

Chirurginis išplitusio epitelinio kiaušidžių vėžio gydymas

Arturas Inčiūra, Elona Juozaitytė, Rūta Nadišauskienė¹, Vida Marija Čigriejienė¹, Skirmantas Kajėnas¹, Daiva Vaitkienė¹, Laima Vaidotienė¹, Andrius Simavičius²

Kauno medicinos universiteto klinikų Onkologijos klinika, ¹Akušerijos ir ginekologijos klinika

²Šiaulių ligoninės Akušerijos ir ginekologijos klinika

Raktažodžiai: kiaušidžių vėžys, chirurginis gydymas.

Santrauka. Standartinis išplitusio kiaušidžių vėžio gydymo būdas – pirminė citoredukcinė operacija. Optimali citoredukcine operacija – tai operacija, po kurios nelieka didesnių kaip 1 cm naviko židinių. Atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų duomenimis, antrinė citoredukcinė operacija prailgina ligonių, kuriems pirminės operacijos metu nepavyko optimaliai pašalinti naviko, gyvenimo trukmę. Retrospektyviųjų tyrimų duomenimis, ligonių, gydytų neoadjuvantine chemoterapija ir padarius citoredukcine operaciją, gyvenimo trukmė beveik tokia pat kaip ligonių, kuriems padaryta pirminė citoredukcinė operacija ir taikyta adjuvantinė chemoterapija. Neoadjuvantinės chemoterapijos kol kas nerekomenduojama taikyti klinikinėje praktikoje, iki bus paskelbti Europos vėžio tyrimo ir gydymo organizacijos Ginekologinės vėžio grupės (EORTC-GCG) ir Kanados vėžio instituto atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo rezultatai. Antrinės second look operacijos įtaka ligonių gyvenimo trukmei kol kas neiširta.

Įvadas

Lietuvoje kaip ir kitose šalyse mirtingumas nuo kiaušidžių vėžio, lyginant su kitais piktybiniais onkoginekologiniais navikais, yra pats didžiausias. Mirtingumo nuo piktybinių navikų struktūroje Lietuvoje mirtingumas nuo kiaušidžių vėžio užima trečiąją vietą – 15,6 atvejo 100 tūkstančių moterų. 2001 m. nuo kiaušidžių vėžio mirė 288 moterys (1). A. Jemal ir kt. duomenimis, sergamumas kiaušidžių vėžiu pastarąjį dešimtmetį didėja. Rizika moteriai susirgti kiaušidžių vėžiu yra 1,8 proc. (2). Sergamumas kiaušidžių vėžiu Lietuvoje nuolat didėja (1990 m. diagnozuoti 322 nauji kiaušidžių vėžio atvejai, 2001 m. – 454. Lietuvos vėžio registro duomenimis, 2001 m. sergamumas kiaušidžių vėžiu buvo 24,6 atvejo 100 tūkstančių moterų (1).

Ankstyvos stadijos kiaušidžių vėžys dažniausiai neturi būdingų ligos simptomų, todėl dažniausiai diagnozuojamas jau išplitęs, kai atsiranda ascitas, šlapinimosi ir tuštinimosi sutrikimų, skausmai, žarnyno nepraeinamumo klinika. Esant išplitusiam III–IV stadijų kiaušidžių vėžiui, nepaisant pastangų optimizuoti gydymą, ligonių išgyvenimo rodikliai per pastaruosius dešimt metų nekinta: penkerius metus išgyvena tik 12 proc. moterų.

Išplitusio kiaušidžių vėžio gydymas yra kompleksinis – citoredukcinė operacija ir adjuvantinė chemoterapija. Citoredukcinė operacija – tai histerektomija, abipusė salpingooforektomija, omentektomija ir dides-

nių naviko metastazių, esančių pilvo ir dubens ertmėse, pašalinimas. Prieš 30 metų J. C. Aure ir C. T. Griffiths pastebėjo, kad operacijos radikalumas (likusių po operacijos naviko židinių dydis) yra svarbus prognozinis išplitusio kiaušidžių vėžio veiksnys (3, 4). Nors neatlikta nė vieno perspektyviojo atsitiktinių imčių tyrimo, kur būtų tiriama operacijos apimties įtaka ligonių gyvenimo trukmei, standartinis išplitusio kiaušidžių vėžio chirurginis gydymas yra citoredukcinė operacija. Kol kas neaišku, kokios apimties turi būti optimali citoredukcinė operacija, t. y. kokio dydžio naviko židinių operacijos metu nereikia šalinti. Esant išplitusiam vėžiui, ne visuomet techniškai įmanoma pašalinti didesnes naviko metastazes. Antrinė citoredukcinė operacija (angl. *interval surgical debulking*) – tai pakartotinė operacija, kai po dviejų ar trijų chemoterapijos kursų operacijos metu pašalinami po pirminės citoredukcinės operacijos likę naviko židiniai (5).

Atlikta daug klinikinių tyrimų (dažniausiai nerandomizuotų), tačiau jų duomenys yra prieštaringi, todėl neaišku, koks turi būti optimalus išplitusio kiaušidžių vėžio chirurginis gydymas. Šiame straipsnyje analizuojami ir apibendrinami klinikinių tyrimų, tyrusių operacijos apimties ir jos vietos, kompleksiskai gydant kiaušidžių vėžį, duomenys, bandoma nustatyti, koks išplitusio kiaušidžių vėžio chirurginio gydymo būdas galėtų būti standartinis.

Kiaušidžių vėžio stadijos nustatymas operacijos metu

Tikslus ligos stadijos nustatymas yra svarbus parenkant gydymo taktiką ir prognozuojant ligos baigtį. 1970 metais nustatytos penkios vietos, kuriose patologinio ar citologinio tyrimo metu galima aptikti akimi nematomų mikroskopinių kiaušidžių vėžio metastazių: diafragma, taukinė, paraaortiniai limfmazgiai, dubens limfmazgiai, pilvaplėvės nuoplovos. Medžiagos iš šių vietų ištyrimas lemia tikslesnę I ir II stadijų kiaušidžių vėžio diagnostiką. Histologiškai ir citologiškai įvertinus iš minėtų vietų paimtą medžiagą, daliai ligonių nustatomas labiau išplitęs vėžys, negu buvo tikėtasi. 1978 metais pateikta I ir II stadijų kiaušidžių vėžio apžvalga. Tyrimo metu nustatyta, kad, esant I stadijai, 11 proc. atvejų metastazių rasta diafragmoje, 13 proc. – paraaortiniuose limfmazgiuose, 8 proc. – dubens limfmazgiuose, 3 proc. – taukinėje, o 33 proc. – pilvaplėvės nuoplovose (6). Panašūs duomenys nustatyti ir esant II vėžio stadijai (7). M. S. Piver ir kt. prospektyviojo klinikinio tyrimo duomenimis, operacijos metu nustatytas I ar II stadijos kiaušidžių vėžį, po makroskopiškai nepakitusių mikroskopinio audinių tyrimo net 31 proc. ligonių ligos stadija buvo vėlesnė. Toms pacientėms, kurioms citoredukcinės operacijos metu vėžio stadija nenustatyta, pakartotinai operuojant po 4 savaitių, mikroskopiškai ištyrus daugines biopsijas, 3 proc. ligonių rasta metastazių diafragmoje, 11 proc. – taukinėje, 18 proc. – pilvo audiniuose, 3 proc. – užgimdinėje ilduboje, 9 proc. – paraaortiniuose limfmazgiuose (8). Panašius duomenis pateikia ir kiti autoriai (9, 10). Taigi operacijos metu nustatytas I ir II stadijų kiaušidžių vėžį, būtinas chirurginis stadijos nustatymas, kuris leistų tiksliai nustatyti ligos išplitimą, taikyti reikiamą gydymą ir numatyti ligos prognozę.

Pirminė citoredukcinė operacija

Citoredukcinė operacija – tai didelių naviko židinių pašalinimo operacija, kuri susideda iš histerektomijos, salpingooforektomijos, suprakolinės omentektomijos ir naviko metastazių pilvo bei dubens ertmėse, retroperitoniniame tarpe pašalinimo. Citoredukcinės operacijos metu pašalinami dideli chemoterapijai mažiau jautrūs nekroziniai naviko židiniai, kuriuose esti bloga kraujotaka ir jie lėčiau auga. Šios operacijos metu paliekami mažesni, geresnės kraujotakos, greičiau augantys ir chemoterapijai jautresni naviko židiniai. Teoriškai visoms III ir IV stadijų kiaušidžių vėžiu sergančioms pacientėms turi būti atliekama citoredukcinė operacija, tačiau šios operacijos dažniausiai neįmanoma atlikti, jeigu yra parenchiminių metastazių kepe-

nyse, plaučiuose, metastazių tarpuplautyje, viršraktikaulio limfmazgiuose. Be to, optimalios citoredukcinės operacijos techniškai dažnai nepavyksta atlikti, kai naviko metastazių yra kepenų vartų srityje, paraaortiniuose suprarenaliniuose limfmazgiuose arba kai metastazės, esančios taukinėje, išplinta į blužnies vartus.

Citoredukcinė operacija pradedama nuo vidurinio laparotominio pjūvio. Atlikus histerektomiją, salpingooforektomiją ir iš dubens ertmės pašalinus naviko metastazes, operuojama viršutinėje pilvo dalyje – atliekama omentektomija ir pašalinami visi didesni naviko židiniai. Galiausiai pašalinami padidėję paraaortiniai ir parakavaliniai limfmazgiai arba atliekama limfonodektomija. Optimalios citoredukcinės operacijos maksimalus tikslas – pašalinti visus užčiuopiamus ar matomus naviko židinius, minimalus – pašalinti visus didesnius kaip 1 cm (pageidautina didesnius kaip 0,5 cm) naviko židinius.

Išplitęs kiaušidžių vėžys yra visos pilvo ir dubens ertmės liga. Darant operaciją, ne visuomet pavyksta pašalinti visas makrometastazes ir juo labiau mikrometastazes nuo žarnų paviršiaus, žarnų pasaitų, kepenų, diafragmos paviršiaus ir kitų pilvaplėve dengtų pilvo ir dubens organų vietų. Po operacijos išlikusius naviko židinius sunaikina chemoterapija. Terminas „citoredukcija“ – tai nuoroda ne vien į chirurginį, bet ir į chemoterapinį gydymą. Jau seniai pastebėta, kad kuo mažesni naviko židiniai išlieka po operacijos, tuo adjuvantinio (skiriamo po operacijos) chemoterapinio gydymo rezultatai geresni. Mažesnių naviko židinių geresnė kraujotaka, todėl chemoterapinio vaisto koncentracija navikuose yra didesnė negu dideliuose naviko židiniuose, todėl operacijos metu stengiamasi pašalinti visus didesnius naviko židinius.

C. T. Griffiths 1974 m. atlikęs retrospektyvų išplitusiu kiaušidžių vėžiu sergančių ligonių tyrimą, pastebėjo, kad didesnė citoredukcinė operacija turi įtakos ilgesniam ligonių išgyvenimui. Tyrimas parodė, kad ligonių, kuriems po operacijos neliko makroskopiškai naviko židinių, išgyvenimo vidurkis – 39 mėn.; likus naviko židinių iki 0,5 cm dydžio – 29 mėn.; likus naviko židinių 0,6–1,5 cm dydžio – 18 mėn.; likus didesnių nei 1,5 cm židinių – tik 11 mėn. (11). Tyrimas parodė, kad ligonių, kuriems nepavyko padaryti optimalios citoredukcinės operacijos, išgyvenimas buvo toks pat, kaip ligonių, kuriems operacijos metu rasta nedidelių metastazių, kurių šalinti nereikėjo. Vėlesnių nedidelių retrospektyviųjų klinikinio tyrimų duomenimis, ilgiau gyveno tie ligoniai, kuriems po citoredukcinės operacijos neliko didesnių nei 2 cm naviko židinių (1 lentelė). Po citoredukcinės operacijos likus

1 lentelė. Citoredukcinės operacijos radikalumo įtaka išplitusiu kiaušidžių vėžiu sergančių ligonių gyvenimo trukmei

Autoriai	Pooperacinė chemoterapija	Po operacijos likusių naviko židinių dydis (cm)	Išgyvenimas (mėn.)
C. T. Griffiths (11)	Melfalanas (L–PAM)	0	39
		0–0,5	29
		0,6–1,5	18
		>1,5	11
N. F. Hacker ir kt. (12)	Įvairios schemas	<0,5	40
		0,6–1,5	18
		>1,5	6
S. E. Vogl ir kt. (13)	Ciklofosfamidą, heksilmetilmelaminą, adriamiciną, cisplatiną (CHAP)	<2 >2	>40 16
R. Pohl ir kt. (14)	Įvairios schemas	<2	45
		>2	16
G. Delgado ir kt. (15)	Įvairios schemas	<2	45
		>2	16
J. R. Redman ir kt. (16)	Ciklofosfamidą, adriamiciną, cisplatiną (CAP)	<3	38
		>3	26
P. F. Conte ir kt. (17)	Ciklofosfamidą, cisplatiną (CP), CAP	<2	>40
		>2	16
J. P. Neijt ir kt. (18)	CHAP, CP	<1	40
		>1	21
M. S. Piver ir kt. (19)	Cisplatiną, doksorubiciną, ciklofosfamidą (PAC)	<2	48
		>2	21

mažesniems nei 2 cm naviko židiniams, ligonių išgyvenimo vidurkis buvo 29,4 mėn.; likus didesniems nei 2 cm židiniams – 13,4 mėn. (11–19).

Tiriant citoredukcinės operacijos įtaką ligonių išgyvenimo trukmei, buvo atliktos trys metaanalizės, kurių išvados prieštarauja. R. W. Hunter ir kt. atliktos 58 klinikinių tyrimų (6962 ligoniai) metaanalizės tikslas buvo įvertinti svarbiausius veiksnius, lėmusius ligonių gyvenimo trukmės pokyčius, taip pat chirurginio gydymo radikalumo įtaką ligonių išgyvenimui. Atlikus metaanalizę, nenustatyta patikimo ryšio tarp operacijos radikalumo ir gyvenimo trukmės: padidėjus ligonių, kurioms buvo atliekama optimali citoredukcinė operacija, skaičiui 10 proc., gyvenimo trukmė padidėja tik 4,1 proc. (95 CI, pasikliautinieji intervalai –0,6–9,1 proc., $p=0,089$). Žymiai didesnę įtaką ligonių išgyvenimui lėmė chemoterapijos schema. Chemoterapija su cisplatiną, lyginant su chemoterapija be cisplatinos, lėmė žymų ligonių gyvenimo trukmės prailginimą (20). Ši metaanalizė buvo kritikuojama dėl nedidelio optimalių citoredukcinių operacijų skaičiaus tiriamųjų grupėje ir dėl tuomet naudotos mažiau efektyvios chemo-

terapijos ne platinos preparatais, nes mažiau efektyvi chemoterapija silpniau veikia ir likusį naviką, todėl išgyvenimo rodikliai radikaliau ir mažiau radikaliai išoperuotų ligonių grupėse supanašėja. D. G. Allen ir kt. 12-kos tyrimų metaanalizė parodė statistiškai patikimą III ir IV stadijų kiaušidžių vėžiu sergančių ligonių, kuriems po citoredukcinės operacijos išvis neliko arba neliko didesnių kaip 2 cm naviko metastazių, gyvenimo trukmės pailgėjimą, lyginant su ligonių, kuriems po operacijos liko didesnių kaip 2 cm naviko metastazių (21).

Trečioji R. E. Bristow ir kt. metaanalizė, kurios metu atlikta 82 ligonių, sergančių III–IV stadijų kiaušidžių vėžiu, kohortų (6885 ligonės) išgyvenimo analizė, publikuota 2002 m. Atlikus šią metaanalizę, taip pat nustatytas statistiškai patikimas ryšys tarp citoredukcinės operacijos optimalumo ir ligonių gyvenimo trukmės: maksimalių citoredukcinių operacijų padidėjimas 10 proc. statistiškai patikimai susijęs su 5,5 proc. išgyvenimo prailgėjimu (22). Minėtų metaanalizių autoriai teigia, kad geresni ligonių, kuriems išliko nedidelių naviko židinių, lyginant su ligoniais, kuriems

išliko didesnių naviko židinių, išgyvenimą lemia naviko biologija. Augant navikui, navikas ir jo stroma auga greičiau negu formuojasi kraujotaka, todėl didelio naviko kraujotaka blogesnė, daugiau hipoksinių ląstelių – tai lemia didesnių naviko židinių chemorezistentiškumą ir blogesnius išgyvenimo rezultatus po adjuvantinės chemoterapijos.

Apžvelgus retrospektyviųjų klinikinių tyrimų ir metaanalizių duomenis, galima teigti, kad lignonų gyvenimo trukmė priklauso nuo operacijos radikalumo. Kuo mažesni naviko židiniai lieka po operacijos, tuo efektyvesnis pooperacinės adjuvantinės chemoterapijos poveikis ir tuo ilgesnė lignonų gyvenimo trukmė.

Kokia turi būti optimali citoredukcinė operacija? Optimalios citoredukcinės operacijos apibrėžimas per pastaruosius 20 metų daug kartų keitėsi. Ilgą laiką optimalia citoredukcine operacija buvo vadinama citoredukcinė operacija, po kurios nelieka naviko židinių didesnių nei 2 cm. C. T. Griffiths optimalia pasiūlė vadinti tokią operaciją, kai dubenyje ir pilve nelieka didesnių negu 1,5 cm naviko židinių. Klinikinių tyrimų duomenimis, lignonai, kuriems liko naviko židinių iki 0,5 cm dydžio, statistiškai patikimai ilgiau gyvena negu tie, kuriems liko 0,5–1,5 cm naviko židinių, o tie lignonai, kuriems po operacijos išvis neliko naviko židinių, ilgiau gyvena negu tie, kuriems liko iki 0,5 cm dydžio naviko židinių (16, 23–26). I. Vergote pasiūlė optimalia laikyti tokią operaciją, kai po operacijos naviko metastazių išvis nelieka (27). Visuotinai priimtos nuomonės, kokią operaciją laikyti optimalia, nėra. JAV ginekologų-onkologų atsakymai į anketos klausimą, kokio dydžio navikas gali likti, kad citoredukcinė operacija būtų optimali, pasiskirstė taip: išvis nelieka naviko židinių – tik 12 proc., mažiau nei 0,5 cm – 30 proc., mažiau nei 1 cm – 61 proc., mažiau nei 1,5 cm – 13 proc. (28). Ginekologų-onkologų grupės (GOG) yra pasiūlyta optimalia citoredukcine operacija laikyti tokią operaciją, po kurios lieka mažesni nei 1 cm naviko židiniai.

Klinikinių tyrimų duomenimis, grupėms lignonų, kuriems atlikta optimali citoredukcinė operacija, išgyvenimo mediana yra statistiškai patikimai didesnė negu grupėms lignonų, kuriems atlikta neoptimali citoredukcinė operacija. Diskutuojama, ar geresni optimaliai išoperuotų lignonų išgyvenimo rodikliai yra geresnės naviko biologijos ar chirurgų įgūdžių bei patyrimo rezultatai. Ligoniams, kurių ligos prognozė geresnė, optimalią citoredukcinę operaciją atlikti lengviau negu tiems, kuriems yra nepalankių prognozės kriterijų. Tai, kad prognostiškai nepalanki naviko biologija sunkina atlikti optimalias citoredukcines operacijas įrodė A. P. Heintz ir kt., nustatę, kad citoredukcinės operacijos dažniau atliekamos jaunoms lignonėms, kurioms dar

nėra ascito, esant mažiems ir gerai diferencijuotiems navikams (25). E. Bugherdt ir kt. nustatė, kad lignonėms, kurioms neatlikta optimali citoredukcinė operacija, žymiai dažniau rasta metastazių dubens ir paraortiniuose limfmazgiuose (29). Išplitusio epitelinio kiaušidžių vėžio prognozė priklauso ne tik nuo po operacijos išlikusio naviko dydžio, bet ir nuo jo dydžio iki operacijos. Kalifornijos universiteto duomenimis, blogesni išgyvenimo rezultatai tų lignonų, kurioms iki operacijos buvo nustatytas ascitas bei didesnis kaip 10 cm navikas, palyginus su lignonėmis, kurioms navikas buvo mažesnis negu 10 cm arba nebuvo ascito netgi tais atvejais, kai buvo atliekama optimali citoredukcinė operacija (12). Vėliau šiame universitete atlikto tyrimo duomenys patvirtino, kad naviko metastazių dydis (>5 cm) ir ascito kiekis (>1 l) iki operacijos yra patikimas naviko rezektabilumo ir prognozės požymis (23). A. P. Heinz duomenimis, ligos prognozė lemia ne tik naviko dydis, ascitas, bet ir pilvaplėvės karcinomatozė (25). Ginekologų-onkologų grupės 349 lignonų multivariacinės analizės duomenimis, nepriklausomi blogos prognozės išplitusio kiaušidžių vėžio kriterijai yra vyresnis lignonų amžius, bloga naviko diferenciacija ir po operacijos likusių naviko židinių skaičius (>20) (26). I. Vergote duomenimis, nepriklausomai nuo operacijos radikalumo, blogą ligos prognozė lemia IV ligos stadija ir didesnė nei 1 kg metastazių masė (27). Nors, šių tyrimų duomenimis, galima suabejoti išplitusių ir turinčių blogų prognostinių veiksnių navikų radikali citoredukcinės operacijos tikslingumu, remiantis S. M. Eisenhop ir P. A. van Dam klinikinių tyrimų duomenimis, visų peritoninių metastazių radikalus pašalinimas statistiškai patikimai prailgina lignonų gyvenimo trukmę (30, 31). Ar radikali citoredukcinė operacija turi įtakos IV stadijos epitelinio kiaušidžių vėžio gydymo rezultatams, neišku. 1998 m. ASCO sutarimo konferencijoje nuspręsta, kad IV stadijos vėžiu sergančios lignonės, kurioms diagnozuotas karcinozinis pleuritas, rasta metastazių viršraktaulio limfmazgiuose ar odoje, turi būti operuojamos taip pat kaip ir III stadijos vėžiu sergančios lignonės, t. y. citoredukcine operacija. Abejojama, ar radikali citoredukcinė operacija prailgina IV stadijos lignonų, kurioms rasta metastazių plaučiuose ir kepenyse, gyvenimo trukmę (32).

Pakartotinė citoredukcinė operacija

Jeigu lignonės funkcinė būklė bloga, navikas didelis, techniškai nerezektabilus arba yra jo metastazių, ne visada pavyksta atlikti optimalią pirminę citoredukcinę operaciją. Po neoptimalios pirminės operacijos dažniausiai taikoma chemoterapija: anksčiau šeši kursai

CP (platina ir ciklofosfamidai), dabar – TP (taksolis ir platina). Chemoterapija silpniau veikia likusį didesnio tūrio naviką, todėl iškelta idėja, kad po neoptimalios pirminės citoredukcinės operacijos, skyrus tris chemoterapijos kursus ir po to pakartotinai operuojant pašalinus likusius didesnius naviko židinius, ir po šios operacijos baigus likusius tris chemoterapijos kursus, ligonė gyvens ilgiau. Po trijų chemoterapijos kursų sumažėjus navikui, buvusias nerezektabilias naviko metastazes įmanoma pašalinti, o po antrinės citoredukcinės operacijos sumažėjusį naviką labiau toksiškai veikia chemoterapija. Norint patvirtinti šias hipotezes, atlikti du atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai. Į EORTC klinikinį tyrimą įtrauktos ligonės, kurioms pirma citoredukcinė operacija atlikta neoptimaliai, t. y. kurioms naviko pašalinti išvis neįmanoma arba kurioms liko didesnių kaip 1 cm naviko židinių (33). Po trijų chemoterapijos cispplatina ir ciklofosfamidų (CP) kursų ligonės, kurioms navikas sumažėjo arba nekito, buvo suskirstytos į dvi grupes: antrinės citoredukcinės operacijos grupę (antrinė citoredukcinė operacija ir likę trys kursai CP) ir chemoterapijos be pakartotinio chirurginio gydymo grupę (trys kursai CP). Pirmoji chirurginė grupė dar buvo suskirstyta į tris grupes: 1 grupė – operacijos metu nerasta didesnių kaip 1 cm naviko židinių; 2 grupė – pakartotinės operacijos metu pašalinti visi didesni kaip 1 cm naviko židiniai; 3 grupė – didesnių kaip 1 cm naviko židinių pašalinti nepavyko. Ligonų išgyvenimo analizė parodė, kad ligonių grupės, kuriai pakartotinės operacijos metu atlikta optimali citoredukcinė operacija (pašalinti visi didesni kaip 1 cm naviko židiniai), 26,6 mėn. išgyvenimo mediana buvo statistiškai patikimai didesnė negu grupės ligonių, kurioms optimalios citoredukcinės operacijos nepavyko atlikti (19,4 mėn.) ir statistiškai patikimai didesnė negu grupės ligonių, kurioms antrinė citoredukcinė operacija nedaryta (20,0 mėn.) (33). Po devynerių metų nustatyta, kad išgyvenimas ligonių, kurioms antrinės operacijos metu atlikta optimali citoredukcija (neliko naviko židinių didesnių kaip 1 cm), buvo lygiai toks pat kaip ir ligonių, kurioms antrinės operacijos metu atvėrus pilvo ertmę, rasti mažesnių nei 1 cm naviko židinių ($p=0,0032$) (33). Panašų tyrimą atliko ginekologų-onkologų grupė. Į *GOG 152* tyrimą skirtingai nuo EORTC įtrauktos pacientės, kurioms buvo atlikta histerektomija, salpingooforektomija, omentektomija, tačiau nepavyko pašalinti visų didesnių nei 1 cm naviko metastazių, be to, chemoterapijai buvo naudojama TP (taksolis ir platina) schema, o ne CP (platina ir ciklofosfamidai) – trys kursai po pirminės citoredukcinės operacijos ir trys kursai po antrinės operacijos. Šio tyrimo metu taip pat nustatyta, kad ligonių išgyvenimo

mediana po optimalios antrinės citoredukcinės operacijos (32 mėn.) nesiskyrė nuo ligonių, kuriems antrinė citoredukcinė operacija nedaryta (33 mėn.) (34).

Remiantis EORTC tyrimo duomenimis, galima išvada, kad optimali antrinė citoredukcinė operacija (kuomet nelieka didesnių nei 1 cm naviko židinių), kurią atlieka įgudęs ir patyręs chirurgas, prailgina išgyvenimų tų ligonių, kurioms pirminės citoredukcinės operacijos metu dėl blogos ligonės funkcinės būklės ar chirurgo nepatyrimo radikali operacija nepavyko: nepašalinta gimda, taukinė, liko didesnių ar mažesnių naviko židinių, kurių didžiausias yra didesnis nei 1 cm. *GOG 152* klinikinio tyrimo duomenimis, antrinė citoredukcinė operacija netikslinga toms ligonėms, kurioms pirminės operacijos metu navikas pašalintas radikaliai.

Neoadjuvantinė chemoterapija ir citoredukcinė operacija

Kaip alternatyva pirminei citoredukcinei operacijai kai kuriose onkologinėse pagalbą teikiančiose ligoninėse pirmiausia bandoma ne operuoti, o gydyti neoadjuvantine chemoterapija. Po 2–3 chemoterapijos (TP ir CP) kursų atliekama citoredukcinė operacija ir po jos skiriami likę 3–4 chemoterapijos kursai. Kai kurie tyrėjai teigia, kad neoadjuvantinė chemoterapija tikslinga esant III stadijos vėžiui, prieš operaciją radus didelių (>1 kg) metastazių arba esant blogai ligonės funkcinėi būklei. Ligonės neoadjuvantinei chemoterapijai klinikinų tyrimų metu atrenkamos remiantis fizikinio ištyrimo, kompiuterinės tomografijos arba diagnostinės laparoskopijos duomenimis (35–37). Kompiuterinė tomografija naudojama išplitusio kiaušidžių vėžio potencialiai nerezektabiloms metastazėms nustatyti: kepenų parenchimos metastazėms, metastazėms kepenų kapsulėje, diafragoje, taukinės metastazėms, įaugusioms į blužnies vartus, metastazėms suprarenaliniuose limfmazgiuose. Medicinos literatūros duomenimis, iš kompiuterinės tomografijos vaizdų sunku spręsti apie naviko metastazių rezektabilumą, tačiau, naudojant kompiuterinę tomografiją, galima atrinkti tas ligones, kurioms optimalios citoredukcinės operacijos atlikti techniškai bus neįmanoma (35, 36). B. E. Nelson ir kt. pasiūlė šiuos kompiuterinės tomografijos kriterijus, kuriais remiantis galima spręsti apie operabilumą: suaugusios su blužnimi naviko metastazės; didesnės nei 2 cm naviko metastazės diafragoje, kepenų paviršiuje, žarnų pasaituose; naviko metastazės tulžies pūslėje (38). Trečdaliui ligonių, turinčių bent vieną minėtą kriterijų, padaryta radikali operacija, ir vėliau buvo pastebėta, kad kompiuterinė tomografija kartu su peritoneografija yra jautresnis metodas negu tik kompiuterinė tomografija, bet mažiau jautrus

2 lentelė. Išplitusio epitelinio kiaušidžių vėžio neoadjuvantinės chemoterapijos retrospektyvieji klinikiniai tyrimai

Autoriai	Ligonių skaičius	Tyrimų išvados
A. Omnis ir kt. (40)	88	42 proc. ligonių po neoadjuvantinės chemoterapijos neliko naviko židinių didesnių nei 2 cm
Y. Shimizu ir kt. (41)	74	46 proc. ligonių po neoadjuvantinės chemoterapijos neliko naviko židinių didesnių nei 2 cm
I. Vergote ir kt. (27)	75	Pusei ligonių taikius neoadjuvantinę chemoterapiją išgyvenimo rodikliai gauti geresni
E. Surwit ir kt. (42)	29	Išgyvenimo mediana – 22 mėn.
P. E. Schwartz ir kt. (37)	59	Ligonių, gydytų neoadjuvantine ir adjuvantine chemoterapija, išgyvenimas vienodas
J. H. Jakob ir kt. (43)	22	Išgyvenimas toks pat kaip ir 18 kontrolinės grupės ligonių, gydytų adjuvantine chemoterapija
J. T. Lin ir kt. (44)	30	Neoadjuvantinė chemoterapija padidina navikų rezektabilumą
F. G. Lawton ir kt. (45)	36	78 proc. ligonių taikyta neoadjuvantinė chemoterapija, po kurios 89 proc. operuotų ligonių aptikti naviko židiniai mažiau nei 2 cm dydžio
Y. Ansquer ir kt. (46)	54	Neoadjuvantine chemoterapija gydytų ligonių išgyvenimas yra geresnis, lyginant su ligonių, kuriems citoredukcinės operacijos metu naviko pašalinti nepavyko
F. Recchi ir kt. (47)	34	IV stadijos ligonių išgyvenimo mediana – 28 mėn.
W. Kuhn ir kt. (48)	37	Neoadjuvantine chemoterapija gydytų ligonių išgyvenimas yra ilgesnis, lyginant su ligonių, kuriems gydymas pradėtas citoredukcine operacija
F. Kayikcioglu ir kt. (49)	45	Neoadjuvantine chemoterapija gydytų ligonių prognozė ne blogesnė
K. Ushijima ir kt. (50)	65	Neoadjuvantinės chemoterapijos ir pirminės citoredukcinės operacijos grupių ligonių išgyvenimas yra vienodas

už laparoskopiją (39). Laparoskopija – tai pats jautriausias tyrimo metodas įvertinant išplitusio kiaušidžių vėžio metastazių rezektabilumą.

Atlikta 12-kos nedidelių retrospektyviųjų II fazės klinikinių adjuvantinės chemoterapijos tyrimų (2 lentelė). Klinikinių tyrimų duomenimis, ligonių, kurioms taikoma neoadjuvantinė chemoterapija, gydymo rezultatai nesiskiria nuo ligonių, kurioms gydymas pradėtas nuo citoredukcinės operacijos (27, 40–50). Kadangi nėra atliktų atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų, jokių išvadų dėl neoadjuvantinės chemoterapijos daryti negalima. I. Vergote atlikta 75 pacienčių analizė parodė, kad išgyvenimo rezultatai yra geresni tų ligonių, kurios buvo atrinktos neoadjuvantinei chemoterapijai, ir ligonių, kurioms buvo galima atlikti citoredukcinę operaciją, lyginant su kontroline ligonių grupe, kuriai iškart buvo atliekama radikali citoredukcinė operacija (81 proc. ligonių nelikdavo didesnių kaip 0,5 cm naviko

židinių), tačiau šių ligonių grupių lyginimas yra negalimas, nes neoadjuvantine chemoterapija gydytų ligonių chemoterapijai naudojama platina su taksoliu, o antrinės citoredukcinės operacijos grupės ligonių taksoliu su platina buvo gydoma tik 30 proc. (27). Yale–New Haven medicinos centre, siekiant išvengti neoptimalių citoredukcinių operacijų, ligonės, sergančios labiau išplitusiais navikais, gydytos neoadjuvantine chemoterapija platinos preparatais. Bendrasis, be navikų ataugimo išgyvenimas ligonių, kurioms buvo taikyta neoadjuvantinė chemoterapija su citoredukcine chemoterapija ir citoredukcinė operacija su adjuvantine chemoterapija, statistiškai nesiskyrė nuo kontrolinės grupės ligonių, kurioms gydymas buvo pradėtas citoredukcine operacija (37). Mokslinės literatūros duomenimis, komplikacijų po optimalios citoredukcinės operacijos randasi 5 proc. operuotų ligonių (51). E. Surwit pastebėjo, kad neoadjuvantine chemoterapija

gydytoms ligonėms randasi mažiau chirurginių komplikacijų (42).

Apžvelgtuose retrospektyviuosiuose tyrimuose neoadjuvantinė chemoterapija su po to daroma citoredukcine operacija gydytų ligonių išgyvenimo rodikliai yra panašūs į tų ligonių, kurioms gydymas pradėtas citoredukcine operacija. Tikslinga neoadjuvantinė chemoterapija gydyti tas ligones, kurioms fizikinio tyrimo, kompiuterinės tomografijos duomenimis arba diagnostinės laparoskopijos metu randama didelių nerezektabilių metastazių. Tačiau kol nebaigtas EORTC-GOG Kanados nacionalinio vėžio instituto randomizuotas prospektyvusis tyrimas, neoadjuvantinės chemoterapijos plačiau taikyti nerekomenduojama. Ji gali būti naudojama nebent klinikiniam tyrimams atlikti.

Antrinė operacija

Antrinė (*second look*) operacija daroma tuomet, kai po pirminės citoredukcinės operacijos ir visų chemoterapijos kursų objektyviai (ginekologinio tyrimo, CA-125 tyrimo ir kompiuterinės tomografijos duomenimis) nerandama naviko požymių. *Second look* laparotominės arba laparoskopinės operacijos metu atveriamas pilvo ertmė ir apžiūrima, ar dubenyje ir pilve iki pat diafragmos iš tikrųjų neliko makroskopinių ir mikroskopinių naviko likučių. Jei aptinkamas navikas, jis, jei įmanoma, pašalinamas ir galvojama, kad taikyta pirmojo pasirinkimo chemoterapija buvo neefektyvi, todėl tokios ligonės toliau gydamos kitais antrojo pasirinkimo chemoterapiniais medikamentais. Jei *second look* operacijos metu naviko likučių pilvo ir dubens ertmėse nerandama, daroma išvada, kad tai yra remisijos fazė ir ligonė yra reguliariai stebima, kas 3 mėn. atliekamas CA-125 radioimuninis tyrimas, ginekologinis tyrimas ir kompiuterinė dubens bei pilvo organų tomografija. Antrinę *second look* operaciją pirmą kartą pasiūlė O. H. Wangenstein ir kt., storosios žarnos vėžiu sergantiems ligoniams (52). Vėliau *second look* operacijos buvo daromos ir diagnozavus išplitusį kiaušidžių vėžį siekiant nustatyti, ar po gydymo nebeliko vėžio metastazių.

Operacijos metu atlikus vidurinių laparotominių pjūvį, apžiūrimos dubens ir pilvo ertmės iki pat diafragmos, paimama nuoplovų citologiniam tyrimui, pašalinamos sąaugos. Paimamos plačios 2×3 cm pilvaplėvės juostos nuo dubens sienos pilvaplėvės, apvaliųjų, infundibuliopelvinių raiščių, šlapimo pūslės. Retroperitoniniame tarpe apčiuopus padidėjusius klubo limfmazgius, jie pašalinami. Vėliau, apžiūrėjus pilvo ertmę, pašalinus visus rastus mazgelius, pašalinami platūs (2×3 cm) pilvaplėvės lopai nuo parakolinių sričių pilvaplėvės, diafragmos paviršiaus. Imobilizavus žarnas, ištiriami jų pasaitai, ištiriamas paraaortinis tarpas ir,

radus padidėjusius limfmazgius, jie pašalinami. Pašalinamas pilvaplėvės lopas ir nuo priekinės pilvo sienos. Baigiant operaciją, turi būti paimta ne mažiau 20–40 biopsinės medžiagos gabalėlių, nes kuo daugiau medžiagos ištiria patologas, tuo didesnė tikimybė aptikti likusį naviką. Po antrinės *second look* operacijos randasi iki 19 proc. komplikacijų (chirurginio rando infekcija, šlapimo takų ir plaučių uždegimas, pooperacinis kraujavimas ir kt.) (53). Tobulėjant laparoskopinės chirurgijos technikai, kaip alternatyva laparotomijai, pradėtos daryti laparoskopinės *second look* operacijos (54, 55). Laparoskopinių operacijų metu techniškai sunku paimti pakankamo dydžio ir pakankamą kiekį audinių pavyzdžių, net 12 proc. ligonių negalima kokybiškai apžiūrėti pilvo ertmės, todėl ir būna nemažai (11–55 proc.) neteisingai neigiamų atvejų, gana dažnai (2–9 proc.) atsiranda pooperacinių komplikacijų (dažniausiai pažeidžiamos žarnos) (54, 56, 57). Teigiama laparoskopinės *second look* operacijos savybė yra ta, kad taikant laparoskopiją, net 36–50 proc. atvejų galima išvengti nereikalingos laparotomijos, be to, trumpiau operuojama, ligoniai netenka mažiau kraujo, trumpesnis stacionarinio gydymo laikas, mažesnės išlaidos (57–60). Kitų autorių duomenimis, operacinės ir pooperacinės laparoskopijos komplikacijos būna retos, todėl mokslinėje literatūroje teigiama, kad įgudusių chirurgų atliktos laparoskopinės *second look* operacijos savo efektyvumu prilygsta laparotominėms (59, 60). Mokslinėje literatūroje pabrėžiama, kad CO₂ skatina naviko ląstelių implantaciją laparoskopiniame pjūvyje, todėl po laparoskopinių operacijų daliai ligonių pilvo sienos rando atsiranda naviko metastazių (61–63). Siekiant išvengti implantacinių rando metastazių, rekomenduojama naudoti ne CO₂ dujas, bet vandenį.

Ligonėms, kurioms po pirminės citoredukcinės operacijos išvis neliko jokių naviko židinių, po chemoterapijos antrinės *second look* operacijos metu paimtuose audiniuose naviko neaptinkama 77 proc. atvejų, kurioms po citoredukcinės operacijos liko mažesnių nei 2 cm naviko židinių, po *second look* operacijos naviko nerandama tik 4,5 proc. atvejų, o kurioms liko didesnių nei 2 cm židinių – tik 25 proc. (53). Trečdaliui ligonių, kurioms antrinės *second look* operacijos metu randama metastazinių naviko židinių, jie pašalinami ir pilvo ertmėje lieka nebent mikroskopinių metastazinių naviko židinėlių, trečdaliui ligonių pašalinami naviko židiniai didesni nei 1 cm, trečdaliui ligonių naviko židinių pašalinti nepavyksta. Literatūros duomenimis, po antrinės *second look* operacijos neradus naviko, jis per metus atauga 15–50 proc. ligonių (65).

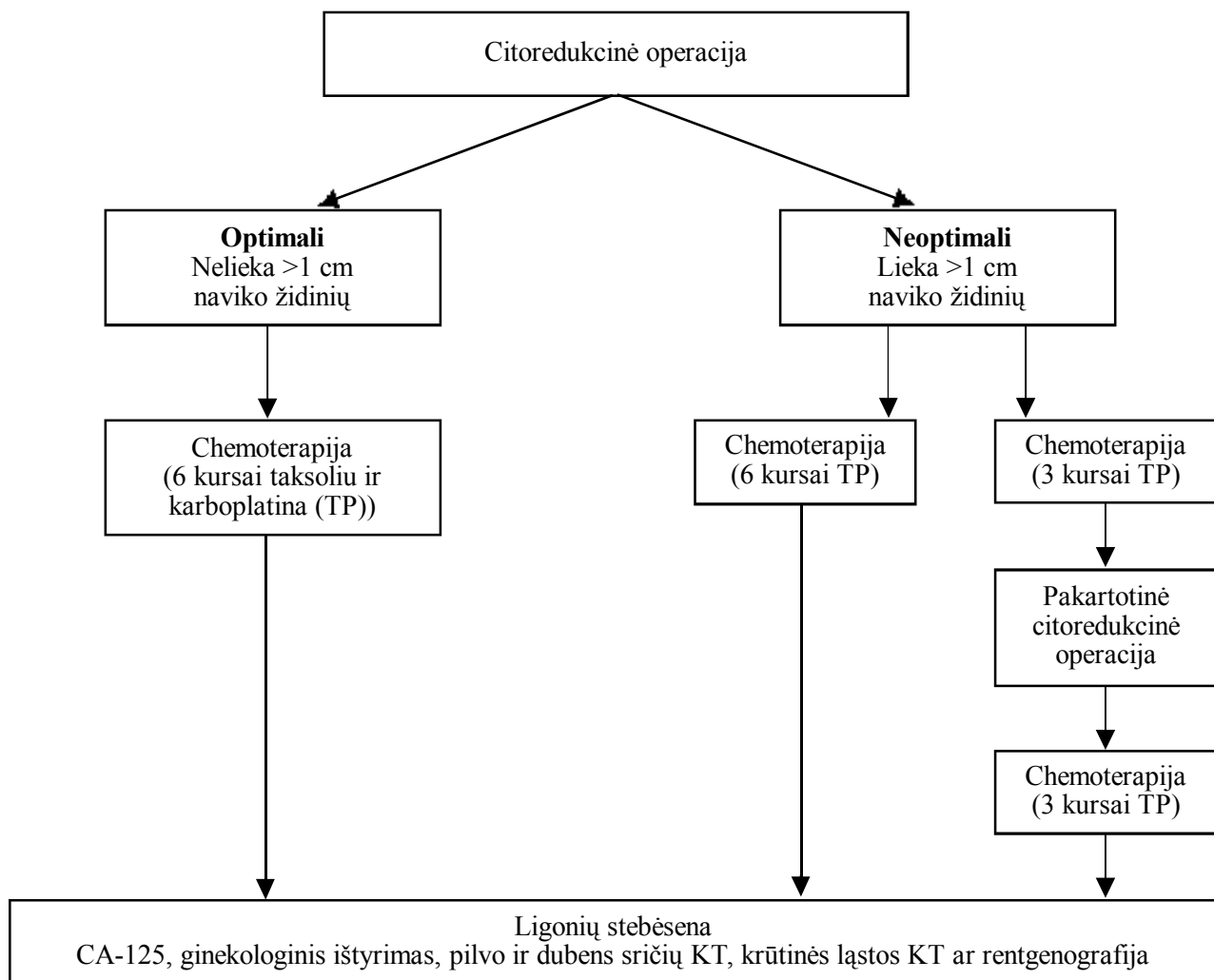
Second look operacijos tikslingumas neaiškus. Vieni šaltiniai teigia, kad šios operacijos prailgina sergančiųjų

gyvenimo trukmę (65, 66), kiti – kad gyvenimo trukmė prailgėja tik tų ligonių, kurioms rasta metastazinių naviko židinių ir jie *second look* operacijos metu pašalinti (67). Dar neišaiškinta, kas lėmė ligonių, kurioms antrinės operacijos metu pašalinti ataugę naviko židiniai, ilgesnį išgyvenamumą: naviko pašalinimas, antrojo pasirinkimo chemoterapija ar paties naviko ląstelių savybės. Vienintelis atsitiktinių imčių tyrimas statistiškai patikimo ligonių, gydytų antrine *second look* operacija, gyvenimo trukmės prailgėjimo, lyginant su ligonėmis, kurioms tokia operacija nedaroma, neparodė (68). Kol atsitiktinių imčių prospektyviaisiais multicentriniais klinikiniais tyrimais neįrodyta antrinės *second look* operacijos efektyvumas, tokia operacija gali būti daroma tik atliekant klinikinius tyrimus.

Apibendrinimas

Išplitusio kiaušidžių vėžio gydymas yra kompleksinis, t. y. citoredukcinė operacija (histerektomija, salpingooforektomija, omentektomija ir didesnių kaip 1

cm naviko metastazių pašalinimas) ir chemoterapija. Literatūros duomenimis, ligonių, kurioms atlikta optimali citoredukcinė operacija, gyvenimo trukmės mediana – 39 mėn. statistiškai patikimai ilgesnė negu ligonių, kurioms atlikta neoptimali operacija, t. y. kai lieka didesnių nei 1 cm naviko židinių (17 mėn.) (10). Retrospektyviųjų klinikinių tyrimų ir metaanalizių duomenimis, gyvenimo trukmė priklauso nuo operacijos radikalumo. Kuo mažesni naviko židiniai lieka po operacijos, tuo būna efektyvesnis pooperacinės chemoterapijos poveikis ir ilgesnė ligonių gyvenimo trukmė. Optimali citoredukcinė operacija – tai išplitusio kiaušidžių vėžio operacija, po kurios nelieka didesnių kaip 1 cm dydžio naviko židinių. Atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai parodė, kad tais atvejais, kai pirminės citoredukcinės operacijos metu nepavyksta optimaliai pašalinti naviko, geriausių rezultatų pasiekama tuomet, kai, po trijų chemoterapijos kursų sumažėjus navikui, atliekama antrinė citoredukcinė operacija, kurios metu pašalinami likę didesni nei 1 cm



1 pav. Išplitusio (III–IV stadijų) epitelinio kiaušidžių vėžio chirurginio gydymo algoritmas

naviko židiniai. Jeigu naviko metastazės didelės, jas techniškai sunku pašalinti, kai kuriose Lietuvos onkologinę pagalbą teikiančiose ligoninėse taikoma neoadjuvantinė chemoterapija ir tik po jos atliekama citoredukcinė operacija. Po neoadjuvantinės chemoterapijos sumažėja navikas, pagerėja ligonių funkcinė būklė, todėl citoredukcinę operaciją atlikti lengviau. Lietuvoje nėra duomenų apie neoadjuvantinę chemoterapiją gydytų ligonių išgyvenimą – šis gydymo būdas nėra lygintas su standartine citoredukcine operacija ir adjuvantine chemoterapija, todėl reikėtų įvertinti Lietuvos ligoninių, kur taikoma neoadjuvantinė chemoterapija, patirtį atliekant retrospektyvų klinikinį tyrimą. Nedidelių retrospektyviųjų klinikinių tyrimų duomenimis, išgyvenimo skirtumų tarp ligonių, gydytų neoadjuvantine chemoterapija, ir ligonių, kurioms gy-

dymas buvo pradėtas citoredukcine operacija, nėra. Kol nebus atliktų randomizuotų klinikinių neoadjuvantinės chemoterapijos tyrimų, neoadjuvantinės chemoterapijos klinikinėje praktikoje taikyti nerekomenduojama. Antrinė *second look* operacija – tai operacija, kuri atliekama baigus gydymą (po citoredukcinės operacijos ir chemoterapijos). Jei šios operacijos metu aptinkama likusių naviko židinių, manoma, jog pirmos eilės chemoterapija taksolium ir cisplatina arba platina ir ciklofosfamidu buvo neefektyvi, todėl toliau tokios ligonės gydymas antrojo pasirinkimo chemoterapiniais medikamentais. Antrinės *second look* operacijos įtaka ligonių gyvenimo trukmei neiširta, todėl ši operacija galima tik atliekant klinikinius tyrimus. Įrodymais pagrįsto išplitusio kiaušidžių vėžio gydymo algoritmas pateikiamas paveiksle.

Surgical treatment of advanced epithelial ovarian cancer

Arturas Inčiūra, Elona Juozaitytė, Rūta Nadišauskienė¹, Vida Marija Čigriejienė¹, Skirmantas Kajėnas¹, Daiva Vaitkienė¹, Laima Vaidotienė¹, Andrius Simavičius²

Clinic of Oncology, ¹Clinic of Obstetrics and Gynecology, Kaunas University of Medicine Hospital

²Clinic of Obstetrics and Gynecology, Šiauliai Hospital, Lithuania

Key words: ovarian cancer, surgery.

Summary. Primary cytoreductive surgery remains the standard care in advanced ovarian cancer. Optimal cytoreductive surgery is defined as a residual tumor load less than 1 cm. after operation. The randomized clinical trials showed that interval debulking surgery improved survival in patients who did not undergo optimal primary debulking surgery. The retrospective trials have suggested that the outcome for patients treated with neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery is the same as for patients treated with primary debulking surgery followed by adjuvant chemotherapy. The neoadjuvant chemotherapy should not to be used for clinical practice until the randomized clinical trial carried out by Gynecological Cancer Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and National Cancer Institute of Canada answers this question. There are no data from randomized trials to show the survival advantage in patients who received second-look operation as compared to those who did not.

Correspondence to A. Inčiūra, Clinic of Oncology, Kaunas University of Medicine Hospital, Eivenių 2, 3007 Kaunas, Lithuania. E-mail: onko@takas.lt

Literatūra

1. Pagrindiniai onkologinės pagalbos rezultatai Lietuvoje 2001 metais. (The main results of oncological care in Lithuania, 2001.) Vilnius; 2002.
2. Jemal A, Thanos A, Murray T, et al. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer Journal Clinicians* 2002;52:23-47.
3. Aure JC, Hoey K, Kolstad P. Clinical and histologic studies of ovarian carcinoma: Long-term follow-up of 990 cases. *Obstet Gynecol* 1971;37:1-9.
4. Griffiths CT, Fuller AF. Intensive surgical and chemotherapeutic management of advanced ovarian cancer. *Surg Clin North Am* 1978;57:131-42.
5. Berek JS, Trope C, Vergote I. Surgery during chemotherapy and at relapse of ovarian cancer. *Am Oncol* 1999;10 Suppl 1:53-7.
6. Walton LA, Yadusky A, Rubinstein L, et al. Stage II carcinoma of the ovary: an analysis of survival after comprehensive surgical staging and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 1992; 44:55.
7. Young RC, Decker DG, Warton JT, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983;250:3072.
8. Piver MS, Barlow JJ, Lele SB. Incidence of subclinical metastasis in stage I and II ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1978;52:100.
9. Buchbaum HJ, Brady MF, Delgado G, et al. Surgical staging of carcinoma of the ovaries. *Surg Gynecol Obstet* 1989;169: 226.
10. Hoskins WJ. Surgical staging and cytoreductive surgery of

- epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1993;71 Suppl 4:1534-40.
11. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975;42:101.
 12. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, et al. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983;61:413-20.
 13. Vogl SE, Pagano M, Kaplan BH, et al. Cisplatin based combination chemotherapy for advanced ovarian cancer: high overall response rate with curative potential only in women with small tumor burdens. *Cancer* 1983;51:2024.
 14. Pohl R, Dallenback-Hellweg G, Plugge T, et al. Prognostic parameters in patients with advanced malignant ovarian tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 1984;3:160.
 15. Delgado G, Oram DH, Petrilli ES. Stage III ovarian cancer: the role of maximal surgical reduction. *Gynecol Oncol* 1984;19:293.
 16. Redman JR, Petrini GR, Saigo PE, et al. Prognostic factors in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1986;4:515-23.
 17. Conte PF, Bruzzone M, Hiara S, et al. A randomised trial comparing cisplatin plus cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1986;4:965.
 18. Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, van der Burg ME, et al. Long-term survival in ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1991;27:1367.
 19. Piver MS, Lele SB, Marchetti DL, et al. The impact of aggressive debulking surgery and cisplatin chemotherapy on progression-free survival in stage III and IV ovarian carcinoma. *J Clin Obstet Gynecol* 1988;6:983.
 20. Hunter RW, Alexander NDE, Souter WP. Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:504.
 21. Allen DG, Heintz APM, Touw FWM. A meta-analysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995;16:349.
 22. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A metaanalysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248-59.
 23. Heintz AP, Hacker NF, Berek JS, et al. Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma: Feasibility and morbidity. *Obstet Gynecol* 1986;67:783-8.
 24. Potter ME, Patridge EE, Hatch KD, et al. Primary surgical therapy of ovarian cancer: How much and when? *Gynecol Oncol* 1991;140:195-200.
 25. Heintz AP, van Osterom AT, Trimbos JB, et al. The treatment of advanced ovarian carcinoma: Clinical variables associated with prognosis. *Gynecol Oncol* 1988;30:347-58.
 26. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, et al. The influence of cytoreductive surgery in recurrence – free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1992;47:159-66.
 27. Vergote I, De Vewer I, Tjalma W, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: A retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol Oncol* 1998;71:431-6.
 28. Eisenkop SM, Spirtos NM. What are the current surgical objectives, strategies and technical capabilities of gynecologic oncologists treating advanced epithelial ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2001;82:489-97.
 29. Burgherdt E, Giardi F, Lahousen M, et al. Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991;40:103-6.
 30. Eisenhop SM, Nalick RH, Wang H, et al. Peritoneal implant elimination during cytoreductive surgery for ovarian cancer: Impact on survival. *Gynecol Oncol* 1993;51:224-9.
 31. Van Dam PA, Tjalma W, Weyler J, et al. Ultraradical debulking of epithelial ovarian cancer with the ultrasonic surgical aspirator: A prospective randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:943-50.
 32. Berek JS, Bertelsen A, Du Bois A, et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Ann Oncol* 1999;10 Suppl 1:587-92.
 33. van der Burg ME, van Lent M, Bugse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1995;332:629-34.
 34. Rose PG, Nerenstone S, Brady M, et al. A phase III randomised study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease. A Gynecologic Oncology Group study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21Abstr 802: 201.
 35. Chambers JT, Chambers SK, Makuch R. Neoadjuvant chemotherapy in stage x ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990;37:327.
 36. Schwartz PE, Chambers JT, Makuch R. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;53:33.
 37. Schwartz PE, Rutherford TY, Chambers JT, et al. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: Long-term survival. *Gynecol Oncol* 1999;72:93-9.
 38. Nelson BE, Rosenfeld AT, Schwartz PE. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1993;11:166-72.
 39. Grijnspeerdt S, Clabout L, van Hoe L, et al. Intraperitoneal contrast material combined with CT for detection of peritoneal metastases in ovarian cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 1998;19:434-7.
 40. Onnis A, Marchetti M, Padovan P, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 1996;17:393-96.
 41. Shimizu Y, Hasumi K. Treatment of stage III and IV ovarian cancer: Is neoadjuvant chemotherapy effective? *Nippon Sonka Fujinka Gakkai Zasshi* 1993;45:1007-14.
 42. Surwit E, Childers J, Atlas I, et al. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1996;6:356-61.
 43. Jacob JH, Gershenson DM, Morris M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and interval debulking surgery for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991;42:146-50.
 44. Lim JT, Green JA. Neoadjuvant carboplatin and ifosfamide chemotherapy for inoperable FIGO stage III and IV ovarian carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1993;5:198-202.
 45. Lawton FG, Redman CW, Luesley DM, et al. Neoadjuvant (cytoreductive) chemotherapy combined with intervention debulking surgery in advanced, unresected epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1989;73:61-5.
 46. Ansquer Y, Leblanc E, Clough K, et al. Neoadjuvant chemotherapy for unresectable ovarian carcinoma: A French multicenter study. *Cancer* 2001;91:2329-34.
 47. Recchi F, De Filippis S, Rosselli M, et al. Primary chemotherapy in stage IV ovarian cancer: A prospective phase II

- study. Eur J Gynecol Oncol 2001;22:287-91.
48. Kuhn W, Rutke S, Spathe K, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in International Federation of Gynecology and Obstetrics stage IIIc ovarian carcinoma. Cancer 2001; 92:2585-91.
 49. Kayikcioglu F, Kose MF, Boran N, et al. Neoadjuvant chemotherapy of primary surgery in advanced epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2001;11:466-70.
 50. Ushijima K, Ota S, Komai K, et al. Clinical assessment of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreductive surgery for unresectable advanced ovarian cancer. Int Surg 2002;87: 185-90.
 51. Chen SS, Bochner R. Assessment of morbidity in primary cytoreductive surgery of advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 1985;20:190.
 52. Wangenstein OH, Lewis FJ, Tongen L. The second look in cancer surgery. Lancet 1951;71:303.
 53. Rubin SR, Lewis JL. Second look surgery in ovarian carcinoma. Crit Rev Oncol Hemat 1988;8:75.
 54. Berek JS, Griffiths CT, Levinthal JM. Laparoscopy for second-look evaluation in ovarian cancer. Obstet Gynecol 1981; 58:192.
 55. Childers JM, Lang J, Surwit EA, Hotch KD. Laparoscopic surgical staging of ovarian cancer. Gynecol Oncol 1995;59:25.
 56. Quinn MA, Bishop GJ, Campbell JJ, et al. Laparoscopic follow-up of patients with ovarian cancer. Br J Obstet Gynaecol 1980;87:1132-9.
 57. Ozols RF, Fisher RI, Anderson T, et al. Peritoneoscopy in the management of ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1981;140:611-9.
 58. Piver MS, Shashikant BL, Barlow JJ, et al. Second-look laparoscopy prior to proposed second-look laparotomy. Obstet Gynecol 1980;55:571-3.
 59. Abu-Rustum NR, Barakat RR, Siegel PL, et al. Second-look operation for epithelial ovarian cancer: Laparoscopy or laparotomy? Obstet Gynecol 1996;88:549-53.
 60. Husain A, Chi DS, Prasad M, et al. The role of laparoscopy in second-look evaluations for ovarian cancer. Gynecol Oncol 2001;80:44-7.
 61. Saif S Al-Sobhi F, Hamza A, et al. Ovarian cancer recurrence at the laparoscopic port for cholecystectomy. Dig Surg 1998; 15:124-34.
 62. Schaeff B, Paolucci V, Thomopoulos J. Port site recurrences after laparoscopic surgery. A review. Br J Oncol Gyn 2001; 108:809-12.
 63. Agostini A, Robin F, Aggerbeck M, et al. Influence of peritoneal factors on port-site metastases in a xenograft ovarian cancer model. Br J Oncol Gyn 2001;108:809-12.
 64. Schwartz PE, Smith JP. Second look operations in ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1980;138:1124.
 65. Bertelsen K. Tumor reduction surgery and long-term survival in advanced ovarian cancer: a DACOVA study. Gynecol Oncol 1990;38:203-9.
 66. Podczaski E, Maneta A, Kaminski P, et al. Survival of patients with epithelial carcinomas after second-look laparotomy. Gynecol Oncol 1990;36:43-7.
 67. Hoskins WJ, Rubin SC, Dulaney E, et al. Influence of secondary cytoreduction of the time of second-look laparotomy on the survival of patients with epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1989;34:365-71.
 68. Nicoletto MO, Tumolo S, Talamini R, et al. Surgical second-look in ovarian cancer: a randomised study in patients with laparoscopic complete remission – a Northiastern Oncology Cooperative Group–Ovarian Cancer Cooperative Group study. J Clin Oncol 1997;15:994-7.

Straipsnis gautas 2003 09 08, priimtas 2003 12 15

Received 8 September 2003, accepted 15 December 2003