

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2012

Petra Kociánová

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav porodní asistence

Petra Kociánová

Prevence karcinomu ovaria

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Věra Vránová, Ph.D.

Olomouc 2012

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Název práce :

Prevence karcinomu ovaria

Název práce v AJ:

The prevention of carcinoma of the ovary

Datum zadání: 2012.01.26

Datum odevzdání: 2012.05.04

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav porodní asistence

Autor práce: Kociánová Petra

Vedoucí práce: Mgr. Věra Vránová, Ph.D.

Oponent práce:

Abstrakt v ČJ: Bakalářská práce se zabývá problematikou karcinomu ovaria. Cílem práce bylo zjistit dostupné informace ohledně včasné diagnostiky karcinomu ovaria, dále vyhledat informace týkající se možnosti celoplošného screeningu v běžné populaci a prozkoumat eventuální možnosti prevence karcinomu ovaria.

Abstrakt v Aj: This thesis deals with ovarian cancer. Aim of this study was to find out available information regarding the early diagnosis of lung cancer ovarian material, as well as search for information about the options in the normal population full screening and to explore possible options to prevent ovarian cancer.

Klíčová slova v ČJ:

Prevence, screening, diagnostika, nádorové markery, CA 125, HE4, ultrazvuk, karcinom ovaria

Klíčová slova v AJ:

Prevention, screening, diagnostics, tumor markers, CA 125, HE4, ultrasound, ovarian cancer

Rozsah práce: 38 stran a 7 příloh

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 2012.05.04

podpis

Děkuji Mgr. Věře Vránové, Ph.D., za odborné vedení bakalářské práce. Děkuji MUDr. Sedlákové Ivě Ph.D. za poskytnuté materiály a cenné rady při zpracování této práce.

Obsah

ÚVOD	8
1 MALIGNÍ NÁDORY VAJEČNÍKU	11
2 DIAGNOSTIKA KARCINOMU OVARIA	14
3 SCREENING KARCINOMU OVARIA	17
3.1 VYUŽITÍ CA 125, ULTRAZVUKU A JINÝCH NÁDOROVÝCH MARKERŮ VE SCREENINGU	19
3.2 DŮVODY SCREENINGU KARCINOMU OVARIA	21
4 PREVENCE U ŽEN S DĚDIČNOU DISPOZICÍ KARCINOMU OVARIA	23
4.1 PREVENCE SEKUNDÁRNÍCH MALIGNIT MUTACÍ BRCA1/2 GENŮ	26
5 PREVENCE KARCINOMU OVARIA U BĚŽNÉ POPULACE	27
DISKUZE	30
ZÁVĚR	32
ZKRATKY	34
BIBLIOGRAFICKÉ A ELEKTRONICKÉ ZDROJE	35
SEZNAM PŘÍLOH	39

ÚVOD

Nádory vaječníku tvoří v České republice asi 15-20 % všech gynekologických nádorů. Ovariální karcinom patří mezi gynekologickými malignitami k nádorům s největší letalitou. Jeho incidence v ČR stále stoupá, příkládá se to zvyšujícímu se věku přežití populace. V Evropě zaujímáme 4. místo. Mortalita onemocnění se v poslední době nezvyšuje. Není to způsobeno diagnostikou v časném stadiu onemocnění, ale dopadem nejnovějších schémat v adjuvantní léčbě (Cibula, 2009, s.89)

Vysoká úmrtnost je způsobena, pozdní diagnostikou nádoru a to ve III a IV. stadiu onemocnění, kdy se pětileté přežití pohybuje mezi 15 až 30 procenty. Symptomy vztahující se k onemocnění jsou nespecifické a často jsou spojeny s karcinomem ovaria až v pokročilém stadiu (Pearson, 2009, s.12).

Tato bakalářská práce je věnována problematice nádorů vaječníku, především karcinomu ovaria, který představuje největší procento nádorů z gynekologických malignit.

Základní otázkou práce je: *„Jaké informace byly publikovány ohledně včasné diagnostiky karcinomu ovaria, přiblížit a sjednotit možnosti diagnostiky karcinomu ovaria“*.

Pro přehledovou bakalářskou práci byly stanoveny tyto cíle:

Cíl 1.

Zjistit informace o nádorovém onemocnění vaječníku

Cíl 2.

Zjistit možnosti včasné diagnostiky karcinomu ovaria

Cíl 3.

Vyhledat informace o možnosti celoplošného screening karcinomu ovaria v běžné populaci.

Cíl 4.

Prozkoumat dostupné informace zaměřené na možnosti prevence karcinomu ovaria.

K vysvětlení daného problému byla použita vstupní literatura:

ROZTOČIL, Aleš, et al., *Moderní gynekologie*, 2011, Praha : Nakladatelství, Grada Publishing, a.s. ISBN 978-80-247-2832-2

CIBULA, David., PETRUŽELKA, Luboš, a kol *Onkogynekologie*, 2009 Grada Publishing, a.s. Praha , ISBN 978-80-247-2665-6 s.508-519

ADAM, Zdeněk., VORLÍČEK, Jiří. et al. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*, 2004, Grada Publishing, a.s. Praha, ISBN 80-247-0896-5 druhé přepracované vydání

Dále bylo využito vyhledávání dostupných přehledových článků a plnotextů. K rešeršní strategii dostupných přehledových článku bylo využito Lékařské knihovny v Lékařské Univerzitě Karlově v Hradci Králové, zde bylo možno si články vytisknout. Celkem bylo nalezeno 35 článků a 2 sborníky z konferencí. Rešerše byla vyhledána za časové období 1999- 2011.

K tvorbě bakalářské práce bylo využito 10 článku z českých časopisů, 1 článek byl ve slovenském jazyce.

Pomocí online databází PubMed, Medline, vyhledávače Google – rozšířené vyhledávání a Google scholar bylo nalezeno 16 článků cizojazyčných, využito jich bylo 5. Ostatní články nebyly využity z důvodů duplicity informací. Hledání článků proběhlo v období od října 2011 do dubna 2012.

Při vyhledávání byla použita klíčová slova:

Prevence, screening, diagnostika, nádorové markery, Ca 125, HE4, ultrazvuk, karcinom ovaria.

1 Maligní nádory vaječnicku

Cibula uvádí, že zhoubné novotvary vaječnicku tvoří velkou heterogenní skupinu onemocnění. Ovariální tkáň se skládá z mnoha typu buněk, z kterékoli části se může vytvořit nádor. Epiteliální nádory tvoří 70-90% všech maligních nádorů vaječnicku. Většinou jsou diagnostikovány u žen v menopauze po 50 roce života, všeobecně jsou pojmenovány - **karcinom ovaria**. Tato problematika bude podrobněji rozebrána v další části práce.

Nádory vyskytující se méně často, jsou germinální ovariální nádory a nádory z buněk ovariálního stromatu, postihující hlavně mladé ženy.

Podrobnější rozdělení nádorů v onkogynekologii a z histologického hlediska je uvedeno v příloze č. 4, 5, a 2 (Cibula et al., 2009, s.99).

Epidemiologie a etiopatogeneze

Adam et al. publikuje, že z gynekologických nádorů je karcinom ovaria třetí nejčastější onemocnění, ale v mortalitě zaujímá první místo z gynekologických malignit (47%). Ročně zemře v ČR 700 žen. Ačkoliv se léčbě věnuje velká pozornost, doba přežívání pacientek se za posledních 20 let zlepšila jen velmi málo (Adam et al., 2004, s.231). Roztočil et al. uvádí narůstající počet zhoubných nádorů do roku 2004, poté následuje mírný pokles. V současnosti nelze zhodnotit čím je pokles způsoben, autor popisuje možnost protektivního účinku antikoncepce. Onemocnění je zjištěno většinou v pozdním stadiu III a IV, což je důvodem stále vysoké mortality (Roztočil et al., 20011, s.348).

Zpravidla není známý důvod vzniku ovariálních zhoubných nádorů. Jen asi 5-10% epiteliálních zhoubných nádorů se vytváří na genetickém podkladu mutace genů BRCA 1 a BRCA 2, popisované též ve spojení s karcinomem prsu (Roztočil et al., 2011, s.348).

Freitag uvádí tyto **rizikové faktory** vzniku karcinomu ovarii:

- celkový počet ovulací
- familiární výskyt karcinomu ovarii, podílí se na nich tři hereditární syndromy:

- hereditární syndrom karcinomu prsu a ovaria, s výskytem mutací BRCA 1 a BRCA 2
 - site-specific syndrom karcinomu ovaria
 - Lynchův syndrom II (HNPCC-hereditární non-polypózní kolorektální karcinom)
- věk nad 55 let
 - časná menarche (před 12. rokem)
 - nuliparita (nebo 1. dítě po 30.roce věku)
 - sterilita
 - kavkazská rasa, zvláště židovský původ
 - hormonální substituční terapie
 - karcinom prsu, vaječníku nebo tlustého střeva v rodinné anamnéze
 - psychotropní látky
 - kouření, alkohol, obezita, strava bohatá na živočišné tuky, jsou považovány za rizikové jen v některých studiích.

Mezi **protektivní faktory** řadí:

- multiparita (každé dítě snižuje riziko o 10-15%) - pouze do 3. dítěte, pak není růst, tak výrazný
- délka kojení (1 měsíc laktace snižuje riziko o 1%)
- hormonální kontracepce
- ligace vejcovodů (snižuje riziko o 33%)
- hysterektomie
- bilaterální ooforektomie, nesnižuje ale riziko primárního peritoneálního karcinomu (Freitag, 2007, s.490-491).

Klinický obraz a diagnostika

Včasné odhalení nádorového onemocnění je klíčem k úspěšné léčbě rakoviny vaječníku, ale asi jen v 10% je zjištěna v ranném stádiu. Někdy se toto onemocnění nazývá také „**tichý zabiják**“. Pacientky si často stěžují v pokročilém stadiu na pánevní nebo břišní bolesti, pocit nadýmání, zvětšující se objem břicha, urgenci, polakisurie nebo inkontinenci moče. Udávají obtíže s přijímáním potravy, váhový

úbytek, pocit tlaku a plnosti břicha, bolesti v zádech, únavu. Symptomy onemocnění jsou dlouhodobé i několik měsíců, ale pacientky si je nespojují se závažným onemocněním.

Diagnostika se v současnosti provádí odběrem anamnézy, vaginálním eventuálně abdominálním vyšetřením, ultrasonografickým vaginálním vyšetřením a odběrem nádorového markeru CA 125 případně HE4. Při nejasném nálezu se vyšetření doplní počítačovou tomografií nebo magnetickou rezonancí.

Předpokladem nejlepší léčby je nutné přesné stanovení rozsahu onemocnění a vyšetření rizikových a prognostických parametrů. Míra onemocnění je definována dle klasifikace FIGO (0-IV) a kategoriemi TNM, které jsou shodné se stadii dle FIGO. Uvedeno v příloze č. 6 (Cibula et al., 2009, s.99).

Léčba a prognóza

Léčba ovariálních nádorů je velmi náročná, skládá se z chirurgické operace, chemoterapie, vzácně z hormonální léčby, ozáření, nebo též kombinací daných metod. Záleží na stádiu onemocnění dle FIGO a TNM klasifikace.

Dobrou prognózu mají nádory ve stádiu I a II, stadia III a IV jsou nádory postihující okolní tkáň, doba pětiletého přežití je jen 30%. O celkovém výsledku léčby také rozhoduje věk pacientky, celkový stav, obezita, kachexie, ascites, výskyt reziduálního nádoru po první chirurgické operaci. Karcinom ovaria je nejčastěji diagnostikován ve vysokém stádiu onemocnění (viz. graf 1). Prognóza je i přes razantní metody léčby špatná, proto neustále probíhají výzkumy, které by našly metodu včasné diagnostiky karcinomu ovarii (Pearson, 2009, s.13).

2 Diagnostika karcinomu ovaria

Včasná diagnostika karcinomu ovaria je nesnadná, v dnešní době se využívá nejčastěji tři indikátorů: **pánevní vyšetření, ultrazvukové vyšetření, nádorové markery**

Většina onemocnění karcinomu vaječníku vzniká bez známé příčiny, souhrou vnějších a vnitřních vlivů. Jen u skupiny pacientek lze odhalit dědičnou příčinu onemocnění, tak zvanou zárodečnou mutaci z rizikových genů. Nejčastěji se doporučuje testování na mutace genů BRCA 1 a BRCA2. Tyto geny velmi zvyšují riziko onemocnění nádory vaječníku a prsu viz. kapitola: Prevence u žen s dědičnou mutací genů BRCA 1/2. (Jelovac, Armstrong et al., 2011, p.182, [cit.2012-03-20]).

Pánevní vyšetření

Pánevní vyšetření není nákladné, provádí se při pravidelných gynekologických prohlídkách. Velmi záleží na zkušenostech lékaře. Chybí adekvátní přesnost a citlivost potřebná pro screeningový test. Odhaduje se, že pánevní vyšetření odhalí pouze 1 z 10 000 ovariálního karcinomu u asymptomatických žen (Jelovac, Armstrong, 2011, p.185, [cit.2012-03-20]). Givens et al.doporučuje u žen s nespecifickými bolestmi v oblasti pánve nebo břicha, které trvají déle jak čtrnáct dní, podstoupit další podrobné vyšetření (vitální hodnoty, palpce uzlin, poslech plic, vyšetření břicha). Pánevní vyšetření by se mělo uskutečnit v zrcadlech a bimanuální palpací vyhodnotit konzistenci a pohyblivost dělohy a vaječníku, též umístění, velikost a napětí vaječníku (Givens et al., 2010, s.22).

Nádorové markery

Nádorové markery jsou skupina látek, většinou proteiny, které se vytvářejí v organismu při nádorovém onemocnění, mohou být vylučovány nádorovou tkání, nebo je to reakce organismu na nádor. Pomocí hodnoty krevního odběru se hodnotí reakce na léčbu, nebo obráceně zhoršení onemocnění. Schopnost produkce markeru je u každého nádoru jiná. Negativní výsledek není známkou toho, že se v organismu

nenachází nádorové onemocnění. Pozitivní výsledek může být i při nenádorovém onemocnění. Využívají se hlavně při kontrole průběhu onemocnění. Podle typu nádoru se sledují i určité markery (www.linkos.cz, anonymus,[24.03.2011]).

CA 125 je sérový tumorový marker, který se používá při diferenciální diagnostice nádorů malé pánve. Často se měří hodnoty tohoto markeru pro jeho dostupnost. Jeho hlavní výhodou je, že to není invazivní vyšetření, které se může v odstupe času opakovat a není finančně náročné (Pearson, 2009, s.15).

Person publikuje nárůst sérové koncentrace nádorového antigenu 125 (CA 125) – proteinu přítomného v buňkách karcinomu ovaria, jeho hodnoty jsou zvýšené. Pacientky s karcinomem ovaria ve vyšším stadiu onemocnění měly v 80% hladiny CA 125 zvýšené a běžné obyvatelstvo jen 1-2% (Pearson, 2009, s.15). Givens et al. udává též navýšení CA 125 v pokročilém stadiu onemocnění u 80% žen, ale ve stadiu I jen u 50% karcinomů. Jestliže přesáhne hodnota 35 U/ml, měla by pacientka postoupit další vyšetření (Givens et al., 2010, s.23).

Pearson popisuje studii 5 500 žen švédského populačního registru, u kterých se prováděl retrospektivní rozbor vzorků séra. U 175 pacientek byla zvýšená hladina CA 125, v šesti případech z těchto žen se prokázal karcinom ovarii a u tří žen s normální hodnotou se onemocnění rozvinulo. Specifita testu pacientek starších 50 let je 98,5%, kdežto u mladších žen než 50 let byla snížena 94,5% - nízká pozitivní prediktivní hodnota. Dále se zabývá retrospektivní studií, kdy se hodnotilo 33 621 vzorků séra od 9 233 žen. U kterých se sledovala koncentrace CA 125 v čase. Při opakovaném sledování vzrostla senzitivita testu na 86%, oproti jediné koncentraci CA 125 ta je 62% (Pearson, 2009, s.15).

HE4 je nadějný nádorový marker, který má velké využití při diagnostice karcinomu ovarii. Gorp et al., popisuje HE4 (Human Epididymal Protein-4) jako protein, který je tvořen tkání nadvarlat, kromě toho epitelem respiračního a reprodukčního traktu. U karcinomu vaječníku bývá zvýšený. Autoři publikují studii z roku 2003, ve které se porovnávají výsledky zdravých klientek, pacientek s rakovinou vaječníku a pacientek s benigním gynekologickým nálezem. Specifita HE4 pro ovariální karcinom byla 96% při senzitivitě 67%. V jiných studiích měl HE4 největší senzitivitu pro karcinom ovarii, jestliže byl hodnocen jako jediný marker. Sloučením s CA 125 byla jejich senzitivita 76% a specifika 95%.

HE4 popisují autoři jako:

- HE4 je nadějný marker pro včasnou diagnostiku zhoubných nádorů vaječníku s možností rozlišit ženy s karcinomem od zdravých nebo s benigním onemocněním
- publikuje se, že byla zvýšená koncentrace HE4 u žen s maligním nádorem (asi 32%), kdežto hladina CA 125 byla negativní
- HE4 prokazuje vysokou senzitivitu v časných (st.I/II) stádiích onemocnění, kdy je velice dobrá prognóza.
- prokazuje nejvyšší specifiku (při vysoké senzitivě) ze všech zjištěných biomarkerů karcinomu ovarii
- sloučením s jiným markery (hlavně CA 125) se senzitivita panelu zvyšuje.
- pomocí HE4 se může sledovat průběh onemocnění, jeho progresi a působení léčby (Gorp et al., 2011, pp. 863-870 [cit 2012-03-10]).

Nekulová et al., publikuje CA 125 jako maker první volby. Senzitivitu pro karcinom ovaria udává 87%, záleží na stadiu onemocnění. He4 marker popisuje , jako nový začínající marker pro diagnostiku. Další vhodné markery u mucinózního karcinomu ovaria uvádí CA 19-9, CEA, eventuálně marker CA 72-4 (Nekulová, 2009, s.51).

Ultrasonografie

Mezi další indikátory karcinomu ovaria patří ultrasonografické vaginální nebo abdominální vyšetření. Pearson popisuje využití ultrazvuku k zjištění změn velikosti a struktury vaječníku k včasné diagnostice karcinomu ovarii předtím než se projeví příznaky a nebo při gynekologickém vyšetření. Ultrazvuk transabdominální nedokáže, tak dobře rozlišit změny na vaječníku. Transvaginální ultrazvuk je přesnější. Při ultrazvukovém vyšetření záleží na zkušenostech hodnotitelů, jejich výsledky mohou být rozdílné. Popisuje zde, také názor pro využití dopplerovského zobrazení, kdy je větší prokrvení ovarii při karcinomu. Toto zjištění však nebylo kompletní (Paerson, 2009, s.14).

Fischerová, Burgetová popisují prospěch ultrazvukového vyšetření oproti jiným moderním zobrazovacím metodám. Mezi **výhody** ultrazvuku uvádějí :

- rutinní, snadno dostupné vyšetření

- dynamické vyšetření při kterém je možnost zobrazit orgány trojrozměrně
- možnost upřesnění informace funkčními zkouškami(pohyb tekutého obsahu při tlaku sondou, pohyblivost orgánu, bolestivost aj)
- pomocí transvaginální sondy detailně zobrazit orgány malé pánve
- cenově výhodný
- pacientka nemusí být lačná
- nedochází k ionizujícímu záření
- je možné při ultrazvuku provést biopsii

Ultrazvukové vyšetření má i své **nevýhody**:

- výsledek vyšetření je závislý na zkušenostech lékaře,
- horší tkáňové rozlišení, omezené pole zobrazení,
- omezení transabdominální ultrasonografie u obézních pacientek,
- využití kontrastní látky je závislé na přístroji a je omezeno cenou.

Ultrazvuk je nejvíce užívané vyšetření v gynekologii při diferenciální diagnostice benigních a maligních ovariálních nádorů. Jeho využívání je díky mnoha studiím nezastupitelné (Fischerová, Burgetová,2009, s 1-5).

3 Screening karcinomu ovaria

Rakovina vaječníku je nečastější příčinou úmrtí pacientek z gynekologických malignit a čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí v Evropě a Spojených státech. U velké většiny pacientek je rakovina vaječníku diagnostikována ve III a IV. stádiu onemocnění, kdy už jsou postiženy i okolní tkáně. I přes pokroky v chirurgické léčbě a chemoterapii, je v této fázi onemocnění prognóza špatná. Pětileté přežití je velmi malé jen asi 30% pacientek. Naproti tomu pacientky v I stadiu mají prognózu dobrou a pětileté přežití je u nich skoro 90%. Pomocí efektivního screeningového testu se může úmrtnost snížit.

Dnešní screeningové studie se zaměřují na **včasnou detekci asymtomatických** pacientek a **časných stádiích onemocnění**.

Světová zdravotnická organizace WHO navrhla kritéria pro vykonávání screeningu, která jsou uvedena viz. příloha č.1. Pearson popisuje splněná některá kritéria daná WHO organizací:

- toto onemocnění je mnohdy fatální,
- brzký zákrok vede ke zlepšení konečného stavu,
- při léčbě ranného stadia jsou k dispozici způsoby účinné léčby.

Dle autora screening komplikují některé otázky:

- u onemocnění neznáme délku doby postupu ze stadia I do stadia III,
- nevíme zda je onemocnění rozvinuto z ranného stadia nebo je to od počátku difuzní onemocnění v peritoneální dutině (stadium III).

Screening musí být zaměřen na včasné zjištění karcinomu ovaria (Person, 2009, s.12-13).

Goff, Muntz se také vyjadřují k **překážkám** screeningu karcinomu ovaria:

- musí být stádium *in situ*, kdežto u karcinomu ovaria se nemusí nacházet
- délka období, kdy je nádor pouze na vaječniku, může být krátké a tím se zkracuje diagnostika v ranném stádiu
- nízká incidence onemocnění
- popisují psychické i finanční následky u falešně pozitivních výsledků
- riziko operačních zákroků pro potvrzení diagnózy, kdy nebezpečí mortality a morbidity při operaci by mohlo převýšit nad výhodou časně diagnostiky (Goff, Muntz, 2008, s.42).

Jelovac, Armstrong publikují využívání tří vyšetření k diagnostice ovariálního karcinomu: bimanuální vyšetření, marker CA 125, transvaginální ultrazvuk.

Pro **pánevní vyšetření** ve screeningu uvádí autoři, že chybí adekvátní přesnost a citlivost potřebná pro screeningový test. Odhaduje se, že vyšetření odhalí pouze 1 z 10 000 ovariálního karcinomu u asymptomatických žen (Jelovac, Armstrong, 2011, p.185 [cit.2012-03-20]).

3.1 Využití CA 125, ultrazvuku a jiných nádorových markerů ve screeningu

Využití CA 125 ve screeningu

Givens, Mitchell et al.. deklarují jako screeningový způsob by se nemělo využívat CA 125, jestliže není diagnostikována adnexální rezistence. U pacientek v premenopauze nedoporučují využívat CA 125 k rutinnímu screeningu. Kdežto u pacientek postmenopauzálních doporučují odběr CA 125. Jeli výsledek vyšší než 35 U/ml doporučují další vyšetření. V pooperační léčbě karcinomu ovaria se pomocí výsledků hodnotí účinek léčby (Givens, Mitchell et al. , 2010, s.23).

Jelovac, Armstrong uvádějí nárůst hladiny CA 125 v 80% onemocnění ve vyšším stadiu karcinomu vaječníku, ale pouze v 50% kdy je omezen pouze na vaječník. Zařadit tento test do screeningu nelze, u pacientek ve stadiu I bývají navýšené hodnoty jen asi v 50% onemocnění. Specifita testu též není dobrá, u mnoha **benigních onemocněních** (endometrióza, fibronoidy, zánětlivé onemocnění pánve, hepatitida, těhotenství, menstruace, peritonitida, nedávné operace břicha) i **maligních onemocněních** (karcinomy prsu, slinivky břišní, tračnicku, plic, endometria) je zvýšená sérová koncentrace CA 125 (Jelovac, Armstrong, 2011, p.183 [cit.2012-03-20]).

Využití ultrazvuku ve screeningu

Mezi vyšetření, které se mají zařadit do screeningu karcinomu ovaria patří ultrazvuk Pearson uveřejňuje rozsáhlou retrospektivní studii **transvaginální ultrasonografie**, které se účastnilo 25 327 žen (ženy s rodinou anamnézou starší 25 let a ženy starší 50 let vystavené průměrnému riziku). Každý rok se u nich provedlo transvaginální ultrazvukové vyšetření. Zjištěné změny na ovariu byly popsány jako cystické nebo solidní rysy, tvorba sept, papil či nodulů, nebo také volná tekutina v peritoneální dutině. 364 pacientek se sporným nálezem se rozhodlo pro resekci ovaria, karcinom ovaria byl diagnostikován u 29 žen, prvním stadiem bylo u 14 pacientek. U žen s negativním výsledkem ultrazvukového vyšetření se v devíti případech do roka zjistil karcinom ovaria. Zjištěná předpovědní hodnota je 27% a senzitivita 85%. Nižší předpovědní hodnota bude u běžné populace, neboť se studie účastnili vysoce rizikové pacientky. Pětileté přežití pacientek bylo 77% (Pearson, 2009, s.14-15).

Jelovac et al. publikují ultrazvuk jako drahé vyšetření, které má nízkou specifitu a citlivost u asymptomatických žen (Jelovac, Armstrong, 2011, p.183 [cit. 2012-03-20]).

Využití nových markerů ve screeningu

Hledání nových markerů, které umožní diagnostiku karcinomu ovaria v raném stadiu je velmi naléhavý úkol. Marker CA 125 má nízkou senzitivitu a specifitu pro diagnostiku onemocnění v raném stadiu, méně jak 26%. Výhodou markrového vyšetření je, že není invazivní a dá se zařadit do preventivních gynekologických prohlídek, screeningu i při sledování léčby. (Urban et al., 2011, s.106).

Pearson popisuje snahu zlepšit senzitivitu, specifitu a pozitivní prediktivní hodnotu pomocí souboru nádorových markerů. Hodnotilo se více jak 30 sérových markerů spolu s CA 125. Zvýšení senzitivity i specifity se zjistilo porovnáním výsledků samostatného měření markerů (CA 125, leptin, prolaktin, osteoponin, růstový faktor podobný inzulinu II a inhibiční faktor), oproti společnému s CA 125. Kdy je lepší výsledek při společném měření. Využití jiných nádorových markerů je nutné ještě posoudit ve sféře rozsáhlých populačních studiích (Pearson, 2009, s.15-16).

Urban et al. uvádí výrazný pokrok v porozumění molekulárních mechanismů vedoucí ke vzniku nádorů a jejich metastáz. Celkem bylo identifikováno 46 genů, pojmenované jako nádorové endotelové markery. Tyto markery byly zvýšené při nádorovém onemocnění. Pro včasnou diagnostiku udává autor jako nejslibnější marker včasných stadií karcinomu ovaria receptor **smrti 6** a **glykoprotein**. Mezi další možné nádorové markery popisuje:

Kalikreny - studií exprese kalikreínů by mohlo pomoci při včasné diagnostice rakoviny vaječnicků. Součástí této skupiny je 15 proteinů se shodnou stavbou. Běžně používaný je **hK3** při sceeringu karcinomu prostaty. Kalikreniny **hK6**, **hK10** a **hK11** byly zahrnuty jako prediktivní a prognostické markery. Zvýšení hK6 a hK10 bylo zjištěno v prvním stadiu onemocnění. Vhodná by byla kombinace s CA 125.

Růstové faktory a jejich receptory - v průběhu karcinogeneze probíhají změny v hladinách růstových faktorů a jejich receptorů. Odchyly byly vysledovány u receptorů tyrozinkinázy, G-proteinu a transkripčních faktorů (Urban et al., 2011, s.108-110).

3.2 Důvody screeningu karcinomu ovaria

Jakobc, Menon píše, že rakovina vaječniku je nejvíce smrtelné onemocnění z gynekologických malignit i přes nízký výskyt v populaci, odhaduje se výskyt asi 40 ze 100 000 za rok u postmenopauzálních žen.

Při pozitivním výsledku následuje chirurgický zákrok, kdy hrozí nebezpečí komplikací po operaci při falešně pozitivním výsledku. Většina studií se shoduje v tom, aby se při screeningu našla strategie, při které se dosáhne minimální pozitivní prediktivní hodnoty 1 z 10. To znamená, že velmi vysoká přesnost je podmínkou screeningové strategie. Je to náročný cíl, je potřeba spojit více testů jako je CA 125, ultrazvuk nebo i více nádorových markerů.

Důležité je najít test, který bude mít vysokou citlivost pro preklinické onemocnění. Většina markerů, které se dnes využívají jsou používány již u diagnostikovaného onemocnění a často v pokročilé fázi nemoci. Je to obtížný výzkum, neboť je málo potřebných vzorků.

Dalším úkolem je najít nejvhodnější cílovou populaci pro screening. Screeningové studie se zaměřují na ženy ve věku nad 50 let, protože většina karcinomů vzniká v této skupině více jak 90%. Je zde řada dalších faktorů jako je riziko v běžné populaci, včetně menopauzy, užívání perorální antikoncepce (Jacobs, Menon, 2004, p. 356 [cit. 3012-03-10]).

Odborné organizace **nedoporučují rutinní screening běžné populace na karcinom ovaria**. V příloze č. 2 jsou popsány doporučení odborných organizací ke screeningu . Screening běžné populace je v dnešní době nákladově neefektivní a nepraktický jak uvádí (Jelovac, Armstrong, 2011, p.185 [cit.2012-03-20]).

Screeningové studie

Pearson publikuje randomizované studie, která mají zjistit, jestli screening karcinomu ovaria **zvýší celkové přežití pacientek**. Celkové vyhodnocení studie bude až v roce 2014, některé výsledky byly již zveřejněny. Ve studii Prostate, Lung, Colon, Ovaria (PLCO) Cancer screening. Každý rok se u 34 261 zdravých klientek ve věkovém rozmezí 55 – 74 let provedl odběr CA 125 společně s transvaginálním

ultrasonografickým vyšetřením. Pozitivní výsledky vyšly u 3 388 žen. Ooforektomií byla provedena u 1 170 (34,5%) žen. U klientek po provedené operaci byl zjištěn karcinom ovarii v 60 případech, 72% nádoru bylo ve stadiu III nebo IV. V průběhu studie nebylo odhaleno 29 karcinomů ovarii screeningem. Pozitivní prediktivní hodnota screeningu v průběhu čtyř let byla 1,0 - 1,3 % . Zjištění celkového přežití nebylo publikováno (Pearson, 2009, s.16-17).

Jakobc, Menon popisují kontrolovanou studii, která probíhá v obecné populaci, aby se zjistil vliv screeningu na úmrtnost rakoviny vaječníku. Je to primární cíl studie. Studie se také zabývá otázkami cílové populace, jako je zdravá ekonomika, fyzická a psychická nemocnost. Výsledky studie se očekávají během 10 let.

Jakobc, Menon uvádějí významný pokrok kombinací CA 125 a ultrazvuku a opakování odběru CA 125 v čase. Bylo zjištěno, že zvýšené hladiny CA 125 u žen bez karcinomu vaječníku časem klesly, zatímco hladiny spojené s malignitou stoupaly. Ženy s normální, ale zvyšující se hodnotou jsou zařazeny mezi rizikové pacientky (Jakobc, Menon, 2004, pp. 357-358 [cit. 3012-03-10]).

Kurman, Shih publikují, že epiteliální nádory vaječníku jsou složeny z různých skupin nádorů a měly by být rozlišovány podle charakteristických morfoloických a molekulárně genetických rysů. Popisují rozdělení na **nádory typu I („low grade“)**, které jsou geneticky stabilní, pomaleji rostou a je u nich vyšší pětileté přežití, kdežto **nádory typu II („high grade“)** jsou typické vysokým gradientem a je u nich velmi špatná prognóza. Dle nedávných studií uvádějí vznik primárního karcinomu vaječníku v jiných orgánech a ovarium napadají sekundárně. Podle předběžných údajů naznačují, že mucinózní přechodné nádory vznikají z přechodného epitelu vejcovodů. Výsledky těchto studií udávají důvody ke změně přístupu screeningu, léčby a prevence. Doposud je snaha prodloužit přežívání pacientek pomocí včasné diagnostiky nádoru. Během posledních 50 let se doba celkového přežití nezměnila, což autoři publikují histogenezi jako chybný přístup.

Kdežto nedávné morfoloické a molekulárně genetické studie by mohly změnit přístupy k včasnému zjištění, prevenci a léčbě. Doporučují zaměřit pozornost na primární prevenci, provést nové výzkumy například ohledně využívání hormonální antikoncepce v prevenci, která brání ovulaci, tím se snižuje riziko

rakoviny na 50%. Musí se najít nové preventivní , diagnostické a léčebné postupy zaměřené na původ nádoru (Kurman, Shih, 2010, p.433 [cit 2012-03-20]).

4 Prevence u žen s dědičnou dispozicí karcinomu ovaria

Genetickým testováním je možné zjistit hereditární příčinu, poté nabídnout specializovanou péči. Nejčastěji zděděné jsou zárodečné mutace v genu BRCA1 a BRCA2. Důležitá je preventivní péče o nosičky s mutací v genech BRCA1/2, kterou tvoří týmy odborníků. Ti dále navrhuji primární prevenci a specializovanou sekundární prevenci. Cílem preventivních opatření je zvýšit přežití žen a kvalitu života (Foretová , 2011 s. 167).

Zikán uvádí na podkladě zděděné predispozice zárodečné mutace vzniká ovariální karcinom asi u 8-13% všech žen. Nosičky mutací genu BRCA1 mají o 40-60% celoživotně vyšší riziko onemocnění, u BRCA2 je toto riziko nižší 10-30%. Oproti běžné populaci je zde riziko onemocnění 10-30 násobně vyšší. U nosiček mutací genu BRCA1 ve věku 35. – 40. let významně stoupá riziko onemocnění ovariálním karcinomem, u nosiček mutací genu BRCA2 je to po 50.roce života (Zikán, 2011, s.216).

Pacientky je možné odeslat ke **genetické konzultaci**, podle Foretové, jestliže se v rodině vyskytne nádor prsu a vaječníku v brzkém věku, vícečetné malignity, hlavně zdvojení nádoru prsu a vaječníku.

Mutační analýza genů BRCA1 a BRCA2 je velice složité vyšetření. Pomocí toho vyšetření lze identifikovat rizikové pacientky a její příbuzné, kteří mohou být, také nosiči. Indikaci ke genetickému vyšetření by měl vždy určovat znalý klinický genetik dle rodinné anamnézy a rodokmenu. Je mnoho syndromů, které způsobují karcinom ovarii, genetik rozhodne o druhu vyšetření.

První kdo bývá vyšetřen je symptomatologický pacient v rodině. Zdravým příbuzným je navrhnuo vyšetření, jestliže se potvrdí patogenní mutace. Délka testování je i několik měsíců. Při negativním výsledku testování není vyloučena dědičná etiologie v rodině. Proto je nutné zařadit je do preventivního programu (Foretová, 2011, s.168-169).

Cibula poukazuje, že ověření je možné od 18 let a musí k tomu být podepsaný informovaný souhlas. V souhlasu musí být zahrnuta i rizika vycházející z positivity testu, jako například možné psychologické následky positivity testu a znevýhodňování při uzavírání životního pojištění (Cibula, et al., 2009, s.75).

Testování v České republice provádí Masarykův onkologický ústav v Brně (Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů), Všeobecná fakultní nemocnice (VFN) v Praze (Gynekologicko – porodnická klinika 1.LF UK a VFN, Ústav biologie a lékařské genetiky 1.LF UK a VFN).

Nechirurgická prevence malignit u zdravých nosičů BRCA1/2 mutací

Novotný a kol.píše,že do primární nechirurgické prevence zařazuje úpravu životního stylu a chemoprevenci, do sekundární prevence screening. Není prokázáno, zda má úprava životního stylu vliv na vznik onemocnění, ale je všeobecně doporučována. Pacientkám radí nekouřit, omezit konzumaci alkoholu a podporovat fyzickou aktivitu. **Chemoprevenci** chápeme jako dlouhodobě užívané léky nebo potravinové doplňky i několik let, které způsobují narušení karcinogeneze. Spíše se užívá u prevence karcinomu prsu. Zabývá se také otázkou antikoncepce, kde uvádí, že dosavadní publikovaná data se vylučují. Je vhodné, aby ženy otěhotněly v brzkém věku, protože další navrhovanou prevencí je profylaktická bilaterální salpingo-oophorectomie s/bez hysterektomie. Žena bez dětí na tuto léčbu nejspíše nepřistoupí (Novotný, Zimovjanová, s.30).

Zikán in udává že, většina studií se shoduje ve snížení rizika onemocnění karcinomu ovárie na 40 – 50 % u uživatelů kombinované hormonální kontracepce u nosiček mutací genu BRCA1/2 (Zikán, 2011, s.217-218)).

Cibula deklaruje při uvážení bezpečnosti kombinované hormonální kontracepce u nositelek mutace genů BRCA1/2 je velice významný účinek snížení rizika karcinomu ovária. Doposud není jednotný názor pro užívání kombinované hormonální kontracepce jako chemoprevence. Přejeli si klientka užívat kombinovanou hormonální kontracepci, nejsou v současné době žádné důvody proti jejímu užívání (Cibula et al., 2009, s. 74).

Chirurgická prevence malignit u zdravých nosičů BRCA1/2 mutací

Kvůli vysokému riziku onemocnění, jsou nosičkám nabízeny dva typy operací, které snižují nebezpečí onemocnění. První operace je **bilaterální profylaktická mastektomie** a druhou je **profylaktická bilaterální salpingo-oophorectomie s/bez hysterktomie** (Foretová, 2011, s.170).

Partridge, Barnes publikují studii v níž porovnávají profylaktické histopatologické nálezy u žen, které podstoupily profylaktickou preventivní ooforectomie a nebo preventivní salpingo-oophorectomie. Do této studie byly zařazeny ženy s BRCA1/2 mutacemi v rodině nebo ženy s diagnostikovanou rakovinou prsu. Od ledna 1990 do listopadu 2001 byla provedena preventivní ooforectomie u 38 žen (s průměrným věkem 47 let) a u 90 klientek byla provedena profylaktická bilaterální salpingo-oophorectomie (průměrný věk 46 let). Standardní postup byl do roku 1997 jen provedení preventivní ooforectomie, kdežto salpingo-oophorectomie se dělaly málokdy. U pacientek po odstranění samotného vaječníku se později zjistil karcinom vejcovodu. Dle tohoto zjištění a dostupností dalších článků, rozšířili preventivní operaci na salpingo-oophorectomie (Partridge, Barnes, 1999, pp. 301-305, [cit. 2012-04-17])

Foretová uvádí snížení rizika onemocnění na 1-5% u operace salpingo-oophorectomie. Operace by se měla provést ve věku od 35-40 let. Žena by měla být rozhodnuta, že už neplánuje další graviditu. Touto operací se může sekundárně snížit riziko onemocnění nádorem prsu o 50% kvůli deficitu estrogenů. Následkem salpingo-oophorectomie je předčasná menopauza, pacientka musí být informována o možných potížích spojené s předčasnou menopauzou (Foretová ,2011, s.170).

Ve svém článku se Novotný, Zimovjanová zabývají celkovým rozsahem operace. Pokud se salpingo-oophorectomií provede též s hysterektomií, může se tím snížit riziko dalšího nádorového onemocnění :

- Karcinom hrdla i těla děložního je třikrát vyšší u nosiček mutací BRCA1/2 genů.
- Je zde riziko vzniku karcinomu vejcovodu ve stěně děložní v in situ, která zůstane po odstranění celého vejcovodu.

- Při podávání Tamoxifenu jako chemoprevence u žen s diagnostikovaným nádorem prsu se zmenšuje riziko karcinomu endometria.

Novotný, Zimovjanová též uvádí provést operaci ve věku 35-40 let, neboť se zde velmi zvedá riziko onemocnění karcinomu ovaria. O celkovém rozsahu operace rozhoduje vždy pacientka, které jsou vysvětleny všechny rizika, která sebou operace přináší, ale i preventivní výhody. Mělo by být zváženo i riziko kardiovaskulárních nemocí způsobené předčasnou menopauzou.

Novotný, Zimovjanová navrhuje léčbu předčasné menopauzy stejnou jak u běžné populace, souhlasí i s podáváním hormonální substituční léčby po dobu maximálně pěti let, ale neměla by se podávat jako univerzální lék. Každý problém by se měl řešit samostatně. Například suchost poševní sliznice, jde zmírnit místní aplikací estrogenů; podáváním vit E, Venlafaxinu nebo Cavintonu se zmírňují návaly horka; pomocí vit D, kalcia, bisfosfonáty lze léčit osteoporózu (Novotný, Zimovjanová, 2011, s.31).

Foretová naopak užívání hormonální substituční léčby doporučuje jen při velmi nepříjemných komplikacích a to na krátkou dobu, poněvadž se tím snižuje benefit redukce rizika nádoru prsu (Foretová, 2011, s.170).

4.1 Prevence sekundárních malignit mutací BRCA1/2 genů

Vzhledem k realitě, že některé nádory se tvoří již ve věku 19 – 24 let a 50% je diagnostikováno do 40 let věku, musí být intenzita screeningu vysoká pro včasné odhalení nemoci.

Plevová, Novotný a kol, uvádějí **doporučená sledování** :

- samovyšetření prsu jedenkrát měsíčně od 18 let
- celkové fyzikální vyšetření onkologem od 25 let i dříve dle anamnézy
- ultrazvukové vyšetření prsu 1x ročně od 25 let i dříve
- MR prsů mezi 7. a 17. dnem menstruačního cyklu 1x ročně
- mamografie ročně od 30.let
- harmonogram UZ/MR+MMG v půl ročních intervalech

- markery CA 125, další dle zvážení lékaře (CEA, CA15-3, CA19-9)
- gynekologické vyšetření po půl roce od 18 let, od 21 včetně transvaginálního ultrazvuku, vhodné v onkogynekologickém centru
- test na okultní krvácení ročně od 40 let

Je nezbytné také věnovat pozornost i dalším orgánům, které mohou být postiženy nádorovým onemocněním (Novotný, Zimovjanová, 2011, s.32).

5 Prevence karcinomu ovaria u běžné populace

Cibula popisuje onkologickou prevenci jako soubor komplexních opatření, která mají za úkol předvídat a předcházet všechny nedativní události spojené se vznikem, progresí a recidivou zhoubných nádorů (Cibula et al., 2009, s.93).

Partridge, Barnes uvažují, jak snížit riziko karcinomu ovarii, poněvadž neexistuje žádná screeningová metoda tohoto onemocnění. Hlavním rizikovým faktorem pro rozvoj onemocnění je věk pacientky, který se ovlivnit nedá, lékař pečující o tyto ženy by měl brát v úvahu riziko karcinomu.

Dlouhodobé užívání hormonální antikoncepce, snižuje riziko onemocnění o 30% až 60%. Při užívání perorální antikoncepce pět a více let je nebezpečí onemocnění o 50% menší. Vzhledem k tomu by se mělo perorální hormonální kontracepce využívat k plánování těhotenství, hlavně u vysoce rizikových žen. Každé těhotenství a kojení snižuje riziko karcinomu o 10%.

Pravidelné gynekologické prohlídky jsou součástí prevence, zde velmi záleží na klinických zkušenostech lékaře, jedná se o zjištění zvětšení ovaria o 4-6 cm. Poté indikuje gynekolog následující vyšetření: odběr markeru CA 125 a vaginální ultrazvuk. Dle výsledku lékař navrhne další postup, neboť vaginální vyšetření, CA 125, ultrazvuk ve skutečnosti neprovedou diagnostiku karcinomu ovaria. Musí se provést laparoskopie nebo laparotomie s odběrem tkáně na histologické vyšetření.

Vliv kouření a stravy bohaté na tuky nebyl prokázán.

Genetické testování v rodinách se zatíženou anamnézou by se mělo provádět ve specializovaných onkologických center. Kde jsou zavedené výzkumy

a certifikované laboratoře. Provádějí zde poradenství a kladou důraz na etické, právní a psychosociální aspekty genetického testování.

Pozornost by se měla věnovat profylaktické oophorectomii, hlavně u žen s dědičnou predispozicí rakoviny vaječníku (Partridge, Barnes, 1999, pp.297-303 [cit 2012-04-12])

Brewer et al. publikují protinádorový účinek **retinoidů**. Epidemiologické a laboratorní údaje naznačují, že retinoidy mohou působit preventivně nebo i také léčebně. Deriváty vitamínu A jsou v současnosti používány v chemoprevenci jiných nádorů (Brewer et al., 2003, p.26 [cit 2012-04-18]).

Goff, Muntz popisují možnost odhalení karcinomu vaječníku pomocí základní anamnézy pacientky a pomocí svých klinických zkušeností. Studie z nedávné doby poukazuje na specifický **soubor subjektivních a objektivních příznaků** při počínajícím onemocnění. Autorka popisuje studii, která se zabývala symptomy a dobou určení diagnózy ve skupině 1725 žen s ovariálním karcinomem. Symptomy se objevily u 97% žen v pokročilém stadiu a u 89% žen v časně fázi onemocnění v průměru tři měsíce před návštěvou lékaře. Převažovaly abdominální a gastrointestinální příznaky nad gynekologickými, které nebyly tak časté. Kvůli nespecifickým příznakům byly některé ženy léčeny na jiné onemocnění, jako například dráždivý tračník nebo stres. Tato studie je důležitá pro pochopení symptomů ovariálního karcinomu. Přesto se našla kritika studie pro podezření z předpojatosti a chybějící kontrolní skupiny.

Následovaly další studie, kdy vědci zjistili, že ženy s ovariálním karcinomem udávaly trias příznaků: **nadýmání, zvětšení objemu břicha a změnu frekvence močení**. V kontrolní skupině se příznaky objevily jen v 8%. Sledováním frekvence, závažnosti a délky příznaků se rozlišují skutečně nemocné pacientky od zdravých.

Monitorování výskytu příznaků jako možný způsob časně diagnostiky onemocnění se zaměřila nejnovější studie. Ta vytvořila **index příznaků**. Ženy měly nejčastěji abdominální nebo pánevní bolest, zvětšení objemu břicha, nadýmání, trávicí potíže a pocit plnosti. Tyto symptomy se projevily nejméně jeden rok a projevily se nejméně 12 dnů v měsíci.

Pomocí tohoto indexu popisují hodnocení 1 709 žen, jenž přišly na kliniku primární péče. Za pozitivní screening byl považován výskyt přinejmenším jednoho ze šesti příznaků po dobu jednoho roku a vyskytující se nejméně dvanáctkrát v měsíci. Zjistilo se, že tento index je minimálně stejně přijatelný jako screening prostřednictvím CA 125.

Na podkladě těchto studií Gynecologic Cancer Foundation, Society a Society of Gynecologic Oncologists provedly v červnu 2007 společné vyjádření příznakům ovariálního karcinomu. Cílem je poučit pacientky i lékaře o vážnosti zjištění těchto příznaků a včasné diagnostice onemocnění.

Dle nedávných výzkumů, však ženy tyto symptomy nedonutí jít k lékaři, poněvadž jsou nespecifické a ani lékaře nepřimějí k následnému vyšetření na karcinom ovaria. K včasné diagnostice onemocnění může přispět spojitost těchto symptomů s ovariálním karcinomem.

K lékaři jdou ženy kvůli obtížím i šest měsíců před určením diagnózy. Je tedy možné zjistit onemocnění dříve. Není zjištěno zda dřívější diagnostika zlepší prognózu pacientky, ale může se u ní provést optimální cytoredukce (minimální reziduum po operaci). Je u nich delší přežití po intraperitoneální chemoterapií až 60 měsíců.

Je velmi důležité těmto symptomům věnovat velkou pozornost. (Goff, Muntz, 2008, s.42-45).

DISKUZE

Bakalářské práce byla věnována problematice maligních nádorů, se zaměřením na karcinom ovaria, který je nejčastější onkogynekologický nádor.

Z dohledaných zdrojů se podařilo sjednotit problematiku gynekologických nádorů a zjistit dostupné informace ohledně diagnostiky karcinomu ovaria. Autoři Givens a Pearson se shodují v základních třech vyšetřeních pro diagnostiku: pánevní vyšetření, CA 125 a vaginální ultrazvuk. Publikují shodně navýšení CA 125 ve vyšším stadiu onemocnění u 80% žen, kdežto v I stadiu jen u 50% pacientek. (Pearson, 2009, s.15), (Givens et al., 2010, s.23). Překvapila mě informace o novém nádorovém markeru HE4, který se začíná zavádět do praxe i v ČR. (Nekulová, 2009, s.51). HE4 je deklarován, jako nový nadějný marker pro diagnostiku karcinomu ovaria. Jeho specifita se zvyšuje při společném odběru s CA 125. Ultrasonografii shodně popisují, jako nejčastěji používané vyšetření pro diagnostiku benigních i maligních nádorů vaječníku.

Pomocí dalších zdrojů byly vyhledány a zjištěny dostupné informace o celoplošném screeningu karcinomu ovaria u běžné populace. Důležité je dle Jacobc, Menon najít nejvhodnější cílovou skupinu pro výzkum screeningu, zaměřit se na populaci žen po 50 roce života. Věnovat pozornost zkoumání nových onkomarkerů vhodných pro včasnou diagnostiku onemocnění a zjistit zdali screening na karcinom ovaria bude mít vliv na celkové přežívání pacientek. (Jakobc, Menon, 2004, pp. 357-358 [cit. 3012-03-10]). Překvapující byl článek autorů Kurman, Shih, kteří publikují histogenezi jako chybný přístup. Popisují studie, kdy primárně nádory vaječníku vznikají v jiných orgánech dutiny břišní. Čímž apelují na změnu přístupu ke screeningu. Doporučují se ve výzkumu zaměřit na prevenci, projektivní účinky perorální hormonální kontracepce a hlavně na diagnostiku původu nádorů (Kurman, Shih, 2010, p.433 [cit 2012-03-20]).

Urban et al. též publikuje výrazný pokrok v pochopení molekulárních mechanismů způsobující vznik nádorů a jejich metastáz pomocí genů (Urban et al., 2011, s.108-110).

Nejvíce poznatků bylo zjištěno ohledně prevence rizikových pacientek. Prevence je u nás zavedená u vysoce rizikových žen s rodinou zátěží, jak publikují autoři

Novotný, Zimovjanova, Zikán. Prevence těchto klientek se provádí ve specializovaných onkologických centrech. Prevence u běžné populace spočívá v pravidelných gynekologických prohlídkách. (Novotný, Zimovjanová, s.30), (Zikán, 2011, s.217-218)). Další možnou ochranou je užívání perorální hormonální kontracepce dle Partridge, Barnes snižuje riziko karcinomu ovaria o 30-60%. Vliv kouření a stravy bohaté na tuky nebyl prokázán. Pozornost by se měla věnovat ochranným účinkům perorální hormonální kontracepce, hlavně u žen s dědičnou predispozicí rakoviny vaječníku (Partridge, Barnes, 1999, pp.297-303 [cit 2012-04-12]).

Brewer publikuje protinádorový účinek retinoidů, které se užívají jako chemoprevence u jiných nádorových onemocnění (Brewer et al., 2003, p.26 [cit 2012-04-18]).

Pozoruhodný je článek autorů Goff, Muntz, kteří se zaměřili na odhalení karcinomu ovaria dle souboru subjektivních a objektivních příznaků. Tím se vytvořil index příznaků, který podle autorů je minimálně přijatelný jako odběr CA 125 a je potřeba věnovat těmto příznakům velkou pozornost (Goff, Muntz, 2008, s.42-45).

ZÁVĚR

Prvním cílem bakalářské práce bylo zjistit informace o nádorovém onemocnění vaječníku. Pomocí dostupné literatury byly popsány zjištěné informace o nádorovém onemocnění. Cíl jedna byl splněn.

Druhým cílem bakalářské práce bylo zjistit možnosti včasné diagnostiky karcinomu ovaria. Všichni autoři se shodují, že karcinom ovaria patří mezi nejčastější gynekologické nádory, ale v mortalitě zabírá první místo. Je to způsobeno pozdní diagnostikou onemocnění. V odborné literatuře jsem vyhledala základní dostupá vyšetření pro včasnou diagnostiku, která jsou: pánevní vyšetření, ultrazvuk, odběr nádorového markru CA125 a nový marker HE4, který se začíná využívat i v ČR. Cíl dvě byl splněn.

Třetím cílem bylo zjistit informace o možnosti screeningu karcinomu ovaria. Bylo zjištěno, že je mnoho screeningových studií zabývajících se včasnou diagnostikou asymptomatických žen a časných stádiím onemocnění. Pro WHO organizaci, která navrhla kritéria pro screening, jsou splněny některé podmínky screeningu. Ale nestačí to pro screening běžné populace. Je potřeba najít spolehlivé vyšetření, které bude mít vysokou citlivost pro preklinické vyšetření. Kdežto u žen s vysokým rizikem onemocnění doporučují screening karcinomu ovaria. Tyto ženy by měly být sledovány ve specializovaných onkologických centrech, která zajistí celistvou péči i po stránce psychologické péče o klientky. Třetí cíl splněn.

Čtvrtým cílem bakalářské práce bylo vyhledat dostupné informace zaměřené na prevenci karcinomu ovaria. V ČR je zavedená prevence u žen s genetickou mutací genů, nejčastěji BRCA1 a BRCA2. Ženám jsou nabízeny chirurgické a nechirurgické možnosti prevence. Záleží vždy na rozhodnutí klientky jakou prevenci postoupí.

Užívání kombinované hormonální kontracepce se snižuje riziko onemocnění až o 50%, měly by být provedeny další studie ohledně užívání perorální hormonální kontracepce. Vliv zdravého životního stylu jako prevence karcinomu ovaria nebyl prokázán. Jen u mucinózních nádorů je zvýšené riziko při kouření.

Důležité je věnovat pozornost souboru specifických a objektivních příznaků onemocnění, které se vyskytují i rok před diagnostikou karcinomu ovaria. Většinou

si ženy nespojují tyto příznaky s maligním onemocněním, neboť to jsou příznaky nespecifické, jako je nadýmání, zvětšení objemu břicha a změna frekvence močení. Sledování index symptomů je velmi důležité. Projektivní faktory jako je počet těhotenství, délka kojení, užívání antikoncepce, ligace vejcovodů jsou stejné v běžné populaci jako rizikových pacientek s mutací genů BRCA 1 a BRCA 2. Čtvrtý cíl splněn.

Jednou z povinností porodní asistentky je podílet se na edukaci žen a vzdělávat se v této oblasti. Porodní asistentky pracující v ambulantní sféře, mohou vysvětlit klientkám, jak jsou důležité preventivní prohlídky. Informovat je o počátečních příznacích onemocnění, které je přivedou k lékaři včas a tím se může zlepšit celková prognóza. Vytvořením edukačního materiálu může přispět k rozvoji prevence, pomocí např. informačních letáků nebo tvorbou internetových stránek. Velmi málo je známý index příznaků karcinomu ovaria a v ambulancích se na ně lékaři nezaměřují. Bylo by vhodné vytvořit leták s touto problematikou nebo i internetové stránky a podpořit vzdělávání žen.

Karcinom ovaria je maligní onemocnění, kterému se věnuje mnoho výzkumů v rámci prevence, zjištění nových diagnostických postupů pro včasnou diagnostiku a prevenci onemocnění. Probíhají i studie ohledně léčby, vyvíjí se celé spektrum nových léků k léčbě ovariálního karcinomu. Cílená biologická léčba nyní zaujímá prvenství ve výzkumu léčby.

Tato problematika je velmi závažná vzhledem k vysoké mortalitě onemocnění a stoupající incidenci. Této problematice je potřeba se intenzívně věnovat a porodní asistentky mohou podporovat všechny fáze prevence od primární až po terciární.

ZKRATKY

BRCA Gen

ČR Česká republika

HE4 Human Epididymal Protein-4

WHO World Health Organization, Světová zdravotnická organizace

BIBLIOGRAFICKÉ A ELEKTRONICKÉ ZDROJE

ADAM, Zdeněk., VORLÍČEK, Jiří. et al. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*, Praha: Grada Publishing, a.s., 2004. druhé přepracované vydání ISBN 80-247-0896-5

BREWER, A. Molly, JOHNSON, Karen, FOLLEN, Michele, GERSHENSON, David, BAST, Robert. 2003, Prevention of Ovarian Cancer Intraepithelial Neoplasia. *Clinical Cancer Research* on-line [Gogole scholar] 2003, 9, 20-30. [cit.18.4.2012] ISSN 1557-3265 Dostupné z: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/9/1/20.short>

CIBULA, David., PETRUŽELKA, Luboš, a kol *Onkogynekologie*, 2009 Grada Publishing, a.s. Praha , ISBN 978-80-247-2665-6 s.508-519

CITTERBART, Karel. a kol *Gynekologie*, Praha: Nakladatelství Galén 2001 s. 149 ISBN 80-7262-094-0

CLARKE-PEARSON, Daniel, L., Screening na karcinom ovaria, *Gynekologie po promoci*. 2009, 9(6), 12-18. ISSN 1213-25-78

CITTERBART, Karel. a kol *Gynekologie*, Praha: Nakladatelství Galén 2001 s. 149 ISBN 80-7262-094-0

FISCHEROVÁ, Daniela, BURGETOVÁ, Andrea, 2009. Využití moderních zobrazovacích metod v diagnostice a stagingu zhoubných nádorů reprodukčních orgánů. *Aktuální gynekologie a porodnictví*. 2009, 1, s.1-7. ISSN 1803-9588

FORETOVÁ, Lenka. 2011. Prevence dědičného rizika nádorů prsu a ovaria. *Praktická gynekologie*. 2011, 15(3-4), 167-173. ISSN 1211-6645

FREITAG, P., 2007, *Rizikové a prognostické faktory gynekologických zhoubných nádorů* Moderní gynekologie a porodnictví, Praha, Levret s.r.o, vol. 16, č. 3 s.488-497, ISSN 1211-1058

GIVENS, Vanessa, MITCHELL, Gregg, HARRAWAY-SMITH, Carolyn, REDDY, Avinash, MANESS, David. 2010. Diagnóza a léčba adnexálních rezistencí. *Gynekologie po promoci.* 2010. 10(1), 20-25. ISSN 1213-2578

GOLFF, A. Barbara, MUNTZ, G. Howard. 2008. Karcinom vaječníku rozpoznání časných příznaků má obrovský význam pro prognózu. *Gynekologie po promoci.* 2008, 8(3) , 42-46. ISSN: 1213-2578

GORP, Van, T., CADRON, I, DESPIERE, E, DEAMEN, A, LEUNEN, K, AMANT, F, TIMMERMAN, D., MOOR, De B, VERGOTE I. 2011. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *British Journal of Cancer.* Online [Gogole scholar] (2011) 104, 863–870 [cit. 2012-03-10] Doi: 10.1038/sj.bjc.6606092 Dostupné z : http://www.nature.com/bjc/journal/v104/n5/full/6606092a.html?WT.ec_id=BJC-201103

JELOVAC, Daniela, ARMSTRONG, K., Deborah, 2011, Recent Progress in the Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer. *CA: Cancer Journal for Clinicians on-line* [Gogole scholar]. 2011, 61, 183-203. [cit. 2012-03-20]. Doi: 10.3322/caac.20113. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.20113/full>

KURMAN, J. Rober, SHIH, Ming. 2010, The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*. On-line [PubMed]. 2010, 34(3), 433-443. [cit. 2012-03-20]. Doi: 10.1097/PAS.0b013e3181cf3d76. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20154587>

NEKULOVÁ, Mirka, ŠIMÍČKOVÁ, Marta, VALÍK, Dalibor. Současné možnosti laboratorního vyšetření pro onkologicky nemocné. *Onkologie*. 2009, 3(1), 48-52. ISSN: 1802-4475

NOVOTNÝ, Jan, ZIMOVJANOVÁ, Martina. Možnosti preventivních opatření u nosičů mutací genů BRCA1 a BRCA2. *Onkologie*. 2011, 5(1), 30-33. ISSN: 1802-4475

PARTRIDGE, E. Edward, BARNES, N. Mack. 1999. Epithelial ovarian cancer: Prevention, diagnosis, and treatment, *CA:Cancer Journal for Clinicians*. On-line [Gogole scholar].1999, 49(5), 297-320.[cit. 2012-04-17]. DOI: 10.3322/canjclin.49.5.297 Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/canjclin.49.5.297/full>

PLEVOVÁ, P., NOVOTNÝ, Jan, PETRÁKOVÁ, K., et al. Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií. *Klinická Onkologie*. 2009, 22, s.8-11. ISSN 0862-495
ROZTOČIL, Aleš a kol. *Moderní gynekologie*, 2011, Praha: Nakladatelství, Grada Publishing, a.s. ISBN 978-80-247-2832-2

ROZTOČIL, Aleš a kol. *Moderní gynekologie*, 2011, Praha: Nakladatelství, Grada Publishing, a.s. ISBN 978-80-247-2832-2

URBAN, P., BILECOVÁ-RABAJDOVÁ, M., et al., 2011. Přehľad potenciálních onkomarkerov detekcie skorých fáz rakoviny vaječníkov, *Klinická onkologie*. 2011, 24(2), 106-111. ISSN: 0862-495X

ZIKÁN, Michal. 2011. Profylaktické operace u žen s hereditární dispozicí ke vzniku gynekologických malignit. *Česká Gynekologie*. 2011, 76(3), 216-221. ISSN 1210-7832

Seznam příloh

Příloha č.1: Tabulka - WHO kriteria pro provádění screeningu

Příloha č.2: Tabulka - Doporučení týkající se screeningu na karcinom ovaria

Příloha č.3: Graf 1 Diagnostika onemocnění dle stadia karcinomu ovaria

Graf 2 Věkové rozložení dle věku zhoubných nádorů vaječní

Příloha č.4: Rozdělení nádorů v onkogynekologii

Příloha č.5: Nádory ovária

Příloha č.6: TNM a FIGO klasifikace nádorů, grading

Příloha č.7: Obrázek karcinomu ovaria

Příloha č.1

Kritéria WHO pro provádění screeningu

- Onemocnění, jehož se screening týká, by mělo představovat významnou příčinu úmrtí a mělo by mít v populaci dostatečně vysokou prevalenci.
- Měla by být dobře popsána progrese onemocnění od latentní po manifestní formu.
- Měla by existovat léčba onemocnění v latentním nebo ranném stadiu zlepšující výsledný stav.
- Screeningové vyšetření by mělo být pro danou populaci přijatelné.
- Pro pacienty trpící manifestním onemocněním by měly být dostupné účinné metody léčby.
- Měly by být zajištěny vhodné podmínky pro diagnostiku a léčbu daného onemocnění.
- Klinické směrnice by se měly shodovat v otázce, které pacientky mají být léčeny.
- Screening by měl být efektní i z hlediska nákladů.
- Screeningové testy by měly mít vysokou pozitivní, jakož i negativní předpovědní hodnotu, senzitivitu i specifiku.

Tabulka převzata Pearson in Wilson, 2009, s.13

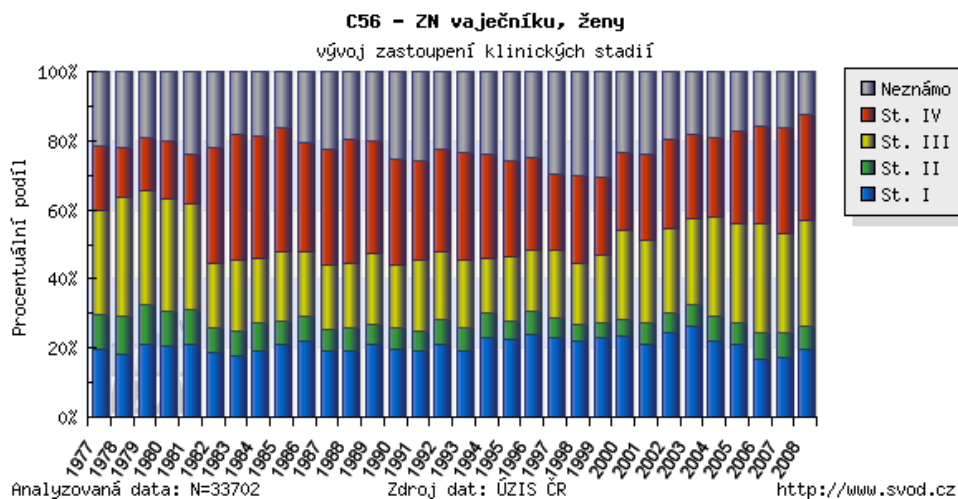
Příloha č.2

Doporučení týkající se screeningu na karcinom ovaria	
Odborná skupina	Doporučení
Pracovní skupina U.S.Preventive Services Task Force	Nedoporučují preventivní screening poté, co dospěla k závěru, že „potencionální rizika převažují nad potenciálními přínosy“.
Američan Cancor Society	Nedoporučují rutinní screening; je možný screening u žen s rodinou anamnézou karcinomu ovaria, ačkoliv „není známo, nakolik účinné“ budou dané testy z hlediska zlepšení přežití.
Američan College of Obstetricians and Gynecologists	Nedoporučují rutinní screening; navrhuje posouzení známek a příznaků karcinomu ovarii (např.patol. ložiska v pánvi, bolest v pánvi nebo v břiše, časté močení nebo náhlé nucení na močení, zvětšení břicha nebo nadýmání, nechutenství nebo pocit plnosti).
National Comprehensive Cancor Network	Nedoporučují rutinní screening; doporučuje screening u vysoce rizikových žen (tj.pacientek s rodinou namnézou karcinomu ovaria či prsu nebo s doloženou mutací genu BRCA) spočívá v transvaginálním ultrasonografickém vyšetření a v měření koncentrace CA125 každých 6 měsíců počínaje věkem 35 let nebo 5- 10 let před dosažením nejnižšího věku, v němž byl karcinom diagnostikován u příbuzných pacientky; u žen s mutací doporučuje zvažování profylaktické salpingo-ooforektomie poté, co si již nepřeje mít další děti.

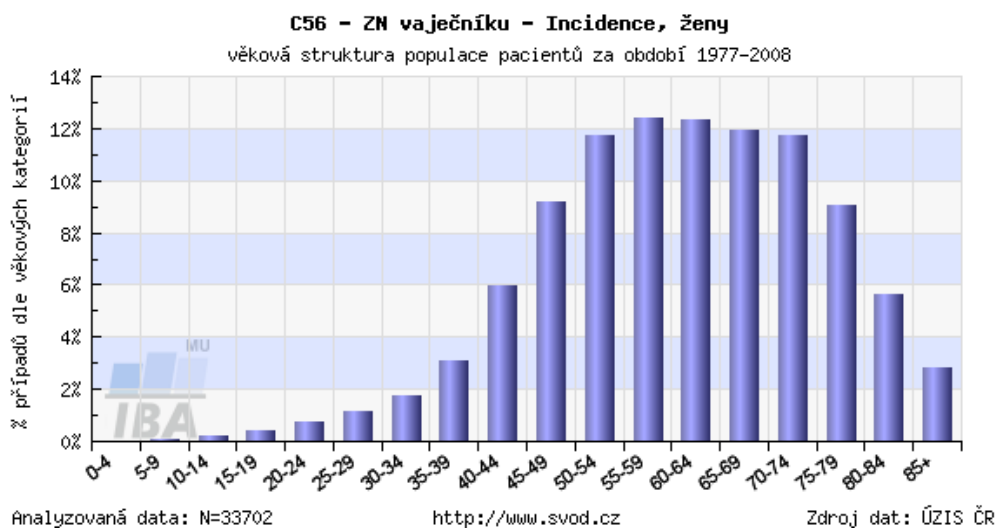
Převzato Paerson, 2009, s.16

Příloha č. 3

Graf 1. Diagnostika onemocnění karcinomu ovaria dle stadia



Graf 2. Věkové rozložení dle věku zhoubných nádorů vaječníku



<http://www.linkos.cz/gynekologicke-nadory-c51-54-c56-57/nadory-vajecniku-a-vejcovodu/> 13.04.201

Přílohy č 4

Rozdělení nádorů v onkogynekologii

Nádory rozdělujeme na benigní, prekancerózy, potenciálně maligní a maligní.

- **Benigní** (nezhoubý) nádor roste pomaleji, bývá dobře ohraničen, neprorůstá do okolních tkání, nemetastazuje. Může však svým růstem utlačovat okolní tkáně a tím působit potíže.
- **Prekanceróza** (přednádorový stav) je zde růstová aktivita a proliferace bez nádorového charakteru. Rozdělujeme několik stupňů závažnosti, které mohou ustupovat nebo se můžou šířit do okolí.
- **Potenciálně maligní** (hraniční, BTO, semimaligní, nádory s nejistým biologickým chováním) se nejvíce vykytují u nádorů vaječníku. Rozlišit zda je nádor maligní nebo benigní lze jen histologickým rozbohem.
- **Maligní** (zhoubný) nádor je invazivní, prorůstá do okolních tkání. Způsobuje destrukci okolní tkáně, vytváří metastázy i do vzdálených orgánů. Metastázy nejčastěji způsobují úmrtí.(CITTERBART et al., 2001, s. 149)

Příloha č.5

Nádory ovária

1. Borderline nádory

Borderline tumory ovaria (BTO) představují asi 10 – 15% ovariálních nádorů. Dříve byly považovány za přednádorové stavy invazivních karcinomů. Podle toho také probíhala léčba. Opakovaně se potvrdila dobrá prognóza a velmi malé riziko recidivy. Tudíž se v dnešní době považují za samostatnou část.

Největší část tvoří nádory serózní a mucinózní. Jiné varianty BTO (endometroidní, světlobuněčný, z přechodných buněk) se vyskytují velmi zřídka. Ve vzácných případech vytvářejí metastázy, ale prognóza je u nich příznivá (Cibula, et al., 2009, s.503).

2. Epitelové nádory

Nádory z povrchového epitelu a stromatu.

Tvoří 80-90% všech maligních nádorů ovárii. Převážně postihuje ženy v reprodukčním věku a postmenopauzálně. Dle histologické charakteristiky se rozlišují na *seriózní, mucinózní, endometroidní, světlobuněčné a z přechodného epitelu*. Nejčastější maligní nádory jsou **karcinomy** (seriózní adenokarcinom, endometroidní adenokarcinom, mucinózní adenokarcinom, světlobuněčný adenokarcinom, karcinomy z přechodných buněk, maligní smíšený Mülleriánský nádor, nediferenciovaný karcinom, smíšené epitelové nádory).

Nádory ze specializovaného mezodermu gonád

Tyto nádory jsou tvořené buňkami teky, granulózy, Sertoliho buňkami, Leydigovými buňkami a fibroblasty stromálního původu.

Nádory ze zárodečných (terminálních) buněk

Nádory v této skupině vznikají z buněk teky, granulózy, Sertoliho buněk, Leydigových buněk a fibroplastů stromálního původu.

Nádory smíšené terminální a gonádostromální

Nádory se vytváří ze zárodečných buněk.

Ostatní maligní nádory

Je to heterogenní skupina nádorů, která nelze zařadit do žádné z předcházejících skupin, jejich vznik je většinou nejasný.

3. Neepitelové nádory

Tuto část nádorů představují „všechny neepitelové nádory“ vaječníků. Jsou histologicky a biologicky různorodou skupinou nádorů, které vznikají ze zárodečných pruhů nebo zárodečných buněk, z rete ovarii nebo jinak nezařazené nádory. Nejčastěji se vyskytují u mladých pacientek. (CIBULA, a kol. , s.508-519)
karcinomu ovarii

Příloha č.6

TNM klasifikace nádorů

Systém popisuje 3 skupiny anatomického rozsahu onemocnění

- **T (tumor)** -jaký je rozsah primárního nádoru (TX, Tis, T1-T4),
- **N (nodus)** -zda se vyskytují nebo nevyskytují metastázy v regionálních lymfatických (NX,N0-N2),
- **M(metastáza)** -zda se vyskytují,nebo nevyskytují metastázy (MX,MO-M1), vyskytují vzdálené metastázy (M1),(Cibula,2009, s.97)

FIGO klasifikace nádorů

Tato klasifikace dělí onemocnění do 4 stádií na podkladě histologickopatologickému vyšetření

- stádium I – časné onemocnění ohraničené na primární orgán
- stádium II – onemocnění s lokální progresí mimo primární orgán, s postižením přilehlé tkáně
- stádium III – onemocnění je rozsáhlejší, nicméně s regionálním šířením
- stádium IV - metastatické onemocnění (Cibula,2009,s.99)

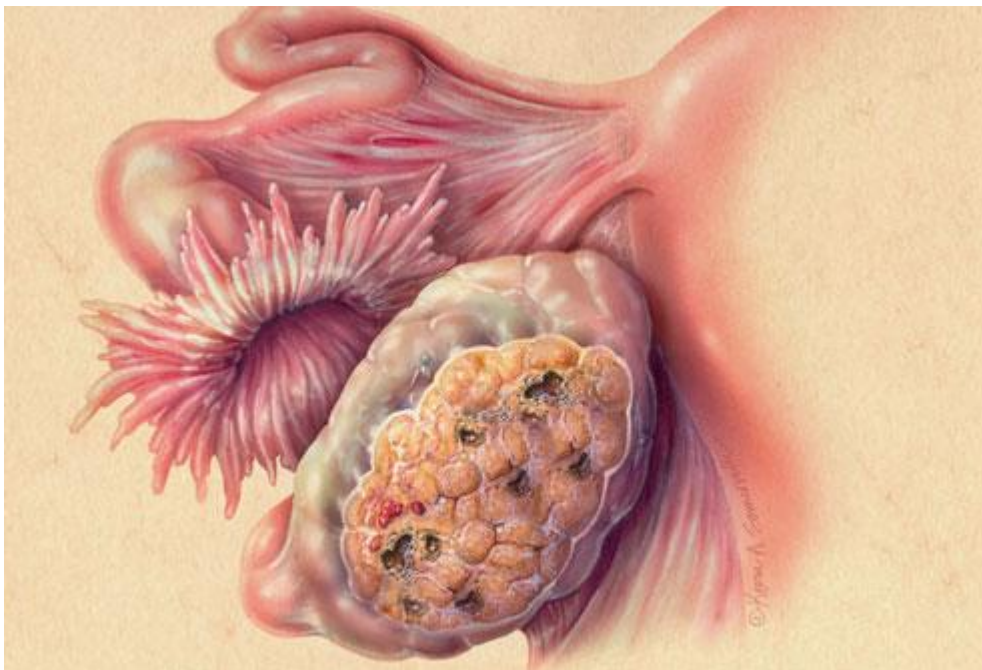
Grading

Ke stádiu onemocnění patří informace o stupni diferenciaci nádoru, která je nebo není schopna posoudit stádium nádoru

- GX – nelze odhadnout stupeň vývoje
- G1 - lze dobře odhadnout diferenciaci nádoru
- G2 - lze špatně posoudit diferenciaci
- G4 - nediferencovaný nádor

Příloha č.7

Karcinom ovaria



<http://physictourism.com/wp-content/uploads/2011/12/Ovarian-Cancer-Causes-Symptoms-and-Treatment-1.jpg> 2012-04-10