

Borut Kobal, Branko Cvjetičanin

Kirurško zdravljenje epitelnega raka jajčnikov (ERJ), ocena resektabilnosti

POVZETEK

Standardno zdravljenje vseh oblik raka jajčnika je kirurška odstranitev tumorja in njegovih zasevkov, ki ji sledi sistemsko zdravljenje s citotoksično kemoterapijo. Vloga kirurškega zdravljenja je ključna pri doseganju preživetja bolnic z epitelnim rakom jajčnika (ERJ). Kirurški pristop omogoča postavitev diagnoze, oceno stadija in citoredukcijo. Glede na relativno homogenost sistemskega zdravljenja predstavlja popolna kirurška odstranitev tumorja (kompletna citoredukcija) pomembno spremenljivko, s katero lahko pomembno vplivamo na izhod zdravljenja. Standard kirurškega zdravljenja pri epitelnem raku jajčnika je tako čim bolj popolna odstranitev tumorja in zasevkov ne glede na lokacijo. Citoredukcijo opredelimo kot optimalno kadar ostanek bolezni ne presega 1 cm, v zadnjem obdobju pa kirurško zdravljenje teži k popolni citoredukciji brez s prostim očesom vidnih ostankov rakastega tkiva, ki daje najboljše rezultate preživetja. Danes v kirurškem zdravljenju raka jajčnika ločujemo standardno, radikalno in ultraradikalno kirurško zdravljenje, pri čemer slednje vključuje različne postopke resekcij v zgornjem abdomnu. Ultraradikalno kirurško zdravljenje je smiselno kadar z njim dosežemo optimalno ali popolno citoredukcijo, drugače z njim samo povečujemo peri in post operativno obolevnost, ki ima za posledico odlog sistemskega zdravljenja.

Zaradi visoke peri-operativne obolevnosti, ki jo predstavlja primarna citoreduktivna kirurgija, se lahko pri izbranih bolnicah odločimo za neoadjuvantno kemoterapijo in intervalno citoreduktivno kirurgijo. Dosedanji rezultati zdravljenja z neoadjuvantno kemoterapijo in intervalno citoredukcijo pri neselektivnem izboru bolnic kažejo na slabši izhod preživetja v primerjavi z bolnicami, ki so imele primarno kompletno citoredukcijo. Tovrstni pristop je tako v prvi vrsti namenjen strogo izbrani populaciji bolnic (bolnice s primarnim peritonealnim karcinomom, oziroma z ustrežno oceno nerektabilnosti). Ocena resektabilnosti tako predstavlja, poleg bolničine splošne kondicije, pomemben dejavnik v načrtovanju kirurškega posega pri ERJ. Poleg slikovnih neinvazivnih metod lahko vključimo med pred-operativne postopke tudi laparoskopijo, s katero predvsem definiramo obsežno karcinozo seroze in mezenterija ozkega črevesa, ki sta kirurško nerektabilni, kar lahko spremeni strategijo zdravljenja.

Kirurško zdravljenje predstavlja najpomembnejši del zdravljenja epitelnega raka jajčnika, saj ob popolni citoredukciji dosežemo najboljše rezultate preživetja. Doseganje popolne

citoredukcije zahteva pri napredovalih oblikah radikalni ali celo ultraradikalni kirurški pristop, kar v naših pogojih predstavlja sodelovanje z abdominalnimi kirurgi. Zato je prvi pogoj kirurškega zdravljenja ERJ, da se poseg opravi v ustreznem terciarnem centru.

UVOD

Rak jajčnikov ima najslabšo prognozo in povzroča največjo umrljivost med ginekološkimi raki, predvsem na račun odkritja bolezni v napredovalem stadiju. Letno za rakom jajčnika zbolijo v svetu skoraj 250.000 žensk, z letno incidenco 6,6/100.000. V Sloveniji je bila ocenjena povprečna starostno standardizirana incidenčna stopnja za leto 2012 13,8/100.000.

V zadnjih desetih letih se, kljub razvoju operativnih tehnik in novih zdravil oz. uporabi kombiniranega zdravljenja, preživetje bolnic z rakom jajčnikov ni pomembno izboljšalo. Eden od vzrokov je v heterogenosti izvora celic iz katerih izhaja (epitelni, stromalni, germinativni), drugi pa v heterogenosti napredovale bolezni. 80% vsega raka jajčnika je epitelnega izvora, med njimi s 75% prevladuje High grade serozni karcinom (HGSC), ki ga praviloma odkrijemo v kasnem stadiju in ima najslabšo prognozo. Tudi veljavna zadnja revizija FIGO klasifikacije iz leta 2013 ne uspeva v popolnosti določiti vseh oblik razširjene bolezni. V skladu s klasifikacijo uvrščamo stadij I in II v zgodnji rak jajčnika, stadij III –IV pa v napredovali rak jajčnika,

Standardno zdravljenje vseh oblik epitelnega raka jajčnika je kirurška odstranitev jajčnikov, jajcevodov, maternice, trebušne mrežnice, peče, pelvičnih in paraortnih bezgavk, ter prizadetega peritoneja oz. vseh v trebuhu vidnih zasevkov, ki ji sledi sistemsko zdravljenje s citotoksično kemoterapijo. Vloga kirurškega zdravljenja je ključna pri doseganju preživetja bolnic z epitelnim rakom jajčnika (ERJ). Kirurški pristop omogoča postavitev diagnoze, oceno stadija in citoredukcijo. Glede na relativno homogenost sistemskega zdravljenja predstavlja popolna kirurška odstranitev tumorja (kompletna citoredukcija) pomembno spremenljivko s katero lahko pomembno vplivamo na izhod zdravljenja

KIRURGIJA PRI TUMORJIH JAJČNIKA

Glede na odsotnost specifičnih metod za presejanje ali zgodnje odkrivanje raka jajčnika, je pristop k diagnostiki in zdravljenju tako benignih kot malignih tumorjev jajčnika vedno kirurški. Z njim postavimo diagnozo in, v primeru malignosti, ocenimo stadij bolezni.

Kirurška postavitev diagnoze je praviloma metoda izbora še posebej v začetni fazi bolezni, ko lahko gastrointestinalne tumorje tako primarne kot metastatske zamenjamo z zgodnjim ERJ. Slikovne preiskave (UZ, CT, MRI, PET) so le v diagnostično pomoč. Transvaginalna ali transabdominalna punkcija tumorskih mas ni priporočljiva zaradi potencialnega razsoja tumorskih celic v trebušno votlino.

Ocena napredovanja bolezni (angl. staging) je še posebej pomembna pri zgodnji obliki bolezni saj usmerja nadaljne zdravljenje in prognozo. Na podlagi celovite ocene napredovanja bolezni najdemo okultno bolezen pri tretjini bolnic z zgodnjim ERJ. Ključni intraoperativni elementi ocene napredovanja bolezni so pri raku jajčnika:

- mediana laparotomija ali laparoskopija,
- inspekcija in palpacija tkiv in organov v mali medenici in abdomnu,
- inspekcija in palpacija parakoličnih lož in diafragme,
- aspiracija proste tekočine ali izpirka za citološke analize,
- odvzemi biopsij iz peritoneja Douglasovega prostora, veziko plike-uterine, stranskih sten medenice, parakoličnih lož, obeh hemi-diafragm ter z vseh najdenih sumljivih mest,
- pri odstranitvi tumorja moramo odstraniti tudi velik del infundibulo-pelvičnega ligamenta,
- pelvična in paraaortna limfadenektomija,
- omentektomija,
- v primeru mucinskih tumorjev tudi apendektomija.

PRINCIPI KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA - CITOREDUKTIVNA KIRURGIJA

Standard kirurškega zdravljenja pri epitelnem raku jajčnika je čim bolj popolna odstranitev tumorja in zasevkov ne glede na lokacijo. Z njo omogočamo odstranitev tumorskih mas, zmanjšanje ascitesa pri napredovali obliki ERJ, odstranitev zasevkov in slabo prekrvljenih tkiv, ki lahko omogočajo kemorezistentno bolezen in spreminjamo tumorjevo mikrookolje z namenom izboljšati učinek zdravljenja s kemoterapijo. Med prvimi, ki so uvedli princip maksimalne odstranitve tumorja pri ERJ je bil leta 1968 Munnell s sodelavci, Griffiths pa je med prvimi dokazal pomembno izboljšanje preživetja pri ostanku bolezni manjšem od 1,5 cm. Od tu dalje velja da je citoredukcija optimalna kadar ostanek bolezni ne presega 1 cm , v zadnjem obdobju pa kirurško zdravljenje teži k popolni citoredukciji brez s prostim očesom vidnih ostankov rakastega tkiva, ki daje najboljše rezultate preživetja. Delež bolnic, pri katerih lahko dosežemo popolno citoredukcijo je med 25% in 85%. Tako širok razpon pogojujejo definicija popolne citoredukcije, usposobljenost kirurške ekipe, kondicija bolnic in nenazadnje biologija bolezni.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE: ZGODNJI ERJ

Približno 30% bolnic z ERJ bo imelo bolezen odkrito v zgodnjem stadiju (stadij I-II), omejeno na jajčnik ali malo medenico. Primarni pristop k zdravljenju zgodnjega ERJ je kirurški. Temelj kirurškega zdravljenja je mediana laparotomija, odstranitev tumorja in vseh vidnih zasevkov iz male medenice, maternice in preostalih priveskov ter celovita ocena napredovanja bolezni. V primeru mucinoznega tipa ERJ odstranimo slepič. Na

podlagi celovite ocene napredovanja bolezni, predvsem medenične in paraaortne limfadenektomije, bo vsaj 20-25% bolnic imelo višji stadij bolezni.

KIRURŠKI POSTOPKI PRI OHRANJANJU RODNOSTI.

Okrog 8% bolnic z ERJ zbolijo pred 35 letom starosti in pred zaključeno rodnostjo. Kirurški konservativni postopki obsegajo enostransko adnektomijo za FIGO stadij 1 (stadij IA – IC) in ekcizijo makroskopske bolezni iz medenice pri stadiju IIA ter celovito oceno napredovanja bolezni, ob ohranitvi maternice in z boleznijo neprizadetih adneksov. Tako pri mlajših bolnicah lahko ohranimo fertiliteto.

Kadar histološki izvid predhodne operacije (npr. adnektomije ali enukleacije ovarijske ciste) govori za zgodnji ERJ, lahko zamejitveno operacijo opravimo laparoskopsko, ne da bi s tem ogrozili radikalnost samega posega.

NAPREDOVALI EPITELNI RAK JAJČNIKA

Kirurško zdravljenje pri napredovalem raku jajčnika sledi principu popolne primarne citoredukcije.

Danes v kirurškem zdravljenju raka jajčnika ločujemo standardno kirurško zdravljenje, ki obsega histerektomijo, adnektomijo, kompletno omentektomijo, appendektomijo, odstranitev povečanih pelvičnih in lumboaortnih bezgavk in delno peritonektomijo; radikalno kirurško zdravljenje pri kateri 'enbloc' odstranimo maternico z adneksi in rektosigmo ter pripadajočim medeničnim peritonejem; ter ultraradikalno kirurško zdravljenje ki zajema najmanj enega od naštetih postopkov : radikalno peritonektomijo z resekcijo diafragme, resekcijo jeter, repa pankreasa, odstranitev vranice in resekcije črevesja ali želodca.

Trenutno v literaturi ni zanesljivih dokazov, da ultraradikalna kirurgija doprinese k izboljšanju preživetja bolnic, vendar vsi podatki kažejo na izboljšanje preživetja pri doseženi kompletni citoredukciji. Ugotovili so, da velikost ostanka nad 2 cm ne korelira s preživetjem, tako da kadar ostanka ne moremo zmanjšati pod to mejo, nadaljni kirurški napori, predvsem tisti ki povečujejo peri-operativno obolevnost, niso smiselni. Ultraradikalna kirurgija je tako smiselna, če z njo dosežemo optimalno oziroma kompletno citoredukcijo. Poročajo, da lahko z ultraradikalnimi kirurškimi postopki dosežemo kompletno citoredukcijo pri približno 25% bolnic z napredovalim ERJ.

PRINCIP NEOADJUVANTNE KEMOTERAPIJE IN INTERVALNE CITOREDUKTIVNE KIRURGIJE

Zaradi visoke peri-operativne obolevnosti, ki jo predstavlja primarna citoreduktivna kirurgija, se lahko pri izbranih bolnicah odločimo za neoadjuvantno kemoterapijo in

intervalno citoreduktivno kirurgijo. Kriteriji za izbor bolnic primernih za intervalno citoredukcijo še niso povsem definirani; med glavne uvrščamo bolnice s spremljajočimi boleznimi neprimerne za obsežnejšo kirurgijo ter tiste pri katerih na podlagi slikovnih preiskav ali laparoskopske ocene doseganje optimalne ali popolne citoredukcije ni možno .

Dosedanji rezultati zdravljenja z neoadjuvantno kemoterapijo in intervalno citoredukcijo pri neselektivnem izboru bolnic kažejo na slabši izhod preživetja v primerjavi z bolnicami, ki so imele primarno kompletno citoredukcijo vendar boljšo kvaliteto življenja in podobno ali nekoliko boljše preživetje v primerjavi z bolnicami po primarni nepopolni kirurški citoredukciji. S tem pristopom sicer zmanjšamo peri-operativno obolevnost in potrebo po radikalnejših kirurških posegih vendar se srečujemo s problemi toksičnosti kemoterapije in pojavu rezistence na platino ter vrednotenju citoredukcije. Ocena intervalne popolne citoredukcije ni enaka primarni popolni citoredukciji, zaradi učinkov kemoterapije. Tovrstni pristop tako ostaja inferioren napram primarnemu kirurškemu zdravljenju, razen v strogo izbrani populaciji bolnic (bolnice s primarnim peritonealnim karcinomom, oziroma z ustrežno oceno neresektabilnosti), kar je domena kliničnih raziskav.

OCENA RESEKTABILNOSTI

V težnji doseganja kompletne citoredukcije se pred kirurgom postavljajo številne ovire. K optimalnemu izhodu poleg splošne kondicije bolnice vpliva tudi obsežnost bolezni, predvsem v zgornjem abdomnu, prizadetost diafragme, jeter in mezenterija črevesja. Predoperativne neinvazivne slikovne preiskave ne dajejo vedno zadovoljive informacije o karcinozi seroze ozkega črevesja in mezenterija. Številni avtorji so tako vključili med predoperativne postopke tudi laparoskopijo, s katero so želeli izboljšati oceno resektabilnosti. Znan je točkovalni sistemi Fagotti-jeve, predoperativno laparoskopijo pa uporabljamo tudi v UKC Ljubljana. Z njo predvsem definiramo obsežno karcinozo seroze in mezenterija ozkega črevesa, ki sta kirurško neresektabilni. Prve analize selekcije teh bolnic za neodjuvantno kemoterapijo in intervalno citoreduktivno kirurgijo pričakujemo v naslednjem letu.

ZAKLJUČEK

Kirurško zdravljenje predstavlja najpomembnejši del zdravljenja epitelnega raka jajčnika, saj ob popolni citoredukciji dosegamo najboljše rezultate preživetja. Doseganje popolne citoredukcije zahteva pri napredovalih oblikah radikalni ali celo ultraradikalni kirurški pristop, kar v naših pogojih predstavlja sodelovanje z abdominalnimi kirurgi. Zato je prvi pogoj kirurškega zdravljenja ERJ, da se poseg opravi v ustreznem terciarnem centru. Invazivna diagnostika z laparoskopijo ter neoadjuvantna kemoterapija in odložena citoredukcija je smiselna pri bolnicah z primarno inoperabilno obliko bolezni, pri kateri kirurško ni mogoče doseči vsaj optimalne, če že ne kompletne citoredukcije. V izbranih

primerih začetnega ERJ pri mlajših bolnicah lahko kirurško zdravljenje prilagodimo ohranitvi fertilitnosti.

LITERATURA

1. Brislow 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(5): 1248-59.
2. Young RC, Decker DG, Wharton JT, Piver MS, Sindelar WF, Edwards BK, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *Jama.* 1983; 250(22):3072-6.
3. Le T, Fought 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(5):770~5.
4. Munnell EW. The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary. A report of 235 patients with primary ovarian carcinoma 1952-1961. *Am J Obstet Gynecol.* 1968;100(6):790-805.
5. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. National Cancer Institute monograph. 1975; 42:101-4.
6. du Bois A, 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 Natlonaux Pour les Etudes des Cancers de l'Qvaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115(6): 1234-44.
7. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Aghajanian C, Barakat RR, Chi DS. The effect of maximal surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2008; 108(2):276-81.
8. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, et al: Carcinoma of the ovary, FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer, *Int J Gynaecol Obstet* 95. 2006 ;(Suppl 1):S161-S192,.
9. de Jong D, Eijkemans MJ, Lie Fong S, Gerestein CG, Kooi GS, Baalbergen A, et al. Preoperative predictors for residual tumor after surgery in patients with ovarian carcinoma. *Oncology.* 2007;72(5-6):293-301.
10. Harter P, du Bois A, Hahmann Vt, et al: Surgery in recurrent ovarian cancer. The Arbeitsgerneinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP (WAR trial, *Ann Surg Oncol.* 2006;13:1702-1710,.
11. Hauspy J, Covens A. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19(1):15-21.
12. Yulan R, Rong J, Sheng Y, et al. Radical surgery versus standard surgery for primary cytoreduction of bulky stage IIIc and IV ovarian cancer; an observational study. *BMC Cancer.* 2015; 15 : 583.-95

13. Ang C, Chan KKL, Bryant A, Naik R, Dickinson HO. Ultra-radical (extensive) surgery versus standard surgery for optimal cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database System Rev.* 2014;4: CD007697.
14. Petrillo M, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Cosentino F, Chiantera V, Legge F, Carbone V, Scambia G, Fagotti A. Definition of a dynamic laparoscopic model for the prediction of incomplete cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer: Proof of a concept. *Gynecol Oncol.* 2015 ;139(1):5-9.
15. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 1994; 170(4):974-9. discussion 9-80.
16. Inciura A, Simavicius A, Juozaityte E, Kurtinaitis J, Nadisauskiene R, Svedas E, et al. Comparison of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in the management of advanced ovarian cancer: a retrospective study of 574 patients. *BMC Cancer.* 2006; 6:153.