



1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE



Fertilitu šetřící léčba karcinomu endometria a ovaria

Filip Frühauf

**Onkogynekologické centrum
Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN**

13. pražské mezioborové onkologické kolokvium PragueONCO, 26. – 28.1.2022





Obecné zásady

- Léčba musí probíhat v onkogynekologickém centru.
- Ke zvážení je II. čtení histologického nálezu zkušeným patologem.
- Vyšetření musí provádět erudovaný onkogynekolog / sonografista.
- Pacientky musí být poučeny, že standardem je chirurgická léčba zahrnující hysterektomii s bilaterální adnexektomií, fertilitu zachovávající léčba vyžaduje intenzivní follow-up a má riziko selhání.



ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma

Nicole Concin ^{1,2}, Xavier Matias-Guiu, ^{3,4} Ignace Vergote, ⁵ David Cibula, ⁶ Mansoor Raza Mirza, ⁷ Simone Marnitz, ⁸ Jonathan Ledermann ⁹, Tjalling Bosse, ¹⁰ Cyrus Chhugani, ¹¹ Anna Fagotti, ¹² Christina Fotopoulou ¹³, Antonio Gonzalez Martin, ¹⁴ Sigurd Lax, ^{15,16} Domenica Lorusso, ¹² Christian Marth, ¹⁷ Philippe Morice, ¹⁶ Remi A Nout, ¹⁹ Dearbhaile O'Donnell, ²⁰ Denis Querleu ^{16, 12,21}, Maria Rosaria Raspollini, ²² Jalid Sehoui, ²³ Alina Sturdza, ²⁴ Alexandra Taylor, ²⁵ Anneke Westermann, ²⁶ Pauline Wimberger, ²⁷ Nicoletta Colombo, ²⁸ François Planchamp, ²⁹ Carien L Creutzberg ³⁰

Concin N, et al. *Int J Gynecol Cancer* 2021;**31**:12–39. doi:10.1136/ijgc-2020-002230

ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease[†]

N. Colombo^{1*}, C. Sessa², A. du Bois³, J. Ledermann⁴, W. G. McCluggage⁵, I. McNeish⁶, P. Morice⁷, S. Pignata⁸, I. Ray-Coquard⁹, I. Vergote^{10,11}, T. Baert³, I. Belaroussi⁷, A. Dashora¹², S. Olbrecht^{10,11}, F. Planchamp¹³ & D. Querleu^{14*}, on behalf of the ESMO–ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group[†]

Colombo N, et al. *Ann Oncol* 2019;**30**:672-705.





Fertilitu šetřící léčba karcinomu endometria

- pouze 10 – 20 % endometriálních karcinomů u premenopauzálních žen
 - (jen 5 % ve věku ≤ 40 let)
- vstupní diagnostika
 - hysteroskopie – bioptická verifikace a kompletní resekce (*HSK preferovaná místo kyretáže*)
 - UZ (transvaginální a transabdominální) a/nebo MR pánve (*expertní UZ je adekvátní alternativou*)
 - genetické testování k vyloučení Lynchova syndromu (*obecně u všech ca endometria < 50 let*)
- vstupní kritéria
 - ca endometria – endometroidní G1 (*G2 kontroverzní*) T1a N0 M0 bez jakékoliv myometriální invaze
 - EIN – endometriální intraepiteliální neoplázie / atypická hyperplázie endometria
 - vyloučeny estrogeny produkující ovariální nádory



ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma

Nicole Concin ^{1,2}, Xavier Matias-Guiu,^{3,4} Ignace Vergote,⁵ David Cibula,⁶ Mansoor Raza Mirza,⁷ Simone Marnitz,⁸ Jonathan Ledermann ⁹, Tjalling Bosse,¹⁰ Cyrus Chhugani,¹¹ Anna Fagotti,¹² Christina Fotopoulou ¹³, Antonio Gonzalez Martin,¹⁴ Sigurd Lax,^{15,16} Domenica Lorusso,¹² Christian Marth,¹⁷ Philippe Morice,¹⁸ Remi A Nout,¹⁹ Dearbhaile O'Donnell,²⁰ Denis Querleu ^{12,21}, Maria Rosaria Raspollini,²² Jalid Sehouli,²³ Alina Sturdza,²⁴ Alexandra Taylor,²⁵ Anneke Westermann,²⁶ Pauline Wimberger,²⁷ Nicoletta Colombo,²⁸ François Planchamp,²⁹ Carien L. Creutzberg³⁰





Fertilitu šetřící léčba karcinomu endometria

- léčba
 - medroxyprogesteron acetát 400 – 600 mg denně (MPA)
 - megestrol acetát 160 – 320 mg denně (MA)
 - LNG-IUS (u žen, které neplánují těhotenství do 12 měsíců) +/- aGnRH
- přidružené choroby
 - obezita – referovat na obezitologii
 - diabetes mellitus – přínos metforminu
- výsledky
 - odpověď na gestagenní terapii s vymizením postižení – 75 %
 - riziko recidivy 30 – 40 %
 - otěhotnění s porodem živého plodu – 28 % spontánně, 39 % metodami asistované reprodukce



ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma


Nicole Concin^{1,2}, Xavier Matias-Guiu^{3,4}, Ignace Vergote⁵, David Cibula⁶, Mansoor Raza Mirza⁷, Simone Marnitz⁸, Jonathan Ledermann⁹, Tjalling Bosse¹⁰, Cyrus Chhugani¹¹, Anna Fagotti¹², Christina Fotopoulou¹³, Antonio Gonzalez Martin¹⁴, Sigurd Lax^{15,16}, Domenica Lorusso¹², Christian Marth¹⁷, Philippe Morice¹⁸, Remi A Nout¹⁹, Dearbhaile O'Donnell²⁰, Denis Querleu^{12,21}, Maria Rosaria Raspollini²², Jalid Sehouli²³, Alina Sturdza²⁴, Alexandra Taylor²⁵, Anneke Westermann²⁶, Pauline Wimberger²⁷, Nicoletta Colombo²⁸, François Planchamp²⁹, Carien L. Creutzberg³⁰






Sledování při fertilitu šetřící léčbě

- kontrola efektu po 3 a 6 měsících léčby
 - expertní UZ pánve (transvaginální a transabdominální)
 - hysteroskopie (HSK) s biopsií endometria
 - odpověď na léčbu
 - perzistence onemocnění – doporučit hysterektomii
 - parciální odpověď (karcinom → EIN) – pokračovat v hormonoterapii s kontrolou za další 3 měsíce
 - kompletní odpověď
 - snaha o těhotenství, ukončení hormonální léčby, odeslání pacientky do CAR
 - neplánuje-li těhotenství, pak pokračuje v hormonální léčbě
 - v obou případech nadále UZ kontroly á 6 měsíců do otěhotnění (HSK s biopsií jen v případě abnormálního krvácení nebo při atypickém UZ nálezů)
- po porodu doporučit
 - v případě invazivního karcinomu hysterektomii ± bilaterální adnexektomii (zachování ovarií je vhodné ve věku ≤ 45 let při absenci genetické predispozice)



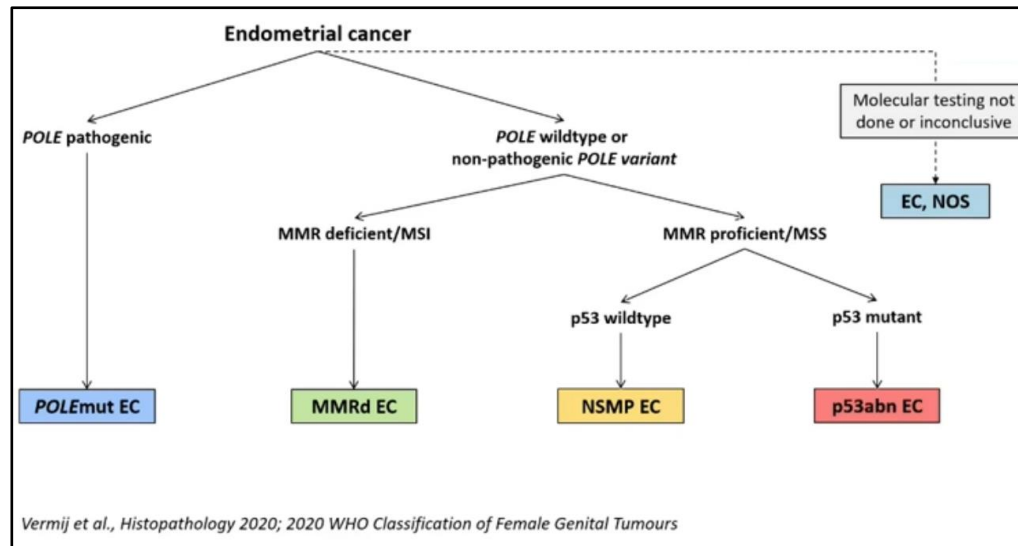
ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma

Nicole Concin ^{1,2}, Xavier Matias-Guiu,^{3,4} Ignace Vergote,⁵ David Cibula,⁶ Mansoor Raza Mirza,⁷ Simone Marnitz,⁸ Jonathan Ledermann ⁹, Tjalling Bosse,¹⁰ Cyrus Chhugani,¹¹ Anna Fagotti,¹² Christina Fotopoulou ¹³, Antonio Gonzalez Martin,¹⁴ Sigurd Lax,^{15,16} Domenica Lorusso,¹² Christian Marth,¹⁷ Philippe Morice,¹⁸ Remi A Nout,¹⁹ Dearbhaile O'Donnell,²⁰ Denis Querleu ^{12,21}, Maria Rosaria Raspollini,²² Jalid Sehouli,²³ Alina Sturdza,²⁴ Alexandra Taylor,²⁵ Anneke Westermann,²⁶ Pauline Wimberger,²⁷ Nicoletta Colombo,²⁸ François Planchamp,²⁹ Carlen L. Creutzberg³⁰

Concin N, et al. *Int J Gynecol Cancer* 2021;**31**:12–39. doi:10.1136/ijgc-2020-002230



Molekulární klasifikace karcinomu endometria a FST



- Klasifikace na základě IHC a NGS je možná i z biopsie endometria.
- V současnosti není molekulární klasifikace klíčová pro výběr kandidátek pro fertilitu šetřící léčbu (není dostatečná evidence).
- Nádory MMRd (MSI) mají vyšší riziko recidivy při hormonální léčbě.
- Ve skupině nádorů NSMP je mutace CTNNB1 spojena s častějším selháním hormonální léčby.
- Nádory s abnormální expresí / mutovaným genem p53 mají obecně špatnou prognózu.



Fertilitu šetřící léčba karcinomu ovaria

- pouze 12 % ovariálních karcinomů u premenopauzálních žen (5% ve věku ≤ 35 let)
- u mladých žen častější záchyt v časném stadiu (42 % st. FIGO I)
 - 5-leté přežití obecně 89 %
 - endometroidní 96 %
 - mucinózní 95 %
 - serózní 86 %
 - světlobuněčné 85 %
- chirurgická léčba
 - stagingový výkon se zachováním jednostranných adnex a dělohy (upstaging v 16 – 35 % případů)

Mandelbaum R.S., et al. J Obstet Gynecol Res 2020

Výkon	Riziko okultního postižení
jednostranná adnexektomie	
revize druhostranných adnex	0,8 – 2,5 % (při normálním vzhledu peroperačně)
omentektomie (minimálně infrakolická)	2 – 7 %
pánevní a paraaortální lymfadenektomie (s výjimkou mucinózního ca s expanzivním typem invaze)	3,5 – 20 % (v 80 % paraaortálně)
peritoneální cytologie a random biopsie peritonea	1 – 9 %
kyretáž dutiny děložní	3 – 11 % - endometroidní (synchronní karcinom endometria)
apendektomie	





Fertilitu šetřící léčba karcinomu ovaria – chirurgický výkon

- stadium
 - FIGO IA – riziko recidivy (RR) 10 %
 - FIGO IC1 (peroperační ruptura pouzdra) – RR 12 % } $\geq 50\%$ recidiv v ponechaném ovariu
- low grade karcinomy
 - endometroidní, mucinózní s expanzivním typem invaze, low grade serózní
- kompletní stagingový výkon

ESMO–ESGO consensus conference
recommendations on ovarian cancer: pathology and
molecular biology, early and advanced stages,
borderline tumours and recurrent disease[†]

N. Colombo^{1*}, C. Sessa², A. du Bois³, J. Ledermann⁴, W. G. McCluggage⁵, I. McNeish⁶, P. Morice⁷,
S. Pignata⁸, I. Ray-Coquard⁹, I. Vergote^{10,11}, T. Baert³, I. Belaroussi⁷, A. Dashora¹², S. Olbrecht^{10,11},
F. Planchamp¹³ & D. Querleu^{14*}, on behalf of the ESMO–ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference
Working Group[‡]





Fertilitu šetřící léčba karcinomu ovaria – adjuvantní CHT

- výsledky klinických studií ICON1 a ACTION:
 - adjuvantní chemoterapie není nutná u nízké rizikových karcinomů ve stadiu FIGO IA
 - **Low-grade serózní**
 - **Endometroidní G1 a G2**
 - **Mucinózní (expanzivní typ invaze) G1 a G2**
 - přínos adjuvantní chemoterapie není zcela jasný u následujících případů (měl by být diskutován individuálně)
 - **Low-grade serózní FIGO IB a IC**
 - **Endometroidní G1 a G2 FIGO IB a IC**
 - **Mucinózní (expanzivní typ invaze) G1 a G2 FIGO IB a IC**
 - Mucinózní (infiltrativní typ invaze) FIGO IA
 - Světlobuněčný FIGO IA
- varianty: 3 cykly kombinovaného režimu PTX/CBDCA vs. 6 cyklů monoterapie CBDCA

ESMO–ESGO consensus conference
recommendations on ovarian cancer: pathology and
molecular biology, early and advanced stages,
borderline tumours and recurrent disease[†]

N. Colombo^{1*}, C. Sessa², A. du Bois³, J. Ledermann⁴, W. G. McCluggage⁵, I. McNeish⁶, P. Morice⁷,
S. Pignata⁸, I. Ray-Coquard⁹, I. Vergote^{10,11}, T. Baert³, I. Belaroussi⁷, A. Dashora¹², S. Olbrecht^{10,11},
F. Planchamp¹³ & D. Querleu^{14*}, on behalf of the ESMO–ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference
Working Group[‡]





Fertilitu šetřící léčba karcinomu ovaria – kontroverze

- low grade karcinomy
 - stadium FIGO IC2 a IC3 – riziko recidivy 23 %
 - recidivy dominantně extraovariální
 - stadium FIGO IB – otázka preservace dělohy
 - stadium FIGO II a vyšší – jasná kontraindikace FSS
- high grade karcinomy
 - patrný význam radikální chirurgie pro celkové přežití
- specifické histologické subtypy
 - mucinózní karcinom s destruktivním typem invaze
 - světlobuněčný karcinom
 - obecně horší prognóza
 - ve stadiu FIGO IA pravděpodobně nevede FSS ke zhoršení prognózy

Bentivegna E., et al. Fertil Steril 2015
Bentivegna E., et al. Ann Oncol 2016

Kajiyama H., et al. Gynecol Oncol 2011

Nasioudis D., et al. J Gynecol Oncol 2017





Závěr

- výběr vhodných kandidátek pro fertilitu šetřící léčbu:
 - reprodukční plány pacientky
 - compliance s následnými kontrolami

} motivace

 - stadium onemocnění
 - histologický subtyp
 - stupeň diferenciacie
 - *další somatické prediktivní markery?*
 - genetické testování
 - hereditární onkologické syndromy

} onkologická bezpečnost

 - věk (optimálně ≤ 40 let)
 - ovariální rezerva
 - přidružené choroby

} reprodukční úspěšnost





1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE



Děkuji za pozornost!



www.onkogyn.cz

