

Univerzita Karlova  
Lékařská fakulta v Plzni

Studijní program: Gynekologie a porodnictví

Ultrazvukem navigovaná biopsie a její využití  
v managementu ovariálního karcinomu

The utilization of ultrasound-guided biopsy in the  
management of ovarian cancer

Disertační práce

MUDr. Pavel Vlasák

Školitel: doc. MUDr. Jiří Presl, Ph.D.

Plzeň 2021

Univerzita Karlova  
Lékařská fakulta v Plzni

Studijní program: Gynekologie a porodnictví

Ultrazvukem navigovaná biopsie a její využití  
v managementu ovariálního karcinomu

The utilization of ultrasound-guided biopsy in the  
management of ovarian cancer

Disertační práce

MUDr. Pavel Vlasák

Školitel: doc. MUDr. Jiří Presl, Ph.D.

Plzeň 2021

## 1 Prohlášení o autorství

Dovoluji si předložit k posouzení a obhajobě disertační práci zpracovanou na závěr mého doktorandského studia na Lékařské Fakultě Univerzity Karlovy v Plzni.

Prohlašuji, že jsem se při psaní této práce čerpal pouze z dat získaných z vlastních prací a z citované použité literatury. Práci jsem vypracoval samostatně pod vedením školitele. Dále prohlašuji, že tato práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Plzni dne 2.6.2021

MUDr. Pavel Vlasák

## 2 Poděkování

Rád bych touto cestou poděkoval svému školiteli doc. MUDr. J. Preslovi, Ph.D. za jeho odborné vedení a všestrannou pomoc při psaní této disertační práce.

Dále bych chtěl velice poděkovat mým kolegům z onkogynekologického týmu, především prof. MUDr. J. Boudovi, Ph.D. a MUDr. J. Kost'unovi, Ph.D. za pomoc se sběrem dat, provádění zobrazovacích vyšetření a operačních výkonů, a za péči o naše pacientky.

### 3 Seznam použitých zkratk:

<b>BJOG</b>	British Journal of Obstetrics & Gynaecology
<b>CA 125</b>	Cancer (carbohydrate) antigen 125
<b>CT</b>	Computed tomography
<b>ELISA</b>	Enzymatická imunoanalýza
<b>ERT</b>	Estrogen replacement therapy
<b>FIGO</b>	International federation of gynecology and obstetrics
<b>FNAB</b>	Fine needle aspiration biopsy
<b>GIT</b>	Gastrointestinální trakt
<b>HE4</b>	Human epididymis protein 4
<b>HGSC</b>	High-grade serous carcinoma
<b>HRT</b>	Hormonal replacement therapy
<b>INR</b>	International normalized ratio
<b>IOTA</b>	International ovarian tumor analysis
<b>IRMA</b>	Imunoradiometrická analýza
<b>LGSC</b>	Low-grade serous carcinoma
<b>LION</b>	Lymphadenectomy in ovarian neoplasms
<b>MR</b>	Magnetická rezonance
<b>NACT</b>	Neoadjuvant chemotherapy
<b>NOR</b>	Národní onkologický registr
<b>OS</b>	Overall survival
<b>PARP</b>	Poly ADP ribose polymerase
<b>PFS</b>	Progression-free survival
<b>RIA</b>	Radioimunoanalýza
<b>RMI</b>	Risk of malignancy index
<b>RR</b>	Relative risk
<b>S-BTO</b>	Serózní borderline tumor ovaria
<b>STIC</b>	Serous tubal intraepithelial carcinoma
<b>VEGFR</b>	Vascular endothelial growth factor receptor

## 4 Obsah

1 Prohlášení o autorství .....	3
2 Poděkování .....	4
3 Seznam použitých .....	5
4 Obsah .....	6
5 Strukturovaný souhrn .....	8
6 Structured abstract.....	10
7 Současný stav problematiky karcinomu ovaria.....	12
7.1 Epidemiologie.....	12
7.2 Etiopatogeneze ovariálního karcinomu .....	19
7.3 Rizikové a protektivní faktory karcinomu vaječníku .....	22
7.4 Histologická klasifikace .....	23
7.5 Klinický obraz .....	23
7.6 Diagnostika.....	24
7.7 Nádorové markery .....	27
7.7.1 Antigen CA125 .....	27
7.7.2 HE4 .....	28
7.8 Staging.....	29
7.9 Terapie.....	32
7.9.1 Operační léčba .....	32
7.9.2 Chemoterapie .....	33
7.9.3 Cílená molekulárně biologická léčba.....	35
7.9.4 Hormonální léčba.....	37
7.10 Management pacientek s inoperabilním nádorem vaječníku .....	38
7.10.1 Cíle disertační práce.....	38
7.10.2 Metodika studie.....	38

7.10.2.1 Punkce ascitu.....	38
7.10.2.2 Ultrazvukem navigovaná biopsie .....	38
7.10.3 Výsledky .....	40
7.10.4 Diskuze .....	45
7.10.5 Závěr .....	48
8 Seznam použité literatury.....	49
9 Seznam vlastních publikací a prezentací tématu.....	56
9.1 Publikace s IF.....	56
9.2 Publikace v recenzovaných časopisech a ostatní .....	56
9.3 Abstrakta a postery .....	58
9.4 Přednášky .....	59
10 Přílohy .....	61

## 5 Strukturovaný souhrn

### **Cíl studie:**

Porovnání diagnostické spolehlivosti, přesnosti a bezpečnosti ultrazvukem navigované biopsie s punkcí ascitu u pacientek s primárně inoperabilním zhoubným nádorem vaječníku.

### **Typ studie:**

Retrospektivní a prospektivní analýza dat

### **Název a sídlo pracoviště:**

Gynekologicko – porodnická klinika LF UK a FN Plzeň

### **Soubor a metodika:**

Retrospektivně jsme analyzovali skupinu pacientek s primárně inoperabilním nádorem ovaria, které podstoupily punkci ascitu s následným cytologickým vyšetřením v rámci verifikace tumoru před zahájením neoadjuvantní chemoterapie.

Výsledky jsme porovnali se skupinou pacientek, které v rámci stanovení diagnózy absolvovaly ultrazvukem naváděnou biopsii s následným histopatologickým vyšetřením. Porovnávali jsme spolehlivost, tj. verifikaci biologické povahy tumoru, origo a histologický subtyp tumoru; přesnost, tj. shodu mezi výsledkem diagnostické metody a konečnou pooperační histologií; a bezpečnost, tj. zaznamenané komplikace výkonu.

K potvrzení výsledků této porovnávací studie jsme prospektivně zhodnotili skupinu pacientek, u kterých jsme provedli obě metody zároveň.

### **Výsledky:**

V první kohortě pacientek bylo provedeno celkem 55 punkcí ascitu, odpovídající vzorek byl získán u všech pacientek a zaznamenali jsme jednu závažnou komplikaci (1.8%). Maligní buňky byly v cytologickém vyšetření zachyceny v 31 případech (56.4%), origo tumoru bylo určeno ve 23 případech (41.8%) a histologický subtyp tumoru v 13 případech (23.6%).



Definitivní pooperační histologii jsme měli k dispozici u 45 pacientek (81.8%) a shodu v předoperační a definitivní pooperační diagnóze jsme prokázali u 10 pacientek (22.2%).

Ve druhé skupině pacientek s ultrazvukem navigovanou biopsií bylo celkem provedeno 79 biopsií, odpovídající vzorek byl získán u všech pacientek a nezaznamenali jsme žádnou závažnou komplikaci. Malignita byla potvrzena u 76 pacientek (96.2%), origo tumoru bylo určeno v 71 případech (90%) a histologický subtyp tumoru v 66 případech (83.5%). Definitivní pooperační histologii jsme měli k dispozici u 51 pacientek (64.5%) a shodu jsme prokázali u 46 pacientek (90.2%).

V prospektivní srovnávací studii podstoupilo punkci ascitu a ultrazvukem navigovanou biopsii celkem 48 pacientek. Významné rozdíly ve prospěch ultrazvukem naváděné biopsie jsme zaznamenali ve všech zkoumaných parametrech (potvrzení malignity 72.9% vs. 95.8%, origo tumoru 52.1% vs. 89.6%, histologický subtyp tumoru 43.8% vs. 85.4% a přesnost, tedy shodu předoperační a definitivní diagnózy 43.7% vs. 95.4%).

## **Závěr:**

Biopsie navigovaná ultrazvukem (tru-cut biopsie) je přesná, spolehlivá a bezpečná minimálně invazivní metoda, která umožňuje získání validního vzorku tkáně k histopatologickému vyšetření u primárně inoperabilních pokročilých abdomino-pelvických nádorů.

Vzhledem k vysoké spolehlivosti a přesnosti lze tru-cut biopsií nahradit punkci ascitu s následným cytologickým vyšetřením či výrazně invazivnější metody získání adekvátního histologického vzorku, např. diagnostickou laparoskopii či probatorní laparotomii.

Rutinní připojení punkce ascitu k ultrazvukem naváděné biopsii nezvyšuje pravděpodobnost stanovení diagnózy, umožňující zahájení neoadjuvantní léčby.

## 6 Structured abstract

### **Study objectives:**

To compare the diagnostic reliability, accuracy and safety of ultrasound-guided biopsy and ascites puncture in patients with primarily inoperable malignant tumor of the ovary.

### **Study design:**

Retrospective and prospective data analysis

### **Settings:**

Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty and Teaching Hospital in Pilsen

### **Methods:**

We retrospectively analyzed a group of patients with primarily inoperable ovarian tumor, who underwent an ascites puncture with subsequent cytologic examination as a part of tumor verification before neoadjuvant chemotherapy commencement.

The results were compared to a group of patients, who underwent an ultrasound-guided biopsy with subsequent histopathologic examination for determining of their diagnosis. We compared the adequacy, i.e. possibility to verify biologic nature, origin and histologic subtype of the tumor, accuracy, i.e. agreement between the result of the diagnostic method and final postoperative histology, and safety, i.e. recorded complications of the procedure.

To validate the result of this comparative study we prospectively evaluated a group of patients where both methods were used.

### **Results:**

In the ascites puncture group, a total of 55 procedures were performed. Adequate sample was obtained in all patients and one severe complication was noted (1.8%). Malignant cells were detected in 31 (56.4%) cases, the origin of the tumor was determined in 23 (41.8%) cases and the histologic subtype in 13 (23.6%) cases. The definitive postoperative histology was available

in 45 (81.8%) women and an agreement in preoperative and postoperative diagnosis was found in 10 patients (22.2%).

A total of 79 biopsies was performed in the ultrasound-guided biopsy group, the adequate sample was obtained in all patients and no severe complication was observed. The malignancy was confirmed in 76 (96.2%) patients, the origin of the tumor was determined in 71 (90%) cases and the histologic subtype of the tumor in 66 (83.5%) women. The definitive postoperative histology was available in 51 (64.5%) and the agreement was found in 46 (90.2%) patients.

In the prospective comparison study, 48 women underwent both procedures. Significant differences in favor of ultrasound-guided biopsy were found in all studied variables (malignancy confirmation 72.9% vs. 95.8%, tumor origin 52.1% vs. 89.6%, histologic subtype 43.8% vs. 85.4% and accuracy, i.e. agreement of preoperative and definitive diagnosis 43.7% vs. 95.4%).

### **Conclusions:**

Ultrasound-guided biopsy (Tru-Cut biopsy) is an accurate, reliable and safe minimally invasive method. It allows obtaining of a valid tissue sample for histopathologic examination in primarily inoperable advanced abdomino-pelvic tumors.

Owing to the high reliability and accuracy, the Tru-Cut biopsy has the capacity to replace ascites puncture with cytologic examination or a more invasive method for adequate tumor sampling such as a diagnostic laparoscopy or exploratory laparotomy.

Routine association of ascites puncture with ultrasound-guided biopsy doesn't increase the probability of making a diagnosis sufficient for neoadjuvant therapy commencement.

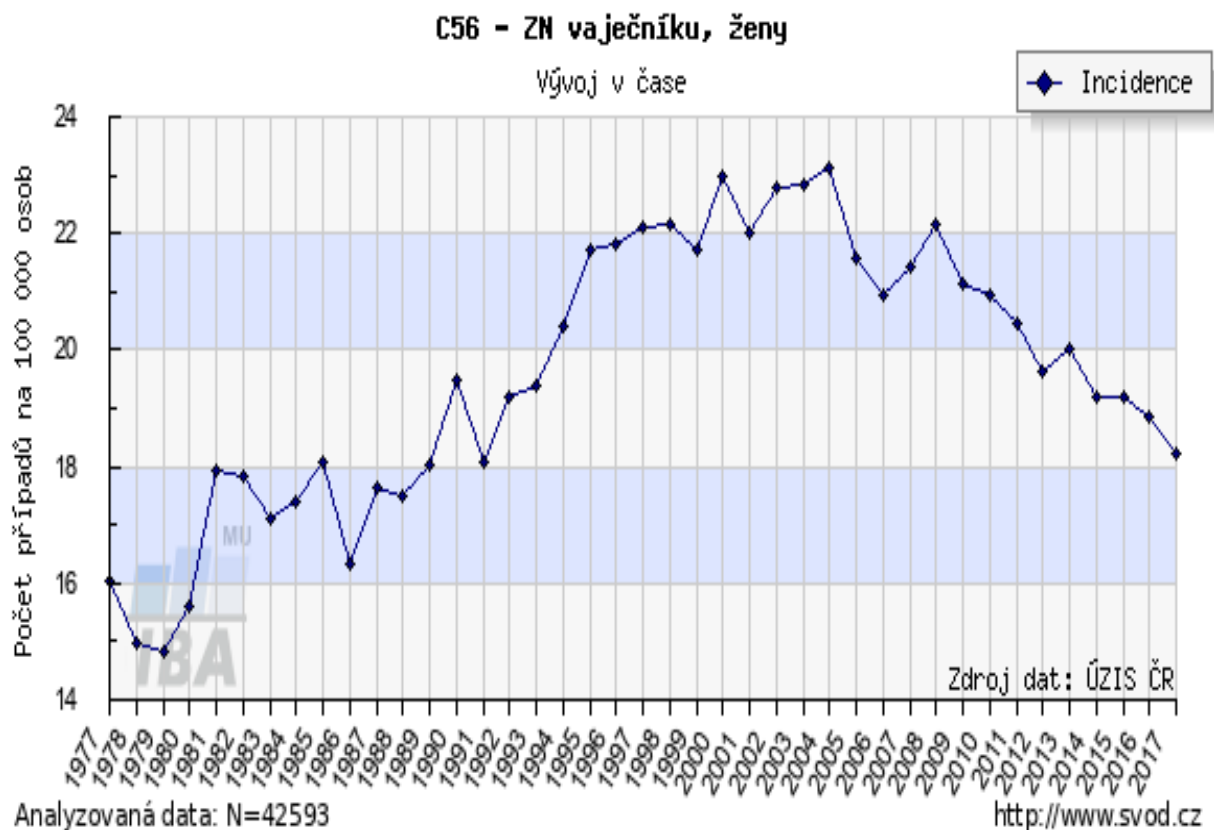
## 7 Současný stav problematiky karcinomu ovaria

### 7.1 Epidemiologie

Dle údajů Národního onkologického registru (NOR) nově onemocnělo zhoubným ovariálním nádorem v roce 2017 v České republice 982 žen a 641 žen v důsledku tohoto onemocnění zemřelo. Tato data odpovídají incidenci 18,25/100000 a mortalitě 11,91/100000 žen.

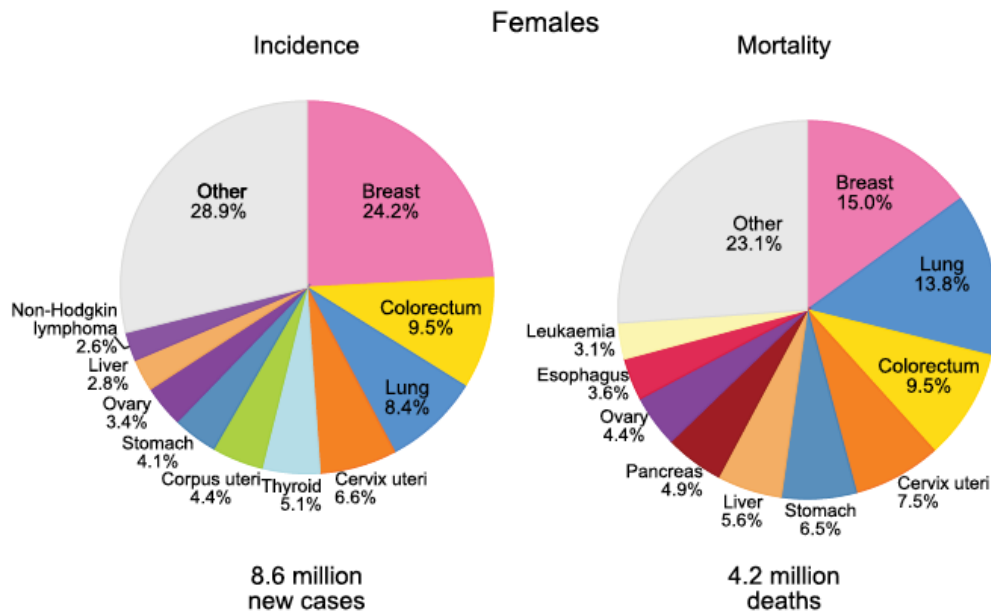
V roce 2004 dosáhla incidence v ČR nejvyšší hodnoty 23,11 na 100 000 žen, od té doby incidence i přes mírné výkyvy pomalu klesá (obrázek 1).

Obrázek 1 - Časový vývoj incidence ZN vaječníku – bez ohledu na věk (ÚZIS)

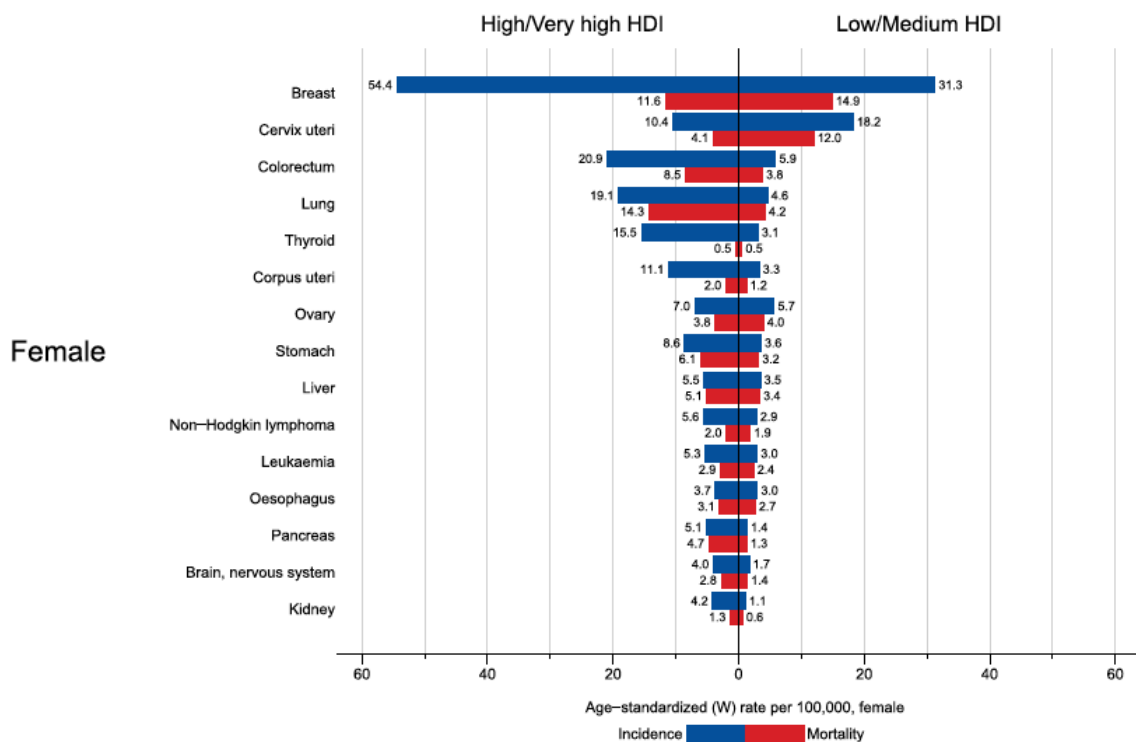


Zhoubné nádory vaječníku jsou 8. nejčastější ženskou malignitou na světě (graf 1,2) (7). V roce 2018 onemocnělo tímto typem nádoru přes 295 tisíc a zemřelo téměř 185 tisíc žen.

Graf 1 - koláčový graf zobrazující distribuci incidence a mortality pro 10 nejčastějších ženských malignit v roce 2018 ve světě – GLOBOCAN 2018.

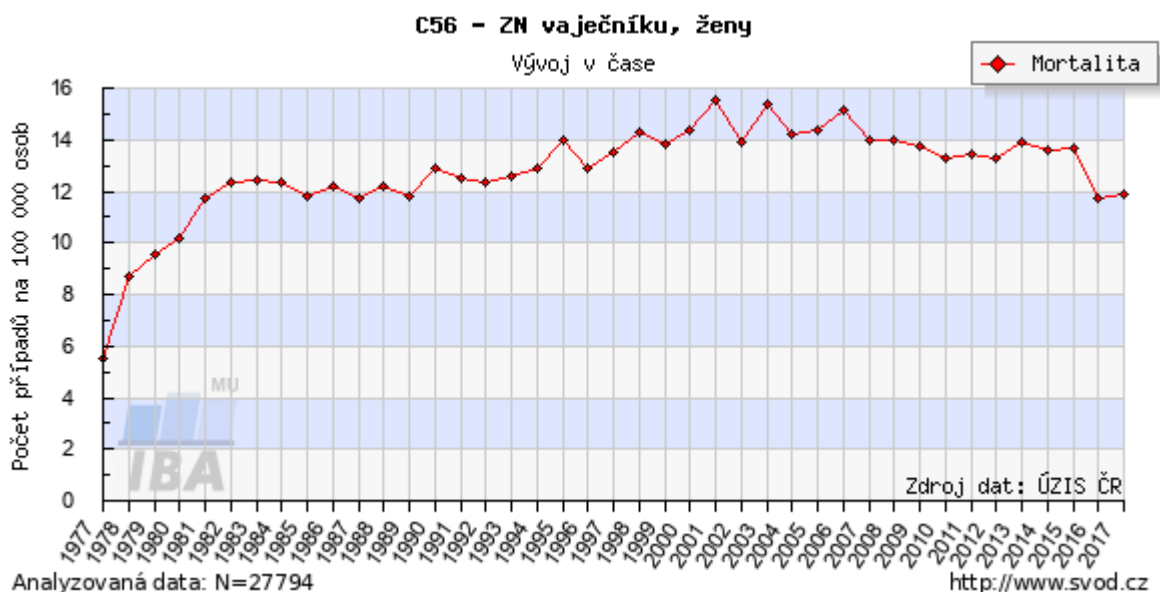


Graf 2. – sloupcový graf věkově standardizované incidence a mortality nejčastějších ženských malignit v roce 2018 ve světě – GLOBOCAN 2018.

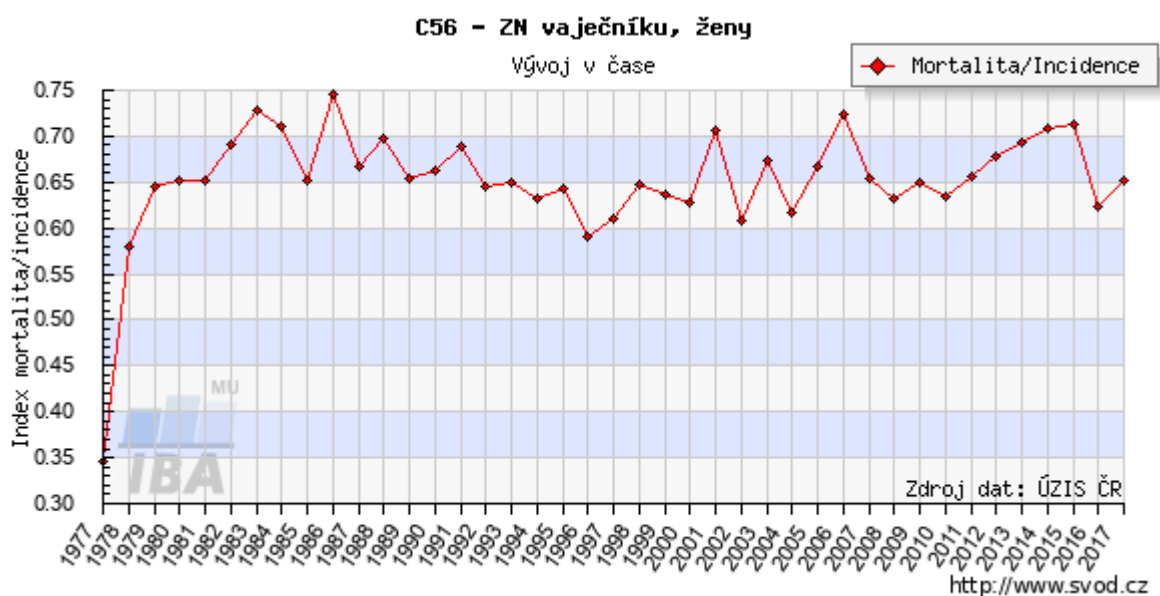


Nejvyšší mortalitu v České republice jsme zaznamenali v roce 2001, činila 15,54 na 100 tisíc žen, což odpovídá 815 úmrtím (obrázek 2). I přes pokles je mortalita stále nejvyšší ze všech gynekologických zhoubných nádorů a poměr mezi mortalitou a incidencí, jako jeden z parametrů úspěšnosti léčby, se dlouhodobě nemění (obrázek 3).

Obrázek 2 - Časový vývoj mortality ZN vaječníku – bez ohledu na věk (ÚZIS)

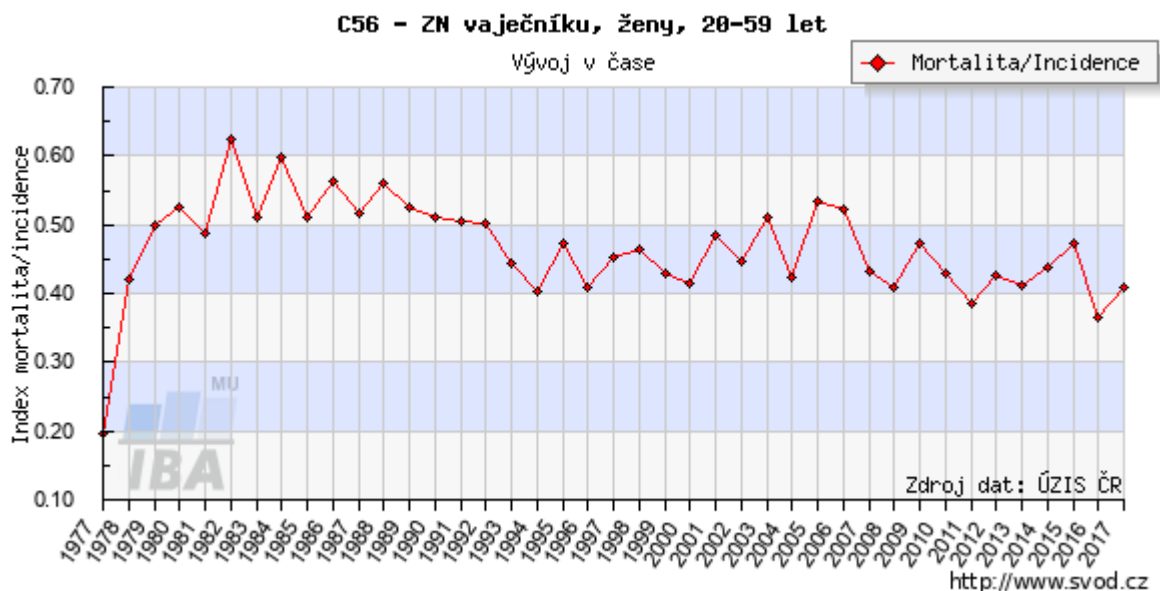


Obrázek 3 - Časový vývoj indexu mortality/incidence ZN vaječníku – bez ohledu na věk (ÚZIS)

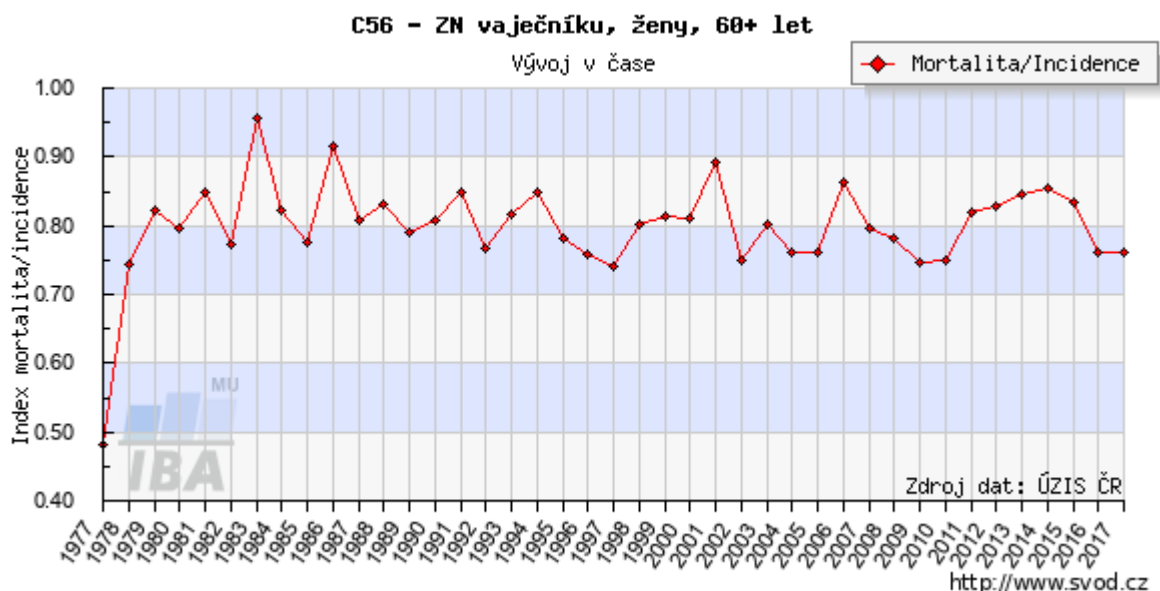


Index mortality/incidence je v kohortě pacientek do 60 let téměř 2x nižší než v kategorii pacientek nad 60 let (obrázek 4,5).

Obrázek 4 - Časový vývoj indexu mortality/incidence ZN vaječníku – kohorta 20-59 let (ÚZIS)

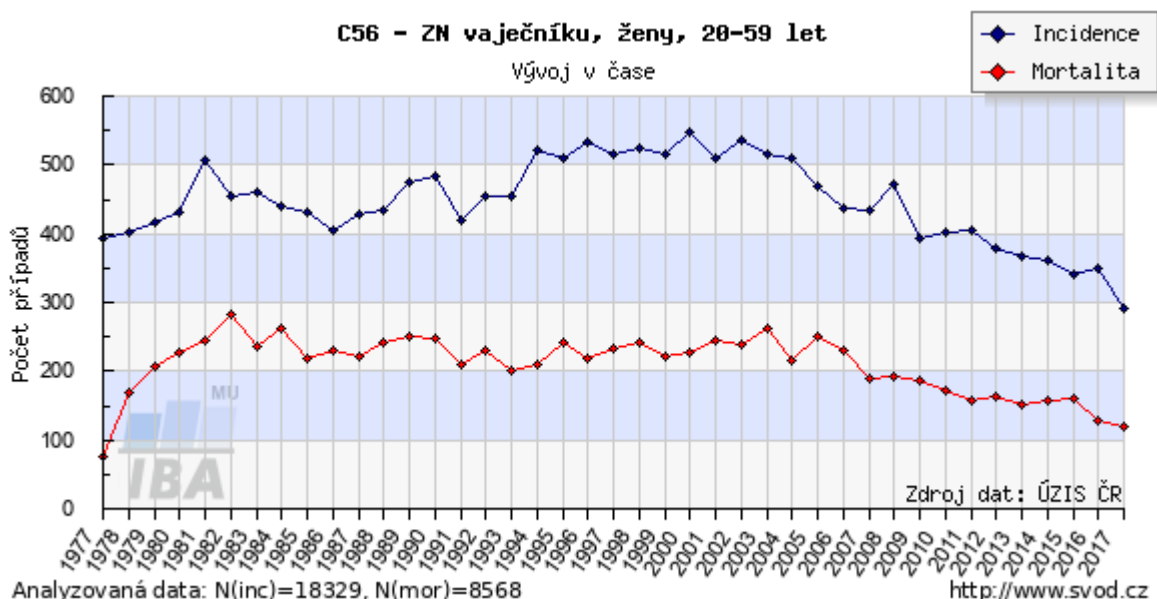


Obrázek 5 - Časový vývoj indexu mortality/incidence ZN vaječníku – kohorta 60+ let (ÚZIS)

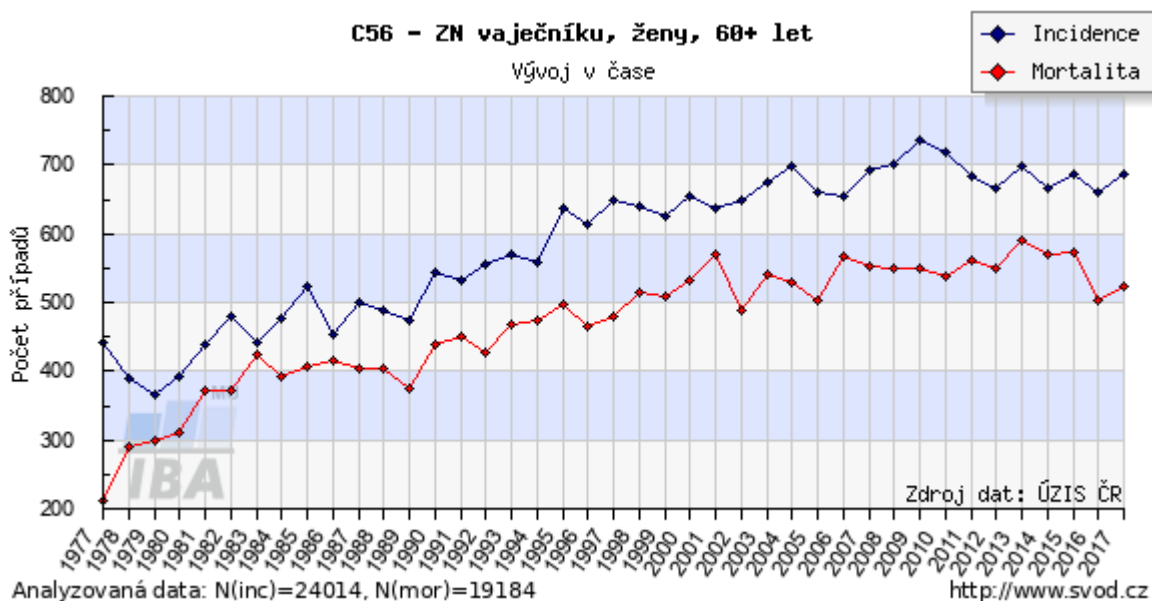


Od začátku milénia došlo v kohortě žen do 60 let k poklesu incidence a mortality téměř o polovinu (obrázek 6), naopak ve skupině pacientek nad 60 let zůstaly prakticky stejné (obrázek 7). Důvodem zřejmě bude fakt, že ve skupině mladších pacientek je vysoce zastoupena kohorta žen užívající hormonální antikoncepci, jejíž užívání patří mezi protektivní faktory vzniku karcinomu vaječníku a přetrvává i po jejím vysazení. Dále některé z žen podstoupily bilaterální salpingektomii v rámci sterilizace či jako onkoprotektivní výkon spolu s hysterektomií z benigní indikace.

Obrázek 6 - Trend incidence / mortality ZN ovarii – kohorta 20-59 let (ÚZIS)



Obrázek 7 - Trend incidence / mortality ZN ovarii – kohorta nad 60 let (ÚZIS)

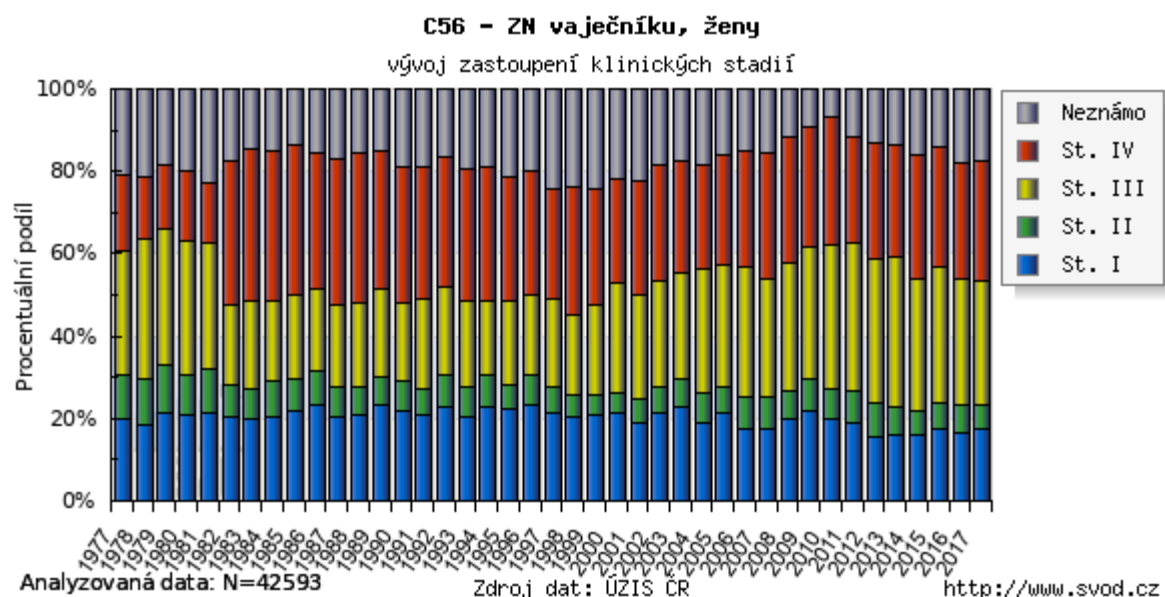




Ovariální karcinomy jsou z gynekologických nádorů nejčastější příčinou smrti (47 %). I po absolvování adekvátního chirurgického výkonu a následné adjuvantní chemoterapii se medián do progrese onemocnění (progression-free survival – PFS) pohybuje mezi 16 až 22 měsíci, medián celkového přežití (overall survival – OS) mezi 2 až 4 roky a 5leté přežívání nedosahuje ani 40 %.

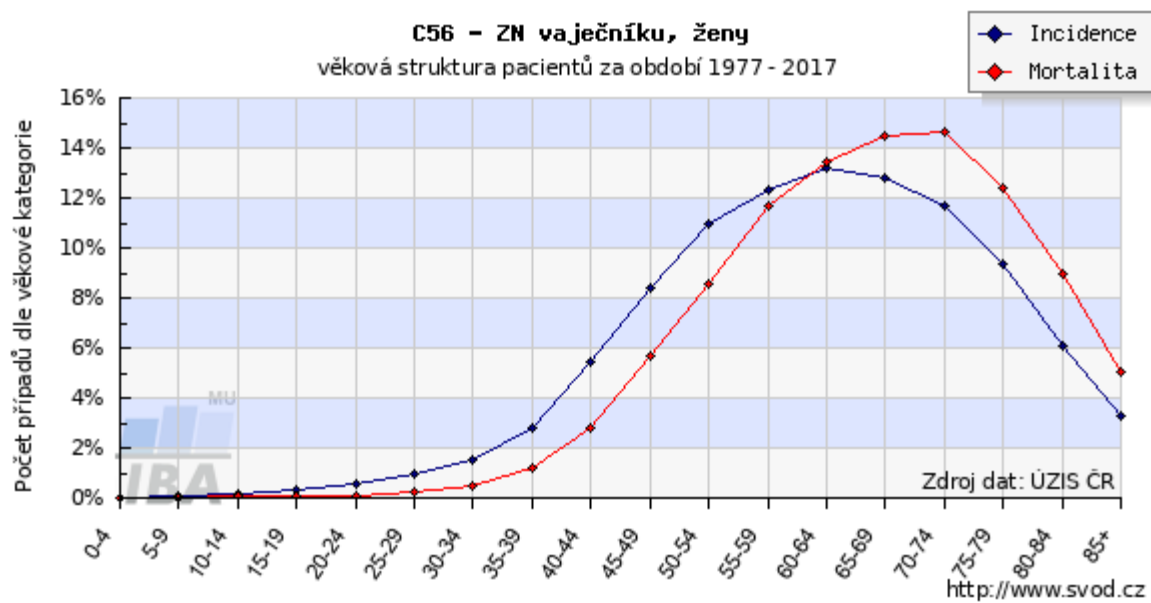
Mezi hlavní důvody nepříznivých statistických dat patří neúspěšná snaha o zavedení efektivního screeningového programu k zachycení časných či přednádorových stádií, z toho vyplývá diagnostika karcinomu ovaria v pokročilých stádiích (FIGO III a IV). Řídce zastoupená počáteční stadia bývají zpravidla nálezem náhodným (obrázek 8).

Obrázek 8 - Zastoupení klinických stádií v čase (ÚZIS)



Průměrný věk je odlišný v obou skupinách ovariálních zhoubných nádorů, ve skupině epiteliálních zhoubných nádorů je průměrný věk v době diagnózy 57 let (obrázek 9), u neepiteliálních 33 let (1).

Obrázek 9 - Věková struktura pacientek se ZN vaječníku (ÚZIS)



## 7.2 Etiopatogeneze a molekulární genetika ovariálního karcinomu

Ovariální tumory jsou velmi heterogenní skupinou onemocnění, podle histopatologické klasifikace a buněčného původu můžeme nádory ovaria rozdělit do čtyř základních skupin: epitelové nádory, gonadostromální nádory, germinální nádory a sekundární nádory. Z primárních tumorů jsou epiteliální nejčastější a klinicky nejvýznamnější. Závěry nových molekulárně-genetických a klinicko-patologických studií přináší dualistický model tumorogeneze a dělí tak ovariální epiteliální malignity na **typ I** a **typ II**. Rozdělení epiteliálních ovariálních karcinomů do dvou skupin je založeno především na odlišnosti v původu v prekurzorových lézích a procesu kancerogeneze (35,57).

Nádory **typu I** jsou charakterizovány nižší genetickou nestabilitou a postupným přechodem z benigních a borderline tumorů k maligním formám. Třebaže nádory typu I vycházejí z různých buněčných typů, je pro všechny podtypy charakteristická aktivace signálních drah zahrnující onkoproteiny KRAS a BRAF, tyrozinkinázový receptor ERBB2 a kumulace mutací (např. ARID1A, PTEN, PIK3CA), které nelze prokázat u typu II. Velmi ojediněle lze prokázat mutaci TP53, ale inaktivace genu BRCA nebyla nalezena. Jedná se o méně agresivní nádory, s pomalejší proliferací a 5leté OS se udává okolo 55 %. Zahrnují početnou skupinu low-grade tumorů, které mají základ v benigních, převážně extraovariálních lézích. Mezi zástupce patří low-grade serózní a endometroidní karcinom, clear cell karcinom, mucinózní karcinom a Brennerův tumor. (24,42)

Primárním prekurzorem low-grade serózního karcinomu (low-grade serous ovarian carcinoma – LGSC) je epitel vejcovodu, který se implantuje na ovariální povrch, následně dochází ke vzniku inkluzní cysty a vlivem mutací ve specifických genech poté k progresi do malignity. Vývoj LGSC však na rozdíl od HGSC vychází z postupného přechodu z cystadenomu přes premaligní formu označovanou jako atypický proliferativní tumor (atypical proliferative tumor – APST) nebo také serózní borderline tumor (serous borderline tumor – S-BTO) (36).

Další udávanou variantou premaligní léze je mikropapilární serózní karcinom. Podkladem pro endometrioidní a clear cell karcinomy je epitel endometria, pro původ obou karcinomů v endometriu ukazují i společné molekulární znaky s endometrioidním endometriálním adenokarcinomem. Typické pro tyto karcinomy je aktivace PI3K kinázy mutací v genu PIK3CA nebo fosfatázy PTEN. Frekvence mutací PTEN je častější u endometroidních

karcinomů, avšak mutaci PIK3CA nacházíme častěji u clear cell karcinomů. Mucinózní karcinomy jsou většinou dobře diferencované, vykazují vysokou buněčnou heterogenitu a mohou se vyskytovat spolu s teratomy. Základním prekurzorem byl však určen metaplastický epitel v oblasti tuboperitoneálního spojení. V 90 % mucinózních karcinomů nacházíme aktivaci signální dráhy ERBB2-KRAS—BRAF (8,34).

Nádory **typu II** zahrnují agresivní nádory s výrazně horší prognózou, pozdní diagnostikou a vysokou genetickou nestabilitou. Naprostou většinu tvoří high-grade serózní karcinomy (high-grade serous ovarian carcinoma – HGSC), dále karcinosarkom, primární peritoneální karcinom (HGSC s minimálním či žádným postižením ovarií) a nediferencovaný karcinom. Mutace genu TP53 se vyskytuje ve více než 95% a inaktivace BRCA u 50% high-grade serozních karcinomů. HGSC dělíme na dva subtypy (19,29):

1) „usual type“ HGSC (solidní složka či papilární formace, nekrózy, vyšší asociace se STIC (serózní tubární intraepiteliální karcinom), špatný outcome, starší věk)

2) „SET type/variant“ (STIC méně často, spíše BRCA mutace, lepší outcome, mladší ženy).

STIC (serózní tubární intraepiteliální karcinom) se považuje za prekurzorovou lézi high-grade serózního karcinomu. STIC jsou charakterizovány nadměrnou expresí p53 a vysokým Ki-67 indexem určujícím vysokou proliferační aktivitu. Serózní tubární intraepiteliální karcinom (STIC) se vyskytuje vzácně u rutinních salpingektomií, avšak u nosiček BRCA1 a BRCA2 mutace se četnost výskytu pohybuje v 1 % až 12 % vejcovodů odstraněných v rámci profylaktických adnexektomií. Tyto údaje si vyžádaly změnu vyšetřovacího protokolu při zpracování bioptického materiálu. Nejčastěji používaným protokolem je SEE-FIM (sectioning and extensively examining the fimbrial end), kde jsou transverzální řezy vejcovodem vedeny v 2-3 mm intervalech. STIC nacházíme v 50 % vejcovodů žen s HGSC.

Kromě STIC je třeba vzít v úvahu další tři léze: p53 signature lesion, secretory cell outgrowth (SCOUT) a serózní tubární intraepiteliální léze (STIL). Protože tyto léze byly rozpoznány teprve nedávno, není jejich klinický význam znám. Mohou však také hrát potenciální roli v patogenezi epiteliálního karcinomu vaječníků (45,46).

Přímé prekurzory HGSC jsou téměř všechny postiženy mutací TP53 a obsahují mutaci specifických kodonů TP53, což je základní podmínka pro diagnostiku lézí, která využívá kombinaci imunohistochemických barvení (p53, MIB-1, bcl-2) a klasických nádorových

cytologických změn (hyperchromní nepravidelná jádra, zvyšování nukleo-cytoplazmatického poměru, nepravidelná distribuce chromatinu v jadéřkách, atd) (9,60).

### 7.3 Rizikové a protektivní faktory karcinomu vaječníku

Mezi rizikové faktory sporadických karcinomů vaječníku patří:

- věk – riziko Ca ovaria stoupá s věkem
- nuliparita – RR 1,27 – 2,45
- sterilita – RR 2,7
- endometrióza – zvýšené riziko clear cell a endometroidního CA
- užívání HRT (hormonální substituční terapie) – ERT má RR 2 při užívání 10 a více let
- dietní návyky
- obezita

Mezi hlavní hereditární syndromy familiárních karcinomů patří:

- hereditární karcinom prsu a ovaria s mutací BRCA1 /riziko CA ovaria 40-60%/ a BRCA2 /riziko CA ovaria 15-30%/
- Lynchův syndrom /riziko CA ovaria 4-12%/

Mezi protektivní faktory patří:

- hormonální antikoncepce – RR je po 5 letech 0,5 a přetrvává až 20 let
- multiparita
- celková doba kojení (blokuje se ovulace)
- sterilizace
- hysterektomie/salpingektomie (12)

## 7.4 Histologická klasifikace

Histologicky jsou ovariální malignity velmi heterogenní skupinou. Můžeme sem zařadit

- nádory s epitelovou diferenciací
  - primární maligní epitelové nádory – 90% všech ZN ovaria
    - high-grade serózní karcinom (70%)
    - světlobuněčný karcinom (10%)
    - endometroidní karcinom (10%)
    - low-grade serózní karcinom (5%)
    - mucinózní karcinom (3%)
    - ostatní (2%)
  - primární maligní smíšené epitelové a mezenchymální nádory (karcinosarkom)
- nádory ze zárodečných buněk (z germinálních buněk, teratomy)
- nádory ze specializovaného mezodermu gonád = gonadostromální nádory (z granulózových buněk, stromálních buněk, steroidogenních buněk a Sertoliho buněk)
- nádory sekundární – metastatické (kolon, žaludek, apendix, prs) (13)

## 7.5 Klinický obraz

Časná stádia ovariálního karcinomu jsou asymptomatická. V těchto fázích je ovariální malignita diagnostikována zpravidla náhodou při operačním výkonu z jiné indikace. V pokročilých stádiích FIGO III a IV je diagnostikováno 75-80% nádorů vaječníku.

Pacientky si stěžují na:

- břišní diskomfort
- nadýmání
- zvětšování objemu břicha
- nechutenství
- poruchy defekace
- někdy může být prvním projevem tzv. paraneoplastický symptom (otok dolních končetin či trombóza) (12)

## 7.6 Diagnostika

Mezi obligatorní vyšetření patří:

- komplexní gynekologické vyšetření
- RTG vyšetření hrudníku
- expertní sonografické vyšetření

Ultrazvukové vyšetření je v současné době metodou volby v diagnostice ovariálních nádorů. Mezi hlavní cíle ultrazvukové vyšetření patří určení původu tumoru (ovariální vs. extraovariální), odlišení mezi benigním, borderline a maligním ovariálním nádorem, stanovení specifické diagnózy tumoru (např. cystadenom, cystadenofibrom, teratom, fibrom, endometriom, borderline tumor či ovariální karcinom aj.) a rozsahu onemocnění v dutině břišní. Vzhledem k tomu, že ultrazvukové vyšetření vyžaduje vysokou zkušenost vyšetřujícího a odpovídající přístrojovou kvalitu, je nutné odlišit mezi základním a expertním ultrazvukovým vyšetřením.

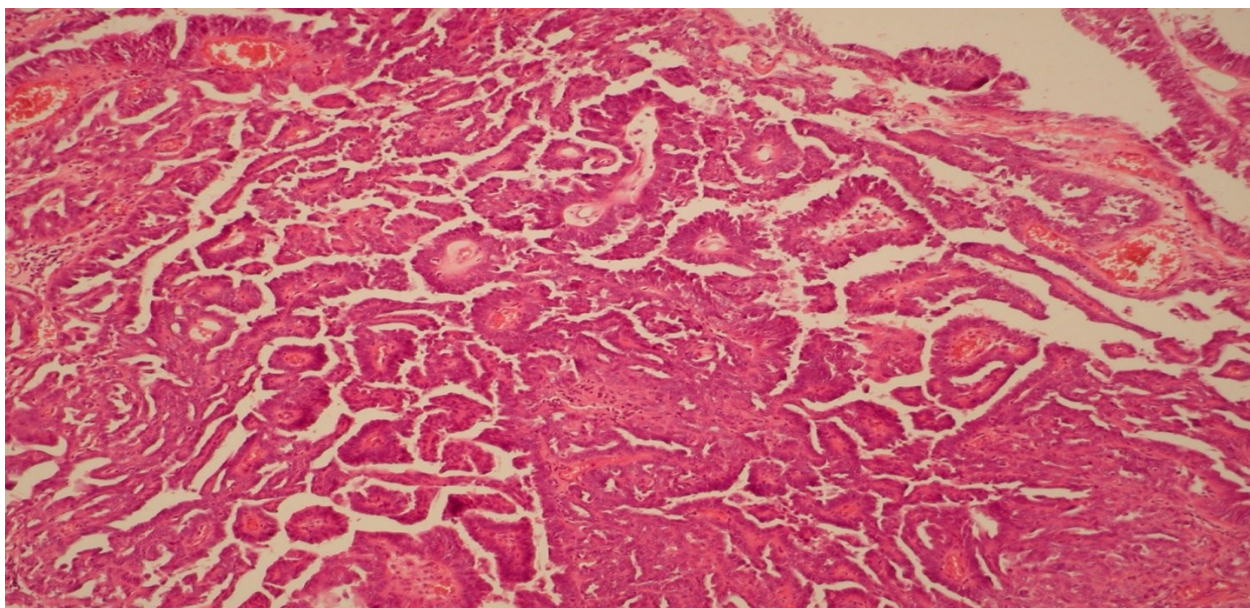
Základní úlohou sonografického vyšetření je odlišení normálního a suspektního ultrazvukového nálezu. S ohledem na přímou závislost exaktnosti sonografického vyšetření na zkušenosti ultrazvuk provádějícího lékaře bylo vytvořeno množství matematických modelů (např. predikční ADNEX /assessment of different neoplasias in adnexa/ model, obsahující několik proměnných, jejichž přidáním zjistíme číselné riziko přítomnosti maligního onemocnění) a skórovacích algoritmů (např. RMI /risk of malignancy index/ či IOTA /International Ovarian Tumor Analysis/ simple rules) (30,55,56). Následujícími studii byla prokázána značně vyšší diagnostická spolehlivost modelů zformovaných mezinárodním týmem IOTA, vytvořených na standardizovaném ultrazvukovém názvosloví ve srovnání se všemi staršími modely. Především jednoduchá ultrazvuková pravidla diferenciální diagnostiky benigních a maligních ovariálních nádorů (simple rules) lze jednoduše použít i lékaři s menší ultrazvukovou erudicí a jejich diagnostická spolehlivost se přibližuje subjektivnímu vyhodnocení expertem. Tato pravidla jsou však aplikovatelná pouze u 3/4 vyšetřovaných pacientek.

Neustále však zbývá až 25 % ovariálních nádorů, u kterých nejsou tato pravidla použitelná a nelze je těmito objektivními metodami klasifikovat. V takovém případě je doporučeno odeslat pacientku k expertnímu ultrazvukovému vyšetření, které s použitím IOTA názvosloví rozliší mezi nálezem benigním či maligním. Při podezření na ovariální karcinom poté určí jeho

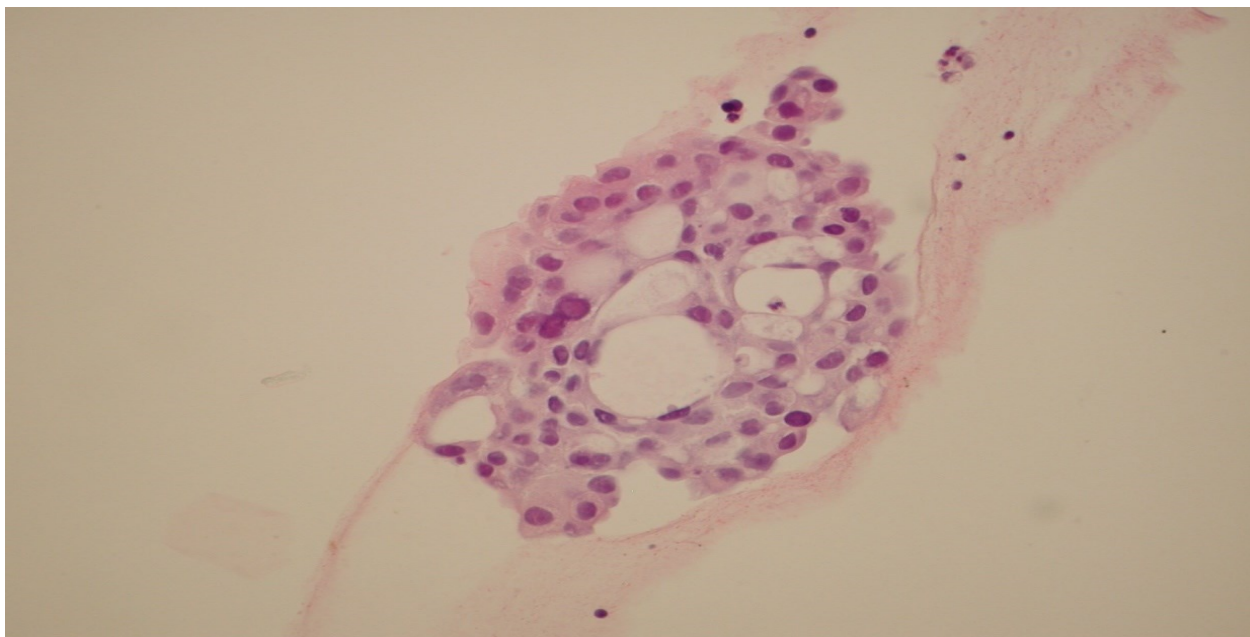


klinické stádium. Určení rozšíření nádorového postižení jednotlivých kompartmentů dutiny břišní a pánve poté selektuje pacientky se známkami suboptimální operability, u kterých není vhodné zatěžovat pacientky probatorní laparotomií s možností odběru biopsie, ale tento odběr vzorku nádoru je možné provést minimálně invazivní biopsií nádoru pod ultrazvukovou kontrolou (obrázek 10) či cytologickým ověřením z punkce ascitu (obrázek 11) (6).

Obrázek 10 Histologické vyšetření high-grade serozního karcinomu (hematoxylin-eosin 100x)



Obrázek 11 Cytologické vyšetření high-grade serozního karcinomu (hematoxylin-eosin 400x)



Nejspolehlivější metodou v diferenciální diagnostice nezhoubných a zhoubných tumorů je tedy subjektivní hodnocení expertním ultrasonografistou /subjective assessment/, které dosahuje přesnosti téměř 96% (21).

Využití 3D ultrazvukového vyšetření (2) či kontrastních látek, které slouží k detailnější vizualizaci cévní perfúze, nevedlo k lepším výsledkům v diferenciální diagnostice maligních a benigních adnexálních tumorů.

Ultrasonografické vyšetření prováděné expertem dosahuje v porovnání s CT či MR podobné diagnostické přesnosti, má však vyšší specifitu jak v určení šíření pánevního nádoru v břišní dutině, tak v predikci postižení retroperitoneálních lymfatických uzlin či metastáz v jaterním parenchymu. Byly provedeny komparativní studie, které porovnávaly jednotlivé zobrazovací metody a jejich spolehlivost v určení rozsahu postižení dutiny břišní u pokročilých ovariálních karcinomů. Prospektivně provedená studie RDOG /Radiological Diagnostic Oncology Group/ skupiny porovnávající přesnost počítačové tomografie (CT), magnetické rezonance (MR) a ultrazvukového vyšetření v předoperačním stagingu prokázala obdobnou přesnost všech metod v odhadu postižení pánve a dutiny břišní tumorem (87 % – 95 %), ultrazvuk dosáhl nejvyšší specifity (96 %) ve stagingu v porovnání s magnetickou rezonancí (88 %) a počítačovou tomografií (89 %), avšak nejnižší senzitivity (75 %) oproti MR (98 %) i CT (92 %) (37). Následná studie stejné skupiny expertů potvrdila vyšší specifitu ultrazvuku v porovnání s magnetickou rezonancí a počítačovou tomografií v detekci intraparenchymatozních metastáz jater (98 %), postižení peritoneálních povrchů (93 %) i retroperitoneální lymfadenopatie (93 %) (54).

Definitivní diagnóza je stanovena z histopatologického vyšetření vzorku získaného v rámci primární operace či z minimálně invazivních postupů – laparoskopie, tru-cut biopsie či na podkladě cytologického vyšetření vzorku ascitu či fluidothoraxu.

V případě nutnosti lze doplnit některé z fakultativních vyšetření:

- CT
- MR
- PET/CT či PET/MR

Ostatní metody jako např. vylučovací urografie, cystoskopie či kolonoskopie jsou v současné době využívány velmi zřídka.

## 7.7 Nádorové markery

Mezi základní charakteristiku maligních nádorů patří produkce nádorových markerů. Jedná se např. o antigeny, hormony či hormonální receptory, enzymy a s nádorem sdružené proteiny. Nádorové markery se nacházejí v maligní tkáni či v tělesných tekutinách, mohou být však produkovány vlastní maligní tkání nebo jsou tkáně tělu vlastní tumorem indukovány k jejich produkci (33). Nádorové markery mohou korelovat s proliferační aktivitou, buněčnou destrukcí či diferenciací. Nejčastěji se přítomnost nádorových markerů stanovuje ze vzorku séra, méně často se k vyšetření tumorových markerů využívá vlastní tumor, moč či jiná tělesná tekutina. RIA, ELISA nebo IRMA jsou nejčastější metody ke stanovení nádorových markerů.

Tumorové markery jsou v onkogynekologických centrech se zkušeností s jejich využitím nejčastěji sledovány v době léčby – k monitoraci odpovědi na léčbu a dále v dispenzarizaci pacientek – k monitoraci rekurence onemocnění. V těchto indikacích byly dva nejčastěji užívané markery Ca125 a HE4 schváleny FDA (Food and Drug Administration). Jejich užití v rámci diferenciální diagnostiky benigních a maligních ovariálních nádorů selhává zejména z důvodu jejich nízké senzitivity a specificity.

### 7.7.1 Antigen CA125

Antigen CA125 je glykoprotein o molekulové hmotnosti 500kD a biologickým poločasem 96 hodin. Jedná se o vůbec první nádorový marker testovaný pro karcinom ovaria (3). CA125 je tumorový marker s velmi nízkou specificitou, jehož zvýšené hodnoty můžeme naměřit i při fyziologických stavem jako je těhotenství či menstruace. Dále u benigních gynekologických onemocnění, např. benigní tumory adnex, endometrióza, zánět (adnexitida, pelveoperitonitida), děložní myomatoza a atd (23). Zvýšené hodnoty můžeme detekovat i u negynekologických benigních onemocnění jako jsou jaterní či kardiální selhání, záněty v peritoneální či pleurální dutině. Z maligních tumorů zvyšuje hladiny CA125 high-grade serózní karcinom (HGSC), karcinom endometria a endocervixu, z non-gynekologických malignit lze zvýšenou hodnotu zaznamenat u nádorů GIT, prsu či plic.

Více než 75% pacientek s maligním onemocněním vaječníku diagnostikujeme v pokročilých stadiích (FIGO III, IV) a u těchto pacientek zaznamenáváme elevaci CA125 ve více než 80% případů, avšak senzitivita CA 125 je nižší než senzitivita expertního ultrazvukového vyšetření.

Předoperační expertní ultrazvukové vyšetření rozdělí patologii na benigní či maligní nejpřesněji a přidání markeru CA 125 k jakémoliv z těchto skupin nezvýší záchyt karcinomu ovaria.

V onkogynekologii se tento marker zejména využívá v rámci sledování odpovědi na léčbu a v dispenzarizaci onkogynekologických pacientek, kdy vzestup hodnoty dosažené po léčbě o 50% signalizuje počínající recidivu, avšak elevace CA125 předchází možnosti detekce zobrazovací metodou o více než 3 měsíce (17).

### 7.7.2 HE4

HE4 (lidský epididymální protein 4) je produktem jednoho ze 14 homologních genů na chromosomu 20q12-13.1 kódujících proteiny s whey-acidic-protein (WAP) - type four disulphide core (WFDC) doménou. Jeho exprese byla zjištěna u některých nádorů plic, endometria, ovaria či prsu (28).

U karcinomů ovaria lze expresi HE4 nejčastěji detekovat u endometrioidního karcinomu (100%) a serózního karcinomu (93%), méně často u clear-cell karcinomu (50%). Marker HE4 vykazuje nejvyšší senzitivitu jako single biomarker pro karcinom ovaria (73%), kombinace s CA125 zvyšuje senzitivitu až na 76% (44).

Nenádorovou elevaci markeru HE4 zaznamenáváme velmi zřídka, jedním z mála těchto stavů je renální insuficience, při které dochází k elevaci však téměř ve 100% případech.

## 7.8 Staging

FIGO klasifikace 2014

TNM	FIGO	Popis
<b>T – tumor</b>		
T1	I	Tumor omezený na vaječník /jeden nebo oba/ nebo vejcovody
T1a	IA	Nádor omezen na jeden vaječník; pouzdro intaktní, žádný nádor na povrchu vaječníku nebo vejcovodu; v ascitu nebo peritoneálním výplachu nejsou maligní buňky
T1b	IB	Nádor omezen na oba vaječníky nebo vejcovody; pouzdro intaktní, žádné známky nádoru na povrchu vaječníků nebo vejcovodů; v ascitu/peritoneálním výplachu nepřítomny maligní buňky
T1c	IC	Nádor omezen na jeden nebo oba vaječníky nebo vejcovody s čímkoliv následujícím
T1c1		Narušení pouzdra nádoru – rozsev způsobený chirurgickým výkonem
T1c2		Ruptura pouzdra nádoru před chirurgickým zákrokem nebo nádor na povrchu vaječníku nebo vejcovodu
T1c3		Nádorové buňky v peritoneálním výplachu nebo v ascitu
T2	II	Nádor postihuje jeden či oba vaječníky nebo vejcovody, se šířením v pánvi (pod linea terminalis), nebo primární peritoneální karcinom
T2a	IIA	Šíření a/nebo implantace na dělohu a/nebo vejcovod(y) a/nebo vaječník(y)
T2b	IIB	Šíření na jiné pánevní tkáně včetně střeva v rámci pánve
T3 a/nebo N1	III	Nádor postihuje jeden nebo oba vaječníky nebo vejcovody nebo primární peritoneální karcinom s mikroskopicky potvrzeným peritoneálním šířením mimo pánev a/nebo metastázy v retroperitoneálních mízních uzlinách
N1		Metastázy pouze v retroperitoneálních uzlinách

N1a	IIIA1i	Metastázy v mízní uzlině ne více než 10mm v největším rozměru
N1b	IIIA1ii	Metastázy v mízní uzlině více než 10mm v největším rozměru
T3a a jakékoliv N	IIIA2	Mikroskopické mimopánevní (nad linea terminalis) peritoneální postižení s nebo bez postižení retroperitoneálních mízních uzlin, včetně postižení střeva
T3b a jakékoliv N	IIIB	Makroskopické peritoneální metastázy pod linea terminalis 2cm nebo méně v největším rozměru, včetně postižení střeva mimo pánev s nebo bez retroperitoneálních uzlin
T3c a/nebo N1	IIIC	Peritoneální metastázy pod linea terminalis větší než 2cm v největším rozměru a/nebo metastázy v retroperitoneálních mízních uzlinách (zahrnuje šíření nádoru do pouzdra jater a sleziny bez šíření do parenchymu těchto orgánů)
M1	IV	Vzdálené metastázy /mimo peritoneální metastázy/
M1a	IVA	Pleurální výpotek s pozitivním cytologickým nálezem
M1b	IVB	Parenchymové metastázy a metastázy do mimobřišních orgánů (včetně inguinálních mízních uzlin a mízních uzlin mimo břišní dutinu)
Poznámka: Metastázy v pouzdru jater je T3/stadium III Metastáza v jaterním parenchymu je M1/stadium IV Pleurální výpotek je klasifikován jako M1 při cytologickém průkazu maligních elementů.		
<b>N – regionální mízní uzliny</b>		
NX		Regionální mízní uzliny nelze posoudit
N0		Regionální mízní uzliny bez metastáz
N1		Metastázy v regionálních mízních uzlinách
N1	IIIA1	Metastázy pouze v retroperitoneálních mízních uzlinách
N1a	IIIA1i	Metastázy v mízní uzlině do 10mm včetně v největším rozměru
N1b	IIIA1ii	Metastázy v mízní uzlině více než 10mm v největším rozměru

<b>pN – patologická klasifikace:</b> histologické vyšetření vzorků z pánevní lymfadenektomie má standardně zahrnovat 10 a více mízních uzlin. Jsou-li mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0.		
<b>M – vzdálené metastázy</b>		
MX		Přítomnost vzdálených metastáz nelze určit
M0		Bez vzdálených metastáz
M1		Vzdálené metastázy
M1a – pleurální výpotek s pozitivní cytologií		
M1b – parenchymální metastáza a metastáza u extraabdominálních orgánů (včetně inguinálních mízních uzlin a uzlin mimo břišní dutinu)		



## 7.9 Terapie

### 7.9.1 Chirurgická léčba

Hlavním pilířem terapie karcinomu vaječníku je radikální operační léčba s cílem maximální cytoredukce s nulovým pooperačním nádorovým reziduem, tzv. „optimální debulking“. V některých studiích je udáváno přežití pacientek ve III. stadiu onemocnění ve vztahu k velikosti pooperačního nádorového rezidua: R0 – 99 měsíců, R<1 cm – 36 měsíců, R>1 cm – 29 měsíců (16).

Operační výkon se skládá z dolní a horní střední laparotomie s následnou laváží/odběrem ascitu a explorací dutiny břišní od malé pánve až po obě brániční kopule, včetně palpce retroperitoneálně uložených struktur. Další součástí operačního výkonu je extrafasciální hysterektomie s oboustrannou adnexektomií, totální omentektomie, event. apendektomie, exstirpace všech suspektních ložisek i za cenu resekcí výkonů na postižených orgánech.

Otázka lymfadenektomie (pánevní, paraaortální) je velmi kontroverzní. Dlohodobě byla systematická lymfadenektomie součástí stagingových operačních výkonů při dosažení nulového pooperačního rezidua. V současné době je na základě závěrů několika studií lymfadenektomie indikovaná pouze u pacientek s časným ovariálním karcinomem (FIGO I, II). Z aktuálních závěrů studie LION (Lymphadenectomy in ovarian neoplasms, prospektivní randomizované studie německé skupiny AGO) vyplývá, že provádění systematické pánevní a paraaortální lymfadenektomie u pacientek s dosaženou optimální cytoredukcí a klinicky nesuspektními uzlinami neposkytuje benefit prodloužení celkového přežití ani času do progresu onemocnění. Tento rozsáhlý výkon s sebou však přináší výrazně vyšší výskyt perioperačních a pooperačních komplikací a významně prodlužuje dobu operace (26).

Intervalová operace či IDS (interval debulking surgery) je časná druhá operace po 3-4 seriích neoadjuvantní chemoterapie (NACT) s dobrou odpovědí či alespoň se stabilním nálezem onemocnění, která následuje po diagnostické laparoskopii či probatorní laparotomii, po ultrazvukem naváděné biopsii či punkci ascitu s průkazem maligních buněk u pacientek primárně neoperovaných (51). Byla provedena celá řada studií srovnávající výsledky pacientek, které podstoupily buď primární cytoredukční nebo intervalovou operaci. U některých studií bylo častěji dosaženo nulového pooperačního rezidua u pacientek po primární operaci (39), v jiných studiích zase naopak po intervalové operaci (20), výsledky studií jsou v tomto parametru dosti nehomogenní. Avšak obecně lze z výsledků těchto studií zjistit, že nebylo



dosaženo statisticky významného rozdílu v celkovém přežívání pacientek v závislosti na typu operace (20,58). Primární cytoredukční výkon je oproti intervalové operaci spojen s častějšími pooperačními komplikacemi, delším operačním časem či větší krevní ztrátou (20,39,58).

Operační léčba je důležitou modalitou i terapie recidivujícího ovariálního karcinomu, tzv. sekundární cytoredukční výkon, či “salvage surgery“ lze provést u vybrané skupiny pacientek s recidivou onemocnění nejméně 6–12 měsíců od ukončení primární chemoterapie, ideálně s izolovanou rekurencí onemocnění či nálezem umožňujícím dosažení nulového pooperačního residua. V některých studiích je udáváno přežívání pacientek po sekundárním cytoredukčním výkonu pro recidivu onemocnění ve vztahu k velikosti pooperačního nádorového residua: R0 – 45.2 měsíců, R1 cm – 19.7 měsíců (27). Nulové pooperační reziduum se ukazuje jako důležitý parametr i v pracích, které se zabývaly tzv. terciálním cytoredukčním výkonem, tedy operací pacientek s druhou recidivou ovariálního karcinomu. Pooperační přežití ve skupině pacientek s R0 dosáhlo 49 měsíců oproti 12 měsícům v kohortě pacientek, u kterých nulové pooperační reziduum nebylo dosaženo (22,53).

### 7.9.2 Chemoterapie

Chemoterapie je léčebnou metodou, kterou podstupuje většina pacientek s ovariálním tumorem, a to buď jako adjuvantní léčbu (po předchozí radikální operační léčbě), nebo neoadjuvantní (operační léčbu předcházející). Cytostatickou terapii nepodstupují pouze pacientky s dobře diferencovaným tumorem (grade 1, G1) stádia T1a (event. T1b) s absencí rizikových faktorů s adekvátním operačním stagingem, u kterých se udává riziko relapsu méně než 10%. Dále chemoterapii nepodáváme pacientkám v terminálním stadiu nebo ženám odmítajícím chemoterapii.

Po chirurgické léčbě s pooperačním reziduem R0-1 považujeme adjuvantní chemoterapii jako kurativní, její podmínkou je dobrý performance status a možnost dodržení kurativní dávky.

Cytostatická léčba karcinomu vaječníku ve své 60leté historii prochází evolucí. V 60. letech byla využívána monoterapie melfalanem nebo cyklofosfamidem s nízkou léčebnou odpovědí okolo 35 %. V následujících letech byly do léčby karcinomu vaječníku přidány platinové deriváty a později i antracykliny (např. doxorubicin) s léčebnou odpovědí kolem 70 %. V současné době je standardem první linie chemoterapie v léčbě karcinomu ovaria kombinace

platinového s taxanovým derivátem a to jak v léčbě adjuvantní, tak i neoadjuvantní u primárně inoperabilního karcinomu vaječníku (6,48,49).

Od 90. let minulého století do současnosti je kombinace paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> v 3hodinové infúzi + karboplatina 5 AUC, event. paklitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> ve 24hodinové infúzi + cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> základním chemoterapeutickým režimem, který dosahuje léčebné odpovědi téměř 85 % a 5leté přežití se u pokročilých stadií v předešlých 25 let zlepšilo o 10 % na aktuálních 25–30 % (5).

Pro pozdní stadia epitelálních zhoubných tumorů vaječníku je typické šíření po peritoneu v dutině břišní s tvořením implantačních metastáz, z tohoto důvodu se jako alternativní způsob aplikace cytostatik jeví intraperitoneální podání. Během intraperitoneální aplikace je možné podání několikanásobně vyšší dávky chemoterapeutik při předpokladu menšího množství nežádoucích účinků. Avšak průnik cytostatik do tumoru při intraperitoneální aplikaci je omezen jen do hloubky několika málo milimetrů a příhodných odpovědí je dosaženo jen u tumorů s limitovanou peritoneální diseminací. Navzdory nadějným výsledkům studií, převážně v otázce elongace celkového přežívání žen s postoperačním reziduem <5 mm, nelze intraperitoneálně aplikovanou chemoterapii obecně přijmout jako léčbu první volby. Je nevhodná pro pacientky s resekcí střevními výkony a pacientky s rozsáhlejším postoperačním reziduem a je spjata s nežádoucími účinky indukovanými přítomností intraperitoneálního katetru (40,41).

Do dvou let po ukončení 1. linie adjuvantně podávané cytostatické léčby dochází k recidivě onemocnění u 2/3 pacientek, které měly v době diagnózy pokročilý karcinom vaječníku. V závislosti na intervalu recidivy od iniciální léčby lze klasifikovat karcinomy na platinarezistentní, platina parciálně senzitivní a pokud je časový interval mezi ukončením chemoterapie a recidivou delší než 1 rok, pak lze tumory nazvat platinasenzitivní. Plán konsolidační terapie (krátkodobá limitovaná aplikace chemoterapeutik) nebo udržovací terapie (aplikace cytostatik do progresu onemocnění) má své opodstatnění, protože většina pacientek v různém časovém odstupu zrecidivuje, avšak navzdory předpokladu, práce zabývající se udržovacím či konsolidačním podáváním chemoterapii nepřinesly jednoznačné zlepšení terapeutických výsledků (15).

### 7.9.3 cílená molekulárně biologická terapie (targeted therapy)

Vzestup cílené molekulárně biologické terapie zhoubných tumorů vděčí rozvoji znalostí v genetice a patologii buňky. Podmínkou zavedení cílené biologické léčby bylo detailní prozkoumání signálních přenosových tras uvnitř buňky, označení cílových objektů a určení všech variant terapeutické intervence. Principem biologické léčby je cílené vyhledávání a zneškodnění nádorových buněk při minimálním vlivu na zdravé buňky. Primárními pilíři cílené molekulární terapie jsou monoklonální protilátky a blokátory tyrozinkinázových receptorů.

Monoklonální protilátky jsou monospecifické (afinita k jednotnému antigenu) a všechny jsou shodné (produkt identické buňky imunity – lymfocytu). Protilátky se navazují na antigeny specificky exprimované na povrchu nádorových buněk a potencují imunologickou reakci pouze proti nádorovým buňkám. Maligní tumory exprimují celou řadu různých růstových faktorů, které jsou pro monoklonální protilátky antigenem, po navázání protilátky na konkrétní antigen dochází k transferu informace do intracelulárního prostoru a dále až do buněčného jádra s následnou expresí konkrétních genů odpovědných za růst a dělení buněk.

Bevacizumab (Avastin) je monoklonální protilátkou, která se váže na protein VEGF (vaskulární endotelový růstový faktor), čímž inhibuje jeho vazbu na receptor buněk endotelií. Tento proces má za následek stabilizaci nádorového cévního řečiště a regresi nádorových cév, dále snižuje neoangiogenezi a tím inhibuje růst nádoru. Současně stabilizace krevního řečiště podporuje lepší průnik cytostatik a dalších medikamentů k nádoru. Progrese nemoci a špatná prognóza je spjata s vyšší mírou VEGF.

Na podkladě výsledků dvou největších prospektivně provedených studií GOG 0218 a ICON7 je bevacizumab registrován v 1. linii léčby pacientek s pokročilým zhoubným tumorem adnex či primárním peritoneálním nádorem (stadium FIGO IV nebo stadium FIGO III s inoperabilním nádorem či po suboptimální cytoredukci s pooperačním reziduem > 10 mm) v dávce 7,5 mg/kg každé 3 týdny kombinovaný s paklitaxelem a karboplatinou až po 6 léčebných cyklů a následné udržovací (maintenance) léčbě bevacizumabem.

Poslední analýza výsledků práce ICON7 vedla k závěru, že u skupiny pacientek s vysokým rizikem (FIGO III-IV) došlo ke statisticky významnému prodloužení PFS i OS (47).

Léčba bevacizumabem by měla být zahájena nejdříve 4 týdny po operaci a terapie se ukončuje při progresi onemocnění či intoleranci terapie, avšak nejpozději po 18 cyklech (12 měsíců)

podle toho, co nastane dříve. Nejen výše uvedené, avšak i výsledky pozdějších studií určily škálu nežádoucích účinků léčby. Mezi nejčastější nežádoucí účinky terapie bevacizumabem patří tromboembolismus, proteinurie a hypertenze. Mezi závažné, ale zřídka se vyskytující komplikace řadíme perforace gastrointestinálního traktu, gastrointestinální-genitální fistuly či ranné komplikace (např. anastomotická komplikace). Studie GOG 0213 diagnostikovala hypertenzi u 12% a proteinurii u 8% pacientek (14).

Nově lze bevacizumab využít i při terapii recidivujícího platina rezistentního karcinomu vaječníku v kombinaci s monoterapií paclitaxelem, doxorubicinem či topotekanem u pacientek dosud neléčených bevacizumabem (50). Mezi další schválené indikace onkologické léčby bevacizumabem náleží metastatický kolorektální karcinom, karcinom prsu a ledvin nebo nemalobuněčný karcinom plic.

V posledních letech jednou z hlavních sfér výzkumu terapie karcinomu vaječníku jsou PARP inhibitory a možnosti reparace DNA (deoxyribonukleová kyselina). K uchování genomové integrity je buňka vybavena celým souborem mechanismů k reparaci defektní DNA. Jedním z těchto mechanismů je homologní rekombinace, a právě její defekt hraje důležitou úlohu v etiologii a progresi adnexálních tumorů. Blokátory PARP (poly/ADP – ribóza/polymeráza) inhibují buněčné enzymatické systémy, jejichž úkolem je reparace defektní deoxyribonukleové kyseliny. Nereparované jednovláknové defekty mohou vést k poruchám replikačních vidlic a následným vznikům dvouvláknových defektů, oprava dvouvláknových zlomů je realizována homologní rekombinací, která je zajišťována BRCA1/2 geny. Somatická nebo zárodečná mutace BRCA genů vyřadí homologní rekombinaci, což vede ke karcinogenezi. Na podkladě dědičné zárodečné mutace (BRCA1/2) vzniká 13-18 % karcinomů vaječníku, celoživotní riziko zhoubného nádoru vaječníku je u BRCA1 mutace 40-60%, u genů BRCA2 je toto riziko 10-30%. Smyslem protinádorového vlivu je tzv. koncept syntetické letality neboli kombinace defektu homologní rekombinace vlivem mutace BRCA1/2 a reparace jednovláknových zlomů deoxyribonukleové kyseliny PARP inhibitory.

Zástupcem perorálních inhibitorů PARP1/2 je olaparib, který byl testován v rámci rozsáhlých klinických studií. Na podkladě výsledků registrační studie /Study 19/ byla schválena aplikace olaparibu (Lynparza) v konsolidační terapii recidivujícího platina senzitivního high-grade serozního nádoru ovaria, tuby či primárně peritoneálního nádoru u BRCA pozitivních pacientek. Study 19 byla dvojitě zaslepenou, multicentrickou, randomizovanou, placebem kontrolovanou studií použití olaparibu v udržovací terapii relabujícího karcinomu vaječníku.

Studií prošly nemocné s diagnózou recidivující platinasenzitivní high-grade serózní epiteliální karcinom ovaria, které od posledního cyklu cytostatické léčby zahájily užívání placebo či olaparibu v dávce 400 mg 2xdenně do progresu. Rozbor dat prokázal prodloužení PFS (8,4 vs. 4,8 měsíce) v kohortě pacientek užívajících olaparib, které bylo vyhodnoceno jako statisticky významné, avšak diference v celkovém přežití nebyla signifikantní (29,7 měsíce vs. 29,9 měsíce). Vzhledem k předpokladu vyšší účinnosti olaparibu u pacientek s BRCA1/2 mutací byla uskutečněna subanalýza, která dokázala výrazně delší PFS proti skupině s placebem (11,2 vs. 4,3 měsíce), ale nebyla zjištěna diference v OS (38). Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby olaparibem patří nevolnost, zvracení, anémie a únava.

V roce 2019 se k první indikaci u ovariálního karcinomu přidala na podkladě výsledků studie SOLO 1 i registrace udržovací léčby po 1. linii chemoterapie založené na platině u pacientek s high-grade epitelovým karcinomem ovaria, tuby a primárním peritoneálním nádorem, jež vykazaly úplnou nebo částečnou léčebnou odpověď na terapii platinovým derivátem. Studie SOLO 1 je mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie účinnosti olaparibu jako udržovací terapie u pacientek s nově diagnostikovaným pokročilým high-grade serózním nebo endometrioidním karcinomem vaječníků, vejcovodů či primárním peritoneálním karcinomem s mutací v BRCA1, BRCA2 nebo obou (BRCA1/2), které měly úplnou nebo částečnou klinickou odpověď po chemoterapii na bázi platiny. Po průměrném sledování 41 měsíců bylo riziko progresu nebo úmrtí o 70% nižší u olaparibu než u placebo (43).

Úspěch výše uvedené práce vedl k celé řadě dalších studií s olaparibem a objevují se i studie s dalšími zástupci této skupiny jako jsou veliparib, iniparib či rucaparib.

#### **7.9.4 Hormonální léčba**

Hormonální terapie se využívá ve vyšších liniích léčby recidivujícího maligního ovariálního nádoru po využití všech eventualit chemoterapie a hormonální léčba je považována za léčbu paliativní. Podávají se antiestrogeny (tamoxifen) nebo gestageny, možné je využití inhibitorů aromatázy (letrozol nebo anastrozol) a analoga gonadoliberinů. Úspěšnost terapie není vysoká, studie udávají cca 15 % odpověď a nízký medián trvání odpovědi 3-7 měsíců.

## 7.10 Management pacientek s inoperabilním nádorem vaječníku

### 7.10.1 Cíle disertační práce

Hlavním cílem disertační práce je porovnání diagnostické spolehlivosti, přesnosti a bezpečnosti ultrazvukem navigované biopsie s punkcí ascitu u pacientek s primárně inoperabilním zhoubným nádorem vaječníku.

Dalším cílem bylo zjistit, zda rutinní připojení punkce ascitu k ultrazvukem naváděné biopsii zvýší pravděpodobnost stanovení diagnózy umožňující zahájení neoadjuvantní léčby.

### 7.10.2 Metodika studie

Retrospektivně jsme analyzovali skupinu pacientek s primárně inoperabilním nádorem ovaria, které podstoupily punkci ascitu s následným cytologickým vyšetřením v rámci verifikace tumoru před zahájením neoadjuvantní chemoterapie. Výsledky jsme porovnali se skupinou pacientek, které v rámci stanovení diagnózy absolvovaly ultrazvukem naváděnou biopsii s následným histopatologickým vyšetřením. Porovnávali jsme výtěžnost, tj. možnost verifikovat biologickou povahu tumoru, origo a histologický subtyp tumoru; přesnost, tj. shodu mezi výsledkem diagnostické metody a konečnou pooperační histologií; a bezpečnost, tj. zaznamenané komplikace výkonu. K potvrzení výsledků této porovnávací studie jsme prospektivně zhodnotili skupinu pacientek, u kterých jsme provedli obě metody zároveň.

#### 7.10.2.1 Punkce ascitu

Retrospektivně jsme zhodnotili skupinu pacientek s primárně inoperabilním ovariálním zhoubným nádorem vaječníku, u kterých byla provedena punkce ascitu s následným cytologickým vyšetřením v rámci stanovení origa tumoru. Všechny výkony byly provedeny před rokem 2013 transabdominálně pod ultrazvukovou kontrolou. Výkon jsme prováděli v lokální anestezii po předchozím expertním ultrasonografickém vyšetření. Při punkci byla použita katetrizační souprava pro diagnostickou peritoneální laváž Peritofix (B. Braun Medical, Hessen, Germany). K cytologickému vyšetření bylo odesláno vždy 40 ml ascitu v 10 ml cytofixativu (alkohol s metanolem, polyetylglykol, propanol).

### 7.10.2.2 Ultrazvukem navigovaná biopsie

Pacientky indikované k tru-cut biopsii měly pokročilé abdominální a pánevní nádory a vzhledem k nálezům na expertním USG by neměly prospěch z primární onkogynekologické operace.

Při tru-cut biopsii byla použita dvojitá samořezná jehla, jejíž vnitřní část má na konci zářez, ve kterém po seříznutí vnějším pouzdem zůstává odebraná tkáň. Po natažení bioptické jehly a stisknutí spouště probíhá vše zcela automaticky (Bard, Covington, Georgia, USA). Kompaktní válečky tkáně v délce 10-20 mm a šířky 1-2 mm byly podrobeny histopatologickému vyšetření. Biopsie byla prováděna z transabdominálního či transvaginálního přístupu, který byl zvolen s ohledem na uložení nádorové tkáně. Transrektální přístup, který je také možno zvolit, jsme vzhledem k dobré dosažitelnosti bioptovaných struktur transabdominálně či transvaginálně nevyužili. Při dodržení bezpečnosti odběru s ohledem na okolní anatomické struktury jsme volili k biopsii solidní část tumoru, která nevykazovala jasné dopplerovské a sonomorfologické známky nekrózy (61). Transvaginálně byla biopsie prováděna bez nutnosti lokální anestezie v gynekologické poloze pomocí speciálního zavaděče, který se upevňuje k vaginální sondě. Používáme jehlu 20-30 cm dlouhou s průsvitem 18 G. Transabdominálně byla biopsie provedena v regionální anestezii (1% Mesocain), s užitím kratší jehly (10 cm) s větším průsvitem (14 nebo 16 G). Standardně v rámci jedné biopsie byly provedeny 3 odběry a získaný materiál byl odeslán k histologickému vyšetření. U pacientek se závažnými získanými či vrozenými poruchami srážlivosti jsme vždy vyžadovali komplexní hematologické vyšetření a minimální hodnotu trombocytů  $80 \times 10^9/l$  a maximální hodnotu INR do 1,5. Chronickou antiagregační či antikoagulační medikaci jsme 7 dní před biopsií vysadili a eventuálně pacientku převedli na nízkomolekulární heparin, byla-li k tomu indikace.

Pokud byly indikované oba výkony, tj. punkce ascitu i tru-cut biopsie, vždy byly provedeny ambulantně a současně. Odběr ascitu jsme prováděli v lokální anestezii pod USG kontrolou a tru-cut biopsie vždy transvaginálně z peritoneální karcinomatózy či vlastního tumoru.

### 7.10.3 Výsledky

V první skupině pacientek (punkce ascitu) bylo vyšetřeno 55 pacientek, ve druhé skupině z celkem 123 pacientek, které podstoupily tru-cut biopsii, bylo do studie zařazeno 79 pacientek se suspekci na primárně inoperabilní ovariální tumor a ve třetí skupině (punkce + biopsie) bylo vyšetřeno 48 pacientek.

Spolehlivost byla hodnocena jako verifikace biologické povahy tumoru, origo a typing tumoru, přesnost byla posouzena jako shoda mezi histologií biopsie či cytologií z ascitu a konečnou operační histologií, a bezpečnost jako míra komplikací ve skupině definovaných jako nutnost následné operační revize, podání krevních derivátů či zánětlivá komplikace v 7 dnech od provedení punkce či biopsie.

V první skupině pacientek, kde byla provedena pouze punkce ascitu k diagnostice suspektního primárně inoperabilního ovariálního tumoru, bylo provedeno celkem 55 punkcí. Odpovídající vzorek byl získán u všech pacientek a zaznamenali jsme jednu závažnou krvácivou komplikaci s nutností akutní laparotomie pro hemoperitoneum. V 31 případech (56.4%) byly v cytologickém vyšetření zachyceny maligní buňky. Ovariální původ tumoru byl určen pouze ve 23 případech (41.8%) a histologický subtyp tumoru (vždy serózní) ve 13 případech (23.6%). Definitivní pooperační histologii jsme měli k dispozici u 45 pacientek (81.8%) a shodu v předoperační a definitivní pooperační diagnóze ve všech 3 zkoumaných parametrech jsme prokázali pouze u 10 pacientek (22.2%).

Ve druhé skupině pacientek bylo celkem provedeno 123 biopsií v období od prosince 2013 do listopadu 2018. Všechny ženy podstoupily expertní ultrazvukové vyšetření a byly rozděleny do následujících indikačních skupin: Skupina A (n = 79), s abdominálními a pánevními nádory s parametry primární suboptimální operability); Skupina B (n = 12), suspekce na recidivu u pacientek s anamnézou gynekologického nádoru; Skupina C (n = 18), suspekce na nongenitální nádory; Skupina D (n = 14), ostatní (nespecifické nálezy, odlišení mezi benigním a maligním nádorem) (tabulka 1).



Tabulka 1 Charakteristika indikačních skupin k tru-cut biopsii

Indikace k biopsii	Počet (%)
Primárně inoperabilní pánevní tumory	79 (64.2)
Suspekce na recidivu	12 (9.8)
Nongenitální tumor	18 (14.6)
Ostatní	14 (11.4)
Celkem	123 (100)

Transvaginálně byla biopsie provedena u 91 (74%) a transabdominálně u 32 (26%) pacientek. Biopstický vzorek byl nejčastěji získán z vlastního adnexálního tumoru 71 (57.7%), z parietální karcinomatózy 37 (30.1%) či z infiltrovaného omenta 15 (12.2 %). Parametry biopsie (místo a přístup) a adekvátnost odběru jsou shrnuty v tabulce 2.

Tabulka 2 Parametry biopsie (umístění a přístup) a adekvátnost odběru

Parametr	Počet (n)	adekvátnost odběru (%)
Místo biopsie		
Tumor	71 (57.7%)	69 (97.1)
Karcinomatóza	37(30.1%)	35 (94.6)
Omentum	15 (12.2%)	14 (93.3)
Přístup		
Transvaginálně	91 (74.0%)	88 (96.7)
Transabdominální	32 (26.0%)	30 (93.7)

Do studie jsme zařadili a retrospektivně zhodnotili 79 pacientek (indikační skupina A) s podezřením na primárně inoperabilní ovariální tumor, u kterých byla provedena tru-cut biopsie jako primární diagnostická metoda. Všechny výkony byly provedené ambulantně, bez nutnosti předoperačního vyšetření, hospitalizace či rekonvalescence. Odpovídající vzorek byl získán u všech pacientek a nezaznamenali jsme žádnou závažnou komplikaci. Výkon nikdy nevedl k oddálení zahájení neoadjuvantní terapie. Na základě ultrazvukem navigované biopsie byla malignita potvrzena u 76 pacientek (96.2%), u 3 pacientek byl materiál získaný primární biopsií vyhodnocen jako nedostatečný pro identifikaci nádorového původu. Dvě z těchto pacientek podstoupily laparoskopii pro stanovení histologické diagnózy a 1 pacientka se

špatným zdravotním stavem na podkladě generalizace onemocnění zemřela před ukončením vyšetřování. V 71 případech (89.9%) byl vzorek získaný biopsií dostatečný k určení ovariálního origa tumoru a histologický subtyp tumoru byl určen v 66 případech (83.5%) (tabulka 3).

Tabulka 3 Parametry biopsie (umístění a přístup), histologie a adekvátnost odběru

Parametr odběru	Počet (%)	Adekvátnost odběru (%)
Místo biopsie		
Tumor	34 (43.0%)	33 (97.1%)
Karcinomatóza	31 (39.2%)	30 (96.8%)
Omentum	14 (17.8%)	13 (92.9)
Přístup		
Transvaginální	65 (82.3%)	63 (96.9%)
Transabdominální	14 (17.7%)	13 (92.9%)
Histologie z biopsie		
HGSC	69 (87.3%)	67 (97.1%)
Endometroidní	10 (12.7%)	9 (90.0%)

Z celkového počtu 79 pacientek podstoupilo intervalový výkon 51 (64.6%). Z 28 pacientek, které odložený operační výkon nepodstoupily, 7 zemřelo, u 13 z nich došlo k progresi onemocnění během neoadjuvantní terapie a u 8 pacientek operaci neumožnil jejich celkový zdravotní stav. Definitivní pooperační histologii jsme měli k dispozici u 51 pacientek a dosáhli jsme přesnosti, tj. shody mezi výsledkem diagnostické metody a konečnou pooperační histologií, 90.2% (46 pacientek).

Nezaznamenali jsme žádnou závažnou komplikaci, některé pacientky udávaly mírnou bolest v místě vpichu či slabé zakrvácení po výkonu.

V poslední skupině pacientek, u které jsme provedli prospektivní srovnávací studii, podstoupilo současně punkci ascitu a ultrazvukem navigovanou biopsii celkem 48 pacientek. U všech pacientek jsme získali jak vzorek ascitu pro cytologické vyšetření, tak adekvátní biopsický vzorek pro histologické vyšetření.

## Spolehlivost

Významné rozdíly ve prospěch ultrazvukem naváděné biopsie jsme zaznamenali ve všech zkoumaných parametrech (potvrzení malignity 72.9% vs. 95.8%, zjištění origa tumoru 52.1% vs. 89.6% a histologický subtyp tumoru 43.8% vs. 85.4%) viz tabulka 4.

Tabulka 4 Porovnání spolehlivosti biopsie vs. cytologie

	Biopsie Spolehlivost (%)	Cytologie Spolehlivost (%)
Malignita +/-	46/48 (95.8%)	35/48 (72.9%)
Origo tumoru	43/48 (89.6%)	25/48 (52.1%)
Typing tumoru	41/48 (85.4%)	21/48 (43.8%)

## Přesnost

Z celkem 48 pacientek podstoupilo intervalový výkon 43 (89.5%). U všech 5 pacientek, které IDS nepodstoupily, došlo k progresi onemocnění během neoadjuvantní terapie a operační léčba nebyla indikována. Definitivní histologie nebyla v souladu s výsledkem biopsie pouze ve dvou případech z těchto 43 pacientek (4.6%). V obou případech histologie z biopsie ukázala HGSC (high-grade serous carcinoma), zatímco pooperační histologie špatně diferencovaný endometroidní karcinom ovaria. Cytologické stanovení diagnózy získané punkcí ovšem vykazovalo neshodu s definitivní diagnózou u 27 pacientek (56.3%). Přesnost tedy byla u biopsie 95.4% oproti 43.7% u punkce.

Porovnáním výsledků druhé skupiny pacientek (pouze biopsie) a třetí skupiny pacientek (biopsie + punkce) jsme zkoumali, zda rutinní připojení punkce ascitu k ultrazvukem naváděné biopsii zvýší pravděpodobnost určení diagnózy umožňující zahájení neoadjuvantní léčby (tabulka 5). Na základě analýzy získaných dat našich studií jsme zjistili, že rutinní připojení punkce ascitu k ultrazvukem naváděné biopsii nezvyšuje pravděpodobnost stanovení diagnózy umožňující zahájení neoadjuvantní léčby.

Tabulka 5 Porovnání spolehlivosti biopsie vs. biopsie + punkce ascitu

	Biopsie Spolehlivost (%)	Biopsie + punkce Spolehlivost (%)
Malignita +/-	76/79 (96,2%)	47/48 (97.9%)
Origo tumoru	71/79 (89,6%)	43/48 (89.6%)
Typing tumoru	66/79 (83,5%)	41/48 (85.4%)

### Bezpečnost

Po provedených výkonech nedošlo k žádné závažné komplikaci, a to ani v souvislosti s punkcí ascitu, tak ani s ultrazvukem navigovanou biopsií.

#### 7.10.4 Diskuse

Tato disertační práce popisuje více než šestileté zkušenosti s prováděním ultrazvukem navigovaných biopsií (tru-cut). Cílem studie bylo hodnocení spolehlivosti, přesnosti a bezpečnosti metody ultrazvukem naváděné biopsie, její srovnání s punkcí ascitu s následným cytologickým vyšetřením.

Vysoká spolehlivost, přesnost i bezpečnost této minimálně invazivní metody byla potvrzena jak retrospektivně, tak v prospektivní srovnávací studii, kde jsme porovnávali výše uvedené parametry u dvou minimálně invazivních metod, a to histologické vyšetření z tru-cut biopsie a cytologické vyšetření z punkce ascitu. Zjistili jsme významné rozdíly ve prospěch ultrazvukem naváděné biopsie ve spolehlivosti a přesnosti, výskyt závažných komplikací je u obou metod minimální. Vycházeli jsme ze zkušeností kolegů a již publikovaných prací týkajících se tru-cut biopsie, ve kterých byly publikovány ojedinělé případy závažných, převážně krvácivých komplikací (31), proto jsme u závažných vrozených či získaných poruchy srážlivosti vždy vyžadovali komplexní hematologické vyšetření a minimální hodnotu trombocytů  $80 \times 10^9/l$  a maximální hodnotu INR do 1,5.

Z výsledků naší prospektivní studie nelze rutinní připojení punkce ascitu k ultrazvukem navigované biopsii doporučit. Pouze v jednom případě byly maligní buňky prokázány cytologicky při negativním výsledku histologie. Ani v jednom ze zkoumaných parametrů se neprokázala přidaná hodnota provedené punkce. Punkce ascitu by proto měla být prováděna buď z indikace subjektivních potíží pacientky (dechové obtíže, známky maligního ascitu), nebo jako metoda 2. volby při nevhodném uložení nádoru (v blízkosti velkých cév či parenchymatózních orgánů, v konvolutu kliček tenkého střeva).

Zikan et al ve své studii zaměřené na bezpečnost, spolehlivost a přesnost tru-cut biopsie zjistil spolehlivost metody 91.3%, přesnost 98.3% a bezpečnost 99%. Transvaginálně byla v této studii provedena biopsie u 67.2% pacientek a nejčastěji byla provedena biopsie z tumoru (64.1%) a karcinomatozy (21%) (61). Námi publikované výsledky jsou ve shodě s těmito závěry.

Epstein et al publikovala výsledky své studie a zaznamenala 88% spolehlivost tru-cut biopsie, většina biopsií byla provedena transvaginálně (92%) (18).

Ve skupině pacientek, které v rámci diagnostiky suspektního primárně inoperabilního ovariálního tumoru podstoupily pouze punkci ascitu, více než polovina pacientek musela podstoupit ke stanovení diagnózy a možnosti zahájení neoadjuvantní léčby diagnostickou laparoskopii či probatorní laparotomií, protože tou dobou se na našem pracovišti neprováděly ultrazvukem navigované výkony. Oba tyto výkony musejí být prováděny za hospitalizace v celkové narkóze, vyžadováno je předoperační vyšetřením včetně komplexního laboratorního vyšetření a rentgenového vyšetření. Obzvláště po laparotomiích je nutná poměrně dlouhá hospitalizace a rekonvalescence. Ani vlastní výkon, laparoskopický či laparotomický, není bez rizik, a to jak perioperačních nebo anesteziologických. Opakovaně se v pooperačním období řeší ranné či interní komplikace. Výše uvedené okolnosti často vedou k oddálení zahájení neoadjuvantní léčby.

Ve srovnání s aspirační biopsií tenkou jehlou (FNAB), která je v současné době nejčastěji užívanou minimálně invazivní bioptickou metodou, je při tru-cut biopsii používaná silnější jehla 16-18 G (vs 22 G), odpadají tak hlavní omezení FNAB, kterými jsou malá velikost vzorku a často narušená tkáňová struktura, což vede k vysoké míře nedostatečných vzorků pro histologické posouzení. Navíc omezená kvalita vzorku nemusí umožňovat imunohistochemické barvení, které hraje rozhodující roli v diferenciální diagnostice rakoviny tlustého střeva a vaječníků. Největší studie porovnávající FNAB a tru-cut biopsii zjistila výraznější vyšší schopnost získání odpovídajícího histologického vzorku u biopsie silnou jehlou 93-100% vs. 72-92% u FNAB. Rovněž stanovení specifické diagnózy bylo vyšší u tru-cut biopsie 82-100% vs. 54-67% u FNAB (4,11).

Alternativou transvaginálně a především transabdominálně prováděné ultrazvukem naváděné biopsie je biopsie pod CT kontrolou. Jedná se o spolehlivou a bezpečnou metodu, která má však určitá omezení, především v případě punkce hluboko uložených pánevních hmot (pelvic masses) v důsledku omezené transabdominální dostupnosti (52). Griffin et al publikoval výsledky studie zaměřené na spolehlivost a bezpečnost ultrazvukem či CT naváděné biopsie. 35 biopsií bylo provedeno pod ultrazvukovou, 25 pod CT kontrolou a celková spolehlivost byla 87% (25).

Hlavní výhody biopsie pod USG kontrolou spočívají především v její dostupnosti, vysoké flexibilitě při volbě přístupu (transabdominální, transvaginální, transrektální) a možnosti využití barevného Dopplerovského zobrazení, které usnadňuje výběr vitální části nádoru pro

biopsii. Další výhodou je absence ionizujícího záření, předoperačního lačnění či podání kontrastní látky s možností alergické reakce (32).

Chronicky užívanou antikoagulační a antiagregační terapii je příhodné zhruba týden před plánovaným výkonem vysadit nebo nemocné změnit léčbu na nízkomolekulární heparin. Uložení tumoru v okolí větších cév, na střevních kličkách či parenchymatózních orgánech je omezením biopsie, ale ne absolutní kontraindikací. Nejčastěji udávané subjektivní stesky po provedeném bioptickém výkonu jsou slabé krátkodobé vaginální krvácení a přechodná lehká bolest lokalizovaná do oblasti biopsie. Komplikace biopsie jsou vzácné, práce udávají četnost okolo 1%, v literatuře jsou zmiňovány zánětlivé a krvácivé komplikace (59).

Mezi silné stránky naší studie patří širší škála srovnávaných parametrů (benigní vs. maligní, origo a typing tumoru) než v již proběhlých studiích zabývajících se ultrazvukem naváděných biopsií. Všechny výkony byly provedeny jedním lékařem, a proto není studie zatížena eventuální rozdílnou zkušeností či úspěšností operatérů. Stejně jako v ostatních studiích byly výkony prováděny ambulantně bez nutnosti hospitalizace či celkové anestezie. Do studie byly zařazeny konsektivně všechny pacientky, u kterých bylo po ultrazvukovém vyšetření vysloveno podezření na primárně inoperabilní generalizovaný maligní proces postihující dutinu břišní. Tímto je studie obrazem každodenní praxe, kdy nedochází k cílené selekci optimálních pacientek.

Na druhou stranu mezi slabé stránky naší studie patří menší počet zařazených pacientek než v některých ostatních studiích a eventuální využití transrektálního přístupu v určitých lokalizacích, který by mohl zvýšit indikační spektrum a snížit počet pacientek, u kterých jsme k diagnostice využili jiných nežli minimálně invazivních metod, tedy laparoskopie či laparotomie.

### 7.10.5 Závěr

U významné části pacientek s pokročilými břišními a pánevními nádory je v době diagnózy ultrazvukem popisována některá ze známek inoperability. Léčbu této kohorty nemocných zahajujeme neoadjuvatní chemoterapií a v případě adekvátní odpovědi následuje indikace k intervalovému chirurgickému výkonu. Předpokladem této eventuality terapie je histopatologická či cytologická verifikace tumoru. Ultrazvukem navigovaná biopsie se v současné době jeví jako nejlepší varianta minimálně invazivní metody, která umožňuje získání validního vzorku tkáně k histologickému vyšetření včetně imunohistochemického vyšetření. Lze ji využít také k verifikaci recidivujícího onemocnění, k diagnostice nongynekologických maligních nádorů infiltrující pánevní orgány nebo k odlišení zhoubného a nezhooubného nádoru. Tato metoda se provádí převážně ambulantně bez nutnosti celkové anestezie. Současně jde o postup minimálně bolestivý s dobrou snášenlivostí ze stran pacientek, který nemocné minimálně zatěžuje, poskytuje brzký výsledek a nevede k odložení následné onkologické terapie. S ohledem na vysokou spolehlivost lze ultrazvukem naváděnou biopsií nahradit punkci ascitu s následným cytologickým vyšetřením či významně invazivnější způsoby získání odpovídajícího histopatologického vzorku, např. diagnostickou laparoskopii nebo probatorní laparotomií.



## 8 Seznam použité literatury

1. C56 - ZN vaječníku. 2019; Available from: <http://www.svod.cz/report.php?diag=C56>.
2. ALCÁZAR, Juan Luis; JURADO, Matías. Three-dimensional ultrasound for assessing women with gynecological cancer: a systematic review. *Gynecologic oncology*, 2011, 120.3: 340-346.
3. BAST JR, Robert C., et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *New England journal of medicine*, 1983, 309.15: 883-887.
4. BDOUR, Mohammed, et al. Comparison between fine needle aspiration cytology and tru-cut biopsy in the diagnosis of breast cancer. *Journal of Surgery Pakistan (International)*, 2008, 13.1: 20.
5. BOLIS, Giorgio, et al. Paclitaxel 175 or 225 mg per meters squared with carboplatin in advanced ovarian cancer: a randomized trial.
6. BOOKMAN, M. A.; GREER, B. E.; OZOLS, R. F. Optimal therapy of advanced ovarian cancer: carboplatin and paclitaxel vs. cisplatin and paclitaxel (GOG 158) and an update on GOG0 182-ICON5. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 2003, 13.6: 735-740.
7. BRAY, Freddie, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2018, 68.6: 394-424.
8. CAMPBELL, Ian G., et al. Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer. *Cancer research*, 2004, 64.21: 7678-7681.
9. CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK, et al. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*, 2011, 474.7353: 609.
10. ESPINOSA, Inigo, et al. Gene expression analysis identifies two groups of ovarian high-grade serous carcinomas with different prognosis. *Modern Pathology*, 2011, 24.6: 846-854.

11. CHOJNIK, Rubens, et al. Computed tomography guided needle biopsy: experience from 1,300 procedures. *Sao Paulo Medical Journal*, 2006, 124.1: 10-14.
12. CIBULA, David; PETRUŽELKA, L. a kol. *Onkogynekologie*, 1. vyd. 2009.
13. COBB, Lauren Patterson, et al. Adenocarcinoma of Mullerian origin: review of pathogenesis, molecular biology, and emerging treatment paradigms. *Gynecologic oncology research and practice*, 2015, 2.1: 1.
14. COLEMAN, Robert L., et al. Bevacizumab and paclitaxel–carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2017, 18.6: 779-791.
15. CONTE, P. F., et al. Final results of After-6 protocol 1: A phase III trial of observation versus 6 courses of paclitaxel (Pac) in advanced ovarian cancer patients in complete response (CR) after platinum-paclitaxel chemotherapy (CT). *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25.18\_suppl: 5505-5505.
16. DU BOIS, Andreas, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*, 2009, 115.6: 1234-1244.
17. DUFFY, M. J., et al. CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 2005, 15.5: 679-691.
18. EPSTEIN, Elisabeth, et al. Subjective ultrasound assessment, the ADNEX model and ultrasound-guided tru-cut biopsy to differentiate disseminated primary ovarian cancer from metastatic non-ovarian cancer. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2016, 47.1: 110-116.
19. ESPINOSA, Inigo, et al. Gene expression analysis identifies two groups of ovarian high-grade serous carcinomas with different prognosis. *Modern Pathology*, 2011, 24.6: 846-854.

20. FAGOTTI, Anna, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *European journal of cancer*, 2016, 59: 22-33.
21. FISCHEROVÁ, Daniela, et al. Předoperační diagnostika ovariálních nádorů. *Onkologie*, 2012, 6.2: 59-64.
22. FOTOPOULOU, Christina, et al. Value of tertiary cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer: an international multicenter evaluation. *Annals of surgical oncology*, 2013, 20.4: 1348-1354.
23. FRITSCHÉ, Herbert A.; BAST, Robert C. CA 125 in ovarian cancer: advances and controversy. 1998.
24. GERSHENSON, David M., et al. Impact of age and primary disease site on outcome in women with low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum: results of a large single-institution registry of a rare tumor. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33.24: 2675.
25. GUO, Ziwen, et al. Radiologically guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy of pelvic and retroperitoneal masses: a retrospective study of 68 cases. *Diagnostic cytopathology*, 2001, 25.1: 43-49.
26. HARTER, Philipp, et al. LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms—A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. 2017.
27. HARTER, Philipp, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Annals of surgical oncology*, 2006, 13.12: 1702-1710.
28. HELLSTRÖM, Ingegerd, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer research*, 2003, 63.13: 3695-3700.
29. HOWITT, Brooke E., et al. Evidence for a dualistic model of high-grade serous carcinoma: BRCA mutation status, histology, and tubal intraepithelial carcinoma. *The American journal of surgical pathology*, 2015, 39.3: 287-293.

30. JACOBS, I., et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1990, 97.10: 922-929.
31. KAR, Asaranti, et al. Trucut biopsy vs FNAC of pelvic tumors—who wins the match?. *Journal of cytology*, 2018, 35.3: 179.
32. KIM, Jin Woong; SHIN, Sang Soo. Ultrasound-guided percutaneous core needle biopsy of abdominal viscera: tips to ensure safe and effective biopsy. *Korean journal of radiology*, 2017, 18.2: 309-322.
33. KIRCHHOFF, Christiane, et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biology of reproduction*, 1991, 45.2: 350-357.
34. KUO, Kuan-Ting, et al. Frequent activating mutations of PIK3CA in ovarian clear cell carcinoma. *The American journal of pathology*, 2009, 174.5: 1597-1601.
35. KURMAN, Robert J.; SHIH, Ie-Ming. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: revisited, revised, and expanded. *The American journal of pathology*, 2016, 186.4: 733-747.
36. KURMAN, Robert J., et al. Papillary Tubal Hyperplasia. The Putative Precursor of Ovarian Atypical Proliferative (Borderline) Serous Tumors, Noninvasive Implants and Endosalpingiosis. *The American journal of surgical pathology*, 2011, 35.11: 1605.
37. KURTZ, Alfred B., et al. Diagnosis and staging of ovarian cancer: comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologic analysis—report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology*, 1999, 212.1: 19-27.
38. LEDERMANN, J.; HARTEK, P.; GOURLEY, C. Correction to Lancet Oncol 2014; 15: 856. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 2015, 16.4: e158.

39. MARKAUSKAS, Algirdas, et al. Primary surgery or interval debulking for advanced epithelial ovarian cancer: does it matter?. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 2014, 24.8: 1420-1428
40. MARKMAN, Maurie, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of clinical oncology*, 2001, 19.4: 1001-1007.
41. MCGUIRE, William P., et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 1996, 334.1: 1-6.
42. MITTAL, Neha, et al. Secretory cell outgrowths, p53 signatures, and serous tubal intraepithelial carcinoma in the fallopian tubes of patients with sporadic pelvic serous carcinoma. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 2016, 59.4: 481.
43. MOORE, Kathleen, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 2018, 379.26: 2495-2505.
44. MOORE, Richard G., et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecologic oncology*, 2008, 108.2: 402-408.
45. MOSS, Esther Louise, et al. Should all cases of high-grade serous ovarian, tubal, and primary peritoneal carcinomas be reclassified as tubo-ovarian serous carcinoma?. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 2015, 25.7: 1201-1207.
46. NISKAKOSKI, Anni, et al. Molecular changes preceding endometrial and ovarian cancer: a study of consecutive endometrial specimens from Lynch syndrome surveillance. *Modern Pathology*, 2018, 31.8: 1291-1301.
47. OZA, Amit M., et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*, 2015, 16.8: 928-936.

48. OZOLS, Robert F., et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology*, 2003, 21.17: 3194-3200.
49. PICCART, Martine J., et al. Randomized intergroup trial of cisplatin–paclitaxel versus cisplatin–cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *Journal of the National Cancer Institute*, 2000, 92.9: 699-708.
50. PUJADE-LAURINE, Eric, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 2014, 69.7: 402-404.
51. QUERLEU, Denis, et al. European Society of Gynaecologic Oncology quality indicators for advanced ovarian cancer surgery. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 2016, 26.7: 1354-1363.
52. SCHIAVON, Luiz Henrique de Oliveira, et al. Computed tomography-guided percutaneous biopsy of abdominal lesions: indications, techniques, results, and complications. *Radiologia brasileira*, 2018, 51.3: 141-146.
53. SEHOULI, Jalid, et al. Role of secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer relapse: who will benefit? A systematic analysis of 240 consecutive patients. *Journal of surgical oncology*, 2010, 102.6: 656-662.
54. TEMPANY, Clare MC, et al. Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities—report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. *Radiology*, 2000, 215.3: 761-767.
55. TIMMERMAN, Dirk, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *bmj*, 2010, 341: c6839.
56. TIMMERMAN, Dirk, et al. Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: a temporal and external validation study by the IOTA group. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2010, 36.2: 226-234.

57. TONE, Alicia A., et al. The role of the fallopian tube in ovarian cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2012, 10.5: 296-306.
58. TROPÉ, Claes G., et al. Neoadjuvant chemotherapy, interval debulking surgery or primary surgery in ovarian carcinoma FIGO stage IV?. *European Journal of Cancer*, 2012, 48.14: 2146-2154.
59. VUENTO, Maarit H., et al. Significance of a single CA 125 assay combined with ultrasound in the early detection of ovarian and endometrial cancer. *Gynecologic oncology*, 1997, 64.1: 141-146.
60. ZEPPERINICK, Felix; MEINHOLD-HEERLEIN, Ivo; SHIH, Ie-Ming. Precursors of ovarian cancer in the fallopian tube: Serous tubal intraepithelial carcinoma—an update. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2015, 41.1: 6-11.
61. ZIKAN, M., et al. Ultrasound-guided tru-cut biopsy of abdominal and pelvic tumors in gynecology. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 2010, 36.6: 767-772.

## 9 Publikační a přednášková činnost autora

### 9.1 Publikace s IF

Presl, J., Novotny, Z., Topolcan, O., **Vlasak, P.**, Kucera, R., Fuchsova, R., ... & Svobodova, S. (2014). CA125 and HE4 levels in a Czech female population diagnosed with endometrial cancer in preoperative management. *Anticancer research*, 34(1), 327-331.

Bartakova, A., Ondic, O., Presl, J., **Vlasak, P.**, & Bouda, J. (2016). Oligodendroglioma originating in mature cystic teratoma. *Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 36(2), 269.

Presl, J., Ovesna, P., Novotny, Z., **Vlasak, P.**, Bouda, J., Kostun, J., ... & Weinberger, V. (2017). Importance of preoperative knowledge of the biomarker HE4 in early-stage endometrial cancer regarding surgical management. *Anticancer research*, 37(5), 2697-2702.

Bartakova, A., Michalova, K., Presl, J., **Vlasak, P.**, Kostun, J., & Bouda, J. (2018). CD44 as a cancer stem cell marker and its prognostic value in patients with ovarian carcinoma. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 38(1), 110-114.

Kostun, J., Pešta, M., Sláma, J., Slunéčko, R., **Vlasák, P.**, Bouda, J., ... & Houfková, K. (2019). One-step nucleic acid amplification vs ultrastaging in the detection of sentinel lymph node metastasis in endometrial cancer patients. *Journal of surgical oncology*, 119(3), 361-369.

**Vlasak P.**, Bouda J, Kostun J, Berezovskiy D, Zikan M, Weinberger V, Ondic O, Rusavy Z, Kucera R, Topolcan O, Novotny Z, Presl J. Diagnostic Reliability, Accuracy and Safety of Ultrasound-guided Biopsy and Ascites Puncture in Primarily Inoperable Ovarian Tumours. *Anticancer Res.* 2020 Jun;40(6):3527-3534.

### 9.2 Publikace v recenzovaných časopisech a ostatní

**Vlasák P.**, Presl J., Bouda J., Bartáková A., Novotný Z., Topolčan O. Předoperační diagnostika ovariálních nádorů a management pacientek s primárně inoperabilním maligním nádorem vaječníku, Plzeňský lékařský sborník 80, 2014: 67-80



**Vlasák P.**, Kost'un J., Berezovskiy D., Presl J., Bouda J. Role ultrazvukem navigované biopsie v managementu pánevních tumorů. *Actual Gyn.* 2017;9:1-4

**Vlasák, P.**, Bouda, J., Kost'un, J., Berezovskiy, D., & Presl, J. (2018). Nové trendy v systémové léčbě ovariálního karcinomu. *Actual Gyn.* 2018;10:4-9

**Vlasák P.**, Bouda J., Kost'un J., Berezovskiy D., Presl P. PARP inhibitory v terapii ovariálního karcinomu. *Acta Medicinæ Biologická léčba.* 2019.

Presl J., Šefrhansová L., Sedláková I., **Vlasák P.**, Bouda J., Bartáková A., Novotný Z. Možnosti předoperační predikce biologického chování gynekologických pánevních tumorů. *Actual Gyn.* 2014;6:53-59

Kapoun M., Bouda J., Presl J., **Vlasák P.**, Slunečko R. (2014). [Aggressive small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type, surgery and oncological treatment: case report]. *Ceska gynekologie/Ceska lekarska spolecnost J. Ev. Purkyne*, 80(3), 218-221.

Weinberger V., Dvořák M., Haaková L., Hašlík L., Herboltová P., Chaloupková B., **Vlasák P.**, Fischerová D., Zikán M. (2014). Ultrazvukový staging karcinomu děložního hrdla–návrh standardního postupu. *Ceska Gynekol*, 79(6), 447-455.

FrühauF., Dvořák M., Haaková L., Hašlík L., Herboltová P., Chaloupková B., **Vlasák P.**, Fischerová D., Zikán M. (2014). Ultrazvukový staging karcinomu endometria–doporučená metodika vyšetření. *Čes Gynek*, 79(6).

Bartáková A., Presl J., **Vlasák P.**, Novotný Z., Bouda J., Nádorové kmenové buňky – možnost cílené terapie karcinomu ovaria?, *Plzeňský lékařský sborník* 80, 2014: 63-66

Kostun J., Bouda J., **Vlasak P.**, Bartakova A., Berezovskiy D., Weinberger V., et al. Incidence of uterine sarcomas in West Bohemia, at the Department of Gynaecology and Obstetrics, University Hospital in Pilsen, Czech Republic. *Ceska Gynekol.* 2017;82:436-42.

Tihlařík J., **Vlasák P.**, Bouda J., Kost'un J., Presl J. Fertilitu zachovávající léčba u karcinomu endometria. *Acta Medicinæ Gynekologie.* 2017.

Berezovskiy D., **Vlasák P.**, Novotný Z. Apendektomie při indikaci laparoskopie pro chronické pánevní bolesti. *Acta Medicinæ Gynekologie.* 2017.

Berezovskiy D., **Vlasak P.**, Kostun J., Bouda J., Presl J. [Carcinosarcoma of the endometrium with melanocytic differentiation, case report]. Ceska Gynekol. 2017;82:390-5.

Kostun J., **Vlasák P.**, Bouda J., Berezovskiy D., Presl J. Význam chirurgie ovariálního karcinomu. Actual Gyn. 2018;10:10-13

Kostun J., Pesta M., Slunecko R., **Vlasak P.**, Bouda J., Berezovskiy D., et al. [One-Step Nucleic Acid Amplification method - what is the future of sentinel lymph node management?]. Ceska Gynekol. 2018;83:57-61.

Bouda J., Presl J., **Vlasák P.**, Kostun J., Slunéčko R. Nový pohled na etiopatogenezi ovariálního karcinomu. Actual Gyn. 2018;10:19-22.

Presl J., Bouda J., **Vlasák P.**, Kostun J., Berezovskiy D. Hereditární riziko ovariálního karcinomu a profylaktická opatření. Actual Gyn. 2018;10:14-18

### 9.3 Abstrakta a postery

J. Presl, Z. Novotny, O. Topolcan, **P. Vlasak**, R. Kucera, R. Fuchsova, J. Vrzalova, L. Betincova: CA125 and HE4 in the preoperative management of endometrial cancer, The 18th International Meeting of the European society of gynaecological oncology, Velká Británie, Liverpool, 2013 /poster/

Jiri Presl, Robert Slunecko, **Pavel Vlasak**, Jiri Bouda, Alena Bartakova, Jan Kostun, Zdenek Novotny: IS LIQUID-BASED HYSTEROscopic FALLOPIAN TUBE BRUSH CYTOLOGY THE FUTURE OF THE SCREENING OF THE OVARIAN AND FALLOPIAN TUBE CANCER IN HIGH-RISK WOMEN?, ESGO19, October 24-27, 2014, Nice, France /poster/

Jiri Bouda, Martin Pesek, Jan Chytra, Jiri Presl, **Pavel Vlasak**, Jan Kostun, Denisa Kacerovska, Dmitry Kazakov: Recurrent vulvar melanoma with heterogeneous histologic features, ESGO19, October 24-27, 2014, Nice, France /poster/

MUDr. Denis Berezovskiy, as. MUDr. Jiří Presl, PhD, **as. MUDr. Pavel Vlasák**  
Karcinosarkom endometria s melanomovou diferenciací, kazuistika, SNGP 2016 Valeč, 24.-  
26.10.2016

Zikan, M., Fischerová, D., Weinberger, V., Marek, R., Sedlakova, I., **Vlasak, P.**, Dvorak, M.,  
Haakova, L., Haslik, L., Neumannova, H., Kovacova, B., Lukacova, I., Vanco, M., Peschout,  
R., Herboltova, P., Koznarova, J. and Mika, O. (2017), P30.07: Prospective evaluation of  
ultrasound implementation into preoperative evaluation of cervical cancer patients. *Ultrasound  
Obstet Gynecol*, 50: 254–255. doi:10.1002/uog.18305

**P. Vlasák**, J. Kost'un, D. Berezovskiy, J. Bouda, J. Presl Ultrazvukem navigovaná biopsie a její  
využití v onkogynekologii, SNGP České Budějovice 2017

**P. Vlasák**, J. Kost'un, D. Berezovskiy, J. Bouda, J. Presl Diagnostická přesnost ultrazvukem  
navigované biopsie v diagnóze ovariálního karcinomu, SNGP Praha 2019

Ondic O., Bouda J., Nemcova J., Kinkorova-Lunackova I., Chytra J., Presl J., Alaghehbandan  
R., Cerna K., Gomolcakova G., Kostun J., Sidlova H., **Vlasak P.** and Majek O, EP265 : The  
role of methylation silencing of tumor suppressor genes in cervical HSIL: a prospective  
cytologic-histologic correlation study of 70 cases, *International Journal of Gynecologic Cancer*  
2019;29:A202-A203.

Kostun J, Presl J, Bouda J, **Vlasak P**, EP726 One-step nucleic acid amplification, are we  
witnessing a rise of a new method in nodal assessment? *International Journal of Gynecologic  
Cancer* 2019;29:A409-A410.

## 9.4 Přednášky

**Vlasák P.:** Nádor a trombóza; REGIONÁLNÍ KONFERENCE PORODNÍCH ASISTENTEK  
2012

**Vlasák P.:** Ultrazvuk v gynekologii; REGIONÁLNÍ KONFERENCE PORODNÍCH  
ASISTENTEK 2013

**Vlasák P.**, Presl J., Novotný Z.: Management pacientek s primárně inoperabilním ZN vaječníku; XVIII. PRACOVNÍ SETKÁNÍ GYNEKOLOGŮ V PLZNI 2013

**Vlasák P.:** Racionální předoperační diagnostika ovariálních nádorů; VEČER GYNEKOLOGICKO – PORODNICKÉ KLINIKY, Spolek lékařů v Plzni. Plzeň 2014

**Vlasák P.**, Presl J., Cibulka J., Kališ V.: Moderní management miniinvazivní chirurgie na GPK; XIX. PRACOVNÍ SETKÁNÍ GYNEKOLOGŮ V PLZNI 2014

**Vlasák P.**, Presl J., Kapoun M., Bartáková A., Novotný Z.: Onkogynekologické kazuistiky; 6. JIHLAVSKÁ ONKOgyNEKOLOGICKÁ KONFERENCE: „filmová“, 2014

**Vlasák P.:** L1 CAM v managementu karcinomu endometria; VEČER GYNEKOLOGICKO - PORODNICKÉ KLINIKY , Spolek lékařů v Plzni. Plzeň 2015

**Vlasák P.:** Onkogynekologické kazuistiky; REGIONÁLNÍ KONFERENCE PORODNÍCH ASISTENTEK 2015

**Vlasák P.**, Presl J., Bouda J., Košťun J., Novotný Z.: Mezioborová spolupráce při řešení maligního melanomu vulvy; 7. JIHLAVSKÁ ONKOgyNEKOLOGICKÁ KONFERENCE : „filmová“, 2016

**Vlasák P.**, Presl J., Košťun J.: Biopsie pod ultrazvukovou kontrolou a její role v managementu primárně inoperabilního karcinomu vaječníku; SEVEROČESKÉ SYMPOZIUM GYNEKOLOGŮ ZABÝVAJÍCÍCH SE ULTRAZVUKOVOU DIAGNOSTIKOU, Doksy 2016

**Vlasák P.**, Bouda J., Presl J., Košťun J.: Recidivující maligní melanom; VEČER GYNEKOLOGICKO -PORODNICKÉ KLINIKY , Spolek lékařů v Plzni. Plzeň 2016

**Vlasák P.**, Presl J., Košťun J.: Biopsie pod ultrazvukovou kontrolou a její role v managementu primárně inoperabilního karcinomu vaječníku; KONFERENCE NEMOCNÍČNÍCH GYNEKOLOGŮ A PORODNÍKŮ, Valeč, 2016

**Vlasák P.,** Presl J.: Současný standard chirurgické léčby zhoubných nádorů endometria; 1. PLZEŇSKÝ DEN ONKOGYNEKOLOGIE – 12.12.2019

**Vlasák P.,** Presl J.: Management sledování onkogynekologických pacientek v onkoambulanci GPK, COP a ADO ... ve spolupráci s ošetřujícím gynekologem; XXIV. PRACOVNÍ SETKÁNÍ GYNEKOLOGŮ V PLZNI 2019

## Role ultrazvukem navigované biopsie v managementu pánevních tumorů

Pavel Vlasák, Jan Kostun, Denis Berezovskiy, Jiří Presl, Jiří Bouda  
Gynekologicko-porodnická klinika LF UK a FN Plzeň

Korespondenční adresa: MUDr. Pavel Vlasák, Gynekologicko-porodnická klinika LF UK a FN Plzeň, alej Svobody 80, 304 60 Plzeň, tel.: +420 377 105 240, e-mail: vlasakp@fnplzen.cz

Publikováno: 7. 4. 2017      Přijato: 26. 1. 2017      Akceptováno: 15. 3. 2017  
Actual Gyn 2017, 9, 1-4      ISSN 1803-9588      © 2017 Aprofema s.r.o.  
Článek lze stáhnout z [www.actualgyn.com](http://www.actualgyn.com)



Citujte tento článek jako: Vlasák P, Kostun J, Berezovskiy D, Presl J, Bouda J. Role ultrazvukem navigované biopsie v managementu pánevních tumorů. Actual Gyn. 2017;9:1-4

### ROLE OF ULTRASOUND-GUIDED BIOPSY IN THE MANAGEMENT OF PELVIC TUMORS

#### Review article

#### Abstract

Ultrasound plays an important role in diagnostics of pelvic tumors and significantly contributes to their subsequent management. Ultrasound of pelvic tumors can be divided into basic and expert. The most important task of basic ultrasound is a distinction between normal and suspicious finding. A finding, which is suspicious of a severe adnexal pathology, is referred to an expert sonography. Using the IOTA criteria, this examination differentiates between benign or malignant findings. In case of a suspicion of an ovarian carcinoma, stage of the disease is determined. A detailed description of the extent of tumor affection in individual compartments of the pelvis and abdominal cavity further identifies patients with signs of suboptimal operability.

Signs of suboptimal operability (impossibility to achieve no residual disease after surgery) include suprarenal lymphadenopathy, multiple intraparenchymatous metastases, numerous metastatic nodules in the mesentery and diffuse visceral carcinomatosis.

Ultrasound in hands of experienced examiner reaches similar overall accuracy as CT or MRI in staging of advanced cancer, while it has the highest specificity compared to CT or MRI in assessment of the tumor spread in the abdominal cavity and in the prediction of metastases in the liver parenchyma or retroperitoneal lymph node involvement. Approximately 30% of patients with ovarian carcinoma have any of the signs of inoperability at the time of diagnosis. Neoadjuvant chemotherapy is then initiated and followed by interval debulking surgery in case of a good effect of the treatment. However, histological verification of the tumor is necessary before initiation of this kind of therapy. Ultrasound-guided needle biopsy (tru-cut biopsy) is a reliable, minimally invasive and safe method to obtain a valid histological specimen. The basic indications for transvaginally or transabdominally conducted biopsies include primarily inoperable finding, identification of the tumor origin and differentiation between benign and malignant tumor. Biopsy is most often performed transvaginally from pelvic tumor or pelvic carcinomatosis, transabdominally from infiltrated omentum.

**Key words:** biopsy, sonography, pelvic tumor

## Přehledový článek

### Abstrakt

Ultrazvuk hraje důležitou roli v diagnostice pánevních tumorů a významně se podílí na jejich následném managementu. Ultrazvukové vyšetření pánevního tumoru lze rozdělit na základní a expertní. Nejdůležitějším úkolem základního ultrazvukového vyšetření je rozlišení mezi normálním a suspektním nálezem. Nález podezřelý ze závažné adnexální patologie je referován k expertnímu ultrazvukovému vyšetření, které s využitím IOTA terminologie rozliší, zda se jedná o nález benigní či maligní. V případě suspektního ovariálního karcinomu pak určí stádium onemocnění. Popis rozsahu nádorového postižení v jednotlivých kompartmentech pánve a dutiny břišní dále selektuje pacientky se známkami suboptimální operability.

Mezi známky pokročilého primárně suboptimálně operabilního tumoru (tzn. postižení dutiny břišní, které nám neumožní dosáhnout nulového pooperačního rezidua) patří supragenální lymfadenopatie, mnohočetné intraparenchymatózní metastázy, velkouzlové postižení mezenteria a difuzní viscerální karcinomatóza.

Ve srovnání s CT či MR dosahuje expertní ultrazvukové vyšetření obdobné diagnostické přesnosti, přitom má ale nejvyšší specifitu jak ve stanovení šíření pánevního tumoru v dutině břišní, tak v predikci metastáz v jaterním parenchymu či postižení retroperitoneálních lymfatických uzlin.

Asi 30 % patientek s karcinomem vaječníku má v době diagnózy některou ze známek inoperability. U této skupiny pacientek zahajujeme neoadjuvatní chemoterapii a v případě dobré odpovědi následně indikujeme k intervalové operaci. Podmínkou této alternativy léčby je histologická verifikace tumoru. Spolehlivou, minimálně invazivní a bezpečnou metodou k získání validního histologického vzorku je ultrazvukem naváděná biopsie silnou jehlou (tru-cut biopsie). Mezi základní indikace transvaginálně či transabdominálně prováděné biopsie patří primárně inoperabilní nález, určení origo tumoru, rozlišení mezi benigním a maligním tumorem. Nejčastěji provádíme transvaginálně biopsii z pánevního tumoru či pánevní karcinomatózy, transabdominálně z infiltrovaného omenta.

**Klíčová slova:** biopsie, sonografie, pánevní tumor

### Úvod

Ultrazvukové vyšetření je dominantní zobrazovací metodou v diferenciální diagnostice pánevních tumorů a významně se podílí na jejich následném managementu. Do této doby bylo provedeno několik studií, porovnávajících přesnost jednotlivých zobrazovacích metod při stanovení rozsahu postižení u pokročilého ovariálního karcinomu. Dle prospektivní studie skupiny RDOG – Radiological Diagnostic Oncology Group, srovnávající přesnost ultrazvuku (UZ), magnetické rezonance (MR) a počítačové tomografie (CT) v předoperačním stagingu, bylo dosaženo u všech metod podobné přesnosti v predikci šíření nádoru v dutině břišní a v pánvi (87 % – 95 %), ultrazvukové vyšetření dosáhlo nejvyšší specifity (96 %) ve stagingu ve srovnání s CT (89 %) a MR (88 %), ale nižší senzitivity (75 %) ve srovnání s CT (92 %) a MR (98 %) (1). Další prospektivní studie skupiny RDOG potvrdila vyšší specifitu ultrazvuku ve srovnání s CT a MR při detekci peritoneálních metastáz (93 %), retroperitoneální lymfadenopatie (93 %) a jaterních intraparenchymatózních metastáz (98 %) (2). Hlavním úkolem základního ultrazvukového vyšetření je rozlišení mezi benigním a maligním tumorem. K tomuto účelu byla vytvořena řada skórovacích systémů (např. index stanovení rizika malignity - risk of malignancy index (RMI), jednoduchá ultrazvuková pravidla (tzv. „simple rules“) vytvořená skupinou IOTA - International Ovarian Tumor Analysis) a matematických modelů (např. logistické regresní modely IOTA - LR1 a LR2, ADNEX - zahrnující různé konstanty, jejichž doplněním získáme numerické riziko malignity) (3,4,5). Následně potvrzující studie prokázaly významně vyšší diagnostickou přesnost metod vytvořených skupinou IOTA založených na standardizované ultrazvukové terminologii oproti všem starším modelům

(např. RMI). Především jednoduchá ultrazvuková pravidla jsou v praxi snadno aplikovatelná i méně zkušenými sonografisty a jejich diagnostická přesnost se blíží subjektivnímu expertnímu hodnocení. Stále však zůstává až 25 % adnexálních tumorů, které jsou těmito objektivními metodami neklasifikovatelné. Nejpresnější metodou diferenciální diagnostiky benigních a maligních ovariálních nádorů je tzv. subjektivní zhodnocení expertním sonografistou (subjective assessment, tzv. „pattern recognition“) s přesností až 96 % (6).

V rámci expertního ultrazvukového vyšetření (kombinace transvaginálního a transabdominálního či transrektálního vyšetření - např. ke zhodnocení stěny rekta při podezření na jeho infiltraci) určujeme původ tumoru (ovariální versus extraovariální), dále stanovujeme rozsah onemocnění v pánvi a dutině břišní (staging tumoru) a pátráme po známkách suboptimální operability (7).

I přes vysokou přesnost ultrazvukového vyšetření v diagnostice a stagingu pokročilých ovariálních tumorů je nutné následně biopsické ověření, které lze provést operačními technikami (laparotomie, laparoskopie) nebo minimálně invazivně (biopsie).

### Ultrazvukem navigovaná biopsie

Více než 30 % patientek se zhoubným pokročilým ovariálním nádorem má v době diagnózy některou ze známek inoperability (suboptimální operability). Takový nález ve většině případů znamená nemožnost dosažení nulového makroskopického pooperačního rezidua (R0). Za známky inoperabilního nálezu jsou považovány difuzní viscerální karcinomatóza (difuzní postižení stěvních klíčků), supragenální lymfadenopatie, přítomnost intraparenchymatózních metastáz a velkouzlové (> 2 cm) difuzní



postižení mezenteria (8). Podmínkou pro zahájení specifické onkologické léčby zhoubných pánevních tumorů je histologická verifikace. Dle uložení nádoru volíme různou metodu získání vzorku tkáně. U pacientek s příznivým předoperačním ultrazukovým stagingem (bez přítomnosti známek inoperability) volíme primární radikální operaci se snahou o maximální debulking s ponecháním žádného nebo jen malého pooperačního residua (R0, R0+R1). V případech podezření na primárně suboptimálně operabilní nádor zahájíme operaci endoskopicky a zhodnotíme nález v dutině břišní, při příznivém nálezu konvertujeme v laparotomii a provádíme radikální výkon, při potvrzeném nepříznivém nálezu (nález neumožňující dosažení R0) odebráme reprezentativní biopsii. Při laparotomickém i laparoskopickém výkonu je nutná hospitalizace pacientky a předoperační vyšetření, celková anestezie, pooperační aplikace léků (analgetika, infuze) a s ohledem na invazivitu výkonu existuje i riziko pooperační a časné pooperační morbidity. Alternativou získání reprezentativního vzorku tkáně, který umožní validní histopatologické vyšetření, včetně imunohistochemického, je ultrazukem naváděná biopsie silnou jehlou (tru-cut biopsie). Biopsii silnou jehlou pod ultrazukovou kontrolou indikujeme jako primární metodu získání adekvátního histologického vzorku u pacientek s ultrazukovými známkami inoperability či u pacientek ve špatném celkovém stavu, který nám neumožňuje provést jiný typ bioptické verifikace (9). Tru-cut biopsie je minimálně invazivní metoda, prováděná ambulantně bez nutnosti předoperačního vyšetření a hospitalizace pacientky, bez potřeby celkové anestezie a možných rizik s ní spojených. Zároveň se jedná o metodu minimálně bolestivou s dobrou snášenlivostí ze strany pacientky, která pacientku zbytečně nezatěžuje, přináší rychlý výsledek (do 1 týdne) a nevede k oddálení další onkologické léčby.

Mezi indikace tru-cut biopsie patří primárně suboptimálně operabilní zhoubný tumor pánve a břicha, histologické potvrzení recidivy nádoru, odlišení mezi gynekologickým a negynekologickým origem tumoru a nejméně často také rozlišení mezi benigním a maligním tumorem (9). V případě diferenciální diagnostiky mezi benigním nádorem a maligním nádorem bez ultrazukových známek diseminace je preferovaným postupem, s ohledem na riziko rozsevu maligních buněk v dutině břišní při biopsii, exstirpace tumoru bez intraperitoneální morcelace a event. pooperační histopatologické vyšetření (frozen section) s navazujícím adekvátním výkonem.

Při tru-cut biopsii používáme dvojitou samofeznou jehlu, jejíž vnitřní část má na konci zářez, ve kterém po seřiznutí vnějším pouzdrům zůstává odebraná tkáň. Po natažení bioptického děla a stisknutí spouště probíhá vše zcela automaticky. Biopsii silnou jehlou získáme váleček kompaktní tkáně o délce 10–20 mm a šířce 1–2 mm, který je dostatečně reprezentativní pro histopatologické vyšetření. Biopsii provádíme z transvaginálního, transabdominálního či transrektálního přístupu, který volíme s ohledem na uložení nádorové tkáně. Při dodržení bezpečnosti odběru vzhledem k okolním anatomickým strukturám je vhodné volit k biopsii solidní porci tumoru, která nevykazuje jasné sonomorfologické a dopplerovské známky nekrózy. Transvaginálně se biopsie provádí bez nutnosti lokální anestezie v gynekologické poloze pomocí

speciálního zavaděče, který se připevňuje k vaginální sondě. Používáme jehlu 20–30 cm dlouhou s průsvitem 18 G. Transabdominálně provádíme biopsii v lokální anestezii (např. 1% Mesocain), používáme jehlu kratší s větším průsvitem (10 cm dlouhou s průsvitem 14 nebo 16 G). Standardně v rámci jedné biopsie provádíme 3 odběry (vpichy) a získané válečky tkáně odesíláme k histologickému vyšetření (10).

Biopsie nemá žádné absolutní kontraindikace. Opatrnosti je třeba u závažných vrozených či získaných poruch srážlivosti. Chronickou antiagregační či antikoagulační medikací je vhodné několik dní před biopsií vysadit a eventuálně pacientku převést na nízkomolekulární heparin, je-li k tomu indikace. Nebezpečné uložení nádoru (v blízkosti velkých cév či parenchymatózních orgánů, v konvolutu klíček tenkého střeva) je limitací biopsie. Subjektivní potíže po biopsii jsou mírné, nejčastěji se jedná o slabé krátce trvající vaginální špinění či dočasnou mírnou bolest v místě biopsie (9). Výskyt komplikací biopsie je udáván kolem 1 %, v literatuře je zmiňováno hemoperitoneum s následnou revizí dutiny břišní či zánětlivé komplikace.

#### Ultrazukem navigovaná biopsie - naše zkušenosti

Od prosince 2013 do listopadu 2016 jsme v onkogynekologickém centru FN Plzeň provedli celkem 67 tru-cut biopsií. U 5 vzorků získaných biopsií nebyla histopatologem popsána vitální nádorová tkáň a nebyl určen původ a biologické chování tumoru. U těchto pacientek jsme buď úspěšně opakovali tru-cut biopsii nebo indikovali k získání adekvátního vzorku tkáně laparoskopii. Dosáhli jsme celkové diagnostické přesnosti 92,5 %. Nejčastější indikací k biopsii byl primárně inoperabilní generalizovaný pánevní tumor - 45 (67 %), v 15 případech (22 %) byla biopsie indikována vzhledem k podezření na extragenitální origo tumoru a v 7 případech (11 %) k odlišení mezi benigním a maligním tumorem. Ve skupině pacientek s podezřením na extragenitální původ tumoru byla suspekce potvrzena u více než poloviny případů, diagnostikovali jsme takto generalizaci karcinomu prsu, žlučníku či tlustého střeva, ale mj. i maligní melanom či lymfom.

Transvaginálně byla biopsie provedena u 50 (74 %) a transabdominálně u 17 (26 %) pacientek. Bioptický vzorek byl nejčastěji získán z vlastního adnexálního tumoru (48 %), z parietální karcinomatózy (22 %) či z infiltrovaného omenta (15 %).

Shoda s histologickým vyšetřením z definitivního preparátu byla 90% a v našem souboru jsme neoznámili žádnou komplikaci.

#### Závěr

Tru-cut biopsie je bezpečná, spolehlivá a minimálně invazivní metoda, která umožňuje získání validního vzorku tkáně k histopatologickému vyšetření u primárně inoperabilních pokročilých abdomino-pelvicích nádorů. Je vhodná i k verifikaci recidiv, k diagnostice negynekologických malignit infiltrujících pánevní orgány či k rozlišení maligního a benigního tumoru. Tuto metodu lze provádět ambulantně bez předoperačního vyšetření či celkové anestezie. Je pacientkami velmi dobře snášena. Vzhledem k vysoké spolehlivosti lze tru-cut biopsii nahradit výrazně invazivnější metodou získání adekvátního histologického vzorku, např. diagnostickou laparoskopii či probatorní laparotomií.



**Literatura**

1. Kurtz AB, et al. Diagnosis and Staging of Ovarian Cancer: Comparative Values of Doppler and Conventional US, CT, and MR Imaging Correlated with Surgery and Histopathologic Analysis - Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group 1. *Radiology*. 1999;212(1):19-27
2. Tempary CMC, et al. Staging of Advanced Ovarian Cancer: Comparison of Imaging Modalities - Report from the Radiological Diagnostic Oncology Group 1. *Radiology*. 2000;215(3):761-767
3. Jacobs I, et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynecol*. 1990;97(10):922-929
4. Timmerman D, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ*. 2010;341:c6839
5. Timmerman D, et al. Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: a temporal and external validation study by the IOTA group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36(2):226-234
6. Fischerová D, et al. Předoperační diagnostika ovariálních nádorů. *Onkologie*. 2012;6(2):59-64
7. Votrubova J, et al. Local staging of rectal carcinoma - comparison of endorectal ultrasonography and CT. *Rozhledy v chirurgii*. 2001;80(10):531-537.
8. Fischerová D, et al. Ultrasound-guided intervention in the treatment of abdomino-pelvic advanced tumors. *Ceska gynekologie*. 2009;74(5):329-334
9. Zikan M, et al. Ultrasound guided tru cut biopsy of abdominal and pelvic tumors in gynecology. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2010;36(6):767-772
10. Zikán M, et al. Transabdominální ultrazvukové vyšetření v gynekologii. *Česká gynekologie*. 2011;76(4):252-257

## Diagnostic Reliability, Accuracy and Safety of Ultrasound-guided Biopsy and Ascites Puncture in Primarily Inoperable Ovarian Tumours

PAVEL VLASAK<sup>1</sup>, JIRI BOUDA<sup>1</sup>, JAN KOSTUN<sup>1</sup>, DENIS BEREZOVSKIY<sup>1</sup>,  
MICHAL ZIKAN<sup>2</sup>, VIT WEINBERGER<sup>3</sup>, ONDREJ ONDIC<sup>4</sup>, ZDENEK RUSAVY<sup>1</sup>,  
RADEK KUCERA<sup>5</sup>, ONDREJ TOPOLCAN<sup>5</sup>, ZDENEK NOVOTNY<sup>1</sup> and JIRI PRESL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Pilsen, Charles University, Faculty of Medicine in Pilsen, Pilsen, Czech Republic;  
<sup>2</sup>Department of Gynecology and Obstetrics, First Faculty of Medicine and Hospital Na Bulovce, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic;  
<sup>3</sup>Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital in Brno and Masaryk University, Brno, Czech Republic;  
<sup>4</sup>Department of Pathology, University Hospital Pilsen, Charles University, Faculty of Medicine in Pilsen, Pilsen, Czech Republic;  
<sup>5</sup>Department of Immunochemistry Diagnostics, University Hospital Pilsen, Pilsen, Czech Republic

**Abstract.** *Background/Aim:* To compare the diagnostic reliability, accuracy and safety of ultrasound-guided biopsy (Tru-Cut biopsy) and ascites puncture in patients with a primarily inoperable malignant ovarian tumor. *Patients and Methods:* This is a retrospective analysis of the studied methods in consecutively examined patients and a prospective validation of these methods. 79 women with a suspected primarily inoperable ovarian tumor underwent Tru-Cut biopsies and were included in the ultrasound-guided biopsy group. In addition, 55 patients after ascites puncture were enrolled in the comparison group. Both procedures were performed in 48 patients for the prospective validation. *Results:* Significant differences in favour of ultrasound-guided biopsy were found in all studied variables (malignancy confirmation 72.9% vs. 95.8%, tumor origin 52.1% vs. 89.6%, histologic subtype 43.8% vs. 85.4% and accuracy, i.e. agreement of preoperative and definitive diagnosis 43.7% vs. 95.4%). *Conclusion:* Ultrasound-guided biopsy is an accurate, reliable, safe and minimally invasive method. Owing to the high reliability and accuracy, it has the capacity to replace ascites puncture with cytologic examination or a more invasive method (laparoscopy, laparotomy) for adequate tumor sampling.

*Correspondence to:* Jiri Presl, MD, Ph.D., Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Pilsen, alej Svobody 80, Pilsen, 30460, Czech Republic. Tel: +42 0377105240, e-mail: jiri.presl77@gmail.com

*Key Words:* Tru-Cut biopsy, ovarian cancer, ascites, puncture.

Ultrasound examination is the imaging method of choice in the differential diagnosis of pelvic tumours and significantly contributes to its subsequent management. A suspicious finding of severe pathology of the adnexa is referred to an expert ultrasound examination to differentiate between a benign and malignant finding using IOTA terminology. In case of suspected ovarian cancer, it is used for the staging of the tumor. The description of the extent of the tumor in the individual compartments of the pelvis and abdominal cavity is used to select patients with signs of suboptimal operability (1). Among signs of an advanced primarily suboptimal operable tumor (i.e. affection of the abdominal cavity that does not allow to achieve a zero postoperative residue) is suprarenal lymphadenopathy, multiple intraparenchymal metastases, major nodal involvement of the mesentery radix and diffuse visceral carcinomatosis (2).

Approximately 30% of patients with ovarian cancer have a sign of inoperability at the time of diagnosis. Neoadjuvant chemotherapy is initiated in these patients and interval debulking surgery follows in case of a good response. A necessary condition for this choice of treatment is a histologic (Figures 1 and 2), or at least a cytologic (Figures 3 and 4) tumor verification (3-5).

Despite the high accuracy of ultrasound examination in diagnostics and staging of advanced ovarian cancer, a subsequent biptic or a less invasive cytologic verification is required. This can be performed either by surgical techniques (laparotomy, laparoscopy) or by minimally invasive methods (biopsy, ascites puncture) (6).

The aim of this prospective study was to assess the reliability, safety and accuracy of ultrasound guided biopsy and to compare the evaluated outcome measures with ascites puncture and a subsequent cytologic examination, which is minimally invasive.

## Patients and Methods

The study was conducted in the Oncogynecologic Centre of the University Hospital in Pilsen. The retrospective part included patients examined between June 2010 and November 2018. They were patients suspected of having primary inoperable ovarian mass based on an expert ultrasound. Therefore, it was decided to perform a biopsy or cytological verification according to the conditions. In the prospective part, we compared both methodologies between November 2013 and October 2019. The following methods were used in the study.

**Ascites puncture.** We retrospectively analyzed a group of patients with primarily inoperable ovarian tumor, who underwent an ascites puncture with subsequent cytologic examination as a part of determination of tumor origin and neoadjuvant chemotherapy initiation. All procedures were performed transabdominally under ultrasound guidance before the year 2013. The procedure was performed under local anesthesia after prior expert ultrasound examination. Catheter set for diagnostic peritoneal lavage Peritofix (B. Braun Medical, Hessen, Germany) was used for the puncture and 40 ml of ascites in 10 ml of cytological fixative (alcohol with methanol, polyethylene glycol, propanol) was always sent for cytological examination.

**Ultrasound-guided biopsy.** The patients indicated for Tru-Cut biopsy had an advanced abdominal or pelvic tumor and based on expert ultrasound would have no benefit from a primary surgery.

A Tru-Cut biopsy needle (Bard, Covington, GA, USA) was used for the sampling. The inner solid needle has a notch for biopsy immediately behind the pointed end. The outer hollow needle serves as a cutting sheath. The biopsy is taken automatically after releasing the trigger on the spring-loaded gun.

Cylinders of a solid tissue 10-20 mm long and 1-2 mm wide were sent for a histopathological examination. The biopsy was taken transvaginally or transabdominally depending on the localization of the tumor tissue. Transrectal approach, which would be also possible, was not used due to good abdominal or vaginal access of the biopsied tumours. The solid portion of the tumor not showing clear sonomorphological and doppler signs of necrosis was chosen for biopsy to warrant the safety of the sampling with respect to the surrounding anatomical structures (7). Vaginal biopsy was performed in the lithotomic position without the need for local anaesthesia, using a special needle guide mounted on the transvaginal ultrasound probe. An 18G needle, length 20-30 cm was used for transvaginal biopsy. The transabdominal biopsy was performed under local anaesthesia (1% Mesocain), using a shorter needle with a greater gauge (10 cm long 14 or 16 G needle). By default, 3 samples (punctures) during one session were taken and the cylinders sent for histological examination. A complex hematological examination, minimal thrombocyte count of  $80 \times 10^9/l$  and maximal INR (International Normalized Ratio) of 1.5 was always required in patients with severe congenital or acquired

coagulation disorders. Chronic antiaggregation or anticoagulation therapy was discontinued 5 days prior to the biopsy and if indicated, a temporary low-molecular weight heparin treatment was recommended.

If both procedures, *i.e.* ascites puncture and Tru-Cut biopsy were indicated, they were always performed concomitantly in an outpatient setting. Ascites was collected under local anesthesia and ultrasound guidance and the Tru-Cut biopsy was always performed transvaginally from the carcinomatosis of the peritoneum or the tumor itself.

**Expert ultrasound.** Expert ultrasound examination was performed always transvaginally as well as transabdominally. The purpose was a detailed description of the uterine cavity, the endometrium, the myometrium, the adnexa, the peritoneal surfaces (both parietal and visceral), the pelvic and paraaortic lymph nodes, and the presence of free fluid (8). All examinations were performed by one of two certified ultrasound specialists and a detailed report was produced from each examination according to the standards of our center. A biopsy or cytology collection followed by neoadjuvant therapy was indicated based on gynecologic oncology multidisciplinary team meeting (tumor board).

## Results

Our study consisted of two parts. Retrospective analysis of the studied methods in consecutively examined patients and prospective validation of these methods. In total, 123 women underwent Tru-Cut biopsies in the study period. Of these, 79 patients with suspected primarily inoperable ovarian tumor were included in the ultrasound-guided biopsy group. In addition, 55 patients after ascites puncture were enrolled in the comparison group. Both procedures were performed on 48 patients for the prospective validation (puncture + biopsy).

The reliability was evaluated as the capacity to verify the biological nature, origin and the type of the tumor. The accuracy was assessed as the agreement between histology from biopsy or cytology from ascites and final postoperative histology. Safety was evaluated as the rate of complications in the group such as reoperation, blood transfusion or infection within 7 days after the puncture of biopsy.

Altogether, 55 punctures were performed in the ascites puncture group. This method was used in our department in the past as a first step to save the patient from unnecessary surgery when advanced cancer was suspected by ultrasound. We analyzed the period from June 2010 until December 2013. Sufficient samples were obtained from all patients and one severe hemorrhagic complication with the need for acute laparotomy for hemoperitoneum was observed. Malignant cells were found in cytology in 31 (56.4%) cases. Ovarian origin of the tumor was determined in only 23 (23.6%) cases. Definitive postoperative histology was available in 45 (81.8%) patients and agreement between preoperative and definitive postoperative histology in all three tested parameters was found in 10 (22.2%) patients.



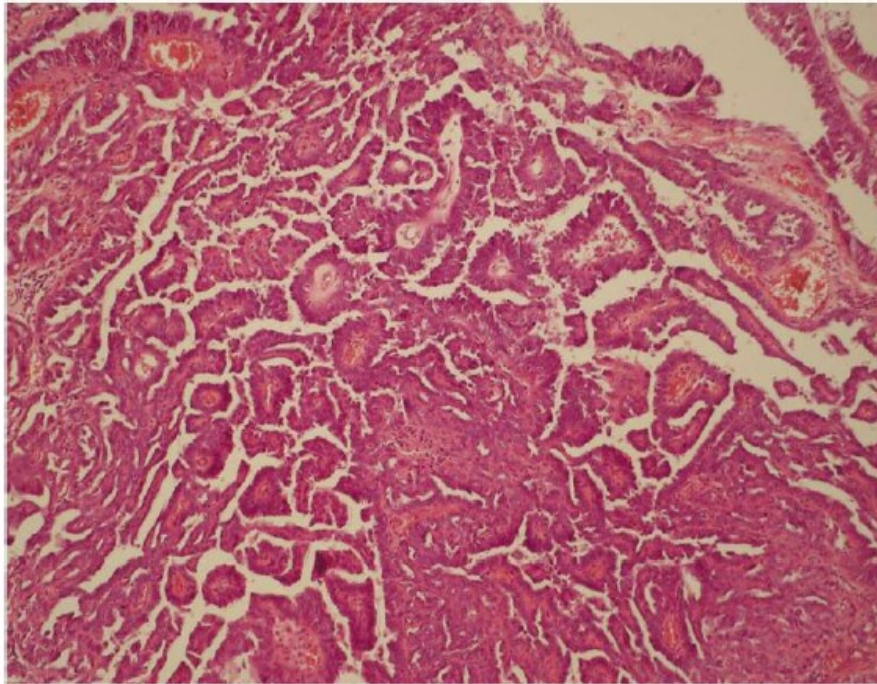


Figure 1. Histological examination of high-grade serous cancer. Typical thin papillary structures, anisonucleosis, polychromasia and atypical mitosis (hematoxylin-eosin 100x).

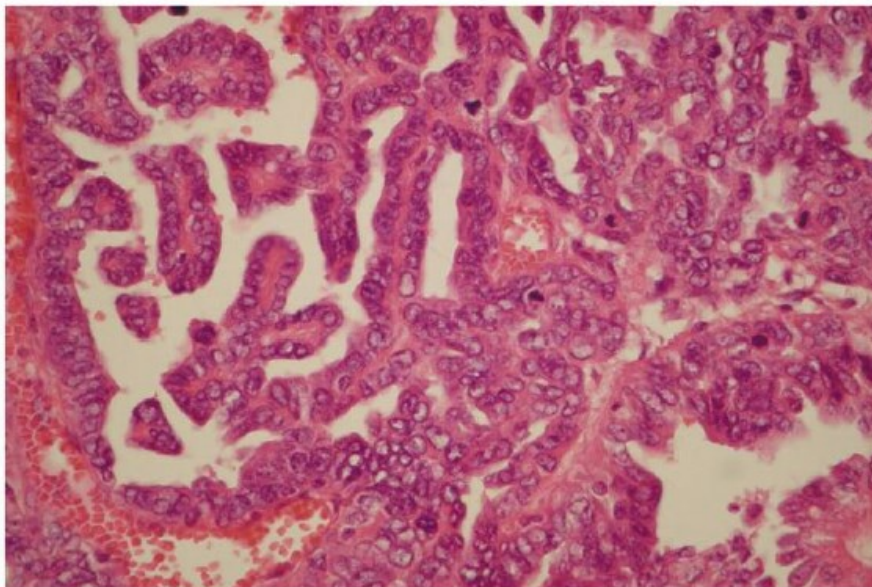


Figure 2. Histological examination of high-grade serous cancer. Typical thin papillary structures, anisonucleosis, polychromasia and atypical mitosis (hematoxylin-eosin 200x).

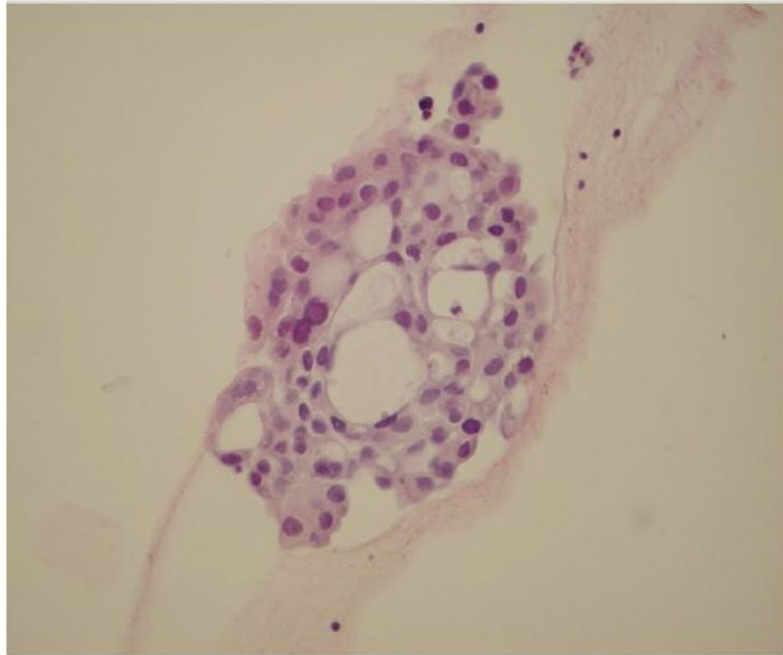


Figure 3. Cytology of high-grade serous cancer. Isolated cohesive globular clusters of epithelioid cells with anisonucleosis and polychromasia. (hematoxylin-eosin 400 $\times$ ).

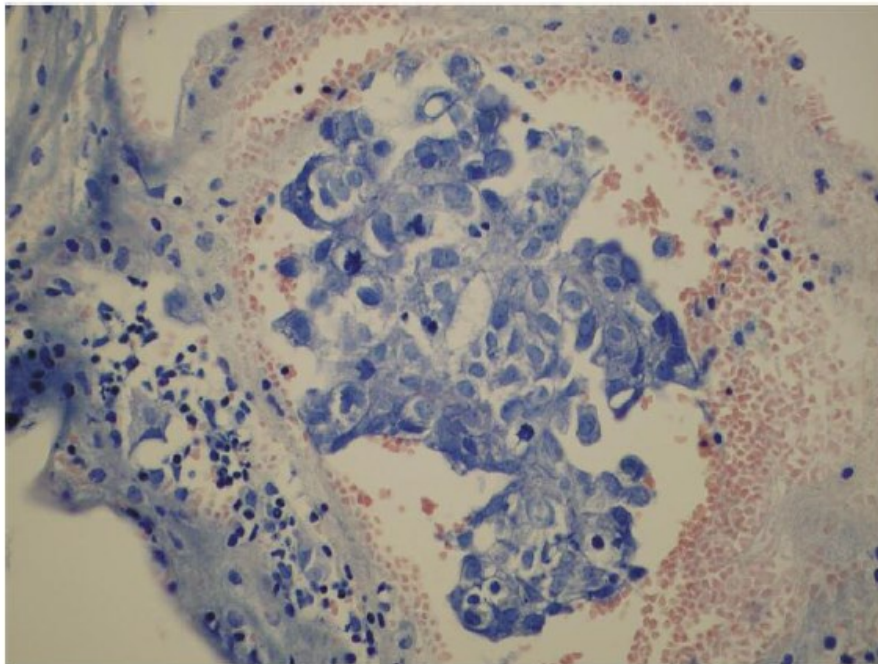


Figure 4. Cytology of high-grade serous. A single cohesive atypical irregular cluster of epithelioid cells with anisonucleosis and polychromasia. Occasionally with (less visible) macronucleus and atypical mitosis (Giemsa 400 $\times$ ).



Table I. Characteristics of the tru-cut biopsy group with respect to indication.

Indication for biopsy	N (%)
Primarily inoperable pelvic tumor	79 (64.2)
Suspected recurrence	12 (9.8)
Non-genital tumor	18 (14.6)
Others	14 (11.4)
Total	123 (100)

Table II. Biopsy parameters (location and access) and sample adequacy.

Parameter	Number; n (%)	Sample adequacy; n (%)
Biopsy localization		
Tumor	71 (57.7)	69 (97.1)
Carcinomatosis	37 (30.1)	35 (94.6)
Omentum	15 (12.2)	14 (93.3)
Access		
Transvaginal	91 (74.0)	88 (96.7)
Transabdominal	32 (26.0)	30 (93.7)

Table III. Biopsy parameters (location and access), histology and sample adequacy.

Parameter	Number; n (%)	Sample adequacy; n (%)
Biopsy localization		
Tumor	34 (43.0)	33 (97.1)
Carcinomatosis	31 (39.2)	30 (96.8)
Omentum	14 (17.8)	13 (92.9)
Access		
Transvaginal	65 (82.3)	63 (96.9)
Transabdominal	14 (17.7)	13 (92.9)
Histology from biopsy		
HGSC	69 (87.3)	67 (97.1)
Endometrioid	10 (12.7)	9 (90.0)

In the second group of patients, 123 biopsies were performed in the period from December 2013 until November 2018. All women underwent an expert ultrasound examination and were divided into the following indication groups: Group A (n=79), abdominal and pelvic tumors with parameters of primarily suboptimal operability; group B (n=12), suspected recurrence in patients with a history of gynecologic tumor; group C (n=18), suspected non-genital tumors; and group D (n=14), others (non-specific findings, differentiation between benign and malignant tumor) (Table I).

Biopsy was performed transvaginally in 91 (74%) cases and transabdominally in 32 (26%) patients. Biopsy was most frequently collected from the adnexal tumor 71 (57.7%),

Table IV. Comparison of reliability of the biopsy vs. cytology.

	Biopsy reliability (%)	Cytology reliability (%)
Malignancy +/-	46/48 (95.8)	35/48 (72.9)
Tumor origin	43/48 (89.6)	25/48 (52.1)
Tumor typing	41/48 (85.4)	21/48 (43.8)

Table V. Comparison of reliability of the biopsy alone vs. the biopsy with the ascites puncture.

	Biopsy reliability (%)	Biopsy + puncture reliability (%)
Malignancy +/-	76/79 (96.2)	47/48 (97.9)
Tumor origin	71/79 (89.6)	43/48 (89.6)
Tumor typing	66/79 (83.5)	41/48 (85.4)

parietal carcinomatosis 37 (30.1%) or infiltrated omentum 15 (12.2 %). Biopsy parameters (location and access) and sample adequacy are summarized in Table II.

A group of 79 patients with a suspected primarily inoperable ovarian tumor, where a Tru-Cut biopsy was performed as a primary diagnostic method, was enrolled in the study. All the procedures were performed in an outpatient setting without the need for preoperative internal examination, hospitalization or convalescence. An adequate sample was obtained from all patients and we observed no severe complications, also the procedure never led to a delay in neoadjuvant therapy commencement.

The malignancy was confirmed based on ultrasound-guided biopsy in 76 patients (96.2%), in three patients the obtained material was evaluated as insufficient for identification of tumor origin. Two patients therefore underwent a laparoscopy to obtain a histological diagnosis and one patient with poor general health from generalization of the disease died before the diagnostic process completion. In 71 (89.9%) cases, the obtained sample was sufficient for determination of the ovarian origin of the tumor. The histological subtype of the tumor was determined in 66 (83.5%) cases (Table III).

From the total of 79 patients, 51 (64.6%) women underwent the interval surgery. Of the 28 patients not undergoing the interval surgery; 7 died, 13 had a disease progression during the neoadjuvant therapy and 8 women were found unfit for the surgery. The definitive postoperative histology was available in 51 patients and we attained 90.2% (46 patients) accuracy.

We observed no severe complications, some patients described mild discomfort in the location of the puncture or mild bleeding after the procedure.

**Prospective study.** In the last group of patients, where the prospective comparative study was performed, 48 patients underwent concomitant ascites puncture and ultrasound-guided biopsy. This was in the period between November 2013 and October 2019. We were able to obtain a sample of ascites for cytology as well as adequate bioptic sample for histological examination.

**Reliability.** Significant differences in favor of ultrasound-guided biopsy were found in all evaluated outcome measures (malignancy confirmation 72.9% vs. 95.8%, tumor origin assessment 52.1% vs. 89.6% and histological tumor subtype determination 43.8% vs. 85.4%) (Table IV).

**Accuracy.** Interval surgery was performed on 43 (89.5%) of the 48 patients. In all five patients that did not undergo the IDS (Interval Debulking Surgery) a disease progression in the course of neoadjuvant therapy was detected and the surgery was not indicated. The definitive histology was in contrary with the results of biopsy only in two cases (4.6%) of the 43 patients. In both cases the histology from biopsy showed HGSC (high-grade serous carcinoma), while the postoperative histology reading demonstrated a poorly differentiated endometrioid ovarian cancer. Nevertheless, the cytological diagnosis from the puncture disagreed with definitive diagnosis in 27 (56.3%) patients. The accuracy of biopsy was therefore 95.4% vs. 43.7% in the case of puncture.

By comparing the results of the second group of patients (biopsy only) and the third group of patients (biopsy + puncture) we explored whether routine combination of ascites puncture with ultrasound-guided biopsy would increase the probability of making a diagnosis for neoadjuvant therapy commencement (Table V). Despite slightly better results in some parameters in the third group, we did not prove that routine addition of ascites puncture would improve the diagnostic accuracy of the method.

**Safety.** No severe complications were observed during the procedures; neither in ascites puncture nor ultrasound-guided biopsy.

## Discussion

This article describes more than a 5-year experience in ultrasound-guided biopsy (Tru-Cut). The aim of the study was the evaluation of reliability, accuracy and safety of the method of ultrasound-guided biopsy and its comparison with ascites puncture with consequent cytology examination. The high reliability, accuracy and safety of this minimally invasive method was confirmed retrospectively, but also in a prospective comparative study, where we compared the abovementioned parameters using two minimally invasive

methods, *i.e.* histology examination from Tru-Cut biopsy and cytologic examination of ascites from paracentesis. We found significant differences in favour of ultrasound-guided biopsy regarding reliability and accuracy. Severe complication rate was minimal in both methods.

We built on the experience of our colleagues and already published studies concerning Tru-Cut biopsy, in which anecdotal cases of severe, mainly hemorrhagic, complications were observed (9). That is why we always required a complex hematologic examination, minimal thrombocyte count of  $80 \times 10^9/l$  and maximal INR value under 1.5.

Due to the lack of an additional benefit found in our study, a routine combination of ascites puncture with ultrasound-guided biopsy cannot be recommended. Malignant cells were found in the cytology in only one case of negative histology results. We were unable to show any added value of the puncture in any of the outcome measures. Therefore, the ascites puncture should be performed either from indication of subjective relief of the patient (dyspnea, signs of malignant ascites) or as a second line diagnostic tool in case of an unsuitable tumor localization (proximity to great vessels, parenchymatous organs or small bowel loops).

In agreement with our results, Zikan *et al.* have reported a 91.3% reliability, 98.3% accuracy and 99% safety. The biopsy was performed transvaginally in 67.2% of patients and was most frequently collected from a tumor (64.1%) and carcinomatosis (21%) (7).

Epstein *et al.* reported a 88% reliability of Tru-Cut biopsy, which was mostly performed transvaginally (92%) (10).

More than half of the patients from the ascites puncture group had to undertake diagnostic laparoscopy or exploratory laparotomy to enable neoadjuvant therapy commencement since no ultrasound-guided procedures were performed at our clinic by then. Both procedures mandate hospitalization and general anesthesia. Preoperative examination including complex laboratory and chest X-ray are also required. A relatively long in-patient stay, and convalescence are necessary especially after laparotomies. The procedure of laparoscopy or laparotomy is not without risks both surgically and anaesthesiologically. Wound and medical complications are frequent in the early postoperative period. The abovementioned circumstances frequently lead to a delay in neoadjuvant therapy initiation.

In comparison with the Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB), which is currently the most frequently used minimally invasive bioptic method, the Tru-Cut biopsy utilizes a thicker needle 16-18 G (*vs.* 22 G). Therefore, the main limitations of FNAB that need to be overcome are the sample size and distorted tissue structure leading to a high frequency of insufficient tissue samples for histologic examination. Furthermore, the limited quality of the sample may not allow immunohistochemical staining that plays a decisive role in the differential diagnosis of the large intestine and ovarian cancer.



The largest study comparing FNAB and Tru-Cut biopsy demonstrated a significantly higher ability to collect an adequate histological sample in core needle biopsy compared to FNAB (93-100% vs. 72-92% respectively). The determination of a specific diagnosis was also more frequent in Tru-Cut biopsy (82-100% vs. 54-67% respectively) (11, 12).

An alternative to transvaginal but mainly transabdominal ultrasound-guided biopsy is CT-guided biopsy. It is a reliable and safe method, which has some limitations mainly in the case of puncture of deeply located pelvic masses due to limited transabdominal accessibility (13). Griffin *et al.* have demonstrated a 87% reliability on a sample of 35 ultrasound-guided and 25 CT-guided biopsies (14).

The greatest benefits of ultrasound-guided biopsy lie in its availability, high flexibility in access selection (transabdominal, transvaginal, transrectal) and possibility of Color Doppler use for selection of the vital parts of the tumor for biopsy. Another advantage is the absence of radiation, preoperative fasting, or contrast administration, which has the risk of an allergic reaction (15).

It is advisable to discontinue chronic anticoagulation medication several days before the biopsy with temporary bridging therapy with low-molecular-weight heparin if indicated.

Challenging localization of the tumor (proximity of the great vessels, parenchymatous organs or small bowel loops) is a limitation of the biopsy, but not an absolute contraindication. Subjective discomfort after the biopsy is mild, most frequently in the form of mild short-term vaginal spotting or a temporary mild pain in the location of the biopsy. A complication rate around 1% is reported. Hemoperitoneum with consequent abdominal revision or infectious complications has been reported in the literature (16).

Among the strengths of our study is the wider range of compared outcome measures (benign vs. malignant, origin and tumor typing) than of previously published studies concerning ultrasound-guided biopsy. All procedures were performed by one doctor and thus the study is not biased by different experience and skillfulness of surgeons. Concordantly with other studies, the procedures were performed in an out-patient setting without the need for hospitalization or general anesthesia. All women with a suspected primarily inoperable malignancy affecting the abdominal cavity were consecutively enrolled. The study thus, reflects a common daily practice with no targeted selection of optimal patients.

However, among the weaknesses of our study is the lower number of enrolled patients compared to other studies. Potential utilization of transrectal access for some tumor localizations could increase the indication spectrum and reduce the number of patients in whom other than minimally invasive methods, such as laparoscopy or laparotomy, are used for the diagnostics.

## Conclusion

In a significant portion of patients with advanced abdominal or pelvic cancers and some signs of inoperability is described on ultrasound examination at time of diagnosis. Neoadjuvant chemotherapy is initiated in this group of patients and a subsequent interval surgery is indicated in case of a good response. The choice of treatment depends on the histological or cytological verification of the tumor. Ultrasound-guided biopsy currently seems to be the best modality of a minimally invasive method for collection of an adequate tissue sample for histopathological examination including immunohistochemistry. It is even suitable for the verification of recurrences, diagnosis of non-gynecologic malignancies that infiltrate pelvic organs or discerning between malignant and benign tumors. Owing to its high reliability and accuracy, the Tru-Cut biopsy has the capacity to replace ascites puncture with cytological examination or a more invasive method for adequate tumor sampling such as a diagnostic laparoscopy or exploratory laparotomy.

## Conflicts of Interest

The Authors have no conflicts of interest to report regarding this study.

## Authors' Contributions

PV study concept and design, data acquisition and analysis, manuscript preparation. JP data interpretation, manuscript review and editing. JB, VW, MZ, ZN, ZR manuscript review. DB, JK data acquisition. RK, OT data quality control. OO cytological and histopathological examination.

## Acknowledgements

This study was supported by Ministry of Health, Czech Republic - conceptual development of research organization (University Hospital in Pilsen - FNPI, 00669806).

## References

- 1 Timmerman D, Van Calster B, Testa AC, Guerriero S, Fischerova D, Lissoni A, Van Holsbeke C, Fruscio R, Czekierdowski A and Jurkovic D: Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: A temporal and external validation study by the iota group. *Ultrasound Obst Gyn* 36(2): 226-234, 2010. PMID: 20455203. DOI: 10.1002/uog.7636
- 2 Fischerova D: Ultrasound scanning of the pelvis and abdomen for staging of gynecological tumors: A review. *Ultrasound Obst Gyn* 38(3): 246-266, 2011. PMID: 21898632. DOI: 10.1002/uog.10054
- 3 Vergote I, Van Gorp T, Amant F, Leunen K, Neven P and Berteloot P: Timing of debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 18: 11-19, 2008. PMID: 18336393. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.01098.x



- 4 Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, Dizon DS, Kash JJ, Meyer LA and Moore KN: Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of gynecologic oncology and american society of clinical oncology clinical practice guideline. *Gynecol Oncol* *143*(1): 3-15, 2016. PMID: 27650684. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.05.022
- 5 Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, Luesley D, Perren T, Bannoo S and Mascarenhas M: Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (chorus): An open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* *386*(9990): 249-257, 2015. PMID: 26002111. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6
- 6 Fischerová D, Cibula D, Zikán M, Freitag P, Sláma J, Jancárková N, Pinkavová I and Dundr P: Ultrasound-guided intervention in the treatment of abdomino-pelvic advanced tumors. *Ceska Gynekol* *74*(5): 329-334, 2009. PMID: 20063835.
- 7 Zikan M, Fischerova D, Pinkavova I, Dundr P and Cibula D: Ultrasound-guided tru-cut biopsy of abdominal and pelvic tumors in gynecology. *Ultrasound Obst Gyn* *36*(6): 767-772, 2010. PMID: 20737454. DOI: 10.1002/uog.8803
- 8 Tempany CM, Zou KH, Silverman SG, Brown DL, Kurtz AB and McNeil BJ: Staging of advanced ovarian cancer: Comparison of imaging modalities – report from the radiological diagnostic oncology group. *Radiology* *215*(3): 761-767, 2000. PMID: 10831697. DOI: 10.1148/radiology.215.3.r00jn25761
- 9 Kar A, Satapathy B, Pattnaik K and Dash PK: Trucut biopsy vs fnac of pelvic tumors-who wins the match? *J Cytol* *35*(3): 179, 2018. PMID: 30089950. DOI: 10.4103/JOC.JOC\_63\_18
- 10 Epstein E, Van Calster B, Timmerman D and Nikman S: Subjective ultrasound assessment, the adnex model and ultrasound-guided tru-cut biopsy to differentiate disseminated primary ovarian cancer from metastatic non-ovarian cancer. *Ultrasound Obst Gyn* *47*(1): 110-116, 2016. PMID: 25925783. DOI: 10.1002/uog.14892
- 11 Bdour M, Hourani S, Mefleh W, Shabatat A, Karadsheh S, Nawaiseh O and Ebous A: Comparison between fine needle aspiration cytology and tru-cut biopsy in the diagnosis of breast cancer. *J Surg Pak* *13*(1): 20, 2008.
- 12 Chojniak R, Isberner RK, Viana LM, Yu LS, Aita AA and Soares FA: Computed tomography guided needle biopsy: Experience from 1,300 procedures. *Sao Paulo Med J* *124*(1): 10-14, 2006. PMID: 16612456. DOI: 10.1590/s1516-31802006000100003
- 13 Schiavon LHdO, Tyng CJ, Travesso DJ, Rocha RD, Schiavon ACSA and Bitencourt AGV: Computed tomography-guided percutaneous biopsy of abdominal lesions: Indications, techniques, results, and complications. *Radiol Bras* *51*(3): 141-146, 2018. PMID: 29991833. DOI: 10.1590/0100-3984.2017.0045
- 14 Guo Z, Kurtycz DF, Salem R, De Las Casas LE, Caya JG and Hoerl HD: Radiologically guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy of the liver: Retrospective study of 119 cases evaluating diagnostic effectiveness and clinical complications. *Diagn Cytopatol* *26*(5): 283-289, 2002. PMID: 11992368. DOI: 10.1002/dc.10097
- 15 Kim JW and Shin SS: Ultrasound-guided percutaneous core needle biopsy of abdominal viscera: Tips to ensure safe and effective biopsy. *Korean J Radiol* *18*(2): 309-322, 2017. PMID: 28246511. DOI: 10.3348/kjr.2017.18.2.309
- 16 Griffin N, Grant LA, Freeman SJ, Jimenez-Linan M, Berman LH, Earl H, Ahmed AA, Crawford R, Brenton J and Sala E: Image-guided biopsy in patients with suspected ovarian carcinoma: A safe and effective technique? *Eur Radiol* *19*(1): 230-235, 2009. PMID: 18704437. DOI: 10.1007/s00330-008-1121-8

Received April 8, 2020

Revised April 28, 2020

Accepted April 29, 2020