

Primární chirurgická léčba karcinomu ovaria

Jaroslav Klát

Porodnicko-gynekologická klinika FN Ostrava

Primární chirurgická léčba ovariálního karcinomu má zásadní význam jak stagingový, tak léčebný, umožňující u časných stadií rozlišit pacientky s velmi nízkým rizikem recidivy onemocnění, u kterých může být upuštěno od adjuvantní chemoterapie. V případě vyšších stadií je standardní léčebnou modalitou kombinace radikální operační léčby s adjuvantní chemoterapií. Zásadní vliv na celkové přežití u operovaných patientek má velikost ponechaného nádorového rezidua. Cílem operační léčby by tak mělo být nulové (mikroskopické) reziduum. Extendované chirurgické výkony (resekční operace na kličkách střevních, splenektomie, resekce jater, odstranění peritonea bránice atd.) u pokročilých stadií onemocnění vyžadují multioborovou spolupráci. Z dostupných dat jasně vyplývá, že nejlepší výsledky operační léčby jsou u patientek operovaných v onkogynekologických centrech.

Klíčová slova: ovariální karcinom, primární chirurgická léčba, nádorové reziduum.

Primary surgical treatment in ovarian cancer

Completeness of the primary surgical staging in early-stage ovarian cancer has a strong impact on the prognosis and it could distinguish between low and high risk patients for the recurrence of the disease. The standard treatment of advanced-stage ovarian carcinoma includes radical cytoreductive surgery which aims at removing a visible tumor followed by platinum-based chemotherapy. Complete resection is achieved when no macroscopically visible residual tumor is left. The prognostic value of complete debulking on overall survival has been confirmed. In patients presenting with extensive metastatic tumor spread, complete tumor resection may require extensive upper abdominal surgery, including procedures such as diaphragm resection or peritonectomy, splenectomy, or partial liver resection. These extended surgical procedures require a multidisciplinary approach. The patients being treated in onco-gynecological centers have a higher chance to achieve complete tumor resection.

Key words: ovarian cancer, primary surgical treatment, residual tumor.

Onkologie 2012; 6 (2): 71–73

Úvod

Chirurgická léčba u ovariálního karcinomu má zásadní význam jak stagingový, tak léčebný, umožňující u časných stadií rozlišit pacientky s velmi nízkým rizikem recidivy onemocnění a tak upustit od adjuvantní chemoterapie. V případě vyšších stadií než FIGO IB je standardní léčebnou modalitou kombinace radikální operační léčby s adjuvantní chemoterapií na bázi platinového derivátu s taxany (1). Na rozdíl od adjuvantní chemoterapie, která je standardní, výsledek samotné chirurgické léčby závisí na mnoha faktorech. Základním faktorem je, kde je pacientka s ovariální malignitou operována. Z dostupných dat jasně vyplývá, že pacientky operované v onkogynekologických centrech mají větší šanci na adekvátní léčbu dle doporučených národních guidelines, a tím pádem i na lepší celkové přežití než pacientky operované mimo centra (2, 3). Dále záleží na vlastních charakteristice nádoru, tedy histologickém typu, gradingu a stadiu nemoci, přítomnosti distantních metastáz, celkovému stavu pacientky a v neposlední řadě erudici samotného onkochirurga. V našich podmínkách, kdy extendované chirurgické výkony (resekční operace na kličkách střevních, splenektomie, resekce jater, odstranění peritonea bránice atd.) nejsou prozatím součástí výcviku onkogynekologa,

je tedy nutná i multioborová spolupráce s dalšími chirurgickými obory.

Cílem vlastní operace je dosažení tzv. nulového, eventuálně pouze mikroskopického rezidua. V případě, kdy není odstraněna veškerá makroskopicky zjištělná nádorová tkáň, je velikost ponechaného nádorového rezidua klasifikována vzhledem k největšímu rozměru jednotlivého ponechaného rezidua, a ne podle celkového množství všech ponechaných nádorových hmot dohromady.

Koncept odstranění maximálně možné nádorové tkáně, tzv. debulking, je široce přijímán teprve necelých 40 let, kdy Griffiths publikoval svoji práci, ve které prokázal korelaci mezi maximálním odstraněním nádorové tkáně a zlepšením přežití u pokročilých stadií onemocnění (4). Následující práce zařazené v metaanalýze 53 studií, zahrnující celkem 6885 patientek, potvrdily maximální cytoredukcí jako nejsilnější prediktivní faktor přežití (5). Otázkou zůstává hodnota tzv. optimální cytoredukce, tzn. velikost ponechaného nádorového rezidua po provedené operaci, aby tato mohla být označena za optimální debulking s pozitivním vlivem na celkové přežití. Původně byla hranice pro optimální cytoredukcí stanovena na velikosti nádorového rezidua pod 2 cm. Tato hranice se však v dalších letech postupně snižovala až na

dnes obecně přijímanou hodnotu „nulového“, tedy pouze mikroskopického postižení (6).

Primární chirurgická léčba časných stadií

U časných stadií ovariálního karcinomu (FIGO I-II) má primární radikální operace význam především stagingový, umožňující rozlišení nízce a vysoce rizikových patientek s ohledem na případné podání adjuvantní chemoterapie.

Kompletní stagingový výkon je prováděn z dolní střední laparotomie s prodloužením nad pupeční jizvu, tak aby byl sjednán přístup k pečlivé inspekci celé dutiny břišní, tzn. všech peritoneálních povrchů, kliček střevních, povrchu jater a bránice. V případě přítomnosti volné tekutiny je tato odebrána na cytologické vyšetření, v opačném případě je provedena laváž. Další součástí výkonu je provedení hysterektomie s oboustrannou adnexektomií (výjimkou jsou pouze za určitých přesně definovaných podmínek, fertilitu zachovávající operace se snahou o zachování dělohy a eventuálně jednoho ovaria), omentektomie, appendektomie, pánevní a paraaortální lymfadenektomie a biopsie z peritoneálních povrchů.

U 20–30 % patientek dochází při adekvátně provedené stagingové operaci k posunutí do stadia FIGO III, tzv. upstagingu, nejčastěji na pod-

kladě mikroskopického postižení (paraaortální uzliny, ometum, bránice). Primární stagingový výkon také přináší menší procento operačních komplikací než při následné, tzv. restagingové operaci po předchozí neadekvátní operaci (7).

Význam pooperační chemoterapie platino-vým derivátem v prodloužení jak období do recurence, tak celkového přežití, byl potvrzen při hodnocení dvou randomizovaných prospektivních studií ICON 1 (International Collaborative Study Ovarian Neoplasm Trial 1) a ACTION (Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm Trial) zahrnujících celkem 925 pacientek ze 124 onkologických center ze 13 zemí. Při podrobné analýze podskupin v závislosti na rozsahu provedené operace ve studii ACTION vyplynul největší efekt adjuvantní chemoterapie u pacientek s nekompletním stagingovým výkonem, naopak u pacientek s kompletním výkonem nebyl benefit adjuvantní chemoterapie statisticky významný. To podtrhuje stagingový i kurativní význam kompletního operačního výkonu (8, 9).

Primární chirurgická léčba u pokročilých stadií

Radikalita primární operační léčby u pokročilých stadií ovariálního karcinomu má význam především na celkové přežití, kdy velikost ponechaného rezidua jasně koreluje s délkou přežití. Pokročilá stadia jsou heterogenní skupinou s různým stupněm a lokalizací postižení a především u stadií FIGO IIIC a IV se může jednat o rozsáhlé nádorové postižení kliček střevních, mezenteria, bránice, jaterních metastáz, uzlinového postižení nad úroveň renálních cév až po vzácné mozkové metastázy. Tato postižení vyžadují specifické operační intervence, které se nepoužívají u žádné jiné gynekologické malignity a vyžadují tak úzkou mezioborovou spolupráci. V těchto případech jsou mimo standardní stagingový rozsah prováděny extendované resekční výkony zahrnující peritonektomii, stripping bránice, splenektomie, resekční výkony na kličkách střevních, parciální resekci jater a žaludku, ve výjimečných případech i cytoreduktivní výkony v mediastinu a eventuálně v pleurální dutině. U pacientek s rozsáhlou karcinomatózou, nejenom ovariální etiologie, se uplatňují i experimentální postupy, jako je hypertermická intraoperační intraperitoneální chemoterapie – HIPEC (10). Provedení systematické pánevní a paraaortální lymfadenektomie u těchto stadií je diskutabilní a měla by být provedena pouze u pacientek s dosaženým mikroskopickým reziduem (6, 11). Proveditelnost a výsledek operační léčby tak závisí především na dvou faktorech: resektabilitě tumoru a celkovém stavu pacientky

umožňujícím podstoupit extenzivní chirurgický výkon. Proto je nyní v popředí zájmu eventuální nahrazení primární debulkingové operace (PDS) neoadjuvantní chemoterapií (NACT) se záměrem zmenšení nádorových hmot a poté s odstupem několika cyklů chemoterapie provedení vlastní cytoreduktivní operace tzv. Interval Debulking Surgery (IDS). Prozatím však nejsou jasné jednoznačné charakteristiky nádoru umožňující rozlišení vhodných kandidátek pro NACT-IDS oproti PDS.

V retrospektivní GOG (Gynecologic Oncology Group) studii zahrnující 1895 pacientek stadia FIGO IIIC byly vyhodnoceny jako rizikové faktory pro recidivu onemocnění vyšší věk, mucinózní a clear-cell typ nádoru, performance status a velikost nádorového rezidua (12). Vzhledem k nemožnosti ovlivnit tyto negativní prognostické faktory vyplývající z biologické charakteristiky nádoru a celkového stavu pacientky, je jediným ovlivnitelným faktorem se vztahem na zlepšení celkového přežití adekvátnost provedené operace, tedy rozsah ponechaného nádorového rezidua.

Je nutné si uvědomit, že v této skupině pacientek nelze dosáhnout optimální cytoredukce ve sto procentech. Nejlepších výsledků je dosaženo ve studiích z jednotlivých center na rozdíl od multicentrických studií. V retrospektivní studii z Mayo Clinic bylo analyzováno 194 pacientek a u 131 pacientek (67,5 %) bylo dosaženo optimální cytoredukce. V této studii byla definice pro optimální cytoredukcí: léze menší než 1 cm a ne nyní obecně přijímané pouze mikroskopické reziduum. V podskupině 144 pacientek s karcinomatózou bylo pětileté přežití u pacientek s optimálním v porovnání s větším ponechaným reziduem 46 % vs. 17 % (13).

Obdobně v recentní retrospektivní práci z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center zahrnující 316 pacientek, z nichž 90 % podstoupilo primární operační léčbu, bylo dosaženo mikroskopického rezidua ve 24 % a rezidua pod 1 cm ve 47 %. S velikostí nádorového rezidua tak koreluje i celkové přežití, které u skupiny pouze s mikroskopickým reziduem bylo 78 měsíců, ve skupině do 1 cm 50 měsíců a u pacientek s reziduem nad 1 cm 36 měsíců (14). V prospektivní studii Komosse bylo dosaženo nulového rezidua u 126 z 267 (47,2 %) pacientek stadia FIGO III a FIGO IV se statisticky signifikantním zlepšením celkového přežití (hazard ratio 3,61) (15).

Zásadní vliv optimální cytoredukce, tzn. dosažení pouze mikroskopického nádorového rezidua na OS bylo potvrzeno také v analýze 3 prospektivních multicentrických studií AGO-OVAR (OVAR-3/-5/-7). Z celkového počtu 3126

pacientek bylo dosaženo optimální cytoredukce u 33,5 % pacientek. V této skupině byl OS 99,1 měsíců v porovnání s pacientkami s velikostí nádorového rezidua 0,1–1 cm a nad 1 cm, kde OS činil 36,2 a 29,6 měsíců (6).

Naproti tomu další, hojně citovaná prospektivní multicentrická studie EORTC-NCIC, zaměřená na porovnání PDS a NACT-IDS a zahrnující 632 pacientek z 59 center prokázala lepší výsledky pro dosažení nádorového rezidua méně než 1 cm u skupiny žen po NACT-IDS (80,6 %) oproti skupině žen s PDS (41,6 %), a to i při menší pooperační morbiditě. Nutno si ale uvědomit, že ve skupině žen s optimální cytoredukcí (pouze mikroskopické reziduum) po NACT-IDS byl OS pouze 38 měsíců a ve skupině žen s PDS také pouze 45 měsíců (16), což odpovídá hodnotám pro skupinu žen se suboptimálním debulkingem.

Nejhorší prognózu mají samozřejmě pacientky stadia FIGO IV, u nichž je dosažení optimální cytoredukce vzhledem nádorovému postižení mimo dutinu břišní velmi obtížné. U této heterogenní skupiny pacientek závisí úspěšnost operační léčby především na místě distantních metastáz (17). GOG studie zaměřená pouze na pacientky stadia FIGO IV analyzovala výsledky léčby u této prognosticky nepříznivé skupiny pacientek zařazených v předešlých studiích (GOG protokol 111, 132, 152 a 162). Z celkem 360 pacientek (48 % s postižením pleury) bylo dosaženo mikroskopického rezidua pouze u 8 % pacientek. U této skupiny pacientek činilo OS 64 měsíců, na rozdíl od skupiny pacientek s jakýmkoliv jiným reziduem (0,1–5,0 cm), kde OS bylo 28 měsíců (18).

Obdobných výsledků bylo dosaženo v analýze 3 prospektivních multicentrických studií AGO-OVAR (OVAR-3/-5/-7). Mikroskopického rezidua bylo dosaženo pouze u 12,3 % pacientek z celkového počtu 573 pacientek. U této skupiny pacientek bylo dosaženo OS v délce 54,6 měsíců, na rozdíl od 23,9 u pacientek s makroskopickým reziduem (19). V recentní studii Ruah-Haina bylo dosaženo mikroskopického rezidua u 7,5 % pacientek po PDS, na rozdíl od 27 % po NACT-IDS. I přes vyšší procento optimálně odoperovaných žen po NACT-IDS nebylo u této skupiny pozorováno zlepšení OS, které je při tom základním cílem léčby. U skupiny pacientek po primární debulkingové operaci pouze s mikroskopickým reziduem byl OS 72 měsíců, na rozdíl od skupiny optimálně operovaných pacientek po NACT-IDS, kde OS činil pouze 31 měsíců (17).

Závěrem lze říci, že i přes pokroky v „nechirurgické léčbě“, primární operace má zásadní význam na prognózu u pacientky s ovariálním

karcinomem a tímto směrem by měla směřovat veškerá snaha onkochirurgů o kompletní staging a dosažení „nulového rezidua“. Pouze u menší skupiny pacientek, jejichž celkový stav neumožňuje radikální operační léčbu, je alternativou NACT-IDS. Ke zlepšení současného stavu však jednoznačně vede pouze důsledná centralizace pacientek.

Literatura

1. Bois DA, Quinn M, Thigpen T, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIg OCCC 2004). *Ann Oncol* 2005; 16(Suppl 8): 7–12.
2. Bois DA, Rochon J, Lamparter C, and for AGO Organisations. Pattern of care and impact of participation in clinical studies on the outcome in ovarian cancer. *Int J Gynec Cancer* 2005; 15: 183–191.
3. Goff BA, Matthews BJ, Larson EH, et al. Predictors of comprehensive surgical treatment in patients with ovarian cancer. *Cancer* 2007; 109: 2031–2042.
4. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; 42: 101–104.
5. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248–1259.
6. Bois DA, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. *Cancer* 2009; 115: 1234–1244.
7. Schueler JA, Trimbos JB, Hermans J, Fleuren GJ. The yield of surgical staging in presumed early stage ovarian cancer; benefits or doubts? *Int J Gynecol Cancer* 1998; 8: 95–102.
8. Trimbos JB, Parmar M, Guthrie D, et al. International Collaborative Study Ovarian Neoplasm Trial 1 and Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm Trial: Two parallel randomized phase III trials in adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian cancer. *Natl Cancer Inst* 2003; 95: 105–112.
9. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 113–125.
10. Munoz-Casares FC, Rufian S, Rubio MJ, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. Present, future directions and proposal. *Clin Transl Oncol* 2007; 9: 652–662.
11. Benedetti Panici P, Maggioni A, Hacker N, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: A randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 560–566.
12. Winter WE, Maxwell L, Tian Ch, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: A Gynecology Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3621–3627.
13. Aletti GA, Dowdy SC, Gostout BS, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 77–85.
14. Chi DS, Musa F, Dao F, et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol* 2012; 124: 10–14.
15. Kommoss S, Rochon J, Harter P, et al. Prognostic impact of additional extended surgical procedures in advanced-stage primary ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 19: 279–286.
16. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 943–953.
17. Rauh-Hain JA, Rodriguez N, Growdon W, et al. Primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy in stage IV ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 959–965.
18. Winter WE, Maxwell GL, Tian Ch, et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial Ovarian Cancer: A Gynecology Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 83–89.
19. Wimberger P, Wehling M, Lehman N, et al. Impact of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease. An exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group). *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1642–1648.
20. Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic phosphate (32P). G.I.C.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. *Ann Onco* 1995; 6: 887–893.

Článek přijat redakcí: 29. 2. 2012

Článek přijat k publikaci: 2. 4. 2012

MUDr. Jaroslav Klát, Ph.D.

Porodnicko-gynekologická klinika FN Ostrava
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba
jaroslav.klat@fno.cz
