

Tumormarker negatív recidív ovárium carcinoma műtéttel kezelhető esete



Molnár Szabolcs dr., Póka Róbert dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet (intézetvezető: Póka Róbert dr., egyetemi tanár)

ÖSSZEFOGLALÁS

A petefészek daganat az egyik leggyakoribb daganatos megbetegedés nők között. A legtöbb esetben csak előrehaladott stádiumban kerül felismerésre. Éppen ezért a relapszusok aránya igen magas, kezelése ez által nagy körültekintést és szakmai felkészültséget feltételez a nőgyógyászok és onkológusok részéről. Jelenleg recidíva esetén nincs egységes álláspont a műtéti kezelés kiterjesztésében, radikalitása formájában.

Közleményünkben egy 61 éves recidív petefészek daganatos beteg komplex sebészi és kemoterápiás kezelését szeretnénk bemutatni. A beteg 2011-ben jelentkezett intézetünkben kivizsgálás céljából nagyfokú fogyás miatt, ekkor előrehaladott ovárium carcinoma került diagnosztizálásra. Laparotomia során szuboptimális tumorredukciót sikerült elérnünk. A posztoperatív taxol, carboplatin alapú kemoterápiát követően a betegnél komplett klinikai remissziót értünk el. 16 hónap múlva a PET/CT vizsgálat több régióban nyirokcsomó metasztázisokat igazolt. Platina reindukciós kezelés hatására a páciensnél ismét remissziót sikerült elérni. 18 hónapos progressziómentes intervallumban a tumormarker értékek, képalkotó vizsgálatok negatívak voltak, majd az ezt követő PET/CT vizsgálat szoliter recidívát jelzett a colon sigmoideum vetületében. Mivel a beteg a szekunder citoreduktív műtét minden feltételének megfelelt, operációra került sor, amely során teljes tumorredukciót sikerült elérni. Az eset specifikuma, hogy a nyomonkövetés teljes időtartama alatt az első vonalbeli kezelés lezárását követően, a tumormarker értékek mindvégig negatívak voltak. Véleményünk szerint a szekunder citoreduktív sebészetnek helye van megfelelő betegszelekcióval a rekurrens esetek ellátásában, amelyet esetünk is jól tükröz.

KULCSSZAVAK

kiújult petefészekrák, marker negatív, műtéti kezelés

Szabolcs Molnár MD, Róbert Póka MD.

Secondary cytoreductive surgery in recurrent epithelial ovarian cancer with negative tumor markers

ABSTRACT

Ovarian cancer has the highest mortality among female pelvic malignancies. The greatest challenge to gynecological oncologists is caused by the high frequency of the advanced disease at the time of the diagnosis. The high recurrence rate is an even greater challenge to the treating physician especially in marker negative cases, when early recognition of relapse by marker studies is not possible. With the help of the case report, the authors highlight the role of PET/CT in the follow-up of marker negative recurrent ovarian cancer. A review of relevant literature is also provided to confirm the role of secondary cytoreductive surgery in improving ovarian cancer survival.

KEY WORDS

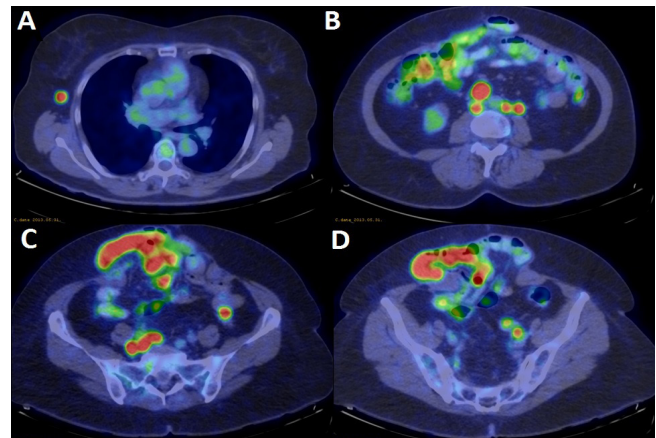
recurrent ovarian cancer, marker negative, secondary debulking

BEVEZETÉS

A petefészek daganat az ötödik leggyakoribb halálok daganatos megbetegedésekben nőknél. A legtöbb beteg sajnos csak előrehaladott stádiumban kerül felismerésre és ebből kifolyólag az ovárium carcinómáknak van a legmagasabb halálozással a nőgyógyászati daganatos megbetegedések között [1]. Az elsődleges sebészi kezelés eredményei, a leggyakrabban alkalmazott paclitaxel és carboplatin kemothériával kiegészítve az elmúlt két évtizedben kismértékben javultak, a progressziómentes túlélés 18 hónap körül ingadozik. Az előrehaladott petefészek daganatos nők körülbelül 80%-ban számíthatnak a betegség progressziójára, illetve recidívára. Az első vonalbeli kezelés során elért klinikai remissziót követően a betegek több mint 50%-ában végül a daganat kiújul [2]. A legtöbb esetben a recidíva intraperitonealisan, a hasüregben alakul ki. Jelen közleményünkben egy 61 éves, ovárium carcinómában szenvedő nő komplex kezelését szeretnénk bemutatni.

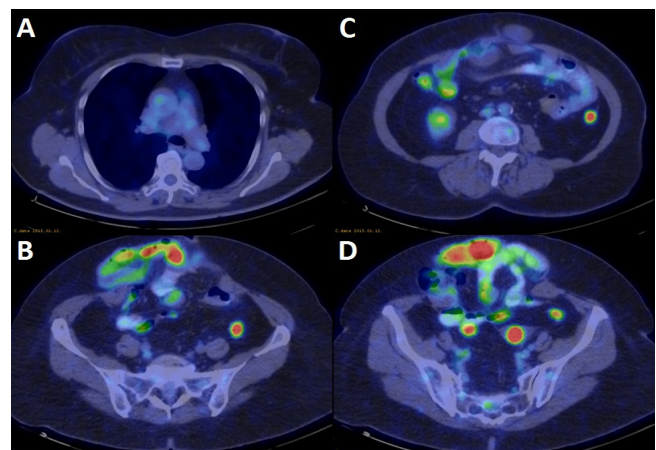
ESETISMERTETÉS

Az 57 éves beteg hasi diszkomfort, haspuffadás, nagymértékű súlyvesztés tüneteivel jelentkezett Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Intézetében. Az elvégzett vizsgálatok során emelkedett tumormarker (CA 125: 475,7 kU/l, HE4: 613,2 pmol/l) értékek mellett a kismedencét és alhasat kitöltő térfoglaló folyamat ábrázolódt, mely alapján felmerült az előrehaladott petefészek daganat gyanúja. Első lépésként citoreduktív műtét mellett döntöttünk, ezért exploratív laparotómiát végeztünk, mely során a méh függelékeivel és a nagycepslel eltávolításra került. A nagyfokú peritonealis, illetve a mesenterialis carcinosis miatt a teljes tumorreduktiót nem sikerült elérni. Szövet-tani vizsgálat cystadencarcinoma serosum papillare-t igazolt (pT3C, pTNx, pTMx), mivel a komputertomográfia (CT) vizsgálat során a máj parenchímális állományában metasztázis ábrázolódt, a folyamatot az új FIGO klasszifikáció szerinti IVB stádiumba soroltuk. A műtétet követő első vonalbeli adjuváns 6 ciklusban alkalmazott paclitaxel (175mg/m²) és carboplatin (Calvert formula alapján kalkulálva, AUC 6) alapú kombinált kemothériás kezeléssel komplett remissziót sikerült elérnünk. A nyomon követés során a rendszeresen kontrollált CA125 (<35 kU/l), HE4 (<140 pmol/l) értékek a normális tartományban mozogtak, a kontroll CT, majd a mágneses rezonancia (MR) vizsgálat recidívát nem mutatott, a korábban látott parenchímális májmetasztázis regrediált, a megfigyelés során a beteg egyéb kezelésben nem részesült. 16 hónap

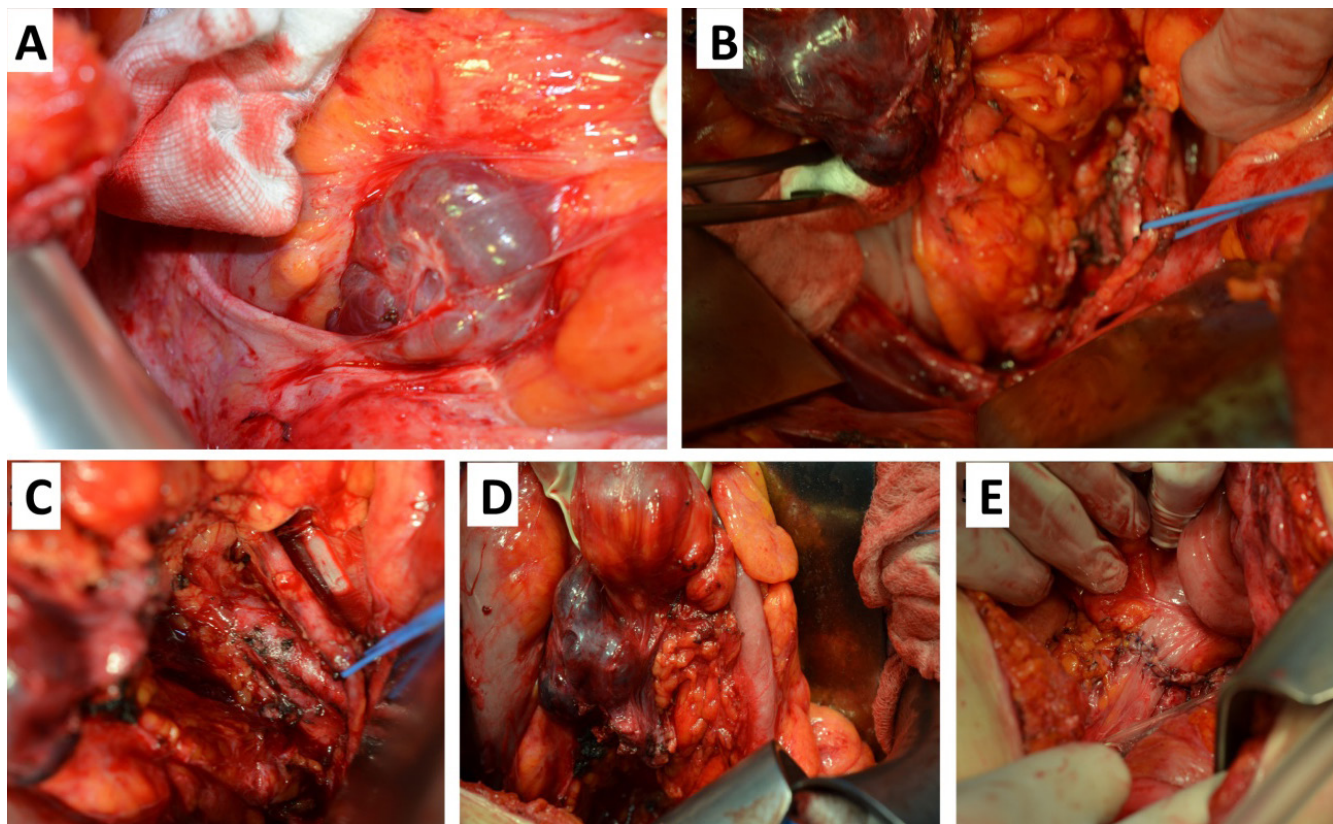


1. ábra PET/CT vizsgálat során látott pozitív első relapszus során A, jobb axillaris; B, paraaorticus; C, jobb parailiacalis régióban; D, a szigmabél síkjában kóros nem látható

progressziómentes időszakot követően (10 hónap az első vonalbeli kezelés befejezése után) a tumormarker szintekben diszkrét emelkedést tapasztaltunk (CA 125: 27,8 kU/l, HE4: 128,5 pmol/l), normál tartományon belül. Az elvégzett pozitron emissziós tomográfia (PET/CT) vizsgálat a jobb oldali axillaris, a paraaortikus és a jobb oldali parailiacalis régióban lymphadenomegáliát, a kismedencében lokális recidívát jelzett (1. ábra). Figyelembe véve az első vonalbeli kezelés és az első relapszus között eltelt időszakot, platina reindukciós kezelés mellett döntöttünk, a beteg 6 ciklusban ismételt paclitaxel (175mg/m²) és carboplatin (Calvert formula alapján kalkulálva, AUC 6) kombinációjú kemothériás kezelésben részesült. A terápia komplett volt, allergiás reakció, a kezelés felfüggesztését, illetve dózisreduktiót indokló mellékhatás nem jelentkezett. Az elvégzett kontroll PET/CT vizsgálat során a nyirokcsomó metasztázisok és a lokális recidíva nem ábrázolódt, klinikailag ismét komplett remissziót sikerült elérni. A rendszeres CA125 (9,2 kU/l),



2. ábra PET/CT vizsgálat során látott szoliter recidíva a szigmabél második relapszus idejében (D kép), a korábban látott kóros nyirokcsomók az említett síkokban nem ábrázolódtak (A, B, C)



3. ábra A szekunder citoreduktív műtét során készült felvételek a recidíva a colon sigmoideum mesenteriumába ágyazva, a bal oldali medencefállal összekapaszkodva (A kép); a bal oldali iliacaalis nagyerek, illetve ureter felszabadítása (B, C kép); a vastagbél mesenterialis pólusát is infiltráló daganat a bélrezekciót megelőzően (D kép); az elkészített *end-to-end* anasztomózis (E kép)

HE4 (51,9 pmol/l) szint kontroll során normális tartományban lévő értékeket kaptunk. Ismételt PET/CT vizsgálat a negatív tumormarker értékek ellenére a kismedencében, a szigmabél vetületében szoliter recidíva gyanúját vetette fel (2. ábra). A másodvonalbeli kezelés kezdetétől eltelt progressziómentes időszak ekkor 18 hónap (a befejezésétől pedig 12 hónap) volt. Mivel a térfoglaló folyamat szoliter megjelenésű volt, metabolikus aktivitást egyéb síkokban nem láttunk, ezért szekunder citoreduktív műtét elvégzése mellett döntöttünk. A beavatkozás során a daganat a bal oldali medencefalhoz tapadva a mesosigmát, illetve a bélfal infiltrálva helyezkedett el. A bal oldali ureter felszabadítását követően az érintett bélszakasz, mesentériumával és az azt beszűrő tumormasszával együtt *in toto* eltávolításra került, amelyet sebész segítségével végeztünk. E műtét során a lymphadenectomia is megtörtént negatív szövettani eredménnyel. A műtét során teljes tumorreduktiót sikerült elérni reziduum visszamaradása nélkül (3. ábra). Az eltávolítást követően, tekintettel a platina alapú kemoterápiára jól reagáló folyamatra, biztosító kezelés céljából a beteg 3 ciklusban ismételt paclitaxel és carboplatin kombinációjú kezelésben részesült. Jelenleg a 61 éves beteg az előrehaladott IV stádiumú petefészek daganat felismerését követően tumormentesnek tekinthető, a diagnózis felállítása óta 40 hónap telt el.

MEGBESZÉLÉS

A citoreduktív sebészet az epitheliális petefészek daganatok elsődleges kezelésének szerves részét képezi, de szerepe a rekurrens esetekben tisztázatlan, jelenleg I. és II. szintű evidenciákkal nem rendelkezünk ezen a téren, csak kis esetszámú, javarészt retrospektív tanulmányokkal [2, 3]. Mindazonáltal a jelenleg elérhető Cochrane adatbázis szerint azokban a platina szenzitív folyamatokban, ahol az optimális tumorreduktió elérhető, tehát a beavatkozás során nem marad vissza szemmel látható tumormassza, egyértelműen javul a beteg teljes túlélése [3]. A rekurrens esetekben a kezelés kiválasztásának alapja a platinamentes időszak, vagyis a legutóbbi platina alapú kezelés végpontja és a relapszus detektálása közötti intervallum, mely egyben a legmegbízhatóbb prediktív faktorának tekinthető a következő kemoterápiás kezelésre adott válasznak [4]. Mindazonáltal a sebészi kezelés létjogosultsága a recidív esetekben nem tisztázott, jelenleg három randomizált, prospektív tanulmány zajlik, a DESKTOP III trial, a GOG 213 trial és a SOCcR trial (Surgery Ovarian Cancer Recurrence), melyek a sebészi kezelés, kemoterápiás kezeléssel kiegészítve, illetve a kemoterápiás kezelés egyedüli alkalmazásának hatásának vizsgálatára hivatottak [1, 4]. Jelenleg széles körben

elfogadott klasszifikáció alapján platina szenzitívnek nevezünk egy folyamatot, ha a progressziómentes időszak, az azt megelőző kezelés lezárását követően hosszabb, mint 12 hónap [1]. A szekunder citoreduktív műtét (Secunder cytoreductiv surgery, SCR) alkalmazása ezekben az esetekben a legvitatottabb, a kemoterápiára adott kedvező válasz miatt a teljes túlélésre kifejtett hatása még kérdéses [2, 5]. A fenti vizsgálatok eddigi eredményei alapján felvethető, hogy megfelelő betegszelekció mellett az SCR a túlélés szignifikáns javulását eredményezheti [6, 7], biztonságos terápiás lehetőségnek tűnik, elfogadható intra- és posztoperatív komplikációs aránnyal [4]. A betegszelekció során a teljes tumorredukció lehetőségét leginkább befolyásoló faktorok a daganat elhelyezkedése, környezetéhez való viszonya, ascites jelenléte, tumormarker szintek, a beteg általános állapota, progresszió mentes időszak hossza, távoli metasztázis jelenléte, illetve kemoterápiára adott válasz [8, 9, 10]. Amint fentebb is említettük, a recidíva észlelésében a rendszeres nyomon követés során a tumormarker szintek, kiváltképpen a CA 125 szint és a képalkotó eljárásoknak kiemelkedő szerepe van. A PET/CT vizsgálat értékes eszköznek tekinthető a rekurrens petefészek daganat detektálásában és annak rezekálhatóságának eldöntésében, magas szenzitivitással, illetve relatíve alacsony specificitással rendelkezik [11], amint az esetünkben is jól látható volt, megbízhatóan jelezte a vizsgálat a metasztázis, majd a lokális recidíva helyét és nagyságát is. CA 125 szint rendszeres kontrollja alkalmazható mind a terápiás válasz, mind a progressziómentes időszak alatt a relapszus detektálásában, emelkedése általában 2-6 hónappal a klinikai tünetek megjelenése előtt jelezheti a recidíva kialakulását [12]. Esetünk azért is nevezhető különlegesnek, mert az első vonalbeli kemoterápiás kezelés során a tumormarker értékek a határérték alá süllyedtek és nem emelkedtek fölé a nyomon követés időszaka alatt. Ahogyan esetünkben is, gyakran szükség lehet az optimális citoredukció eléréséhez bélrezekcióra, irodalmi adatok alapján az esetek több mint 80%-ában a rezekciót követően azonnal elvégezhető a reanastomózis, mely a posztoperatív komplikációk esélyét szignifikánsan nem növeli, ellenben az R0 rezekció (nincs reziduális tumorszövet) elérése révén a teljes túlélésre pozitív hatással van [13, 14]. A fent említett szelekciós kritériumokat figyelembe véve esetünk minden szempontból ideális volt az optimális szekunder citoreduktív műtét elvégzéséhez, melyet a beavatkozás sikeressége is igazolt.

Érdekeltségek, támogatások

A szerzők nem rendelkeznek anyagi érdekeltséggel a közleményben foglaltak lebonyolítását, eredményeit és következtetéseit illetően.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] *Luvero D., Milani A., Ledermann J.A.* Treatment options in recurrent ovarian cancer: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol* 2014; Sep 6:229-39
- [2] *Musella A., Marchetti C., Palaia I. et al.* Secondary Cytoreduction in Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: A Single-Institution Experience. *Ann Surg Oncol* 2015 Mar 24 DOI:10.1245/s10434-015-4523-2
- [3] *Rutten M. J., Leeftang M.M., Kenter G.G., Mol B.W., Buist M.* Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in patients with advanced ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; Feb 21: DOI: 10.1002/14651858
- [4] *Plotti F., Scaletta G., Aloisi A. et al.* Quality of Life in Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: Chemotherapy Versus Surgery Plus Chemotherapy *Ann Surg Oncol* 2015; Jul 22(7):2387-94
- [5] *Nagano H., Muraoka M., Takagi K.* Recurrent ovarian cancer with multiple lymph nodes metastases successfully treated with lymphadenectomy as secondary cytoreductive surgery: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2014; Apr 5:412-5
- [6] *Harter P., Sebouli J., Reuss A. et al.* Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer* 2011; Feb 21:289-95.
- [7] *Laas E., Luyckx M., De Cuyper M. et al.* Secondary complete cytoreduction in recurrent ovarian cancer: benefit of optimal patient selection using scoring system. *Int J Gynecol Cancer* 2014; Feb 24:238-46.
- [8] *Angioli R., Capriglione S., Aloisi A. et al.* Predictive Score for Secondary Cytoreductive Surgery in Recurrent Ovarian Cancer (SeC-Score): A Single-Centre, Controlled Study for Preoperative Patient Selection. *Ann Surg Oncol* 2015; Mar 26(1):1-7
- [9] *Weil P., Zhang W., Li X. et al.* Evaluation of prognostic factors for secondary cytoreductive surgery in Chinese patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma *Int J Clin Exp Med* 2015; Jan 8(1):1066-72
- [10] *Bristow R. E., Puri I., Chi D. S.* Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009; Jan 112:265-74.
- [11] *Lenhard S.M., Burges A., Johnson T. R. et al.* Predictive value of PET-CT imaging versus AGO-

scoring in patients planned for cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; Oct 140:263-8

- [12] *Tuxen M. K., Sölétormos G., Dombornowsky P.* Serum tumour marker CA 125 in monitoring of ovarian cancer during first-line chemotherapy Br J Cancer 2001; May 84:1301-7
- [13] *Giorda G., Gadducci A., Lucia E. et al.* Prognostic role of bowel involvement in optimally cytoreduced advanced ovarian cancer: a retrospective study. J Ovarian Res 2014; Jul 9:72

- [14] *Lee C.K., Lord S., Grunewald T. et al.* Impact of secondary cytoreductive surgery on survival in patients with platinum sensitive recurrent ovarian cancer: analysis of the CALYPSO trial. Gynecol Oncol 2015; Jan 136(1):18-24

Levelezési cím:

Molnár Szabolcs dr.
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet
4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
e-mail:szmolnar.md@gmail.com