

# Pseudomyxoma peritonei a epiteliálne apendikálne malignity

MUDr. Karel Kroupa, PhD.

Chirurgické oddelenie FNŠP Žilina

Pseudomyxoma peritonei (PMP) je raritný tumor postihujúci peritoneum formou karcinózy, charakterizovaný pomalou progresiou ochorenia s veľkým objemom mucinózných epiteliálnych buniek. Moderné štúdie ukazujú, že PMP vzniká po ruptúre apendikálnych tumorov s progresívnou disemináciou mucín produkujúcich epiteliálnych buniek po peritonálnej kavite. Adekvátna účinná systémová liečba, ktorá by eradikovala toto ochorenie, nejestvuje. Len čo sa stanoví diagnóza peritoneálnej diseminácie tohto ochorenia, indikuje sa moderný spôsob liečby v kuratívnych intenciách, t. j. cytoreduktívna chirurgia (CRS) kombinovaná s perioperačnou intraperitoneálnou chemoterapiou (HIPEC). Autor poukazuje na excelentné výsledky u pacientov s PMP liečených týmto postupom.

Upozorňuje na nevhodnosť opakovaných „operácií“ s debulkingom mimo centralizovaných pracovísk, ktoré nie sú asociované so zlepšením stavu pacientov a, naopak, znižujú možnosť následnej cytoredukcie spolu s HIPEC v kuratívnych intenciách. Ukazuje algoritmus manažmentu pacienta s týmto ochorením a nutnosť centralizácie tejto raritnej choroby na pracovisko, kde sa vykonáva cytoredukcia v kombinácii s HIPEC.

**Kľúčové slová:** mukokéla, karcinóza, cytoreduktívna chirurgia, hypertermia, intraperitoneálna chemoterapia (HIPEC).

## Pseudomyxoma peritonei and epithelial appendiceal malignancy

Pseudomyxoma peritonei (PMP) is a rare peritoneal carcinomatosis, characterized by a slowly progressive disease process with a large amount of mucus containing occasional epithelial cells. If rupture of the wall of the mucocele occurs with either low-grade or high-grade disease, the epithelial cells within will disseminate to the peritoneal surfaces. Adequate systemic treatment to eradicate this disease there is no. If the diagnosis of peritoneal dissemination of an appendiceal malignancy has been established, a new treatment with curative intent is indicated. Author advert on excellent results in patients with PMP treated by this procedure. Surgery in which there is disregard for the peritoneum as the first line of defense in carcinomatosis will jeopardize subsequent attempts to achieve an optimal cytoreduction. Author shows algorithm of the management patients with PMP carcinosis and necessity centralisation those rarity disease on surgery oncology department where exercised cytoreductive surgery combined with HIPEC procedure.

**Key words:** mucocele, carcinosis, cytoreductive surgery, hyperthermia, intraperitoneal chemotherapy, HIPEC.

Onkológia (Bratisl.), 2013; roč. 8(3): 162–167

## Úvod

Výskyt apendikálnych epiteliálnych malignít sa pohybuje okolo 1 % všetkých malignít kolorektálneho pôvodu. V iničiálnom štádiu ochorenia môže byť diagnóza náhodná pri apendektómii a je prekvapením pri definitívnom histologickom vyšetrení, ale jej výskyt je menší ako 1 % pri všetkých apendektómiách.

Apendikálne malignity sa spájajú s výskytom mukokély. Štruktúra tumoru môže mať minimálne agresívny až invazívny charakter. V prípade odstránenia neperforovaného low-grade tumoru lege artis je recidíva prakticky nulová. Pokročilé ochorenie je výsledkom perforácie a rozsevu tumorózných low-grade alebo high-grade buniek po peritoneálnom povrchu dutiny brušnej a vedie ku klasickému klinickému obrazu pseudomyxoma peritonei (PMP), ktorý je charakterizovaný difúznymi gelatinóznymi kolekciami intraabdominálne (jelly belly) s mucinóznymi implantami na peritoneálnom povrchu orgánov dutiny brušnej a omenta. V niektorých prípadoch je indikovaná second-look operácia s cieľom verifikácie ochorenia a stanovenia rozsahu intraperitoneálnej diseminácie mucínu. V prípade zistenia peritoneálneho rozsevu je indi-

kovaný nový komplexný terapeutický postup v kuratívnych intenciách, ktorý pozostáva z cytoreduktívnej chirurgie (CRS) spolu s perioperačnou hypertermickou aplikáciou kombinácie cytostatík intraperitoneálne pomocou hadicového setu a extrakorporálnej pumpy (HIPEC) (1, 2).

Za posledných 20 rokov len vo Washington Cancer Institute bolo s diagnózou PMP liečených touto metódou viac ako 900 pacientov, ktorí boli zhodnotení kvantitatívnymi prognostickými kritériami. U pacientov s low-grade tumorom a kompletnou cytoredukciou sa 20 rokov dožilo 80 % pacientov, pri high-grade tumore sa rovnakého počtu rokov dožilo 45 % pacientov. Rozsah postihnutia peritoneálnych blán sa hodnotí pomocou peritoneal cancer index-u (PCI) a má významný vplyv na prežívanie pri oboch typoch ochorenia. Ďalším nemenej dôležitým faktorom prežívania pacientov je kompletnosť cytoredukcie (CC), pričom platí pri oboch typoch ochorenia, že pri nekompletnej cytoredukcii sa desiatich rokov nedoživa ani jeden pacient. Ukazuje sa, že postihnutie lymfatických uzlín nehrá dôležitú rolu na prežívanie pacientov. Tento komplexný spôsob liečby má na tomto pracovisku len 19 % komplikácií a 2 % mortalitu (2).

## Mukokéla apendixu

Appendix nemá žiadnu známu funkciu v organizme. Práve aj preto bol často odstránený pri mnohých chirurgických zákrokoch v dutine brušnej a malej panve, ale v poslednom čase sa čoraz viac od odstraňovania negatívneho apendixu upúšťa v kontexte s úvahami o jeho možnej úlohe v imunitnom systéme v organizme. Z histologického vyšetrenia apendixu je známe, že sliznicu tvorí vysoký počet pohárikových buniek (goblet cells), a preto aj exokrinná funkcia slepého čreva je výdatná tvorbou mucínu. Hustota týchto buniek je oveľa vyššia v epiteli apendixu ako v ostatnej časti hrubého čreva, a preto je možná jeho úloha v lubrikácii fekálneho obsahu v pravej časti hrubého čreva.

Epitel apendixu obsahuje veľký počet mucín produkujúcich buniek, preto nie je prekvapením, že väčšina nádorov apendixu sú práve mucinózne

**Obrázok 1.** Mukokéla apendixu bez perforácie



tumory. Mukokéla apendixu môže byť symptomatická aj asymptomatická, benígna aj malígna, malá (< 5 cm) verzus veľká, perforovaná i neperforovaná (obrázok č. 1). Našťastie, väčšina mukokél je len benígneho charakteru. Dôležitý fakt pre chirurga je určenie, či stena apendixu bola porušená, alebo nie. Hrubý odhad sa urobí pri primárnej operácii otvoreným spôsobom alebo laparoskopicky.

Správny manažment tohto ochorenia je nesmierne dôležitý pre ďalší osud pacienta, lebo iatrogénna perforácia mukokély sa považuje za chirurgickú pohromu. Päť rokov totiž prežíva pri low-grade tumore s peritoneálnym rozsevom po perforácii len 45 % pacientov (3); v kontraste s neperforovaným low-grade tumorom, ktorý sa lieči len simplexnou apendektómiou (2). Preto je rozumné pozeráť sa na každú mukokélu tak, ako keby bola malígna. Venujeme preto veľkú pozornosť novej ruptúre pri samotnej apendektómii, rovnako ako aj pri vyťahovaní resekovaného apendixu s mukokélou pri laparoskopicknej apendektómii, kde sa určite oplatí urobiť si dostatočný prístup a vlastnú mukokélu odstrániť bezpečne pomocou silonového vrecúška bez sekundárnej perforácie či rozmlaždenia ťahom cez malý otvor v dutine brušnej. Rovnakú zvýšenú pozornosť však venujeme aj tkanivám v najbližšom okolí apendixu. Každé podozrivé slizy alebo infiltrované tkanivá v okolí mukokély sa musia odstrániť a odoslať na vyšetrovanie. Na cytologické vyšetrenie odoberáme tekutinu z pravého hypochondria nad pečenoňou, podobne ako aj z malej panvy. Starostlivo vyšetrojeme pravé aj ľavé ovárium, lebo cystické ovariálne tumory môžu byť už Krukenbergovým syndrómom.

Nie je bez zaujímavosti, že 10 % karcinómov hrubého čreva a konečníka sú mucinózneho typu. Približne 90 % apendikálnych epiteliálnych malignít má mucinózneho charakter, intestinálny typ ochorenia je menej obvyklý. Podstatný je však fakt, že ak progreduje intestinálny typ, progresia ide od ústia apendixu a šíri sa cestou lymfatických uzlín. Pri progresii mucinózneho epiteliálneho malignity apendixu dochádza k diseminácii ochorenia cez stenu apendixu do voľnej peritoneálnej dutiny.

### Histologické typy apendikálnych malignít

Prielom v manažmente mucinózných novotvarov apendixu nastal po zistení existencie širokej škály agresivity mucinózných apendikálnych malignít. Histologické rozdelenie je platné od roku 1997 (Ronnet et al.) a vychádza z rozsahu atypii epiteliálnych buniek a ich vnútornej architektonickej štruktúry.

Najmenej agresívny mucinózneho typu tumor je prezentovaný perforovanou mukokélou a klasifikuje sa ako **difúzna peritoneálna adenomucinóza** (DPAM). Histologicky je charakterizovaný multifokálnymi tumorami, ktoré adherujú, ale neinvadujú do viscerálneho a parietálneho peritonea. Mikroskopicky peritoneálne lézie obsahujú malé množstvo histologicky benígnych mucinózných epitelií s veľkým množstvom extracelulárneho slizu. Intenzívnou hyalinizáciou a fibrotizáciou sa separujú okrsky mucínu a sú tak ďalšou zaujímavou histologickou črtou, ktorá je potrebná na to, aby sa odlišila sekundárna infiltrácia vaječníkov pri perforácii mucinózneho tumoru od borderline tumorov vaječníkov (4).

**Peritoneálny mucinózneho karcinóm** (PMCA) je charakterizovaný inváziou apendikálnych peritoneálnych lézií. Histológia ukazuje hojný epitel so žľazovou a signet ring cell morfológiou so suficientnou architektonickou zložitou a cytologickými atypiami potvrdzujúcimi mucinózneho adenokarcinóm (4). Mucinózneho adenokarcinóm sa ďalej delí do troch stupňov zhodnotením epiteliálneho obsahu nádoru a podrobným zhodnotením progresie a agresívneho správania nádoru (dobré, stredne a zle diferencovaný mucinózneho adenokarcinóm).

**Intermediárny typ apendikálneho mucinózneho tumoru** (hybridný typ) má predominantné histologické črty adenomucinózy, samozrejme, s fokálnymi okrskami mucinózneho adenokarcinómu (menej ako 5 % zorného poľa mikroskopu) a bol opísaný Ronnet et al. (4).

**Adenokarcinoid** sa vyznačuje duálnou morfológiou s komponentom adenokarcinoidu a mucinózneho adenokarcinoidu (4).

### Chirurgický manažment primárnych apendikálnych malignít

Tradičný manažment pacienta s apendikálnym tumorom väčším ako 2 cm v priemere spočíva už roky v pravostrannej hemikolektómii. Dôvodom tohto profylaktického kroku je obava o možné okultné šírenie nádoru lymfatickým riečiskom ileocekálny oblasti. Niektorí autori však o adekvátnosti tohto výkonu pochybujú.

Gonzales-Moreno rozobral klinické dáta 501 pacientov s epiteliálnou malignitou apendixu, ktorí sa v čase štúdie podrobili cytoreduktívnej chirurgii a intraperitoneálnej chemoterapii v hypertermii. Pred touto liečbou bolo po apendektómii 198 pacientov, 280 pacientov po pravostrannej hemikolektómii, bez kolektómie bolo 23 pacientov. V skupine po pravostrannej hemikolektómii nebolo zaznamenané dlhšie prežívanie v porovnaní so skupinou pacientov

len s apendektómiou. Incidencia výskytu postihnutých lymfatických uzlín bola len u 4,2 % pacientov s mucinóznou apendikálnou malignitou. Signifikantne vyšší výskyt pozitívnych lymfatických uzlín však bol zistený v skupine pacientov s intestinálnym typom adenokarcinómu, kde infiltrácia uzlín bola až u 66,7 % pacientov. Prekvapivo výskyt metastáz v lymfatických uzlinách nemal vplyv na prognózu. Autori odporúčajú selektívny prístup k apendikálnym mucinóznym malignitám vrátane selekcie pacientov indikovaných na pravostrannú hemikolektómiu, ktorú odporúčajú len pri intestinálnom type adenokarcinómu apendixu (5).

Súčasný prístup k tomuto problému navrhuje Sugarbaker riešiť použitím konceptu sentinelovej uzliny s cieľom určenia nutnosti pravostrannej hemikolektómie pri apendikálnych malignitách. V čase apendektómie alebo reoperácie sa odstraňujú lymfatické uzliny zo zadného aspektu céka. Približne 4 uzliny ležia pozdĺž apendikálnej artérie. Ak je rýchlou sekciou potvrdená negativita týchto uzlín, netreba indikovať profylaktickú pravostrannú hemikolektómiu (2, 6).

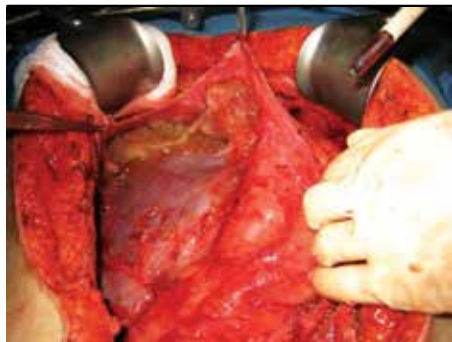
Pozitívny resekný okraj pri báze apendixu takisto nie je indikáciou na pravostrannú hemikolektómiu. Resekcia céka lineárnym staplerom zabezpečí negatívny resekný okraj a zachová pravú časť hrubého čreva aj s funkčnou ileocekálnou chlopiňou (5, 6).

### Second look chirurgia u pacientov s mucinóznou apendikálnou malignitou

V súčasnosti je akceptovaný **proaktívny prístup v manažmente mucinózných apendikálnych malignít**. Všetci pacienti s perforovanou mukokélou musia byť starostlivo zhodnotení a selektívne indikovaní na operačný zákrok (2, 7).

Ak vyšetrovanie v čase apendektómie ukáže prítomnosť peritoneálnej mucinózneho karcinomatózy, je indikovaná v krátkom časovom úseku **cytoreduktívna chirurgia a intraperitoneálna chemoterapia v hypertermii (CRS, HIPEC)** (1, 2, 6, 7). Pomerne často sa však vyskytuje nález perforovanej mukokély po resekcii, ale postihnutie peritoneálneho povrchu sa nezistí. Pri verifikácii adenomucinózy pri perforovanej mukokéle sa odporúčajú CT kontroly každých 6 mesiacov počas piatich rokov. Ak sa počas tohto obdobia dokáže postihnutie peritonea, je indikovaná CRS a HIPEC. V prípade perforácie mukokély s adenokarcinómom je indikovaná second look v čo najkratšom čase.

**Obrázok 2.** Nahromadenie mucinózných hmôt v oblasti ligamentum falciforme hepatis



**Obrázok 3.** Tumorózna infiltrácia omentum majus-omental cake



**Obrázok 4.** Typický obraz Pseudomyxoma peritonei po otvorení brucha



Sugarbaker odporúča revíziu otvoreným spôsobom s veľmi podrobnou exploračiou dutiny brušnej s vizualizáciou oboch bránic, omentálnej burzy, Treitzova ligamenta a oboch parakolických priestorov. Vyšetrenie rektovezikálneho a rektouterinného priestoru je samozrejmosťou. Podrobne vyšetrujeme celé tenké črevo od ligamentum Treitzia až po coecum (2, 6, 7). Garofalo dokazuje, že táto exploračia sa dá plnohodnotne urobiť skúseným laparoskopickým chirurgom cestou staging laparoskopie, ktorú na našom pracovisku využívame v rámci stagingu karcinózy peritonea od roku 2010 (8, 9).

Ak sa dokáže progresia pri mucinóznom adenokarcinóme, je indikovaná CRS + HIPEC. Súčasťou výkonu je veľká aj malá omentektómia a sampling apendikálnych uzlín. V prípade pozitivity uzlín sa vykoná pravostranná hemikolektómia. Intraperitoneálna chemoterapia v hypertermii eradikuje uvoľnené neviditeľné bunkové komponenty ochorenia (1, 2). Ak sa nedá dokázať pri mucinóznom adenokarcinóme recidíva, potom sa vykoná veľká aj malá omentektómia, sampling apendikálnych uzlín a HIPEC. Tento prístup nám ukáže profylaktické pôsobenie HIPEC na subklinické ochorenie v čase. Približný čas na second look je zhruba 6 mesiacov (1, 2). Tento selektívny second look sa navrhuje ako prevencia rapídnej progresie ochorenia mucinóznym adenokarcinómom pri negativite CT vyšetrení a onkomarkeroch, lebo, samozrejme, liečba rozvinutej karcinózy mucinózneho adenokarcinómu je asociovaná s horšou prognózou a väčšou morbiditou a mortalitou v kontraste s liečbou malého objemu tohto ochorenia, ktorá sa spája s lepšou prognózou (1, 2).

### Peritoneálna diseminácia mucinózných apendikálnych malignít

Pseudomyxoma peritonei (PMP) je charakterizovaná **difúznymi intraabdominálnymi gelatinóznymi kolekciami (jelly belly) s mucinóznymi implantami na parietálnom aj viscerálnom peritoneu a tukových závesoch orgánov dutiny brušnej** (10).

PMP prvýkrát opísal v roku 1848 Rokitsanski ako: „tajomné ochorenie s gelatinóznym ascitom a multifokálnymi epiteliálnymi implantami po peritoneu, ktoré vylučujú hojné kvapky mucínu“ (11), Werth v roku 1884 vytvoril pojem PMP v asociácii s mucinóznymi tumormi ovária a v roku 1901 Frankel opísal prípad v spojitosti s cystickým tumorom apendixu (10). Tieto správy vyvolali debaty o primárnych počiatkoch PMP najmä v súvislosti s ochorením u žien. Väčšina uznáva, že PMP má prvopočiatok v malígnom ochorení apendixu u mužov a čoraz viacej dôkazov podporuje podobné miesto pôvodu aj u žien. U žien je synchronne ochorenie vaječníkov a apendixu bežné. V každom prípade imunohistochemické a molekulárne genetické techniky podporujú hypotézu, že u väčšiny žien je vaječníkový nádor metastatický z perforovaného mucinózneho tumoru apendixu (10).

Roku 2002 bola publikovaná štúdia, ktorá dokázala, že PMP vzniká expresiou MUC2 z pohárikových buniek, že táto expresia MUC2 je zodpovedná za voluminózne depozitá extracelulárneho mucínu a že odlišuje PMP druhotne

postihujúceho vaječníky od primárneho ovariálneho mucinózneho tumoru vaječníka s hlienovými implantami na peritoneu. Pri PMP sa množstvo extracelulárneho mucínu dramaticky akumuluje, lebo sa zvyšuje počet MUC2 secerujúcich buniek a mucín nemá kam odtekať. Expresia MUC2 bola nedávno navrhnutá ako molekulárny marker PMP črevného pôvodu (11).

Distribúcia mucínu pri apendikálnych epiteliálnych malignitách v dutine brušnej a malej panve je charakteristická črta pre toto ochorenie. Tlakom malignitou secerovaného a kumulovaného mucínu v apendixe dochádza k jeho perforácii a vyliatí mucínu a mucinózných nádorových buniek do voľnej peritoneálnej dutiny. Sliz je klzký, preto sa väčšinou nezachytí na peritoneu proximálne od perforovaného apendixu. Neskôr sa však riadi zákonmi dynamiky tekutín a mucín je nasávaný pravým parakolickým priestorom proximálne pohybom bránic a čriev v smere hodinových ručičiek. Veľké objemy tekutín sú absorbované otvorenými lymfatickými cievami pod povrchom pravej bránice a nádorové bunky sú priťahované k týmto priestorom resorbcie tekutín. Ligamentum falciforme hepatis je prirodzenou zábranou šírenia ochorenia smerom doľava do určitého času (obrázok č. 2), neskôr však smeruje tekutinu k podbrušiu. Tekutina je nasávaná aj otvorenými lymfatickými lakúnami veľkého omenta a vytvára sa klasický obraz skrúteného a zhrubnutého omenta – omental cake (obrázok č. 3). Veľká kumulácia mucinózných hmôt vnútri malého aj veľkého omenta je charakteristická črta pseudomyxoma peritonei. Postupne sa tumorové bunky dostávajú do ľavého parakolického priestoru, kde sa hromadia najmä v oblasti colon sigmoideum a ľavým bočným panvovým priestorom, aby zostúpili do malej panvy (obrázok č. 4). Vaječníky sú so svojím lepkavým povrchom ideálne miesto na implantáciu nádorových buniek, postupne je masívne infiltrované aj stroma vaječníkov pravdepodobne aj hormonálnym vplyvom (2).

Tenké črevo je vďaka svojej peristaltike dlhší čas uchránené od infiltrácie. Orálna časť jejuna za Treitzovým ligamentom je však prominentným miestom hromadenia tumorózných hmôt. Podobne aj terminálna časť ilea má zvýšenú denzitu pórov pre akumuláciu tekutín. Množstvo tumorózných hmôt v okolí terminálneho ilea a vzostupného tračníka je oveľa väčšie ako vo zvyšnej časti tenkého čreva a jeho mezenteria (2).

Častým spoločným iniciálnym symptómom u žien aj mužov je apendicitída, aj keď diseminácia ochorenia v čase apendektómie nie je frekventná. Druhým spoločným príznakom je zväčšovanie obvodu brucha v dôsledku hromadenia mucinózných hmôt v dutine brušnej, čo

je spojené s bolesťou brucha, niekedy sa vyskytujú aj problémy s pasážou (obrázok č. 5). U žien je charakteristická infiltrácia vaječníkov, tento fenomén je veľmi podobný Krukenbergovmu syndrómu pri karcinóme žalúdka, kde malígne bunky infiltrujú ovária postupným presunom cez dutinu brušnú. Pri PMP dochádza k infiltrácii malígnymi bunkami z apendixu. Štvrtou spoločnou črtou je vznik prietrží, ktoré sú naplnené mucinóznou tekutinou a hmotami, najčastejšie ide o slabínové a pupočné prietrže.

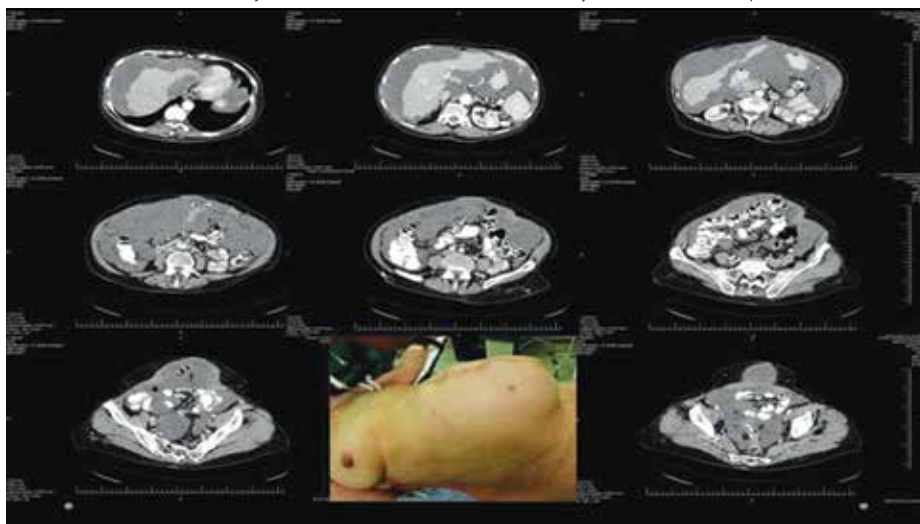
### Manažment pacientov s mucinóznou apendikálnou malignitou s peritoneálnou disemináciou

Súčasným štandardom liečby pacientov s apendikálnou mucinóznou malignitou je **komplexný plán liečby**, ktorý pozostáva z dvoch po sebe idúcich krokov. Prvým krokom je **cytoreduktívna chirurgia (CRS)**, čo je kombinácia viscerálnych resekcii a peritonectómii (tabuľka č. 1). Po odstránení makroskopického ochorenia sa eradikuje mikroskopické ochorenie a niekedy aj malé ponechané zvyšky ochorenia pomocou **intraperitoneálnej aplikácie cytostatík v hypertermii (HIPEC)** pomocou špeciálnej pumpy a hadicových setov (1, 2, 6, 7, 10, 12).

Veľmi často sa kombinujú určité viscerálne resekcie s peritonectómiou. Napríklad excízia jazvy prednej steny brušnej sa kombinuje s prednou peritonectómiou. Peritonectómia ľavého horného kvadrantu s omentektómiou a splenektómiou, pelvická peritonectómia predchádza resekcii rektosigmy, hysterektómii a bilaterálnej adnexotómii (obrázok č. 6). Rektosigma, uterus a adnexa sa spolu s peritonectómiou resekujú en blok. Peritonectómiou pravého horného kvadrantu predchádza cholecystektómia, omentektómia malého omenta a stripping omentálnej burzy.

Počas posledných 20 rokov sa v rámci eradikácie minimálneho reziduálneho ochorenia po CRS a voľných cirkulujúcich malígnych buniek v dutine brušnej použilo veľa schém kombinácií cytostatík. Vo washingtonskom NCI, kde majú excelentné výsledky s liečbou PMP, sa používa pre HIPEC kombinácia doxorubicínu a mitomycínu C plus systémovo 5-FU (HIPEC-plus). V ostatnom svete sa skôr používa schéma: Mitomycín C 10-12,5 mg/m<sup>2</sup> počas 90 minút plus Oxaliplatina 460 mg/m<sup>2</sup> ku konci 30. minúty. Použitá teplota sa udržiava v rozmedzí 40 – 42 °C. Po skončení procedúry sú zavedené Tygony, ktorými sa realizuje EPIC (Early Postoperative Intraoperative Chemotherapy): 5-FU: 650 mg/m<sup>2</sup>, deň 1-5 cez Tygony pri pokojovej teplote/24 hod. (1).

**Obrázok 5.** Zväčšovanie objemu brucha s herniáciami mucinózných hmôt sú dva z príznakov PMP



**Tabuľka 1.** Typy peritonectómii (podľa Sugarbakera)

#### Peritonectomy Procedures:

- Greater omentectomy and splenectomy
- Left subphrenic peritonectomy
- Right subphrenic peritonectomy
- Lesser omentectomy, cholecystectomy and stripping of the omental bursa
- Pelvic peritonectomy, hysterectomy and rectosigmoidectomy

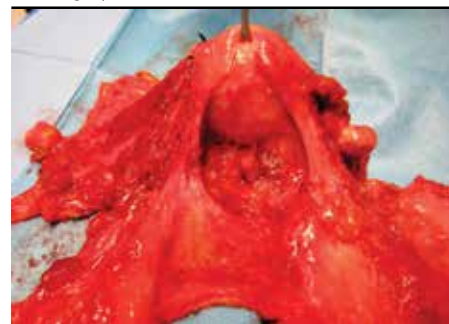
Na lepšie porozumenie výsledkom tejto liečby boli stanovené tzv. **kvantitatívne prognostické kritériá**, ktorými sa ohodnocujú liečebné stratégie. Tieto prognostické indikátory slúžia ako „guideline“ na selekciu pacientov s cieľom maximalizovať benefity liečby a na vyradenie pacientov, ktorí by z liečby neprofitovali. Samozrejme, potom je aj uľahčená spolupráca medzi jednotlivými pracoviskami, keďže sú štandardizované jednotlivé nástroje pre manažment pacientov s ochorením peritoneálneho povrchu.

### Histopatológia ako prognostický faktor

Mucinózne apendikálne malignity majú široké spektrum biologickej agresivity. Adenomucinóza sa opisuje ako neinvazívna malignita peritoneálneho povrchu, ale môže sa prezentovať širokou disemináciou peritoneálneho povrchu. Peritoneálny mucinózný karcinóm v kontraste s tým môže ukázať sklon k širokému intraperitoneálnemu šíreniu sa, ktoré je uľahčené veľkou tvorbou slizov, ale táto histopatológia už ukazuje inváziu do okolitých štruktúr.

Za posledných 20 rokov len vo Washington Cancer Institute bolo s diagnózou PMP liečených touto metódou viac ako 900 pacientov, ktorí boli zhodnotení kvantitatívnymi prognostickými kritériami. U pacientov s low-gra-

**Obrázok 6.** En blok panvová peritonectómia s hysterektómiou, adnexotómiou a resekcii rektosigmy



de tumorom a kompletnou cytoredukcii sa 20 rokov dožilo 80 % pacientov, pri high-grade tumore sa rovnakého počtu rokov dožilo 45 % pacientov (2).

### Peritoneal Cancer Index

Rozsah postihnutia viscerálneho aj parietálneho peritonea a veľkosť lézií vyjadruje tzv. Peritoneal Cancer Index (PCI) (tabuľka č. 4), ktorý je medzinárodne uznávaným kritériom hodnotenia podľa konsenzu odborníkov prijatého v Miláne (Fifth International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy in Milano, Italy, December 4-6, 2006). Je to klinické zhodnotenie všetkých malígnych ložísk na povrchu parietálneho aj viscerálneho peritonea pri explorácii dutiny brušnej, ich veľkosť a uloženie v jednotlivých brušných segmentoch. Celkovo rozoznávame 13 regiónov, v každom hodnotíme veľkosť lézií tzv. LS skóre (Lesion Size Score) od LS 0 až po LS 3 (obrázok č. 7). Súčet LS skóre zo všetkých segmentov vyjadruje PCI, celkový maximálny počet je 39 (3 x 13).

Pre mucinózne apendikálne malignity má PCI pri adenomucinóze veľký vplyv na prognózu prežívania. Podľa výsledkov Sugarbakera má táto neinvazívna malignita 20-ročné prežitie u 94 % pacientov pri PCI < 20. Pri vyššom PCI a kompletnej

**Tabuľka 2.** Kvantitatívny odhad predchádzajúceho chirurgického výkonu PSS (podľa Sugarbakera)

Prior Surgical Score	
PSS-0 (bez výkonu)	Len biopsia
PSS-1 (minimálny rozsah)	Laparotómia, 1 región
PSS-2 (stredný rozsah)	Laparotómia s resekciou, 2-5 regiónov
PSS-3 (extenzívny výkon)	Extenzívna CRS, > 5 regiónov

**Obrázok 7.** Pseudomyxoma peritonei, postihnutie viscerálneho listu peritonea



cytoredukcii je, samozrejme, prežívanie nižšie, ale aj tak sa 20 rokov doživa až 64 % pacientov (2).

Na základe informácií z viacerých štúdií sa etabloval tento nový liečebný postup pre apendikálne mucinózne malignity, dovtedy tradičné postupy „watch and wait policy“ alebo opakované debulkizácie už nemajú opodstatnenie a majú len historický význam (1, 2).

### Peritoneum ako prvá línia obrany

Väčšina onkológov akceptuje názor, že najväčší počet úspešných vyliečení s najväčšou prezerváciou orgánov a ich funkčnosti, s najnižšou mortalitou a morbiditou závisí od iniciálnej fázy liečby, ktorá by mala byť optimálna a racionálna.

Peritoneum je prvá línia obrany. Ak sa intenzívnymi predchádzajúcimi operáciami v dutine brušnej a malej panve odstráni peritoneum, odstráni sa aj prvá línia obrany. Pri operácii sa uvoľňujú malígne bunky, ktoré prežívajú stovky dní v dutine brušnej, implantujú sa a postupujú do hlbších vrstiev ponechaného peritonea, alebo implantujú do zásadných štruktúr, ktoré mali byť chránené peritoneom a správajú sa agresívne. Hlboké implanty sa nemôžu odstrániť peritonektómiou. Je teda možných oveľa menej kuratívnych cytoredukcí. Predchádzajúce intenzívne chirurgické intervencie bez zásad racionálnej CRS a HIPEC jednoznačne znižujú možnosti pacientov na ďalšiu liečbu (1, 2, 6, 13).

### Kvantitatívny odhad predchádzajúceho chirurgického výkonu (PSS, Prior Surgical Score)

PSS je kvantitatívny faktor extenzivity predchádzajúceho chirurgického výkonu pred de-

**Tabuľka 3.** Kompletnosť cytoredukcie (CC Score, podľa Sugarbakera)

CC - 0	CC - 1	CC - 2	CC - 3
No disease	< 0,25 cm	0,25 cm – 2,5 cm	> 2,5 cm
Complete		Incomplete	

**Tabuľka 4.** Peritoneal Cancer Index (podľa Sugarbakera)

Regions	Lesion Size	Lesion Size Score
0 Central	—	LS 0 No tumor seen
1 Right Upper	—	LS 1 Tumor up to 0.5 cm
2 Epigastrium	—	LS 2 Tumor up to 5.0 cm
3 Left Upper	—	LS 3 Tumor > 5.0 cm or confluence
4 Left Flank	—	
5 Left Lower	—	
6 Pelvis	—	
7 Right Lower	—	
8 Right Flank	—	
9 Upper Jejunum	—	
10 Lower Jejunum	—	
11 Upper Ileum	—	
12 Lower Ileum	—	

PCI

**Obrázok 8.** Kompletná cytoredukcia CC0, stav po HIPEC a rekonštrukcii



finitívnu CRS a HIPEC. Na odhad sa užívajú regióny 0-8 z protokolu PCI, ktoré boli poškodené predchádzajúcim chirurgickým výkonom, ale vylučujú sa regióny 9-12, teda jejunum a ileum. Spôsob hodnotenia ukazuje tabuľka č. 2.

### Kompletnosť cytoredukcie (CC Score)

Kompletnosť cytoredukcie je i pri mucinózných apendikálnych malignitách dôležitý prog-

**Obrázok 9.** Kompletná cytoredukcia CC0, stav pred HIPEC



nostický faktor. Spôsob klasifikácie je uvedený v tabuľke č. 3. Ako kompletná cytoredukcia sa označuje CC0 a CC1 (obrázok č. 7, 8, 9).

Tumorózne uzlíky mucinózných apendikálnych malignít sa považujú za dobre prestupné pre intrakavitárnu chemoterapiu, ktorá je vždy súčasťou komplexného plánu liečby. Oproti tomu tvrdé fibrotické nonmucinózne uzlíky intestinálneho typu rakoviny sú veľmi zle prestupné

**Obrázok 10.** Minimálna karcinóza na mesentériu tenkého čreva



pre roztok cytostatika. Dlhodobé prežívanie u tejto skupiny je iniciované len u pacientov s kompletnou cytotredukcíou a intrakavitárnou chemoterapiou.

Niektoré typy malignít sú takisto veľmi dobre citlivé na intraperitoneálnu chemoterapiu ako iné typy. Táto situácia je pozorovaná pri väčšine primárnych ovariálnych malignít a ich odpoveď na perioperatívnu chemoterapiu sa často pozoruje napriek ponechaniu drobných tumorózných uzlíkov po cytotredukcii (CC1). Bidirekcionálnou chemoterapiou (intraperitoneálna v kombinácii s intravenóznou) na operačnej sále sa môže dosiahnuť kompletná odpoveď u týchto pacientov s ponechanou drobnouzlovou chorobou po cytotredukcii (1, 2).

### Prežívanie v súvislosti s pozitívnou uzlín

Postihnutie lymfatických uzlín pri mucinózných apendikálnych malignitách je neobvyklé; ak sú uzliny postihnuté, zvyčajne pri mucinóznom karcinóme, tak je aj prežívanie u tejto skupiny pacientov znížené len okrajovo.

### Prežívanie v závislosti od postihnutia tenkého čreva

Kombináciou peritonektómii a viscerálnych resekcii sa dá v dutine brušnej odstrániť pri PMP ochorenie v intenciách CC0-CC1 (obrázok č. 12). Problém však nastáva pri masívnom postihnutí serózy tenkého čreva a jeho mesentéria, kde síce existujú určité techniky, ktoré môžu znížiť množstvo tumorózných uzlíkov (obrázok č. 10, 11), ale CC0 u tejto skupiny nedosiahneme. U týchto pacientov je neúplná cytotredukcía sprevádzaná výrazne zníženou prognózou.

### Morbidity a mortalita, prežívanie

V roku 2012 boli zverejnené výsledky veľkej retrospektívnej multiinštitucionálnej štúdie v spolupráci s PSOGI (Peritoneal Surface Oncology Group International). Išlo o zhodnotenie 2 298 pacientov

**Obrázok 11.** Jeden zo spôsobov ošetrenia týchto lézií



zo 16 centier, kde sa zaoberajú komplexnou liečbou PMP. Bezprostredná pooperačná mortalita bola 2 % a veľké pooperačné komplikácie sa vyskytovali u 24 % pacientov (1). Desiatročné prežívanie bolo 63 % a 15-ročné prežívanie u 59 % pacientov. Ešte lepšie výsledky udáva Sugarbaker z washingtonského NCI; počet operovaných bol 900 pacientov, 30-dňová pooperačná mortalita 2 %, morbidita IV. stupňa bola zaznamenaná u 19 % pacientov. U pacientov s low-grade tumorom a kompletnou cytotredukcíou sa 20 rokov dožilo 80 % pacientov, pri high-grade tumore sa rovnakého počtu rokov dožilo 45 % pacientov (2).

Po komplexnej liečbe sa pacienti observujú, kontrolujú sa hladiny onkomarkerov CEA, CA 19-9 a CA 125. V intervaloch (6 mesiacov) pacient absolvuje kontrolné CT hrudníka, brucha a malej panvy. V prípade naliehavého podozrenia na recidívu ochorenia sa pacient indikuje na reoperáciu, urobí sa revízia a v prípade potvrdenia recidívy ochorenia CRS a opakovaný HIPEC.

### Záver

Výsledky a závery viacerých pracovísk a štúdií potvrdzujú, že multimodálna liečba PMP sa dá urobiť bezpečne na špecializovaných pracoviskách s akceptovateľnou mortalitou a morbiditou. Excelentné výsledky prežívania pacientov s PMP dlhodobo vykazujú pracoviská, kde sa s týmto ochorením pracuje systematicky od jeho počiatku, rešpektujúc všetky prognostické kritériá vrátane ponímania peritonea ako prvej línie obrany organizmu pred jeho difúznym postihnutím. Kompletná cytotredukcía sa spája s dlhším prežívaním ako inkompletná. Systémová liečba pred operáciou môže uľahčiť realizáciu cytotredukcie a zlepšiť výsledky tejto multimodálnej liečby vo vzťahu k čo najdlhšiemu intervalu prežívania. V súčasnosti v SR existuje len jedno pracovisko, kde sa realizujú tieto náročné operácie so 7-ročnou tradíciou CRS a HIPEC na Slovensku; druhé najbližšie je v Prahe so štrnásťročnými skúsenosťami s touto problematikou.

**Obrázok 12.** Peritonektómia pravého subfréna CC0 po mobilizácii pečene



### Literatúra

1. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. Early- and Long-Term Outcome Data of Patients With Pseudomyxoma Peritonei From Appendiceal Origin Treated by a Strategy of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2012; 30(20): 2449–2456.
2. Sugarbaker Paul H. Epithelial Appendiceal Neoplasms. *Cancer J.* 2009; 15(3): 225–235.
3. Misraji J, Yantiss RK, Graeme-Cook FM, et al. Appendiceal Mucinous Neoplasms: a Clinicopathologic Analysis of 107 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27: 1089–1103.
4. Ronnet BM, Shmookler M, Sugarbaker PH. *Am J Surg Pathol.* 1997; 21: 1144–1155.
5. González-Moreno S, Sugarbaker PH. Right hemicolectomy does not confer a survival advantage in patients with mucinous carcinoma of the appendix and peritoneal seeding. *Br J Surg.* 2004; 91(3): 304–311.
6. Sugarbaker PH: Surgical Responsibilities in the Management of the Peritoneal Surface Component of Gastrointestinal and Gynecologic Cancer. Workshop of Peritoneal Surface Malignancy, Prague 2009.
7. Pseudomyxoma peritonei. IX. International Workshop of Peritoneal Surface Malignancy, Berlin 2012.
8. Garofalo A, Valle M. Laparoscopy in the Management of Peritoneal Carcinosis. *Can J.* 2009; 15(3): 190–195.
9. Kroupa K, Johanes R, Váňa J, Babiš B. Úloha laparoskopie v manažmente liečby peritoneálnej karcinózy. VI. Slovenský chirurgický kongres XXXIX. Spoločný zjazd českých a slovenských chirurgov s medzinárodnou účasťou. Košice 12. – 14. 9. 2012
10. Bevan KE, Mohamed F, Moran BJ. Pseudomyxoma peritonei. *World J Gastrointest Oncol.* 2010 January 15; 2(1): 44-50
11. O'Connell JT, Tomlinson JS, Roberts AA, et al. Pseudomyxoma Peritonei Is a Disease of MUC2-Expressing Goblet Cells. *Am J Pathol.* 2002; 161(2): 551–564.
12. Winder T, Lenz HJ. Mucinous adenocarcinomas with intra-abdominal dissemination: a review of current therapy. *Oncologist* 2010; 15(8): 836–44. Epub 2010 Jul 23.
13. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, et al. Peritoneal Washing Cytology: Prognostic Value of Positive Findings in Patients with Gastric Carcinoma Undergoing a Potentially Curative Resection. *J Surg Oncol.* 1999; 72: 60–65.

### MUDr. Karel Kroupa, PhD.

Chirurgická klinika FNsP  
V. Spányola 43, 012 07 Žilina  
kroupakarel@gmail.com

