p = 0,026$) a s vyšším počtem odebraných uzlin ($p = 0,018$) byla zaznamenána zvýšená lymforea. Nebyla detekována souvislost mezi velikostí lymforey a věkem pacientky ($p = 0,631$), hladinou albuminu předoperačně ($p = 0,584$), BMI ($p = 0,966$), počtem pozitivních uzlin ($p = 0,259$), délkou operace ($p = 0,206$) a krevní ztrátou ($p = 0,494$). Lymfedém dolních končetin ani výskyt lymfocyst v průběhu roku po operaci nekorelovaly s lymforeou ($p = 0,404$ resp. $p = 0,086$), lymfatický ascites koreloval s lymforeou ($p = 0,048$).

Závěr: Oktreotid u gynekologických malignit nemá očekávaný efekt v redukcii lymforey, incidenci lymfocyst, lymfedému dolních končetin a lymfatického ascitu. Pooperační rutinní podání oktreotidu proto v onkogynekologii, u pacientek po systematické pánevní a/nebo paraaortální lymfadenektomii, nedoporučujeme a sekundární prevenci prekanceróz a maligních onemocnění.

KLÍČOVÁ SLOVA

lymfadenektomie, lymfatický ascites, lymfedém, lymfocysta, oktreotid

MUDr. Vít Weinberger, Ph.D., e-mail: vit.weinberger@gmail.com
Čes. Gynek., 2017, 82, č. 2, s. xxx-xxx

ÚVOD

V onkogynekologii je velká snaha o identifikaci faktorů, které by mohly potenciálně redukovat morbiditu pacientek po radikální chirurgické léčbě s pánevní a/nebo paraaortální lymfadenektomií. Lymforea je podkladem pro vznik lymfocysty, lymfedému dolních končetin či lymfatického ascitu v pooperačním období [1].

Lymfocysta je kolekce lymfy s tlustou fibrotickou stěnou bez epiteliální výstelky vznikající v retroperitoneu po provedené systematické pánevní a/nebo paraaortální lymfadenektomii. Patofyziologickým podkladem jejího vzniku je nekompletní lymfostáza s pooperačním únikem lymfy v tak velkém množství, že není možná její spontánní resorpce. Lymfocysty mohou být příčinou těžké morbidity, zřídka mortality [16]. Symptomatické lymfocysty způsobují bolest břicha, podbřišku, mohou vyvolávat komplikace z útlaku okolních struktur – tenkého i tlustého střeva a močového měchýře, mohou být příčinou vzniku hydronefrózy a sekundárně afunkce ledviny, mohou vyvolat otok dolní končetiny a sekundárně vznik hluboké žilní trombózy, mohou se infikovat a být příčinou septického stavu pacientky

[6, 9]. Lymfocysta se může vyvinout nejčastěji během prvních tří měsíců po operaci. Incidence lymfocyst je v literatuře referována v širokém rozmezí od 1 % do 58 % [4, 14].

Prvním signálem vznikajícího lymfedému dolních končetin mohou být pouze subjektivní obtíže (bolest, pocit napětí, tlaku a otoku, únavnost), zejména po námaze. Změny objemu postižené oblasti ještě nejsou patrné (latentní lymfedém). V reverzibilním stadiu lymfedému se již objevuje mírné večerní prosáknutí postižené oblasti, které do rána samo plně ustoupí. Třetí stadium lymfedému je ireverzibilní, kdy je jasně patrný tuhý, bledý, špatně stlačitelný edém, někdy až s omezením hybnosti příslušné končetiny. Kůže už může být ztlustělá v důsledku počínající vazivové přestavby (fibrózy). Bohužel, vzácností nejsou ani pacientky ve stadiu elefantiazy s monstrózními otoky s vazivovou přestavbou kůže a podkoží a s významným omezením hybnosti končetiny [2, 17].

Lymfatický ascites resp. chyloperitoneum je stav, při kterém se v dutině břišní hromadí lymfa bez její adekvátní resorpce, způsobuje zvětšení břicha, hlavně v krajině pupku, tlačí na bránici

a omezuje dýchání. Incidence lymfatického ascitu po lymfadenektomii je 1,2–8,2 % [10, 13].

Oktreotid je syntetický oktapeptidový derivát přirozeného somatostatinu s podobnými farmakologickými účinky, ale se značně prodlouženou dobou účinku. Tlumí sekreci růstového hormonu i peptidů gastro-entero-pankreatického endokrinního systému. Primární indikací k jeho užití je akromegalie, dále je indikován v prevenci komplikací chirurgických výkonů na pankreatu, užívá se k zástavě krvácení z jícnových varixů u pacientů s jaterní cirhózou. Užívá se ke zmírnění příznaků k symptomatické léčbě pacientů s gastro-entero-pankreatickými nádory. Efekt oktreotidu na lymforeu resp. incidenci lymfocyst, lymfedému a lymfatického ascitu nebyl dosud hodnocen u pacientek po provedené systematické pánevní a/nebo paraaortální lymfadenektomii pro gynekologickou malignitu. Přesný mechanismus působení oktreotidu a jeho ovlivnění redukce lymforey není dosud znám [19]. V naší studii jsme zkoumali, zda podání oktreotidu v pooperačním období má primárně pozitivní vliv na redukci lymforey, a tím sekundárně na vznik lymfocyst, lymfedému dolních končetin a lymfatického ascitu v období follow-up v průběhu jednoho roku od operace.

METODIKA A SOUBOR PACIENTEK

Jedná se o prospektivní randomizovanou studii z onkogynekologického centra FN Brno a LF MU z roku 2014. Pacientky s karcinomem hrdla, těla dělohy a ovaria podstoupily v indikovaných případech radikální chirurgický výkon včetně pánevní a/nebo paraaortální lymfadenektomie. Studie byla schválena mezioborovou onkogynekologickou a etickou komisí. Všechny pacientky podepsaly informovaný souhlas. Oktreotid byl pacientkám podán po randomizaci a zařazení do testované skupiny, nebo nepodán po zařazení do kontrolní skupiny. Zařazení pacientek do příslušné skupiny probíhalo v závislosti na diagnóze a v rámci ní byly pacientky losem přiřazeny do testovaného nebo kontrolního souboru. Oktreotid byl aplikován subkutánně od prvního do pátého pooperačního dne včetně, v dávce 0,1 mg třikrát denně, společně s nízkotučnou parenterální dietou. Drény (drén) byly (byl) zavedeny peroperačně všem pacientkám ve studii, byly napojeny na aktivní sání, jejich počet byl ponechán na rozhodnutí operátora. Drény byly v pooperačním období extrahovány separátně, pokud sekrece z jednoho konkrétního nepřesáhla 100 ml tekutiny za den. Efekt oktreotidu na redukci lymforey byl hodnocen v souvislosti s diagnózou, operací (laparoskopie versus laparotomie), provedenou pánevní a/nebo paraaortální lymfadenektomií, počtem odstraněných uzlin a jejich

Tab. 1 Srovnání charakteristik souboru pacientek, kterým byl podán oktreotid, a těch, kterým oktreotid podán nebyl

	Oktreotid D1-5		p
	Testované ženy (n = 24)	Kontrolní skupina (n = 20)	
Diagnóza			p = 0,789
C53	4 (16,7 %)	5 (25,0 %)	
C54	11 (45,8 %)	8 (40,0 %)	
C56	9 (37,5 %)	7 (35,0 %)	
Lymfadenektomie			p = 0,185
PLN	4 (16,7 %)	7 (35,0 %)	
PLN+PALN	20 (83,3 %)	13 (65,0 %)	
Deperitonealizace			p = 0,259
ano	6 (25,0 %)	2 (10,0 %)	
ne	18 (75,0 %)	18 (90,0 %)	
Omentektomie			p = 0,364
ano	14 (58,3 %)	8 (40,0 %)	
ne	10 (41,7 %)	12 (60,0 %)	
Laparo-			p = 0,646
LPT	22 (91,7 %)	17 (85,0 %)	
LSK	2 (8,3 %)	3 (15,0 %)	
Pozit. LU			p = 0,102
0	20 (83,3 %)	12 (60,0 %)	
≥1	4 (16,7 %)	8 (40,0 %)	
NACHT			p = 1,000
ano	4 (16,7 %)	3 (15,0 %)	
ne	20 (83,3 %)	17 (85,0 %)	
Adj. CHT			p = 1,000
ano	11 (45,8 %)	10 (50,0 %)	
ne	13 (54,2 %)	10 (50,0 %)	
Adj. RT			p = 0,532
ano	7 (29,2 %)	8 (40,0 %)	
ne	17 (70,8 %)	12 (60,0 %)	
Počet drénů			p = 0,009
1	1 (4,2 %)	8 (40,0 %)	
2	18 (75,0 %)	11 (55,0 %)	
3	5 (20,8 %)	1 (5,0 %)	
Lymfocysta			p = 1,000
ano	7 (29,2 %)	6 (30,0 %)	
ne	17 (70,8 %)	14 (70,0 %)	
Lymfedém DKK			p = 0,199
ano	5 (20,8 %)	8 (40,0 %)	
ne	19 (79,2 %)	12 (60,0 %)	
Lymfatický ascites			p = 1,000
ano	1 (4,2 %)	1 (5,0 %)	
ne	12 (95,8 %)	19 (95,0 %)	

LPT – laparotomie, LSK – laparoskopie, PLN – pánevní lymfadenektomie, PALN – paraaortální lymfadenektomie, LU – lymfatická uzlina, NACHT – neoadjuvantní chemoterapie, CHT – chemoterapie, RT – radioterapie

Tab. 2 Srovnání charakteristik souboru pacientek, kterým byl podán oktreotid, a těch, kterým oktreotid podán nebyl

Věk, BMI, délka operace a krevní ztráta byly podobné v obou skupinách. Ve skupině s oktreotidem bylo nutné ponechat drén delší dobu než ve skupině bez oktreotidu ($p = 0,001$).

	Oktreotid D1-5		
	ano (n = 24)	ne (n = 20)	
Věk (roky) ¹	59 (29–74)	59 (25–75)	$p = 0,563$
LU celkem ¹	66,0 (41–120)	64,5 (12–119)	$p = 0,620$
BMI ²	27,0 (17,5–41,7)	29,1 (17,6–48,1)	$p = 0,313$
Albumin (g/l) ³	30,5 (22,3–38,7)	30,0 (17,7–42,3)	$p = 0,765$
Délka operace (min) ³	246,3 (159,3–333,3)	237,3 (170,7–303,9)	$p = 0,462$
Krevní ztráta (ml) ²	392,97 (118,1–1307,9)	404,04 (56,7–2877,0)	$p = 0,911$
Počet dní s drénem ³	8,9 (5,4–12,4)	6,7 (2,6–10,8)	$p = 0,001$
Délka hospitalizace (dny) ²	11,1 (6,5–19,2)	11,2 (5,6–22,4)	$p = 0,966$

¹ medián (rozmezí), p-value z Kruskalova-Wallisova testu

² geometrický průměr (95% interval spolehlivosti), p-value z t-testu

³ průměr (95 % interval spolehlivosti), p-value z t-testu

pozitivitou, krevní ztrátou peroperačně, délkou operačního výkonu a celkovým počtem drénů zavedených do dutiny břišní, neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapií, adjuvantní radioterapií, hladinou albuminu předoperačně, BMI, počtem dní s drénem po operaci a počtem dní hospitalizace. Pooperačně byly pacientky kontrolovány v zavedeném intervalu kontrol (3–4 měsíce) nebo dříve v rámci mimořádné kontroly, pokud nastaly klinické obtíže. Na kontrolách byly sledovány následující parametry: vznik lymfocysty podle ultrazvukového vyšetření pánve a dutiny břišní, lymfedém dolních končetin a lymfatický ascites (tab. 1). Ultrazvukové kontroly probíhaly standardně vyhodnocením nálezu v malé pánvi pomocí transvaginální sondy, dutina břišní nad hranicí malé pánve byla hodnocena transabdominální sondou, vše podle vyšetřovacího protokolu našeho onkogynekologického centra. Jako lymfatický ascites byl vyhodnocen ten, kde volná tekutina byla detekována nejen v malé pánvi, ale i volně v dutině břišní. Lymfedém dolních končetin byl hodnocen podle subjektivních stesků a obtíží pacientky a objektivně vizuálním a palpačním zhodnocením dolních končetin lékařem při follow-up kontrole.

STATISTICKÁ ANALÝZA DAT

K popisu kategoriálních proměnných byly použity absolutní a relativní počty a statistické testování bylo provedeno Fisherovým exaktním testem, popřípadě maximálně věrohodným χ^2 testem. Spojité proměnné byly popsány průměrem a 95% intervalem spolehlivosti (IS). Proměnné s log-normálním rozložením (včetně celkového

množství odpadu do drénů), které byly úspěšně transformovány na normální rozložení, byly dále sumarizovány jako geometrický průměr s 95% IS a k testování byl použit t-test. V případě neúspěšné transformace byl ukázán medián a rozsah a použit byl Kruskalův-Wallisův test. Vztah mezi dvěma spojitými proměnnými byl hodnocen pomocí Pearsonova či Spearmanova korelačního koeficientu. Vícerozměrný lineární regresní model s adjustací na vstupní kovariáty byl použit pro posouzení, zda je celkový odpad lymfy do drénů významně asociován s podáváním oktreotidu. Výsledky z regresní analýzy byly znázorněny jako koeficienty Exp(β) s odpovídajícími 95% IS. Ve všech analýzách byly použity oboustranné testy s hladinou významnosti $p = 0,05$.

VÝSLEDKY

Do studie bylo zařazeno konsekutivně celkem 44 pacientek (9 s karcinomem hrdla dělohy, 19 s karcinomem těla dělohy a 16 s karcinomem ovaria) a byly randomizovaně rozděleny do dvou statisticky srovnatelných skupin. Při srovnání obou skupin pacientek jsme zaznamenali významný rozdíl jen v počtu drénů, kdy pacientkám s oktreotidem byl zaveden větší počet drénů do dutiny břišní, a v nutnosti ponechat drény delší dobu v dutině břišní než pacientkám ve skupině bez oktreotidu. Ostatní sledované parametry byly bez rozdílu v distribuci mezi oběma skupinami (tab. 1 a tab. 2). Pro srovnání obou skupin jsme užili vícerozměrnou analýzu, aby se zahrnuly všechny potenciálně vysvětlující proměnné. Skupina s oktreotidem vykazovala paradoxně celkově lymforeu 4082 ml v průměru

Tab. 3 Faktory potencionálně ovlivňující množství lymforey

		N	Drény celkem (ml) ¹	
Diagnóza	C53	9	3138,5 (642,3–15335,3)	p = 0,573
	C54	19	2581,8 (634,4–10506,9)	
	C56	16	3325,8 (842,2–13133,4)	
Lymfadenektomie	PLN	11	2315,4 (403,4–13288,8)	p = 0,205
	PLN+ PALN	33	3192,5 (888,0–11478,3)	
Deperitonealizace	ano	8	3286,6 (778,1–13881,9)	p = 0,642
	ne	36	2875,5 (690,5–11973,8)	
Omentektomie	ano	22	2947,9 (940,4–9240,6)	p = 0,996
	ne	22	2944,5 (552,5–15691,0)	
Laparo-	LPT	39	3169,1 (829,7–12105,0)	p = 0,061
	LSK	5	1668,0 (319,2–8716,8)	
NACHT	ano	7	5113,7 (1280,5–20422,0)	p = 0,026
	ne	37	2654,3 (692,6–10171,9)	
Adj. CHT	ano	7	5113,7 (1280,5–20422,0)	p = 0,817
	ne	23	3019,3 (712,4–12796,1)	
Adj. RT	ano	15	3249,9 (751,2–14060,0)	p = 0,523
	ne	29	2800,4 (686,7–11420,6)	
Pozit LU	0	32	3178,7 (746,1–13543,6)	p = 0,259
	≥1	12	2405,9 (658,4–8791,9)	
Počet drénů	1	9	1754,2 (491,3–6263,3)	p = 0,050
	2	29	3379,8 (859,1–13297,1)	
	3	6	3302,4 (862,3–12647,3)	
Oktreotid D1-5	ano	24	4081,8 (1344,9–12388,8)	p = 0,001
	ne	20	1992,3 (500,2–7935,2)	
Lymfocysta	ano	13	3930,9 (1250,5–12356,2)	p = 0,086
	ne	31	2610,6 (602,0–11320,8)	
Lymfatický ascites	ano	2	7843,5 (1171,5–52516,1)	p = 0,048
	ne	42	2812,0 (728,0–10861,2)	
Lymfedém DKK	ano	13	3397,0 (797,7–14465,9)	p = 0,404
	ne	31	2775,4 (678,2–11358,5)	

¹ geometrický průměr (95 % interval spolehlivosti), p-value z t-testu
 C53 – karcinom hrdla dělohy, C54 – karcinom těla dělohy, C56 – karcinom ovaria, PLN – pánevní lymfadenektomie, PALN – paraaortální lymfadenektomie, LPT – laparotomie, LSK – laparoskopie, LU – lymfatická uzlina, NACHT – neoadjuvantní chemoterapie, CHT – chemoterapie, RT – radioterapie

oproti kontrolní skupině (1992 ml, p = 0,001) a bylo nutné drénovat dutinu břišní více dní (p = 0,001). Diagnóza (p = 0,573) ani typ lymfadenektomie (p = 0,205) neměly žádný vliv na celkové množství lymforey. U laparotomicky provedených operací byl statisticky nevýznamně vyšší odpad do drénů než u laparoskopicky provedených (p = 0,061). U pacientek s neoadjuvantní chemoterapií (NACHT) byl statisticky významně větší odpad do drénů (p = 0,026). Pozitivita lymfatických uzlin nekorelovala v našem souboru s celkovým odpadem do drénu. Čím větší počet drénů byl zaveden do dutiny břišní, tím větší odpad byl sledován v pooperačním období (p = 0,050). Souhrnný odpad do drénu významně koreloval s celkovým počtem odstraněných lymfatických uzlin (p = 0,018, přímá závislost) a s počtem dní s drémem (p < 0,001), respektive s délkou hospitalizace (p = 0,085). Nebyla prokázána souvislost mezi množstvím odpadu lymfy a věkem, BMI pacientky, předoperační hodnotou albuminu, délkou operace ani krevní ztrátou během operace (tab. 3 a tab. 4). Lymfedém dolních končetin ani výskyt lymfocyt v průběhu jednorozhodného sledování po operaci nekorelovaly s celkovým pooperačním odpadem lymfy do drénu (p = 0,404 resp. p = 0,086), naopak přítomnost lymfatického ascitu i přes svůj vzácný výskyt silně korelovala s množstvím lymfy odvedené pooperačně drény (p = 0,048) (tab. 5).

DISKUSE

Představujeme prospektivní studii na souboru 44 pacientek operovaných v průběhu roku 2014 pro gynekologickou malignitu, u kterých byla provedena systematická pánevní a/nebo paraaortální lymfadenektomie a byly randomizovaně rozděleny do skupiny s pooperačním podáním oktreotidu a bez něj. Výsledkem naší studie je, že jsme neprokázali pozitivní účinek oktreotidu na redukcii lymforey. Pacientky, které dostaly ok-

Tab. 4 Korelace (Pearsonovy/Spearmanovy) mezi spojitými parametry a celkovým množstvím tekutiny v drénech

Korelace lymforey v drénech celkem v mililitrech s	Korelační koeficient	
Věk (roky)	$r_s = ,075$	$p^1 = 0,631$
LU celkem	$r_s = 0,358$	$p^1 = \mathbf{0,078}$
BMI	$r = 0,007$	$p^2 = 0,966$
Albumin (g/l)	$r_s = -0,086$	$p^1 = 0,584$
Délka operace (min)	$r = 0,197$	$p^2 = 0,206$
Krevní ztráta (ml)	$r = 0,107$	$p^2 = 0,494$
Počet dní s drénem	$r = 0,744$	$p^2 < \mathbf{0,001}$
Délka hospitalizace (dny)	$r = 0,265$	$p^2 = 0,085$

¹p-value Spearmanovy korelace

²p-value Pearsonovy korelace

Proměnné s nenormálním rozložením dat, které byly úspěšně transformovány pomocí přirozeného logaritmu (LN), mají v tabulkách uvedeny hodnoty po zpětné transformaci (geometrický průměr s 95% intervalem spolehlivosti).

Tab. 5 Vznik lymfocysty, lymfatického ascitu, lymfedému dolních končetin v závislosti na pooperační lymforey během 1. roku follow-up od operace

		N	Množství lymfy v drénech (ml)	
Lymfocysta	ano	13	3930,9 (1250,5–12356,2)	$p = 0,086$
	ne	31	2610,6 (602,0–11320,8)	
Lymfatický ascites	ano	2	7843,5 (1171,5–52516,1)	$p = \mathbf{0,048}$
	ne	42	2812,0 (728,0–10861,2)	
Lymfedém	ano	13	3397,0 (797,7–14465,9)	$p = 0,404$
	ne	31	2775,4 (678,2–11358,5)	

treotid, měly statisticky významně více odpadu do drénu (v průměru 4082 ml) než pacientky, které oktreotid nedostaly (1992 ml, $p = 0,001$). V našem souboru neměl oktreotid pozitivní vliv v redukci odpadu lymfy po operaci u žádné z gynekologických onkologických diagnóz (karcinom hrdla, těla dělohy a ovaria).

Významný rozdíl byl zaznamenán v naší studii mezi oběma skupinami v počtu drénů, kdy pacientkám s okterotidem bylo zavedeno pooperačně větší množství drénů do dutiny břišní než pacientkám ve skupině bez oktreotidu. Tuto skutečnost si

částečně vysvětlujeme tak, že ve skupině pacientek s oktreotidem byla při detailním zkoumání sledovaných parametrů zpozorována vyšší radikalita provedených operací. Rozdíly nedosáhly díky celkové malé velikosti souboru statistické významnosti, ale ve skupině s oktreotidem bylo provedeno celkem šest kompletních deperitonealizací dutiny břišní včetně strippingu bránice oproti dvěma ve skupině bez oktreotidu. Ve skupině pacientek s oktreotidem bylo provedeno 14 totálních omentektomií oproti osmi bez oktreotidu, přičemž omentum i peritoneum se zcela zásadním způsobem podílejí na zpětném vychytávání lymfy do oběhu, a tím redukcí jejího množství v dutině břišní. Zavedení většího množství drénů do dutiny břišní a retroperitonea může být jednou z příčin negativního výsledku účinku oktreotidu na celkovou lymforeu pooperačně. Hypotetickým cílem profylaktické pooperační drenáže je nejen odvádět krev z ranných ploch v dutině břišní, ale i odvádět přebytečnou lymfu z míst po provedené lymfadenektomii za účelem prevence vzniku lymfocysty.

Metaanalýza z roku 2010 zahrnovala většinu randomizovaných studií pacientek, které podstoupily pánevní lymfadenektomii pro gynekologický zhoubný nádor. Z této analýzy je známo, že zavedení drénu na konci operačního výkonu paradoxně zvyšuje riziko pooperační morbidit v souvislosti s provedenou lymfadenektomií, zvyšuje riziko vzniku symptomatické lymfocysty. Míra pooperačních komplikací s nutností pooperační hospitalizace byla vyšší u skupiny pacientek s pooperačně umístěným drénem [7, 18]. Uvedené práce na základě lymfoscintigrafického vyšetření resorpce radiofarmaka uvádějí hypotézu, že drén umístěný na konci operačního výkonu do retroperitonea působí jako cizí těleso a snižuje resorpční schopnost peritonea. Patofyziologický mechanismus tohoto jevu však nebyl dosud objasněn [3].

Statisticky významně větší lymforea byla pooperačně dokumentována u pacientek po neoadjuvantní chemoterapii ($p = 0,026$). Celkový souhrnný odpad do drénu významně koreloval i s celkovým počtem odstraněných lymfatických uzlin ($p = 0,018$, přímá závislost) a s počtem dní s drénem. Toto zjištění je zcela v souladu se studií Zikana a kol., kde autoři prezentují největší dosud popsaný soubor asymptomatických a symptomatických lymfocyst po lymfadenektomii a definují rizikové a protektivní faktory jejich vzniku [20]. V některých studiích je udávána pozitivita lymfatických uzlin jako rizikový faktor pooperační lymforey, avšak v naší studii pozitivita lymfatických uzlin nekorelovala s celkovým odpadem lymfy do drénu [8, 20]. Laparoskopie je udávána v některých studiích v literatuře jako protektivní faktor excesivní dlouho trvající lymforey [11].

V našem souboru byly u laparotomicky provedených operací odpady do drénu větší než u operací provedených laparoskopicky, ale nedosáhly statistické významnosti ($p = 0,061$). V následujícím roce sledování pacientek po operaci jsme neprokázali jakoukoli statisticky významnou souvislost mezi celkovým odpadem lymfy do drénu pooperačně a vznikem lymfocysty ($p = 0,086$) či rozvojem lymfedému dolních končetin ($p = 0,404$) v pooperačním období ve follow up v průběhu jednoho roku. Jen vznik lymfatického ascitu přímo koreloval s množstvím pooperační lymforey a v našem souboru byla tato spojitost statisticky významná ($p = 0,048$).

Vzhledem k tomu, že množství odpadu do drénu ovlivňuje více faktorů, a navíc pacientky nebyly randomizovány nezávisle vůči všem faktorům, byla na místě aplikace vícerozměrného přístupu. Do modelu byly zahrnuty všechny faktory významné v jednorozměrných analýzách. Ve vícerozměrném modelu zůstává statisticky významným faktorem podání oktreotidu - vliv na celkové množství odpadu do drénů. Model interpretujeme tak, že podání oktreotidu v naší studii zvýšilo celkové množství odpadu do drénů ($p = 0,001$). Podání NACHT zvýšilo množství odpadu do drénů ($p = 0,015$), a každá odstraněná lymfatická uzlina navíc predikovala zvýšení množství celkového odpadu drénu ($p = 0,018$). Počet drénů byl významný v jednorozměrné analýze, ve vícerozměrné se významnost nepotvrdila (tab. 6).

Tab. 6 Multivariální lineární regresní analýza faktorů ovlivňujících celkové množství lymforey v drénu (drénech)

	Exp(β)	95 % CI pro exp(β)		p-value
Oktreotid: ne	1,000			ref.
Oktreotid: ano	1,843	1,300	2,612	0,001
Počet drénů: 1	1,000			ref.
Počet drénů: 2-3	1,172	0,730	1,881	0,511
NACHT: ne	1,000			ref.
NACHT: ano	1,723	1,111	2,672	0,015
LU celkem	1,009	1,001	1,016	0,018
Intercept	943,993	578,396	1540,680	<0,001

Adj. $R^2 = 0,409$
LU - lymfatická uzlina, NACHT - neoadjuvantní chemoterapie

Existuje minimum studií o účinku pooperační aplikace oktreotidu za účelem redukce lymforey po systematicky provedené lymfadenektomii. Oktreotid vykazoval slibné výsledky v redukci

pooperační lymforey ve dvou dosud publikovaných prospektivních randomizovaných studiích u pacientek s karcinomem prsu po disekci axily. Oktreotid byl ve studiích podáván v dávce 0,3 mg za den po dobu pěti dní od prvního pooperačního dne a po operaci signifikantně snížil množství a délku lymforey z axily [5, 15]. Ve studii u 89 mužů po radikální prostatektomii s lymfadenektomií s více než 200 ml lymforey za den byl od třetího pooperačního dne do druhého dne po vytažení drénu aplikován oktreotid v dávce 0,1 mg třikrát denně [12]. Významně snížil délku pooperační drenáže (8,9 dní versus 12,1 dní) a délku hospitalizace (9,9 dní versus 14,9 dní).

Studie provedená u gynekologických malignit nebyla dosud publikována. Sílou naší studie je, že se jedná o první prospektivní studii na souboru pacientek s gynekologickým zhoubným nádorem (karcinom hrdla dělohy, těla dělohy a ovaria), kde u všech zařazených pacientek byla provedena pánevní a/nebo paraaortální lymfadenektomie. Byla zpracována kompletní klinická i patologická data všech pacientek od operace do jednoho roku od ní v rámci jejich follow-up. Slabinou studie je, že se jedná o studii jednoho onkogynekologického centra, která byla provedena na relativně malém počtu pacientek. Z metodiky nebylo přesně dopředu určeno, kolik drénů se bude u pacientek zavádět do dutiny břišní a retroperitonea. Všechny zavedené drény byly zapojeny na aktivní sání, což mohlo umocnit negativní vliv drénu jako cizího tělesa v těle, a zvyšovat tak produkci lymfy.

Vliv oktreotidu bude nutné vyhodnotit v rámci prospektivní randomizované multicentrické studie. Naši studii jsme po jednom roce trvání přerušili, neboť nebyl prokázán pozitivní vliv oktreotidu na snížení pooperační lymforey.

ZÁVĚR

Z výsledků naší studie vyplývá, že zásadním významným faktorem v ovlivnění pooperační lymforey zůstává podávání neoadjuvantní chemoterapie a celkový počet odstraněných lymfatických uzlin. Velmi pravděpodobně významně působí i počet zavedených drénů a doba jejich ponechání pooperačně v dutině břišní, což ale nebylo v multivariální analýze na relativně malém souboru potvrzeno. Podání oktreotidu u gynekologických malignit od prvního do pátého pooperačního dne nemá očekávaný efekt v redukci lymforey a v pooperačním období nemá pozitivní efekt na redukci incidence lymfocyst, lymfedému dolních končetin a lymfatického ascitu. Naopak jeho podání mělo negativní dopad ve smyslu zvýšené lymforey v testované skupině pacientek. Vznik lymfocyst ani lymfedému pooperačně nebyl v naší studii

ovlivněn velikostí lymforey pooperačně, vznik lymfatického ascitu ale naopak přímo souvisel s velikostí pooperační lymforey.

**Práce vznikla za podpory MZ ČR
- RVO (FNBr, 65269705).**

LITERATURA

1. **Achouri, A., Huchon, C., Bats, AS., et al.** Complications of lymphadenectomy for gynecological cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39(1), p. 81-88.
2. **Akita, S., Mitsukawa, N., Kuriyama, M., et al.** Suitable therapy options for sub-clinical and early-stage lymphoedema patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2014, 67(4), p. 520-525.
3. **Benedetti-Panici, P., Maneschi, F., Cutillo, G., et al.** A randomized study comparing retroperitoneal drainage with no drainage after lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*, 1997, 65(3), p. 478-482.
4. **Benedetti-Panici, P., Maneschi, F., Cutillo, G.** Pelvic and aortic lymphadenectomy. *Surg Clin North Am*, 2001, 81(4), p. 841-858.
5. **Carcoforo, P., Soliani, G., Maestroni, U., et al.** Octreotide in the treatment of lymphorrhea after axillary node dissection: a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Surg*, 2003, 196(3), p. 365-369.
6. **Ferguson, JH., Maclure, JG.** Lymphocele following lymphadenectomy. *Am J Obstet Gynecol*, 1961, 82, p. 783-792.
7. **Franchi, M., Trimbo, JB., Zanaboni, F., et al.** Randomised trial of drains versus no drains following radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Group (EORTCC- GCG) study in 234 patients. *Eur J Cancer*, 2007, 43(8), p. 1265-1268.
8. **Ghezzi, F., Uccella, S., Cromi, A., Bogani, G., et al.** Lymphoceles, lymphorrhoea, and lymphedema after laparoscopic and open endometrial cancer staging. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(1), p. 259-267.
9. **Gray, MJ., Pientl, AA., Taylor, H.C.** The lymphocyst: a complication of pelvic lymph node dissections. *Am J Obstet Gynecol*, 1958, 75(5), p. 1059-1062.
10. **Han, LP., Zhang, HM., Abha, HD., et al.** Management and prevention of chylous leakage after laparoscopic lymphadenectomy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(17), p. 2518-2522.
11. **Ilancheran, A., Monaghan, JM.** Pelvic lymphocyst – a 10 year experience. *Gynecol Oncol*, 1988, (29), p. 333-336.
12. **Kim, WT., Ham, WS., Koo, KC., Choi, YD.** Efficacy of octreotide for management of lymphorrhea after pelvic lymph node dissection in radical prostatectomy. *Urology*, 2010, 76(2), p. 398-401.
13. **Kong, TW., Chang, SJ., Kim, J., et al.** Risk factor analysis for massive lymphatic ascites after laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy in gynecologic cancers and treatment using intranodal lymphangiography with glue embolization. *J Gynecol Oncol*, 2016, 27(4), p. 44.
14. **Logmans, A., Kruyt, RH., De Bruin, HG., et al.** Lymphedema and lymphocysts following lymphadenectomy may be prevented by omentoplasty: A pilot study. *Gynecol Oncol*, 1999, 75(3), p. 323-327.
15. **Mahmoud, SA., Abdel-Elah, K., Eldesoky, AH., El-Awady, SI.** Octreotide can control lymphorrhea after axillary node dissection in mastectomy operations. *Breast J*, 2007, 13(1), p. 108-109.
16. **Mori, N.** Clinical and experimental studies on the so-called lymphocyst which develops after radical hysterectomy in cancer of the uterine cervix. *J Jpn Obstet Gynecol Soc*, 1955, 2(2), p. 178-203.
17. **Ryan, M., Stainton, MC., Jaconelli, C., et al.** The experience of lower limb lymphedema for women after treatment for gynecologic cancer. *Oncol Nurs Forum*, 2003, 30(3), p. 417-423.
18. **Thomé, Saint. PM., Brémond, A., Rochet, Y.** Absence of peritonization after pelvic cancer surgery. Results in 157 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 1991, 20(7), p. 957-960.
19. **Weinberger, V., Zikán, M., Cibula, D.** Lymphocele: prevalence and management in Gynecological malignancies: *Expert Rev Anticancer Ther*, 2014, 3, p. 307-317.
20. **Zikan, M., Fischerova, D., Pinkavova, I., et al.** A prospective study examining the incidence of asymptomatic and symptomatic lymphoceles following lymphadenectomy in patients with gynecological cancer. *Gynecol Oncol*, 2015, 137(2), p. 291-298.

MUDr. Vít Weinberger, Ph.D.
Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN
Obilní trh 11
602 00 Brno
e-mail: vit.weinberger@gmail.com

5. Nové biomarkery, jejich prognostický význam a využití v diagnostice a dispenzarizaci gynekologických malignit

V této kapitole habilitační práce se autor zabývá novými biomarkery karcinomu ovaria a děložního těla. U karcinomu ovaria se autor zaměřuje na prekancerózu pánevního „high-grade“ serózního karcinomu (HGSC = karcinom tuby, ovaria a peritonea) – STIC (serózní tubární intraepiteliální karcinom), který je první morfologicky detekovatelnou lézí HGSC s metastatickým potenciálem. Nejprve autor komentuje obsáhlou souhrnnou práci věnující se STIC, kterou publikoval v zahraničním impaktovaném časopise – viz příloha 5.1.1. Další autorova práce týkající se reálného dopadu nálezu STIC na FIGO klasifikaci karcinomu ovaria, tuby a peritonea byla publikována pro českou odbornou veřejnost – viz příloha 5.2.1. Tyto publikace a snahy autora byly začátkem širšího projektu, který se dále rozvinul ve spolupráci s Gynekologicko-porodnickou klinikou FN Plzeň a Patologickým ústavem FN Brno. Cílem společné prospektivní observační studie bylo zaměřit se na popis cytologie buněk získaných *ex vivo* kartáčkem z vejcovodů u žen, které podstoupily odstranění vejcovodů a ovarií z různých indikací. Za předpokladu, že STIC má svůj cytologický i imunohistochemický korelát v buněčných vzorcích získaných z vejcovodů, jsme popsali senzitivitu a specifitu „brush“ cytologie v kombinaci s imunohistochemií v detekci adnexální malignity, zvláště s ohledem na detekci „high-grade“ serózního pánevního karcinomu. Cytologické vyšetření vejcovodů v našem souboru dosahovalo excelentní senzitivity i specifity v detekci HGSC (senzitivita 80,0 % a specifita 90,5 %). Výsledky studie jsou nyní sumarizovány a budou publikovány formou manuskriptu v zahraničním impaktovaném časopise.

Dalším zcela zásadním zájmem autora v oblasti biomarkerů karcinomu tuby, ovaria a peritonea je stanovení jejich role v dispenzarizaci pacientek po ukončené onkologické léčbě. Současná

strategie v dispenzarizaci ovariálního karcinomu spočívá v pravidelných kontrolách hodnot CA 125 kombinovaných s fyzikálním vyšetřením, obvykle každé 3-4 měsíce v prvních dvou letech po ukončení primární terapie a poté každých 6 měsíců do celkové doby 5 let [45-46]. Existuje pouze několik studií zkoumajících roli HE4 v dispenzarizaci ovariálního karcinomu [47-51]. Všechny byly provedeny na malém množství pacientek (N= 8-73). HE4 se ukázal jako časný indikátor recidivy karcinomu ovaria (časnější ve srovnání s CA 125). Pozitivita HE4 se objevila 5-8 měsíců před klinickou manifestací nemoci nebo jejím průkazem zobrazovací metodou [51]. Dosud byla publikována pouze jedna prospektivní kontrolovaná studie, která prokázala vyšší senzitivitu i specifitu samotného HE4 či v kombinaci s CA 125, CA 72-4 oproti samotnému markeru CA 125 v diagnostice recidivy karcinomu ovaria [49]. Z tohoto pohledu by mohlo být zařazení HE4 do rutinní praxe v rámci dispenzarizace validním nástrojem k detekci časného relapsu karcinomu ovaria a promptního zahájení chemoterapie. Zrychlení diagnostiky recidivy karcinomu ovaria vede mimo jiné i ke zvýšení pravděpodobnosti operability tumoru a tak k prodloužení celkového přežití pacientek. Odpovědi na otázky týkající se síly a role markeru HE4 v dispenzarizaci pacientek s karcinomem ovaria by měla přinést první prospektivní observační mezinárodní studie, které je autor hlavním zkoušejícím. Studie je vedena pod názvem „**The role of HE4 in the Follow-up of Advanced Ovarian Cancer, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer**“ s registrací na www.clinicalTrials.gov pod číslem NCT02687321. Jedná se tak o první studii pod oficiální záštitou CEEGOG (Central and Eastern European Gynecologic Oncology Group). První výsledky studie by měly být publikované v průběhu roku 2020.

5.1. Nové biomarkery karcinomu ovaria v diagnostice a dispenzarizaci

Vznik HGSC nebyl dosud objasněn. Dřívější teorie jeho vzniku vycházely z epidemiologických dat a rizikových faktorů [52, 53]. Nejnovější dualistický model karcinogeneze popisuje postupný vznik „low grade“ a „high grade“ karcinomu, které se od sebe liší genetickými charakteristikami [54]. Již v roce 1969 byly publikovány názory a teorie, že by karcinom ovaria mohl vznikat mimo samotný vaječník a mohl by mít multifokální původ. Jako možným místem jeho vzniku byl jmenován mimo jiné i vejcovod [55, 56].

U žen nesoucích vrozenou BRCA mutaci byl prokázán vyšší výskyt okultního karcinomu vejcovodu oproti okultnímu karcinomu vaječníku [57]. Díky detailnímu patologickému vyšetřování vejcovodů a ovarií u těchto žen po profylakticky provedených adnexektomiích byl detekován STIC ve vejcovodu. Na základě uvedených výsledků se začal výzkum soustředit na distální část vejcovodu, jako potenciálně možné místo vzniku epiteliálního karcinomu ovaria, respektive serózního pánevního high grade karcinomu. Distální část vejcovodu velmi pravděpodobně představuje místo původu HGSC pánve [58, 59]. Otevřené lumen vejcovodu vzbuzuje obavy, že buňky se mohou z jeho distální části šířit do peritoneální dutiny. Tyto tzv. „drop“ metastázy se dostávají na povrch ovaria nebo transformovaný epitel ovaria se dostává při ovulaci do ovariálního kortexu. V obou scénářích je vejcovod místem vzniku karcinomu ovaria. STIC představuje nejčasnější morfologicky rozpoznatelnou formu pánevního HGSC [60]. Současná literatura se zaměřuje dominantně na popis nálezu STIC, nikoliv na jeho klinický význam – diagnostiku, léčbu a sledování. Na druhou stranu prognostický význam nálezu izolovaného STIC po profylaktické adnexektomii není dosud znám a další léčebný či preventivní medicínský postup není stanoven. Izolovaný a náhodný nález STIC vyvolává mnoho praktických otázek týkajících se indikace provedení kompletního chirurgického stagingu a podání adjuvantní

systemové chemoterapie, tak jako je tomu standardně u karcinomu ovaria, vejcovodu či peritonea.

Cílem autorova přehledového článku (viz příloha 5.1.1.) bylo shrnout dostupné recentní údaje o existenci všech relevantních forem atypií vejcovodu včetně STIC, které mohou mít potenciální vztah ke vzniku pánevního HGSC. Publikace popisuje stavy a onemocnění s možným výskytem STIC, souvislosti jeho výskytu a incidenci. Podrobně se zaměřuje na možnosti detekce atypií, prekanceróz a STIC na cytologické, histologické i imunohistochemické úrovni a rovněž zmiňuje aktuální možnosti zobrazovacích metod v jejich diagnostice. Definuje optimální chirurgický postup v rámci profylaktické adnexektomie u BRCA pozitivních nosiček a žen ve zvýšeném riziku výskytu okultního karcinomu či STIC. Přehledový článek dále shrnuje recentní poznatky o kompletním chirurgickém stagingu, adjuvantní chemoterapii, možnostech chemoprolaxe a následném režimu sledování takových pacientek.

5.1.1. Weinberger, V., Bednarikova, M., Cibula, D., et.al. Serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC)–clinical impact and management (2016) *Expert Review of Anticancer Therapy*, 16 (12), pp. 1311-1321.

REVIEW

Serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) – clinical impact and management

Vit Weinberger^a, Marketa Bednarikova^b, David Cibula^c and Michal Zikan^c

^aDepartment of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Brno, Masaryk University, Faculty of Medicine, Brno, Czech Republic; ^bDepartment of Hematology and Oncology, University Hospital Brno, Masaryk University, Faculty of Medicine, Brno, Czech Republic; ^cGynecological Oncology Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Charles University in Prague – First Faculty of Medicine, Prague 2, Czech Republic

ABSTRACT

Introduction: Serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) is most likely precursor lesion of the most part of high-grade serous pelvis carcinomas, carcinosarcoma and undifferentiated carcinoma with incidence of 0.6% to 7% in BRCA carriers or women with strong family history of breast or ovarian carcinoma. STIC is a pathomorphologically and immunohistochemically detectable lesion which biological significance and clinical relevance is unknown.

Areas covered: We investigate methods of STIC diagnostics and we present an overview of recent studies and available knowledge on surgical management, adjuvant chemotherapy and subsequent follow-up procedure in women with an isolated STIC.

Expert commentary: Patients found to have an incidental STIC lesion should be referred for screening of BRCA1/2 mutation. In absence of an invasive disease, follow-up of patient remains a reasonable choice. A rational scheme should include check-ups every 6 months consisting of gynecological examinations, CA 125 and/or HE4 and pelvic ultrasound examination by an expert sonographer.

ARTICLE HISTORY

Received 30 July 2016
Accepted 10 October 2016

KEYWORDS

BRCA mutation; fallopian tube; ovarian carcinoma; risk reducing salpingo-oophorectomy; serous tubal intraepithelial carcinoma

1. Introduction

Pelvic serous high-grade carcinomas (HGSCs) include carcinoma of ovaries, the fallopian tube, and peritoneum. Five-year survival, irrespective of the stage, is between 35% and 40%. Most patients (75%) are diagnosed in advanced stages of the disease (III–IV) with the five-year survival of 5–25%. Even in the early stages, five-year survival in HGSCs is only 60–85%. Five-year survival prognosis in female patients with hereditary mutations in the *BRCA1* or *BRCA2* gene is probably slightly more favorable compared to patients with sporadic tumors; eventual benefit in the 10-years range of survival is questionable [1].

The exact emergence of high-grade serous ovarian carcinoma is not understood yet. In 1969, opinions and theories pointing to its possible multifocal origin were published, potentially even in the fallopian tube [2]. Earlier theories were based on epidemiological data and risk factors that supported the hypothesis of ‘incessant ovulation’ and excessive gonadotropin release [3]. It has been shown that women carrying the hereditary *BRCA* mutation have a higher incidence of occult carcinoma of the fallopian tubes than the incidence of occult ovarian carcinoma [4]. Immunohistochemical staining, in particular the tests for p53 and Ki67, enabled detailed examination of the fallopian tube and the identification of abnormalities. The ‘serous tubal intraepithelial carcinoma’ (STIC) unit was defined based on the detailed pathological examination of fallopian tubes and ovaries after the risk-reducing prophylactic surgery in *BRCA* mutation carriers. Some authors use the term TIC (tubal intraepithelial carcinoma or

STIN (serous tubal intraepithelial neoplasia) [5,6]. The dualistic model of carcinogenesis describes the emergence of low-grade and high-grade carcinoma with different genetic characteristics [7]. The new revised and expanded dualistic model was published by Kurman et al. in 2016 [8]. It shows that type II tumors are composed of carcinosarcoma, undifferentiated carcinoma and for the most part, of high-grade serous carcinomas that can be further subdivided into morphological and molecular subtypes. Many type II carcinomas develop from STIC predominantly in the distal portion of the fallopian tube and it is very likely the point of the origin of a significant subset of the pelvic high-grade serous carcinoma (HGSC) [8–10]. Not only distal portion of tube, but also its non-fimbriated portion is the place, where STIC can be found [8,11].

STIC is most probably the earliest morphologically recognizable precursor lesion of many (not all) pelvic HGSC [12]. The exact mechanism, how the STIC develops into invasive pelvic serous carcinoma is not well understood. The current literature focuses predominantly on pathomorphological STIC description, not on its clinical significance – diagnosis, treatment, and follow-up. The prognostic significance of isolated STIC after prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy (BSO) is not known. No treatment regimen or follow-up is provided. Isolated and incidental STIC finding raises many practical issues regarding the need to perform complete surgical staging and adjuvant systemic chemotherapy, as the standard in ovarian, fallopian tube, or peritoneal carcinoma.

The aim of our paper is to summarize the available data about the existence of all relevant atypias of fallopian tube

including STIC, which have or may have an association with the formation of the pelvic HGSC. We focus on ways, how to detect atypias and precancerous lesions and intraepithelial fallopian tube carcinoma by cytology, histology, immunohistochemistry, serum markers, and imaging methods. We deal with the incidence of STIC. We summarize the prophylaxis options to the development of STIC or HGSCs in BRCA carriers and women with high-risk family history. We provide an overview of recent studies and the available knowledge on surgical staging, adjuvant chemotherapy, and subsequent follow-up procedures in women with an isolated STIC without parallel proven pelvic HGSC.

2. Methods

For the purpose of this review, we have used the results of studies and review articles on the subject published in English up to April 2016. They were identified through a search of literature using PubMed, MEDLINE-Ovid, Scopus, and Cochrane Library with the keywords ('Serous tubal intraepithelial carcinoma' OR 'STIC' OR 'TIC' OR 'STIN' OR 'BRCA mutation' OR 'Risk reducing salpingo-oophorectomy' OR 'High grade serous carcinoma'). We retrieved and assessed potentially relevant papers, and checked the reference lists of all papers of interest to identify additional relevant publications. We also considered abstracts and case reports.

3. Precursor lesions of HGSC of the fallopian tube – its morphological and immunohistochemical features

Fallopian tube mucosa is made of three types of cells – ciliated, secretory, and intercalated cells. The most common are the ciliated cells, followed by secretory cells, which together comprise over 90% of the cell population. The intercalated cells are presumed to be a variant of the secretory cell. Secretory and ciliated cells alternate without a dominant population depending on reproductive age, hormonal status, and location in the tube [13]. The introduction of the sectioning and extensive examination of fimbria (SEE-FIM protocol [14]) into clinical practice of histopathological processing of fallopian tubes led to the discovery of many new proliferative and atypical lesions [15–17]. Apart from STIC, three other lesions in particular need to be taken into consideration: p53 signature, secretory cell outgrowth (SCOUT), and intraepithelial lesion (STIL). As these lesions have only recently been recognized, their clinical significance is not known. They may also have a potential role in the pathogenesis of epithelial ovarian carcinoma [18–20].

3.1. P53 signature

P53 signature is characterized by a strip of normal-appearing fallopian tube epithelium, at least 12 cells in length, with strong nuclear p53 positivity [21]. Some of these lesions have been reported to harbor *TP53* mutations [22]. The lesion cannot be detected morphologically; it may be diagnosed only by immunohistochemistry because of strong nuclear p53 positivity and Ki67 proliferative index of less than 10%.

Carcinogenesis occurs in several steps and requires several insults, which precede the development of invasive carcinoma. The p53 signature may represent only the first step – it will be either further developed, or will persist. We further distinguish the proliferative p53 signature, which also cannot be detected morphologically; immunohistochemistry reveals strong nuclear positivity of p53 and Ki67 proliferative index >10%.

3.2. Secretory cell outgrowths (SCOUTs)

This entity contains a discrete expansion of at least 30 epithelial cells of secretory type (Bcl2 positive, p53 mutation negative). The lesions characterized by secretory cells outgrowth seem to be equally involved in the carcinogenesis process and the gradual formation of pelvic serous carcinoma as the p53 signatures [23]. SCOUT lesion is characterized by Bcl2-positive secretory cells proliferation and the loss of PAX2 [19]. The shared loss of PAX2 expression in SCOUTs, serous cancer precursor (STIC) and HGSC suggests that inactivation of this gene, while integral to neoplasia, has a wider range of associations and may signify a generic pathway common to epithelial cell expansion [6,24].

3.3. Serous intraepithelial lesion of the fallopian tube (STIL)

This lesion displays cytological atypia but falls short of STIC; the nature of this lesion and its relationship to STIC have not been clearly established [25,26].

3.4. Serous intraepithelial carcinoma of the fallopian tube (STIC)

STIC diagnosis is based on an assessment of a combination of morphological and immunohistochemical features. Morphological abnormalities include an increase in the nucleus/cytoplasm ratio, enlarged nuclei with prominent nucleoli, reduction of ciliary cells, loss of polarity, but with no penetration through the basal membrane (Figure 1). Immunohistochemical features supporting the STIC diagnosis are p53 (overexpression of >60% or no expression) (Figure 2) and increased Ki-67 proliferative activity index. The overexpression of laminin γ 1 immunoreactivity and alteration of its staining pattern in STICs serve as a useful tissue biomarker, especially for those STICs that are negative for p53 and have a low Ki-67 labeling index [27]. Serous intraepithelial carcinoma of the fallopian tube is defined by these histological differences and characteristics, and is thus clearly distinguishable from the p53 signature, proliferative p53 signature, and SCOUT lesions, bearing some, but not all of the unique histological characteristics of STIC [28].

3.5. STIC as a precursor lesion of majority HGSCs – further evidence

There are several strong and convincing results of studies showing that STIC is very probably the precursor lesion of majority of pelvic HGSC. The study by Kuhn published in 2016 supports the view that both HGSC and STIC are clonally

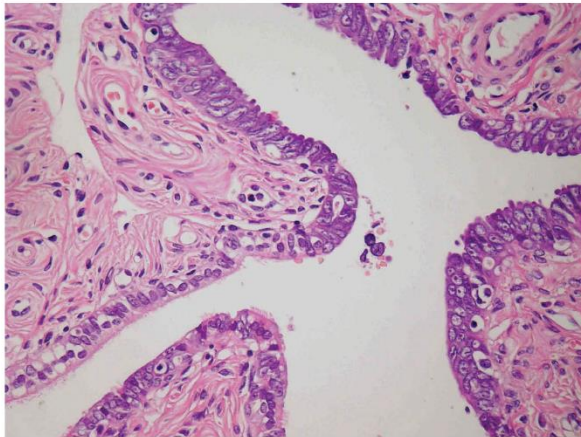


Figure 1. Hematoxylin and eosin staining of fallopian tube section: increase in the nucleus/cytoplasm ratio, enlarged nuclei with prominent nucleoli, loss of polarity, no penetration through the basal membrane.

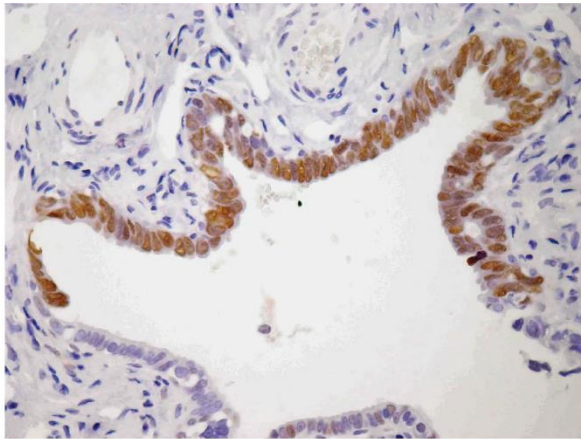


Figure 2. TP53 overexpression in STIC (brown). Normal epithelium can be seen in left bottom corner.

related, as identical *TP53* mutations occur in both STICs and concurrent HGSCs in the majority of cases [29]. STICs compared with the parallel corresponding HGSC have shorter telomeres and shortened telomeres are one of the earliest molecular changes in carcinogenesis [30]. STICs are not metastases from ovarian carcinoma (different telomere lengths between STICs and ovarian cancers) but tubal precursor lesions of ovarian carcinoma [31]. STICs compared with concomitant HGSC have lower centrosome number in STIC as compared to HGSC [6]. These references serve as the core of evidence to support (but not confirm) the tubal hypothesis of HGSC.

There are several recently published studies in mouse model testifying the origin of pelvis HGSC in fallopian tube. The double knockout genetic mouse model was used in which *Dicer* gene (essential gene for microRNA synthesis), and *PTEN* (a key negative regulator of the PI3 K-Akt signaling pathway), are selectively inactivated throughout the Müllerian tract. They showed that a

high-grade serous ovarian cancer could arise from the fallopian tube. This mouse ovarian cancer demonstrated molecular similarities with human serous ovarian cancers. Moreover, removal of the fallopian tube prevented cancer initiation, whereas bilateral oophorectomy had no effect. In molecularly engineered mouse models, inactivation of *BRCA*, *TP53*, and *PTEN* leads to the development of STICs and ovarian HGSC [32]. In the study of Perets et al. they demonstrated that high-grade serous tumors can originate in fallopian tubal secretory epithelial cells and also establishes STIC as the precursor lesion of high-grade serous ovarian and peritoneal carcinomas in animal models targeting the *BRCA*, *TP53*, and *PTEN* genes [33]. In this recent study, Yamamoto et al. refer about *in vitro* and *in vivo* correlates of physiological and neoplastic human fallopian tube stem cells. They cloned stem cells from human fallopian tube and demonstrated that transformed fallopian tube stem cells can develop into aggressive HGSC in mouse xenograft models in a short time. The xenografted tumor shared all the hallmark features with HGSC, further supporting the fallopian tube as the site of origin of serous cancer [34]. There was a recent study published on the effect of lovastatin in mouse models. The first model spontaneously developed STICs. The second model was a xenograft tumor model in which human ovarian cancer cells were inoculated into immunocompromised mice. Mice in both models were treated with lovastatin, and effects on tumor growth were monitored. Lovastatin significantly reduced the development of STICs in first model and inhibited ovarian tumor growth in the mouse xenograft model [35]. These references present another support for tubal hypothesis of HGSC.

4. Incidence of STIC

4.1. STIC in *BRCA* mutation carriers

The lifetime risk of pelvic HGSC in the *BRCA1* gene mutation carriers is up to 40–60%; it is lower in the *BRCA2* gene mutation carriers, reaching 10–30% [36]. Many of these women undergo risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) to reduce the risk of ovarian carcinoma and breast carcinoma. Based on extensive examinations of fallopian tubes and studies by Cass et al., the origin of these early carcinomas is almost exclusively in the distal fallopian tube [37]. According to a study published by Li et al., occult and/or serous intraepithelial carcinoma of the fallopian tube was found in 10–15% of *BRCA*-positive women after RRSO [11]. The incidence of isolated STIC in the published studies varies from 0.6% to 7% in *BRCA*-positive patients. In another study, the incidence of STIC is 2–7% of samples of *BRCA* mutation carriers (or in high-risk women) after prophylactic salpingo-oophorectomy. Further, it occurs in up to 80% in *BRCA*-positive patients with a proven high-grade serous ovarian carcinoma and in 46% of patients with sporadic ovarian carcinoma [38,39]. The STIC incidence in the population of women without the *BRCA* mutation is not known.

4.2. STIC in the general population of women with ovarian carcinomas

Kindelberger et al. described a group of women with ovarian carcinoma, where almost none was a carrier of the *BRCA*

germline mutations and STIC was detected in 35–50% of cases simultaneously with pelvic serous carcinoma [40]. Carlson et al. identified STIC in 9 of 19 (47%) of primary peritoneal serous carcinomas and Horn et al. in 35% of cases [16,41]. More than 90% of serous carcinomas have a mutation of the p53 gene and it was present in all the analyzed STICs [22,42]. In all cases, where a STIC lesion was identified simultaneously with an invasive carcinoma, the same p53 mutations were found [22]. Another study published by Kuhn et al. in 2016 provide a step further to support the view that both HGSC and STIC are clonally related, as identical *TP53* mutations occur in both STICs and concurrent HGSCs in the majority of cases [29]. This is strong evidence of a causal link between them.

4.3. STIC associated with other invasive malignancies at primary surgery

There is a recent study published on targeted next-generation sequencing (NGS) on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue from 4 women, 2 with HGSC and 2 with uterine endometrioid carcinoma, who were diagnosed as having synchronous STICs. NGS confirmed the presence of a STIC clonally unrelated to one case of uterine endometrioid carcinoma and NGS of the other tubal lesion diagnosed as a STIC unexpectedly supported the lesion as a micrometastasis from the associated uterine endometrioid cancer. This provides evidence that some STICs are actually metastases rather than HGSC precursors [43]. Chay et al. accidentally detected STIC in three patients with other than primary pelvic HGSC. One patient had a primary endometrioid carcinoma of the uterine body, stage T1a (TNM 2009), and was adjuvantly treated for simultaneous serous intraepithelial fallopian tube carcinoma with carboplatin as monotherapy. A second patient died due to a simultaneously occurring transitional cell carcinoma. The third patient had a colon adenocarcinoma and underwent hemicolectomy. No details of further follow-up were available [44].

5. Methods of detection of STIC and early pelvic HGSC

So far, there is no functional screening for ovarian carcinoma. The aim is to find a test or a combination of methods able to detect the disease at an early stage when there is a high chance of a cure and mortality reduction. The current modalities, gynecological examination, transvaginal ultrasound, and serum CA125 and HE4 biomarkers have not yielded the expected results. There is no evidence so far, any of biomarkers could detect the STIC or early HGSC with reasonable sensitivity and specificity.

5.1. Future prospects in imaging methods – detection of STIC and early pelvic HGSC

In terms of early detection, it is important to note that current imaging technologies (sonography, CT, and MRI scans) are not able to distinguish precursor lesions inside the fallopian tube or ovary. The newest and still experimental methods for diagnosing of precancerous lesions and early fallopian tube

carcinomas include microlaparoscopy and autofluorescence imaging.

5.1.1. Confocal and flexible microlaparoscopy

It provides live images of fallopian tube lumen. It is capable of distinguishing macroscopically pathological changes of the fallopian tube from the physiological ones and provides a guide for biopsies. Images obtained by these probes in real time during surgery have shown a clear distinction between normal and abnormal regions within the ovarian surface epithelium [45]. Studies using a flexible microlaparoscope have demonstrated the ability to provide high-resolution images of early-stage carcinoma inside the fallopian tube in the intraoperative setting [46]. Unfortunately, image quality produced by the microlaparoscope is diminished when compared to traditional laparoscopes due to a smaller scope size, focal distance, and a reduced light output. Procedural complications may also arise from a lack of tight correlation between the movement of the instrument handle and instrument movement in the surgical field due to its increased flexibility [47]. Nevertheless, the device can successfully image organs *in vivo* without major complications and needs to be carefully evaluated in future clinical trials. There is a completed study on optical biopsy and fallopian tube (falloptic study). The optical biopsy has been developed and validated in the detection of early precancerous lesions (Berrett's esophagus or carcinoma *in situ* of the bladder). The first objective of this study was to prospectively assess the efficacy of optical biopsy in the study of fallopian tubes during laparoscopy with the correlation between the histopathological and immunohistochemical analysis and endomicroscopy image interpretation. The second objective was to describe the optical biopsy pictures in order to state a classification. The final results of this study are not published yet [48].

5.1.2. Autofluorescence imaging

A great emphasis is placed on the development of secure imaging agents that allow for visualization of early or recurrent tumors. Current research in ovarian carcinoma investigates the use of folate receptor (FR-A) and the HER-2 targeting antibody for specific fluorescent imaging of early or recurrent tumors. FR-A and HER2 are overexpressed in the majority of epithelial ovarian carcinomas, especially in HGSCs with a high risk of recurrence. Gene expression profiling was instrumental in identifying proteases relevant to tumors, which further enabled the development of protease-specific near-infrared fluorescence (NIRF) probes. They can provide not only a higher resolution for molecular-guided detection of early tumors but also the ability to distinguish between inflammation and carcinoma [49]. Similarly, an $\alpha(v)\beta_3$ integrin-targeted NIRF probe was used successfully in ovarian xenograft models to optimize debulking surgery [50]. High sensitivity (95%), specificity (88%), and diagnostic accuracy (96.5%) of this imaging system suggest that the NIRF-targeted platform is well suited for clinical translation and may be able to provide highly accurate images of small tumor lesions that are otherwise difficult to detect [50]. McAlpine et al. in 2011 published a study on autofluorescence in identifying STIC and occult carcinomas in *ex vivo* samples of human

fallopian tube epithelium. In the cohort of 47 cases, sensitivity (73%), specificity (83%), positive (57%) and negative predictive value (91%) were calculated. Authors concluded that abnormal fallopian tube lesions can be detected using *ex vivo* optical image technologies and other studies are needed for developing *in vivo* screening via falloposcopy [49].

5.2. Oncologic cytology of the uterine cavity and fallopian tube – detection of STIC and early pelvic HGSC

Lavage cytology of the uterine cavity and the proximal part of the fallopian tube or brush cytology of the distal part of the fallopian tube may be a promising method for early detection of STIC or pelvic HGSC in the population of *BRCA*-positive women or women at high risk [51]. Otsuka et al. reported that tumor cells exfoliating from the STIC lesion may be detected using careful endometrial cytology [52]. The occurrence of false positives is low. The pilot study detected malignant cells in the uterine cavity in five patients who had a physiological finding according to imaging methods; three of these patients had no clinical symptoms. They were later diagnosed with early HGSC [52]. One occult primary high-grade fallopian tube carcinoma has been described based on cytological examination of pelvis lavage [53].

5.2.1. Washing cytology of the uterine cavity and the proximal portion of the fallopian tube

Currently, there are three clinical studies focusing on early detection of carcinoma of the fallopian tube and ovaries based on the analysis of suspicious or malignant cells sampled via the lavage of the uterine cavity.

In LUDOC (lavage of the uterine cavity for the diagnosis of ovarian and tubal carcinoma and their premalignant changes) study, the lavage of the uterine cavity is investigated to determine whether cells from early ovarian carcinoma (EOC) or genetic material from those cells can be detected in the lavage fluid [54]. There is a second study – LUDOC II. This project will prove the concept that exfoliated cells from pathological changes of the ovarian surface and fallopian tube lining will be present in a lavage from the uterine cavity [55]. Liquid-based cervical cytology allows not only cytological evaluation but also collection of DNA. In the LUDOC II project, the investigators will study the specificity and sensitivity of the lavage of the uterine cavity and proximal tubes as a test to differentiate between malignant and benign ovarian tumors. The investigators aim to detect cells from EOC or genetic material from those cells in the lavage [55]. The third study currently recruiting the patients is Lavage of the Uterine Cavity for the Diagnosis of Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma (LUSTIC) [56]. The aim of the study is to answer the scientific question of whether exfoliated cells from STICs get transported into the uterine cavity via the fallopian tube, and whether it is possible to detect those cells in the lavage fluid from the uterine cavity and proximal fallopian tubes. To address this question, the investigators will study 20 lavage samples and their 20 corresponding STIC-positive tissue samples in women who opt for RRSO because of increased risk of pelvic HGSC (mostly carrying a *BRCA* mutation), without a history of tubal occlusion for sterilization. Women who opt to have the fallopian tubes

removed but the ovaries preserved are eligible for the study too, as are women who opt for RRSO plus hysterectomy [56].

5.2.2. Brush cytology of the fallopian tube

Based on the current hypothesis of HGSC formation, fallopian tubes can be considered the primary target for the development of a screening test for ovarian carcinoma. To our knowledge, there are only two studies dealing with the issue of *in vivo* endoscopic brush cytology of the fallopian tubes [57,58]. The first study aimed to detect STICs. In this article, a proof-of-concept study is described, focusing on the feasibility of obtaining fallopian tube epithelial cells via a minimally invasive approach in high-risk women with the implication of detecting precursor lesions of ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma in the future. They hypothesized that cytological sampling of the fallopian tube could be performed to identify these precursor lesions, analogous to the Pap smear. The same group of authors came with a second trial dealing with the description of fallopian tube cytomorphology. They described the cytomorphological features of 15 brush cytology specimens obtained directly from the fallopian tube during a prospective study of a new fallopian tube brush sampling technique for possible future use in screening for pelvic HGSC. We do not know of any other study that would address the cytological changes in the fallopian tube for the detection of STIC, p53 signatures, SCOUT lesions, or STIL. This study prospectively collected and evaluated the samples of cells from the fallopian tubes and described the spectrum of benign changes at the cytological level [58].

6. STIC – clinical significance of the finding

In the literature, there are few publications on the clinical implications of isolated serous intraepithelial fallopian tube carcinoma after RRSO in *BRCA* mutation carriers and women at high risk. Also, there is little data about the clinical significance of STIC in women after BSO from benign indications. The aim of the study of Patrono et al. was to review the published literature on isolated STIC, to determine outcomes of these patients [59]. The study reported a total of 78 patients with isolated STIC. Of these, 67 were carriers of *BRCA* mutations or women with high-risk personal or family history, and in 11 patients, an incidental STIC was detected after surgery for non-carcinomatous indications. The follow-up time ranged from 2 to 150 months. Three (4.5%) patients with *BRCA* mutations were diagnosed with primary peritoneal carcinoma (PPC) during the follow-up at 43, 48, and 72 months after RRSO. The authors conclude that the rate of PPC in patients with *BRCA* mutations and isolated STIC is 4.5%. The first woman was a 49-year-old *BRCA1* carrier at the time of RRSO. Cytology from the abdominal cavity was negative and the patient did not receive any additional treatment after the initial surgery [60]. The second patient was a 44-year-old woman who underwent an RRSO (*BRCA1* mutation carrier) and had a personal history of breast carcinoma at age 34 and a relapse of the same carcinoma at age 41. At age 50, 6 years after her prophylactic surgery, she presented with a pelvic mass and ascites and was diagnosed with stage IIIC PPC. After the PPC diagnosis, the slides of her RRSO were rereviewed and an STIC was diagnosed [61]. The third patient was a 46-year-old woman

who was a *BRCA1* mutation carrier at the time of her RRSO that contained an isolated STIC. She did not receive additional treatment after this diagnosis. Four years later, the patient presented with an elevated serum CA125 and ascites [62]. The study presents a comprehensive analysis of the published clinical results of the treatment in patients with isolated STIC. It tries to collect and reanalyze the data that previously published on STIC. The quality of the analyzed clinical data is affected by their incompleteness, and inconsistent information about the treatment, which in itself is not standardized. No complete information about the follow-up of patients and information about the extent of the staging procedure (which in itself is not precisely defined) are available. There is a great variability in the information on systemic adjuvant therapy, and the *BRCA* condition of patients with STIC. The authors concluded that the rate of PPC in patients with *BRCA* mutations and isolated STIC is 4.5 % and the role of adjuvant therapy remains elusive and routine surveillance with tumor markers and imaging is not warranted.

The study of Wethington et al. evaluates the clinical outcome of patients with isolated STIC. The study provides retrospective data on 593 *BRCA* mutation carriers or women with high risk who underwent RRSO in 2006–2011 [12]. All patients had peritoneal washings collected. All surgical specimens were assessed using the sectioning and extensively examining the fimbria protocol, with immunohistochemistry when indicated. P53 signature lesions and SCOUTs were excluded. Isolated STIC was diagnosed in 12 patients (2%). Five patients (42%) were *BRCA1* positive, five patients (42%) were *BRCA2* positive, and two patients (17%) had a high-risk family history. Preoperatively, all patients with STIC had normal CA125 levels and/or pelvic imaging results. Wethington et al. performed a review of the literature and found 49 patients with the STIC including their own cohort of women. In total, 47 patients (96%) had washings obtained, and 26 patients (53%) underwent hysterectomy. Twenty-two patients (45%) underwent omental biopsy or omentectomy, with no invasive disease identified in the omental specimen. For the 34 women whose information regarding lymph node sampling was available, 8 women (24%) had lymph nodes removed and none were positive. Complete information on the extent of surgical staging was available for 27 patients. Seven reported cases (15%) had positive washings, with the remainder of the surgical pathology without the evidence of metastatic disease. Among these patients, 2 patients received chemotherapy and 4 patients did not. Treatment recommendations for patients with STIC, positive washings, and no other evidence of invasive malignancy at the time of RRSO are important. The authors concluded that among the cases of isolated STIC after RRSO reported in the literature, the yield of surgical staging is low, and short-term clinical outcomes are favorable [12]. Peritoneal washings are the most common site of disease spread. Individualized management is warranted until additional data become available.

A recent study from Chay et al. published in 2016 reported the follow-up findings of a series of incidental fallopian tube high-grade serous carcinomas and STICs identified in women at low risk of hereditary breast and ovarian carcinoma, undergoing surgery for other indications [44]. Patients with known *BRCA1* or *BRCA2* mutations, or a family history of ovarian or breast carcinoma before the diagnosis of STIC or HGSC were excluded. A retrospective chart review was conducted to

obtain clinical data. Eighteen cases of incidental STIC and HGSC were identified from 2008, with the median follow-up of 25 months. In total, 12 of 18 patients had a diagnosis of STIC with no associated invasive HGSC and 6 had STIC associated with other invasive malignancies. Completion of staging surgery was performed in 7 of the 18 patients, including 5 of 12 in which STIC was only identified on primary surgery; 3 cases were upstaged from STIC only to HGSC based on the staging surgery. Recurrence of HGSC occurred in 2 of the 18 patients. They concluded that the completion of staging surgery for incidental STICs in non-*BRCA* patients may be considered [44]. These patients should be offered hereditary testing.

In the study reported by Morrison et al., they analyzed the clinical and pathological features of 22 cases, including 15 pure STICs and 7 STICs associated with microscopic invasive high-grade serous carcinomas, identified incidentally in fallopian tubes removed for non-prophylactic indications [10]. No patients were known to carry *BRCA1* or *BRCA2* mutations. Of the 12 pure STICs for which the location in the fallopian tube could be established, 9 were in the fimbriated portion, 1 was at the junction of the fimbria and infundibulum, and 2 were in the non-fimbriated tube. The preferential finding of STIC, in the fallopian tubes rather than the ovaries as an incidental (clinically occult) microscopic lesion in the absence of widespread pelvic carcinoma provides further evidence that STIC might be the earliest form of pelvic high-grade serous carcinoma and that the fallopian tube is probably the site of origin. This study demonstrated the potential for complete examination of the fallopian tubes and ovaries to identify STICs and early invasive serous carcinomas that might be more amenable to the earliest intervention and potential cure [10].

A very unusual and interesting case report was presented by Chay et al. They reported a young woman with a prior diagnosis of bilateral breast carcinomas [63]. She was a *BRCA1* gene mutation carrier and an atypical, proliferative lesion was found in the fimbrial end of a fallopian tube at the time of bilateral salpingectomy. This tubal intraepithelial lesion did not meet the criteria for STIC as it lacked high-grade atypia and had a low Ki67 (less than 10%). It did, however, show strong diffuse p53 immunostaining indicative of a *TP53* missense mutation. This was followed by the development of advanced stage low-grade serous carcinoma 18 months later. This carcinoma, very atypically for a low-grade serous carcinoma, showed strong diffuse p53 immunoreactivity. This case demonstrates the potential for occasional low-grade serous carcinomas, and 'low-grade STIC' lesions, to arise in the setting of germline *BRCA* mutation. The presence of abnormal p53 expression may be helpful, diagnostically, in such cases. This case demonstrates that the conventional morphological definitions of STIC and high-grade serous carcinoma do not capture all lesions associated with the molecular phenotype of serous neoplasia in patients with hereditary breast and ovarian carcinomas [63].

7. Expert commentary

Ovarian cancer is a heterogeneous group of neoplastic diseases. According to the latest revisited, revised, and expanded dualistic model of ovarian carcinogenesis, STIC is thought to be potential precursor of HGSC, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma,

and PPC and is not responsible for other ovarian type I and II carcinomas.

The recent paradigm shift in understanding the histogenesis and pathogenesis of extrauterine pelvic serous carcinomas has many potential clinical implications for screening, prevention, diagnosis, and management [8]. The latest version FIGO classification 2014 of ovarian carcinoma is based on the concept of pelvic HGSC, with unification of the staging system that guides appropriate management [64]. Early detection of extrauterine pelvic serous carcinomas is the key factor for improvement of overall patient survival and quality of life; however, to our knowledge, no currently available serum biomarkers or imaging methods and tests exist that have sufficient sensitivity and specificity, even in a high-risk population.

Currently, the only tool for primary prevention in women at risk of hereditary gynecological malignancy is surgical removal of ovaries and tubes. Given the common pathways of carcinogenesis (common cancer stem cell) in the fallopian tube, ovary, and peritoneum, prophylactic salpingo-oophorectomy does not completely eliminate the risk of carcinoma development, leaving the residual risk of PPC. Prophylactic salpingo-oophorectomy in *BRCA1/2* carriers reduces the risk of both ovarian (about 96%) and breast carcinoma (53% in carriers of *BRCA1* gene mutations, about 72% in *BRCA2* gene mutation carriers) [63, 64]. It is recommended to perform the surgery between the age of 35 and 40 years, or after the completion of the reproduction plan. The argument in the *BRCA1* gene mutation carriers is clearly the steep increase in the risk of tumor development precisely at this age. For *BRCA2* gene mutation carriers, the risk begins to rise about 10 years later, between the 45th and 50th year of life. However, up to 34% of these women suffer from breast carcinoma before the age of 50 years. Therefore, also *BRCA2* carriers can significantly benefit from prophylactic surgery performed between the 35th and 40th year of life to reduce the risk of breast carcinoma, as evidenced by the analysis of overall mortality [36,65]. Recently, there is a discussion about two steps prophylactic surgery (bilateral salpingectomy alone between 35th and 40th year of life followed by bilateral oophorectomy at the menopausal age in *BRCA* carriers). Bilateral salpingectomy alone would avoid the morbidity–mortality connected with induced menopause when oophorectomy is associated: cardiovascular, osteoporosis, and neurological risks along with deterioration in the quality of life [51]. However, the idea looks very nice, there are no data supporting the same effect of sole salpingectomy on risk of HGSC development compared to salpingo-oophorectomy. Moreover, in *BRCA1* mutation carriers specifically, invasive tumor on ovary without concurrent tubal lesion is also reported [31,39,66]. Another very important disadvantage of two step's surgical approach is its no positive influence on reduction of breast cancer in *BRCA1/2* carriers in comparison to standard bilateral prophylactic salpingo-oophorectomy. Therefore, BSO still remains a gold standard in population at genetic risk.

For further reduction of ovarian carcinoma incidence in the population, two additional strategies may be considered. There has to be improved identification and genetic testing of women who are at inherited high risk (many women with ovarian carcinoma and triple-negative breast carcinoma are not referred for genetic counseling). As for the surgical methods reducing the risk of ovarian carcinoma, tubal ligation must

be mentioned. Meta-analysis of 13 strictly selected studies showed a reduced risk of epithelial OC by 34%. The protective effect of tubal ligation was confirmed even in a subgroup of women 10–14 years after the procedure. The risk reduction was confirmed for the endometrioid for endometriosis associated ovarian cancers (RR = 0.40) and serous (RR = 0.73) cancers, respectively, but not for mucinous [67].

There was the first population-based study published in 2015, which analyzed data on women with previous surgery on benign indication (sterilization, salpingectomy, hysterectomy, and BSO and hysterectomy, compared with the unexposed population. They described an association between removal of both fallopian tubes and decreased risk of ovarian cancer. There was a statistically significantly lower risk for ovarian cancer among women with previous salpingectomy (HR = 0.65) when compared with the unexposed population. In addition, statistically significant risk reductions were observed among women with previous hysterectomy (HR = 0.79), sterilization (HR = 0.72), and hysterectomy with BSO (HR = 0.06) [66]. Salpingectomy might be an alternative strategy to other sterilization techniques and opportunistically at the time of hysterectomy or other pelvic surgery to potentially reduce the incidence as well as death rates from ovarian carcinoma in the general population [68]. The opponents of prophylactic removal of the fallopian tubes warn of an increased rate of intraoperative and postoperative complications, increased overall morbidity of the extended surgery and the risk of premature ovarian failure based on compromise to the ovaries' vascular support [69]. None of these claims was proved so far. A series of examinations with various end points such as Doppler-sonographic measurements and hormonal profile changes (follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol, anti-Mullerian hormone (AMH)) has failed to show any evidence of negative influence of the ovarian reserve after salpingectomy is performed during hysterectomy [70–73]. The perioperative morbidity of performing a salpingectomy at the time of hysterectomy is not significantly increased compared to hysterectomy alone [74].

STIC occurs with equal frequency in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. 15% of cases are accompanied with positive peritoneal lavage finding without other additional evidence of the presence of invasive carcinoma in women after RRSO. The positive pelvic lavage indicates the presence of circulating potentially malignant cells in the abdominal cavity, prompting some centers to add adjuvant chemotherapy. The literature provides no clear recommendation for the standard extend of surgery in STIC. There are no standardized guidelines for the adjuvant postoperative treatment and follow-up of patients with an isolated STIC. When STIC is found without an invasive component in the fallopian tube but high-grade serous carcinoma is identified in the ovary (whether a dominant mass, limited surface or cortical tumor, or a microscopic focus), peritoneum, omentum, or any other pelvic sites, it is also reasonable to interpret the STIC as the primary lesion and classify the tumor as tubal in origin, as has been recently proposed [75]. Patients found to have an incidental STIC lesion should be referred for screening for a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. This is particularly important as *BRCA* carriers have the option of further prophylactic surgery (e.g. mastectomy), and

for testing of family members. International collaboration will be necessary to document the natural history of STICs.

Based on current knowledge, we suggest that careful exploration of the whole abdominal cavity and lavage is needed to detect any site of invasive disease, completion of staging surgery should be recommended in patients with incomplete evaluation of the abdomen or in suspicion of extratubal or invasive lesion and can be considered in informed individuals, weighting the risks of a second surgical procedure. Simple questions, such as the optimal extent of surgical staging and the rate of *BRCA* germline mutations in incidentally identified STIC lesions, need to be answered. Likewise, the ability of adjuvant chemotherapy to reduce the risk of progression to invasive carcinoma needs to be understood. It is unlikely that a clinical trial to examine such questions could be conducted due to the rare nature of STICs (without invasive disease) in both *BRCA* mutation carriers and noncarriers. There is the Pelvic-Ovarian carcinoma INTerception (POINT) Project. It is a registry set up to address this critical gap in knowledge and to add to our understanding of the behavior and outcomes of all tubal abnormalities (STIC and tubal atypias which fall short of STIC). This can help address the pressing need for more robust guidelines and greatly aid in the optimal management of these patients [42].

In the absence of an invasive disease, and especially in case of completely negative surgical staging, the follow-up of patients with a history of isolated STIC remains a reasonable choice. We agree with Powell et al. that although there is no effective screening system able to detect pelvic HGSC earlier than at the time of the diffuse spread of the disease, patients with an identified STIC lesion fall into the risk category that requires continued monitoring. A rational scheme should include check-ups at the intervals of 6 months, consisting of gynecological examinations, CA 125 and/or HE4 sampling, and pelvic ultrasound examination by an expert sonographer, CT may be considered as per institutional guidelines for ovarian cancer patients' follow-up.

8. Five-year view

As for the future, it is important to either better identify individual at risk using new wide-genome or epigenome-based technique and to identify the appropriate tool for ovarian screening in high-risk individual based on detection of precursor lesions and early HGSCs. The serum screening tests based only on tumor markers are not sufficient. The combination of tumor markers and imaging methods has not been shown to be sufficient in wide HGSC screening. New approaches based on wide-genome or epigenome sequencing are very promising, even still in research studies. The novel imaging techniques based on detection of FR-A and HER-2 using targeted antibodies labeled with a fluorescent reagent are promising. FR-A and HER2 receptors are overexpressed in the majority of epithelial ovarian carcinomas, especially in HGSCs with a high risk of recurrence. Another trend in the imaging of early tumors is their detection by protease-specific NIRF probes. They can provide not only a higher resolution for molecular-guided detection of early tumors but also the ability to distinguish between

inflammation and cancer [50]. Within 5 years, the results of studies dealing with the washing cytology of the uterine cavity and the proximal part of the fallopian tubes or brush cytology of fallopian tubes should be available and answer the question of whether these techniques are the right ones for the screening of STIC or early HGSC. Simple questions, such as the optimal extent of surgical staging and the rate of *BRCA* germline mutations in incidentally identified STIC lesions, need to be answered. Likewise, the ability of adjuvant chemotherapy to reduce the risk of progression to invasive carcinoma needs to be understood. It is unlikely that a clinical trial to examine such questions could be conducted due to the rare nature of STICs (without invasive disease) in both *BRCA* mutation carriers and noncarriers. Only international cooperation and a database like the Pelvic-Ovarian carcinoma INTerception (POINT) represent a promising path for the future able to address this critical gap in knowledge and add to our understanding of the behavior and outcomes of all tubal abnormalities (STIC and tubal atypias which fall short of STIC). These projects and further clinical trials can help address the pressing need for more robust guidelines and greatly aid in the optimal management of these patients [44].

Key issues

- The research on carcinogenesis of ovarian carcinoma revealed a number of morphological and submorphological changes that support the theory of HGSC development in the fallopian tube; however, their clinical significance is not clear
- STIC is a pathomorphologically and immunohistochemically detectable lesion
- Apart from STIC, other lesions (detectable only by immunohistochemistry) in particular need to be taken into consideration: p53 signature, secretory cell outgrowth (SCOUT) and intraepithelial lesion (STIL)
- Incidence of isolated STIC is 0.6–7% of samples after RRSO in *BRCA* mutations carriers or women at high risk of carcinoma development. STIC can be detected in 80% of *BRCA*-positive patients with proven HGSC and in 46% of patients with sporadic ovarian carcinoma
- The STIC incidence in the population of women without the *BRCA* mutation is not known
- The novel autofluorescent imaging techniques are promising in detection of STIC and early HGSC
- Washing cytology of the uterine cavity and the proximal part of the fallopian tube and brush cytology are being studied as possible examination methods in the detection of STIC and early HGSC in *BRCA* mutation carriers, and women at high risk of HGSC
- Patients found to have an incidental STIC lesion should be referred for screening for a *BRCA1* or *BRCA2* mutation
- In the absence of an invasive disease, and in the case of completely surgical evaluation, follow-up of patients with a history of isolated STIC remains a reasonable choice
- A rational follow-up scheme should include check-ups every 6 months consisting of gynecological examinations, CA 125 and/or HE4 sampling and pelvic ultrasound examination by an expert sonographer

Funding

This work was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic projects No. AZV 15-27695A, CZ-DRO VFN 64165 and CZ-DRO FNBr 65269705, and by Charles University projects UNCE 204024 and PRVOUK P27/LF1/1. Partly, this project discusses topics of and has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No. 634570.

Declaration of interest

The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript. This includes employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, or royalties.

References

Papers of special note have been highlighted as either of interest (*) or of considerable interest (***) to readers.

- Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA*. 2012;307(4):382–390.
- Bannatyne P, Russell P. Early adenocarcinoma of the fallopian tubes. A case for multifocal tumorigenesis. *Diagn Gynecol Obstet*. 1981;3(1):49–60.
- Fathalla MF. Incessant ovulation—a factor in ovarian neoplasia? *Lancet*. 1971;298(7716):163.
- Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst*. 1983;71(4):717–721.
- Finch A, Shaw P, Rosen B, et al. Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol*. 2006;100(1):58–64.
- Kuhn E, Wang T-L, Doberstein K, et al. CCNE1 amplification and centrosome number abnormality in serous tubal intraepithelial carcinoma: further evidence supporting its role as a precursor of ovarian high-grade serous carcinoma. *Mod Pathol*. 2016 Oct;29(10):1254–1261.
- The newly published study serves as another core support for the proposed tubal origin on HGSC. The more prevalent centrosome amplification in high-grade serous carcinoma than in serous tubal intraepithelial carcinoma supports the view that serous tubal intraepithelial carcinoma precedes the development of many high-grade serous carcinomas.**
- Ning G, Bijron JG, Yamamoto Y, et al. The PAX2-null immunophenotype defines multiple lineages with common expression signatures in benign and neoplastic oviductal epithelium. *J Pathol*. 2014;234(4):478–487.
- Kurman RJ, Shih I-M. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: revisited, revised, and expanded. *Am J Pathol*. 2016;186(4):733–747.
- Since the first paper of a dualistic model of epithelial ovarian carcinogenesis was published, there were many molecular and histopathological studies realized which provided important insights into the origin and molecular pathogenesis of this disease. This has required that the original model be revised and expanded to incorporate these findings. The recently published paper on revisited, revised, and expanded dualistic model highlights these differences between type I and type II tumors.**
- Crum CP, Drapkin R, Miron A, et al. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19(1):3–9.
- Morrison JC, Blanco LZ, Vang R, et al. Incidental serous tubal intraepithelial carcinoma and early invasive serous carcinoma in the nonprophylactic setting: analysis of a case series. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(4):442–453.
- Li H-X, Lu Z-H, 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.
- Wethington SL, Park KJ, Soslow RA, et al. Clinical outcome of isolated serous tubal intraepithelial carcinomas (STIC). *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(9):1603–1611.
- This study evaluates the clinical outcome of 12 patients with isolated STIC, who underwent RRSO.**
- Mehrad M, Ning G, Chen EY, et al. A pathologist's road map to benign, precancerous, and malignant intraepithelial proliferations in the fallopian tube. *Adv Anat Pathol*. 2010;17(5):293–302.
- Rabban JT, Krasik E, Chen L-M, 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.
- Carcangiu ML, Peissel B, Pasini B, et al. Incidental carcinomas in prophylactic specimens in BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation carriers, with emphasis on fallopian tube lesions: report of 6 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(10):1222–1230.
- Carlson JW, Miron A, Jarboe EA, et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4160–4165.
- Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3985–3990.
- Lee S, Nelson G, Duan Q, et al. Precursor lesions and prognostic factors in primary peritoneal serous carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2013;32(6):547–555.
- Bijron JG, Seldenrijk CA, Zweemer RP, et al. Fallopian tube intraluminal tumor spread from noninvasive precursor lesions: a novel metastatic route in early pelvic carcinogenesis. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(8):1123–1130.
- Paik DY, Janzen DM, Schafenacker AM, et al. Stem-like epithelial cells are concentrated in the distal end of the fallopian tube: a site for injury and serous cancer initiation. *Stem Cells*. 2012;30(11):2487–2497.
- Maeda D, Ota S, Takazawa Y, et al. Mucosal carcinoma of the fallopian tube coexists with ovarian cancer of serous subtype only: a study of Japanese cases. *Virchows Arch*. 2010;457(5):597–608.
- Lee Y, Miron A, Drapkin R, et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *J Pathol*. 2007;211(1):26–35.
- Chen EY, Mehra K, Mehrad M, et al. Secretory cell outgrowth, PAX2 and serous carcinogenesis in the Fallopian tube. *J Pathol*. 2010;222(1):110–116.
- Comer MT, Leese HJ, Southgate J. Induction of a differentiated ciliated cell phenotype in primary cultures of Fallopian tube epithelium. *Hum Reprod*. 1998;13(11):3114–3120.
- Leunen K, Legius E, Moerman P, et al. Prophylactic salpingo-oophorectomy in 51 women with familial breast-ovarian cancer: importance of fallopian tube dysplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(1):183–188.
- Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol*. 2001;195(4):451–456.
- Kuhn E, Kurman RJ, Soslow RA, et al. The diagnostic and biological implications of laminin expression in serous tubal intraepithelial carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(12):1826–1834.
- Vang R, Visvanathan K, Gross A, et al. Validation of an algorithm for the diagnosis of serous tubal intraepithelial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2012;31(3):243–253.
- Kuhn E, Kurman RJ, Vang R, et al. TP53 mutations in serous tubal intraepithelial carcinoma and concurrent pelvic high-grade serous carcinoma—evidence supporting the clonal relationship of the two lesions. *J Pathol*. 2012;226(3):421–426.
- Somatic mutation of TP53 is the most common molecular genetic change of ovarian HGSC, occurring in more than 95%**

- of cases. The study nicely presents and supports the clonal relationship of STIC and pelvic HGSC and demonstrates the utility of p53.**
30. Kuhn E, Meeker A, Wang T-L, et al. Shortened telomeres in serous tubal intraepithelial carcinoma: an early event in ovarian high-grade serous carcinogenesis. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(6):829–836.
 31. Chene G, Rahimi K, Mes-Masson A-M, et al. Surgical implications of the potential new tubal pathway for ovarian carcinogenesis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013;20(2):153–159.
 - **In this review, we describe the new tubal carcinogenic sequence, the advantages and disadvantages of exclusive use of salpingectomy in the general population, and in cases of hereditary predisposition to ovarian cancer such as for carriers of BRCA mutation.**
 32. Kim J, Coffey DM, Creighton CJ, et al. High-grade serous ovarian cancer arises from fallopian tube in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(10):3921–3926.
 33. Perets R, Wyant GA, Muto KW, et al. Transformation of the fallopian tube secretory epithelium leads to high-grade serous ovarian cancer in Brca;Tp53;Pten models. *Cancer Cell.* 2013;24(6):751–765.
 34. Yamamoto Y, Ning G, Howitt BE, et al. In vitro and in vivo correlates of physiological and neoplastic human Fallopian tube stem cells. *J Pathol.* 2016;238(4):519–530.
 35. Kobayashi Y, Kashima H, Wu R-C, et al. Mevalonate pathway antagonist suppresses formation of serous tubal intraepithelial carcinoma and ovarian carcinoma in mouse models. *Clin Cancer Res.* 2015;21(20):4652–4662.
 36. King MC, Marks JH, Mandell JB; New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science.* 2003 24;302(5645):643–646.
 37. Cass I, Holschneider C, Datta N, et al. BRCA-mutation-associated fallopian tube carcinoma: a distinct clinical phenotype? *Obstet Gynecol.* 2005;106(6):1327–1334.
 38. Lamb JD, Garcia RL, Goff BA, et al. Predictors of occult neoplasia in women undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(6):1702–1709.
 39. 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.
 40. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(2):161–169.
 41. Roh MH, Kindelberger D, Crum CP. Serous tubal intraepithelial carcinoma and the dominant ovarian mass: clues to serous tumor origin? *Am J Surg Pathol.* 2009;33(3):376–383.
 42. Roh MH, Yassin Y, Miron A, et al. High-grade fimbrial-ovarian carcinomas are unified by altered p53, PTEN and PAX2 expression. *Mod Pathol.* 2010;23(10):1316–1324.
 43. McDaniel AS, Stall JN, Hovelson DH, et al. Next-Generation Sequencing of Tubal Intraepithelial Carcinomas. *JAMA Oncol.* 2015;1(8):1128–1132.
 44. Chay WY, McCluggage WG, Lee C-H, et al. Outcomes of incidental fallopian tube high-grade serous carcinoma and serous tubal intraepithelial carcinoma in women at low risk of hereditary breast and ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(3):431–436.
 - **The report is on the follow-up findings of a series of incidental fallopian tube high-grade serous carcinomas (HGSCs) and STICs identified in women at low risk for hereditary breast and ovarian cancer (HBOC), undergoing surgery for other indications.**
 45. Tanbakuchi AA, Udovich JA, Rouse AR, et al. In vivo imaging of ovarian tissue using a novel confocal microlaparoscope. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(1):90.e1-9.
 46. Wu T-Y, Schafer R, Rouse AR, et al. Confocal microlaparoscope for imaging the fallopian tube [Internet]. 2012. [cited 2016 Jul 1]. 821700–821700–6. Available from <http://dx.doi.org/10.1117/12.906430>
 47. Demco L. Complications of microlaparoscopy and awake laparoscopy. *Journal of Society of Laparoendoscopic Surgeons.* 2003;7(2):141–145.
 48. Optical biopsy and fallopian tube. Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02365779>
 49. McAlpine JN, El Hallani S, Lam SF, et al. Autofluorescence imaging can identify preinvasive or clinically occult lesions in fallopian tube epithelium: a promising step towards screening and early detection. *Gynecol Oncol.* 2011;120(3):385–392.
 50. Von Burstin J, Eser S, Seidler B, et al. Highly sensitive detection of early-stage pancreatic cancer by multimodal near-infrared molecular imaging in living mice. *Int J Cancer.* 2008;123(9):2138–2147.
 51. Harlaar NJ, Kelder W, Sarantopoulos A, et al. Real-time near infrared fluorescence (NIRF) intra-operative imaging in ovarian cancer using an $\alpha(v)\beta(3)$ -integrin targeted agent. *Gynecol Oncol.* 2013;128(3):590–595.
 52. Otsuka I, Kameda S, Hoshi K. Early detection of ovarian and fallopian tube cancer by examination of cytological samples from the endometrial cavity. *Br J Cancer.* 2013;109(3):603–609.
 53. Hogg R, Friedlander M. Biology of epithelial ovarian cancer: implications for screening women at high genetic risk. *J Clin Oncol.* 2004;22(7):1315–1327.
 54. Maritschnegg E, Wang Y, Pecha N, et al. Lavage of the uterine cavity for molecular detection of müllerian duct carcinomas: a proof-of-concept study. *J Clin Oncol.* 2015;33(36):4293–4300.
 55. Lavage of the uterine cavity for the diagnosis of ovarian and tubal carcinoma - study of sensitivity and specificity. Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02518256?term=LUDOC+II&rank=1>
 56. Lavage of the uterine cavity for the diagnosis of serous tubal intraepithelial carcinoma. Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02039388?term=LUSTIC&rank=1>
 57. Rodriguez EF, Lum D, Guido R, et al. Cytologic findings in experimental in vivo fallopian tube brush specimens. *Acta Cytol.* 2013;57(6):611–618.
 58. Lum D, Guido R, Rodriguez E, et al. Brush cytology of the fallopian tube and implications in ovarian cancer screening. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21(5):851–856.
 59. 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.
 - **This comprehensive study includes the review of the published literature on isolated STIC to determine outcomes of these patients and present a summary of management strategies. A total of 78 patients with isolated STIC (67 BRCA carriers and 11 incidental STIC findings after surgery).**
 60. 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.
 61. Haldar K, Crawford R. The role of peritoneal cytology at risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in women at increased risk of familial ovarian/tubal cancer: is the evidence strong enough? *Gynecol Oncol.* 2013;128(1):148–149.
 62. Conner JR, Meserve E, Pizer E, et al. Outcome of unexpected adnexal neoplasia discovered during risk reduction salpingo-oophorectomy in women with germ-line BRCA1 or BRCA2 mutations. *Gynecol Oncol.* 2014;132(2):280–286.
 63. Chay WY, Horlings HM, Tinker AV, et al. Low grade serious carcinoma of the peritoneum in a BRCA1 carrier previously diagnosed with a “low-grade serous tubal intra-epithelial carcinoma” (STIC) on risk reducing surgery. *Gynecol Oncol Rep.* 2015;12:72–74.
 64. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol.* 2015;26(2):87–89.
 65. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The breast cancer linkage consortium. *Am J Hum Genet.* 1998;62(3):676–689.

66. Powell CB, Chen L, 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.
67. Cibula D, Widschwendter M, Májek O, et al. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011;17(1):55–67.
68. Falconer H, Yin L, Grönberg H, et al. Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107:2.
69. Repasy I, Lendvai V, Koppán A, et al. Effect of the removal of the Fallopian tube during hysterectomy on ovarian survival: the orphan ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;144(1):64–67.
70. Sezik M, Ozkaya O, Demir F, et al. Total salpingectomy during abdominal hysterectomy: effects on ovarian reserve and ovarian stromal blood flow. *J Obstet Gynaecol Res*. 2007;33(6):863–869.
71. Petri Nahás EA, Pontes A, Nahas-Neto J, et al. Effect of total abdominal hysterectomy on ovarian blood supply in women of reproductive age. *J Ultrasound Med*. 2005;24(2):169–174.
72. 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.
73. Dar P, Sachs GS, Strassburger D, et al. Ovarian function before and after salpingectomy in artificial reproductive technology patients. *Hum Reprod*. 2000;15(1):142–144.
74. Vorwerk J, Radosa MP, Nicolaus K, et al. Prophylactic bilateral salpingectomy (PBS) to reduce ovarian cancer risk incorporated in standard premenopausal hysterectomy: complications and re-operation rate. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140(5):859–865.
75. Walker JL, Powell CB, Chen L-M, et al. Society of gynecologic oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. *Cancer*. 2015;121(13):2108–2120.

5.2. Změny FIGO stagingu karcinomu tuby, ovaria a peritonea vyvolané nálezem STIC

Dualistická teorie karcinogeneze ovaria předpokládá, že ovariální karcinom není jeden subjekt s několika histologickými podtypy, ale soubor různých onemocnění, která vznikají z buněk různého původu, kdy některé z nich nemusí pocházet z povrchového epitelu ovaria. Nové informace o vzniku karcinomu ovaria ukazují na komplexní a složité propojení zhoubného nádoru vaječníku, vejcovodu a výstelky dutiny břišní (peritonea). Tento fakt byl zohledněn v novém revidovaném stagingovém systému vydaném FIGO. Nová klasifikace zahrnuje karcinom ovaria, tuby a peritonea, zpochybňuje tradiční klasifikaci těchto onemocnění a zohledňuje nové poznatky týkající se primárního vzniku karcinomu ovaria z prekancerózy STIC. High-grade serózní karcinomy, ať už ovariální, tubární či peritoneální, se ve skutečnosti chovají jako jedno onemocnění bez rozdílu v délce přežití.

Autor seznamuje jako korespondující autor českou odbornou veřejnost s těmito poznatky formou článku publikovaného v časopisu Česká gynekologie – viz příloha 5.2.1.

- 5.2.1. Šišovská, I., Minář, L., Felsing, M., Anton, M., Bednaříková, M., Hausnerová, J., Jandáková, E., Weinberger, V. Novinky ve FIGO stagingu karcinomu ovaria, tuby a peritonea. (2017) *Česka gynekologie*, 82 (3), pp. 230-236.**

Novinky ve FIGO stagingu karcinomu ovaria, tuby a peritonea

Current FIGO staging classification for cancer of ovary, fallopian tube and peritoneum

Šišovská I.¹, Minář L.², Felsing M.², Anton M.², Bednaříková M.³, Hausnerová J.⁴, Jandáková E.⁴, Weinberger V.²

¹Gynekologicko-porodnické oddělení Nemocnice Kyjov, primář MUDr. J. Maruška

²Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN, Brno, přednosta prof. MUDr. P. Ventruba, DrSc., MBA

³Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN, Brno, přednosta prof. MUDr. J. Mayer, CSC.

⁴Ústav patologie LF MU a FN, Brno, přednosta doc. MUDr. L. Křen, Ph.D.

ABSTRACT

Introduction: Pelvic high-grade serous carcinomas (HGSCs) include carcinoma of ovary, fallopian tube, and peritoneum. Five-year survival, irrespective of the stage, is between 35–40%. Most patients are diagnosed in advanced stages of the disease. The new revised and expanded dualistic model of ovarian carcinogenesis shows that type II tumors are composed for the most part of high-grade serous ovarian carcinoma, carcinosarcoma, undifferentiated carcinoma and can be further subdivided into morphologic and molecular subtypes. Many type II carcinomas develop from STIC predominantly in the distal portion of the fallopian tube and it is very likely the point of the origin of a significant subset of the pelvic high-grade serous carcinomas.

Objective: To provide an overview of major changes in our understanding of the origin of ovarian cancer, that led to the revision of FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) classification and its unification for the ovary, fallopian tube and peritoneum. We summarize the new classification, main changes compared to the original one and their clinical impact.

Methods: For this review, we have used the results of studies and review articles on the subject published in

English up to October 2016. They were identified through a search of literature using PubMed, MEDLINE-Ovid, Scopus and Cochrane Library with the keywords (“serous tubal intraepithelial carcinoma” or “high-grade serous ovarian carcinoma” or “FIGO ovarian cancer staging 2014”). We retrieved and assessed potentially relevant studies, and checked the reference lists of all papers of interest to identify additional relevant publications.

Conclusion: The origin of most cases of pelvic HGSC (carcinoma of ovary, the fallopian tube, and peritoneum) is expected in the fallopian tube epithelium. The main changes in the revised FIGO classification for extrauterine pelvic serous carcinomas were subdivision of stages IC, III and IV and elimination of the old stage II, based on new knowledge and prognostic data. A prerequisite for the proper treatment of patients is to perform adequate surgical and pathological staging, including determining the grade of carcinoma. These factors, coupled with appropriately performed operation with zero postoperative residuum (R0), are the most important prognostic factors for patients with carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum.

KEYWORDS

staging, STIC, high-grade serous carcinoma

SOUHRN

Úvod: Pánevní high-grade serózní karcinomy (HGSCs) zahrnují karcinom ovaria, vejcovodu a peritonea. Pětileté přežití se bez ohledu na stadium nemoci pohybuje mezi 35–40 %. Většina pacientek je diagnostikována v pokročilých stadiích nemoci. Nový revidovaný a rozšířený dualistický model vzniku karcinomu ovaria ukazuje, že tumory typu II zahrnují většinu high grade serózních karcinomů, karcinosarkom, nediferencovaný karcinom a mohou být dále děleny na morfologické a molekulární subtypy. Mnoho karcinomů typu II se vyvíjí ze serózního tubárního intraepiteliálního karcinomu (STIC), dominantně v distální části vejcovodu, což je velmi

pravděpodobné místo původu významné podskupiny high-grade pánevních serózních karcinomů.

Cíl práce: Podat přehled o hlavních změnách v chápání vzniku maligních ovariálních nádorů, které vedly k revizi FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) klasifikace a jejímu sjednocení pro nádory ovaria, vejcovodu a peritonea. Souhrnně prezentujeme novou klasifikaci, hlavní provedené změny oproti původní klasifikaci a jejich klinický dopad.

Metodika: Byly použity výsledky studií a přehledových článků s daným tématem publikovaných do října roku 2016, získaných vyhledáváním s použitím PubMed, MEDLINE-Ovid, Scopus a Cochrane Library pomocí klíčových slov („serous tubal intraepithelial carcinoma“

nebo „high-grade serous ovarian carcinoma“ nebo „FIGO ovarian cancer staging 2014“). Vyhledali jsme a vyhodnotili potenciálně relevantní publikace a prošli jejich referenční seznamy s cílem určit další vhodné studie a publikace.

Závěr: Původ většiny případů pánevního HGSC (karcinom ovaria, tuby a peritonea) se předpokládá v epitelu vejcovodu. Hlavními změnami v revidované FIGO klasifikaci extrauterinních pánevních serózních karcinomů bylo rozdělení stadií IC, III a IV, vynechání stadia IIC na

základě nových poznatků a zpřesnění prognostických dat. Předpokladem pro správnou léčbu pacientek je adekvátní provedení chirurgického a patologického stagingu včetně určení gradu karcinomu. Tyto faktory jsou spolu s operací provedenou s nulovým pooperačním reziduem (R0) nejzásadnějšími prognostickými faktory pro pacientky s karcinomem ovaria, tuby a peritonea.

KLÍČOVÁ SLOVA

staging, STIC, high-grade serózní karcinom

*MUDr. Vít Weinberger, Ph.D., vit.weinberger@gmail.com
Čes. Gynek., 2017, 82, č. 3, s. xxx-xxx*

ÚVOD

Spektrum extrauterinních pánevních serózních karcinomů zahrnuje ovariální karcinom, primární peritoneální a karcinom vejcovodu [7]. Maligní nádory ovaria jsou pátým nejčastějším nádorovým onemocněním žen ve vyspělých zemích [18]. Pětileté přežití se bez ohledu na stadium nemoci pohybuje mezi 35–40 %. U většiny pacientek (75 %) je nemoc diagnostikována v pokročilých stadiích (III–IV) s pětiletým přežitím 5–25 %. Dokonce i při zjištění nemoci v časných stadiích je pětileté přežití u pánevních high-grade serózních karcinomů (HGSCs) pouze 60–85 % [2].

Maligní ovariální nádory jsou skupinou onemocnění, která se vzájemně liší morfologií i biologickým chováním. V 90 % se jedná o maligní epitelální karcinom. Mnohem méně časté jsou nádory ze zárodečných buněk (dysgerminom, nádor ze žloutkového váčku, nezralý teratom, choriokarcinom, embryonální karcinom) a nádory z buněk stromatu a zárodečných pruhů (nádor z buněk granulózy, arenoblastom, androblastom) [11, 18].

Staging pánevního HGSC (karcinom ovaria, tuby a peritonea) má dva hlavní cíle. Poskytuje standardní terminologii umožňující srovnání pacientek mezi jednotlivými centry a zařazení pacientek do prognostické skupiny vyžadující odpovídající léčbu. Původní FIGO klasifikace ovariálních malignit byla publikována v roce 1988 (Rio de Janeiro). Důvodem revize FIGO klasifikace v roce 2014 byly dvě zásadní změny v pohledu na ovariální maligní nádory.

První změnou byl poznatek, že epitelální ovariální karcinom není jednotné onemocnění a na základě histopatologických, imunohistochemických a molekulárně-genetických analýz jej lze rozdělit do pěti hlavních typů: high-grade serózní karcinom (70 %), endometroidní (10 %), clear-cell (10 %), mucinózní (3 %) a low-grade serózní karcinom (5 %) [18]. Kurmanův dualistický model klasifikuje ovariální karcinomy do dvou odlišných skupin, které se liší biologickým chováním, odpovědí na

léčbu a prognózou. Typ I (low-grade malignity) zahrnuje low-grade serózní karcinom, low-grade endometroidní karcinom, clear cell karcinom, karcinom z přechodných buněk a mucinózní karcinom. Typ II (high-grade malignity) zahrnuje high-grade serózní karcinom, high-grade endometroidní karcinom, karcinosarkom a nediferencovaný karcinom [14].

Druhým významným objevem ovlivňujícím současný přístup bylo poznání, že mnoho karcinomů typu II se vyvíjí ze serózního tubárního intraepiteliálního karcinomu (STIC), dominantně v distální části vejcovodu, což je velmi pravděpodobné místo původu významné podskupiny pánevních HGSCs [4, 15]. Stejný původ je pravděpodobný u některých tubárních a peritoneálních high-grade serózních karcinomů.

Vzhledem ke společnému původu a identické chirurgické a farmakologické léčbě těchto karcinomů byl v nové revizi sjednocen staging pro zhoubné nádory ovaria, vejcovodů a peritonea [19]. Nová FIGO klasifikace 2014 bere v úvahu nejvýznamnější prognostické parametry sdílené všemi typy nádorů. Histopatologická diagnóza je zásadně důležitá pro adekvátní staging, neboť různé histologické typy nádorů korespondují s různou odpovědí na léčbu.

PATOGENEZE HIGH-GRADE SERÓZNÍHO PÁNEVNÍHO KARCINOMU

Vznik HGSC nebyl dosud exaktně popsán a pochopen. Již v roce 1969 byly publikovány názory a teorie směřující k jeho možnému multifokálnímu původu, potenciálně i ve vejcovodu. Nedávno byla obecně přijata teorie serózního tubárního intraepiteliálního karcinomu (STIC) vycházející z hodnocení vzorků z profylaktické salpingo-ooforektomie u žen s mutací BRCA [3]. Podrobné imunohistochemické vyšetřování odhalilo u nositelé BRCA mutací vyšší incidenci okultního tubárního karcinomu než okultního ovariálního karcinomu

Tab. 1 FIGO 2014 stage I karcinomu ovaria a tuby. Rozdíly mezi starou a novou klasifikací.

STAGE I Tumor omezen na vaječník nebo vejcovod, maligní buňky mohou být přítomny v peritoneální tekutině			
Stará klasifikace		Nová klasifikace	
IA	Tumor omezen na jedno ovarium, intaktní kapsula, tumor není na povrchu ovaria či vejcovodu, negativní laváž	IA	Tumor omezen na jedno ovarium, intaktní kapsula, tumor není na povrchu ovaria či vejcovodu, negativní laváž
IB	Tumor zasahuje na obě ovaria/tuby – jinak stejně jako stadium IA	IB	Tumor zasahuje na obě ovaria/tuby – jinak stejně jako stadium IA
IC	Tumor na jednom či obou ováriích + ruptura kapsuly tumoru a/nebo tumor na povrchu ovaria, a/nebo pozitivní laváž/ascites	IC	Tumor na jednom či obou ováriích
		IC1	Chirurgicky způsobená ruptura tumoru (peroperačně)
		IC2	Ruptura kapsuly tumoru před operací či nádor na povrchu ovaria
		IC3	Maligní buňky v ascitu nebo peritoneální laváži

[23]. STIC byl popsán také u pokročilého stadia sporadických HGSCs s ovariální nádorovou masou a ve vzácných případech primárního tubárního nebo peritoneálního HGSC bez zřejmého postižení ovaríí [18]. Imunohistochemické znaky podporující diagnózu STIC jsou nadměrná nebo zcela chybějící exprese p53, zvýšení Ki-67 proliferčního indexu [12]. TP53 mutace přítomné u STIC i HGSC ukazují na jejich klonální vztah [19]. STIC má ve srovnání s paralelním odpovídajícím HGSC kratší telomery a zkrácení telomer je jedna z nejčasnějších molekulárních změn v karcinogenezi [13]. STIC není metastazováním ovariálního karcinomu, ale jeho tubární prekurzorovou lézí (rozdílné délky telomer mezi STIC a ovariálním karcinomem) [6]. Tyto skutečnosti jsou jádrem důkazů na podporu (ne potvrzení) tubární hypotézy HGSC [23].

Na druhé straně u low-grade ovariálních serózních karcinomů (LGSCs) se předpokládá postupný vývoj z histologicky rozpoznatelných prekurzorů, zejména z benigních serózních cystadenomů/adenofibromů (vznikajících s epiteliálních inkluzních cyst ovariálního povrchu) přes stadium borderline tumorů [7, 19]. Dualistický model připisuje vzniku high-grade a low-grade karcinomům různé genetické charakteristiky [16]. LGSCs jsou spojeny s KRAS a BRAF mutacemi a nesouvisejí s abnormálními TP53 a BRCA [19].

FIGO STAGING KLASIFIKACE 2014 – KLÍČOVÉ ZMĚNY

Na základě uznání tubárního původu většiny extrauterinních pánevních serózních karcinomů, Mezinárodní federace gynekologů a porodníků FIGO v roce 2014 schválila a publikovala podstatné

změny v původní chirurgické a patologické klasifikaci ovariálních maligních nádorů [18].

STADIUM I

Onemocnění stadia I je omezeno na vaječníky nebo vejcovody, případně jsou přítomny maligní buňky v ascitu či peritoneálním výplachu. Tumor limitovaný na jeden vaječník nebo jeden vejcovod je klasifikován jako stadium IA. Tumor limitovaný na oba vaječníky nebo vejcovody je klasifikován jako stadium IB. Onemocnění s přítomností nádorových buněk na povrchu vaječníku nebo vejcovodu, ruptura tumoru nebo přítomnost maligních buněk v ascitu či peritoneálním výplachu spadá do stadia IC [19]. Zásadní rozdíl oproti původní klasifikaci spočívá v konstatování, že vejcovod je pravděpodobným místem vzniku velké části pánevních HGSCs a v novém rozdělení stadia IC (tab. 1). Mikroskopický rozsev nádoru mimo adnexa je dále dělen do stadií IC1- iatrogenní ruptura tumoru, IC2- ruptura pouzdra před chirurgickým zákrokem nebo přítomnost nádoru na povrchu vaječníku nebo vejcovodu, IC3- maligní buňky v ascitu nebo peritoneálním výplachu [19].

STADIUM II

Onemocnění omezené na malou pánev a pánevní peritoneum je klasifikováno jako stadium II bez ohledu na to, zda vychází z vaječníků, nebo vejcovodů. Makroskopicky patrné rozšíření a/nebo implantace nádoru na vejcovody a/nebo vaječníky a/nebo postižení dělohy je klasifikováno jako stadium IIA. Šíření na jiné pánevní orgány (tlusté střevo, močový měchýř) je klasifikováno jako stadi-

Tab. 2 FIGO 2014 stage II karcinomu ovaria, tuby a peritonea. Rozdíly mezi starou a novou klasifikací.

STAGE II Tumor omezen na pánev nebo primární peritoneální karcinom, metastázy v orgánech pánve a infiltrace sigmoidu			
Stará klasifikace		Nová klasifikace	
IIA	Tumor zasahuje na serózu dělohy a/nebo tuby	IIA	Tumor zasahuje na serózu dělohy a/nebo tuby
IIB	Tumor zasahuje jiné orgány v malé pánvi	IIB	Tumor zasahuje jiné orgány v malé pánvi
IIC	IIA nebo IIB s pozitivním ascitem/laváží		

Tab. 3 FIGO 2014 stage III karcinomu ovaria, tuby a peritonea. Rozdíly mezi starou a novou klasifikací.

STAGE III Tumor s mikroskopicky/makroskopicky potvrzeným šířením na peritoneum mimo pánev a/nebo s metastázami do spádových retroperitoneálních uzlin			
Stará klasifikace		Nová klasifikace	
IIIA	Mikroskopické metastázy mimo pánev	IIIA Pozitivní spádové uzliny a/nebo mikroskopické metastázy mimo pánev	
IIB	Makroskopicky patrné metastázy mimo pánev < 2 cm v největším průměru	Pouze pozitivní spádové uzliny	
		IIB1	Metastázy ≤ 10 mm
		IIB1(ii)	Metastázy > 10 mm
IIC	Makroskopicky patrné metastázy mimo pánev > 2 cm v největším průměru a/nebo metastázy v retroperitoneálních spádových uzlinách	IIB2 Mikroskopické extrapelvické metastázy peritonea ± pozitivní spádové lymfatické uzliny	
		IIB Makroskopické extrapelvické metastázy ≤ 2 cm ± pozitivní spádové lymfatické uzliny. Rozšíření tumoru na kapsulu jater/sleziny	
		IIC Makroskopické extrapelvické metastázy > 2 cm ± pozitivní spádové lymfatické uzliny. Rozšíření tumoru na kapsulu jater/sleziny	

um IIB. Všechna onemocnění stadia II jsou léčena adjuvantní chemoterapií, další dělení proto není nutné. V původní klasifikaci uváděné stadium IIC (IIA nebo IIB s maligními buňkami v ascitu či peritoneálním výplachu) bylo zhodnoceno jako nadbytečné a v nové klasifikaci bylo vynecháno (tab. 2). Klasifikace primárního peritoneálního karcinomu začíná od stadia II [18]. V případě postižení peritonea mimo malou pánev musí být onemocnění hodnoceno jako stadium III [19].

STADIUM III

Stadium III je největší skupinou pokročilých nádorů a zahrnuje tumory mimo pánev s postižením peritonea dutiny břišní, omenta, renální fascie, jaterního pouzdra, slezinného pouzdra (bez metastáz v parenchymu) a/nebo metastázy

v lymfatických uzlinách [19] (tab. 3). Méně než 10 % ovariálních karcinomů se šíří mimo pánev samostatným postižením lymfatických uzlin bez postižení peritonea. Samostatné metastázování do retroperitoneálních lymfatických uzlin se řadí do stadia IIIA1 s dalším dělením na IIIA1(i) pro metastázy do 10 mm v největším rozměru a IIIA1(ii) pro metastázy větší než 10 mm [18]. Takové onemocnění má lepší prognózu, proto je nově klasifikováno jako IIIA1, a ne IIC, jak tomu bylo dříve. Mikroskopické peritoneální postižení mimo malou pánev s/nebo bez pozitivních lymfatických uzlin je klasifikováno jako stadium IIIA2. Stadium IIB zahrnuje makroskopické peritoneální metastázy mimo pánev o velikosti do 2 cm v největším rozměru. Jsou-li peritoneální metastázy mimo pánev větší než 2 cm, je onemocnění klasifikováno jako stadium IIC [19].

Tab. 4 FIGO 2014 stage IV karcinomu ovaria, tuby a peritonea. Rozdíly mezi starou a novou klasifikací.

STAGE IV Vzdálené metastázy, mimo peritoneální postižení dutiny břišní			
Stará klasifikace		Nová klasifikace	
IV	Vzdálené metastázy mimo peritoneálních. Meta v parenchymu jater.	IVA	Pleurální výpotek s pozitivní cytologií
		IVB	Metastázy parenchymu jater, sleziny; metastázy do extraabdominálních orgánů (LU inguina, uzliny mimo dutinu břišní)

STADIUM IV

Stadium IV zahrnuje všechny tumory se vzdálenými metastázami s vyloučením peritoneálních, spadajících do stadia II a III (tab. 4). Stadium IV se nově dělí na stadium IVA, kam patří onemocnění projevující se maligním pleurálním výpotkem, a stadium IVB, do kterého řadíme parenchymatózní metastázy nebo extraabdominální metastázy (lymfatické uzliny mimo břišní dutinu, inguinální lymfatické uzliny, tumory pupku a břišní stěny, střevní infiltraáty s postižením sliznice) [19].

DISKUSE

Nejdůležitější změnou ve FIGO klasifikaci karcinomu ovaria z roku 2014 bylo přidání tumorů vycházejících z tuby a peritonea a sjednocení jejich stagingu. Pro účely nové FIGO klasifikace je nutné určit primární místo vzniku extrauterinních high-grade serózních karcinomů jako ovariální, tubární nebo primárně peritoneální [18]. V pokročilých stádiích onemocnění jsou prekurzorové léze často překryty, což znesnadňuje diagnostiku a správné zařazení původu tumoru. Zásadním krokem k určení původu tumoru je detailní vyšetření vejcovodu, kde se pravděpodobně ve velkém množství případů nachází prekurzorová léze či původní nádor. Doporučený postup histologického zpracování tub u HGSCs a nosiček mutace BRCA nazývaný SEE-FIM (Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated end of the fallopian tube) umožňuje hodnocení největší možné plochy povrchu fimbrií pro nalezení přítomnosti STIC nebo počátečního HGSC [9, 20]. Přítomnost STIC bez invaze nebo extratubárního šíření by měla být klasifikována jako FIGO stadium IA tubárního karcinomu s vysvětlením, že není přítomen invazivní karcinom. STIC je schopen šíření a tvorby vzdálených metastáz, přestože se nejedná o invazivní nádor vejcovodu. Jako primárně tubární by měly být popsány všechny případy, kdy je STIC nalezen ve vejcovodu bez ohledu na množství tumoru na ovariu, peritoneu či v tubě. Případy s dominantním ovariálním postižením a identifikovatelným vejcovodem bez STIC by měly být klasifikovány

jako primárně ovariální. Jako primárně peritoneální by měly být popsány případy s vyloučenou přítomností STIC nebo malého HGSC v tubě, kdy oba vaječníky jsou normální velikosti, postižení extraovariální je větší než postižení na povrchu kteréhokoliv ovaria [20].

Význam ruptury nádoru, jak spontánní, tak iatrogenní, není zcela jasný. Z některých studií vyplývá, že rozdělení stadia IC na tři subtypy v nové FIGO klasifikaci má svůj prognostický význam, ale dosud bez reálného terapeutického dopadu [8, 21, 22]. Některé studie odhalily, že perioperační ruptura pouzdra zvyšuje riziko recidivy onemocnění. Vergote et al. prezentovali, že ruptura nádoru během chirurgického zákroku a před ním má nezávislý nepříznivý vliv na přežití bez příznaků nemoci [22]. Suh et al. ve své retrospektivní studii došli k výsledku, že pětileté přežití pacientek stadia IC1 bylo podobné jako u stadia IA, a bylo tedy jasně vyšší než u pacientek stadia IC3 [21]. Naopak Kim et al. v nedávné metaanalýze neprokázal, že by iatrogenní ruptura tumoru ovlivnila prognózu pacientek v časném stadiu onemocnění [1, 5, 8, 10]. Stupeň diferenciací byl v několika analýzách tumorů stadia I identifikován jako nejsilnější prognostický indikátor přežití bez příznaků onemocnění. Stadium I u primárního peritoneálního karcinomu neexistuje [18].

Stadium II je relativně vzácné. Pro revidované stadium II Paik et al. a Suh et al. nepotvrdili výhody v lepší předpovědi prognózy pacientek. Klinicky je těžké rozlišit stadium IIA od stadia IIB, neboť seróza vejcovodu, dělohy a vaječnicků tvoří kontinuum pánevního peritonea. Časté jsou případy, kdy vzhledem k závažným srůstům nelze zcela vyloučit peritoneální postižení, přestože není histologicky prokázáno. Podle závěrů těchto studií jsou pro dosažení statisticky významných výsledků potřebné další studie s početnější populací a bude nutné porovnat výsledky celkového přežití pacientek ve stadiu II s časným stadiem III [17, 21]. Jistě je rozdíl v biologickém chování tumoru, který se šíří per continuitatem od toho, který skokově metastazuje, což ale nová klasifikace nezohledňuje. Některé práce ukazují na fakt, že peritoneum je

anatomická jednotka a postižení pánevního či extrapelvického peritonea je prognosticky podobné. Navrhují definovat všechny případy s postižením peritonea (včetně děložní serózy) jako stádium III. Na druhou stranu ale existují jasné rozdíly v délce přežití mezi případy s pánevním a extrapelvickým rozsevem choroby [18].

HGSCs jsou většinou diagnostikovány ve stadiu IIIC a tyto tumory se typicky šíří po peritoneálních površích-omentum, mezenterium, střeva, parakolický prostor vpravo, bránice, povrch jater a sleziny [19]. Důležitou otázkou původního stadia IIIC je rozdíl v prognóze mezi onemocněním s intraabdominálními metastázami a onemocněním s izolovaným postižením retroperitoneálních lymfatických uzlin. Paik et al. prokázali jasnou výhodu v přežití pro stádium IIIA1 a IIIA2 oproti stadiu IIIC v revidované FIGO klasifikaci [17]. Jedním z přijatelných vysvětlení může být vyšší míra cytoredukce ve srovnání se stadiem IIIC s intraperitoneálními metastázami ve větší velikosti než 2 cm. Suh et al. ukázali, že optimální cytoredukce byla nezávislým prognostickým faktorem pro celkové přežití pacientek ve stadiu IIIC [21]. Kontroverzní je nastavení cut-off hladiny velikosti metastáz 1 cm mezi stadii IIIA1(i) a IIIA1(ii) a rovněž diskutabilní je rozměr 2 cm k odlišení stadií IIIB od IIIC. Někteří autoři navrhují rozdělit stádium IIIB a IIIC na mikroskopické a makroskopické postižení peritonea [18].

Onemocnění stadia IV může být více heterogenní skupinou, než se předpokládalo. Retrospektivní studie demonstrovaly významné rozdíly v celkovém přežití mezi pacientkami stadia IV s metastázami pouze v supraklavikulárních lymfatických uzlinách a pacientkami s jinými formami vzdálených metastáz [17, 21]. Metastáza v pupku je řazena do stadia IVB, ačkoli se někteří autoři domnívají, že svým původem (postižení peritonea v reziduu urachu) a prognózou by měla být řazena do stadia IIIC [18].

ZÁVĚR

Nová revize FIGO klasifikace 2014 sjednotila staging karcinomu ovaria, vejcovodu a primárního peritoneálního karcinomu na základě přijetí STIC teorie jejich převážně společného původu. Hlavními změnami v revidované FIGO klasifikaci extraterinních pánevních serózních karcinomů bylo rozdělení stadií IC, III a IV a vynechání stadia IIC na základě nových poznatků a zpřesnění prognostických dat. Předpokladem pro správnou léčbu pacientek je adekvátní provedení chirurgického a patologického stagingu včetně určení gradu karcinomu. Tyto faktory jsou spolu s adekvátně provedenou operací s nulovým pooperačním reziduem (R0) nejzásadnějšími prognostickými

faktory pro pacientky s karcinomem ovaria, tuby a peritonea.

LITERATURA

1. **Bakkum-Gamez, JN., Richardson, DL., Seamon, LG., et al.** Influence of intraoperative capsule rupture on outcomes in stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*, 2009, 113, p. 11–17.
2. **Bolton, KL., Chenevix-Trench, G., Goh, C., et al.** Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA*, 2012, 307(4), p. 382–390.
3. **Crum, CP., Drapkin, R., Kindelberger, D., et al.** Lessons from BRCA: the tubal fimbria emerges as an origin for pelvic serous cancer. *Clin Med Res*, 2007, 5, 1, p. 35–44.
4. **Crum, CP., Drapkin, R., Miron, A., et al.** The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2007, 19(1), p. 3–9.
5. **Goude, CS., Li, Z., Downs, LS. Jr.** The influence of intraoperative tumor rupture on recurrence risk in stage IC epithelial ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2009, 30, p. 25–28.
6. **Chene, G., Rahimi, K., Mes-Masson, AM., Provencher, D.** Surgical implications of the potential new tubal pathway for ovarian carcinogenesis. *J Minim Invasive Gynecol*, 2013, 20, 2, p. 153–159.
7. **Katabathina, VS., Amanullah, FS., Menias, CO., et al.** Extraterine pelvic serous carcinomas: current update on pathology and cross-sectional imaging findings. *RadioGraphics*, 2016, 36, 3, p. 918–932.
8. **Kim, HS., Ahn, JH., Chung, HH., et al.** Impact of intraoperative rupture of the ovarian capsule on prognosis in patients with early-stage epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39, p. 279–289.
9. **Kindelberger, DW., Lee, Y., Miron, A., et al.** Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31, p. 161–169.
10. **Kodama, S., Kase, H., Tanaka, K., Matsui, K.** Multivariate analysis of prognostic factors in patients with endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet*, 1996, 53, p. 23–30.
11. **Kolařík, D., Halaška, M., Feyereisl, J.** *Repetitorium gynekologie*. Praha: Maxdorf, 2008, s. 794–818.
12. **Kuhn, E., Kurman, R.J., Soslow, RA., et al.** The diagnostic and biological implications of laminin expression in serous tubal intraepithelial carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2012, 36(12), p. 1826–1834.
13. **Kuhn, E., Meeker, A., Wang, TL., et al.** Shortened telomeres in serous tubal intraepithelial carcinoma: an early event in ovarian highgrade serous carcinogenesis. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(6), p. 829–836.
14. **Kurman, R.J., Shih, IM.** Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer: shifting the paradigm. *Hum Pathol*, 2011, 42(7), p. 918–931.
15. **Morrison, JC., Blanco, LZ., Vang, R., Ronnett, BM.** Incidental serous tubal intraepithelial carcinoma and early invasive serous carcinoma in the nonprophylactic setting: analysis of a case series. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(4), p. 442–453.
16. **Ning, G., Bijron, JG., Yamamoto, Y., et al.** The PAX2-null immunophenotype defines multiple lineages with common ex-

ssion signatures in benign and neoplastic oviductal epithelium. J Pathol, 2014, 234(4), p. 478–487.

17. **Paik, ES., Lee, Y-Y., Lee, E-J., et al.** Survival analysis of revised 2013 FIGO staging classification of epithelial ovarian cancer and comparison with previous FIGO staging classification. Obstet Gynecol Sci, 2015, 58(2), p. 124–134.

18. **Prat, J., FIGO Committee on Gynecologic Oncology.** Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynaecol Obstet, 2014, 124, 1, p. 1–5.

19. **Saida, T., Tanaka, YO., Matsumoto, K., et al.** Revised FIGO staging system for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: important implications for radiologists. Radiology, 2016, 34, p. 117–124.

20. **Singh, N., Gilks, CB., Wilkinson, N., McCluggage, WG.** Assignment of primary site in high-grade serous tubal, ovarian and peritoneal carcinoma: a proposal. Histopathology, 2014.

21. **Suh, DH., Kim, TH., Kim, J-W., et al.** Improvements to the FIGO staging for ovarian cancer: reconsideration of lymphatic

spread and intraoperative tumor rupture. J Gynecol Oncol, 2013, 24, 4, p. 352–358.

22. **Vergote, I., De Brabanter, J., Fyles, A., et al.** Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. Lancet, 2001, 357, p. 176–182.

23. **Weinberger, V., Bednarikova, M., Cibula, D., Zikan, M.** Serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) – clinical impact and management. Expert Rev Anticancer Ther, 2016, 16(12), p. 1311–1321.

MUDr. Vít Weinberger, Ph.D.
Gynekologicko-porodnická klinika
LF MU a FN
Obilní trh 11
602 00 Brno
e-mail: vit.weinberger@gmail.com

5.3. Nové diagnostické a prognostické biomarkery karcinomu dělohy

Karcinom dělohy je nejrozšířenější gynekologickou malignitou ve vyspělých zemích a jeho incidence se zvyšuje. Tyto karcinomy jsou tradičně rozděleny na endometrioidní a non-endometrioidní karcinomy na základě jejich histologie. Předpokládá se, že endometrioidní karcinomy vznikají z hyperplastického endometria pod vlivem estrogení stimulace a obecně mají příznivou prognózu. U non-endometrioidních karcinomů se předpokládá, že vznikají z atrofického endometria, nejsou závislé na stimulaci estrogeny a mají horší prognózu [61]. Karcinom dělohy se nejčastěji projeví krvácením v menopauze. Díky tomu je více jak 70 % případů onemocnění diagnostikováno v časném stádiu s příznivou prognózou stran celkového přežití [61].

Pokud je tumor diagnostikován ve stádiu FIGO I a nejsou přítomny známky vyššího rizika (endometrioidní typ grade 3, non-endometrioidní typ, hloubka invaze přes polovinu myometria), je chirurgický výkon v rozsahu extrafasciální hysterektomie s oboustrannou adnexektomií považován za dostatečný. Pokud jsou vyjádřeny faktory vyššího rizika pro relaps onemocnění, je chirurgický výkon radikálnější (včetně pánevní a paraaortální lymfadenektomie, omentektomie) a následuje adjuvantní léčba (radioterapie a u vyšších stádií, resp. u non-endometrioidní histologie v kombinaci s chemoterapií) [61].

Přes iniciálně dobrou prognózu „low-risk“ skupiny 15-20 % pacientek zrelabuje. Tento fakt nahrává hypotéze týkající se iniciálně chybného zařazení pacientek do skupiny nízkého rizika. Na druhé straně pacientky s možným chybným iniciálním zařazením do skupiny vysokého rizika mohou být zatíženy nadměrně agresivní léčbou způsobující vyšší pooperační morbiditu [62]. Rozsah chirurgického výkonu se totiž stanovuje na základě histologie ze separované abraze či hysteroskopie, která ale až v jedné třetině případů karcinomů s vysokým rizikem relapsu

nekoreluje s definitivním nálezem z resekátu. Operační léčba je pak v těchto případech neadekvátní.

Vyvstává tedy naléhavá potřeba identifikace nových markerů, které by pomohly zpřesnit rozdělení pacientek do jednotlivých rizikových skupin a lépe tak individualizovat léčebný přístup (chirurgii, radioterapii a systémovou léčbu). Vzhledem k tomu, že většina úmrtnosti související s onemocněním je způsobena vzdálenými recidivami, jsou potřebné další markery k identifikaci rizikových pacientek a následné individualizaci léčby [63].

Autor je aktivním a řádným členem skupiny ENITEC (European Network of Individual Treatment in Endometrial Cancer), která sdružuje velmi dobře spolupracující onkogynekologická centra v Evropě zabývající se výzkumem prognostických markerů karcinomu dělohy. Díky této spolupráci je naše centrum spoluautorem první studie, která analyzuje prognostickou hodnotu exprese L1CAM (L1 cell adhesion molecule) na klinicky reprezentativním souboru pacientek s karcinomem dělohy. Studie potvrzuje souvislost mezi expresí L1CAM a špatným prognostickým výsledkem pacientek s endometrioidním karcinomem dělohy, i souvislost mezi přítomností L1CAM u pokročilých stádií endometrioidních a non-endometrioidních karcinomů. Studie ukázala rovněž velmi silnou souvislost mezi expresí L1CAM a jinými negativními prognostickými markery, zejména přítomností metastáz v lymfatických uzlinách a non-endometrioidním histotypem karcinomu. Na základě dalších analýz této studie by mělo být dále zkoumáno použití systémové adjuvantní léčby u karcinomů dělohy vykazujících L1CAM pozitivitu, které mají prokazatelně vyšší metastazující potenciál než L1CAM negativní. Studie je uvedena v příloze 4.3.1.

Další studované markery, které mohou být užitečné pro zlepšení identifikace vysoce rizikových případů, jsou imunohistochemická ztráta estrogenního receptoru (ER) a progesteronového receptoru (PR). Expres ER a PR je běžná u estrogen-dependentních endometrioidních

karcinomů, zatímco ztráta ER a PR a exprese L1CAM jsou častější u non-endometrioidních karcinomů. Ztráta ER a PR a exprese L1CAM byly spojeny s agresivnějším onemocněním jak u endometrioidních, tak u non-endometrioidních karcinomů [63, 64]. Ačkoliv všechny tři markery byly prokázány jako silné negativní prediktory, máme jen omezené znalosti o jejich kombinované hodnotě, což ztěžuje jejich praktické užití a implementaci do denní klinické praxe. Cílem další studie v rámci skupiny ENITEC bylo analyzovat vztah mezi těmito třemi markery a analyzovat kombinovanou hodnotu ER, PR a L1CAM v předpovědi recidivující choroby. Z těchto tří markerů byla pouze ztráta PR nezávislým prediktorem snížení celkové délky přežití bez nemoci. Bylo prokázáno, že prognostický model zahrnující FIGO stádium nemoci, expresi PR a LVSI (lymphovascular space invasion) je nadřazen současnému modelu, který zahrnuje pouze histologický typ a grading tumoru. Hodnota těchto markerů v předoperační diagnostice karcinomu dělohy, jakož i léčebné důsledky exprese markerů, by měly být dále zkoumány formou prospektivních studií v rámci skupiny ENITEC. Autor se podílel na studii s názvem **„Added Value of Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and L1 Cell Adhesion Molecule Expression to Histology-Based Endometrial Carcinoma Recurrence Prediction Models: An ENITEC Collaboration Study“ (2018) Int J Gynecol Cancer, 28 (3), pp. 514-523.** Díky autorově úzké mezinárodní spolupráci v rámci skupiny ENITEC a výborné spolupráci s Patologickým ústavem FN Brno jsou naše pacientky s diagnostikovaným karcinomem dělohy prospektivně vyšetřovány od roku 2016 na přítomnost L1CAM, ER, PR a p53.

5.3.1. Van Der Putten, L.J.M., Visser, N.C.M., Van De Vijver, K., Santacana, M., Bronsert, P., Bulten, J., Hirschfeld, M., Colas, E., Gil-Moreno, A., Garcia, A., Mancebo, G., Alameda, F., Trovik, J., Kopperud, R.K., Huvila, J., Schrauwen, S., Koskas, M., Walker, F., Weinberger, V., Minar, L., Jandakova, E., Snijders, M.P.L.M., Van Den Berg-Van Erp, S., Matias-Guiu, X., Salvesen, H.B., Amant, F., Massuger, L.F.A.G., Pijnenborg, J.M.A. L1CAM expression in endometrial carcinomas: An ENITEC collaboration study (2016) *British Journal of Cancer*, 115 (6), pp. 716-724.

Keywords: endometrial cancer; endometrioid; non-endometrioid; L1CAM; immunohistochemistry

L1CAM expression in endometrial carcinomas: an ENITEC collaboration study

Louis JM van der Putten^{*1}, Nicole CM Visser², Koen van de Vijver³, Maria Santacana⁴, Peter Bronsert⁵, Johan Bulten², Marc Hirschfeld^{6,7}, Eva Colas⁸, Antonio Gil-Moreno^{8,9}, Angel Garcia¹⁰, Gemma Mancebo¹¹, Fransesc Alameda¹², Jone Trovik¹³, Reidun K Kopperud^{14,15}, Jutta Huvila¹⁶, Stefanie Schrauwen¹⁷, Martin Koskas¹⁸, Francine Walker¹⁹, Vit Weinberger²⁰, Lubos Minar²⁰, Eva Jandakova²¹, Marc PLM Snijders²², Saskia van den Berg-van Erp²³, Xavier Matias-Guiu⁴, Helga B Salvesen¹³, Frederic Amant¹⁷, Leon FAG Massuger¹ and Johanna MA Pijnenborg²⁴

Background: Identification of aggressive endometrioid endometrial carcinomas (EECs) and non-endometrioid carcinomas (NEECs) is essential to improve outcome. L1 cell adhesion molecule (L1CAM) expression is a strong prognostic marker in stage I EECs, but less is known about L1CAM expression in advanced-stage EECs and NEECs. This study analyses L1CAM expression in a clinically representative cohort of endometrial carcinomas.

Methods: The expression of L1CAM was immunohistochemically determined in 1199 endometrial carcinomas, treated at one of the European Network for Individualized Treatment of Endometrial Cancer (ENITEC) centres. Staining was considered positive when >10% of the tumour cells expressed L1CAM. The association between L1CAM expression and several clinicopathological characteristics and disease outcome was calculated.

Results: In all, L1CAM was expressed in 10% of the 935 stage I EECs, 18% of the 160 advanced stage EECs, and 75% of the 104 NEECs. The expression of L1CAM was associated with advanced stage, nodal involvement, high tumour grade, non-endometrioid histology, lymphovascular space invasion, and distant recurrences in all cases, and with reduced survival in the EECs, but not in the NEECs.

Conclusions: The expression of L1CAM is a strong predictor of poor outcome in EECs, but not NEECs. It is strongly associated with non-endometrioid histology and distant spread, and could improve the postoperative selection of high-risk endometrial carcinomas. The value of L1CAM expression in the preoperative selection of high-risk endometrial carcinomas should be studied.

Endometrial carcinoma is the most common gynaecological malignancy in developed countries (Siegel *et al*, 2012). These carcinomas can be histologically classified as either endometrioid endometrial carcinomas (EECs) or non-endometrioid endometrial carcinomas (NEECs) (Lax, 2004; Matias-Guiu and Prat, 2013). In general, EECs have a favourable prognosis, and are characterised by expression of the oestrogen and progesterone receptors, microsatellite instability, and *PTEN*, *KRAS*, *PIK3CA*, and *CTNNB1* mutations. The most common NEECs have serous or clear cell histology, and a worse prognosis. They are characterised by *TP53* mutations, and *PTEN* and *PIK3CA* mutations, respectively. Less common carcinomas with non-endometrioid histology are those with undifferentiated histology, characterised by microsatellite

instability, those with mucinous histology, with a prognosis and molecular characterisation similar to EECs, and the carcinosarcomas. However, a substantial number of endometrial carcinomas do not fit within this dualistic model, and have mixed histology or hybrid molecular and histological characteristics, making diagnosis challenging (Matias-Guiu and Prat, 2013). After primary surgery, adjuvant treatment is recommended based on the presence of predictors of poor outcome, most importantly FIGO stage. In addition, the prognosis is related to histological type, tumour grade, myometrial invasion, lymphovascular space invasion (LVSI), and the age of the patient (Amant *et al*, 2015). More recently, a new subdivision into four subgroups, based on the molecular profile, was proposed by The Cancer Genome Atlas

*Correspondence: Dr LJM van der Putten; E-mail: louis.vanderputten@radboudumc.nl

Received 26 April 2016; revised 8 July 2016; accepted 12 July 2016

© 2016 Cancer Research UK. All rights reserved 0007–0920/16

Research network (Cancer Genome Atlas Research Network *et al*, 2013). However, these data have not been incorporated in clinical practice yet. In addition, several immunohistochemical markers have been shown to be associated with poor outcome. Expression of the transmembrane L1 cell adhesion molecule (L1CAM) seems to be one of the most powerful ones described to date. The L1CAM plays an important role in neurogenesis, but has been associated with poor outcome in various cancer types (Fogel *et al*, 2003; Allory *et al*, 2005; Boo *et al*, 2007; Schroder *et al*, 2009; Tischler *et al*, 2011; Tsutsumi *et al*, 2011; Bondong *et al*, 2012; Schafer and Frotscher, 2012; Wang *et al*, 2013). Two large studies have shown a strong association between L1CAM expression in stage I EEC and poor disease outcome (Zeimet *et al*, 2013; Bosse *et al*, 2014). However, there was a wide variation in both the percentage of cases expressing L1CAM and the strength of the association between L1CAM and disease outcome found by these studies. More recently, several smaller studies have highlighted the association between L1CAM expression and poor disease outcome in advanced-stage EECs and NEECs, as well as a strong association between L1CAM expression and non-endometrioid histology (Dellinger *et al*, 2016; Geels *et al*, 2016; Van Gool *et al*, 2016). However, these studies have limited clinical applicability because neither of these studies analysed the subgroups separately, and the number of included advanced-stage EECs and NEECs is still limited. In addition, Dellinger *et al* (2016) used mRNA L1CAM expression with a different cutoff than the other studies that limits the comparability.

The aim of the current study is therefore to analyse the value of immunohistochemical L1CAM expression in a large, clinically representative cohort of endometrial carcinomas, including substantial numbers of all histological types and FIGO stages.

MATERIALS AND METHODS

Patients. This study was performed within the European Network for Individualized Treatment of Endometrial Cancer (ENITEC), a European Society of Gynecological Oncology (ESGO) consortium aiming to improve and individualise treatment of women with uterine cancers by sharing expertise. All ENITEC members were invited to participate in this study and to include patients treated for stage I EEC (a maximum of 150 cases per centre), stage II–IV EEC, or NEEC. Cases with any non-endometrioid component were included in the NEEC group, except for the mucinous carcinomas that were included in the EEC groups as their characteristics and prognosis are similar to that of endometrioid carcinomas (Lax, 2004). Only cases diagnosed by an expert gynecological pathologist, with complete data on treatment and pathology, and at least 36 months of follow-up were included. Clinical and pathological data were recorded from the patient files into a database, including patient age, date of diagnosis, surgical treatment (including lymphadenectomy and omentectomy), tumour histology and grade, myometrial invasion, cervical invasion, LVSI, FIGO stage, adjuvant treatment (including radiotherapy, chemotherapy and chemoradiation), residual disease, recurrent disease, and death.

Tissue and staining. One representative slide was selected per case. Blank 4 μ m sections, cut from the corresponding formalin-fixed, paraffin-embedded tissue blocks, on Superfrost slides were sent to the Radboud University Medical Center. A haematoxylin and eosin and an immunohistochemically stained L1CAM slide were made for every case. Immunohistochemical staining was performed in semiautomatic staining devices using an optimised version of the previously described staining protocol (Fogel *et al*, 2014). In short, after EDTA antigen retrieval and blocking of endogenous peroxidase with hydrogen peroxide, slides were

incubated with 1:100 diluted L1CAM antibody (purified anti-CD171 (L1) antibody clone 14.10, Biologend, San Diego, CA, USA). They were subsequently incubated with PowerVision + Poly-HRP and visualised with PowerVision DAB substrate solution (Leica Biosystems, Buffalo Grove, IL, USA). Finally, the slides were counterstained with haematoxylin, dehydrated, and mounted. Staining of the nerves was used as internal positive control.

Scoring. All slides were scored twice, by independent pathologists. First by NCM Visser or K van de Vijver, and subsequently by M Santacana, P Bronsert or J Bulten. They were blinded for clinical and pathological data, as well as each other's scores. They were asked to score the number of stained tumour cells as 0%, 1–10%, 11–50%, or 51–100%, and cases were considered to express L1CAM when one or both pathologists considered >10% of the tumour cells to be stained, in accordance with the previously described cutoff (Zeimet *et al*, 2013; Bosse *et al*, 2014; Geels *et al*, 2016). Cohen's κ was calculated for L1CAM expression as a dichotomous variable (either $\leq 10\%$ or $> 10\%$). In case of large discrepancies (i.e., if one pathologist scored 0% and the other 11–100%, or if one pathologist scored 1–10% and the other 51–100%) the slides were reviewed by a third pathologist who did not score the slide initially (either NCM Visser or J Bulten).

Statistical analysis. Clinicopathological differences between L1CAM-positive and -negative cases were compared using the χ^2 and Fisher's exact tests for categorical variables and the Mann–Whitney *U*-test for continuous variables, and corresponding *P*-values are shown in Tables 1–4.

The association between L1CAM expression and other known risk factors expressed as an odds ratio (OR) and corresponding 95% confidence interval (95% CI) was calculated using univariate logistic regression analysis. These risk factors were deep myometrial invasion, patient age over 60 years, LVSI, non-endometrioid (except mucinous) histology, advanced FIGO stage, and nodal involvement.

The Kaplan–Meier curves of 10-year disease-free and overall survival were generated for the stage I EEC, stage II–IV EEC, and NEEC subgroups. The corresponding hazard ratio (HR) and 95% CI was calculated using Cox regression analysis. For stage I EECs a multivariate analysis was performed including covariates that were significantly associated with outcome in the univariate analysis. Sample size calculation accounted only for multivariate Cox regression analysis of the stage I EECs.

Statistical differences were considered significant at a two-sided *P*-value of ≤ 0.05 . SPSS version 22 (SPSS IBM, New York, NY, USA) statistical software was used to perform the statistical analyses.

Ethical approval. The study was approved by the institutional review board (IRB) of all participating centres.

RESULTS

L1CAM in endometrial carcinomas. There were 1199 cases included from 10 European centres, including 935 stage I EECs, 160 stage II–IV EECs, and 104 NEECs. The L1CAM was expressed in 200 (17%) cases, and was scored with a κ of 0.82. Table 1 shows demographic and tumour characteristics of all cases and a comparison between the L1CAM-negative and -positive cases. These two groups were significantly different concerning demographics, treatment, tumour characteristics, and disease outcome.

In univariate regression analysis, L1CAM expression was significantly associated with advanced stage (OR 5.1, 95% CI 3.5–7.3), nodal involvement (OR 5.0, 95% CI 3.2–7.7), and non-endometrioid histology (OR 24.0, 95% CI 14.8–38.8).

Table 1. Comparison of the clinical and pathologic characteristics and disease outcome of all included carcinomas with respect to the L1CAM expression

	All	L1CAM –	L1CAM +	P ^a
Number of patients	1199	999 (83%)	200 (17%)	
Median age (years)	64 (range 31–93)	63 (range 31–93)	69 (range 39–93)	<0.01
Median follow-up ^b (months)	62 (range 0–229)	64 (1–229)	50 (range 0–185)	<0.01
Treatment				
Lymphadenectomy	795 (66%)	645 (65%)	150 (75%)	<0.01
Radiotherapy	563 (47%)	467 (47%)	96 (48%)	0.86
Chemotherapy	123 (10%)	72 (7%)	51 (26%)	<0.01
FIGO stage				
I	965 (80%)	849 (85%)	116 (58%)	<0.01
II	74 (6%)	58 (6%)	16 (8%)	
III	125 (10%)	76 (8%)	49 (25%)	
IV	35 (3%)	16 (2%)	19 (10%)	
Histology				
Endometrioid	1095 (91%)	973 (97%)	122 (61%)	<0.01
Non-endometrioid	104 (9%)	26 (3%)	78 (39%)	
Grade				
1	467 (39%)	441 (44%)	26 (13%)	<0.01
2	474 (40%)	417 (42%)	57 (29%)	
3	258 (22%)	141 (14%)	117 (59%)	
Myometrial invasion				
< 1/2	746 (62%)	656 (66%)	90 (45%)	<0.01
≥ 1/2	453 (38%)	343 (34%)	110 (55%)	
LVSI				
No	813 (68%)	723 (88%)	90 (60%)	<0.01
Yes	162 (14%)	101 (12%)	61 (41%)	
Unknown	224	175	49	
Outcome				
Residual disease	40 (3%)	15 (2%)	25 (12.5%)	<0.01
Recurrence	158 (13%)	100 (10%)	58 (33%)	<0.01
Locoregional	76 (7%)	57 (6%)	19 (11%)	0.02
Distant	98 (8%)	53 (5%)	45 (26%)	<0.01
Deceased	171 (14%)	104 (10%)	67 (34%)	<0.01
Endometrial cancer	99 (8%)	48 (5%)	51 (26%)	<0.01

Abbreviations: FIGO=International Federation of Gynaecology and Obstetrics; L1CAM=L1 cell adhesion molecule; LVSI=lymphovascular space invasion.
^aP-value for the Mann-Whitney U-test for continuous variables, and χ^2 test for categorical variables. Bold values indicate that the differences were considered to be significant.
^bMedian follow-up including deceased patients.

L1CAM in stage I endometrioid endometrial carcinomas.

Patient and tumour characteristics of all stage I EEC cases ($n=935$, including 4 mucinous carcinomas) with respect to L1CAM expression are shown in Table 2. The L1CAM was expressed in 93 (10%) cases. These patients were older, had a higher tumour grade and LVSI, and more often presented with distant recurrence and disease-related mortality.

In univariate regression analysis, L1CAM expression was significantly associated with grade 3 histology (OR 4.1, 95% CI 2.5–6.8) and LVSI (OR 2.9, 95% CI 1.5–5.6), but not with deep myometrial invasion.

L1CAM in advanced-stage endometrioid endometrial carcinomas.

Patient and tumour characteristics of all advanced-stage EEC cases ($n=160$, including 5 mucinous carcinomas) with respect to L1CAM expression are shown in Table 3. The expression of L1CAM was present in 28 (18%) cases. These cases had a higher tumour grade, a more advanced FIGO stage, and more often presented with distant recurrence and disease-related mortality.

In univariate regression analysis, L1CAM expression was significantly associated with the presence of nodal disease (OR 4.1, 95% CI 1.5–11.5) and LVSI (OR 3.0, 95% CI 1.1–8.0).

L1CAM in non-endometrioid carcinomas. Patient and tumour characteristics of all NEEC cases ($n=104$) with respect to L1CAM expression are shown in Table 4. The expression of L1CAM was present in 78 (75%) cases, and varied between the subgroups: 77%

of the serous carcinomas, 82% of the clear cell carcinomas, 64% of the carcinosarcomas, and 57% of the undifferentiated carcinomas expressed L1CAM. Patients with L1CAM expression were older, more often had LVSI, and more often presented with distant recurrences and disease-related mortality.

In univariate regression analysis, L1CAM expression was significantly associated with the presence of LVSI (OR 4.6, 95% CI 1.5–14.1).

L1CAM expression and survival. The 10-year disease-free and overall survival Kaplan–Meier plots are shown in Figure 1. Corresponding HRs are shown in Table 5.

Multivariate analysis of the stage I EEC cases showed that expression of L1CAM is a strong and independent predictor of both reduced disease-free survival and overall survival, along with several known prognostic markers. Patient age of >60 years was the strongest predictor of reduced overall survival, but not of reduced disease-specific survival (data not shown).

The expression of L1CAM and the presence of LVSI in advanced-stage EEC cases were significantly associated with reduced disease-free, and overall survival in univariate analysis. Grade 3 histology and deep myometrial invasion predicted a reduced overall survival as well, but the myometrial invasion HR had a very wide CI.

Analysis of the NEEC cases showed that L1CAM expression is not associated with reduced disease-free and overall survival. Patient age of >60 years and advanced FIGO stage were associated

Table 2. Comparison of the clinical and pathologic characteristics as well as disease outcome of stage I endometrioid endometrial carcinomas with respect to L1CAM expression				
	All	L1CAM–	L1CAM+	P ^a
Number of patients	935	842 (90%)	93 (10%)	
Median age (years)	63 (range 32–93)	63 (range 32–91)	67 (range 39–93)	<0.01
Median follow-up ^b (months)	64 (range 1–210)	65 (range 1–210)	55 (range 6–185)	<0.01
Treatment				
Lymphadenectomy	586 (63%)	519 (62%)	67 (72%)	0.05
Radiotherapy	400 (43%)	359 (43%)	41 (44%)	0.79
VBT	206 (22%)	189 (23%)	17 (18%)	
EBRT +/– VBT	190 (20%)	166 (20%)	24 (26%)	
Chemotherapy	36 (4%)	31 (4%)	5 (5%)	0.42
Grade				
1	442 (47%)	418 (50%)	24 (26%)	<0.01
2	389 (42%)	348 (41%)	41 (44%)	
3	104 (11%)	76 (9%)	28 (30%)	
Myometrial invasion				
< 1/2	664 (71%)	604 (72%)	60 (65%)	0.15
≥ 1/2	271 (29%)	238 (28%)	33 (36%)	
LVSI				
No	703 (91%)	645 (92%)	58 (81%)	<0.01
Yes	67 (9%)	53 (8%)	14 (19%)	
Unknown	165	144	21	
Outcome				
Recurrence	85 (9%)	66 (8%)	19 (20%)	<0.01
Locoregional	48 (5%)	41 (5%)	7 (8%)	0.27
Distant	42 (5%)	29 (3%)	13 (14%)	<0.01
Deceased	88 (9%)	69 (8%)	19 (20%)	<0.01
Endometrial cancer	37 (4%)	26 (3%)	11 (12%)	<0.01

Abbreviations: EBRT = external beam radiotherapy; L1CAM = L1 cell adhesion molecule; LVSI = lymphovascular space invasion; VBT = vaginal brachytherapy.
^aP-value for the Mann–Whitney U-test for continuous variables, and χ^2 test for categorical variables. Bold values indicate that the differences were considered to be significant.
^bMedian follow-up including deceased patients.

with reduced disease-free survival, and the presence of LVSI and advanced FIGO stage were associated with reduced overall survival.

DISCUSSION

This large, well-documented series of 1199 endometrial carcinomas shows a strong association between L1CAM expression and poor outcome in stage I EECs and advanced-stage EECs, but not in NEECs. Moreover, L1CAM expression was shown to be associated with the presence of nodal disease, grade 3 histology, LVSI, and distant disease recurrences, but especially with non-endometrioid histology.

Prognostic value of L1CAM expression in stage I endometrioid carcinomas. Two large studies have described the prognostic value of L1CAM expression in stage I EECs. Zeimet *et al* (2013) found L1CAM expression in 17% of the cases, with HRs of 16.33 for recurrence and 15.01 for death. The PORTEC group found L1CAM expression in 7%, with HRs of 2.55 for pelvic recurrence, 3.48 for distant recurrence, and 2.05 for death (Bosse *et al*, 2014). In comparison, we found L1CAM expression in 10% of the stage I EECs, with HRs of 2.3 for recurrences, 2.8 for distant recurrences, and 2.4 for death.

The number of lymphadenectomies performed in our study was slightly higher than in the Zeimet study. The PORTEC study does not mention the exact number of lymphadenectomies, but it is described that routine lymphadenectomies were not performed, and only suspicious nodes were removed. Patients in our study received radiotherapy, especially external beam radiotherapy, more often than patients in the Zeimet study, but less often than those in the PORTEC study. Patients in the PORTEC study more often had a low-grade tumour and deep myometrial invasion that was related to the inclusion criteria of the study. In the Zeimet study LVSI was

present in a large number of carcinomas compared with both our study and the PORTEC study.

It was hypothesised that a lower number of included grade 1 cases might explain the higher number of L1CAM-positive cases in the Zeimet study (Bosse *et al*, 2014). Although we show a strong association between L1CAM expression and grade 3 histology, our study included even fewer grade 1 cases, making it unlikely that this explains the difference in L1CAM expression. As we show a strong association between the presence of L1CAM expression and LVSI, it is possible that the high prevalence of LVSI in the Zeimet study is responsible for the high number of L1CAM-positive cases, and the exceptionally strong association between L1CAM expression and poor outcome they describe.

Several smaller studies included stage I EECs in addition to advanced-stage EECs and NEECs. Unfortunately, both Van Gool *et al* (2016) and Geels *et al* (2016) did not analyse the value of L1CAM expression specifically in the stage I EECs, making it impossible to compare our findings with these studies. Interestingly, Dellinger *et al* (2016) included a sizeable amount of stage I EECs and analysed the association between mRNA expression of L1CAM and prognosis, but were not able to validate the strong prognostic value of L1CAM expression. This might be explained by the fact that they considered all cases with an mRNA L1CAM expression above the median to be positive, resulting in a much higher proportion of L1CAM-positive cases in their study compared with other L1CAM studies.

Prognostic value of L1CAM expression in advanced-stage endometrioid carcinomas and non-endometrioid carcinomas.

Several previous studies described the prognostic value of L1CAM expression in advanced-stage EECs and NEECs. Fogel *et al* (2003) described L1CAM expression in all of the 10 included FIGO stage III and IV cases, but the histology was not mentioned, and 3 previous studies described L1CAM expression in 73% of the 15,

Table 3. Comparison of the clinical and pathologic characteristics as well as disease outcome of advanced-stage endometrioid endometrial carcinoma cases with respect to L1CAM expression

	All	L1CAM –	L1CAM +	P ^a
Number of patients	160	131 (82%)	29 (18%)	
Median age (years)	64 (range 37–93)	64 (range 37–93)	68 (range 47–84)	0.40
Median follow-up ^b (months)	55 (range 1–227)	58 (range 3–227)	37 (range 1–106)	< 0.01
Treatment				
Lymphadenectomy	122 (76%)	103 (79%)	19 (65%)	0.13
Radiotherapy	112 (80%)	95 (73%)	17 (59%)	0.14
Chemotherapy	41 (26%)	31 (24%)	10 (36%)	0.23
Chemoradiotherapy	7 (5%)	6 (5%)	1 (4%)	1.00
FIGO stage				
II	59 (37%)	54 (41%)	5 (18%)	0.02
III	83 (52%)	62 (47%)	21 (72%)	0.02
IV	18 (12%)	15 (12%)	3 (11%)	1.00
Grade				
1	25 (16%)	23 (18%)	2 (7%)	0.20
2	82 (51%)	68 (52%)	14 (48%)	
3	53 (33%)	40 (31%)	13 (45%)	
Myometrial invasion				
< 1/2	43 (27%)	39 (30%)	4 (14%)	0.11
≥ 1/2	117 (73%)	92 (70%)	25 (86%)	
LVSI				
No	67 (54%)	60 (59%)	7 (33%)	0.052
Yes	58 (46%)	43 (42%)	15 (68%)	
Unknown	35	28	7	
Outcome				
Residual disease	19 (12%)	13 (10%)	6 (21%)	0.12
Recurrence	41 (26%)	28 (24%)	13 (57%)	< 0.01
Locoregional	15 (9%)	12 (10%)	3 (13%)	0.71
Distant	31 (19%)	20 (17%)	11 (48%)	< 0.01
Deceased	38 (24%)	25 (19%)	13 (45%)	< 0.01
Endometrial cancer	26 (16%)	16 (12%)	10 (35%)	< 0.01

Abbreviations: FIGO=International Federation of Gynaecology and Obstetrics; L1CAM=L1 cell adhesion molecule; LVSI=lymphovascular space invasion.
^aP-value for the Mann-Whitney U-test for continuous variables, and χ^2 test for categorical variables. Bold values indicate that the differences were considered to be significant.
^bMedian follow-up including deceased patients.

58% of the 12, and 55% of the 20 included NEEC cases (Zeimet *et al*, 2013; Bosse *et al*, 2014). We found L1CAM expression in 75% of the 104 NEEC cases.

Three studies included both advanced-stage EECs and NEECs and described the association between L1CAM expression and clinicopathological variables, as well as between L1CAM expression and outcome (Dellinger *et al*, 2016; Geels *et al*, 2016; Van Gool *et al*, 2016). Geels *et al* (2016) found an association between L1CAM expression and high tumour grade and LVSI, Dellinger *et al* (2016) between L1CAM expression and advanced FIGO stage, non-endometrioid histology, high tumour grade, deep myometrial invasion, and nodal spread, and Van Gool *et al* (2016) between L1CAM expression and non-endometrioid histology and high tumour grade, but not FIGO stage, depth of myometrial invasion, and LVSI. In comparison, we found an association between L1CAM expression and advanced FIGO stage, non-endometrioid histology, high tumour grade, LVSI, and nodal spread. We found these associations in all three subgroups, but unfortunately neither of these studies analysed the association between L1CAM and clinicopathological variables within the subgroups.

In addition, neither of these studies analysed the disease-free and overall survival separately in the advanced-stage EECs and NEECs. Our subgroup analyses have shown that there is indeed a strong association between L1CAM expression and poor outcome in the advanced-stage EECs, but not in the NEECs, possibly because the presence of non-endometrioid histology itself is a strong marker of poor prognosis, and the majority were L1CAM positive. The fact that previous studies have combined the advanced-stage EECs and the NEECs in the high-risk carcinoma

group might therefore have influenced their results, and additional studies are required to validate the prognostic value of L1CAM expression separately in the advanced-stage EECs and the NEECs.

This study shows that there is a very strong association between L1CAM expression and the presence of non-endometrioid histology. Up until now, p53 expression has been used to identify NEECs, and whereas p53 is frequently expressed in serous carcinomas, it does not play an important role in other NEECs (Lax, 2004). Previous studies reported p53 expression in 62–67% of all NEECs, whereas we found L1CAM expression in 75% of the NEECs, including 77% of the serous and 82% of the clear cell carcinomas (Engelsen *et al*, 2006; Van Gool *et al*, 2016). Based on these findings L1CAM expression appears to be the most powerful marker to identify NEECs described to date.

Interestingly, Van Gool *et al* (2016) did not find an association between L1CAM expression with a cutoff of 10% and poor outcome in their cohort of high-risk carcinomas, including high-risk stage I EECs, but did find this association when using a cutoff of 50%. We however did find an association between L1CAM expression with a cutoff of 10% and poor outcome in the advanced-stage EECs and NEECs, and preliminary analyses did not show a major advantage of using a higher cutoff (data not shown). Using one cutoff in all subgroups would be preferable, because having to determine the tumour histology, tumour grade, and the depth of myometrial invasion before choosing the L1CAM cutoff would greatly limit the clinical applicability.

It has to be noted that mixed carcinomas were included in the NEEC group of our study, and pure non-endometrioid histology was more common in the L1CAM-positive cases. There is a

Table 4. Comparison of the clinical and pathologic characteristics as well as disease outcome of the non-endometrioid carcinoma cases with respect to L1CAM expression

	All	L1CAM –	L1CAM +	P ^a
Number of patients	104	26 (25%)	78 (75%)	
Median age (years)	69 (range 31–88)	64 (range 31–83)	70 (range 49–88)	< 0.01
Median follow-up ^b (months)	46 (range 0–229)	52 (range 2–229)	45 (range 0–129)	0.15
Treatment				
Lymphadenectomy	87 (84%)	23 (89%)	64 (82%)	0.56
Radiotherapy	51 (49%)	13 (50%)	38 (49%)	0.91
Chemotherapy	46 (44%)	10 (39%)	36 (46%)	0.50
FIGO stage				
I	30 (39%)	7 (27%)	23 (30%)	0.73
II	15 (14%)	4 (15%)	11 (14%)	1.00
III	42 (40%)	14 (54%)	28 (36%)	0.11
IV	17 (16%)	1 (4%)	16 (21%)	0.06
Histology				
Pure NEEC	76 (73%)	17 (65%)	59 (76%)	0.32
Mixed EEC/NEEC	28 (27%)	9 (35%)	19 (24%)	
Primary NEEC component				
Serous	61 (59%)	14 (54%)	47 (60%)	0.57
Clear cell	22 (21%)	4 (15%)	18 (23%)	0.58
Carcinosarcoma	14 (14%)	5 (19%)	9 (12%)	0.33
Undifferentiated	7 (7%)	3 (12%)	4 (5%)	0.36
Myometrial invasion				
< 1/2	39 (38%)	13 (50%)	26 (33%)	0.13
≥ 1/2	65 (63%)	13 (50%)	52 (67%)	
LVS1				
No	43 (54%)	18 (78%)	25 (44%)	< 0.01
Yes	37 (46%)	5 (22%)	32 (56%)	
Unknown	24	3	21	
Outcome				
Residual disease	21 (20%)	2 (8%)	19 (24%)	0.09
Recurrence	32 (39%)	6 (25%)	26 (44%)	0.14
Locoregional	13 (16%)	4 (17%)	9 (15%)	1.00
Distant	25 (30%)	4 (17%)	21 (36%)	0.12
Deceased	45 (43%)	10 (39%)	35 (45%)	0.57
Endometrial cancer	36 (35%)	6 (23%)	30 (39%)	0.23

Abbreviations: EEC = endometrioid endometrial carcinoma; FIGO = International Federation of Gynaecology and Obstetrics; L1CAM = L1 cell adhesion molecule; LVS1 = lymphovascular space invasion; NEEC = non-endometrioid carcinoma.

^aP-value for the Mann–Whitney U-test for continuous variables, and χ^2 test for categorical variables. Bold values indicate that the differences were considered to be significant.

^bMedian follow-up including deceased patients.

possibility that mixed cases with a large endometrioid component were considered L1CAM negative in our study, even though L1CAM was expressed in over 10% of the non-endometrioid component.

Relationship between these findings and the function of L1CAM. The L1CAM was shown to have several extracellular and intracellular functions in cancer, both in an intact and cleaved form, as it has an influence on cell migration, cell survival, angiogenesis, and tumour progression (Mechtersheimer *et al*, 2001; Shtutman *et al*, 2006; Sebens Muerkoster *et al*, 2007; Stoeck *et al*, 2007; Gast *et al*, 2008a, b; Friedli *et al*, 2009). It is known that epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) plays an important role in endometrial cancer invasion and metastasis (Colas *et al*, 2012). Several studies suggest that L1CAM expression induces an EMT-like transition that increases the metastatic potential, without altering the invasive capabilities. Comparable to EMT, expression of L1CAM was shown to be TGF β and Slug dependent (Geismann *et al*, 2009; Huszar *et al*, 2010). Moreover, several studies have shown that intracellular L1CAM signalling activates NF- κ B that was shown to be essential for EMT and metastasis of breast cancer (Huber *et al*, 2004; Gavert *et al*, 2010; Kiefel *et al*, 2012). In colorectal cancer cell lines, L1CAM expression was shown to increase cell motility and liver metastasis, without changes in expression of epithelial or mesenchymal markers.

Introduction of major EMT regulators changed expression of epithelial and mesenchymal markers, but did not increase the metastatic potential (Gavert *et al*, 2011). Many clinical studies have shown that there is a strong association between L1CAM expression and metastasis in various cancer types (Allory *et al*, 2005; Boo *et al*, 2007; Schroder *et al*, 2009; Tischler *et al*, 2011; Tsutsumi *et al*, 2011; Bondong *et al*, 2012; Wang *et al*, 2013). The current study shows a comparable association between L1CAM expression and advanced stage, lymph node involvement, and metastasis in both EECs and NEECs. Interestingly, there was no strong association between L1CAM expression and myometrial and cervical invasion, and although it was not scored separately in our study, the pathologists did not notice a clear localisation of L1CAM at the invasive front of the carcinomas. These findings are in accordance with the hypothesis that L1CAM induces EMT-like changes, but only plays a role in metastasis, and not invasion.

However, several previous studies analysing the association between L1CAM expression and clinicopathological variables present conflicting results concerning whether or not there is an association between L1CAM expression and the presence of LVS1, deep myometrial invasion, and cervical invasion (Zeimet *et al*, 2013; Bosse *et al*, 2014; Dellinger *et al*, 2016; Geels *et al*, 2016; Van Gool *et al*, 2016). Future studies focussing on the function of L1CAM will likely provide more insight into the possible association between L1CAM and these processes of invasion and metastasis.

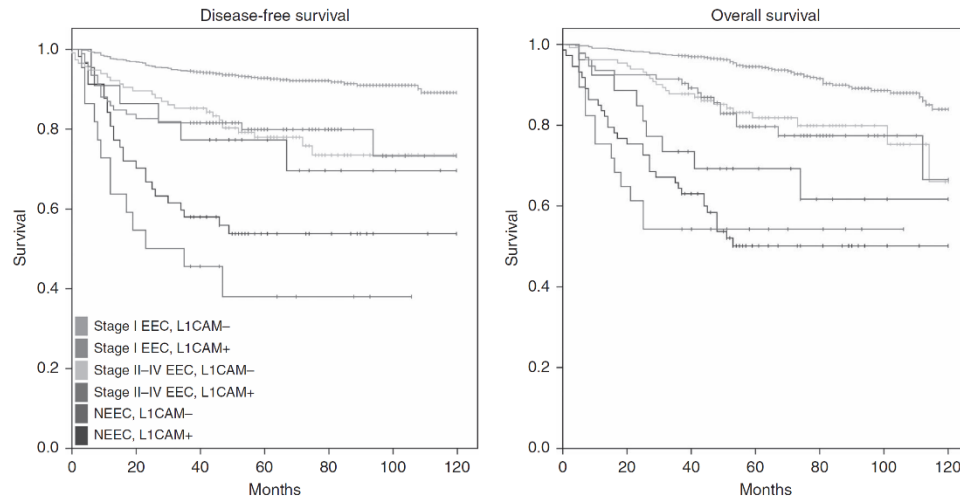


Figure 1. Kaplan-Meier plots of the 10-year disease-free and overall survival of the stage I endometrioid, advanced-stage endometrioid, and non-endometrioid cases with respect to L1CAM expression (a full colour version of this figure appears online).

Table 5. Results of the Cox regression analysis, depicting the association between several risk factors and outcome				
	Stage I EEC		Stage II-IV EEC	NEEC
	Univariate HR (95% CI)	Multivariate HR (95% CI)	Univariate HR (95% CI)	Univariate HR (95% CI)
DFS				
L1CAM +	3.1 (1.9–5.1)	2.3 (1.3–4.1)	3.9 (2.0–7.7)	2.0 (0.8–4.8)
Grade 3	2.7 (1.6–4.4)	2.0 (1.1–3.5)	1.3 (0.7–2.5)	—
MI > 50%	1.5 (1.0–2.3)	—	1.8 (0.8–4.0)	1.1 (0.6–2.7)
Age > 60	2.0 (1.2–3.3)	2.0 (1.1–3.4)	1.3 (0.7–2.6)	4.2 (1.0–17.7)
LVSI	2.9 (1.6–5.1)	2.3 (1.3–4.1)	3.1 (1.5–6.7)	1.8 (0.8–4.1)
FIGO 3/4	—	—	1.6 (0.8–3.2)	2.6 (1.3–5.4)
OS				
L1CAM +	3.1 (1.9–5.2)	2.4 (1.4–4.2)	3.7 (1.9–7.3)	1.6 (0.8–3.3)
Grade 3	2.8 (1.7–4.6)	2.1 (1.1–3.6)	2.7 (1.4–5.1)	—
MI > 50%	1.3 (0.8–2.0)	—	7.7 (1.9–32.0)	1.4 (0.8–2.7)
Age > 60	2.8 (1.6–4.8)	2.9 (1.6–5.3)	2.0 (0.9–4.2)	1.7 (0.7–4.1)
LVSI	2.4 (1.3–4.4)	1.9 (1.0–3.4)	3.0 (1.4–6.2)	2.3 (1.1–4.7)
FIGO 3/4	—	—	1.6 (0.8–3.4)	3.7 (1.8–7.5)

Abbreviations: CI = confidence interval; DFS = disease-free survival; EEC = endometrioid endometrial carcinoma; FIGO = International Federation of Gynaecology and Obstetrics; HR = hazard ratio; L1CAM = L1 cell adhesion molecule; LVSI = lymphovascular space invasion; MI = myometrial invasion; NEEC = non-endometrioid carcinoma; OS = overall survival. The table shows hazard ratios and corresponding 95% confidence intervals. Bold hazard ratios are significantly associated with the respective outcome variable. For the stage I EEC subgroup, additional multivariate Cox regression analysis was performed, including covariates that were significantly associated with outcome in the univariate analysis.

Future perspectives. Accumulating data associating L1CAM expression in stage I EECs with a poor outcome should have treatment implications. Moreover, this study shows that L1CAM expression in advanced-stage EECs is associated with poor outcome as well, and there was a trend towards more residual disease after treatment, in line with L1CAM expression in ovarian carcinoma that has been associated with restricted tumour resectability (Bondong *et al*, 2012). Although this would seem to support the use of chemotherapy, L1CAM expression in other cancer types has been shown to be associated with chemotherapy resistance (Sebans Muerkoster *et al*, 2007; Stoeck *et al*, 2007; Bondong *et al*, 2012). Given the fact that a substantial number of advanced-stage EECs and the majority of the NEECs are L1CAM positive, and a growing number of these carcinomas are treated with chemotherapy, studying the issue of resistance of L1CAM-positive tumours to chemotherapy has a high priority. In addition,

the use of anti-L1CAM treatment might be an interesting future option (Knogler *et al*, 2007).

This study also found a strong association between L1CAM expression and the presence of other markers of poor prognosis, most notably non-endometrioid histology, grade 3 histology, and nodal disease. Once it is established that L1CAM expression in preoperative biopsies is in accordance with final pathology, incorporation into currently used preoperative prediction models might improve the selection of patients requiring a lymphadenectomy, and help pathologists to identify high-risk carcinomas, especially those with non-endometrioid histology.

In light of the recently proposed subdivision of endometrial carcinomas into four subgroups based on the molecular profile, it would be interesting to analyse the L1CAM expression in these four groups (Cancer Genome Atlas Research Network *et al*, 2013). The studies of both Dellinger *et al* (2016) and Van Gool *et al*

(2016) looked at L1CAM expression in the mRNA data from the TCGA database, but unfortunately they did not describe the expression of L1CAM relative to the four proposed subgroups. If either L1CAM expression or the proposed genetic subdivision are to be used in the future management of endometrial carcinomas, it is imperative to know how these markers are related to each other.

Strengths and weaknesses. This is the largest study to date including all endometrial carcinoma types. Complete surgical staging was performed in the majority of cases, limiting the risk of under diagnosis, and a minimal follow-up of 36 months was required, limiting the risk of missing disease recurrences and deaths. As this was a retrospective study, there has been no standardised treatment protocol, and there is the risk for selection bias. There was no centralised pathology review in this study, but all slides were from large referral hospitals with dedicated gynaecological pathologists. This makes the results of this study applicable to daily practice in such hospitals.

CONCLUSION

In conclusion, this study shows the prognostic value of L1CAM expression in stage I EECs and advanced-stage EECs, but not in NEECs. The expression of L1CAM was associated with the presence of nodal disease, non-endometrioid histology, grade 3 histology, LVSI, and with a high risk of distant disease recurrence. Implementation of L1CAM expression in clinical practice could improve the postoperative selection of high-risk carcinomas. Both the value of L1CAM expression in the preoperative selection of high-risk carcinomas and the consequences of L1CAM expression on the use of and response to chemotherapy should be studied.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- Allory Y, Matsuoka Y, Bazille C, Christensen EI, Ronco P, Debiec H (2005) The L1 cell adhesion molecule is induced in renal cancer cells and correlates with metastasis in clear cell carcinomas. *Clin Cancer Res* **11**(3): 1190–1197.
- Amant F, Mirza MR, Koskas M, Creutzberg CL (2015) Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* **131**(Suppl 2): S96–104.
- Bondong S, Kiefel H, Hielscher T, Zeimet AG, Zeillinger R, Pils D, Schuster E, Castillo-Tong DC, Cadron I, Vergote I, Braicu I, Sehouli J, Mahner S, Fogel M, Altevogt P (2012) Prognostic significance of L1CAM in ovarian cancer and its role in constitutive NF- κ B activation. *Ann Oncol* **23**(7): 1795–1802.
- Boo YJ, Park JM, Kim J, Chae YS, Min BW, Um JW, Moon HY (2007) L1 expression as a marker for poor prognosis, tumor progression, and short survival in patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* **14**(5): 1703–1711.
- Bosse T, Nout RA, Stelloo E, Dreef E, Nijman HW, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Creutzberg CL, Smit VT (2014) L1 cell adhesion molecule is a strong predictor for distant recurrence and overall survival in early stage endometrial cancer: pooled PORTEC trial results. *Eur J Cancer* **50**(15): 2602–2610.
- Cancer Genome Atlas Research NetworkKandath C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, Benz CC, Yau C, Laird PW, Ding L, Zhang W, Mills GB, Kucherlapati R, Mardis ER, Levine DA (2013) Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* **497**(7447): 67–73.
- Colas E, Pedrola N, Devis L, Ertekin T, Campoy I, Martinez E, Llaurodo M, Rigau M, Oliván M, García M, Cabrera S, Gil-Moreno A, Xercavins J, Castellvi J, García A, Ramon y Cajal S, Moreno-Bueno G, Dolcet X, Alameda F, Palacios J, Prat J, Doll A, Matias-Guiu X, Abal M, Reventos J (2012) The EMT signaling pathways in endometrial carcinoma. *Clin Transl Oncol* **14**(10): 715–720.
- Dellinger TH, Smith DD, Ouyang C, Warden CD, Williams JC, Han ES (2016) L1CAM is an independent predictor of poor survival in endometrial cancer - an analysis of The Cancer Genome Atlas (TCGA). *Gynecol Oncol* **141**(2): 336–340.
- Engelsen IB, Stefansson I, Akslen LA, Salvesen HB (2006) Pathologic expression of p53 or p16 in preoperative curettage specimens identifies high-risk endometrial carcinomas. *Am J Obstet Gynecol* **195**(4): 979–986.
- Fogel M, Gutwein P, Mechttersheimer S, Riedle S, Stoeck A, Smirnov A, Edler L, Ben-Arie A, Huszar M, Altevogt P (2003) L1 expression as a predictor of progression and survival in patients with uterine and ovarian carcinomas. *Lancet* **362**(9387): 869–875.
- Fogel M, Harari A, Muller-Holzner E, Zeimet AG, Moldenhauer G, Altevogt P (2014) A standardized staining protocol for L1CAM on formalin-fixed, paraffin-embedded tissues using automated platforms. *Int J Biol Markers* **29**(2): e180–e183.
- Friedli A, Fischer E, Novak-Hofer I, Cohrs S, Ballmer-Hofer K, Schubiger PA, Schibli R, Grunberg J (2009) The soluble form of the cancer-associated L1 cell adhesion molecule is a pro-angiogenic factor. *Int J Biochem Cell Biol* **41**(7): 1572–1580.
- Gast D, Riedle S, Issa Y, Pfeifer M, Beckhove P, Sanderson MP, Arlt M, Moldenhauer G, Fogel M, Kruger A, Altevogt P (2008a) The cytoplasmic part of L1-CAM controls growth and gene expression in human tumors that is reversed by therapeutic antibodies. *Oncogene* **27**(9): 1281–1289.
- Gast D, Riedle S, Kiefel H, Muerkoster SS, Schafer H, Schafer MK, Altevogt P (2008b) The RGD integrin binding site in human L1-CAM is important for nuclear signaling. *Exp Cell Res* **314**(13): 2411–2418.
- Gavert N, Ben-Shmuel A, Lemmon V, Brabletz T, Ben-Ze'ev A (2010) Nuclear factor- κ B signaling and ezrin are essential for L1-mediated metastasis of colon cancer cells. *J Cell Sci* **123**(Pt 12): 2135–2143.
- Gavert N, Vivanti A, Hazin J, Brabletz T, Ben-Ze'ev A (2011) L1-mediated colon cancer cell metastasis does not require changes in EMT and cancer stem cell markers. *Mol Cancer Res* **9**(1): 14–24.
- Geels YP, Pijnenborg JM, Gordon BB, Fogel M, Altevogt P, Masadah R, Bulter J, van Kempen LC, Massuger LF (2016) L1CAM expression is related to non-endometrioid histology, and prognostic for poor outcome in endometrioid endometrial carcinoma. *Pathol Oncol Res*. e-pub ahead of print 18 February 2016.
- Geismann C, Morscheck M, Koch D, Bergmann F, Ungefroren H, Arlt A, Tsao MS, Bachem MG, Altevogt P, Sipos B, Folsch UR, Schafer H, Muerkoster SS (2009) Up-regulation of L1CAM in pancreatic duct cells is transforming growth factor beta1- and slug-dependent: role in malignant transformation of pancreatic cancer. *Cancer Res* **69**(10): 4517–4526.
- Huber MA, Azoitei N, Baumann B, Grunert S, Sommer A, Pehamberger H, Kraut N, Beug H, Wirth T (2004) NF- κ B is essential for epithelial-mesenchymal transition and metastasis in a model of breast cancer progression. *J Clin Invest* **114**(4): 569–581.
- Huszar M, Pfeifer M, Schirmer U, Kiefel H, Konecny GE, Ben-Arie A, Edler L, Munch M, Muller-Holzner E, Jerabek-Klestil S, Abdel-Aziz S, Marth C, Zeimet AG, Altevogt P, Fogel M (2010) Up-regulation of L1CAM is linked to loss of hormone receptors and E-cadherin in aggressive subtypes of endometrial carcinomas. *J Pathol* **220**(5): 551–561.
- Kiefel H, Bondong S, Pfeifer M, Schirmer U, Erbe-Hoffmann N, Schafer H, Sebens S, Altevogt P (2012) EMT-associated up-regulation of L1CAM provides insights into L1CAM-mediated integrin signalling and NF- κ B activation. *Carcinogenesis* **33**(10): 1919–1929.
- Knogler K, Grunberg J, Zimmermann K, Cohrs S, Honer M, Ametamey S, Altevogt P, Fogel M, Schubiger PA, Novak-Hofer I (2007) Copper-67 radioimmunotherapy and growth inhibition by anti-L1-cell adhesion molecule monoclonal antibodies in a therapy model of ovarian cancer metastasis. *Clin Cancer Res* **13**(2 Pt 1): 603–611.
- Lax SF (2004) Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. *Virchows Arch* **444**(3): 213–223.
- Matias-Guiu X, Prat J (2013) Molecular pathology of endometrial carcinoma. *Histopathology* **62**(1): 111–123.
- Mechttersheimer S, Gutwein P, Agmon-Levin N, Stoeck A, Oleszewski M, Riedle S, Postina R, Fahrenholz F, Fogel M, Lemmon V, Altevogt P (2001) Ectodomain shedding of L1 adhesion molecule promotes

- cell migration by autocrine binding to integrins. *J Cell Biol* **155**(4): 661–673.
- Schafer MK, Frotscher M (2012) Role of L1CAM for axon sprouting and branching. *Cell Tissue Res* **349**(1): 39–48.
- Schroder C, Schumacher U, Fogel M, Feuerhake F, Muller V, Wirtz RM, Altevogt P, Krenkel S, Janicke F, Milde-Langosch K (2009) Expression and prognostic value of L1-CAM in breast cancer. *Oncol Rep* **22**(5): 1109–1117.
- Sebens Muerkoster S, Werbing V, Sipos B, Debus MA, Witt M, Grossmann M, Leisner D, Kotteritzsch J, Kappes H, Kloppel G, Altevogt P, Folsch UR, Schafer H (2007) Drug-induced expression of the cellular adhesion molecule L1CAM confers anti-apoptotic protection and chemoresistance in pancreatic ductal adenocarcinoma cells. *Oncogene* **26**(19): 2759–2768.
- Shtutman M, Levina E, Ohouo P, Baig M, Roninson IB (2006) Cell adhesion molecule L1 disrupts E-cadherin-containing adherens junctions and increases scattering and motility of MCF7 breast carcinoma cells. *Cancer Res* **66**(23): 11370–11380.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A (2012) Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* **62**(1): 10–29.
- Stoek A, Gast D, Sanderson MP, Issa Y, Gutwein P, Altevogt P (2007) L1-CAM in a membrane-bound or soluble form augments protection from apoptosis in ovarian carcinoma cells. *Gynecol Oncol* **104**(2): 461–469.
- Tischler V, Pfeifer M, Hausladen S, Schirmer U, Bonde AK, Kristiansen G, Sos ML, Weder W, Moch H, Altevogt P, Soltermann A (2011) L1CAM protein expression is associated with poor prognosis in non-small cell lung cancer. *Mol Cancer* **10**: 127.
- Tsutsumi S, Morohashi S, Kudo Y, Akasaka H, Ogasawara H, Ono M, Takasugi K, Ishido K, Hakamada K, Kijima H (2011) L1 Cell adhesion molecule (L1CAM) expression at the cancer invasive front is a novel prognostic marker of pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Surg Oncol* **103**(7): 669–673.
- Van Gool IC, Stelloo E, Nout RA, Nijman HW, Edmondson RJ, Church DN, MacKay HJ, Leary A, Powell ME, Mileskin L, Creutzberg CL, Smit VT, Bosse T (2016) Prognostic significance of L1CAM expression and its association with mutant p53 expression in high-risk endometrial cancer. *Mod Pathol* **29**(2): 174–181.
- Wang YY, Li L, Zhao ZS, Wang YX, Ye ZY, Tao HQ (2013) L1 and epithelial cell adhesion molecules associated with gastric cancer progression and prognosis in examination of specimens from 601 patients. *J Exp Clin Cancer Res* **32**: 66.
- Zeimet AG, Reimer D, Huszar M, Winterhoff B, Puistola U, Azim SA, Muller-Holzner E, Ben-Arie A, van Kempen LC, Petru E, Jahn S, Geels YP, Massuger LF, Amant F, Polterauer S, Lappi-Blanco E, Bulten J, Meuter A, Tanouye S, Oppelt P, Stroh-Weigert M, Reinthaller A, Mariani A, Hackl W, Netzer M, Schirmer U, Vergote I, Altevogt P, Marth C, Fogel M (2013) L1CAM in early-stage type I endometrial cancer: results of a large multicenter evaluation. *J Natl Cancer Inst* **105**(15): 1142–1150.

This work is published under the standard license to publish agreement. After 12 months the work will become freely available and the license terms will switch to a Creative Commons Attribution-NonCommercial-Share Alike 4.0 Unported License.

¹Department of Obstetrics and Gynaecology, Radboud University Medical Center, Geert Grooteplein 10, Nijmegen 6525GA, The Netherlands; ²Department of Pathology, Radboud University Medical Center, Geert Grooteplein 10, Nijmegen 6525GA, The Netherlands; ³Department of Pathology, Anthoni van Leeuwenhoek Hospital, Plesmanlaan 121, Amsterdam 1066CX, The Netherlands; ⁴Department of Pathology and Molecular Genetics and Research Laboratory, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, University of Lleida, IRBLLEIDA, Avenida Alcalde Rovira Roure, 80, Lleida 25198, Spain; ⁵Institute of Pathology, University Medical Center Freiburg, Hugstetter Strasse 55, Freiburg 79106, Germany; ⁶Department of Obstetrics and Gynecology, University Medical Center Freiburg, Hugstetter Strasse 55, Freiburg 79106, Germany; ⁷German Cancer Consortium (DKTK), German Cancer Research Center (DKFZ), Im Neuenheimer Feld 280, Heidelberg D-69120, Germany; ⁸Biomedical Research Group in Gynecology, Vall Hebron Institute of Research (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, Barcelona 08035, Spain; ⁹Gynecological Department, Vall Hebron University Hospital, Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, Barcelona 08035, Spain; ¹⁰Department of Pathology, Vall Hebron University Hospital, Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, Barcelona 08035, Spain; ¹¹Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital del Mar, Passeig Marítim, 25-29, Barcelona 08003, Spain; ¹²Department of Pathology, Hospital del Mar, Passeig Marítim, 25-29, Barcelona 08003, Spain; ¹³Department of Obstetrics and Gynecology, Haukeland University Hospital, Jonas Lies vei 65, Bergen 5021, Norway; ¹⁴Department of Clinical Science, University of Bergen, PO Box 7800, Bergen 5020, Norway; ¹⁵Center for Cancer Biomarkers (CCBIO), University of Bergen, PO Box 7800, Bergen 5020, Norway; ¹⁶Department of Pathology, University of Turku, PO Box 7245, Laskut, Turku 01051, Finland; ¹⁷Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Gynecologic Oncology, University Hospital Gasthuisberg, Herestraat 49, Leuven 3000, Belgium; ¹⁸Department of Obstetrics and Gynecology, Bichat-Claude Bernard Hospital, 46 Rue Henri Huchard, Paris 75018, France; ¹⁹Department of Pathology, Bichat-Claude Bernard Hospital, 46 Rue Henri Huchard, Paris 75018, France; ²⁰Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, Masaryk University, Kamenice 5, Brno 625 00, Czech Republic; ²¹Institute of Pathology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Kamenice 5, Brno 625 00, Czech Republic; ²²Department of Obstetrics and Gynaecology, Canisius-Wilhelmina Hospital, Weg door Jonkerbos 100, Nijmegen 6532SZ, The Netherlands; ²³Department of Pathology, Canisius-Wilhelmina Hospital, Weg door Jonkerbos 100, Nijmegen 6532SZ, The Netherlands and ²⁴Department of Obstetrics and Gynaecology, TweeSteden Hospital, Doctor Deelenlaan 5, Tilburg 5042AD, The Netherlands

5.4. Význam předoperační znalosti biomarkeru HE4 a ultrazvuku v rozhodování o způsobu chirurgické léčby pacientek s časným karcinomem děložního těla

Vedle zavedených klinických parametrů (histologický typ nádoru, diferenciacie tumoru a ultrazvuku pánve a dutiny břišní) by mohly pomoci v přesnějším rozdělení pacientek do skupiny „low-“, a „high-risk“ biomarkery. Podle dosud publikovaných prací patří mezi velmi slibné prognostické markery nejen LICAM, ER, PR, ale i HE4 [63]. V současné době se žádný z biomarkerů nepoužívá rutinně k diagnostice karcinomu dělohy či určení jeho specifického rizika z důvodu nedostatku údajů a znalostí jejich příslušných mezních hodnot [62].

Cílem prezentované studie, kde byl autor korespondujícím spoluautorem, bylo zhodnocení klinického významu předoperačního posuzování sérových hladin HE4 pro diferenciaci mezi pacientkami s tumorem nízkého a vysokého rizika. Sekundárním cílem této studie bylo zhodnotit korelaci HE4 s klinickým (na základě předoperačního ultrazvuku) a patologickým rozsahem onemocnění (IA versus vyšší stádia, postižení lymfatických uzlin) stejně jako s finální patologickou FIGO klasifikací a histotypem nádoru. Dalším cílem klinické studie byla odpověď na otázku, zda předoperační znalost hladiny HE4 přidá hodnotu expertnímu onkogynekologickému ultrazvuku alepší tím stratifikaci pacientek do skupiny s nízkým či vysokým rizikem. Výsledkem naší studie bylo potvrzení dobré korelace HE4 s klinickým stagingem pomocí ultrazvuku a konečným FIGO stagingem. Hladina HE4 korelovala s hloubkou myometriální invaze, postižením lymfatických uzlin a věkem pacientky. Vyšetření HE4 však nedosahovalo senzitivity a specificity ultrazvuku a nepřispělo ke zlepšení stratifikace pacientek do jednotlivých rizikových skupin.

5.4.1. Presl, J., Ovesna, P., Novotny, Z., Vlasak, P., Bouda, J., Kostun, J., Topolcan, O., Kucera, R., Bednarikova, M., Weinberger, V. Importance of preoperative knowledge of the biomarker HE4 in early-stage endometrial cancer regarding surgical management (2017) *Anticancer Research*, 37 (5), pp. 2697-2702.

Importance of Preoperative Knowledge of the Biomarker HE4 in Early-stage Endometrial Cancer Regarding Surgical Management

JIRI PRESL¹, PETRA OVESNA², ZDENEK NOVOTNY¹, PAVEL VLASAK¹, JIRI BOUDA¹, JAN KOSTUN¹, ONDREJ TOPOLCAN³, RADEK KUCERA³, MARKETA BEDNARIKOVA⁴ and VIT WEINBERGER⁵

¹Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Pilsen, Pilsen, Czech Republic;

²Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic;

³Laboratory of Immunoanalysis, Department of Nuclear medicine, University Hospital in Pilsen, Pilsen, Czech Republic;

⁴Clinic of Internal Medicine – Hematology and Oncology, University Hospital in Brno and Masaryk University, Brno, Czech Republic;

⁵Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital in Brno and Masaryk University, Brno, Czech Republic

Abstract. Aim: To analyze the utility of HE4 assessment in preoperative management of patients with early-stage endometrial cancer for stratification into low-risk and high-risk groups. Patients and Methods: The following data were prospectively collected from patients operated for endometrial cancer from 05/2012 till 9/2016; age, HE4, CA125, expert ultrasound examination of the pelvis, histotype, grade, FIGO stage. Results: In total, 124 patients were enrolled. A cut-off of ≥ 113 pmol/l HE4 demonstrated 40.3% sensitivity and 83.9% specificity for detection of high-risk patients. Correlations of HE4 with age ($p < 0.001$), depth of myometrial invasion ($p = 0.001$), clinical stage of the disease according to ultrasound - T1a vs. T1b (63.6 pmol/l vs. 110.6 pmol/l, $p < 0.001$) were found. However, no correlation of HE4 with lymph node invasion ($p = 0.07$) and tumor grade ($p = 0.212$) was identified. Conclusion: HE4 levels correspond to clinical and FIGO stage of the disease. The sensitivity and specificity does not reach the transvaginal ultrasound results in preoperative assessment of the extent of the disease. Combination of HE4 with ultrasound does not improve the stratification of patients into low-risk and high-risk groups. Preoperative assessment of HE4 is useful providing where no adequate imaging method is available.

Endometrial cancer (EC) patients often exhibit signs and

symptoms, such as postmenopausal bleeding that lead to the diagnosis of the malignancy in the early stages of the disease. As a result, more than 70% of EC cases are diagnosed at an early stage with a favorable prognosis (1). Abdominal ultrasound (US) combined with transvaginal ultrasound of the pelvis (TVUS) belong to obligatory imaging methods for EC staging in the Czech Republic. Histological type and grade of differentiation of the tumor are assessed from a biopsy obtained by dilatation and curettage of the uterus or hysteroscopy. The differentiation between carcinomas associated with good or poor prognosis helps in selection of patients that would benefit from more aggressive primary treatment or adjuvant therapy.

In addition to established clinical parameters, biomarker(s) for better risk stratification in high-risk or low-risk EC could improve individualized primary treatment and would help avoid over- or undertreatment of EC patients. Studies investigating the prognostic value of CA125 in EC patients have revealed conflicting results. While Sood *et al.* (2) described preoperatively elevated CA125 levels as an independent prognostic marker for poor survival, other reports have shown no correlation between CA125 levels and extent of the disease (3-6). Moore *et al.* (7) showed the superiority of HE4 over CA125 in the detection of EC, especially in early stages. Recently published study demonstrated a putative predictive role of HE4 in EC (8). Prognostic significance of serum HE4 has been demonstrated for patients with poorly differentiated endometrial cancer (9, 10). However, no serum biomarker is currently used in the management of EC owing to the lack of data and knowledge of relevant cut-offs (11).

The purpose of this study was to evaluate the clinical significance of preoperative assessment of serum levels of HE4

Correspondence to: Vit Weinberger, MD, Ph.D., Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Brno and Masaryk University, Obilni trh 11, Brno, 60200, Czech Republic. Tel: + 420 532238306, e-mail: vit.weinberger@gmail.com

Key Words: CA125, HE4, endometrial cancer, preoperative staging.

in differentiation between low- and high-risk EC patients. The secondary objective of this study was to evaluate correlation of HE4 with clinical (according to preoperative ultrasound) and pathologic extent of the disease (IA versus IB and higher stages, lymph node involvement) as well as with grading and histotype of the tumor. Another objective for clinical practice was answer the question, whether the preoperative knowledge of HE4 level will add value to expert ultrasound and improve patient stratification in low-risk or high-risk groups.

Patients and Methods

This was a single-Centre prospective study performed from April 2012 to September 2016. Patients with probable early stage EC according to previous staging examinations (US, chest X-ray, endometrial biopsy) were enrolled. Only patients with histologically-proven primary EC from uterine curettage or hysteroscopy preoperatively were included in the study. All patients underwent a pre-operative ultrasound staging examination according to the methodology and protocol of our institution (12) and blood samples for CA125 and HE4 were collected and examined. The extent of the surgery was based on the staging ultrasound examination and knowledge of histotype and grading. Type A radical hysterectomy with bilateral salpingoophorectomy was performed in all patients (13). Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy was included where indicated.

Age, preoperative levels of CA125 and HE4, results of TVUS with respect to depth of myometrial invasion and cervical involvement, lymphadenopathy, and pathological data from biopsies (type of the tumor, grading) were recorded. Final pathological data (stage, histotype and grade) were assessed post-operatively according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics 2009 staging system (FIGO) and the World Health Organization 2003 (14) pathologic classification of female reproductive organs. The patients were divided into three groups for statistical evaluation. Low risk group was defined as FIGO IA, grade 1-2 according to preoperative investigations. The systematic pelvic (PLN) and paraaortic lymphadenectomy (PALN) was not performed in these cases. Intermediate risk group was defined as FIGO stage IB, G1-2. In this case, the systematic PLN and PALN are not obligatory and were considered according to the perioperative circumstances. The systematic PLN and PALN were always performed in high risk group, *i.e.* FIGO IA and IB, G3 endometrioid and non-endometrioid histotype and all clinically more advanced stages. The differentiation between low and high risk patients is a key for clinical practice; therefore, ROC (Receiver Operating Characteristic) analysis was employed for the assessment of the optimal HE4 cut-off value. In the first analysis, the group of patients with intermediate-risk carcinoma was joined with the low-risk while, the second analysis was performed joining intermediate-risk carcinoma to high-risk group. Cut-off levels for CA125 and HE4 markers for both scenarios were determined; sensitivity and specificity for differentiation of a low- and high-risk group were calculated. This study was approved by the local ethics committee, and all patients gave their informed consent.

Preoperative ultrasound examination. Each patient underwent both transabdominal and transvaginal US scan within 14 days before admission in the operating theater by one of the two oncogynecologists experienced in the field of US diagnostics in gynecologic oncology. They were expert sonographers with gynecologic oncology experience

and national certification. Each US examination was immediately described in the written report; these reports were used for the study analysis. Descriptions and examination reports were based on the standards applied by our center (15). During US staging examination of uterine cavity, myometrium, cervix and pelvic lymph nodes were carefully assessed in every patient to describe the extent of the tumor locally (16, 17).

Quantitative determination of HE4 and CA125 in human serum. Blood was collected prior to surgery and after diagnostic curettage. The sampling was always performed from the cubital vein using VACUETTE® blood collection tubes (Greiner Bio-One, Austria) between 7-10 am. Serum was separated by centrifugation for 10 minutes at $1,700 \times g$ and the samples were analyzed either immediately or stored frozen at -80°C until the analysis. Levels of both markers were determined using a chemiluminescence method by Architect 1000i (Abbott, USA) in Immunoanalysis laboratory of the University Hospital Pilsen.

Statistical analysis. Original values of HE4 and CA125 markers were transformed with log-function due to their log-normal distribution. Geometric mean and 95% confidence interval (CI) after back transformation are presented in the results. All other parameters had normal distribution of values. Student *t*-test or ANOVA with Tukey *post-hoc* test were employed for the comparison of HE4 in different two or more groups (clinical parameters). Relation between HE4 and age was assessed using Pearson correlation. ROC (Receiver Operating Characteristic) analysis was applied to determine the best cut-off to distinguish patients into low-risk and high-risk group. A cut-off with the highest sum of sensitivity and specificity was chosen. All analyses were performed using SPSS Statistics 23, all tests were done as two-sided at a level of significance of 0.05.

Results

In total, 124 patients with EC were enrolled in the study, all operated in the Center for Gynecologic Oncology of the University Hospital in Pilsen. The FIGO stage of the disease was determined from the final histology report postoperatively. In the studied group, 70 patients were in FIGO stage IA, 44 FIGO stage IB, and none FIGO stage II. A total of 10 patients had retroperitoneal lymph nodes involvement; pelvic lymph nodes in six cases - FIGO IIIC1; paraaortic lymph nodes in four patients - FIGO IIIC2. Pathomorphologic and sonographic characteristics of the groups are provided in Table I. Median preoperative HE4 and CA125 levels in the studied group of patients with early stage endometrial cancer were 75.5 and 18.0 respectively. The patients with very low HE4 level had a low-risk carcinoma; conversely patients with extremely high HE4 level had an intermediate or high-risk carcinoma (Table II). Paradoxically, the highest HE4 levels were observed in intermediate-risk group of patients. No clear HE4 cut-off for differentiation of risk groups could be determined. The most patients were diagnosed at the stage of disease IA or IB.

In the first analysis, (intermediate-risk patients were added to low-risk group) only 35.5% of patients with high-risk carcinoma with a specificity of 75.3% were identified with cut-

Table I. Pathomorphologic and sonographic characteristics of the groups.

	N (%)
Age (years), mean (SD)	67.6 (9.8)
Clinical staging by TVUS	
T1aNxM0	80 (64.5%)
T1bNxM0	39 (31.5%)
T2NxM0	2 (1.6%)
T3aNxM0	2 (1.6%)
T0	1 (0.8%)
FIGO	
IA	70 (56.5%)
IB	44 (35.5%)
IIIC1	6 (4.8%)
IIIC2	4 (3.2%)
Depth of tumor invasion into the myometrium	
<50%	71 (57.3%)
>50%	53 (42.7%)
Histologic type	
endometrioid adenoca	110 (88.7%)
clear cell adenoca	5 (4%)
mixed (adeno, squamous)	1 (0.8%)
high-grade serous adenoca	6 (4.8%)
mucinous adenoca	1 (0.8%)
Grade	
1	65 (52.4%)
2	32 (25.8%)
3	27 (21.8%)

Table II. HE4 (pmol/l) according to the risk group of carcinoma.

	N	Mean	95% CI
Low risk	62	64.7	21.5-194.7
Intermediate	31	100.9	25.8-394
High risk	31	86.3	25.9-287.7
Total	124	77.7	22.4-269.3

Table III. HE4 (pmol/l) and clinical staging by TVUS and FIGO.

	N	Mean	95% CI
Clinical staging by TVUS			
T1aNxM0	80	63.6	21.6-187.6
T1bNxM0	39	110.6	34.8-350.9
T2NxM0	2	112.1	18.9-664.2
T3aNxM0	2	211.0	29.7 - 1498.9
T0	1	47.0	-
FIGO			
IA	70	63.2	21.9-182.1
IB	44	99.7	27.3-363.9
IIIC1	6	84.2	36.7-193.2
IIIC2	4	164.9	35.8-759.6

off HE4 \geq 115. Regarding CA125, the best cut-off calculated by ROC analysis was CA125 \geq 30, providing sensitivity 48.4% and specificity 80.6%. In second scenario, (intermediate-risk patients were added to high-risk group) cut-off HE4 \geq 113 was identified with the sensitivity of 40.3% and specificity of 83.9% to determinate these two risk groups. Cut-off CA125 \geq 15 demonstrated 75.8% sensitivity and 53.2% specificity.

We focused on the correlation of serum HE4 level with patient age, preoperative TVUS, tumor histotype, grading and lymph node involvement. HE4 correlated well with patient age ($p<0.001$) (Figure 2) and preoperative TVUS, where statistically significant differences between patients stage T1a and T1b were observed. The mean values for HE4 for clinical stage T1a reached 63.6 pmol/l (95% CI, 21.6-187.6) vs. 110.6 pmol/l (95% CI, 34.8-350.9) for T1b, $p<0.001$ (Table III). Furthermore, a correlation between HE4 and histological depth of myometrial invasion was found; the HE4 levels for stage FIGO IA vs. IB were 63.2 pmol/l (95% CI=21.9-182.1) vs. 99.7 pmol/l (95% CI=27.3-363.9) respectively, $p=0.001$. Correlation with FIGO staging FIGO IA and IIIC2 was also found 63.2 pmol/l (95% CI=21.9-182.1) and 164.9 pmol/l (95% CI=35.8-759.6) respectively, $p=0.01$ (Table III). The HE4 level did not correlate with tumor grade, following mean values were observed; G1 70.7, G2 87.8 and G3 84.5 pmol/l,

$p=0.212$. The correlation of HE4 with lymph nodes involvement did not reach statistical significance ($p=0.07$) in spite of the fact that patients with positive lymph nodes had higher HE4 levels (mean=110.2) than those with no lymph node involvement (mean=75.4 pmol/l).

Discussion

There is a need for EC markers that can help stratify patients preoperatively into high-and low-risk categories to assist gynecologic oncology surgeon in selection of patients that can benefit from lymphadenectomy, hysterectomy or radical hysterectomy, or extensive surgery. A number of recent studies demonstrate that the serum biomarker HE4 is increased not only in ovarian cancer, but also in EC, type I and II (9, 18). Studies on patients with EC have shown that serum HE4 levels correlated with myometrial invasion, grading, advanced stage disease and with the presence of extrauterine disease, such as lymphatic and peritoneal metastases (19). Other studies found no or only a partial correlation (8, 9, 20). No clear cut-off value for HE4 serum levels has been defined for EC patients (21, 22). In the study of Mutz-Dehbalaie *et al.* from 2012, investigators established the cut-off level for discrimination between high and low HE4 serum levels based on median value (81 pmol/l). Serum HE4 median values in EC patients were similar in our study (median 75.5 pmol/l) as compared to

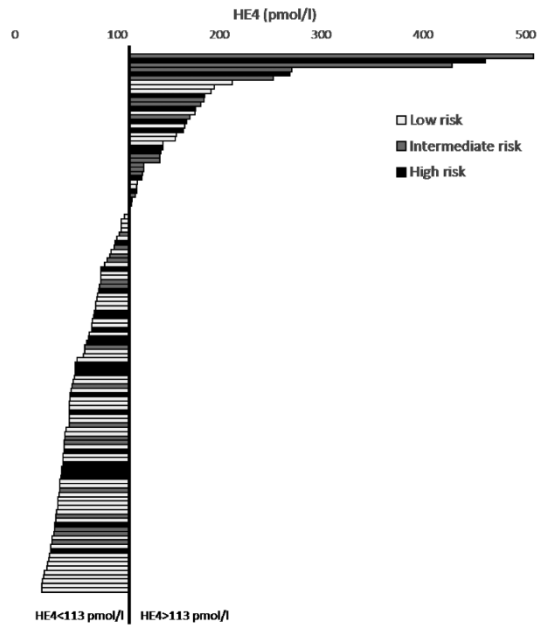


Figure 1. Classification of patients according to HE4 cut-off 113 pmol/l. Each patient is represented by one horizontal bar. The best cut-off for HE4 113 pmol/l divides all values into two group. Patients with HE4 < 113 pmol/l are on the left side; patients with HE4 ≥ 113 pmol/l are on the right side. White bars on the left sides depict correctly predicted patients, i.e. low risk, whereas grey and black bars (intermediate or high risk, respectively) represent wrongly predicted patients (false negative). White bars on the right side represent wrongly predicted patients (false positive). It is evident that patients with intermediate risk (grey bars) have higher values of HE4, thus these patients were joined to high risk group.

previous published investigations (7-9). Median 75.5 pmol/l was affected by the selection bias as primarily advanced stages of disease were not included in the study. The distribution of median CA125 values corresponded to the low, intermediate and high risk categories. On the contrary, in case of HE4, the intermediate risk group paradoxically showed higher values than high-risk group of patients (Table II). The importance of this finding is unclear. It may be due to the random error with low number of patients. On the other hand, it may point to a group of patients with a different prognostic significance, i.e. different disease-free interval or overall survival.

The HE4 cut-off for risk group differentiation was calculated for the situations when the intermediate risk group was added to the low-risk group or the high-risk group. At the cut-off HE4 ≥ 113 we identified 40.3% patients in high/intermediate risk. If this cut-off was used routinely in preoperative evaluation, then 16.1% patients would be operated radically in spite of having a low-risk carcinoma. The correlation between high HE4 levels and myometrial invasion was reported previously (8, 20). Both

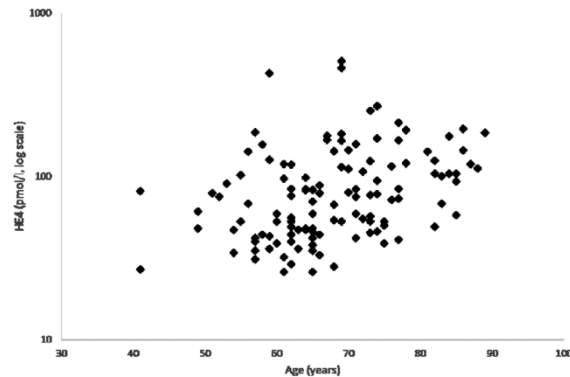


Figure 2. Correlation between HE4 and age. Relation between age and HE4 is evident – older patients higher HE4.

studies described significantly elevated HE4 serum levels in patients with more than 50% myometrial invasion compared to patients with less than 50% myometrial invasion. Our results are in agreement with these reports regarding the association of HE4 and depth of myometrial invasion (IA vs. IB and higher, $p=0.001$) (Table III). Given the fact that deep myometrial invasion increases the likelihood of lymph node metastasis, HE4 levels could provide an additional preoperative information concerning the benefit of lymphadenectomy. Bignotti *et al.* described that higher HE4 levels were significantly associated with positive lymph nodes and presence of lymphovascular invasion (9). Additionally, a recent study revealed that HE4 expression is associated with lymph node metastases in breast cancer (23). Interestingly, neither Moore *et al.* (8) nor our study ($p=0.07$) found an association between HE4 serum levels and absence or presence of lymph node involvement. The result can be biased by the low number of patients with positive lymph nodes in our study ($n=10$). The correlation of HE4 with histologic type of the tumor could not be calculated due to major representation of endometroid carcinoma in our study group, which copies the clinical practice.

TVUS is associated with high sensitivity and specificity in identification of high-risk patients (78% (95% CI=63.7-88.0%) and 89% (95% CI=81.7-93.8%) respectively) (24). It is capable of diagnosis of tumor invasion into the myometrium by the more than 50% of its thickness, the cervix, the uterine appendages or surrounding tissues with high sensitivity and specificity (25-27). Depth of myometrial invasion as a basic parameter of FIGO stage I, may be undervalued especially in small well differentiated tumors with low perfusion and conversely overvalued in poorly differentiated or undifferentiated tumors of larger dimensions with high perfusion (16). One of the objectives of our study was to assess the additional benefit of serum marker HE4 use to pelvic TVUS

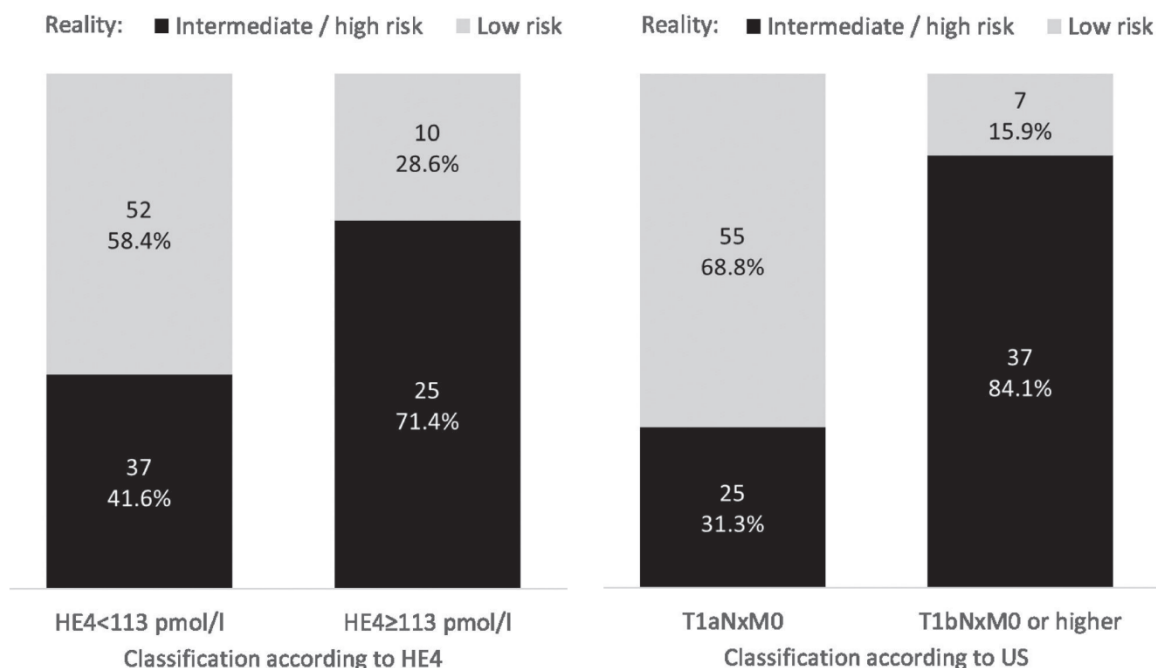


Figure 3. Classification of patients according to HE4 cut-off 113 pmol/l. Forty-seven (37.9%) patients were classified wrongly according to HE4 – 37 of them were misclassified into low risk group (HE<113 pmol/l) although they had intermediate or high risk in reality (false negative); 10 of them were misclassified into high risk group (HE≥113 pmol/l) although they had low risk in reality (false positive). The rest of 77 (62.1%) patients were classified correctly.

Figure 4. Classification of patients according to US. Thirty-two (25.8%) patients were classified wrongly according to US – 25 of them were misclassified into low risk group by US (T1a) although they had intermediate or high risk in reality (false negative); 7 of them were misclassified into high risk group (T1b or higher) although they had low risk in reality (false positive). The rest of 92 (74.2%) patients were classified correctly.

in preoperative management of EC. At the cut-off HE4 ≥113, 47 (37.9%) patients were misclassified - 10 patients with low-risk carcinoma as high-risk patients and conversely 37 patients classified as low-risk had a high/intermediate cancer (Figures 1 and 3). On the contrary, TVUS let to misclassification of 32 (25.8%) patients – 25 patients with high/intermediate-risk carcinoma were clinically determined as having stage T1a and 7 patients were classified as T1b and had a low-risk carcinoma (Figure 4).

The current study has several limitations. Blood was collected after the initial curettage or hysteroscopy. The impact of curettage/hysteroscopy on HE4 serum levels is unknown to date, however, but serum HE4 median values were comparable to previously published results (7-9). All data come from one Center for Gynecologic Oncology and may be affected by random error due to low number of participants in some groups (number of patients in stage FIGO II, IIIA and IIIB). On the other hand the data were collected prospectively. The study design copies clinical practice; a patient with EC is stratified into the proper risk group using preoperative staging results and treated accordingly. According to our knowledge, no study

has compared the reliability of the serum marker HE4 and preoperative TVUS.

Conclusion

The results of the study confirm a good correlation of HE4 with clinical staging using ultrasound and final FIGO staging by histopathology. HE4 correlates with depth of myometrial invasion, lymph node involvement and patient age. The determination of HE4 does not reach the sensitivity and specificity of an ultrasound examination and would not contribute to an improvement in the stratification of a patient to proper risk group. According to our results, preoperative assessment of HE4 seems to be justifiable where no adequate imaging method for preoperative staging of the disease is available.

Acknowledgements

This work was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic under Projects Fakultní nemocnice Plzeň - FNPI, 00669806 and CZ-DRO FNBr 65269705.

References

- 1 Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C and Thun MJ: Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 56: 106-130, 2006.
- 2 Sood AK, Buller RE, Burger RA, Dawson JD, Sorosky JI and Berman M: Value of preoperative CA 125 level in the management of uterine cancer and prediction of clinical outcome. *Obstet Gynecol* 90: 441-447, 1997.
- 3 Lo SS, Cheng DK, Ng TY, Wong LC and Ngan HY: Prognostic significance of tumour markers in endometrial cancer. *Tumour Biol* 18: 241-249, 1997.
- 4 Price FV, Chambers SK, Carcangiu ML, Kohorn EI, Schwartz PE and Chambers JT: CA 125 may not reflect disease status in patients with uterine serous carcinoma. *Cancer* 82: 1720-1725, 1998.
- 5 Soper JT, Berchuck A, Olt GJ, Soisson AP, Clarke-Pearson DL and Bast RC: Preoperative evaluation of serum CA 125, TAG 72, and CA 15-3 in patients with endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 163: 1204-1209, 1990.
- 6 Chen Y, Ren Y-L, Li N, Yi X-F and Wang H-Y: Serum human epididymis protein 4 vs. carbohydrate antigen 125 and their combination for endometrial cancer diagnosis: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 20: 1974-1985, 2016.
- 7 Moore RG, Brown AK, Miller MC, Badgwell D, Lu Z, Allard WJ, Granai CO, Bast RC and Lu K: Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 110: 196-201, 2008.
- 8 Moore RG, Miller CM, Brown AK, Robison K, Steinhoff M and Lambert-Messerlian G: Utility of tumor marker HE4 to predict depth of myometrial invasion in endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer* 21: 1185-1190, 2011.
- 9 Bignotti E, Ragnoli M, Zanotti L, Calza S, Falchetti M, Lonardi S, Bergamelli S, Bandiera E, Tassi RA, Romani C, Todeschini P, Odicino FE, Facchetti F, Pecorelli S and Ravaggi A: Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial carcinoma patients. *Br J Cancer* 104: 1418-1425, 2011.
- 10 Capriglione S, Plotti F, Miranda A, Lopez S, Scaletta G, Moncelli M, Luvero D, De Cicco Nardone C, Terranova C, Montera R and Angioli R: Further insight into prognostic factors in endometrial cancer: the new serum biomarker HE4. *Expert Rev Anticancer Ther* 17: 9-18, 2017.
- 11 Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C and ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group: ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 27: 16-41, 2016.
- 12 Frühauf F, Dvořák M, Haaková L, Hašlík L, Herboltová P, Chaloupková B, Kožnarová J, Kubešová B, Lukáčová I, Marek R, Neumannová H, Peschout R, Příbyl V, Sedláková I, Smažinka M, Svobodová P, Vančo M, Vlasák P, Weinberger V, Zikán M and Fischerová D: Ultrasound staging of endometrial cancer - recommended methodology of examination. *Ceska Gynekol* 79: 466-476, 2014.
- 13 Querleu D and Morrow CP: Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 9: 297-303, 2008.
- 14 FIGO Committee on Gynecologic Oncology: FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 125: 97-98, 2014.
- 15 Fischerova D: Ultrasound scanning of the pelvis and abdomen for staging of gynecological tumors: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 38: 246-266, 2011.
- 16 Fischerova D, Frühauf F, Zikan M, Pinkavova I, Kocián R, Dunder P, Nemejcova K, Dusek L and Cibula D: Factors affecting sonographic preoperative local staging of endometrial cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 43: 575-585, 2014.
- 17 Eriksson LSE, Lindqvist PG, Flöter Rådestad A, Dueholm M, Fischerova D, Franchi D, Jokubkiene L, Leone FP, Savelli L, Sladkevicius P, Testa AC, Van den Bosch T, Ameye L and Epstein E: Transvaginal ultrasound assessment of myometrial and cervical stromal invasion in women with endometrial cancer: interobserver reproducibility among ultrasound experts and gynecologists. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45: 476-482, 2015.
- 18 Galgano MT, Hampton GM and Frierson HF: Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol* 19: 847-853, 2006.
- 19 Li J, Dowdy S, Tipton T, Podratz K, Lu W-G, Xie X and Jiang S-W: HE4 as a biomarker for ovarian and endometrial cancer management. *Expert Rev Mol Diagn* 9: 555-566, 2009.
- 20 Kalogera E, Scholler N, Powless C, Weaver A, Drapkin R, Li J, Jiang S-W, Podratz K, Urban N and Dowdy SC: Correlation of serum HE4 with tumor size and myometrial invasion in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 124: 270-275, 2012.
- 21 Abdalla N, Piórkowski R, Stanirowski P, Słomka A, Cendrowski K and Sawicki W: Assessment of levels of the tumor markers HE4 and CA125 considering staging, grading and histological types of endometrial cancer. *Prz Menopauzalny* 15: 133-137, 2016.
- 22 Capriglione S, Plotti F, Miranda A, Ricciardi R, Scaletta G, Aloisi A, Guzzo F, Montera R and Angioli R: Utility of tumor marker HE4 as prognostic factor in endometrial cancer: a single-center controlled study. *Tumour Biol* 36: 4151-4156, 2015.
- 23 Kamei M, Yamashita S-I, Tokuiishi K, Hashimoto T, Moroga T, Suehiro S, Ono K, Miyawaki M, Takeno S, Yamamoto S and Kawahara K: HE4 expression can be associated with lymph node metastases and disease-free survival in breast cancer. *Anticancer Res* 30: 4779-4783, 2010.
- 24 Alcázar JL, Pineda L, Caparrós M, Utrilla-Layna J, Juez L, Mínguez JA and Jurado M: Transvaginal/transrectal ultrasound for preoperative identification of high-risk cases in well- or moderately differentiated endometrioid carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 47: 374-379, 2016.
- 25 Sawicki W, Spiewankiewicz B, Stelmachów J and Cendrowski K: The value of ultrasonography in preoperative assessment of selected prognostic factors in endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 24: 293-298, 2003.
- 26 Akbayir O, Corbacioglu A, Numanoglu C, Guleroglu FY, Ulker V, Akyol A, Guraslan B and Odabasi E: Preoperative assessment of myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma by transvaginal ultrasound. *Gynecol Oncol* 122: 600-603, 2011.
- 27 Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, Fruscella E, De Iaco PA, Salizzoni E, Mabrouk M, Manfredi R, Testa AC and Ferrandina G: Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31: 560-566, 2008.

Received March 23, 2017

Revised April 7, 2017

Accepted April 10, 2017

6. Závěry

V kapitole „**Ultrazvuk jako zobrazovací metoda první volby v diagnostice, stagingu a dispenzarizaci v onkogynekologii**“ autor definoval metodiku ultrazvukového vyšetření ve stagingu karcinomu děložního hrdla formou návrhu národního doporučeného postupu. V rámci předoperační diferenciální diagnostiky adnexálních patologií za účelem rozpoznání maligní a benigní adnexální léze, autor popsal na vlastních souborech pacientek ultrazvukové charakteristiky benigní strumy ovaria a benigního Brennerova tumoru – patologií, které jsou předoperačně velmi obtížně odlišitelné od karcinomu ovaria. Prokázal excelentní senzitivitu (84 %) a specificitu (96 %) vaginálního ultrazvuku v předoperačním stanovení rozsahu postižení peritoneálních povrchů pánve u pacientek s lokálně pokročilým karcinomem ovaria. V rámci dispenzarizace pacientek s karcinomem prsu autor navrhl racionální schéma sledování výšky endometria pomocí ultrazvuku při dlouhodobé adjuvantní léčbě tamoxifenem.

V kapitole „**Specifické komplikace operační léčby v onkogynekologii – lymfocysta, lymfedém a lymfatický ascites**“ autor shrnul dostupná data o incidenci lymfocyst v pooperačním období, definoval rizikové i protektivní faktory pro jejich vznik a shrnul možnosti chirurgické i farmakologické léčby symptomatických lymfocyst u onkogynekologických pacientek. Na vlastním souboru pacientek, které podstoupily lymfadenektomii, autor referoval celkovou incidenci lymfocyst (33 %), symptomatické lymfocysty zaznamenal u 12 % pacientek. Autorova práce ukázala, že významným faktorem zvyšujícím pooperační lymforey zůstává aplikace neoadjuvantní chemoterapie a celkový počet odstraněných lymfatických uzlin. Velmi pravděpodobný negativní rizikový faktor představuje i počet zavedených drénů a doba jejich ponechání pooperačně v dutině břišní. Podání oktreotidu u gynekologických malignit neprokázalo pozitivní efekt na redukci lymforey a incidence lymfocyst, lymfedému a

lymfatického ascitu. Pooperační rozvoj lymfocyst ani lymfedému nebyl v naší studii ovlivněn výší lymforey. Vznik lymfatického ascitu naopak přímo souvisel s výší pooperační lymforey.

V kapitole „**Nové biomarkery, jejich prognostický význam a využití v diagnostice a dispenzarizaci gynekologických malignit**“ autor shrnul údaje o existenci všech relevantních forem atypií vejcovodu včetně STIC. Podrobně se zaměřil na možnosti jejich detekce na cytologické, histologické i imunohistochemické úrovni a zmínil aktuální možnosti zobrazovacích metod v jejich diagnostice. Autor definoval optimální chirurgický postup v rámci profylaktické adnexektomie u BRCA pozitivních pacientek a pacientek ve zvýšeném riziku. Autor dále shrnul recentní poznatky týkající se managementu STIC léze - kompletního chirurgického stagingu, adjuvantní chemoterapie, možností chemoprolaxe a následného režimu sledování. V rámci širší snahy o zkoumání klinického významu molekulárně biologických markerů L1CAM, ER, PR u karcinomu dělohy prezentoval výsledky validační studie ukazující L1CAM jako marker špatné prognózy, vyskytující se zejména v případě průkazu metastáz v lymfatických uzlinách a non-endometrioidního histotypu karcinomu. Autor zhodnotil klinický význam předoperačního posuzování sérových hladin HE4 u karcinomu endometria. Potvrdil dobrou korelaci HE4 s klinickým stagingem pomocí ultrazvuku a konečným FIGO stagingem. Hladina HE4 korelovala s hloubkou myometriální invaze, postižením lymfatických uzlin a věkem pacientky. Stanovení hladiny HE4 však nedosáhlo senzitivity a specificity ultrazvukového vyšetření a nepřispělo ke zlepšení stratifikace pacientek do jednotlivých rizikových skupin („low-risk“ versus „high-risk“).

7. Souhrn

Habilitační práce dokumentuje systematickou práci autora na poli expertního onkogynekologického ultrazvuku, který je pojátkem s jeho další vědecko-výzkumnou činností v oblasti zkoumání specifických pooperačních komplikací a nových biomarkerů v onkogynekologii. Práce dokládá komplexní rozvoj Onkogynekologického centra FN Brno a LF MU a jeho excelentní zapojení do vědecko-výzkumné činnosti nejen na národní, ale i mezinárodní úrovni. Výsledky dosavadní práce autora jsou podpořeny řadou prezentací na národních i mezinárodních fórech. Na národní úrovni je autor členem výboru jak Sekce ultrazvukové diagnostiky tak Onkogynekologické sekce České gynekologicko-porodnické společnosti a aktivně se podílí na rozvoji oboru v rámci České republiky.

Výsledky studií jsou původními pracemi i myšlenkami, které ukazují na zcela zásadní roli ultrazvuku v diagnostice, stagingu a dispenzarizaci pacientek v onkogynekologii. Z širšího pohledu je nutné vnímat ultrazvuk jako komplementární metodu k dalším vyšetřovacím modalitám nejen zobrazovacím, ale i molekulárně biologickým. V širším kontextu představují jednotlivé ultrazvukové parametry ve skutečnosti biomarkery, které jsou specifické pro danou konkrétní pacientku. V individualizovaném pojetí medicíny se tímto otevírá nový rozměr ultrazvukové diagnostiky, neboť se stává součástí přístupu „šitého na míru“ konkrétní pacientce. V kombinaci s dalšími specifickými metodami, hlavně individuální biochemickou, cytomorfológickou a imunohistochemickou charakteristikou tkání, může být ultrazvuk v budoucnu zásadní součástí diagnosticko – prediktivních modelů. Při potvrzeném zhoubném onemocnění mohou poté tyto biomarkery predikovat s vysokou mírou pravděpodobnosti prognózu a určit dle specifických individuálních charakteristik tumoru konkrétní terapii.

Další vědecko-výzkumný rozvoj oboru onkogynekologie autor vidí v úzkém propojení jednotlivých subspecializací medicíny. Samotné výzkumné skupiny dosahují mnohdy excelentních výsledků, pakliže jsou vnímány očima dané subspecializace ve své úzké odborné komunitě, ale z pohledu reálné pacientky a klinické praxe jsou mnohdy tyto výstupy nezásadní a mívají cíl.

Budoucí trend lze vidět v novém modelu, kdy společným jmenovatelem je onkogynekologická diagnóza a stávající klinická praxe. Je třeba koordinovaně z pohledu vědy a výzkumu definovat jasné klinické otázky a problémy a dát je ke zpracování širším interdisciplinárním týmům. Tímto jasně klinicky motivovaným výzkumem v propojení s bazálním výzkumem dostanou výsledky jednotlivých týmů zcela jiný rozměr.

8. Summary

Habilitation thesis represents the systematic work of the author in the field of expert oncogynecological ultrasound, which is a link with his further scientific research activity in the field of investigation of specific postoperative complications and new biomarkers in oncogynecology. The work demonstrates the complex development of the Oncogynecology Center at the University Hospital and its excellent involvement in scientific and research activities not only at the national but also at the international level. The results of the author's work are supported by a number of lectures held at both national and international forums. At the national level, the author is a member of both the ultrasound and oncogynecological sections of the Czech Obstetrics and Gynecology Society and actively participates in the development of Obstetrics and Gynecology within the Czech Republic.

The results of the studies are original works and ideas that show the crucial role of ultrasound in the diagnosis, staging and follow up of patients in oncogynecology. From a wider perspective, it is necessary to perceive ultrasound as a complementary method to other investigation modalities not only imaging but also molecular biological. In a wider context, individual ultrasound parameters are, in fact, biomarkers that are specific to a particular patient. The individualized approach in the modern current medicine opens a new dimension of ultrasound diagnostics as it becomes part of a tailor-made approach to a particular patient. Especially the individual biochemical, cytomorphological and immunohistochemical characteristics of the tissues can be seen as essential parts of diagnostic - predictive models. In a case of confirmed malignancy, these biomarkers can then predict prognosis of the patient with a high accuracy and determine the most effective therapy suitable for a particular patient.

The future and further scientific and research development in the field of oncogynecology is strongly based on the close cooperation among many medicine sub-specializations. The particular research groups often achieve excellent results if they are perceived by the subspecialty's members in their narrow professional community, but from the real clinical practice point of view, these results are often unimportant and aimless.

The future trend can be seen in the new model where the common denominator of the individual sub-specializations is a specific clinical oncogynecological question. It is necessary to define clear clinical issues and problems and to make them available to wider teams working on specific issues. With this clearly clinically motivated research, the results of individual teams will get a completely different dimension.

9. Práce autora zařazené do textu

1. **Weinberger, V.**, Dvořák, M., Haaková, L., et al. Ultrazvukový staging karcinomu děložního hrdla – Návrh standardního postupu. (2014) *Česka Gynekologie*, 79 (6), pp. 447-455.
2. **Weinberger, V.**, Kadlecova, J., Minář, L., et al. Struma ovarii – ultrasound features of a rare tumor mimicking ovarian cancer. *Medical Ultrasonography*. (2018); 0(0).
<http://dx.doi.org/10.11152/mu-1526>.
3. **Weinberger, V.**, Minář, L., Felsinger, M. et al. Brenner tumor of the ovary - ultrasound features and clinical management of rare ovarian tumor mimicking ovarian cancer, *Ginekologia Polska* (2018), 89 (7), pp 357-363, DOI: 10.5603/GP.a2018.0061
4. **Weinberger, V.**, Fischerova, D., Semeradova, I., et al. Prospective Evaluation of Ultrasound Accuracy in the Detection of Pelvic Carcinomatosis in Patients with Ovarian Cancer. (2016) *Ultrasound in Medicine and Biology*, 42 (9), pp. 2196-2202.
5. **Weinberger V.**, Zikán, M. Karcinom prsu – specifika gynekologické péče a poradenství. *Klin Onkol*. 2016 Fall;29 Suppl 3:S7-15.
6. **Weinberger, V.**, Cibula, D., Zikan, M. Lymphocele: Prevalence and management in gynecological malignancies. (2014) *Expert Review of Anticancer Therapy*, 14 (3), pp. 307-317.
7. Felsingerová, Z., Minář, L., **Weinberger, V.** Incidence a terapie lymfocyst po provedené systematické pánevní a paraaortální lymfadenektomii – Vlastní soubor. (2014) *Česka Gynekologie*, 79 (5), pp. 388-392.
8. **Weinberger, V.**, Minář, L., Felsinger, M., et al. Vliv pooperačního podání oktreotidu na redukci lymforey a následně vzniku lymfocyst, lymfedému a lymfatického ascitu po

- lymfadenektomii u gynekologických malignit. (2017) *Ceska Gynekologie*, 82 (2), pp. 92-99.
9. **Weinberger, V.**, Bednarikova, M., Cibula, D., et.al. Serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC)–clinical impact and management (2016) *Expert Review of Anticancer Therapy*, 16 (12), pp. 1311-1321.
 10. Šišovská, I., Minář, L., Felsinger, M., Anton, M., Bednaříková, M., Hausnerová, J., Jandáková, E., **Weinberger, V.** Novinky ve FIGO stagingu karcinomu ovaria, tuby a peritonea. (2017) *Ceska gynekologie*, 82 (3), pp. 230-236.
 11. Van Der Putten, L.J.M., Visser, N.C.M., Van De Vijver, K., Santacana, M., Bronsert, P., Bulten, J., Hirschfeld, M., Colas, E., Gil-Moreno, A., Garcia, A., Mancebo, G., Alameda, F., Trovik, J., Kopperud, R.K., Huvila, J., Schrauwen, S., Koskas, M., Walker, F., **Weinberger, V.**, Minar, L., Jandakova, E., Snijders, M.P.L.M., Van Den Berg-Van Erp, S., Matias-Guiu, X., Salvesen, H.B., Amant, F., Massuger, L.F.A.G., Pijnenborg, J.M.A. L1CAM expression in endometrial carcinomas: An ENITEC collaboration study (2016) *British Journal of Cancer*, 115 (6), pp. 716-724.
 12. Presl, J., Ovesna, P., Novotny, Z., Vlasak, P., Bouda, J., Kostun, J., Topolcan, O., Kucera, R., Bednarikova, M., **Weinberger, V.** Importance of preoperative knowledge of the biomarker HE4 in early-stage endometrial cancer regarding surgical management (2017) *Anticancer Research*, 37 (5), pp. 2697-2702.

10. Literatura

Literatura zmiňovaná v komentáři k publikovaným pracím autora

1. SVOD Analýza. <http://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor>. Accessed March 24, 2018.
2. Fischerova D. Ultrasound scanning of the pelvis and abdomen for staging of gynecological tumors: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(3):246-266.
3. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001 Mar;69(3):89-95.
4. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(5):500-505.
5. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10:CD007585.
6. Fischerova D. Ultrasound scanning of the pelvis and abdomen for staging of gynecological tumors: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(3):246-266.
7. Valentin L, Hagen B, Tingulstad S, Eik-Nes S. 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.
8. Valentin L, Jurkovic D, Van Calster B, et al. Adding a single CA 125 measurement to ultrasound imaging performed by an experienced examiner does not improve preoperative discrimination between benign and malignant adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(3):345-354.
9. Van Belle VMCA, Van Calster B, Timmerman D, et al. A mathematical model for interpretable clinical decision support with applications in gynecology. *PLoS ONE.* 2012;7(3):e34312.
10. Van Calster B, Timmerman D, Bourne T, et al. Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus serum CA-125. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(22):1706-1714.
11. Van Gorp T, Veldman J, Van Calster B, 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;48(11):1649-1656.
12. Timmerman D, Ameye L, Fischerova 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.
13. Timmerman D, Van Calster B, Testa AC, 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.

14. Kaijser J, Sayasneh A, Van Hoorde K, et al. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):449-462.
15. Valentin L, Ameye L, Jurkovic D, et al. Which extrauterine pelvic masses are difficult to correctly classify as benign or malignant on the basis of ultrasound findings and is there a way of making a correct diagnosis? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27(4):438-444.
16. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319(6):595-606.
17. Wimberger P, Wehling M, Lehmann N, et al. Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group). *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1642-1648.
18. Kommos S, Rochon J, Harter P, et al. Prognostic impact of additional extended surgical procedures in advanced-stage primary ovarian cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(1):279-286.
19. Fischerova D, Cibula D, Dundr P, et al. OC132: The role of ultrasound in prediction of optimal vs. suboptimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancers. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(3):286-286.
20. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(10):943-953.
21. Zikán M. [Ultrasound-guided minimally invasive interventions in gynecologic oncology]. *Ceska Gynekol*. 2014;79(6):487-490.
22. 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*. 2006;98(3):172-180.
23. Zikán M. [Recommendation for genetic testing in patients suffering from gynecological malignancy]. *Ceska Gynekol*. 2015;80(2):97-103.
24. Mori N. Clinical and experimental studies on the so-called lymphocyst which develops after radical hysterectomy in cancer of the uterine cervix. *J Jpn Obstet Gynecol Soc*. 1955;2(2):178-203.
25. Logmans A, Kruijt RH, de Bruin HG, Cox PH, Pillay M, Trimpos JB. Lymphedema and lymphocysts following lymphadenectomy may be prevented by omentoplasty: A pilot study. *Gynecol Oncol*. 1999;75(3):323-327.
26. Gray MJ, Plentl AA, Taylor HC. The lymphocyst: a complication of pelvic lymph node dissections. *Am J Obstet Gynecol*. 1958;75(5):1059-1062.
27. Mann WJ, Vogel F, Patsner B, Chalas E. Management of lymphocysts after radical gynecologic surgery. *Gynecol Oncol*. 1989;33(2):248-250.
28. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Cutillo G, et al. A randomized study comparing retroperitoneal drainage with no drainage after lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*. 1997;65(3):478-482.

29. Tam KF, Lam KW, Chan KK, Ngan HYS. Natural history of pelvic lymphocysts as observed by ultrasonography after bilateral pelvic lymphadenectomy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(1):87-90.
30. Kim HY, Kim JW, Kim SH, Kim YT, Kim JH. An analysis of the risk factors and management of lymphocele after pelvic lymphadenectomy in patients with gynecologic malignancies. *Cancer Res Treat.* 2004;36(6):377-383.
31. Achouri A, Huchon C, Bats AS, Bensaid C, Nos C, Lécuru F. Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(1):81-86.
32. Conte M, Panici PB, Guariglia L, Scambia G, Greggi S, Mancuso S. Pelvic lymphocele following radical para-aortic and pelvic lymphadenectomy for cervical carcinoma: incidence rate and percutaneous management. *Obstet Gynecol.* 1990;76(2):268-271.
33. Petru E, Tamussino K, Lahousen M, Winter R, Pickel H, Haas J. Pelvic and paraaortic lymphocysts after radical surgery because of cervical and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(4):937-941.
34. Benedet JL, Turko M, Boyes DA, Nickerson KG, Bienkowska BT. Radical hysterectomy in the treatment of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;137(2):254-262.
35. Franchi M, Trimbos JB, Zanaboni F, et al. Randomised trial of drains versus no drains following radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group (EORTC-GCG) study in 234 patients. *Eur J Cancer.* 2007;43(8):1265-1268.
36. Thomé Saint Paul M, Brémond A, Rochet Y. [Absence of peritonization after pelvic cancer surgery. Results in 157 cases]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1991;20(7):957-960.
37. Logmans A, Kruyt RH, de Bruin HG, Cox PH, Pillay M, Trimbos JB. Lymphedema and lymphocysts following lymphadenectomy may be prevented by omentoplasty: A pilot study. *Gynecol Oncol.* 1999;75(3):323-327.
38. Rohaizak M, Khan FJ, Jasmin JS, Mohd Latar NH, Abdullah SSN. Ultracision versus electrocautery in performing modified radical mastectomy and axillary lymph node dissection for breast cancer: a prospective randomized control trial. *Med J Malaysia.* 2013;68(3):204-207.
39. Gallotta V, Fanfani F, Rossitto C, et al. A randomized study comparing the use of the Ligaclip with bipolar energy to prevent lymphocele during laparoscopic pelvic lymphadenectomy for gynecologic cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(5):483.e1-e6.
40. Scholz HS, Petru E, Benedicic C, Haas J, Tamussino K, Winter R. Fibrin application for preventing lymphocysts after retroperitoneal lymphadenectomy in patients with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol.* 2002;84(1):43-46.
41. Carcoforo P, Soliani G, Maestroni U, et al. Octreotide in the treatment of lymphorrhea after axillary node dissection: a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Surg.* 2003;196(3):365-369.

42. Mahmoud SA, Abdel-Elah K, Eldesoky A-H, El-Awady SI. Octreotide can control lymphorrhea after axillary node dissection in mastectomy operations. *Breast J*. 2007;13(1):108-109.
43. Kim WT, Ham WS, Koo KC, Choi YD. Efficacy of octreotide for management of lymphorrhea after pelvic lymph node dissection in radical prostatectomy. *Urology*. 2010;76(2):398-401.
44. Weinberger V, Cibula D, Zikan M. Lymphocele: prevalence and management in gynecological malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014;14(3):307-317.
45. Morgan RJ, Alvarez RD, Armstrong DK, et al. Ovarian cancer, version 2.2013. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(10):1199-1209
46. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi24-vi32
47. Granato T, Midulla C, Longo F, Colaprisca B, Frati L, Anastasi E. Role of HE4, CA72.4, and CA125 in monitoring ovarian cancer. *Tumour Biol*. 2012;33(5):1335-1339.
48. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer*. 1999;80(6):827-841.
49. Plotti F, Capriglione S, Terranova C, et al. Does HE4 have a role as biomarker in the recurrence of ovarian cancer? *Tumour Biol*. 2012;33(6):2117-2123.
50. Havrilesky LJ, Whitehead CM, Rubatt JM, et al. Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence. *Gynecol Oncol*. 2008;110(3):374-382.
51. Anastasi E, Marchei GG, Viggiani V, Gennarini G, Frati L, Reale MG. HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer. *Tumour Biol*. 2010;31(2):113-119.
52. Bannatyne P, Russell P. Early adenocarcinoma of the fallopian tubes. A case for multifocal tumorigenesis. *Diagn Gynecol Obstet*. 1981;3(1):49-60.
53. Fathalla MF. Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia? *Lancet*. 1971;2(7716):163.
54. Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst*. 1983;71(4):717-721.
55. Finch A, Shaw P, Rosen B, Murphy J, Narod SA, Colgan TJ. Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol*. 2006;100(1):58-64.
56. Kuhn E, Wang T-L, Doberstein K, et al. CCNE1 amplification and centrosome number abnormality in serous tubal intraepithelial carcinoma: further evidence supporting its role as a precursor of ovarian high-grade serous carcinoma. *Mod Pathol*. 2016;29(10):1254-1261.
57. Ning G, Bijron JG, Yamamoto Y, et al. The PAX2-null immunophenotype defines multiple lineages with common expression signatures in benign and neoplastic oviductal epithelium. *J Pathol*. 2014;234(4):478-487.

58. Ning G, Bijron JG, Yamamoto Y, et al. The PAX2-null immunophenotype defines multiple lineages with common expression signatures in benign and neoplastic oviductal epithelium. *J Pathol*. 2014;234(4):478-487.
59. Kurman RJ, Shih I-M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *Am J Pathol*. 2016;186(4):733-747.
60. Morrison JC, Blanco LZ, Vang R, Ronnett BM. Incidental serous tubal intraepithelial carcinoma and early invasive serous carcinoma in the nonprophylactic setting: analysis of a case series. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(4):442-453.
61. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15(1):10-17.
62. Colombo N, Preti E, Landoni F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi33-vi38.
63. Salvesen HB, Haldorsen IS, Trovik J. Markers for individualised therapy in endometrial carcinoma. *Lancet Oncol*. 2012;13(8):e353-e361.
64. Geels YP, Pijnenborg JMA, Gordon BBM, et al. L1CAM Expression is Related to Non-Endometrioid Histology, and Prognostic for Poor Outcome in Endometrioid Endometrial Carcinoma. *Pathol Oncol Res*. 2016;22(4):863-868.