

Difúzny malígny peritoneálny mezotelióm

MUDr. Karel Kroupa, PhD.

Chirurgické oddelenie FNŠP Žilina

Rozsev rakovinových buniek po peritoneálnom povrchu sa v minulosti spájal s nemožnosťou kuratívnej liečby a krátkodobým prežívaním. Vedecké a farmakologické výskumy však ukázali, že v súčasnosti sú realitou prevencia i účinná liečba. Difúzny malígny peritoneálny mezotelióm je raritná a nebezpečná malignita dutiny brušnej. Autor poukazuje na skromné výsledky pri systémovej liečbe v kontraste s moderným multimodálnym prístupom, ktorý predĺžil prežívanie pacientov. Liečba sa skladá z cytoredukčnej chirurgickej liečby (CRS) vrátane peritonektómie (PE) a perioperačnej aplikácie kombinácie cytostatík v hypertermii (HIPEC). V súčasnosti sú k dispozícii štúdie, ktoré poukazujú na akceptovateľnú mortalitu, morbiditu a profity vrátane dlhodobého prežívania u skupiny pacientov s neúčinnou alebo vyčerpanou konvenčnou onkologickou liečbou.

Kľúčové slová: mezotelióm, difúzny malígny peritoneálny mezotelióm (DMPM), cytoredukčná liečba, CRS, hypertermická intraperitoneálna chemoterapia, HIPEC.

Malignant peritoneal mesothelioma

Spread of cancer cells of the peritoneal surface was previously associated with the impossibility of curative therapy and short-term survival. Scientific and pharmacological studies have shown that prevention and effective treatment are now a reality. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma is the rarest and dangerous abdominal malignancy. The author points to modest results in the systemic treatment contrasts with the modern multimodal approach, which extended the survival of patients. The treatment consists of cytoreductive surgery (CRS) including peritonectomy (PE) and the perioperative application of the combination of cytotoxic agents in hyperthermia (HIPEC). Currently there are studies that show an acceptable mortality, morbidity and profits, including long-term survival in a group of patients with ineffective or exhausted conventional oncological treatment.

Key words: mesothelioma, malignant peritoneal mesothelioma (DMPM), cytoreductive surgery, CRS, hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy, HIPEC.

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(1): 38–43

Úvod

Malígny mezotelióm je nádor, ktorý vzniká v blanách telových dutín (mezoderme), a preto môže mať charakter epiteliálny, mezenchymálny alebo môže byť zmiešaný z obidvoch tkanív. Najčastejšie sa vyskytuje na pleure, pobrušnici, perikardu, zriedkavo na tunice vaginalis testis a ováriách. V článku sa budem venovať len ochoreniu, ktoré postihuje parietálne a viscerálne peritoneum, teda ochoreniu, ktoré sa volá difúzny malígny peritoneálny mezotelióm (DMPM).

Epidemiológia

Epidemiológia DMPM je komplikovaná časovou a geografickou variabilitou diagnostických kritérií. Nízka senzitivita a špecifita klinických symptómov sú najdôležitejšie dôvody diagnostických rozpakov medzi DMPM a inými malignitami brušných orgánov, najmä ovariálneho pôvodu. Údaje incidencie DMPM sú dostupné pre Európu z Eurocim (1) a pre USA zo SEER programu (28). Vekovo štandardizovaný výskyt DMPM medzi mužmi je 0,5 – 3 prípady na milión obyvateľov, aj keď, samozrejme, existujú malé lokality s vysokým výskytom ochorenia v miestach, kde bol v minulosti kontakt ľudí s azbestom, napríklad v janovskom prístave v Taliansku, kde bol výskyt v roku 1995 až 5,5 mužov/milión obyvateľov (2).

Malígny mezotelióm tvorí 0,16 % zo všetkých malígnych ochorení. V roku 1960 publikovali Wagner et al. (3) výskyt u 33 pacientov, ktorí v minulosti pracovali pri ťažbe azbestu. Odtedy boli publikované súbory pacientov s malígnym mezoteliómom v USA, západnej a východnej Európe, ale aj spôsoby diagnostiky a multimodálna kombinovaná liečba, ktorá posledných 25 rokov je štandardom v liečbe tohto zákeřného ochorenia (4, 21, 30, 31).

Proporcie výskytu pleurálneho a peritoneálneho mezoteliómu varírujú na celom svete okolo 1 – 4 pacientov/milión a zvyšujúci sa počet pacientov je vážny problém. Len v USA je evidovaných 2 500 nových pacientov ročne s touto diagnózou. Incidencia však rastie po celom svete od roku 1970 a predpokladané zvýšenie ročnej úmrtnosti do roku 2020 sa bude pohybovať medzi 5 – 10 % pacientov s DMPM (29). Od čias publikácie Wagnerom sa výskyt malígneho mezoteliómu zvýšil u mužov 3,5-krát a u žien 1,4-krát.

Etiológia

Všeobecne platí, že malígne bujnenie má svoj počiatok v genetických mutáciách vnútri bunky a dochádza k množeniu bunky mimo kontroly. Nie je jasné, čo spôsobuje počiatkové genetické mutácie pri mezotelióme, ale poznáme faktory, ktoré zvyšujú riziko vzniku tohto ochorenia.

Rizikovým faktorom na vznik malígneho mezoteliómu je dlhodobý kontakt s azbestom. Muži ochorejú 3-krát častejšie ako ženy a najčastejšie sa vyskytuje medzi 50. – 70. rokom života. Azbest je minerál zo skupiny silikátov, ktorý sa vyskytuje v prírode v dvoch hlavných formách ako serpentina (hlavne chryzotil-biely azbest) a amfiboly (hlavne krokydolit-modrý azbest, amozit-hnedý azbest). Základnou vlastnosťou je ich vláknitá štruktúra a tendencia štiepiť sa po dĺžke. Najviac kancerogénne sú amfibolické formy a vlákna väčšie ako 5 μm. Azbestové vlákna sú pevné a odolné proti teplu, preto sa používajú ako izolácia, krytina, podlaha, ako priečky v bytoch, brzdové obloženie a podobne. Pri vdýchnutí alebo prehltnutí vlákien sa tieto usadia v pľúcach alebo žalúdku a spôsobujú podráždenie, ktoré v konečnom dôsledku môže viesť k vzniku mezoteliómu. Najviac ohrození sú ľudia v priamom profesionálnom kontakte s azbestom. Tu sa riziko vzniku nádoru udáva až 20 %. K ohrozeným však patria aj ľudia, ktorí majú dlhodobý nepriamy kontakt s azbestom, napríklad priečky v domoch, strechy a podobne. Mezoteliómom boli postihnutí aj rodinní príslušníci osôb priamo pracujúcich s azbestom. Riziko je však oveľa nižšie. Čas latencie medzi expozíciou azbestom a vznikom ochorenia sa udáva 20 – 40 rokov (3).

Obrázok 1. DMPM-Stagingová laparoskopia – ascites, infiltrovaná pravá bránica a Glissonské puzdro pečene



Fajčenie, na rozdiel od bronchogénneho karcinómu, sa za rizikový faktor nepovažuje. U chorých s mezoteliómom bývajú často poruchy na chromozomálnej úrovni, opisuje sa delécia 1p, 3p, 9p a strata chromozómu 22 (3).

Úloha expozície azbestom pri DMPM však nie je taká pevná ako pri pleurálnom mezotelióme, najmä u žien. V kontrolovanej štúdii Spirtas referoval, že 88 % pacientov s pleurálnym mezoteliómom a 58 % pacientov s peritoneálnym mezoteliómom mužského pohlavia udávalo v minulosti dlhodobú expozíciu azbestom, ale len u 20 % žien s DMPM sa dokázala expozícia azbestom (5). Kontrolovaná štúdia vo Washington Cancer Institute mala 40 pacientov s dokázanou DMPM, z toho 16 bolo žien. Silná asociácia medzi pracovnou expozíciou azbestom a DMPM bola pozorovaná v skupine mužov, ale nie u žien. Bola vyslovená hypotéza, že epidemiológia a progresia DMPM môže byť rozdielna u mužov a u žien (6). U 20 – 40 % pacientov s DMPM nie je dokumentovaná expozícia azbestom, preto pravdepodobne existujú aj iné faktory, napríklad genetické chyby, Simian Virus (SV 40) ako kofaktor onkogenézy (7), ktoré sa na vzniku DMPM podieľajú.

Klinické príznaky

DMPM je charakterizovaný nekontrolovateľným rastom po peritoneálnom povrchu dutiny brušnej, čo postupne vedie k zhrubnutiu viscerálneho aj parietálneho peritonea, črevnej nepriechodnosti, refraktérnemu ascitu, kachektizácii, malnutriácii a smrti pacienta. Bohužiaľ, diagnóza u pacienta sa často zistí až v štádiu príznakov, ktoré sú charakteristické pre pokročilé ochorenie. V poslednom období bola prezentovaná štúdia talianskych autorov dovedna s 81 pacientmi, ktorí mali tieto príznaky: ascites (77 % pacientov), bolesť brucha (69 %) a asténia (43 %) ako najčastejšie známky ochorenia. Nasledovali pokles hmotnosti (32 %), anorexia (30 %), tumorózne masy v dutine brušnej (30 %), teploty (22 %), hnačky (17 %) a vracanie (15 %) (8). Asi u 13 % pacientov sa objaví hernia, ktorá vzniká zvýšeným intraabdo-

Tabuľka. Patologická klasifikácia difúzneho malígneho peritoneálneho mezoteliómu, WHO (10)

Peritoneálny mezotelióm typu	Subtypy	%
Difúzny malígny peritoneálny mezotelióm (DMPM)	Epiteliálny	75
	Tubulo-papilárny	13
	Sarkomatoidný	6
	Bifázický (mixoidný)	6
	Nediferencovaný	veľmi raritný
	Dezmoplastický	veľmi raritný
	Lymfo-histiocystoidný	veľmi raritný
	Malobunkový	veľmi raritný
Borderline/low grade malígny peritoneálny mezotelióm	Deciduoidný	veľmi raritný
	Dobre diferencovaný papilárny (WDPPM)	raritný
	Multicystický (MPM)	raritný

minálnym tlakom a ich obsahom je ascites alebo orgány s tumoróznymi hmotami. Trombocytóza bola zachytená u 59 pacientov (73 %), anémia bola zaznamenaná aj u 59 pacientov (73 %). Približne štvrtina žien prišla k lekárovi s nešpecifickými gynecologickými problémami, ako je bolesť malej panvy alebo neplodnosť.

Diagnostika

Definitívne stanovenie diagnózy DMPM je pomerne ťažké, CT skeny môžu ukázať ascites (80 %), zhrubnutie peritonea (63 %), tumorózne masy (32 %) a zhrubnutie mezentéria (29 %), zatiaľ čo diagnóza pomocou USG zaznamenaná ascites u 54 % pacientov, abdominálne masy (19 %) a zhrubnutie peritonea u 19 % pacientov. Skeny CT sa v súčasnosti považujú za najpresnejšie k selekcii pacientov pre komplexnú liečbu tohto ochorenia (9).

Pri postihnutí parietálneho peritonea s ascitom vyšetrenie sérových onkomarkerov vykazuje zvýšené hladiny markera CA-125 aj mezotelínu.

Cytologické vyšetrenie ascitickej tekutiny je veľakrát nepresvedčivé, pretože rakovinové bunky často pripomínajú normálne bunky s mezoteliálnou hyperpláziou. Vo washingtonskej štúdii nebola cytologická diagnóza ascitu stanovená ani u jedného zo 68 pacientov, laparotómia bola potrebná u 44 % pacientov, zatiaľ čo laparoskopia sa použila u 52 % a biopsia pod kontrolou USG alebo CT u 4 % pacientov (5).

Na naše pracovisko, ktoré sa špecializuje na malígne ochorenia peritoneálneho povrchu, prichádzajú pacienti z inej nemocnice už s diagnózou po chirurgickej revízii, laparoskopii alebo pacienti po opakovaných chirurgických výkonoch, čo je pre plánovaný výkon a prognózu pacienta najhorší variant. Druhou skupinou sú pacienti, ktorých diagnostikujeme na našom pracovisku. Preferujeme kvalitné CT a stagingovú laparoskopiu (obrázok 1) s odberom reprezentatívnej vzorky. Anamnéza, markery a klinické vyšetrenie hrajú takisto dôležitú úlohu. Kvalitné pracovisko patológie je samozrejmosťou (23).

Histológia a imunohistológia

Stanovenie diagnózy DMPM môže byť vážnou výzvou, pretože je ťažké odlišiť benígne reaktívne lézie od metastatických neoplaziem, menovite adenokarcinómu. Definícia histologických subvariant je totiž prognosticky aj terapeuticky veľmi dôležitá.

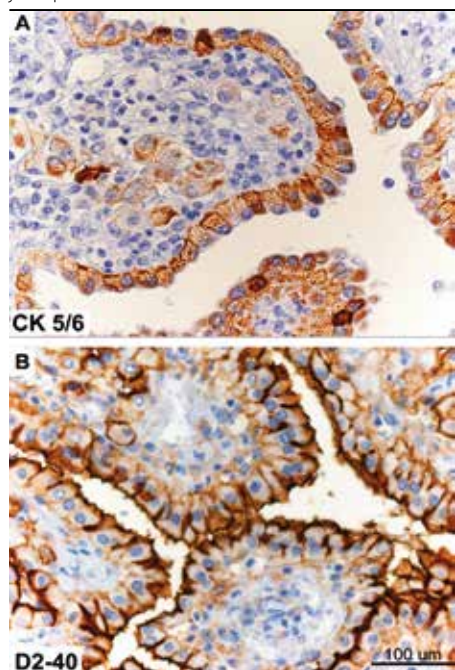
Difúzny malígny peritoneálny mezotelióm je najčastejší primárny peritoneálny nádor. Lokalizované formy zvyčajne vykazujú benígne klinické správanie. Podľa WHO klasifikácie má DMPM širšie rozdelenie na subtypy (tabuľka) (10). Podobne ako aj pleurálny mezotelióm sa podľa histologických znakov klasifikuje DMPM na epiteliálne, sarkomatoidné a bifázické nádory. V štúdii 82 peritoneálnych nádorov bolo 75,6 % epiteliálnych, 22 % bifázických a len 2,4 % sarkomatoidných (11), udávané percentá sú mierne odlišné od údajov WHO (10).

Subtypy DMPM sa klasifikujú podľa množstva epiteliálneho komponentu. Existuje veľká variabilita epiteliálnych subtypov vrátane tubulopapilárneho, solídneho, deciduidného, storiformného a fascikulárneho subtypu, papilárneho, mikrocystického a granulárneho subtypu (24) (obrázok 2).

V tubulopapilárnych úsekoch sa nachádzajú variabilne nukleárne atypie a mitotická aktivita, ktorá sa ťažko klasifikuje pri pokuse odlišiť tieto úseky od dobre diferencovaného peritoneálneho mezoteliómu. Nádor môže byť zložený prevažne z listov mezoteliálnych buniek s malým zrejším vzorom a určitý rozsah jadrového pleomorfizmu sa môže prezentovať v rôznom rozsahu. Niektoré bunky môžu obsahovať i veľké cytoplazmatické vakuoly. Tak napríklad ťažko odlišiteľný môže byť málo-diferencovaný nádor od málo-diferencovaného adenokarcinómu.

Sarkomatoidný variant DMPM môže mať histologický obraz mäkkotkanivových neoplaziem alebo kombináciu histologických vzorov. Často pozorujeme zmes sarkomatoidných a epiteliálnych komponentov vedúcich k dvojfázovému alebo zmiešanému vzorom. Tento fakt je veľmi dôležitý, lebo sarkomatoidná a mixovaná forma

Obrázok 2. DMPM. Imunohistochemická expresia CK5 6 vymedzuje difúzne epitelové cytoplazmatické mikrovakuoly (A), zatiaľ čo D2-40 (B) je expresia len na vrchole



sú veľmi rýchlo rastúce neoplazmy s krátkym časom prežívania. Incidencia týchto foriem DMPM sa udáva okolo 6 %. Diagnostické chyby v stanovení správnej histologickej interpretácie sa môžu vyskytnúť aj v prípade malej vzorky v sarkomatoidnej oblasti, kde hypocelulárne úseky môžu byť zle interpretované ako reaktívna fibróza (4).

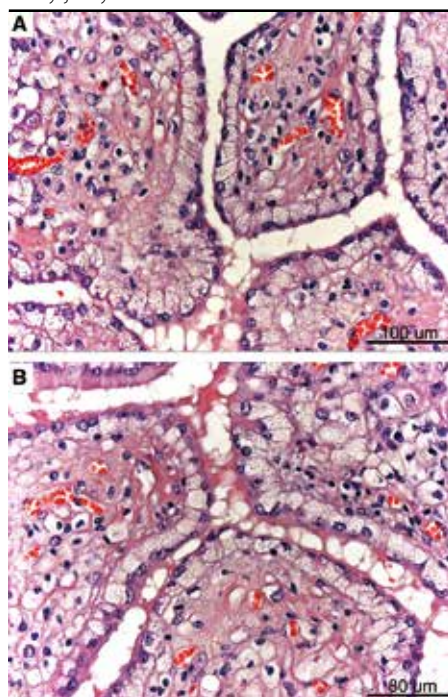
A aby toho nebolo málo, malígne prvky epitelálnej aj sarkomatoidnej formy vedľa seba existujú aj pri bifázickom DMPM. Vysoká miera subjektivity sa niekedy zapája v diagnostike čistého sarkomatoidného verzus bifázického DMPM, pretože stanovenie diagnózy často závisí od množstva tkaniva, ktoré je k dispozícii.

Imunohistochemické vyšetrenia reprezentujú veľmi dôležitú diagnostickú pomoc, aj keď špecifický marker pre mezotelióm zatiaľ nebol nájdený, imunohistochemická diagnóza tohto nádoru do značnej miery závisí od využitia spektra markerov v kombinácii s vyhodnotením ich pozitivity (trombomodulín (CD141), kalretinín, keratín 5/6, D2-40, podoplánin, mezotelín a Wilmsov nádor 1 proteín – WT1), ale súčasne aj negativity iných markerov, ktoré sú pozitívne pre karcinómy (CEA, MOC-31, B72.3, Ber-EP4) (4, 24) (obrázok 3).

Sérové onkomarkery

Hoci sa mezotelín (serum mesothelin-related protein SMRP) a osteopontín využívajú na diagnostiku a prognózu pleurálneho mezoteliómu, doteraz neexistujú žiadne údaje o ich využití v diagnostike DMPM. V milánskej štúdií o klinickej úlohe markerov v sére u 60 pacientov

Obrázok 3. DMPM papillaris. Bazálne mikrovakuoly premiestňujú jadro k povrchu. V jadre sú šnúry jasných buniek.



s DMPM v Milan National Cancer Institute bola pozitívna CA 125 verifikovaná u 53 % pacientov, CEA (0 %), CA 19-9 (3,8 %) a CA 15-3 (48,5 %) (12). Tieto zistenia môžu byť nápomocné pri počiatočnom hodnotení peritoneálnej diseminácie z neznámeho origa. Zvýšená hladina CA 125 je spoločná pre DMPM a karcinómu ovariálneho pôvodu, ale DMPM sa vyskytuje podstatne menej často ako karcinóza ovariálneho pôvodu.

V tejto štúdií sa normalizovala hladina markera CA 125 po adekvátnej CRS a HIPEC z 22 pacientov až u 21 pacientov. Hladina markera však ostala zvýšená u všetkých pacientov s mikroskopickou ponechanou chorobou po kombinovanej liečbe. Hladina CA 125 sa zvýšila u všetkých pacientov (12 z 12), u ktorých došlo k progresii ochorenia po adekvátnej CRS a HIPEC. Predvolený marker CA 125 ukázal hraničný prognostický význam u pacientov, ktorí neboli predtým liečení systémovou chemoterapiou (12).

Systémová chemoterapia a biologická liečba

Úloha systémovej chemoterapie ostáva veľkou výzvou v liečbe DMPM, pretože vo všeobecnosti je to malignita s nízkou reakciou na systémovú liečbu a dlhodobé prežívania na základe systémovej terapie nebolo zatiaľ zaznamenané. Navyše v zhodnutí účinnosti protirakovinových liekov bráni jednak limitovaný počet pacientov, ale aj problémy v hodnotení vlastnej odpovede v dôsledku difúzneho povahy šírenia sa tohto ochorenia a variabilného množstva ascitickej te-

kutiny, ktorá zakrýva rozsah postihnutia peritonea. Doteraz, žiaľ, nejstujú žiadne relevantné kritériá na zhodnotenie odpovede nádoru pri podaní systémovej liečby. Podobné nepresnosti sprevádzajú hodnotenie aj pri peritoneálnych metastázach (PM) kolorektálneho karcinómu alebo karcinómu ovariálneho pôvodu (4).

Jediným adekvátnym spôsobom presvedčiť sa o účinnosti liečby je stagingová a následne aj restagingová laparoskopia, ktorá by sa mala zaradiť do spektra spôsobov hodnotenia účinnosti systémovej liečby, ale na špecializovaných pracoviskách s relevantným zhodnotením postihnutia, stanovením PCI, spracovaním videoalebo fotodokumentácie a porovnaním s predchádzajúcou laparoskopiou pred liečbou (23, 27).

V poslednej dekáde sa vyskúšalo veľké množstvo cytostatík, ktoré boli podávané jednotlivito alebo v kombinácii. Ich podávanie však prinieslo len minimálny efekt.

V roku 2002 sa zverejnili výsledky, ktoré metaanalyticky hodnotili všetky prospektívne klinické štúdie publikované od roku 1965 až do roku 2001 v liečbe malígneho mezoteliómu pleurálneho alebo peritoneálneho origa. Tento systematický výskum obsahoval údaje 2 300 pacientov, ktorí sa zúčastnili v 80 jednoramenných štúdiách a 3 randomizovaných štúdiách fázy II. Ak išlo o rýchlosť odpovede, metaanalýzy ukázali, že najlepšie výsledky mala v monoterapii cisplatina a v kombinácii cytostatík je to cisplatina s doxorubicínom (13).

Údaje z nemeckej štúdie a z rozšíreného prístupu k programu pemetrexed zhodnotili pemetrexed samotný alebo v kombinácii s platínovým komponentom; a pre rýchlosť odpovede na liečbu u pacientov s pleurálnym mezoteliómom bol navrhnutý aj pre pacientov s DMPM (14).

Predbežné výsledky ukazujú možnú výhodu dlhšieho prežívania na kombináciu cisplatiny a raltitrexedu v porovnaní s aplikáciou cisplatiny samotnej. Ďalšie cytotoxické látky, ktoré sa ukázali byť aktívne, sú vinorelbin a gemcitabin, samotné alebo v kombinácii s platínovou komponentou. Historicky štandardná liečba, ktorá bola v schéme: paliatívna chirurgia a aplikácia cytostatika intraperitoneálne, je asociovaná s mediánom prežitia okolo jedného roka (9 – 15 mesiacov) (15).

Cytoreduktívna chirurgia a hypertermická intraperitoneálna chemoterapia

DMPM je ochorenie lokalizované na peritoneálnu dutinu, raritne postihuje pečeň a lymfatické uzliny, priamy prechod na pleuru a distančné metastázy sú zaznamenané až v pokročilých štádiách. Väčšina pacientov zomiera priamo na kompliká-

cie progresie intraabdominálnej choroby, t. j. na črevnú obštrukciu a nemožnosť príjmu potravy pri zlyhávajúcej systémovej liečbe. To naznačuje, že lokoregionálna (LR) liečba, ako je CRS a HIPEC, je pravdepodobne najvhodnejší spôsob liečby u pacientov s DMPM. CRS, ktorá pozostáva z peritonektomických procedúr a multiviscerálnych resekcí, umožňuje odstránenie všetkých viditeľných tumorózných implantov (makroskopická cytoredukcia). Nasleduje HIPEC, kde sa likvidujú voľne plávajúce maligne bunky v dutine brušnej a veľmi malá ponechaná reziduálna choroba (mikroskopická cytoredukcia) prostredníctvom rovnomernej distribúcie cytostatik v hypertermii. Rovnomerná distribúcia cytostatik k všetkým regiónom dutiny brušnej je zabezpečená pri zatvorenom spôsobe HIPEC len cirkuláciou lavážnej tekutiny prostredníctvom mimotelovej pumpy, špeciálnych hadicových súprav a polohovaním operačného stola. Pri otvorenom alebo polotvorenom spôsobe HIPEC sa absolútne rovnomerná distribúcia zabezpečuje manuálnym miešaním lavážneho roztoku a, samozrejme, aj prostredníctvom mimotelovej pumpy, špeciálnych hadicových súprav a polohovaním operačného stola. Hypertermia je oveľa účinnejšia ako podanie cytostatika pri pokojovej teplote, a to nielen pri intraarteriálnom podaní cytostatika v hypertermii pri izolovanej hypertermickej končatinovej perfúzii (Isolated Limb Perfusion. ILP), ale aj pri použití cytostatik intraperitoneálne. V roku 1967 Cavaliere dokázal, že hypertermia samotná má priamy tumoricidný efekt *in vitro* (33) a neskôr Stehlin skombinoval chemoterapiu s hypertermiou a poukázal na vyšší počet odpovedí (34). Navyše aplikácia cytostatik intraperitoneálne pri pokojovej teplote je komplikovaná častou a skorou nefunkčnosťou aplikačného katétra.

Väčšina špičkových pracovísk zaoberajúcich sa CRS a HIPEC preferuje techniku originálne zavedenú nestorom tejto problematiky Sugarbakerom z Washington Cancer Institute, niekde aj s drobnými technickými variáciami v rámci vývoja tejto techniky. Vzhľadom na disemináciu DMPM po peritoneálnej dutine a neprítomnosti včasných varovných príznakov je väčšina pacientov s týmto ochorením diagnostikovaná v pokročilých štádiách, takže kompletná peritonektómia je nutná takmer vždy. Viscerálne resekcie sú indikované vtedy, ak nádor infiltruje ich serózu alebo aj hlbšie štruktúry. V milánskom pracovisku Milan National Cancer Institute, ktoré je celosvetovo uznávaným centrom pre liečbu DMPM, bolo k roku 2009 operovaných 103 pacientov s DMPM, ktorí sa podrobili CRS a HIPEC. Operovaní mali kompletnú peritonektómiu (pravostranná aj ľavostranná subdiaphragmatická, parietálna a pelvická PE-totálna parietálna

Obrázok 4. Milano-5-th International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy



Obrázok 5. Polouzatvorená Coliseum technika, miešanie roztoku cytostatik asistentom, odsávanie pár vysávačom

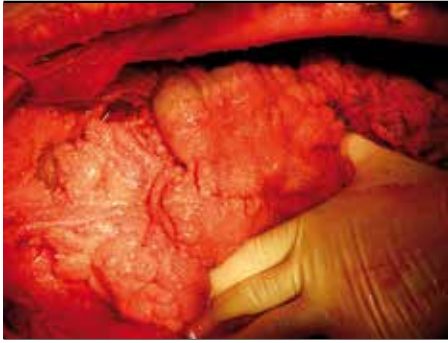


peritonektómia TPE), veľká aj malá omentektómia a mesenterická peritonektómia. V rámci viscerálnych resekcí boli urobené najmenej tri resekcie u každého pacienta, ako je splenektómia, cholecystektómia, totálna alebo parciálna resekcia žalúdka, totálna alebo parciálna resekcia hrubého čreva, resekcia časti tenkého čreva, abdominálna hysterektómia a bilaterálna adnexotómia. V súčasnosti všetkým pacientom robia aj retroperitoneálnu a pelvickú lymfadenektómiu (16).

V rámci HIPEC procedúry preferujú zatvorenú abdominálnu techniku v kombinácii cytostatik

s cisplatinou (45 mg/l perfúzneho roztoku) a doxorubicínu (15 mg/l perfúzneho roztoku) po dobu 90 minút a pri teplote 42,5 stupňa Celzia. Pacientom nad 70 rokov, komorbídnym a tým, ktorí podstúpili systémovú liečbu pred operáciou, sa dávka cytostatik redukuje o 30 % bežnej dávky. Objem perfúzneho roztoku sa pohybuje medzi 4 – 6 litrami a stredný prietok hadicovou súpravou sa pohybuje okolo 700 ml/min. Z technického pohľadu prísne dodržiavajú indikácie konsenzu odborníkov z 5-th International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy z roku 2006 v Miláne (obrá-

Obrázok 6. DMPM. Typická infiltrácia oboch listov peritonea



Obrázok 9. DMPM. Stav po cytoredukcii a klírens ochorenia subhepatálne, perigastricky a omentálnej burze



zok 4), k mimotelovej cirkulácii používajú prístroj Performer LRT (RAND, Medola, Italy) (17).

Na našom pracovisku, ktoré centralizuje pacientov s malígnymi ochoreniami peritonea, preferujeme poloopenú Coliseum techniku s miešaním roztoku cytostatík špeciálnym rukávom s nepremokavým krytom („stanom s rukávom“), ktorý sa prišívá silnom okraju rany a pomocou Munster Aeskulap retraktora sa brušná stena „vzdvihne“ smerom hore (obrázok 5). Asistent rovnomerným spôsobom premiešava lavážny roztok s cytostatikmi s cieľom rovnomernej distribúcie cytostatík k všetkým lokalitám v dutine brušnej. Použitá kombinácia cytostatík, teploty a čas vlastnej perfúzie je identický. K mimotelovej cirkulácii používame inovovaný prístroj SKALA LA1 (SkalaMedica, ČR). Striktne dodržiavame odporúčania medzinárodnej inštitúcie pre malígne ochorenia peritoneálneho povrchu PSOGI (Peritoneal Surface Oncology Group International). Doteraz sme s DMPM operovali (CRS, PE, HIPEC) 19 pacientov, z tohto počtu jedného laparoskopicky. Nemali sme úmrtie do 30 dní od operácie, všetci sledovaní pacienti žijú, dvaja sú s relapsom ochorenia, obaja s iniciálne vysokým PCI (39, respektíve 38) a, samozrejme, aj s ponechanou minimálnou reziduálnou chorobou (CC1). Súbor vyhodnotíme po uplynutí piatich rokov (obrázok 6, 7, 8, 9, 10) (25).

Kombinovaný prístup použitím CRS a HIPEC je modifikovaný prirodzeným priebehom a výsledkami liečených pacientov a bol príčinou dra-

Obrázok 7. DMPM-lokalita zhodná s obrázkom pri stagingovej laparoskopii – pravá bránica, postihnutie Glissonskeho puzdra pečene



Obrázok 10. DMPM. Stav po CRS a HIPEC, kompletná cytoredukcia, CCO



matickeho zlepšenia výsledkov v špecializovaných medzinárodných centrách. Bezprostredná pooperačná mortalita je 2,1 % a veľké pooperačné komplikácie sa vyskytujú u 28,5 % pacientov (32). Analýzy výsledkov a skúseností s týmto kombinovaným prístupom posúvajú medián prežívania z 12 mesiacov pri systémovej liečbe na 53 mesiacov s CRS a HIPEC procedúrou a s tým, že 50 % pacientov prežije 5 rokov (17).

Prognostické faktory a výsledky

Yan et al. (18) publikovali v multiinstitucionálnej štúdií významné prognostické faktory (nepriťomnosť metastáz v uzlinách, kompletnosť cytoredukcie (CC skóre) a HIPEC verus non HIPEC), ktoré zvyšujú prežívanie pacientov a porovnávali tieto faktory pri epiteliálnom, sarkomatoidnom a bifázickom DMPM. Pri analýze dôvodov zlyhania liečby v ďalšej štúdií sa zistilo, že najčastejšie miesto, ktoré sa podieľa na recidíve, je tenké črevo, zatiaľ čo reziduálny nádor > 2,5 mm verus neviditeľná reziduálna choroba je len nezávislým rizikovým faktorom progresie ochorenia (19, 26). Kvalita života je vyhovujúca, 94 % pacientom rieši problém ascitu, mortalita a morbidita sú akceptabilná (2,1 %, respektíve 28,5 %) a výkon je za rozumnú cenu aj pre poisťovňu v porovnaní s opakovanými a neefektívnymi systémovými liečbami (17, 32).

Ženy majú vo všeobecnosti lepšiu prognózu ako muži, je tu však niekoľko rozdielných faktorov. Po prvé, muži majú väčšiu možnosť expozície

Obrázok 8. DMPM. Kompletná peritonektómia bránic a parciálne odstránenie Glissonskeho puzdra pečene



azbestom ako ženy. Po druhé, priaznivejšie onkologické výsledky u žien možno pripísať pravdepodobnosti skoršej diagnózy pre neurčité gynekologické problémy, pre ktoré prídu k lekárovi. Navyše štúdie ukazujú, že diagnóza u žien sa častejšie spája s priaznivejšou histopatológiou ako u mužov, čo môže prispievať k dlhšiemu prežívaniu u žien (20).

Kompletnosť cytoredukcie je vo všeobecnosti najviac významným faktorom pre pacienta a zároveň je vo vzťahu k predliečeniu nádoru a schopnostiam chirurga odstrániť maximum ochorenia (18).

Metastázy v lymfatických uzlinách sa nevyskytujú často, ale spájajú sa s veľmi zlou prognózou (18).

Bifázické alebo sarkomatoidné histologické subtypy majú podstatne horšiu prognózu ako epiteliálny typ. Iné histopatologické parametre so významnou prognózou sú nukleárna/nukleolárna veľkosť, hĺbka invázie do čreva a počet mitóz.

Multicystický peritoneálny mezotelióm a dobre diferencovaný papilárny peritoneálny mezotelióm

Multicystický peritoneálny mezotelióm (MPM) a dobre diferencovaný papilárny peritoneálny mezotelióm (WDPPM) sú menej časté lézie s neistým malígnym potenciálom a bez jednotnej stratégie liečby. Od začiatku liečby malígnych peritoneálnych povrchov v rámci programu v Istituto Nazionale dei Tumori v Miláne (National Cancer Institute, NCI Milan) boli tieto dve malignity (MPM a WDPPM) takisto zaradené do programu CRS a HIPEC vzhľadom na ich známy potenciál k relapsom a vývoji agresívnych malígnych nádorov. V ich štúdií bolo zaradených 12 pacientov, žien (4 s MPM a 8 s WDPPM), ktoré sa podrobili 13 kombinovaným výkonom v NCI Milan: 7 pacientok malo recidívu po prvých debulkingoch (1 operácia u 5 pacientov, 2 operácie u 1 pacienta a 4 operácie u 1 pacienta). Vzhľadom na ich nízku biologickú agresivitu, malý depozit nádorov na viscerálnom peritoneu boli výhodne odstránené resekciou pomocou elektrochirurgickej resekcie, orgáno-

vé resekcie sa vykonali len vtedy, ak masívne infiltrovali orgány, a teda konzervatívny postup bol vylúčený. Preto boli uterus a ovária ušetrené u 4 žien v reprodukčnom veku až do obdobia recidívy v malej panve. Optimálna cytoredukcia bez ponechania makroskopickej choroby alebo minimálnej ($\leq 2,5$ mm) reziduálnej choroby boli vykonané u 12 pacientok v 13 operačných výkonoch (21).

Po období sledovania 27 mesiacov (6-94) sa progresia ochorenia ukázala u dvoch pacientov, smrť v súvislosti s ochorením bola u jedného pacienta. U pacientov s progresiou ochorenia sa jeden podrobil druhej operácii s LR pri MPM recidívy a doteraz je bez známok recidívy (21).

Prechod typického WDPPM do bifázického mezoteliómu je v štúdií dokumentované na druhom pacientovi, ktorý zomrel na progresiu ochorenia po inkompletnej CRS a HIPEC. Päťročné prežívanie bolo 90 % a prežitie bez progresie ochorenia u 11 pacientov s debulkizáciou, ktorá bola vykonaná na inom pracovisku pred preložením do NCI Milan, bolo len 9 %; diferencia bola štatisticky významná ($p = 0,0156$). Na základe týchto poznatkov, ktoré boli potvrdené v iných multicentrických štúdiách, sa ako optimálny spôsob liečby s cieľom eradikácie ochorenia, prevencie rekurencií a zabránení prechodu do agresívnejšej formy ochorenia odporúčajú peritonektomické procedúry a HIPEC (21).

Záver

V posledných dvoch dekádach sa kombinovaná liečba pozostávajúca z CRS a HIPEC stala „zlatým štandardom“ na liečbu DMPM na základe výsledkov klinických štúdií Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI), a preto sa vykonáva na celom svete (4, 21, 30, 31). Prebiehajúce štúdie umožnia objasniť biológiu DMPM identifikáciou nových prognostických biologických faktorov a nových terapeutických možností. Samozrejme, je nevyhnutne potrebná identifikácia pacientov s DPMP, ktorí by profitovali zo systémovej liečby. So zreteľom na tento cieľ je dôležitým krokom overiť vplyv predklinických vedomostí a výsledkov v klinickej praxi. Ďalším krokom by malo byť zlepšenie porozumenia biologických a molekulárnych vlastností DPMP a integrovať individuálne prístupy k CRS a HIPEC, systémovej liečbe a cielej molekulárnej liečbe.

Ďalším cieľom je medzinárodný staging systém pre DMPM. Z údajov zhromaždených z 8 medzinárodných inštitúcií, kde preferujú v liečbe

CRS a HIPEC pri DMPM, bol v poslednom čase spracovaný návrh na tento staging. Pre T staging a peritoneal cancer index (PCI) je navrhnutý takto: T1 (PCI 1-10), T2 (PCI 11-20), T3 (PCI 21-30), T4 (PCI 31-39). T1 N0 M0 je označené ako I. štádium. T2 a T3 bez postihnutia lymfatických uzlín a vzdialeného ochorenia ako II. štádium. T4, N1 a/alebo M1 je kategorizované ako III. štádium. Päťročné prežívanie je asociované so štádiami I, II a III ochorenia takto: 87 %, 53 % a 29 % (22). V súčasnosti prebiehajú snahy o overenie tohto návrhu prostredníctvom organizácie multi-inštitucionálneho registra.

Literatúra

1. European Network of Cancer Registries. Eurocim Version 4.0 European Incidence Database V2.3, C15 Dictionary (2001). Lyon, France: IARC, 2001.
2. Boffetta P. Epidemiology of peritoneal mesothelioma: a review. *An Oncol.* 2007;18:985–990.
3. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med.* 1960;17:260–271.
4. Deraco M, Barati D, Kusamura S. Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma. *Cytoreductive Surgery & Perioperative Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy.* 2013;6:115–126.
5. Spirtas R, Heineman EF, Bernstein L, et al. Malignant mesothelioma: attributable risk of asbestos exposure. *Occup Environ Med.* 1994;51:804–811.
6. Sugarbaker PH, Welsch LS, Mohamed F, et al. A review of peritoneal mesothelioma at the Washington Cancer Institute. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12: 605–621.
7. Gazdar AF, Carbone M. Molecular pathogenesis of mesothelioma and its relationship to Simian Virus 40. *Clin Lung Cancer.* 2003;5:177–181.
8. Mancini V de P, Recchia I, Caffereta M, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: a multicentric study on 81 cases. *Ann Oncol.* 2010;21:348–353.
9. Yan TD, Haveric N, Carmignani CP, et al. Abdominal computed tomography scans in the selection of patients with malignant peritoneal mesothelioma for comprehensive treatment with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer.* 2005;103:839–849.
10. Weiss SW. World Health Organisation, International Histological Classification of Tumors; Histological Typing of Soft Tissue Tumors. 2nd edition. Berlin: Springer-Verlag, 1994.
11. Kannerstein M, Churg J. Peritoneal mesothelioma. *Hum. Pathol.* 1997;8:83–94.
12. Baratti D, Kusamura S, Martinetti A, et al. Circulating CA125 in patients with peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:500–508.
13. Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer.* 2002;38:111–121.
14. Reck M, Stahel RA, von Pawel J, et al. Pemetrexed in the treatment of malignant mesothelioma: results from an expanded access program in Germany. *Respir Med.* 2010;104:142–148.
15. Garcia-Carbonero R, Paz-Ares I. Systemic chemotherapy in the management of malignant peritoneal mesothelioma. *Eur J Oncol.* 2006;32:676–681.
16. Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Laterza B, Balestra MR. Surgical technique of parietal and visceral peritonectomy for peritoneal surface malignancies. *J Surg Oncol.* 2009;100:321–328.

17. Kusamura S, O'Dwyer ST, Baratti D, et al. Technical aspects of cytoreductive surgery. *J Surg Oncol.* 2008;98:232–236.
18. Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Oncol.* 2009;27:6237–6242.
19. Deraco M, Casali P, Inglesse MG, et al. Peritoneal mesothelioma treated by induction chemotherapy, cytoreductive surgery, and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *J Surg Oncol.* 2003;83:147–153.
20. Yan TD, Popa E, Cerruto CA, et al. Sex difference in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Br J Surg.* 2006;93:1536–1542.
21. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D, et al. Multicystic and well-differentiated papillary peritoneal mesothelioma treated by surgical cytoreduction and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2790–2797.
22. Yan TD, Deraco M, Elias D, et al. Peritoneal Surface Oncology Group. A novel tumor-node-metastasis (TMN) staging system of diffuse malignant peritoneal mesothelioma using outcome analysis of a multi-institutional database. *Cancer.* 2011;117:1855–1863.
23. Kroupa K, Babiš B, Johanes R. Úloha laparoskopie v manažmente karcinózy peritonea. *Onkológia (Bratisl.).* 2014;9(1):25–28.
24. Stolnicu S, Quiñonez E, Boros M, et al. Case report: Papillary mesothelioma of the peritoneum with foamy cell lining. *Diag Pathol.* 2013;8:162.
25. Kroupa K. Cytoreduktívna chirurgia HIPEC v liečbe lokálne pokročilých malignít dutiny brušnej a karcinomatózy. *Onkológia (Bratisl.).* 2010;5(5):282–287.
26. Elias D, Bedard V, Bouzid T, et al. malignant peritoneal mesothelioma: treatment with maximal cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007;31:784–788.
27. Garofalo A, Valle M. Laparoscopy in the Management of Peritoneal Carcinosis. *Can J.* 2009;15(3):190–195.
28. Online. Available from www: <<http://seer.cancer.gov/data/>>.
29. Peto J, Hodgson JT, Matthews FE, et al. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet.* 1995;345:535–539.
30. Chua TC, Yan TD, Deraco M, et al. Peritoneal Surface Oncology Group. Multi-institutional experience of diffuse intra-abdominal multicystic peritoneal mesothelioma. *Br J Surg.* 2011;98:60–64.
31. Baratti D, Vaira M, Kusamura S, et al. Multicystic peritoneal mesothelioma: outcomes and patho-biological features in a multi-institutional series treated by cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Oncol.* 2010;36:1047-1053.
32. Deraco M, Baratti D, Kusamura S. Morbidity and quality of life following cytoreduction and HIPEC. *Cancer Treat Res.* 2007;134:403–418.
33. Cavaliere R, Ciocatto EC, Giovannella BC, et al. Selective heat sensitivity of cancer cells Biochemical and clinical studies. *Cancer.* 1967;20(9):1351–1381.
34. Stehlin JS, Jr. Hyperthermic perfusion with chemotherapy for cancers of the extremities. *Surg Gynecol Obstet.* 1969;129(2):305–308.

MUDr. Karel Kroupa, PhD.

Chirurgické oddelenie FNŠP
V. Spányola 43, 012 07 Žilina
kroupakarel@gmail.com

