

OPERAČNÁ LIEČBA OVARIÁLNEHO KARCINÓMU

Miloš Mlynček

Gynekologicko-pôrodná klinika UKF a FN, Nitra

Rakovina vaječníka je devastujúce ochorenie, väčšina pacientok zomiera do 5 rokov po iniciálnej liečbe. Väčšina prípadov je diagnostikovaná v pokročilom štádiu. Základom liečby je cytoredukčná operácia nasledovaná kombinovanou chemoterapiou. Operačný výkon je kľúčovým momentom v terapii ochorenia. Stanovenie presného rozsahu ochorenia a maximálne zmenšenie nádoru skúseným panvovým chirurgom zlepšuje prežívanie. Centralizácia a špecializovaná operačná liečba sú prognostické faktory v prežívaní týchto pacientok. V článku je podaný prehľad o cieľoch, možnostiach a technických pokrokoch v chirurgickom stagingu a operačnej liečbe rakoviny vaječníka.

Kľúčové slová: karcinóm vaječníka, chirurgický staging, optimálna cytoredukcia, prežívanie.

Kľúčové slová MeSH: nádory vaječníkov – chirurgia; karcinóm – chirurgia; staging nádorov; prežívanie bez choroby; prognóza.

SURGICAL TREATMENT OF THE OVARIAN CANCER

Ovarian cancer is a devastating disease, most of the patients die within 5 years after the initial treatment. Most patients present with advanced-stage disease and are treated with cytoreductive surgery followed by combination chemotherapy. Surgical procedure is the cornerstone in the management. The precise surgical staging and optimal debulking in the hands of experienced pelvic surgeon improve the survival. Centralization and specialization of ovarian cancer surgery is the prognostic factor in the survival of these patients. This paper presents a review about the goals, possibilities and technical improvements in the surgical staging and treatment of the ovarian cancer patients.

Key words: ovarian cancer, surgical staging, optimal cytoreduction, survival.

Key words MeSH: ovarian neoplasms – surgery; carcinoma – surgery; neoplasm staging; disease-free survival; prognosis.

Onkológia (Bratisl.), 2006, roč. 1 (2): 112–114

Operačná liečba karcinómu ovária predstavuje komplexnú a neustále sa vyvíjajúcu oblasť gynekologickej onkológie. Má nezastupiteľné postavenie v starostlivosti o pacientky s týmto zákerným ochorením, pre ktoré zatiaľ neexistuje efektívna skríninová metóda (1).

¾ prípadov sa diagnostikujú, až keď sa ochorenie rozšíri za hranice malej panvy. Situáciu komplikuje skutočnosť, že u mnohých pacientok sa rakovina vaječníka zistí až v priebehu operácie. Ochorenie nerešpektuje hranice orgánov, preto musí byť operatér pripravený zvládnuť dopredu nepripravené situácie.

Aj napriek významným pokrokom v chemoterapii zostáva operačná liečba stále míľnikom, od ktorého sa odvíja osud pacientky (2).

Nádory vaječníka môžu vzniknúť z *povrchového epitelu* (90 % prípadov), zo *stromálnych a sex cord buniek kôry* a zo *zárodočných buniek*.

Operačné princípy liečby týchto 3 základných druhov ovariálnych nádorov sú veľmi podobné. Pre operátora čakajúceho na výsledok peroperačnej histológie nie je rozhodujúcim histologický typ ovariálneho tumoru, ale záver patológa, teda či ide o benígny, borderline – low malignant potential alebo malígny tumor, a či je nádor ovariálneho alebo extraovariálneho pôvodu. Na základe vyšetrenia zo zmrazeného rezu (frozen section) patológ nevie vždy jednoznačne určiť, či ide o primárny tumor alebo metastázu do ovária (3).

V prípadoch, keď peroperačný záver patológa nie je jednoznačný, operatér sa musí riadiť klinickým

nálezom a väčšinou postupovať tak, ako keby išlo o karcinóm ovária. Intraperitoneálne šírenie karcinomatózných buniek z ovária sleduje prúdenie peritoneálnej tekutiny v smere hodinových ručičiek, smerom do parakolických priestorov, do kupúl bránice, omenta, serózy tenkého a hrubého čreva a mezenteria. Lymfatické šírenie do pelvických a paraaortálnych uzlín sa vyskytuje až v tretine prípadov zdalivo lokalizovaných len na ováriu (4).

Hematogénne šírenie karcinómu ovária vzniká väčšinou až v neskorom štádiu.

Z týchto anatomických poznámok vyplýva, že operatér musí poznať biologickú povahu tohto ochorenia a účinnosť intervencií, ktoré prichádzajú do úvahy.

Základné úlohy operátora možno rozdeliť do 3 oblastí:

- v spolupráci s patológom určiť rozsah ochorenia (staging) pri **staging** laparotómii,
 - v iniciálnych štádiách (I. a II. štádium) **kompletne odstrániť nádor**,
 - v pokročilých štádiách (III. a IV. štádium) vykonať maximálne zmenšenie nádorovej choroby (**optimálny debulking, cytoredukcia**).
- Operačné výkony sa klasifikujú na primárne a sekundárne.

Primárne výkony:

- **Staging laparotómia** s otvorením brušnej dutiny od symfýzy nad pupok s odberom biopsií zo štandardných miest
- **Konzervatívny výkon s jednostranným ponechaním adnexov** je možný u mladej ženy, kto-

rá nemá deti a pri potvrdení štádia IA, gradingu 1 a v prípade priaznivého histologického typu.

- **Primárna cytoredukčná operácia** s cieľom odstrániť všetko nádorové tkanivo (optimálny cytoredukčný výkon) alebo zmenšiť na minimálny objem.
 - **Interval debulking surgery (IDS)** – cytoredukcia po 2 – 4 kúrach chemoterapie, ak primárne zostalo veľké rezíduum.
 - **Restaging laparotómia** – ak primárna operácia bola nedostatočná, nespĺnili sa kritériá na klasifikáciu operačného výkonu.
- Sekundárne výkony** po ukončení primárnej liečby:

- **Second look laparotómia** – výkon po ukončení komplexnej liečby, pacientka je bez subjektívnych ťažkostí, zobrazovacie vyšetrenia a tumor-markery sú v norme. Výkon sa realizuje len ako súčasť klinických štúdií na overenie účinnosti nových liečebných postupov.
- **Sekundárna cytoredukčná operácia** – jej cieľom je odstrániť alebo zmenšiť recidívu, po nej nasleduje znovu chemoterapia.
- **Paliatívny operačný výkon** – za účelom zmenšenia utrpenia pacientky, hlavne pri ileózných stavoch.

Základom pre chirurgicko-patologický staging rakoviny vaječníka je **staging laparotómia**, ktorej súčasťou sú tieto výkony (5, 6):

- odber ascitickej tekutiny alebo laváže na cytologické vyšetrenie,
- úplná aspexia a palpácia celej brušnej dutiny,

- biopsia lézií suspektných z metastáz,
- abdominálna hysterektómia s obojstrannou adnexotómiou (v prísne indikovaných prípadoch je možný aj konzervatívny výkon, ale všetky ostatné fázy stagingu laparotómie musia byť vykonané),
- omentektómia,
- biopsia, resekcia adhézií k primárnemu tumoru,
- aspoň 2 biopsie z plica vesicouterina a plica recouterina,
- aspoň 3 biopsie z peritonea pravej a ľavej parakolickej jamy,
- aspoň 2 biopsie alebo ster z pravej bráničnej klenby,
- aspoň 2 biopsie z peritonea v mieste primárneho tumoru (fossa ovarica),
- pelvická lymfadenektómia,
- paraaortálna lymfadenektómia do výšky ľavej renálnej vény.

Zatiaľ neexistujú iné presnejšie metódy ako staging laparotómia na stanovenie diagnózy a rozsahu tohto ochorenia.

Na veľkých súboroch je dokázané, že **najpresnejšie sa určí rozsah ochorenia, ak pacientku operuje v onkogynekologickom centre gynekologický onkológ, a nie gynekológ alebo všeobecný chirurg vo všeobecnej nemocnici** (7, 8).

Hoci dnes možno prejedukovať s vysokou pravdepodobnosťou biologickú povahu nádoru ovária na základe predoperačných vyšetrení (tumormarkery, UZ, CT, NMR), pri každej operácii pre tumor ovária musí operátor počítať s možnosťou nálezu rakoviny vaječníka.

Aj keď to neplatí absolútne, u žien nad 50 rokov s ovariálnym tumorom nad 5 cm a s hladinou CA 125 nad 100 IU/ml je vysoká pozitívna predikcia nálezu rakoviny vaječníka.

Na druhej strane, u žien pod 45 rokov s uniloculárnou cystou pod 6 cm a normálnou hladinou CA (do 35 IU/ml) je nepravdepodobný nález karcinómu ovária (9).

Zatiaľ nie je známy jednoznačný prekursor rakoviny ovária a nie je k dispozícii žiadna efektívna skriningová metóda na zacytenie preinvazívnych a včasných štádií karcinómu ovária. Preto je vhodné odstrániť všetky patologické útvary na ovárii, aj benigného povahy. Pre tieto indikácie hlavne u mladých žien je metódou voľby laparoskopické odstránenie týchto tzv. cyst, cystických útvarov. Ak po týchto výkonoch patológ diagnostikuje malignóm, nasleduje štandardná stagingová operácia.

Aj napriek negatívnym predoperačným vyšetreniam pri každej operácii pre ovariálny nádor musí byť zabezpečené peroperačné histologické vyšetrenie. Pacientka musí byť pred ope-

ráciou oboznámená s možnosťou rozsiahleho výkonu pri potvrdení zhubného nádoru vaječníka.

Prognózu pacientok s týmto ochorením zhoršujú punkcie do nádoru (cez laparoskop, paracentézou či kuldocentézou). Tieto výkony sú spojené s disemináciou a implantáciou nádorových buniek v brušnej dutine.

Operácie pre ovariálny nádor sa musia vykonávať pri dostatočnom sprístupnení brušnej dutiny, to znamená zo strednej laparotómie od symfýzy a podľa potreby s rozšírením rezu až k processus xiphoideus. Operácia pre nádor ovária cez Pfannenstielov rez je postup non lege artis.

Operačná terapia včasných štádií rakoviny (štádium I. a II.)

Ak sa pri operácii zistí karcinóm ovária zdanlivo lokalizovaný len na jednom alebo oboch vaječníkoch a operátor nie je erudovaný vykonať štandardne predpísaný výkon, chýba informovaný súhlas pacientky k rozsiahlejšiemu výkonu, je postupom lege artis uzavrieť brucho a poslať pacientku do onkogynekologického centra.

Za posledných 20 rokov sa nahromadilo dostatok dôkazov, že pri karcinóme ovária zdanlivo lokalizovanom len na jednom vaječníku ide v tretine prípadov o vyššie štádium ochorenia. Toto je kritický moment pri rozhodovaní o adjuvantnej liečbe a vyslovení prognózy.

Precízne stanovený staging ochorenia v prípade úplne inčiálného štádia, priaznivého histologického typu a gradingu umožňuje ušetriť pacientky od chemoterapie. Ak sa okultné metastázy nezistia už pri stagingovej operácii, je vysoko pravdepodobné, že aj napriek adjuvantnej chemoterapii sa vyvinie recidíva ochorenia, ktorá je len výnimočne kurabilná.

Po otvorení brušnej dutiny, po odbere ascitickej tekutiny alebo laváže zo 4 kvadrantov peritoneálnej dutiny a panvy nasledujú štandardné výkony popísané pri stagingovej operácii.

Pelvická a paraaortálna lymfadenektómia (biopsia – odber do 5 uzlín, selektívna lymfadenektómia – odber do 20 uzlín a systematická – odber nad 20 uzlín) je súčasťou stagingovej laparotómie. Treba však brať do úvahy skutočné počty lymfatických uzlín (80 – 100 v panve a do 50 uzlín okolo aorty).

Účinok chemoterapie na nodálne metastázy je diskutabilný. Štandardným a tradičným postupom aj v inčiálnych štádiách je odstrániť maternicu a obidve adnexy z dôvodu vykonania stagingu a chirurgickej kontroly ochorenia.

U mladých žien, ktoré ešte nemajú dieťa, v inčiálnom štádiu je racionálne ponechať aj maternicu, aj nepostihnuté adnexy.

Pri konzervatívnej operácii s jednostranným ponechaním adnex pri štádiu IA však nie zhoda názorov, či vykonať klinovitú resekciu kontralaterálneho ovária. Nález malígneho tkaniva v druhom ovárii je veľmi zriedkavý (pod 1 %). Po resekcii intaktného ovária vznikajú rozsiahle adhézie, ktoré znižujú šancu na otehotnenie (10).

Operačný manažment pokročilých štádií rakoviny (štádium III. a IV.)

Väčšina pacientok s karcinómom ovária je diagnostikovaná až v pokročilých štádiách, keď ochorenie nemožno liečiť len samotnou operáciou. Zo solídnych humánnych tumorov je rakovina vaječníka pozoruhodná tým, že jej zmenšenie na malý reziduálny objem v kombinácii s chemoterapiou má značný liečebný benefit (11).

Po odstránení maximálneho nádorového objemu (cytoredukcia, debulking) sa zlepši kvalita života pacientky, jej metabolický a nutričný stav, čo je východiskom pre začatie chemoterapie. Odstránenie tumorózných mas zlepši perfúziu ku zostávajúcim nádorovým depozitám, zvýši sa podiel rastovej frakcie nádorových buniek, a tým sa zvýši chemosenzitivita. Podľa hypotézy Goldie a Coldmana čím menšie množstvo tumoru zostáva, tým vzniká menší počet chemorezistentných buniek na základe spontánnych mutácií (12). Cieľom cytoredukčnej operácie je úplné odstránenie makroskopického tumoru (optimálny debulking). Týmto postupom sa predlžuje progression-free interval, dĺžka kompletnej klinickej a patologickej remisie a prežívanie.

Pokroky v perioperačnej starostlivosti, stále vyššie nároky na výchovu gynekologických onkológov (pelvic surgeons), technické vymoženosti (harmonický skalpel, staplery, nové šicie materiály) umožňujú realizovať aj veľmi rozsiahle komplexné výkony v rámci cytoredukcie (splenektómia, resekcia pečene, resekcie čriev, extirpácia veľkých plôch peritonea) s cieľom maximálne zmenšiť nádorové rezíduum aj u pacientok v najvyšších štádiách. Pokiaľ sa však operatérovi nepodarí zmenšiť nádorové rezíduum pod 2 cm, terapeutický benefit operácie z hľadiska dĺžky prežívania je sporný (13).

Význam tradičného odstránenia maternice v pokročilých štádiách ochorenia spočíva v eliminovaní možnej konkomitantnej alebo následnej malignity maternice, v jednoduchšej aplikácii hormonálnej substitučnej terapie, vytvorení lepších podmienok pre následné zhodnotenie nálezu v panve, odstránenie metastáz na seróze a lymfatických maternice.

Výsledný efekt cytoredukčnej operácie závisí najmä na dvoch faktoroch: biologickej povahe ochorenia a erudícii operátora.

Dalšie možné prístupy v manažmente pokročilých štádií rakoviny ovária

Interval debulking surgery a neoadjuvantná chemoterapia

Pokiaľ sa nepodarí optimálna cytoredukcia pri primárnej operácii, prichádzajú do úvahy dve alternatívne chemo-chirurgické postupy:

- intervalová cytoredukcia,
- neoadjuvantná chemoterapia.

Dokázaný je určitý benefit v prežívaní u časti pacientok s reziduom nad 1 cm po primárnej operácii, ak sa im aplikujú 3 kúry chemoterapie, následne sa reoperujú s cieľom zmenšiť reziduom a potom znovu nasleduje chemoterapia.

U pacientok v zlom výkonnostnom stave, kde nie je predpoklad úspešnej cytoredukcie a neznesú ani operačnú záťaž, je možné aplikovať neoadjuvantnú chemoterapiu a po zlepšení klinického stavu nasleduje cytoredukčná operácia.

Tento postup je vo veľkej miere závislý od presnosti predoperačných diagnostických metód a prichádza do úvahy len u obmedzeného počtu pacientok, ktoré primárne neznesú veľký operačný výkon (14).

Paliatívne výkony

Prichádzajú do úvahy pri ileózných stavoch u pacientok s recidívami. Vo väčšine týchto prípadov sa výkon obmedzí na obnovenie pasáže intestinálnymi by-passmi alebo kolostómiami. Pri indikáciách k týmto operáciám treba brať do úvahy kvalitu života a prognózu ochorenia (15).

Postavenie laparoskopie v manažmente ovariálneho karcinómu

Napriek neustálemu pokroku v technickom vybavení a zvyšujúcej sa erudícii laparoskopistov (16, 17) sa laparoskopia v prípadoch ovariálneho karcinómu zatiaľ považuje za experimentálnu metódu. Prichádza do úvahy pri inoperabilných štádiách s cieľom diagnostiky a následnej chemoterapie, po ktorej sa vykonaná vlastný cytoredukčný výkon.

Dalšou oblasťou, ale tiež len v experimentálnej rovine, je second look po ukončení primárnej liečby.

So stúpajúcim počtom laparoskopických výkonov pribúdajú prípady primárne laparoskopovaných pacientok s ovariálnymi tumormi. Po obdržaní histologického výsledku sa tieto musia podrobiť štandardnej stagingovej a cytoredukčnej operácii. Vzhľadom na disemináciu nádorových buniek v brušnej dutine počas

laparoskopie je prognóza týchto pacientok horšia ako po primárnej štandardnej laparotomickej operácii.

Operačný protokol

Operačný protokol musí obsahovať nasledovné údaje:

- rozsah (makroskopický a palpačný) ochorenia po otvorení brušnej dutiny,
- objem ascitu,
- popis operačných výkonov,
- opis reziduálneho tumoru, čo je najdôležitejšou časťou operačného protokolu (lokalizácia, počet, rozsah).

Osud pacientky s týmto zákerným ochorením nezávisí od toho, čo operatér vyberie, ale od toho, čo po skončení operácie ostane v brušnej dutine.

Pooperačná morbidita

Pri operáciách vo vyšších štádiách ide o komplexné výkony na gynekologickom, uropoetickom a gastrointestinálnom trakte. Dĺžka operácií je obvykle viac ako 3 hodiny so značnou stratou krvi a tekutín. Tieto pacientky musia byť v pooperačnom období intenzívne sledované na jednotkách intenzívnej starostlivosti s monitorovaním vnútorného prostredia, podporou peristaltiky. Samozrejmom súčasťou týchto výkonov je perioperačná antibiotická a tromboembolická profylaxia.

Literatúra

1. Bell R. The performance of screening tests for ovarian cancer: results of a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 1136–1147.
2. Ozols RF. Treatment goals in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15 (Suppl. 1): 3–11.
3. Tangjitgamol S, Jesadapatrakul S, Manusirivithaya S, Sheanakul C. Accuracy of frozen section in diagnosis of ovarian mass. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 212–219.
4. Naik R, Cross P, Lopes A, Godfrey K, Hatem MH. „True“ versus „apparent“ stage I epithelial ovarian cancer: a value of frozen section analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 (Suppl. 1): 41–46.
5. FIGO Cancer Committee. Staging announcement. *Gynecol Oncol* 1986; 50: 383–385.
6. Trimbo JB. Staging of early ovarian cancer and the impact of lymph node sampling. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10 (Suppl. 1): 8–11.
7. Junor E. The impact of specialist training for surgery in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10 (Suppl 1): 16–18.
8. Tingulstad S, Skeldestad F, Hagen B. The effect of centralization of primary surgery on survival in ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 499–505.
9. Bailey J, Taylor A, Naik R, Lopes A, Godfrey K, Hatem HM, Monaghan J. Risk of malignancy index for referral of ovarian cancer cases to a tertiary center: does it identify the correct cases? *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 (Suppl 1): 30–34.
10. Monk BJ, DiSaia PJ. What is the role of conservative primary surgical management of epithelial ovarian cancer: the United States experience and debate. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15 (Suppl. 3): 199–205.
11. 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.
12. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 1727–1733.
13. Boente MP, Chi DS, Hoskins WJ. The role of surgery in the management of ovarian cancer: primary and interval cytoreductive surgery. *Semin Oncol* 1998; 25: 326–334.
14. Le T, Faught W, Hopkins L, Fung Kee Fung M. Primary chemotherapy and adjuvant tumor debulking in the management of advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 770–775.
15. Markman M. Ovarian carcinoma. Management after first-line therapy. *J Pelvic Surg* 2005; 6: 27–33.
16. Tozzi R, Kholer C, Ferrara A, Schneider A. Laparoscopic treatment of early ovarian cancer: surgical and survival outcomes. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 199–203.
17. Deffieux X, Castaigne D, Pomel C. Role of laparoscopy to evaluate candidates for complete cytoreduction in advanced stages of epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 (Suppl. 1): 35–40.
18. Sorbe B. Prognostic importance of the time interval from surgery to chemotherapy in treatment of ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 788–793.

Pokiaľ je pooperačná rekonvalescencia neprímerne dlhá a sprevádzaná komplikáciami (ileus, hojenie sutúr per secundam, tromboembólie, febrilie), predlžuje sa interval od operácie po podanie chemoterapie. Ak je tento interval dlhší ako 3 – 4 týždne, hrozí riziko „re-grow“ reziduálnych nádorových buniek a stráca sa vlastný benefit cytoredukčnej operácie (18).

Záver

Operačná liečba má nezastupiteľné miesto v liečbe rakoviny vaječníka. Je neustále sa vyvíjajúcou oblasťou so stále vyššími nárokmi na operatéra. Vykonať operáciu lege artis môžu len lekári s veľkými teoretickými znalosťami a značnou klinickou skúsenosťou.

Od primárnej operácie sa odvíja osud pacientky s nádorom vaječníka. Z toho jednoznačne vyplýva centralizácia prípadov do onkologických centier, kde pracujú gynekologickí onkológovia. Na veľkých súboroch je dokázané, že **operatér je nezávislý prognostický faktor** a jeho odborná úroveň a skúsenosť rozhoduje o osude pacientok s nádorom vaječníka.

doc. MUDr. Miloš Mlynček, CSc.

Gynekologicko-pôrodnická klinika UKF v Nitre a FN, Špitálska 6, 949 01 Nitra
e-mail: mmlyncek@hotmail.com