

Peritoneální karcinomatóza ovariálních nádorů – současný pohled na efekt cytoredukční chirurgie a intraperitoneální hypertermické chemoterapie

Peritoneal Carcinomatosis from Ovarian Cancer – Current Clinical Impact of Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy

Klos D.¹, Riško J.¹, Hanuliak J.¹, Neoral Č.¹, Pilka R.², Dzvinčuk P.², Lemstrová R.³, Melichar B.³, Duchoňová-Mohelníková B.³

¹I. chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc

²Porodnicko-gynekologická klinika LF UP a FN Olomouc

³Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Epiteliální ovariální karcinomy představují jednu z nejčastějších příčin úmrtí na nádorová onemocnění u žen. Více než polovina bývá diagnostikována v pokročilém stadiu. Důvodem bývá zpravidla lokoregionální šíření s tvorbou peritoneální karcinomatózy. V léčbě se uplatňuje zejména systémová chemoterapie v kombinaci s chirurgickým cytoredukčním výkonem. Nicméně peritoneum je velmi špatně dostupné konvenční chemoterapií kvůli plazmaperitoneální bariéře. Proto intraperitoneální podání chemoterapie může zlepšit výsledky přežívání eliminací reziduální mikroskopické peritoneální chemoterapie. Kombinace intravenózního a intraperitoneálního podání může snížit plazmatickou toxicitu a zvýšit efektivitu cytostatika během hypertermie. Celá řada odborníků tedy celosvětově zkoumá efekt cytoredukční chirurgie a hypertermické intraperitoneální chemoterapie pro primární i recidivující ovariální karcinomy. Tato metoda se na základě výsledků posledních randomizovaných studií ukazuje jako slibná metoda, která je schopná pozitivně ovlivnit celkové přežívání nemocných a prodloužit také období bez choroby. I když zatím není tato metoda součástí standardních guidelines a je předmětem řady dalších klinických studií, měla by být indikace zvažována u žen v případě významného nádorového rezidua po neoadjuvantní chemoterapii, neboť právě tato skupina žen může při únosném riziku morbidit a mortality profitovat z komplexního onko-gynekologicko-chirurgického resekcčního výkonu doplněného o hypertermickou intraperitoneální chemoterapii jako prevenci lokoregionálních recidiv.

Klíčová slova

karcinom vaječnicků – cytoredukční chirurgie – hypertermická intraperitoneální chemoterapie

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOI, 00098892) a grantem MZ ČR NV18-03-00130.

Supported by MH CR – DRO (FNOI, 00098892) and grant MH CR NV18-03-00130.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. JUDr. Dušan Klos, Ph.D.

I. chirurgická klinika

FN Olomouc

I. P. Pavlova 6

779 00 Olomouc

e-mail: dusan.klos@fnol.cz

Přijato/Accepted: 27. 7. 2019

doi: 10.14735/amko2019349

Summary

Epithelial ovarian cancer is one of the most common causes of cancer-related death in women. More than half of patients are diagnosed at an advanced stage, usually due to locoregional spread of peritoneal carcinomatosis. A combination of systemic chemotherapy and cytoreductive surgery has been the standard treatment since the mid-1990s. However, conventional chemotherapy is poorly delivered to the peritoneum due to the plasma-peritoneal barrier. Intraperitoneal chemotherapy can improve survival by eliminating residual microscopic disease. A combination of hyperthermic intravenous and intraperitoneal chemotherapy may reduce plasma toxicity and increase therapeutic effectiveness. Several experts are investigating the effectiveness of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for both primary and recurrent ovarian cancer worldwide. Recent randomized studies indicate that this method prolongs overall patient survival and the disease-free interval. This approach is not yet part of standard guidelines and is the subject of several other clinical trials. However, indications should be considered in women with significant residual disease after neoadjuvant chemotherapy because these patients can benefit from comprehensive surgical resection in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to prevent locoregional relapses.

Key words

ovarian cancer – cytoreductive surgery – hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

Úvod

Epiteliální karcinomy vaječníků představují jednu z nejčastějších příčin úmrtí žen na gynekologické nádory. Peritoneální karcinomatóza (peritoneal carcinomatosis – PC) je pak nejčastější formou lokoregionálního šíření těchto nádorů. Epiteliální nádory ovaria mají obecně sklon k šíření *per continuitatem* a PC patří k jejich obrazu. V časných stádiích již mohou být přítomny maligní buňky v peritoneálním výplachu. Epiteliální nádory vaječniku patří přitom mezi chemosenzitivní nádory. Peritoneum však zůstává při systémové léčbě do značné míry odolné, a to kvůli funkci a schopnostem plazmaperitoneální bariéry [1,2]. Koncept použití cytoredukční chirurgie (cytoreductive surgery – CRS) a hypertermické intraperitoneální chemoterapie (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy – HIPEC) také v indikacích PC pocházející z nádorů vaječníků se rozvíjí od 90. let 20. století. Význam intraperitoneálního podání chemoterapie je spatřován v lokálním působení s cílem eliminace reziduálních mikroskopických buněk onemocnění. Při využití hypertermie je možné snížit systémovou toxicitu cytostatik a zvýšit efekt cytostatik během hypertermie a konečně i samotná hypertermie formou denaturace proteinů působí na biologickou aktivitu rychle se dělicích nádorových buněk epitheliálních karcinomů ovaria [3,4]. Indikace kombinovaného cytoredukčního výkonu a HIPEC u ovariálního karcinomu je stále kontroverzním tématem jak pro gynekology, tak pro onkology i chirurgy a o významu této léčby se živě diskutuje. Kon-

troverze vyvolává zejména nízká úroveň evidence významu HIPEC, která ještě nedávna pocházela z observačních či jednoramenných studií.

Evidence-based data analýza

V roce 2018 byla prezentována multicentrická randomizovaná open-label studie fáze III holandské skupiny vedené van Drielovou [5] sledující význam intervalového CRS výkonu s HIPEC či bez ní u pacientek s primárním karcinomem ovaria s mediánem follow-up 4,7 roku. Studijní skupinu v prvním rameni tvořilo 122 pacientek, které podstoupily neoadjuvantní chemoterapii a následně CRS + HIPEC (délka 90 min, cisplatina + elotaxin + mitomycin) a adjuvantní chemoterapii, do druhého ramene bylo zařazeno 123 nemocných s neoadjuvantní chemoterapií a intervalovou CRS a adjuvantní chemoterapií. Tato studie prokázala signifikantní benefit pro celkové přežití (overall survival – OS) a přežití bez nemoci (disease-free survival – DFS) u pacientek, u kterých byla CRS kombinována s HIPEC, medián OS 45,7 vs. 33,9 měsíce; medián DFS 14,2 vs. 10,7 měsíce.

V rozsáhlé systematické review a metaanalýze Wanga et al z letošního roku [6] byl prokázán statisticky signifikantní význam HIPEC pro OS nemocných s ovariálním karcinomem, byť není zcela zjevné, které cytostatikum využít. Analyzováno bylo celkem 1 362 publikovaných studií. Po vynětí duplikátů, názvů a abstrakt bylo do této metaanalýzy zařazeno celkem 13 komparativních studií. Přitom 2 studie byly randomizo-

vané, 11 observačních, 6 studií zařadilo pacientky s primárním nádorem, 6 studií s rekurencí a 1 studie jak primární, tak rekurence ovariálních nádorů; 5 studií bylo publikováno po roce 2015 a 5 studií zahrnovalo více než 100 pacientů. Na základě analýzy těchto studií bylo prokázáno, že CRS v kombinaci s HIPEC signifikantně pozitivně ovlivňuje OS a DFS ve srovnání s pacientkami, které podstoupily pouze intervalovou CRS. V podskupině s recidivujícím karcinomem ovaria nebyl prokázán žádný statistický význam pro DFS. Do těchto studií byly přitom zařazeny pouze platina-senzitivní pacientky. Co se týče použitých cytostatik, nelze na základě analýzy těchto dat vzhledem k heterogenitě skupiny nemocných určit látku s nejvyšším účinkem. V analyzovaných studiích byly použity cisplatina, oxaliplatina, elotaxin, karboplatina, paklitaxel a mitomycin. Nejčastěji je však využívána cisplatina, jejíž penetrace do postižených tkání je potencována hypertermií jak u platina-senzitivních, tak u rezistentních buněčných linií [7]. Při srovnání morbidity a mortality těchto výkonů nebyly prokázány žádné signifikantní statistické rozdíly v incidenci závažných komplikací stupně 3 a 4 dle Clavien-Dinda ve skupinách s CRS vs. skupinami s CRS/HIPEC. Jako nejčastější komplikace jsou uváděny nauzea, zvracení, anémie, neutropenie, trombocytopenie a neuropatie. Ve skupině van Drielové byly nežádoucí účinky stupně 3 a 4 popsány ve 25 % u pacientek s CRS vs. 27 % ve skupině CRS/HIPEC ($p = 0,76$) [5]. V této skupině byla hodnocena kvalita života

na základě stavu zdraví podle standardizovaných dotazníků EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), QLQ-OV28 (Quality of Life Questionnaire-Ovarian Cancer Module) a QLQ-CR38 (Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer Module). V obou skupinách nebyly prokázány žádné statisticky signifikantní rozdíly ve vnímání kvality života po operaci s HIPEC nebo bez ní.

Doporučené léčebné postupy

Volba léčebného režimu záleží zejména na histologickém typu a pokročilosti nádoru, věku a komorbiditách pacientky. V současnosti je pro 1. linii chemoterapie standardem léčba založená na platinovém derivátu (karboplatině či cisplatině) v kombinaci s paklitaxelem [8]. Chemoterapie se zde objevuje v indikaci neoadjuvantní, adjuvantní, paliativní i konsolidační. V adjuvantní léčbě lze pro stadia II a III dle NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines využít kombinovanou intravenózní a intraperitoneální chemoterapii v případě optimálního rezidua do 1 cm. Paklitaxel je zde aplikován ve 24hodinové intravenózní infuzi (135 mg/m² D1) s následně intraperitoneálně podanými cytostatiky (cisplatinou 75–100 mg/m² D2 a paklitaxel 60 mg/m² D8). U pacientek, kde není možno provést primárně chirurgický výkon, aplikujeme neoadjuvantní chemoterapii, optimálně tři až čtyři cykly platinového derivátu v kombinaci s taxanem a v systémové chemoterapii pokračujeme po chirurgickém výkonu. Přestože v případě kurativního zákroku následovaného standardní adjuvantní systémovou léčbou je dosaženo mediánu OS více než 50 měsíců, dochází u 75 % pacientek k návratu onemocnění (rekurenci) a 20–30 % těchto rekurencí již může mít rozvinutou rezistenci vůči platinovým preparátům [9].

V případě recidivy onemocnění je možno v případě dobrého výkonnostního stavu pacientky a dle rozsahu onemocnění opět zvažovat kombinaci chirurgického výkonu a chemoterapie. Nicméně dle metaanalýzy Bristowa et al [10] jen 10 % rekurencí může podstoupit kompletní resekcí výkon s pro-

dloužením OS o 3 měsíce. Studie fáze III poukázala na benefit využití HIPEC během CRS výkonu v této indikaci [11]. HIPEC protokol pro platina-senzitivní pacientky obsahoval cisplatinu (100 mg/m²) a paklitaxel (175 mg/m²) a pro platina-rezistentní pacientky doxorubicin (35 mg/m²) a mitomycin C (15 mg/m²) s dobou aplikace 60 min. Obě ramena následně absolvovala standardní systémovou chemoterapii. V této studii přidání HIPEC k CRS výkonu prokázalo jednoznačné prodloužení OS pacientek (26,7 vs. 13,4 měsíce). Zajímavé je, že ve skupině HIPEC léčených pacientek nebyl rozdíl v OS platina-senzitivních a platina-rezistentních pacientek (26,6 vs. 26,8 měsíce), zatímco ve skupině s pouze systémovou chemoterapií po chirurgickém výkonu byl tento rozdíl markantní (15,2 vs. 10,2). Na podkladě této studie lze usuzovat, že zejména u platina-rezistentních pacientek by měl být tento alternativní způsob léčby zvážen s přihlédnutím k individuálnímu stavu.

V loňském roce byla publikována již zmiňovaná multicentrická rozsáhlá studie fáze III van Drielové et al [5], která jednoznačně prokázala benefit přidání HIPEC (cisplatinou 100 mg/m²) k intervalové CRS u pacientek s karcinomem ovaria FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) III, které podstupovaly výkon po třech cyklech systémové chemoterapie v kombinaci karboplatiny a paklitaxelu (medián OS 33,9 vs. 45,7 měsíce).

Doporučené chirurgické techniky

Základem léčby ovariálního karcinomu obecně je CRS a chemoterapie. CRS výkon ve standardním rozsahu zahrnuje hysterektomii, adnexektomii, omentektomii, appendektomii a lymfadenektomii. Cílem chirurgického výkonu je odstranění veškeré viditelné nádorové tkáně před zahájením chemoterapie [12–14]. Ke skutečnému dosažení R0 resekce je však nutné někdy přistoupit k dalším chirurgickým technikám, které vedou k redukci viditelného nádoru, protože ovariální karcinom se může šířit po celé dutině břišní. Na místě je tedy zejména peritonektomie (a to pouze makroskopicky viditelné posti-

ženého peritonea), cholecystektomie, resekce střevní, a to jak na tenkém, tak tlustém střevu, splenektomie a resekce jaterních metastáz, stripping bránice či její parciální resekce. Jednoznačný benefit v redukci nádorové masy přináší také zadní exenterace malé pánve s resekcí výkonem na rektu s kompletní extraperitoneální excízi Douglasova prostoru. Koordinace a spolupráce operujícího gynekologa a chirurga je často klíčovými faktory pozitivně ovlivňujícími šanci nemocných na prodloužení OS a DFS.

Této cytoredukce je možné dosáhnout při primární operaci, po níž následuje chemoterapie nejčastěji kombinací cisplatinu a taxanu. U některých pacientek je však v době diagnózy provedena pouze diagnostická laparoskopie, jelikož vzhledem k rozsahu postižení či celkovému stavu pacienta není možné začít s CRS výkonem. Poté následuje systémová chemoterapie a tzv. intervalová debulking operace po ukončení chemoterapie. Výhody jednoho či druhého z obou přístupů jsou diskutabilní, nicméně některé studie ukazují [15], že v OS nemocných s ovariálním karcinomem stadia IIIc a IV randomizovaných do ramene s primárním chirurgickým výkonem a druhým ramenem s neoadjuvantní chemoterapií a intervalovou debulking chirurgií nejsou rozdíly.

Bohužel u většiny nemocných dochází k recidivě onemocnění. Přes kompletní CRS a chemoterapii dochází k rekurenci choroby do 5 let u 60 % žen a do 10 let u 66 % žen, z toho dvě třetiny nemocných jsou postiženy peritoneálními metastázami [16,17]. V případě lokalizovaných a resekcibilních metastáz u celkově dobře prospívajících nemocných bez zásadních celkových limitací a komorbidit je na místě zvážení sekundární CRS.

HIPEC u ovariálního karcinomu

První použití HIPEC u ovariálního karcinomu bylo popsáno v roce 1995 [17]. Od té doby byla publikována celá řada dat o použití HIPEC po CRS. Pověštinou tato data měla charakter sérií případů nebo časných stadií studií a byla obtížně interpretovatelná. Až v roce 2018 jsou k dispozici data randomizované studie holandské skupiny [5], která jednoznačně

prokazují benefit HIPEC po CRS, a to jak pro období bez rekurence choroby, tak pro OS při srovnatelné morbiditě ve srovnání se skupinou bez HIPEC. Jak už bylo řečeno výše, použitá cytostatika se velmi různí. Nejčastěji se jedná o cisplatinu od 50 do 100 mg/m². Stejně tak se liší délka hypertermie od 40 do 90 min. Podle metaanalýzy Wanga et al z letošního roku bylo prokázáno, že v podskupině s délkou hypertermie 90 min došlo k signifikantnímu impaktu na délku OS a DFS. Na základě těchto výsledků lze konstatovat, že delší trvání HIPEC může adekvátně dosáhnout plného efektu působení cytostatika v peritoneální dutině [6].

Mortalita a morbidita CRS/HIPEC u PC ovariálního karcinomu

Velké chirurgické komplikace (stupeň 3–4 dle Clavien-Dindo) jsou popisovány od 15 % [18] do 56 % [19]. V největší randomizované studii holandské skupiny není rozdíl mezi chirurgickými komplikacemi stadia 3 a 4 mezi skupinou pouze s CRS (25 %) a skupinou s CRS a HIPEC (27 %) [5].

Závěr

Na základě výše uvedených dat představuje HIPEC jako aditivní součást komplexního cytoredukčního výkonu slibný terapeutický postup s cílem redukovat mikroskopický rozsev nádorových buněk v peritoneální dutině, a tedy redukovat následné lokoregionální recidivy metastazujících epiteliálních karcinomů vaječníků. Byť tato léčba není t. č. stan-

dardem péče v guidelines odborných společností, síla důkazů kombinace CRS a HIPEC vzrůstá. Současně není stanoven, vzhledem k heterogenitě studijních výsledků, význam jednotlivých cytostatik, stejně jako délka trvání hypertermie. Kombinace obou složek tohoto komplexního onko-gynekologicko-chirurgického výkonu by měla být zvažována dle zásad přísně individualizované, cíleně personalizované onkologické léčby u pacientek s rozsáhlým postižením peritoneální dutiny, kde dosažení kompletní cytoredukce je možné jen při spolupráci gynekologa a chirurga, ze které mohou tyto pacientky profitovat při akceptabilní míře morbidity a mortality.

Literatura

1. Sugarbaker PH, van der Speeten K, Chang D et al. Impact of surgical and clinical factors on the pharmacology of intraoperative doxorubicin in 145 patients with peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37(8): 719–726. doi: 10.1016/j.ejso.2011.04.007.
2. van der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH. Using pharmacologic data to plan clinical treatments for patients with peritoneal surface malignancy. *Curr Drug Discov Technol* 2009; 6(1): 72–81.
3. Ansaloni L, Coccoluni F, Morosi L et al. Pharmacokinetics of concomitant cisplatin and paclitaxel administered by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to patients with peritoneal carcinomatosis from epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2015; 112(2): 306–312. doi: 10.1038/bjc.2014.602.
4. Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur J Cancer* 2008; 44(17): 2546–2554. doi: 10.1016/j.ejca.2008.07.038.
5. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(3): 230–240. doi: 10.1056/NEJMoa1708618.
6. Wang Y, Ren F, Chen P et al. Effects of cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) versus cytoreductive surgery for ovarian cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45(3): 301–309. doi: 10.1016/j.ejso.2018.10.528.
7. Hettiga JV, Lemstra W, Meijer C et al. Mechanism of hyperthermic potentiation of cisplatin action in cisplatin-sensitive and -resistant tumor cells. *Br J Cancer* 1997; 75(12): 1735–1743. doi: 10.1038/bjc.1997.297.
8. Ozols RF. Treatment goals in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15 (Suppl 1): 3–11. doi: 10.1111/j.1525-1438.2005.15351.x.
9. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004; 351(24): 2519–2529. doi: 10.1056/NEJMra041842.
10. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009; 112(1): 265–274. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.08.033.
11. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(5): 1570–1575. doi: 10.1245/s10434-014-4157-9.
12. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1248–1259. doi: 10.1200/JCO.2002.20.5.1248.
13. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIc epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol* 2006; 103(2): 559–564. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.03.051.
14. Vergote I, Tropé CG, Amant F et al. Neoadjuvant chemotherapy on primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(10): 943–953. doi: 10.1056/NEJMoa0908806.
15. Rubin SC, Randall TC, Armstrong KA et al. Ten-year follow-up of ovarian cancer patients after second-look laparotomy with negative findings. *Obstet Gynecol* 1999; 93(1): 21–24. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00334-2.
16. Ferrandina G, Legge F, Salutati V et al. Impact of pattern of recurrence on clinical outcome of ovarian cancer patients: clinical considerations. *Eur J Cancer* 2006; 42(14): 2296–2302. doi: 10.1016/j.ejca.2006.03.025.
17. Loggie BW, Sterchi JM, Rogers AT et al. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastrointestinal and ovarian cancers. *Reg Cancer Treat* 1995; 7(2): 78–81.
18. Deraco M, Kusamura S, Virzi S et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: multi-institutional phase II-trial. *Gynecol Oncol* 2011; 122(2): 215–220. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.05.004.
19. de Bree E, Helm CW. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: rationale and clinical data. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012; 12(7): 895–911. doi: 10.1586/era.12.72.