

Čo je optimálny debalkizačný operačný výkon u pacientok s pokročilým karcinómom ovária?

MUDr. Ladislav Masák, CSc.

Klinika gynekologickej onkológie, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Štandardným liečebným postupom u doposiaľ neliečených pacientok s pokročilým štádiom karcinómu ovária je optimálny cytoredukčný operačný výkon, po ktorom nasleduje agresívna chemoterapia. Takýto postup sa stanovil na základe retrospektívneho zhodnotenia skúseností na jednom pracovisku pred 30 rokmi a v súčasnosti ho potvrdzujú v prospektívnych randomizovaných štúdiách. V mnohých súčasných štúdiách sa potvrdzuje pozorovanie, že pacientky s pokročilým karcinómom ovárií dlhšie prežívajú, ak u nich po operácii nezostalo žiadne makroskopicky viditeľné reziduum nádoru. Skvalitnenie práce anesteziológov a pokroky v prístrojovej technike používanej pri operáciách dovoľuje vykonať maximálnu cytoredukcii. Na Klinike gynekologickej onkológie Onkologického ústavu sv. Alžbety v Bratislave vykonávame extraperitoneálnu hysterektómiu a stripping peritonea bránice na dosiahnutie optimálnej cytoredukcie u pacientok s pokročilým karcinómom ovárií.

Kľúčové slová: karcinóm vaječníkov, operácia, optimálna debalkizácia.

What is the optimal debalking surgery procedure in patients with advanced ovarian cancer?

The standard management for previously untreated advanced stage epithelial ovarian cancer is optimum cytoreductive surgery followed by aggressive cytotoxic chemotherapy. This approach is based on a retrospective review of a single institution experience published more than 30 years ago and has yet to be confirmed in a prospective randomized trial. Many subsequent studies have supported the observation that advanced ovarian cancer patients who have the longest survival invariably have no macroscopic disease left at the completion of the initial surgery. Improvement in anaesthetic care and technologic advances allowing maximal cytoreduction. At the gynecologic oncology dept in Cancer institute st Elizabeth in Bratislava we do extraperitoneal hysterectomy and diaphragmatic stripping to achieve optimal cytoreductive surgery for patients with advanced ovarian carcinoma.

Key words: ovarian cancer, surgery, optimal debalking.

Onkológia (Bratisl.), 2009, roč. 4 (1): 38–41

Štandardným liečebným postupom u doteraz neliečených pacientok s karcinómom ovárií je optimálny cytoredukčný operačný výkon, po ktorom nasleduje agresívna chemoterapia. Griffiths prvý publikoval údaje o tom, že ak sa pacientke s pokročilým karcinómom ovária kompletne odstráni nádorové tkanivo pri prvej operácii, tak priemerné prežívanie bolo 39 mesiacov. Ak bolo reziduum nádoru veľkosti do 5 mm, prežívanie bolo 29 mesiacov. Ak bolo reziduum nádoru veľkosti od 6 mm do 15 mm, prežívanie bolo 18 mesiacov a ak bolo väčšie ako 1,5 cm, tak pacientky prežívali priemerne 11 mesiacov (1).

Odvtedy viacero autorov publikovalo údaje, ktoré poukazovali na dôležitosť odstrániť nádorové tkanivo kompletne pri prvom operačnom výkone. Medzi onkogynekológmi panuje zhoda v tom, že kvalitne vykonaný primárny operačný výkon je najdôležitejší pre vyliečenie pacientky, prípadne na jej dlhodobé prežívanie. Za kvalitne vykonaný operačný výkon sa považuje taká operácia, po ktorej operatér deklaruje vykonanie optimálnej debalkizácie. Definícia optimálneho debalkizačného operačného výkonu však nebola presne definovaná. Podľa dotazníka

Tabuľka 1. Vzťah veľkosti reziduálneho tumoru k dĺžke prežívania.

Autor	Veľkosť reziduálneho nádoru	Počet pacientok	Stredná doba prežívania	5-ročné prežívanie
Neijt, 1987	1 cm	62	40 mes.	
	≥ 1 cm	129	21 mes.	
Hoskins, 1994	0 cm	97		60 %
	≤ 1 cm	246		35 %
	1 – 2 cm	31		35 %
	≥ 2 cm	263		≤ 20 %
Le, 1997	0 cm	51		45 %
	akákoľvek	279		15 %
Eisenkop, 1998	0 cm	139	62 mes.	52 %
	akákoľvek	24	20 mes.	29 %
Chi, 2001	≤ 1 cm	56	56 mes.	50 %
	1 – 2 cm	73	31 mes.	28 %
	≥ 2 cm	87	28 mes.	21 %

onkogynekológovia v USA definovali optimálnu debalkizáciu ako odstránenie všetkého nádorového tkaniva len v 12 %, reziduum nádoru do 0,5 cm v 13,7 %, reziduum nádoru menej ako 1 cm v 60,8 % a reziduum nádoru veľkosti do 2 cm v 12,3 % (2).

Napriek tomu, *Gynecologic Oncology Group*, GOG definuje optimálnu debalkizáciu ako ope-

račný výkon, po ktorom zostane v abdomene pacientky tumor menší ako 1 cm (3); v súčasnosti sa za optimálnu debalkizáciu považuje taký operačný výkon, po ktorom nezostane v abdomene žiadne makroskopicky viditeľné nádorové tkanivo (4).

Na preceňovanie úlohy radikálneho operačného výkonu poukazujú autori, ktorí tvrdia, že

biologická povaha alebo agresivita nádoru je rozhodujúca pri liečebnom úspechu či neúspechu. Operujú sa pritom o prácu Hoskinsa, ktorý to zistil v randomizovanej štúdii, kde v jednom ramene boli pacientky s tumorom veľkosti do 1 cm a v druhom ramene pacientky, ktoré po debalkizácii mali zostatkový tumor veľkosti do 1 cm. Teda dve skupiny s rovnako veľkým nádorom. Pacientky v oboch ramenách boli liečené rovnakou chemoterapiou. Ak by operačný výkon mal byť jediným dôležitým prognostickým faktorom, tak by obe skupiny žien mali mať rovnaké prežívanie. Zistilo sa však, že pacientky, ktorých tumor bol zmenšený na 1 cm, mali horšie prežívanie. Výsledky tejto štúdie však nepoukazujú na to, že primárny operačný výkon nie je efektívny, ale že existujú ešte ďalšie faktory zahŕňajúce aj biológiu nádoru, ktoré hrajú dôležitú úlohu pri liečbe (5).

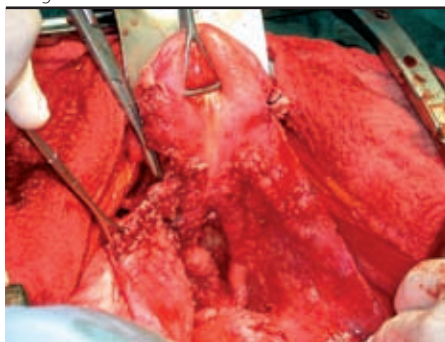
Bristow a spol. publikovali metaanalýzu prác o efekte maximálneho cytoredukčného operačného výkonu u pacientok s pokročilým karcinómom ovárií už v ére používania platinových derivátov. V tejto metaanalýze 81 prác, kde bolo zahrnutých 6 885 pacientok zistil štatisticky významné predĺženie prežívania u tých pacientok, kde sa dosiahla optimálna cytoredukcia. Zistil, že na každých 10 % zvýšenia maximálnej cytoredukcie sa predĺžila stredná doba prežívania o 5,5 % (6).

V tabuľke 1 sú uvedené výsledky práce autorov, ktoré poukazujú na to, že čím menší objem tumoru zostane v dutine brušnej pacientky po operácii, tým sa dosahujú lepšie liečebné výsledky (7).

Nedávno boli publikované dve GOG štúdie, ktoré potvrdzujú závery doteraz publikovaných retrospektívnych štúdií aj v tom, že dokazujú dôležitosť optimálnej cytoredukcie v manažmente pacientok s pokročilým karcinómom ovárií. Výsledky štúdií ukázali, že ak nebolo žiadne makroskopické reziduum nádoru po primárnej operácii, tak čas do progresie (ČDP) bol 33 mesiacov a celková doba prežívania (CDP) 71,9 mesiacov. Ak bolo reziduum nádoru 0,1 – 1 cm, tak ČDP bolo 16,8 mesiacov a CDP 42,4 mesiacov a ak bolo reziduum nádoru viac ako 1 cm, tak ČDP je 14,1 mesiacov a CDP 35 mesiacov (8).

GOG publikovala výsledky ďalších štyroch prospektívnych randomizovaných štúdií s pacientkami v IV. štádiu ochorenia. Len u 8 % pacientok v IV. štádiu ochorenia sa podarilo vykonať optimálnu debalkizáciu. Pacientky bez makroskopicky viditeľného nádoru dosiahli ČDP 20,1 mesiacov a CDP 64,1 mesiacov. Zaujímavé bolo, že nebol rozdiel vo výsledkoch pacientok s reziduom nádoru do 1 cm ČDP –13 mesiacov a CDP

Obrázok 1. Miliárny rozsev na zadnej stene uteru prechádzajúci na peritoneum *cavum* Douglasi.



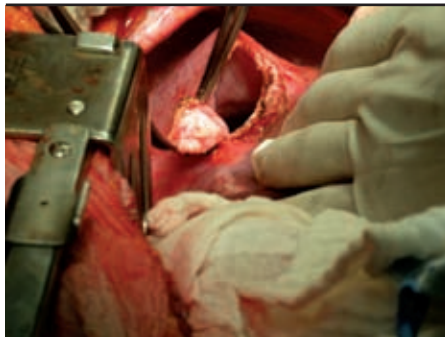
Obrázok 3. Súvislý povlak tumoru na peritoneu pravej bránice.



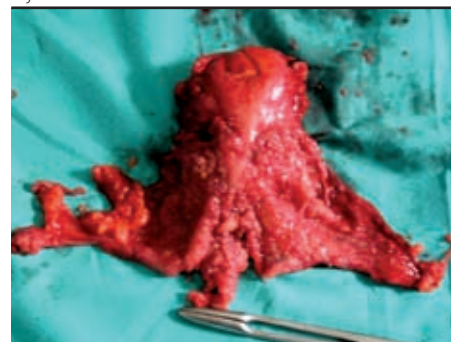
Obrázok 5. Resekcia tumoru infiltrujúceho stenu bránice.



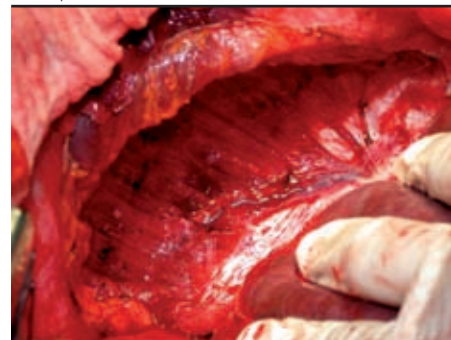
Obrázok 7. Resekcia tumoru infiltrujúceho stenu bránice.



Obrázok 2. Operačný preparát – uterus spolu s odstráneným peritoneom z malej panvy v jednom kuse.



Obrázok 4. Bránica po odstránení postihnúťého peritonea.



Obrázok 6. Resekcia tumoru infiltrujúceho stenu bránice.



Obrázok 8. Stav po systematickej paraaortálnej lymfadenektómii.



28,7 mesiacov a pacientok s reziduom nádoru 1,1 – 5 cm – ČDP 13 mesiacov a CDP 31 mesiacov. Pacientky s reziduom nádoru nad 5 cm dosiahli ČDP 8,9 mesiacov a CDP 22,5 mesiacov (9).

Logické vysvetlenie prečo odstránenie čo najväčšieho objemu tumoru zlepšuje liečebné

výsledky spočíva v tom, že veľký tumor má zlé cievne zásobenie, a preto obsahuje hypoxické a nekrotické oblasti, kam sa cytostatiká nedostanú, a preto majú menšiu účinnosť. Menšie nádory majú aj centrálné oblasti dobre prekrvené a vyššie percento deliacich sa a proliferu-

júcich buniek. V takýchto nádoroch dochádza k lepšiemu transportu a difúzii cytostatík do nádorových buniek. Rýchlo sa deliace bunky sú citlivé na cytostatiká, čo má za následok ich zničenie. Cytoredukčný operačný výkon teda zvyšuje účinnosť cytostatík na menšie nádorové ložiská. Čím rýchlejšie dôjde k zničeniu nádorových ložísk, tým sa znižuje možnosť vzniku rezistencie časti nádorových buniek na podávané cytostatiká (10).

V posledných rokoch skvalitňovaním samotnej anestézie, ale aj starostlivosti o pacientky na jednotkách intenzívnej starostlivosti, kde sú pacientky po operácii sledované a používaním novej operačnej techniky ako monopolárna a bipolárna koagulácia, sa zvyšuje radikálnosť operačných výkonov. Pribúdajú práce autorov uvádzajúcich vysoké percento 70 % – 92 % optimálnych operačných výkonov. Pri prísnejšom zhodnotení prác, keď sa za kritérium optimálnej debalkizácie považuje len stav bez makroskopicky viditeľného nádoru, sa percento optimálnych debalkizácií zníži na 23 % (11, 12).

V súčasnosti len práce Eisenkopa a Scholza udávajú viac ako 80 % úspešnosť v dosiahnutí optimálnej debalkizácie u pacientok s pokročilým karcinómom ovárií (13, 14). Eisenkop po vykonaní ultraradikálnych operácií, keď vykonáva mnohopočetné resekcie čreva, resekcie pankreasu a pečene, splenektómie a odstránenie peritonea z bránice, prípadne resekcie bránice, udáva až 85 % úspešnosť v dosiahnutí stavu bez makroskopicky viditeľného nádoru a veľkosť tumoru menej ako 1 cm u 12 % pacientok. Udáva priemerné prežítie pacientok v jeho súbore 75,8 mesiacov. Autor však priznáva i 4 úmrtia pacientok do 30 dní od operácie (13).

Scholz udáva vo svojej práci 83 % úspešnosť v dosiahnutí stavu bez makroskopicky viditeľného nádoru po operácii. Z komplikácií udáva 5 prípadov reoperácií, ale neudáva žiadne úmrtie do 30 dní po operácii. Prežívanie udáva ČDP 28 mesiacov, avšak CDP len 48 mesiacov (14).

Naše skúsenosti

Na Klinike gynekologickej onkológie Onkologického ústavu sv. Alžbety v Bratislave sme v roku 2008 z dôvodu dosiahnutia optimálnej debalkizácie u pacientok s pokročilým karcinómom ovárií začali vykonávať extraperitoneálnu hysterektómiu a striping peritonea bránice.

Extraperitoneálna hysterektómia je názov takej modalitý odstránenia uteru, pri ktorej sa spolu s maternicou kompletne odstráni peritoneum v malej panve, ak je posiate miliárnym nádorovým rozsevom. Na obrázku 1 vidieť mili-

árny rozsev na zadnej stene uteru prechádzajúci na peritoneum *cavum Douglasi*. Na obrázku 2 je operačný preparát – uterus spolu s odstráneným peritoneom z malej panvy v jednom kuse.

Striping peritonea bránice sme zaviedli po zaškolení na Mayo klinike v Rochestri v USA a naštudovaní tejto problematiky z dostupnej literatúry, kde je jednoznačne dokázané predĺženie prežívania pacientok po takejto operácii, ak sa ňou dosiahla optimálna debalkizácia (15, 16). Ku stripingu peritonea bránice pristupujeme až po vykonaní hysterektómie s obojstrannou adnexektómiou a omentektómiou ak zistíme, že jediným miestom, kde zostáva tumor je peritoneum na bránici. Na obrázku 3 je vidieť súvislý povlak tumoru na peritoneu pravej bránice, na obrázku 4 je bránica po odstránení postihnutej peritonea.

V prípade, že došlo už k infiltrácii bránice tumorom, je možné vykonať resekciu postihnutej časti bránice. Na obrázkoch 5, 6, 7 vidieť resekciu tumoru infiltrujúceho stenu bránice. Ošetrovanie defektu bránice sa vykoná naložením cirkulárneho stehu okolo defektu a po maximálnom nafúknutí pľúc anesteziológom sa steh zatiahne a zauzlí. Nie je potrebné zavádzať do hrudníka podtlakovú drenáž.

Do konca roku 2008 sme vykonali striping peritonea u 11 pacientok. V dvoch prípadoch sme resekovali bránicu a v dvoch prípadoch sme počas výkonu perforovali tenký sval bránice. Vo všetkých štyroch prípadoch došlo k zhojeniu defektu bránice bez akýchkoľvek komplikácií. Po stripingu bránice pokračujeme v operácii vykonaním systematickej panvovej a paraaortálnej lymfadenektómie. Na obrázku 8 vidieť stav po systematickej paraaortálnej lymfadenektómii. Po takto vykonanom operačnom výkone môžeme deklarovať, že nezostalo v brušnej dutine pacientky žiadne makroskopicky viditeľné nádorové tkanivo, vykonali sme optimálnu debalkizáciu.

Záver

Podľa súčasných vedomostí je zrejmé, že primárny cytoredukčný (debalkizačný) operačný výkon je základným kameňom štandardnej liečby u pacientok s pokročilým karcinómom ovárií, po ktorom nasleduje agresívna chemoterapia. Väčšiu šancu na vyliečenie, alebo dlhodobé prežívanie, s dobrou kvalitou života, budú mať tie pacientky, u ktorých sa vykonala optimálna debalkizácia. Takéto operačné výkony by sa mali vykonávať na špecializovaných pracoviskách gynekológmi-operatérmi, ktorí absolvovali tréning v subšpecializácii gynekológia v onkológii, ktorej hlavným

obsahom je zvládanie operačných techník potrebných pri operačných výkonoch z indikácie gynekologického malígneho ochorenia.

Literatúra

1. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. Natl. Cancer Inst. Monogr. 1975; 421: 101–104.
2. Eisenkop SM, Spirtos NM. What are the current surgical objectives, strategies, and technical capabilities of gynecologic oncologists treating advanced epithelial ovarian cancer? Gynecol Oncol. 2001; 82: 489–497.
3. Chi DS, Liao JB, Leon LF, et al. Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2001; 82: 532–537.
4. Vergote I, van Gorp T, Amant F et al. Timing of debulking surgery in advanced ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2008; 18 (Suppl.1): 11–19.
5. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT et al. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small volume stage III epithelial ovarian cancer. A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1992; 47: 159–166.
6. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during platinum era: a meta-analysis. J Clin Oncol 2002; 20: 1248–1259.
7. McCreath WA, Chi DS. Surgical cytoreduction in ovarian cancer. Oncology 2004; 5(18): 1–12.
8. Winter WE 3rd, Maxell GL, Tian C et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2007; 25: 3621–3627.
9. Winter WE 3rd, Maxell GL, Tian C et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2008; 26: 83–89.
10. Goldie JH, Coldman AJ. Mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. Cancer Treat Rep 1979; 63: 1727–1733.
11. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y et al. The effect of maximum surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 2008; 108: 276–281.
12. Salani R, Axtel A, Gerard M, et al. Limited utility of conventional criteria for predicting unresectable disease in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2008; 108: 271–275.
13. Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL et al. Relative influence of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer. A prospective study. Gynecol Oncol 2003; 90: 390–396.
14. Scholz HS, Tasdemir H, Hunlich T et al. Multivisceral cytoreductive surgery in FIGO stages IIIC and IV epithelial ovarian cancer: Results and 5-year follow-up. Gynecol Oncol 2007; 106: 591–595.
15. Cliby W, Dowdy S, Feitoza SS et al. Diaphragm resection of ovarian cancer: technique and short-term complications. Gynecol Oncol 2004; 94: 655–660.
16. Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC et al. Surgical treatment of diaphragm disease correlates with improved survival in optimally debulked advanced stage ovarian cancer. Gynecol Oncol 2006; 100: 283–287.

MUDr. Ladislav Masák, CSc.

Klinika Gynekologickej onkológie
Onkologický ústav sv. Alžbety a SZU v Bratislave
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
lmasak@ousa.sk