

Přínos a rizika transpozice ovarií u mladých žen s ca cervicis uteri

Lubušký M.¹, Kudela M.¹, Lubušký D.¹, Machač Š.¹, Procházka M.¹,
Míčková I.²

¹Gynekologicko-porodnická klinika LF UP a FN v Olomouci,
přednosta prof. MUDr. M. Kudela, CSc.

²Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny LF UP a FN v Olomouci,
přednosta prof. MUDr. J. Šantavý, CSc.

MUDr. Marek Ľubušký, Ph.D.

Prof. MUDr. Milan Kudela, CSc.

MUDr. Daniel Ľubušký

MUDr. Štěpán Machač

MUDr. Martin Procházka, Ph.D.

MUDr. Ivana Míčková

Prohlašuji, že text nebyl a nebude publikován v jiném časopise.

Dne 1. 3. 2004

MUDr. Marek Ľubušký

STRUKTUROVANÝ SOUHRN

Cíl studie: Přehled současných znalostí o možném přínosu a rizicích transpozice ovarií u žen chirurgicky léčených pro karcinom děložního hrdla před následnou radioterapií.

Typ studie: Souhrnný článek.

Název a sídlo pracoviště: Gynekologicko-porodnická klinika LF Univerzity Palackého a FN v Olomouci.

Předmět a metoda studie: Rešerše z literatury a z medicínských databází.

Závěr: Transpozice ovarií je jednou z možností jak postiženým ženám zachovat jejich ovariální funkce. Transpozice ovarií přináší mladým ženám s rakovinou čípku některé nesporné výhody před alternativou konvenční HRT. Hlavní riziko transpozice ovarií - možnost ovariálních nebo i vzdálených metastáz se zvyšuje zejména v závislosti na klinickém stádiu onemocnění a histopatologickém typu nádoru. U spinocelulárního karcinomu ve stádiu IA - B je však toto riziko velmi malé.

Klíčová slova: karcinom děložního hrdla, transpozice ovarií, hormonální funkce, ovariální metastázy, pooperační radioterapie

STRUCTURED ABSTRACT

Objective: To discuss the indications, effectiveness, and complications of ovarian transposition before pelvic irradiation for cervical cancer.

Design: A review article.

Setting: Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital, Olomouc.

Subject and Method: A review from literature and bibliographic databases.

Conclusion: Ovarian transposition gives an option for preserving ovarian function in patients treated by radiosurgical combination. In young women preservation of ovarian function by means of ovarian transposition brings them some positive benefits compared to conventional HRT. The main risk of ovarian transposition - a possibility of ovarian or distant metastasis - increases particularly depending on clinical stage and histopathological type of the tumor. However the risk of ovarian metastasis is very low for patients with squamous cell carcinoma of the cervix in stages IA - B.

Key words: cervical cancer, ovarian transposition, function preservation, ovarian metastasis, postoperative radiotherapy

Radikální hysterektomie je nejčastějším způsobem operační léčby invazivního karcinomu děložního hrdla. Součástí této operace je zpravidla i bilaterální adnexektomie, jejímž důsledkem je u žen ve fertilním věku i následný kastroční syndrom. Transpozice ovarií, resp. adnex (z důvodů menšího narušení krevního zásobení) je možností jak zachovat mladým ženám funkční ovaria a to i v případě nutnosti následné adjuvantní radioterapie. Závěry z Bauerova dne, který se konal v Praze v prosinci minulého roku se však stavějí k transpozici ovarií spíše negativně a to zejména z důvodu možného zvýšeného rizika recidivy základního onemocnění. Výsledky řady studií, které se touto problematikou zabývaly, však nevyznívají jednoznačně odmítavě a konečná odpověď, zda v indikovaných případech ovaria transponovat, či ne čeká stále na definitivní rozhodnutí.

Spinocelulární karcinom děložního hrdla je nádorem estrogen non dependentním. Z tohoto pohledu není zachování funkčních ovarií kontraindikováno a rovněž následná HRT nezhoršuje vyhlídky nemocné na trvalé vyléčení. Klimakterický estrogen deficitní syndrom snižuje kvalitu života a může mít negativní důsledky i na stav a funkci různých orgánů. Zachování zdroje vlastních estrogenů a oocytů proto z teoretického hlediska má své zdůvodnění. HRT je jistě jedním z možných náhradních řešení ale oproti vlastním přirozeným hormonům má vždy nevýhody v rovině teoretické i praktické.

Transpozice ovarií je operací, která je indikována u mladých žen obvykle do 35 - 40 let. Je indikována tehdy, dá-li se předpokládat možnost následné adjuvantní aktinoterapie ať již formou brachyterapie, teleterapie nebo kombinací obou metod. Transpozici je možno provést z laparotomického nebo laparoskopického přístupu. Smyslem operace je přemístit ovaria, resp. adnexa z malé pánve do oblasti mimo hlavní ozařovací pole. Za tuto oblast se považuje laterální prostor nad úrovní velké pánve (nejméně 3,5 cm), kdy za horní hranici pánve je označována rovina spojující vrcholy

lopat kyčelních kostí a rozmezí obratlů L4 - L5 (25). Transpozici ovarií lze provést z laparotomického nebo laparoskopického přístupu. Ovaria nebo adnexa po vypreparování dostatečně dlouhé cévní stopky jsou transponována retroperitoneálně vzhůru a zde fixována k abdominální fascii. Dolní póly ovarií jsou obvykle označovány kovovými svorkami, které usnadňují jejich identifikaci při zaměřování následné radioterapie. Operace není technicky příliš náročná a není zatížena vyšším rizikem časných komplikací (18). Pravděpodobnost zachování ovariálních funkcí po následné radioterapii je udávána Bisharhem a Moricem v 83 % po transpozici laparotomické a v 86 % po laparoskopické (3, 13). Procenta ovariálních selhání po radioterapii se však v jednotlivých publikacích značně liší a pohybují se od 12 % do 66 % (1, 16). Výsledky jsou ovlivněny velikostí radiační dávky, věkem pacientky, a rovněž délkou follow up. Chambers a kol. (7) pozorovali ovariální selhání při dávce ≤ 3 Gy v 11 %, >3 Gy v 60 % a dávka 5 - 6,25 Gy vedla ke sterilizaci u všech pacientek. Morice a kol. (13) popisují zachování ovariální funkce v 83 % (79/95) případů. Transpozici prováděli z laparotomického i laparoskopického přístupu. U pacientek léčených jen chirurgicky bez následné radioterapie byla funkce ovarií zachována ve 100 % (11/11), po vaginální brachyterapii v 90 % (53/59) a v 60 % (15/25) byla-li užita kombinace tele a brachyterapie. Dle výsledků retrospektivní studie Buekerse a kol. (5) provedení radikální hysterektomie s ponecháním ovarií bez jejich transpozice významně nesnižuje věk nástupu menopauzy. Je-li provedena transpozice ovarií a následná radioterapie je funkce ovarií dosti často významně zkrácena. Jednostranná adnexektomie zkracuje dobu přežívání druhého ovaria a to i v případě, že nenásleduje aktinoterapie. Na klinice v Olomouci jsme prováděli transpozice ovarií od roku 1990. U pacientek operovaných a ozařovaných zůstala funkční ovaria během prvních 4 let ve 40 % (9, 10, 11).

Hlavním argumentem odpůrců transpozice je možné riziko vzniku ovariálních metastáz. Toto riziko je ovlivněno zejména histopatologickým typem tumoru. Nakanishi a kol. (14) udává významně vyšší incidenci ovariálních metastáz u adenokarcinomu (6,3 %) ve srovnání s spinocelulárním karcinomem (1,3 %). Incidence ovariálních metastáz je závislá na velikosti tumoru a stádiu onemocnění. Yamamoto a kol. (28) popisuje incidenci ovariálních metastáz u adenokarcinomu endocervixu v 8,2 %, u spinocelulárního karcinomu však jen v 0,4 %. Tabata a kol. (23) zaznamenal rozdíl v incidenci ovariálních metastáz ještě vyšší (12,5 % u adenokarcinomu oproti 0 % u spinocelulárního karcinomu) a pozoroval zvyšující se incidenci ovariálních metastáz u vyšších stádií adenokarcinomu, na rozdíl od karcinomu spinocelulárního. Tento autor také sledoval incidenci metastatického postižení ovarií u 674 pacientek zemřelých na karcinom hrdla děložního. I zde u pokročilých stádií onemocnění zaznamenal signifikantní rozdíl v incidenci ovariálních metastáz u jednotlivých histopatologických typů tumoru (adenokarcinom 29 %, spinocelulární karcinom 17 %, $P < 0,02$). Naproti tomu Sutton a kol. (22) ve své studii pro Gynecologic Oncology Group neshledal významný rozdíl v incidenci ovariálních metastáz u jednotlivých histopatologických typů karcinomu ve stádiu IB. Přehled prací vyhodnocujících incidenci ovariálních metastáz ve vztahu k histopatologickému typu cervikálního karcinomu a jednotlivým stádiím dle FIGO klasifikace udávají tabulky 1 a 2.

Z tabulek je patrné že incidence ovariálních metastáz u spinocelulárního karcinomu je udávána ve velkých souborech v rozmezí hodnot 0 % až 1,3 % souhrnně pro všechna stadia onemocnění. Je-li nádor lokalizován jen na čípek je riziko metastatického postižení ovarií nízké (0,5 % pro stádium IB) (14, 22). U adenokarcinomu děložního hrdla je udávána incidence ovariálních metastáz souhrnně pro všechna stadia onemocnění mezi 5,5 % a

12, 5 %. Ve 3 větších souborech pacientek ve stádiu IB je incidence ovariálních metastáz 1,3 % až 4 % (8, 14, 22).

Významným negativním prognostickým faktorem pro vznik ovariálních metastáz je šíření tumoru na tělo děložní, dále hluboká stromální invaze, angionivaze, lymfangioinvaze a šíření nádoru do pochvy. Prorůstání cervikálního tumoru do těla děložního zvyšuje pravděpodobnost průniku maligních buněk do lymfatického systému drénujícího korpus dělohy. Lymfatické cévy provázející cévy ovariální pak mohou zanést maligní buňky nejen do ovarií ale též do mízních uzlin ilických a paraaortálních (15, 23, 24).

Druhou možnost diseminace nádorových buněk do ovarií představuje cesta hematogenní. Sakuragi a kol. (19) hodnotili prognostický význam invaze nádorových buněk do krevních a lymfatických cév. Angioinvaze do krevních cév je častěji přítomna u adenokarcinomu a představuje významný faktor pro hematogenní diseminaci nádorových buněk do ovarií. Naproti tomu invaze do lymfatických cév je spojena se zvýšeným rizikem šíření nádorových buněk do parametrií a pánevních lymfatických uzlin. Třetí hypotetickou možností vzniku ovariálních metastáz je přímý transtubární transport maligních buněk z dělohy k ovariím.

Méně závažnou komplikací po transpozici ovarií je vznik benigních ovariálních cyst. Většinu případů se však podaří zvládnout hormonální léčbou, nejčastěji hormonální antikoncepcí (13). V některých případech při bolestivé symptomatologii nebo přetrvávání cyst je nutné přistoupit k chirurgické intervenci (1, 6, 20).

ZÁVĚR

I když se v současné době staví většina našich onkogynekologů k transpozici ovarií u nemocných s karcinomem

cervixu spíše negativně, zůstává tato operace jednou z možností, jak postiženým ženám zachovat jejich vlastní funkční ovaria. Transpozice ovarií přináší mladým ženám s rakovinou čípku některé nesporné výhody před alternativou konvenční HRT. Transpozice ovarií má však i svá úskalí a rizika, které je nutno brát v úvahu. Hlavní riziko - možnost ovariálních nebo i vzdálených metastáz se zvyšuje zejména v závislosti na klinickém stádiu onemocnění a histopatologickém typu nádoru. U spinocelulárního karcinomu ve stádiu IA - B je však toto riziko relativně malé. Indikace k transpozici ovarií však musí být vždy zodpovědným rozhodnutím, které bere v úvahu všechny aspekty přínosů a možných rizik této operace.

MUDr. Marek Ľubušký, Ph.D.

Por. gyn. klinika FN a LF UP Olomouc

I. P. Pavlova 6

77520 Olomouc

LITERATURA

1. Anderson, B., LaPolla, J., Turner, D. et al.: Ovarian transposition in cervical cancer. *Gynecol. Oncol.*, 49, 1993, s. 206-214.
2. Baltzer, J., Lohe, K. J., Köpcke, W. et al.: Metastatischer Befall der Ovarien beim operierten Plattenepithelkarzinom der Zervix. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 41, 1981, s. 672-673.
3. Bisharah, M., Tulandi, T.: Laparoscopic preservation of ovarian function: an underused procedure. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 188, 2003, s. 367-70.
4. Brown, J. V., Fu, Y. S., Berek, J. S.: Ovarian metastases are rare in Stage I adenocarcinoma of the cervix. *Obstet. Gynecol.*, 76., 1990, s. 623-626.
5. Buckers, T. E., Anderson, B., Sorosky, J. I. et al.: Ovarian function after surgical treatment for cervical cancer. *Gynecol. Oncol.*, 80, 2001, s. 85-88.
6. Chambers, S. K., Chambers, J. T., Holm, C. et al.: Sequelae of lateral ovarian transposition in unirradiated cervical cancer patients. *Gynecol. Oncol.*, 39, 1990, s. 155-159.
7. Chambers, S. K., Chambers, J. T., Kier, R. et al.: Sequelae of lateral ovarian transposition in irradiated cervical cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 20, 1991, s. 1305-1308.
8. Kjorstad, K. E., Bond, B.: Stage I-B adenocarcinoma of the cervix: metastatic potential and patterns of dissemination. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 150, 1984, s. 297-299.
9. Kudela, M.: Strategie léčby cervikálního karcinomu u mladých žen. *Čes. Gynek.*, 58, 1993, s. 236-237.
10. Kudela, M., Lubušský, D., Jabůrek, L.: Význam transpozice ovaríí v komplexní terapii Ca cervicis uteri. *Čes. Gynek.*, 59, 1994, s. 11-12.
11. Lubušský, M., Lubušský, D., Machač, Š. et al.: Transpozice ovaríí u mladých žen s Ca cervicis uteri. *Slovenská gynekológia a porodníctvo*, 10, 2003, Supplement 1, s. 21.
12. Morice, P., Haie-Meder, C., Pautier, P. et al.: Ovarian metastasis on transposed ovary in patients treated for squamous cell carcinoma of the uterine cervix: report of two cases and surgical implications. *Gynecol. Oncol.*, 83, 2001, s. 605-607.
13. Morice, P., Juneker, L., Rey, A. et al.: Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination. *Fertil. Steril.*, 74, 2000, s. 743-748.
14. Nakanishi, T., Wakai, K., Ishikawa, H. et al.: A comparison of ovarian metastasis between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol. Oncol.*, 82, 2001, s. 504-509.

15. Natsume, N., Aoki, Y., Kase, H. et al.: Ovarian metastasis in stage IB and II cervical adenocarcinoma. *Gynecol. Oncol.*, 74, 1999, s. 255-258.
16. Owens, S., Roberts, W. S., Fiorica, J. V. et al.: Ovarian management at the time of radical hysterectomy for cancer of the cervix. *Gynecol. Oncol.*, 35, 1989, s. 349-351.
17. Parente, J. T., Silberblatt, W., Stone, M.: Infrequency of metastasis to ovaries in stage I carcinoma of the cervix. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 90, 1964, s. 1362.
18. Perez, C. A., Brady, L. W.: Principles and practice of radiation oncology. J. B. Lippincot company, Philadelphia 1992.
19. Sakuragi, N., Takeda, N., Hareyama, H. et al.: A multivariate analysis of blood vessel and lymph vessel invasion as predictors of ovarian and lymph node metastases in patients with cervical carcinoma. *Cancer*, 88, 2000, s. 2578-2583.
20. Shigematsu, T., Ohishi, Y., Fujita, T. et al.: Metastatic carcinoma in a transposed ovary after radical hysterectomy for stage 1B cervical adenosquamous cell carcinoma. Case report. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 21, 2000, s. 383-386.
21. Shingleton, H. M., Orr, J. W.: Cancer of the cervix. Churchill Livingstone, New York 1983.
22. Sutton, G. P., Bundy, B. N., Delgado, G. et al.: Ovarian metastases in stage IB carcinoma of the cervix: : a Gynecologic Oncology Group study. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 166, 1992, s. 50-53.
23. Tabata, M., Ichinoe, K., Sakuragi, N. et al.: Incidence of ovarian metastasis in patients with cancer of the uterine cervix. *Gynecol. Oncol.*, 28, 1987, s. 255-261.
24. Toki, N., Tsukamoto, N., Kaku, T. et al.: Microscopic ovarian metastasis of the uterine cervical cancer. *Gynecol. Oncol.*, 41, 1991, s. 46-51.
25. Toman, J., Feyereisl, J., Zámečník, J. et al.: Bezpečná oblast pro transpozici ovarií při radikální hysterektomii pro karcinom cervicis uteri. *Čes. Gynek.*, 66, 2001, s. 184-186.
26. Windbichler, G. H., Holzner, E. M., Leck, G. N. et al.: Ovarian preservation in the surgical treatment of cervical carcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 180, 1999, s. 963-969.
27. Wu, H. S., Yen, M. S., Lai, C. R. et al.: Ovarian metastasis from cervical carcinoma. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 57, 1997, s. 173-178.
28. Yamamoto, R., Okamoto, K., Yukiharu, T. et al.: A study of risk factors for ovarian metastases in stage Ib-IIIb cervical carcinoma and analysis of ovarian function after a transposition. *Gynecol. Oncol.*, 82, 2001, s. 312-316.

Tab. 1. Incidence ovariálních metastáz u spinocelulárního Ca cervicis uteri po transpozici ovarií

		FIGO stádu m	počet pacientek	ovariální metastázy	
				No.	%
Parente et al	(1964)	I	105	0	0
Balzer et al	(1981)	IB-II	749	4	0,5
Shingleton and Orr	(1983)	IB	258	1	0,4
Tabata et al	(1987)	IB-III	278	0	0
Toki et al	(1991)	IB-IIIB	524	1	0,2
Sutton et al	(1992)	IB	770	4	0,5
Wu et al	(1997)	IB-IIIB	1413	10	0,7
Morice et al	(2001)	IB	107	2	1,8
Yamamoto et al	(2001)	IB-IIIB	485	2	0,4
		IB	194	0	0
		IIA	45	0	0
		IIB	166	1	0,6
		IIIA	2	0	0
		IIIB	78	1	1,3
Nakanishi et al	(2001)	IA-IV	1064	14	1,3
		IA	132	1	0,8
		IB	614	3	0,5
		IIA	116	1	0,9
		IIB	175	7	4
		III-IV	27	2	7,4

Tab. 2. Incidence ovariálních metastáz u adeno Ca cervicis uteri po transpozici ovarii

		FIGO stádu m	počet pacientek	<u>ovariální metastázy</u>	
				No.	%
Kjorstad and Bond	(1984)	IB	150	2	1,3
Tabata et al	(1987)	IB-III	48	6	12,5
		IB	26	2	7,7
		II	15	2	13,3
		III	7	2	28,6
Brown et al	(1990)	I	25	1	4
Toki et al	(1991)	IB-III B	36	2	5,5
Sutton et al	(1992)	IB	121	2	1,7
Natsume et al	(1999)	IB-II B	82	9	11
		IB	40	1	2,5
		IIA	5	1	20
		IIB	37	7	18,9
Yamamoto et al	(2001)	IB-III B	146	12	8,2
		IB	78	1	1,2
		IIA	5	0	0
		IIB	49	6	12,2
		IIIA	0		
IIIB	14	5	35,7		
Nakanishi et al	(2001)	IA-IV	240	15	6,3
		IA	15	0	0
		IB	178	7	4
		IIA	11	0	0
		IIB	27	4	14,8
		III-IV	9	4	44,4

To assess the indications, effectiveness, and complications of ovarian transposition before pelvic irradiation for cervical cancer.

To discuss risk factors for ovarian metastasis in a transposed ovary in patients treated for cervical cancer.

To examine the incidence and risk factors of ovarian metastases in cervical carcinoma. The function of transposed ovary was also studied.

To investigate a possible difference in ovarian metastasis between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix and to confirm clinicopathological variables associated with the metastases.

Ovarian transposition is a safe and effective procedure for preserving ovarian function in patients treated by a radiosurgical combination. This procedure should be performed in patients <40 years of age with a small invasive cervical carcinoma (<3cm) treated by initial surgery. In such selected cases, the risk of ovarian metastasis is low. This procedure should not be performed in patients with bulky tumor and/or in patients with LVSI.

Preservation of ovarian function should be pursued in patients with squamous cell carcinoma of the cervix, provided that the patient has no other risk factor (blood vessel invasion) for ovarian metastases. Moreover, sufficient attention should be paid to the proper handling of ovarian blood vessels during surgery, in order to shield and protect them from exposure to scattered radiation administered during postoperative radiotherapy.

The incidence of ovarian metastasis of adenocarcinoma of the uterine cervix was significantly higher than that of squamous cell carcinoma. The incidence of adenocarcinoma was associated more closely with tumor size than clinical stage whereas it was more associated with clinical stage in squamous cell carcinoma. The results thus suggested that the differences in ovarian metastases were caused by the different characteristics of the two types of carcinoma.

Literatura:

29. Bisharah M., Tulandi T. Laparoscopic preservation of ovarian function: an underused procedure. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 367-70.
30. Buckers T. E., Anderson B., Sorosky J. I., Buller R. E. Ovarian function after surgical treatment for cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 2001; 80(1): 85-8.
31. Morice P., Haie-Meder C., Pautier P., Lhomme C., Castaigne D. Ovarian metastasis on transposed ovary in patients treated for squamous cell carcinoma of the uterine cervix: report of two cases and surgical implications. *Gynecologic Oncology* 2001; 83(3): 605-7.
32. Morice P., Juneker L., Rey A., El-Hassan J., Haie-Meder C., Castaigne D. Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination. *Fertility and Sterility* 2000; 74(4): 743-8.
33. Nakanishi T., Wakai K., Ishikawa H., Nawa A., Suzuki Y., Nakamura S., Kuzuya K. A comparison of ovarian metastasis between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecologic Oncology* 2001; 82(3): 504-9.
34. Natsume N., Aoki Y., Kase H., Kashima K., Sugaya S., Tanaka K. Ovarian metastasis in stage IB and II cervical adenocarcinoma. *Gynecologic Oncology* 1999; 74(2): 255-8.
35. Nguyen L., Brewer C. A., DiSaia P. J. Ovarian metastasis of stage IB1 squamous cell cancer of the cervix after radical parametrectomy and oophorectomy. *Gynecologic Oncology* 1998; 68(2): 198-200.
36. Sakuragi N., Takeda N., Hareyama H., Fujimoto T., Todo Y., Okamoto K., Takeda M., Wada S., Yamamoto R., Fujimoto S. A multivariate analysis of blood vessel and lymph vessel invasion as predictors of ovarian and lymph node metastases in patients with cervical carcinoma. *Cancer* 2000; 88(11): 2578-83.
37. Shigematsu T., Ohishi Y., Fujita T., Higashihara J., Irie T., Hayashi T. Metastatic carcinoma in a transposed ovary after radical hysterectomy for stage 1B cervical adenosquamous cell carcinoma. Case report. *European Journal of Gynaecological Oncology* 2000; 21(4): 383-6.
38. Sutton G. P., Bundy B. N., Delgado G., Sevin B. U., Creasman W. T. Major F. J., Zaino R. Ovarian metastases in stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 50-3.
39. Toman J., Feyereisl J., Zámečník J., Frencl L. Bezpečná oblast pro transpozici ovaríí při radikální hysterektomii pro karcinom cervicis uteri. *Čes. Gynek.* 2001; 66(3): 184-6.

40. Windbichler G. H., Holzner E. M., Leck G. N., Meisel U. Dapunt O., Marth C. Ovarian preservation in the surgical treatment of cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 963-9.
41. Yamamoto R., Okamoto K., Yukiharu T., Kaneuchi M., Negishi H., Sakuragi N., Fujimoto S. A study of risk factors for ovarian metastases in stage Ib-IIIb cervical carcinoma and analysis of ovarian function after a transposition. *Gynecologic Oncology* 2001; 82(2): 312-6.
42. Anderson B. LaPolla J., Turner D., Chapman G., Buller R. Ovarian transposition in cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 1993; 49(2): 206-14.
43. Baltzer J., Lohe K. J., Köpcke W., Zander J. *Metastatischer Befall der Ovarien beim operierten Plattenepithelkarzinom der Zervix. Geburtshilfe Frauenheilkd* 1981; 41: 672-3.
44. Brown J. V., Fu Y. S., Berek J. S. Ovarian metastases are rare in Stage I adenocarcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 623-6.
45. Chambers S. K., Chambers J. T., Holm C., Peschel R. E., Schwartz P. E. Sequelae of lateral ovarian transposition in unirradiated cervical cancer patients. *Gynecologic Oncology* 1990; 39(2): 155-9.
46. Chambers S. K., Chambers J. T., Kier R., Peschel R. E. *Sequelae of lateral ovarian transposition in irradiated cervical cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 1305-8.
47. Fujiwara K., Mohri H., Yoshida T., Yamauchi H., Kohno I. Subcutaneous transposition of the ovary following hysterectomy. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 1997; 58(2): 223-8.
48. Giacalone P. L., Laffargue F., Benos P., Dechaud H., Hedon B. Successful in vitro fertilization-surrogate pregnancy in a patient with ovarian transposition who had undergone chemotherapy and pelvic irradiation. *Fertility and Sterility* 2001; 76(2): 388-9.
49. Ishii K., Aoki Y., Takakuwa K., Tanaka K. Ovarian function after hysterectomy with ovarian preservation for cervical cancer. *Journal of Reproductive Medicine* 2001; 46(4): 347-52.
50. Kjørstad K. E., Bond B. Stage I-B adenocarcinoma of the cervix: metastatic potential and patterns of dissemination. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 297-9.
51. Morice P., Castaigne D., Haie-Meder C., Pautier P., El Hassan J., Duvillard P., Gerbaulet A., Michel G. Laparoscopic ovarian transposition for pelvic malignancies: indications and functional outcomes. *Fertility and Sterility* 1998; 70(5): 956-60.
52. Morice P., Thiam-Ba R., Castaigne D., Haie-Meder C., Gerbaulet A., Pautier P., Duvillard P., Michel G. Fertility results after ovarian transposition for pelvic malignancies treated by external irradiation or brachytherapy. *Human Reproduction* 1998; 13(3): 660-3.

53. Olejek A., Wala D., Chimieczewski P., Rzempoluch J. Hormonal activity of transposed ovaries in young women treated for cervical cancer. *Gynecological Endocrinology* 2001; 15(1): 5-13.
54. Owens S., Roberts W. S., Fiorica J. V., Hoffman M. S., LaPolla J. P., Cavanagh D. Ovarian management at the time of radical hysterectomy for cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 349-51.
55. Parente J. T., Silberblatt W., Stone M. Infrequency of metastasis to ovaries in stage I carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 90: 1362.
56. Shingleton H. M., Orr J. W., editors. *Cancer of the cervix*. New York: Churchill Livingstone; 1983.
57. Tabata M., Ichinoe K., Sakuragi N., Shiina Y., Yamaguchi T., Mabuchi Y. Incidence of ovarian metastasis in patients with cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1987; 28: 255-61.
58. Toki N., Tsukamoto N., Kaku T., Toh N., Saito T., Kamura T., et al. Microscopic ovarian metastasis of the uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 41: 46-51.
59. Wu H. S., Yen M. S., Lai C. R., Ng H. T. Ovarian metastasis from cervical carcinoma. *Int J Gynecol Obstet* 1997; 57: 173-8.

Kudela M., Pilka R., Machač Š., Jabůrek L. Transpozice ovárií a kastroční syndrom. III. Symposium v gynekologii a onkologii, Brno 1998, Sborník, s. 27-29.

Kudela M., Lubušký D., Jabůrek L. Význam transpozice ovárií v komplexní terapii Ca cervicis uteri. *Čes. Gynek.* 1994; 59: 11-12.

Kudela M., Jabůrek L., Lubušký D. Transpozice ovárií. Sborník konference, Olomouc 1992.

Bauer J., Dvořák O., Skřivan J., Vlachová J., Citterbart K., Smejkal V., Zavadil M. Transpozice ovárií u karcinomu děložního hrdla. *Čes. Gynek.* 1987; 52: 287-295.

PŘÍNOS A RIZIKA TRANSPOZICE OVÁRIÍ U MLADÝCH ŽEN S CA CERVICIS UTERI

Ľubušký M.

Gynekologicko porodnická klinika FN Olomouc

Při radikální hysterektomii podle Werheima-Meigse pro karcinom děložního hrdla u mladých žen je možné ponechat ženě ovaria. Doposud nebyl prokázán negativní vliv estrogenů na spinocelulární karcinom děložního hrdla a předčasná menopauza znamená snížení kvality života.

Výhodou zachování přirozené funkce ovarií oproti hormonální substituci je skutečnost, že přirozené hormonální prostředí je kvalitnější než nejlepší substituce. Poskytuje pacientce vyšší životní komfort a v neposlední řadě mají význam i ekonomické důvody. Zároveň tato operace při radikální hysterektomii neovlivňuje frekvenci komplikací (Perez-92).

Pooperační adjuvantní radioterapie je často součástí léčebného protokolu u stádií IB a IIA. Smyslem transpozice ovarií je vysunutí ovarií mimo cílovou oblast radioterapie (tele a brachyterapie), a tím uchovat jejich hormonální funkci. Ovaria je nutné transponovat do bezpečné oblasti nejméně 3,5 cm nad okraj velké pánve, aby byla jejich funkce zachována. Horní hranicí velké pánve je mýněna úroveň vrcholu lopat kyčelní kosti a rozmezí obratlů L4-L5 (Toman-01)

Transpozici ovarií je možno provést z laparotomického i z laparoskopického přístupu. Pravděpodobnost zachování ovariální funkce u mladých žen ≤ 40 roků po transpozici a následné radioterapii je srovnatelný u obou přístupů (laparotomický - 83 %, laparoskopický - 86 %) (Morice-00, Bisharah-03, Ishii-01). Transponovaná ovaria by měla být fixována k nástěnnému peritoneu a jejich dolní okraj označen svorkami, které lze dobře vizualizovat při zaměření následné radioterapie. Ovariální selhání po radioterapii je v literatuře popisováno v rozmezí od 12 % do 66 %. (Anderson-93, Owens-89). Výsledky jsou ovlivněny velikostí radiační dávky, věkem pacientky, a délkou follow up. Chambers a kol pozorovali u ovarií selhání při dávce ≤ 3 Gy v 11 %, >3 Gy v 60 % a dávka 5 - 6,25 Gy postačuje ke sterilizaci. Morice a kol. popisují zachování ovariální funkce v 83 % (79/95) případů po provedení transpozice ovarií u žen léčených primárně chirurgicky pro karcinom hrdla děložního. Transpozici prováděli z laparotomického i laparoskopického přístupu. U pacientek léčených jen chirurgicky bez následné radioterapie byla funkce ovarií zachována ve 100 % (11/11), v případě následné vaginální brachyterapie v 90 % (53/59) a v 60 % (15/25) byla-li užita kombinace tele a brachyterapie. Dle výsledků retrospektivní studie Buekerse a kol. provedení radikální hysterektomie s ponecháním ovarií bez jejich transpozice významně nesnižuje věk nástupu menopauzy (funkce ovarií zůstala zachována v 98 %). Je-li provedena transpozice ovarií a následná radioterapie je funkce ovarií významně zkrácena (funkce ovarií zůstala

zachována v 41 %). Pokud je při výkonu nutné jedno ovarium odstranit a druhé je transponováno je doba jeho hormonální funkce zkrácena bez ohledu zda bude provedena následná radioterapie či nikoliv (Buekers-01). Na našem pracovišti provádíme transpozice ovarií od roku 1990 a u pacientek operovaných během prvních 4 let se nám celkově podařilo uchovat funkční ovaria u ozařovaných nemocných ve 40 %. (Kudela - 94)

Velmi diskutovanou problematiku představuje vliv histopatologického typu cervikálního karcinomu na riziko vzniku ovariálních metastáz. Nakanishi a kol. udává ve stádiu IA-IV významně vyšší incidenci ovariálních metastáz u adenokarcinomu (6,3 %) než u spinocelulárního karcinomu (1,3 %). V případě adenokarcinomu byly ovariální metastázy častěji makroskopicky patrné (40 %) a oboustranné (67 %), naproti tomu u spinocelulárního karcinomu byly tyto dva sledované parametry přítomny jen v 21 % a v 36 %. Incidence ovariálních metastáz byla u adenokarcinomu více závislá na velikosti tumoru (nad 30 mm) a u spinocelulárního karcinomu více na stádiu onemocnění (IIB a vyšší). Yamamoto a kol. popisuje ve stádiu IB-IIIB incidenci ovariálních metastáz u adenokarcinomu v 8,2 % a spinocelulárního karcinomu v 0,4 %. Tabata a kol. zaznamenal u pacientek léčených ve stádiu IB-III rozdíl v incidenci ovariálních metastáz ještě vyšší (12,5 % u adenokarcinomu oproti 0 % u spinocelulárního karcinomu) a pozoroval zvyšující se incidenci ovariálních metastáz u vyšších stádií adenokarcinomu, ne však u spinocelulárního karcinomu. Tento autor také sledoval incidenci metastatického postižení ovarií u 674 pacientek zemřelých na karcinom hrdla děložního. I zde u pokročilých stádií onemocnění zaznamenal signifikantní rozdíl v incidenci ovariálních metastáz u jednotlivých histopatologických typů tumoru (adenokarcinom 29 %, spinocelulární karcinom 17 %, $P < 0,02$) a při šíření tumoru na tělo děložní (37 % oproti 19 % bez invaze do děložního těla, $P < 0,001$). Naproti tomu Sutton a kol ve své studii pro „Gynecologic Oncology Group“ neshledal významný rozdíl v incidenci ovariálních metastáz u jednotlivých histopatologických typů karcinomu ve stádiu IB. Přehled prací vyhodnocujících incidenci ovariálních metastáz ve vztahu k histopatologickému typu cervikálního karcinomu v jednotlivých stádiích dle FIGO klasifikace zobrazují tabulky 1 a 2. Při hodnocení výsledků je nutné srovnávat stejná stádia onemocnění.

Z tabulek 1 a 2 je patrné že incidence ovariálních metastáz u spinocelulárního karcinomu je udávána ve velkých souborech v rozmezí hodnot 0 % až 1,3 % souhrnně pro všechna stádia onemocnění. (citace) Ve většině případů se tumor šířil na tělo děložní a v některých i mimo dělohu. Je-li nádor omezený na čípek je riziko metastatického postižení ovarií velmi nízké (0,5 % pro stádium IB). (citace) U adenokarcinomu děložního hrdla je udávána incidence ovariálních metastáz souhrnně pro všechna stádia onemocnění mezi 5,5 % a 12,5 %. (citace) Ve 3 větších souborech pacientek ve stádiu IB je incidence ovariálních metastáz 1,3 % až 4 %. (citace). **U pacientek léčených ve stádiu I dle FIGO klasifikace je ponechání ovarií v souvislosti s rizikem metastatického postižení**

považováno za bezpečné a neovlivňuje negativně prognózu pacientek. (Windbichler-99)

Významný prognostický faktor pro vznik ovariálních metastáz představuje šíření tumoru na tělo děložní, dále hluboká stromální invaze, angionivaze, diseminace mimo hrdlo děložní a do lymfatických uzlin. Hluboká stromální invaze (do zevní třetiny stromatu) nebo šíření na děložní tělo zvyšuje pravděpodobnost diseminace nádorových buněk do myometria kde lymfatické kanálky volně komunikují s lymfatickými v hrdle děložním. Z myometrálních lymfatických kanálků získávají nádorové buňky větší potenciál pro šíření lymfaticky podél ovariálních cév do ovariálního hilu a současně se mohou šířit cervikálními lymfatickými do pánevních lymfatických uzlin (Natsume, Tabata, Toki). Přesto že není postižení těla děložního součástí stagingu karcinomu čípku, měla by být tato okolnost brána v úvahu při rozhodování zda ponechat ovaria či nikoliv.

Druhou možností diseminace nádorových buněk do ovarií představuje cesta hematogenní. Sakuragi a kol. hodnotil v rámci angionivaze (LVSI - lymphovascular space invasion) odděleně prognostický význam invaze nádorových buněk do krevních (BVI - blood vessel invasion) a lymfatických cév (lymphatic vessel invasion). BVI je častěji přítomna u adenokarcinomu a představuje významný prognostický faktor pro hematogenní diseminaci nádorových buněk do ovarií. Naproti tomu LVI je spojena se zvýšeným rizikem šíření nádorových buněk lymfaticky do parametrií a pánevních lymfatických uzlin. Dále se mohou nádorové buňky z cervixu šířit do ovarií i transtubárně nebo přímo.

Mezi další komplikace po transpozici ovarií patří výskyt benigních cyst. Většinu případů se podaří zvládnout hormonální léčbou, nejčastěji podáním hormonální antikoncepce. (Morice-00) V některých případech při bolestivé symptomatologii a / nebo perzistenci je nutné přistoupit k chirurgické intervenci. (Chambers, Anderson, Shigematsu)

Transpozice ovarií dává rovněž ženě možnost stát se i po radikální hysterektomii biologickou matkou. První případ provedené standardní léčby metodou asistované reprodukce s transabdominální punkcí oocytů a následným transferem embryí do dělohy náhradní matky popisuje Giancalone a kol.

ZÁVĚR

Transpozice ovarií představuje bezpečnou a účelnou metodu zachovávající hormonální funkci ovarií u žen léčených pro karcinom děložního hrdla kombinací chirurgického výkonu s následnou radioterapií. Měla by být provedena u mladých žen <40 let s invazivním karcinomem velikosti do 3 cm (stadium IB1 dle FIGO klasifikace) léčených primárně chirurgicky. Velikost tumoru je možno před operací dobře posoudit pomocí MRI. Tumor by se rovněž

neměl šířit mimo hrdlo děložní a neměla by být přítomna angioinvaze. V těchto vybraných případech je riziko ovariálních metastáz nízké (Morice-01,00).

Prognóza podle stádií (pětileté přežití)

Ia ₁	N0	M0	100 %
Ia ₂	N0	M0	99 %
Ib ₁	N0	M0	95 %
Ib ₂	N0	M0	80 %
IIa ?	N1	M0	50-70 %
IIb			50-70 %
III			30-40 %
IV			5-10 %

TRANSPOZICE OVARIÍ U MLADÝCH ŽEN S CA CERVICIS UTERI

(abstrakt - Slovenská gynekologie 2003 - supplementum)

Ľubušký M., Ľubušký D., Machač Š., Kudela M.

Gynekologicko porodnická klinika FN Olomouc

Úvod:

Dostupné literární údaje poskytují různou šíři informací – od pozitivního vlivu na organismus ženy až po negativní důsledky tohoto operačního postupu. Na našem pracovišti jsou v indikovaných případech prováděny transpozice ovarií u mladých žen od roku 1990 dosud.

Cílem práce je zhodnotit přínos ponechání transponovaných ovarií v organismu žen operovaných pro diagnózu karcinomu hrdla děložního.

Materiál a metodika:

Retrospektivní analýza dat ze zdravotnické dokumentace.

Výsledky:

V letech 1990 - 2000 byla na našem pracovišti provedena transpozice ovarií u 78 pacientek operovaných pro diagnózu karcinomu hrdla děložního. U všech byla provedena radikální hysterektomie sec. Wertheim s pánevní lymfadenektomií sec. Meigs, ve dvou případech po předchozím císařském řezu. Věk pacientek 23 - 47 let (medián 35,4). Ve 28 případech se jednalo o stadium IA2 (23,1 %), v 55 případech o stadium IB1 (70,5 %), ve 3 případech o stadium IB2 (3,8 %) a ve 2 případech o stadium IIA (2,6 %). Histologicky byl diagnostikován v 75 případech spinocelulární karcinom (96,1 %) a ve 3 případech adenokarcinom (3,9 %). Metastatické postižení transponovaných ovarií jsme v námi sledovaném souboru dosud nediodagnostikovali.

Diskuse a závěr:

Neprokázali jsme negativní ovlivnění prognózy základního onemocnění v souvislosti s přítomností transponovaných ovarií. Vzhledem k malému souboru sledovaných pacientek by byla vhodná spolupráce s dalšími pracovišti, které transpozici ovarií provádějí.

TRANSPOZICE OVARIÍ U MLADÝCH ŽEN S CA CERVICIS UTERI

(poster - Nitra - 2003)

Ľubušký M., Ľubušký D., Machač Š., Kudela M.

Gynekologicko porodnická klinika FN Olomouc

Přínosy a rizika transpozice ovarií u mladých žen s Ca cervicis uteri jsou dosud předmětem diskusí. Na našem pracovišti jsou v indikovaných případech prováděny transpozice ovarií od roku 1990. Cílem práce je vyhodnocení výsledků této operace u našich nemocných.

V letech 1990 - 2002 byla na našem pracovišti provedena transpozice ovarií u 88 pacientek operovaných pro onemocnění karcinomem hrdla děložního. U všech byla provedena radikální hysterektomie sec. Wertheim s pánevní lymfadenektomií sec. Meigs. Ovaria byla transponována kraniálně nad oblast pánve, s cílem zachovat jejich funkci i v případě následné radioterapie. Věk pacientek se pohyboval od 23 do 47 let (medián 35,4). Ve 20 případech se jednalo o stadium IA2 (22,7 %), v 61 případech o stadium IB1 (69,3 %), ve 3 případech o stadium IB2 (3,4 %) a ve 4 případech o stadium IIA (4,6 %). Histopatologicky byl diagnostikován v 84 případech spinocelulární karcinom (95,4 %) a ve 4 případech adenokarcinom (4,6 %).

Kontroly ovarií byly prováděny ultrazvukem, vzhledem k lokalizaci po transpozici jsou snadno vizualizovatelná přes břišní stěnu abdominální sondou. V pěti případech byly zaznamenány v transponovaných ovariích přechodné cystické změny, které ve dvou případech vedly k následné ovarektomii. Histopatologický nálezy byly bez známek malignity. Metastatické postižení transponovaných ovarií jsme v námi sledovaném souboru dosud nediodagnostikovali. Tříleté přežití bylo dosaženo v 97,3 % (70/72), pětileté v 93,5 % (58/62).

ZÁVĚR:

Neprokázali jsme negativní ovlivnění prognózy základního onemocnění v důsledku transpozice ovarií. Vzhledem k počtu pacientek v našem souboru však nelze dosud vyvozovat definitivní závěry.