

Leczenie chirurgiczne w zaawansowanym raku jajnika

Surgical treatment of advanced ovarian cancer

Хирургическое лечение в продвинутой стадии рака яичника

¹ Oddział Kliniczny Ginekologii i Onkologii Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy

² Klinika Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Krakowie

Correspondence to: Dr hab. n. med. Łukasz Wicherek, prof. UMK, Oddział Kliniczny Ginekologii i Onkologii Centrum Onkologii

im. prof. Franciszka Łukaszczyka, ul. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, tel.: 52 374 33 99, 52 374 38 74, e-mail: mowicher@cyf-kr.edu.pl

Podziękowanie

Autorzy składają podziękowania Prof. Jerzemu Stelmachowowi za okazaną pomoc, a także Dr. Zbigniewowi Pawłowiczowi za stworzenie warunków do pracy naukowej w Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy.

Acknowledgments

The authors would like to thank Professor J. Stelmachów for his advice, helpful discussions, and friendly words of support, and Dr. Zbigniew Pawłowicz for generating the conditions advantageous for our research.

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Standardem w leczeniu raka jajnika jest leczenie systemowe, którego stałe elementy to leczenie chirurgiczne i chemioterapia oraz, w pewnych przypadkach, radioterapia. Zakres leczenia chirurgicznego oraz jego stosunek do chemioterapii podlegał w ostatnich latach pewnym zmianom. Z jednej strony zastosowanie taksanów i pochodnych platyny sprawiło, że wzrosło znaczenie chemioterapii, z drugiej postęp w chirurgii pozwolił przekroczyć nieosiągalne wcześniej granice. Już w latach 70. ubiegłego stulecia zasugerowano istnienie związku pomiędzy radykalnością leczenia chirurgicznego a wydłużeniem całkowitego przeżycia i wydłużeniem okresu wolnego od wznowy. Obecnie po opublikowaniu wyniku szeregu randomizowanych badań stwierdzono bezpośrednią zależność pomiędzy całkowitą cytoredukcją przeprowadzoną podczas pierwotnej operacji a wydłużeniem całkowitego przeżycia i wydłużeniem okresu wolnego od wznowy. Wydaje się, iż nieresekcyjność zależy głównie od doświadczenia chirurga i stopnia zajęcia naczyń kręgowych górnych oraz wnęki wątroby. Badania obrazowe nie znajdują zastosowania w określeniu resekcyjności zmian. Podobnie na podstawie wyników badań obrazowych nie powinno się kwalifikować chorych do usunięcia węzłów chłonnych. Systemowe usunięcie węzłów chłonnych miednicznych i okołoaortalnych to stały element chirurgicznego leczenia raka jajnika: 1) w wczesnych przypadkach raka jajnika – jako element określania stadium zaawansowania; 2) w przypadku klinicznie dodatnich węzłów – jako element cytoredukcji; 3) u chorych, u których wykonano całkowitą cytoredukcję – jako czynnik poprawiający rokowanie.

Słowa kluczowe: rak jajnika, leczenie chirurgiczne, chemioterapia indukcyjna, całkowita cytoredukcja, limfadenektomia okołoaortalna

Summary

Standard treatment for ovarian cancer is systemic therapy; as a rule it comprises surgical excision, chemotherapy and, in selected cases, radiotherapy. The scope of the surgical excision and its relation to chemotherapy recently underwent certain changes. On the one hand, the use of taxanes and platinum derivatives has enhanced the role of chemotherapy; on the other hand, progress in surgery has enabled what only a few years ago were limitations to be overcome. Already in the 1970s, a link was suggested between the completeness of the surgical excision and the prolongation of the time period for both overall and progression-free survival. Now after the publication of several randomized trials, a direct correlation has been made between complete cytoreduction performed during the primary surgery and the prolongation of the time period for both overall and progression-free survival. It appears that non-resectability depends mainly on the experience of the surgeon and the degree of infiltration of the bowels and superior mesenteric vessels and bile ducts. Imaging studies are of no use in determining the resectability of lesions. Consequently, patients should not be qualified for lymphadenectomy based solely on the results of imaging studies.

Systemic excision of pelvic and para-aortic lymph nodes is a permanent component of the surgical treatment of ovarian cancer in: 1) patients in the early clinical stages within the scope of staging; 2) patients with clinically positive nodes as a component of cytoreduction; 3) patients after complete cytoreduction as a prognosis-improving factor.

Key words: ovarian cancer, surgical treatment, induction chemotherapy, complete cytoreduction, para-ortic lymphadenectomy

Содержание

Стандартом в лечении рака яичника является системное лечение, постоянные элементы которого это хирургическое вмешательство и химиотерапия, а также – в некоторых случаях – радиотерапия. Объем хирургического лечения, а также его соотношение с химиотерапией за последние годы подвергались некоторым изменениям. С одной стороны, применение таксанов и производных платины привело к значительному росту значения химиотерапии, с другой – прогресс в хирургии позволил переступить недостижимые раньше пределы. Уже в 70-тые годы прошлого столетия предполагали существование связи между радикальностью хирургического вмешательства и удлинением полной выживаемости, а также удлинением безрецидивной выживаемости. В настоящее время, после опубликования ряда рандомизированных исследований, констатировали прямую зависимость между циторедукцией, произведенной в ходе первичной операции, и удлинением полной выживаемости, а также удлинением безрецидивного периода. Кажется, что неприменение резекции зависит в основном от опыта хирурга и степени поражения мезентериальных верхних сосудов, а также от ворот печени. Медицинская диагностическая визуализация не находит применения в определении степени обоснованности резекции пораженных участков. Также на основании результатов медицинской визуализации нельзя квалифицировать больных для лимфаденэктомии. Системная лимфаденэктомия тазовых и околоаортальных лимфатических узлов это постоянный элемент хирургического лечения рака яичника: 1) на ранней стадии рака яичника – как элемент определения степени продвинутой; 2) в случае клинически позитивных узлов – как элемент циторедукции; 3) у больных, у которых провели полную циторедукцию – как элемент улучшающий прогноз.

Ключевые слова: рак яичника, хирургическое лечение, индукционная химиотерапия, полная циторедукция, околоаортальная лимфаденэктомия

WPROWADZENIE

Już Meigs w latach 30. XX wieku, stosując leczenie chirurgiczne, wykazał możliwość przedłużenia życia chorym na raka jajnika⁽¹⁾. W latach 70. ubiegłego wieku Griffiths stwierdził zależność między radykalnością leczenia chirurgicznego a wydłużeniem całkowitego przeżycia (*overall survival*, OS) i wydłużeniem okresu wolnego od wznowy (*progression-free survival*, PFS)⁽²⁾. W latach 90. wprowadzono pojęcie optymalnej cytoredukcji. Wielkość pozostawionych ognisk w optymalnej cytoredukcji wahała się początkowo od mniej niż 2 cm, a następnie do mniej niż 1 cm. Obecnie po opublikowaniu wyniku szeregu rандомizowanych badań stwierdzono istnienie bezpośredniego związku pomiędzy całkowitą cytoredukcją przeprowadzoną podczas pierwotnej operacji (gdy nie pozostawia się widocznych ognisk nowotworu) a wydłużeniem całkowitego przeżycia i wydłużeniem okresu wolnego od wznowy⁽³⁻⁵⁾. Taki wynik nie jest zaskoczeniem dla ginekologów onkologów zajmujących się na co dzień terapią raka jajnika. Jednak z punktu widzenia praktyki klinicznej problem wymaga szerszego omówienia, szczególnie w zakresie znaczenia limfadenektomii okołoaortalnej i miednicznej w świetle dążenia do pełnej cytoredukcji podczas pierwotnego zabiegu oraz udziału chemioterapii indukcyjnej i chirurgii interwałowej w takim modelu leczenia raka jajnika.

INTRODUCTION

Already in the 1930s, Meigs proved that he could prolong the life of patients suffering from ovarian cancer through surgical treatment⁽¹⁾. In the 1970s, Griffiths noticed a correlation between the completeness of the surgical excision and the length of time of both overall survival (OS) and progression-free survival (PFS)⁽²⁾. In the 1990s, the concept of optimal cytoreduction was introduced. The size of residual lesions after optimal cytoreduction ranged from less than 2 cm initially to less than 1 cm later on. Recently, following the publication of several randomized trials, a direct correlation was made between total cytoreduction achieved during the primary surgery (when no visible tumor foci remain) and the prolongation of both overall and recurrence-free survival⁽³⁻⁵⁾. This result is not surprising to gynecologists-oncologists who treat ovarian cancer in their everyday clinical practice. Nevertheless, particularly from the point of view of clinical practice, the issue requires an in-depth discussion, especially with regard to the role of para-aortic and pelvic lymphadenectomy when attempting the most complete cytoreduction possible during the primary surgery and to the role of induction chemotherapy and interval surgery in the protocol for ovarian cancer treatment.

PIERWOTNA CAŁKOWITA CYTOREDUKCJA

Badanie znaczenia pierwotnej całkowitej cytotoredukcja dla rokowania chorych na zaawansowanego raka jajnika było przedmiotem metaanalizy przeprowadzonej przez du Bois i wsp. na podstawie badań takich grup, jak AGO-OVAR i GINECO – przeanalizowano losy 3126 chorych⁽⁴⁾. Zaawansowany rak jajnika to jednostka chorobowa wyjątkowo heterogenna, co jest przyczyną niejednoznaczności w kryteriach wielu porównywanych badań. Dzięki tak dużej liczbie grupy, jak również analogicznym kryteriom włączenia, otrzymane wyniki analizy wydają się przekonujące i trudno, mimo wielu sceptycznych opinii dotyczących udziału chirurgicznego leczenia w terapii raka jajnika, ich nie zauważyć. Wyniki jednoznacznie wskazują, że najistotniejszy niezależny czynnik predykcyjny całkowitego przeżycia to całkowita cytotoredukcja podczas pierwszego zabiegu chirurgicznego. Chore poddane pierwotnej całkowitej cytotoredukcji miały medianę przeżycia statystycznie znacznie dłuższą niż te, u których chirurgia była optymalna (czyli podczas pierwszego zabiegu chirurgicznego pozostawiono ogniska wielkości od 1 mm do 10 mm). W pierwszej grupie wynosiła 99,1, a w drugiej tylko 36,2 miesiąca. Z kolei w przypadku gdy podczas pierwszego zabiegu przeprowadzono cytotoredukcję, ale pozostawiono ogniska większe niż 1 cm, mediana całkowitego przeżycia wynosiła 29,6 miesiąca. Ryzyko względne nawrotu malało o 66% w pierwszej grupie w porównaniu z drugą. Obserwowane różnice były znamienne statystycznie⁽⁴⁾. Kolejny wniosek z tego badania to konieczność zaprzestania stosowania terminu *optymalna cytotoredukcja* dla opisu zakresu wykonanej operacji⁽⁴⁾. W świetle przedstawionych wyników celem chirurgicznego leczenia pierwotnego raka jajnika jest całkowita cytotoredukcja. Optymalna cytotoredukcja nie może nadal pozostawać celem samym w sobie, ponieważ jest w zasadzie niepowodzeniem pierwotnie założonej koncepcji. Optymalna terapia zaawansowanego raka jajnika to pierwotne leczenie chirurgiczne, którego celem jest usunięcie wszystkich makroskopowych ognisk raka, z następową chemioterapią⁽⁴⁾. Modyfikacja tego protokołu, czyli stosowanie indukcyjnej chemioterapii albo leczenia chirurgicznego polegającego na niecałkowitej cytotoredukcji lub cytotoredukcji optymalnej, może wiązać się ze skróceniem PFS i OS⁽⁵⁻⁸⁾. Korzystny wpływ całkowitej cytotoredukcji na PFS i OS obserwuje się niezależnie od biologii guza, czyli występowania takich czynników wpływających na rokowanie, jak typ histologiczny i złośliwość histologiczna guza. Najmniejszy wpływ na całkowite przeżycia ma radykalne leczenie chirurgiczne w rakach śluzowych jajnika, ale nawet w tych przypadkach jest ono znamienne statystycznie dłuższe⁽⁴⁾. Podobnie w raku jasnokomórkowym jajnika rokowanie jest gorsze i wpływ pierwotnego leczenia chirurgicznego na poprawę rokowania jest słabiej wyrażony niż w innych typach histologicznych raka jajnika⁽⁹⁾. Należy podkreślić, że korzystny wpływ pierwotnej cytotoredukcji dotyczy tylko przypadków

PRIMARY TOTAL CYTOREDUCTION

The impact of primary total cytoreduction on the prognosis in patients with late-stage ovarian cancer has been the subject of a meta-analysis performed by Du Bois et al. based on such trials as AGO-OVAR and GINECO, encompassing 3126 patients⁽⁴⁾. Advanced ovarian cancer is a nosologic entity, completely heterogeneous, resulting in inconsistency in the criteria of many studies being compared. Due to the large number of patients analyzed and similar inclusion criteria, the results of the meta-analysis thus obtained seem convincing and should not be neglected despite many skeptical opinions about the role of surgery in the treatment of ovarian cancer. The evidence clearly indicates that the most significant independent predictive factor for overall survival is complete cytoreduction during the primary surgery. Patients undergoing a primary complete cytoreduction had a median survival period that was significantly longer than those undergoing optimal surgery – i.e., those left with residual lesions measuring 1-10 mm following the initial surgery. The median length of the survival period was 99.1 in the former group vs. 36.2 months in the latter. If after the primary cytoreductive surgery the residual lesions exceeded 1 cm, the median overall period of survival was 29.6 months. The relative risk of recurrence decreased by 66% in the first group compared with the second. These differences were statistically significant⁽⁴⁾. Another conclusion stemming from this study is the need to stop using the term *optimal cytoreduction* to describe the surgery performed⁽⁴⁾. In view of these results, the aim of the surgical treatment for primary ovarian cancer is complete cytoreduction. Optimal cytoreduction cannot be considered a target in itself any more, as it is essentially a failure of the originally assumed concept. Optimal therapy of late-stage ovarian cancer consists in primary surgical treatment aimed at the excision of all visible tumor foci followed by chemotherapy⁽⁴⁾. Modification of this protocol – i.e., use of induction chemotherapy or surgical treatment consisting in non-total or optimal cytoreduction – is associated with the shortening of the time period of both PFS and OS⁽⁵⁻⁸⁾. The favorable impact of total cytoreduction on the length of time of PFS and OS is seen as independent of tumor biology, including the presence of such prognostic factors as histological type and grade. The least dramatic effect of surgical treatment on the length of time of OS was observed in patients with mucinous ovarian tumors, but even in these cases it is significantly longer⁽⁴⁾. Moreover, in cases of clear-cell ovarian cancer, the prognosis is worse and the influence of primary surgical treatment on the improvement of outlook is less pronounced than in other histological types of ovarian cancer⁽⁹⁾. It is worth noting that the favorable effect of primary cytoreduction is a factor only in those patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and is no longer so clear-cut in patients undergoing induction chemotherapy^(5-8,10), although

z adiuwantowym leczeniem chemioterapią. Nie jest on już tak wyraźny w przypadku zastosowania chemioterapii indukcyjnej^(5-8,10), co więcej po całkowitej cytoredukcji odnotowano lepszą odpowiedź na chemioterapię adiuwantową^(11,12).

Tak znaczny wpływ pierwotnie radykalnego leczenia chirurgicznego na rokowanie chorych z zaawansowanym rakiem jajnika był już sugerowany wcześniej. Już w 2002 roku Bristow i wsp., dokonując metaanalizy 6885 chorych, wykazali związek zakresu cytoredukcji z długością przeżycia chorych na zaawansowanego raka jajnika⁽¹³⁾. Początkowo jednak wprowadzano pewne ograniczenia do tej koncepcji. W badaniu przedstawionym przez Jaegera i wsp. wykazano, że całkowita pierwotna cytoredukcja wydłuża przeżycia u chorych, u których rak jest ograniczony do miednicy⁽¹⁴⁾. Obecnie dzięki rozszerzeniu zakresu leczenia chirurgicznego na całą jamę brzuszną, głównie w wyniku zmian w podejściu do nacieków raka w górnym piętrze jamy brzusznej, ta ograniczona koncepcja jest już nieaktualna. Pierwotne leczenie chirurgiczne to nie tylko usuwanie ognisk z obszaru miednicy, ale także leczenie w górnym piętrze jamy brzusznej obejmujące chirurgię wątroby, trzustki, przepony i śledziony. Leczenie chirurgiczne pierwotnego zaawansowanego raka jajnika powinno być prowadzone w centrum, w którym ginekolodzy onkolodzy lub chirurdzy onkologiczni mają odpowiednie doświadczenie. Wykazano, że rodzaj ośrodka i doświadczenie pracujących w nim ginekologów to istotny niezależny czynnik rokowniczy u tych chorych⁽⁵⁻⁸⁾. Znaczący wpływ na całkowite przeżycie pacjentów ma operacja przeprowadzona w centrum, w którym ginekolog onkolog zajmujący się tym problemem wykonuje co najmniej 10 takich operacji. Niestety, nawet w Stanach Zjednoczonych ten problem nie został satysfakcjonująco rozwiązany i nadal tylko 52% chorych jest tak operowanych⁽⁵⁻⁸⁾. W przypadku szerokiego zakresu leczenia chirurgicznego możliwa jest redukcja pięcioletniej śmiertelności nawet o 25%, niemniej kluczem do takiego wyniku jest pierwotna radykalna chirurgia⁽¹⁵⁾. Trudno obecnie zapewnić wszystkim chorym dostęp do tak wysoko wyspecjalizowanych ośrodków. Bristow stwierdził, że w przypadku wykonywania pierwotnej operacji przez doświadczonego ginekologa onkologa możliwość pełnej cytoredukcji jest możliwa aż w 75% przypadków zaawansowanego raka jajnika. Bez takich procedur, jak częściowa resekcja wątroby, obwodowa resekcja trzustki czy splenektomia, pełna cytoredukcja jest możliwa najwyżej w 50% przypadków^(5,7,8). Według Bristowa trudno poszukiwać kryteriów nieresekcyjności w przypadku zaawansowanego raka jajnika jako wskazań do ewentualnej indukcyjnej chemioterapii, gdyż najistotniejszymi czynnikami decydującymi o nieresekcyjności są doświadczenie chirurga oraz rodzaj szpitala, w którym wykonano pierwotną operację^(7,8). Według jego koncepcji zwiększenie liczby przypadków pierwotnej cytoredukcji wymaga poszerzenia zakresu operacyjnego u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika tak, by obejmował on nie tylko miednicę, ale także górne piętro

an improved response to adjuvant chemotherapy has been observed after complete cytoreduction^(11,12).

Thus the significant effect of primary radical surgical treatment on the prognosis in cases of late-stage ovarian cancer has already been suggested. In 2002, based on a meta-analysis of 6885 patients, Bristow et al. have demonstrated an association between the scope of the cytoreduction and the length of the time period of survival in patients with advanced ovarian cancer⁽¹³⁾. Initially, however, some limitations were imposed on this concept. In a study presented by Jaeger et al., complete primary cytoreduction prolonged the survival period of those patients whose cancer was limited to the pelvis⁽¹⁴⁾. At present, given the extension of the scope of the surgical treatment over the entire abdominal cavity resulting largely from a change in the approach to the cancer infiltrates in the superior part of the abdominal cavity, this concept of limited surgery is invalid. Primary surgical treatment is not limited to the excision of the tumor foci within the pelvis, but now also includes the exploration of the upper abdomen, i.e., the liver, pancreas, diaphragm, and spleen. The surgical treatment of primary advanced ovarian cancer should be performed at centers where gynecologists-oncologists or oncologic surgeons are adequately experienced. It has been demonstrated that the type of center and the experience of the gynecologists working there is a significant independent prognostic factor for these patients⁽⁵⁻⁸⁾. The length of the time period of OS of these patients is considerably influenced by the surgery being performed at a center where the gynecologist-oncologist in charge operates on more than 10 such cases annually. Unfortunately, even in the US, this issue has not found a satisfactory solution, as this is the situation for only 52% of the patients operated on⁽⁵⁻⁸⁾. As far as large-scale surgery is concerned, reduction of the 5-year mortality rate by even 25% is possible, but the key to such a result is primary radical surgery⁽¹⁵⁾. At present, it is difficult to provide all patients with access to such highly specialized centers. Bristow has noted that when the primary surgery is performed by an experienced surgeon, total cytoreduction is attained in up to 75% of cases of advanced ovarian cancer. Without such procedures as partial hepatectomy, peripheral pancreatectomy or splenectomy, total cytoreduction is possible in about 50% of the cases at most^(5,7,8). According to Bristow, it would be difficult to look for criteria of non-resectability in the case of advanced ovarian cancer as indications for a possible induction chemotherapy as the most important indices of non-resectability are the experience of the surgeon and the type of hospital where the primary surgery is performed^(7,8). According to this concept, the increase in the number of cases of primary cytoreduction requires extending the scope of the surgery in patients suffering from advanced ovarian cancer so that it encompasses not only the pelvis, but also the superior part of the abdominal cavity. Bristow et al. have demonstrated that even when an inoperable metastasis in the liver is left behind, cytoreduction may prolong the period of time of OS⁽¹⁶⁾. Angioli et al.

jamy brzusznej. Bristow i wsp. wykazali, że cytoredukcja nawet w przypadku pozostawienia nieoperacyjnego przerzutu w wątrobie także wydłuża całkowite przeżycie⁽¹⁶⁾. Angioli i wsp. stwierdzili, że zastosowanie otwartej laparoskopii pozwala odpowiednio zakwalifikować z wysoką czułością (około 96%) chore do leczenia chirurgicznego i uzyskać pełną cytoredukcję podczas pierwszego zabiegu⁽¹⁷⁾. Jednak wg Bristowa lepiej jest tworzyć ośrodki koncentrujące się na radykalnej chirurgii raka jajnika i doskonalić warsztat chirurgiczny niż poszukiwać sposobów do kwalifikacji do indukcyjnej chemioterapii⁽⁵⁾. Taka idea wynika z obserwacji, że umiejętności chirurga to cecha decydująca o resekcyjności. Guzy nieresekcyjne dla jednego chirurga mogą być i często są resekcyjne dla bardziej doświadczonego chirurga, nawet pracującego w tym samym ośrodku^(5,7,8), a zastosowanie indukcyjnej chemioterapii nie poprawia samo w sobie rokowania⁽⁶⁾. Prawdopodobieństwo wykonania pełnej cytoredukcji jest dwukrotnie większe w ośrodku referencyjnym^(7,8). Zdaniem Bristowa umiejętności chirurga w agresywnej chirurgii w górnym piętrze jamy brzusznej to niezależny czynnik predykcyjny przeżycia, podobnie takim czynnikiem jest wykonanie pełnej cytoredukcji podczas pierwotnej operacji^(5-8,13,16). Podsumowując, zamiast tworzyć subiektywne kryteria nieresekcyjności raka jajnika, należy opracować program zwiększenia dostępności do ośrodków doświadczonych w takiej rozległej chirurgii ginekologiczno-onkologicznej⁽⁸⁾. Według przyjętych obecnie standardów wykonanie pełnej cytoredukcji podczas pierwotnej operacji jest celem w leczeniu zaawansowanego raka jajnika^(5,8). Aby uzyskać poprawę dotychczasowego poziomu leczenia raka jajnika, Bristow zaproponował wprowadzenie do codziennej praktyki zasad koncepcji stałego poprawiania doświadczenia chirurgicznego zespołów zajmujących się leczeniem raka jajnika. Koncepcja ta, wzorowana na japońskiej koncepcji „kaizen”, zakłada w teorii sformułowanie standardu (za taki należy uważać w pełni radykalną chirurgię podczas pierwotnego leczenia), w drugim etapie realizacji tej koncepcji należy wdrożyć tę procedurę, a następnie, w etapie trzecim, stopniowo wprowadzać do niej ulepszenia⁽⁸⁾. W ten sposób podniesiony zostanie zakres doświadczenia chirurgicznego w zespołach zajmujących się leczeniem raka jajnika. Według Bristowa wobec niemożności przewidywania nieoperacyjności przypadków zaawansowanego raka jajnika na podstawie wyników badań obrazowych należy skupić się na zmianach organizacyjnych, tak aby zgrupować chorych w ośrodkach, w których doświadczenie zespołu zapewnia radykalną chirurgię. W ten sposób będzie można uzyskać ogólną poprawę wyników leczenia raka jajnika^(7,8). Cytoredukcja jest możliwa nawet w 90% przypadków, jednak warunkiem jest rozpoczęcie leczenia chirurgicznego w ośrodku mającym odpowiednie doświadczenie w tego rodzaju terapii, a prowadzić to leczenie powinien ginekolog onkolog z odpowiednim doświadczeniem w zakresie chirurgii wątroby, trzustki, śledziony i przepony⁽⁸⁾. W badaniu Scholza i wsp., którzy przeanalizowali wyniki

have noted that the use of open laparoscopy enables an appropriate qualification of patients for surgical treatment with high sensitivity (about 96% of them) and for attaining a complete cytoreduction from the first procedure⁽¹⁷⁾. However, Bristow suggests the creation of centers specializing in the radical surgery of ovarian cancer and in improving surgical technique rather than searching for ways to qualify patients for induction chemotherapy⁽⁵⁾. This idea stems from the observation that the skill of the surgeon is what determines resectability. Tumors considered non-resectable by one surgeon may be and often are resectable by another, more experienced surgeon, even one who is affiliated with the same center^(5,7,8) while implementing induction chemotherapy in itself does not improve the prognosis for the case⁽⁶⁾. The probability of achieving complete cytoreduction is two-fold higher when the procedure is performed in a reference center^(7,8). In Bristow's opinion, the surgeon's expertise in aggressive surgery of the upper abdomen is an independent predictive factor for survival; a similar such factor is the achievement of complete cytoreduction during primary surgery^(5-8,13,16). To sum up, rather than creating a subjective criteria for non-resectability of ovarian cancer, a program improving access to centers experienced in such an extensive gynecologic-oncologic surgery should be developed⁽⁸⁾. According to currently adopted standards, attaining complete cytoreduction during the initial surgery is the primary aim in the treatment of advanced ovarian cancer^(5,8). In order to improve on the present level of treatment for ovarian cancer, Bristow suggested that the concept of continuing to improve the surgical expertise of teams managing these patients in everyday clinical practice be implemented. This concept, based on the Japanese notion of “kaizen”, in theory implies the definition of a standard (radical excision upon initial surgery may be considered such a standard) first, then implementing the procedure, and finally, improving it gradually⁽⁸⁾. In this way, the scope of the surgical expertise should be raised. According to Bristow, as the inoperability of a particular case of late-stage ovarian cancer cannot be predicted beforehand based on the data provided by imaging studies, we should focus instead on organizational changes in order to group these patients in excellence centers, where the expertise of the entire team serves to ensure the most radical surgery possible. In this way, a general improvement in treatment outcomes in ovarian cancer will be attained^(7,8). Cytoreduction is possible in up to 90% of cases, but the prerequisite is starting surgical treatment at a center that has adequate expertise in this form of therapy, while the surgery itself should be performed by a gynecologist-oncologist experienced in surgery of the liver, pancreas, spleen, and diaphragm⁽⁸⁾. In the study by Scholz et al., who analyzed the outcomes in 101 patients with advanced ovarian cancer (FIGO stages IIIC and IV), the period of both PFS and OS were significantly longer in cases in which complete cytoreduction was achieved during the first surgery than in those cases in which this was

leczenia 101 chorych z zaawansowanym rakiem jajnika (wg FIGO IIIC i IV), wykazano, że PFS i OC są znacznie statystycznie dłuższe, gdy pełna cytoredukcja zostanie uzyskana podczas pierwotnego leczenia chirurgicznego, w porównaniu z przypadkami, w których została ona osiągnięta dopiero podczas operacji interwałowej⁽¹⁸⁾. Autorzy wykazali, że interwałowa operacja jest związana z większą liczbą powikłań, wydłużeniem zabiegu i koniecznością częstszego przetaczania preparatów krwi i osocza w porównaniu z cytoredukcją przeprowadzoną podczas zabiegu pierwotnego. W grupie tych 101 chorych w 54% przypadków uzyskano całkowitą pierwotną cytoredukcję. Zabieg operacyjny trwał od 160 do 660 minut⁽¹⁸⁾. W grupie chorych przedstawionych w badaniu Aletti i wsp. mediana dla czasu takiego zabiegu wynosiła 257 minut⁽¹⁹⁾. Zabiegi obejmowały nie tylko usunięcie macicy i przydatków wraz z ogniskami raka, ale także usunięcie sieci (należy pamiętać, że resekcja sieci to także usunięcie jej części pomiędzy żołądkiem i poprzecznicą; niestety w wielu przypadkach sieć usuwa się tylko do poprzecznicy, a tego rodzaju modyfikacja wydaje się niewłaściwa w świetle prezentowanych wyników i zakresu leczenia chirurgicznego raka jajnika), przednią resekcję odbytnicy, usunięcie węzłów chłonnych miednicznych i okołoaortalnych, usunięcie nacieków raka wraz z fragmentami jelita cienkiego z następowym zespoleniem, usunięcie zajętej przez naciek raka kąticy lub dalszych fragmentów jelita grubego z odpowiednimi zespoleniami, usunięcie otrzewnej ściennej (częściowo lub całkowicie), usunięcie śledziony, częściową resekcję wątroby (z lub bez usunięcia pęcherzyka żółciowego), usunięcie otrzewnej z przepony (w razie konieczności wraz z usunięciem fragmentu przepony i następową rekonstrukcją przepony i odpowiednim drenażem opłucnej). Jest zrozumiałe, że taki zabieg chirurgiczny jest związany ze wzrostem liczby powikłań w porównaniu z klasycznymi zabiegami, w tym nawet radykalnym usunięciem macicy. Powikłania po takim zabiegu to najczęściej: ARDS, krwotok, powstanie przetok, udar, splenektomia z powodu krwawienia śródoperacyjnego, rozejście zespołań w obrębie jelit⁽¹⁸⁾. Z danych z piśmiennictwa wynika, że tego rodzaju powikłania występowały u 25%, a nawet 43% przypadków. Wysoki odsetek powikłań krwotocznych dotyczy głównie usunięcia śledziony, niemniej najczęściej spotykane powikłania to rozejścia zespołań jelitowych. Śmiertelność po takich zabiegach chirurgicznych waha się od 2 do 3%⁽¹¹⁾. W badaniu Claytona i wsp. w grupie 129 chorych operowanych radykalnie podczas pierwotnego zabiegu w zaawansowanym raku jajnika powikłania wystąpiły w 38 przypadkach⁽¹¹⁾. Jednak taki poziom powikłań został zaakceptowany przez środowisko ginekologów onkologów i obecnie rekomendowana jest chirurgia *en bloc*, tak aby cytoredukcja była całkowita, a w obrębie jamy brzusznej i miednicy nie pozostawało żadne makroskopowe ognisko raka jajnika. Korzystny wpływ takiego rodzaju leczenia chirurgicznego na wydłużenie całkowitego przeżycia i wydłużenie okresu wolnego od wznowy został wykazany w wielu badaniach^(3,4,8,20).

achieved only by interval surgery⁽¹⁸⁾. These authors have demonstrated that interval surgery is associated with a greater number of complications, including longer operating time and an increased likelihood of blood transfusion and plasma preparations when compared with cytoreduction performed during the primary surgery. In this group of 101 patients, complete primary cytoreduction was achieved in 54% of the cases. The surgery lasted from 160 to 660 minutes⁽¹⁸⁾. In the group of patients presented by Aletti et al., the median duration of this type of surgery was 257 minutes⁽¹⁹⁾. The procedures encompassed not only hysterectomy and appendectomy with cancer foci, but also omentectomy (note that this also includes the excision of the omentum between the stomach and transverse colon; unfortunately, in many cases the omentum is excised only up to the transverse colon and, in view of the data presented, this modification appears inappropriate in the setting of the surgical treatment of ovarian cancer), the anterior excision of the rectum, pelvic and para-aortic lymphadenectomy, excision of cancer infiltrates together with segments of the invaded bowel wall with subsequent anastomosis, excision of the invaded caecum or other segments of the large bowel followed by appropriate anastomoses, the partial or total excision of parietal peritoneum, splenectomy, partial hepatectomy (with or without cholecystectomy), and excision of the diaphragmatic part of the parietal peritoneum (along with the adjacent part of the diaphragm and subsequent reconstruction of the diaphragm and pleural drainage, if necessary). Understandably, such an extensive procedure is associated with a higher complication rate compared with other classic procedures, even radical hysterectomy. The commonest complications following such a procedure include adult respiratory distress syndrome (ARDS), hemorrhage, development of fistulas, stroke, emergency splenectomy due to intraoperative hemorrhage, and the dehiscence of anastomoses of the bowels⁽¹⁸⁾. The data from the literature indicates that these types of complications developed in 25% or even up to 43% of the cases. The high rate of hemorrhagic complications is associated mainly with splenectomy, but the most frequent problem is dehiscence of anastomosis. The postoperative mortality rate ranges from 2 to 3%⁽¹¹⁾. In the study by Clayton et al., 38 patients in a group of 129 undergoing radical surgery at primary procedure for advanced ovarian cancer developed complications⁽¹¹⁾. This level of complication has, however, been accepted by the gynecologists-oncologists' community and the current recommendation is an *en bloc* surgery to ensure total cytoreduction without releasing any macroscopically visible cancer focus within the abdominal cavity and pelvis. The favorable effect of this type of surgical treatment on the length of time of both OS and PFS has been well documented in several studies^(3,4,8,20). Two issues remain open to discussion: the first concerns qualification for induction chemotherapy, as even the most experienced center lacks premises ensuring radical excision during the first surgery in all patients; the second concerns

W literaturze przedmiotu nadal otwarte pozostają dwa pytania. Pierwsze dotyczy kwalifikacji do indukcyjnej chemioterapii, gdyż nawet w najbardziej doświadczonym ośrodku brak jest obiektywnych przesłanek do zapewnienia radykalnej chirurgii podczas pierwszego zabiegu u wszystkich chorych. Drugie pytanie dotyczy roli systemowej limfadenektomii w leczeniu pierwotnego raka jajnika. Jest zrozumiałe, że usuwanie powiększonych węzłów chłonnych to element pierwotnej cytoredukcji (choć w wielu badaniach wykazano, że są one miejscem przerzutu nawet w 80% przypadków)^(21,22). Natomiast w zaawansowanym raku jajnika klinicznie niepowiększone węzły chłonne mogą być siedliskiem przerzutu nawet w 30-40% przypadków. Dlatego te dwa zagadnienie wymagają szczegółowego omówienia^(4,21,22).

SYSTEMOWE USUNIĘCIE WĘZŁÓW CHŁONNYCH

Systemowe usunięcie węzłów chłonnych w leczeniu raka jajnika jest wykonywane zarówno w celu określenia pełnego stanu zaawansowania (*staging*), jak i jako działanie terapeutyczne^(23,24). Zastosowanie takich badań diagnostycznych, jak CT, NMR czy PET, nie pozwala adekwatnie do potrzeb klinicznych ocenić możliwości występowania przerzutów w węzłach chłonnych^(5-8,13). Podobnie badanie węzła wartowniczego nie uzyskało rekomendacji w terapii raka jajnika⁽²³⁾. Nawet w 30-40% przypadków chorych na raka jajnika w usuniętych niepowiększonych węzłach chłonnych można znaleźć przerzuty nowotworowe^(3,4,21,25). Systemowe usunięcia węzłów chłonnych zgodnie z najnowszymi rekomendacjami ESGO to usunięcie od 25 do 35 węzłów chłonnych miednicznych i od 12 do 25 okołoaortalnych/okołopróżniowych⁽²³⁾. Harter i wsp. opublikowali rezultaty badań nad systemowym usunięciem węzłów chłonnych, w których mediana usuniętych węzłów miednicznych wynosiła 35 (zakres od 8 do 92), a dla węzłów okołoaortalnych – 31 (od 4 do 82)^(21,25). Aletti i wsp. przedstawili wyniki analizy usunięcia systemowego węzłów chłonnych, w których mediana dla węzłów miednicznych wynosiła 25 węzłów, a dla okołoaortalnych – 13⁽¹⁹⁾. W raku jajnika możliwe jest określenie ryzyka występowania przerzutów do węzłów chłonnych na podstawie cech związanych z biologią nowotworu, wskazujących na duży potencjał danego guza do tworzenia przerzutów. Do tych cech zaliczamy: typ histologiczny, stopień złośliwości guza, rodzaj i charakter nacieków na otrzewnej, zakres wodobrzucha oraz poziom CA-125⁽²³⁾. Jednak dotychczas nie opracowano jednorodnego standardu określającego ryzyko wystąpienia przerzutów – standardu, który pozwoliłby trafnie kwalifikować chore do systemowego usunięcia węzłów chłonnych lub tylko ich selektywnego usunięcia. Tak jak wytłumaczenie potencjalnego związku pomiędzy powstawaniem przerzutów a daną cechą determinującą potencjał nowotworu do tworzenia przerzutów wykracza poza ramy tego przeglądowego manuskryptu, tak dla wyjaśnienia roli

the role of systemic lymphadenectomy in the treatment of primary ovarian cancer. It is understandable that excision of enlarged lymph nodes is a component of primary cytoreduction (even if several studies have demonstrated that they harbor cancer metastases in up to 80% of the cases)^(21,22). On the other hand, in advanced ovarian cancer, normal-appearing lymph nodes may contain cancer cells in 30-40% of the cases. Both these issues therefore require our attention^(4,21,22).

SYSTEMIC LYMPHADENECTOMY

Systemic lymphadenectomy in the treatment of ovarian cancer is performed both to determine the true extent of the disease (staging) and as a therapeutic action^(23,24). Diagnostic studies such as CT, MRI, and PET do not enable a reliable assessment of the presence of metastases within the lymph nodes, which would meet clinical requirements^(5-8,13). By the same token, a sampling of the “sentinel node” is not generally recommended in the treatment of ovarian cancer⁽²³⁾. Tumor metastases may be found in excised and apparently normal lymph nodes in up to 30-40% of patients with ovarian cancer^(3,4,21,25). According to the newest FIGO recommendations, systemic lymphadenectomy consists in the excision of 25-35 pelvic and 12-25 para-aortic/periantral lymph nodes⁽²³⁾. Harter et al. have published their results of systemic lymphadenectomy where the median number of excised nodes was 35 for pelvic nodes (range 8-92) and 31 for para-aortic (range 4-82)^(21,25). Aletti et al. have presented the results of analysis of systemic lymphadenectomy where the median number of excised pelvic nodes was 25 and that of para-aortic nodes 13⁽¹⁹⁾. In ovarian cancer it is possible to estimate the risk of lymph node metastases based on features associated with tumor biology indicating a high potential for dissemination. These features include: the histological type and grade, the type and extent of peritoneal infiltrates, the severity of ascites, and the CA-125 level⁽²³⁾. However, to date no uniform standard defining the risk of metastases has been developed. Such a standard would enable a reliable qualification of patients for systemic or selective lymphadenectomy. Explanation of the potential association of the development of metastases and a particular feature defining tumor predisposition to disseminate exceeds the scope of this review paper, while knowledge of the location of metastases appears crucial for the elucidation of the role of systemic lymphadenectomy in the surgical treatment of ovarian cancer. In the opinion of several authors investigating this issue, there are no premises for the selection of a group of lymph nodes with the greatest probability of finding tumor metastases⁽²³⁾. Benedetti Panici et al. have demonstrated the presence of metastases limited to pelvic nodes in only 5% of cases of early ovarian cancer, while metastases limited to para-aortic nodes were seen in only 9% of cases. Both groups of nodes were invaded in 6% of cases⁽²⁵⁾. In the study by Ayhan et al., including 203 cases of ovarian cancer in FIGO

systemowego usunięcia węzłów chłonnych w terapii chirurgicznej raka jajnika istotne wydaje się poznanie lokalizacji przerzutów. Według wielu autorów badających ten problem nie ma podstaw, aby wyselekcjonować grupę węzłów chłonnych, w której prawdopodobieństwo znalezienia przerzutów byłoby większe⁽²³⁾. Benedetti Panici i wsp. obecność przerzutów tylko w węzłach miedniczych wykazali w 5% przypadków wczesnego raka jajnika. Przerzuty tylko do węzłów okołoaortalnych zaobserwowano w 9%. W 6% przypadków przerzuty występowały jednocześnie w obu grupach węzłów⁽²³⁾. W badaniu Ayhana i wsp. (analiza dotyczyła 203 przypadków) w stadium zaawansowania raka jajnika FIGO III i IV przerzuty do węzłów chłonnych były obecne w 88,2% przypadków, w tym w 64% – przerzuty do okołoaortalnych węzłów chłonnych, a w 35% – przerzuty do węzłów miedniczych. Z kolei w raku jajnika w stadium zaawansowania FIGO I i II przerzuty do węzłów chłonnych obserwowano w 11,8% przypadków, z czego połowa to przerzuty tylko do węzłów okołoaortalnych, a połowa – tylko do węzłów miedniczych⁽²⁶⁾. W badaniu Hartera i wsp., w którym analizowano 120 przypadków raka jajnika w III i IV stadium zaawansowania wg FIGO, przerzuty do węzłów okołoaortalnych występowały w 48% przypadków, a do węzłów miedniczych – w 41% przypadków. Najczęściej przerzuty znajdowały się w regionie okołoaortalnym górnym i pomiędzy dużymi naczyniami. Trzydzieści dwa procent chorych miało przerzuty, chociaż węzły nie były powiększone^(21,22,25). W badaniu Aletiego i wsp. przerzuty w węzłach stwierdzono w 68% przypadków (analizowana grupa 119 przypadków w stadium IIIC i IV wg FIGO) – w 16% były to izolowane przerzuty do węzłów miedniczych, a w 5,5% – przerzuty tylko do węzłów okołoaortalnych⁽¹⁹⁾. W badaniu Scholza i wsp., opisanym szczegółowo powyżej, przerzuty tylko do węzłów okołoaortalnych zaobserwowano w 17% przypadków, a tylko do węzłów miedniczych – w 10%. Łącznie przerzuty do węzłów obserwowano w 37% przypadków⁽¹⁸⁾. W badaniu Morice'a i wsp., w którym przebadano grupę 100 chorych na raka jajnika leczonych chirurgicznie, we wczesnym przypadku raka 23% miało przerzuty do węzłów chłonnych. W tej grupie 13% przypadków to przerzuty tylko do węzłów okołoaortalnych, a 3% – tylko do węzłów miedniczych^(21,22,25,27). W badaniu Hartera i wsp. tylko pacjentki IA G1 nie miały przerzutów do węzłów, ale po wykluczeniu tej grupy w pozostałych wczesnych przypadkach raka jajnika (ograniczonych do miednicy) przerzuty były obecne aż w 17% przypadków, z czego połowa to przerzuty tylko do węzłów okołoaortalnych^(21,22,25). W badaniu Ayhana i wsp. w I stadium zaawansowania wg FIGO i w stopniu złośliwości G1 i G2 nie znaleziono przerzutów do węzłów chłonnych⁽²⁶⁾. Podobnie w badaniu Morice'a i wsp. w przypadkach wczesnego raka (FIGO IA) i dodatkowo G1 nie obserwowano przerzutów do węzłów chłonnych⁽²⁷⁾. Jednak informacja o stopniu złośliwości histologicznej (cecha G) nie jest dostępna podczas zabiegu pierwotnego. Trudno więc taką obserwację wykorzystać do decyzji o zakresie

stages III and IV, lymph node metastases were present in 88.2% of cases, including metastases to para-aortic lymph nodes in 64% and to pelvic nodes in 35% of cases. On the other hand, in cases of ovarian cancer at FIGO stage I and II, metastases to lymph nodes were present in 11.8% of the cases, half of which were to para-aortic nodes and half to pelvic nodes⁽²⁶⁾. In the study by Harter et al., analyzing 120 cases of ovarian cancer at FIGO stage III and IV, metastases to para-aortic lymph nodes were present in 48% of cases and to pelvic lymph nodes in 41%. Most often, the metastases were located in the superior para-aortic area and between large vessels. Moreover, 32% of patients had metastases despite not having enlarged lymph nodes^(21,22,25). In the study by Aletti et al., metastases to the lymph nodes were seen in 68% of cases (the analyzed group included 119 patients at FIGO stage IIIC and IV) while isolated metastases to pelvic nodes were seen in 16% of cases and to para-aortic nodes in 5.5%⁽¹⁹⁾. In the study by Scholz et al., already discussed in detail, metastases to para-aortic nodes only were seen in 17% of the cases, and in only 10% to the pelvic nodes. Overall, lymph node metastases were present in 37% of the cases⁽¹⁸⁾. In the study by Morice et al., including 100 patients with early-stage ovarian cancer undergoing surgical treatment, 23% of the patients had metastases to the lymph nodes. Among these, metastases to para-aortic nodes were present only in 13% and to pelvic nodes only in 3%^(21,22,25,27). In the study by Harter et al., only patients at FIGO stages IA G1 had no lymph node metastases, but upon exclusion of this group, other early cases of ovarian cancer (limited to the pelvis) metastases were present in up to 17% of cases, of which one-half concerned para-aortic lymph nodes^(21,22,25). In the study by Ayhan et al., at FIGO stage I G1 and G2, no lymph node metastases were found⁽²⁶⁾. Similarly, in the study by Morice et al. which included cases of early-stage cancer (FIGO stage IA G1), no metastases to the lymph nodes were documented⁽²⁷⁾. However, the information regarding histological malignancy grade (G feature) is not available during primary surgery, and therefore it would be impractical to use this information when deciding upon the scope of the excision of lymph nodes in the surgical treatment of ovarian cancer. Harter et al. have suggested that in the early clinical stages of the cancer, a second-look surgery may be considered after the determination of the histological malignancy grade ("Harter restaging")^(21,22,25). The above-presented results indicate unambiguously that para-aortic (including periantral) lymph nodes should be removed during this kind of procedure. Lack of indications for the isolated excision of pelvic lymph nodes, even in the early clinical stages of the cancer, is clearly visible^(21,22,25). The scope of systemic lymphadenectomy in ovarian cancer encompasses 4 groups of pelvic lymph nodes on either side (obturator, common iliac, internal iliac, and external iliac) and eight groups of para-aortic nodes (para-aortic superior, medial and inferior, periantral superior, medial and interior, and a group of nodes between large vessels). Such a procedure

usunięcia węzłów chłonnych w leczeniu chirurgicznym raka jajnika. Harter i wsp. zasugerowali, że we wczesnych postaciach raka można rozważać ponowną operację po określeniu stopnia złośliwości histologicznej – „restaging wg Hartera”^(21,22,25). Wyniki prezentowane powyżej wskazują jednoznacznie, że w przypadku takich operacji należy usuwać węzły okołoaortalne (w tym okołopróżniowe). Wyraźnie widoczny jest brak wskazań do izolowanego usuwania węzłów chłonnych miednicznych nawet we wczesnych stadiach rozwoju raka jajnika^(21,22,25). Zakres usunięcia systemowego węzłów chłonnych w raku jajnika obejmuje 4 grupy węzłów miednicznych po obu stronach (zasłonowe, biodrowe wspólne, biodrowe wewnętrzne, biodrowe zewnętrzne) oraz 8 grup węzłów okołoaortalnych (okołoaortalne górne, środkowe, dolne, okołopróżniowe górne, środkowe i dolne i grupę węzłów między dużymi naczyniami). Operacja taka rozpoczyna się od węzła Cloqueta, a kończy 1 do 2 cm powyżej odejścia tętnic nerkowych⁽²³⁾. Jest zrozumiałe, że tak rozległa operacja musi wiązać się z dużą liczbą powikłań, dlatego podjęto starania, by opracować kryteria kwalifikacji do takiego zabiegu. Jednak starania nie przyniosły zamierzonego efektu. Decyzja o usunięciu węzłów chłonnych selektywnym lub systemowym należy do operującego chirurga. Ponieważ przerzuty mogą występować w rakach wykraczających poza miednicę nawet w 80% przypadków^(3,4), w miarę możliwości należy podjąć decyzję o systemowym usunięciu węzłów chłonnych. Otwarte pozostaje pytanie o znaczenie usunięcia węzłów chłonnych dla przeżycia całkowitego oraz o sensowność tego zabiegu przy braku możliwości pełnej cytoredukcji. We wczesnej postaci raka usunięcie węzłów chłonnych to ważny, zaakceptowany przez środowisko ginekologów onkologów element działania doprowadzającego do jednoznacznego określenia stanu zaawansowania⁽²⁰⁾. Wykazano, że systemowe usunięcie węzłów chłonnych w tej grupie jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym wydłużającym przeżycie⁽²⁸⁾. Jednak, jak wykazano w licznych analizach, tylko 1/3 chorych w tym stadium zaawansowania poddaje się takiej procedurze. Przyczyn jest wiele, poczynając od braku chirurgicznego doświadczenia, a kończąc na komplikacjach. Wykonanie systemowej limfadenektomii w tych przypadkach pozwala na określenie rzeczywistego stanu zaawansowania, a także na uniknięcie niepotrzebnej chemioterapii⁽²³⁾. Włoskie badanie randomizowane wykazało w połowie pierwszej dekady XXI wieku, że systemowe usunięcie węzłów chłonnych we wczesnym raku wydłuża 5-letnie przeżycie, ale wynik ten nie był znamieny statystycznie. Natomiast znamieny statystycznie był w tym badaniu związek pomiędzy wykonaniem systemowego usunięcia węzłów chłonnych a spadkiem liczby wznów węzłowych⁽²³⁾. Benedetti Panici stwierdził, że systemowa limfadenektomia wydłuża PFS, zmniejsza liczbę nawrotów, ale nie wpływa znamiennie na OS⁽²³⁾. We wcześniejszych badaniach dotyczących systemowego usunięcia węzłów chłonnych w raku jajnika stwierdzono wydłużenie całkowitego przeżycia u chorych, u których wykonano systemowe

begins by the Cloquet node and ends 1-2 cm above the departure of renal arteries⁽²³⁾.

Such an extensive surgery must understandably be associated with a considerable number of complications; attempts were therefore made to develop criteria qualifying for this sort of procedure. These efforts, however, did not result in desired effects. The decision about performing selective or systemic lymphadenectomy is made by the operating surgeon. Types of cancer that spread beyond the pelvis develop metastases in up to 80% of cases^(3,4), and thus systemic lymphadenectomy should be undertaken, if possible. The impact of the lymphadenectomy on the length of the period of overall survival remains a matter of debate, as does the issue of the sense of such an undertaking when total cytoreduction is obviously impossible. In the early stages of cancer, the excision of lymph nodes is an important component of therapy, generally accepted by the gynecological-oncologic community and allowing an unequivocal clinical staging⁽²⁰⁾. Systemic lymphadenectomy in this group of patients proved to be an independent predictive factor prolonging the time period of survival⁽²⁸⁾. Nevertheless, as has been shown by several analyses, only 1/3 of patients at that stage of the disease lend themselves to such a procedure. The reasons are numerous, beginning with lack of surgical expertise and ending with complications. In such cases, the performance of systemic lymphadenectomy enables the determination of the true stage of the disease and precludes useless chemotherapy⁽²³⁾. An Italian randomized trial published around seven years ago revealed that systemic lymphadenectomy in the early stages of cancer may prolong the 5-year period of survival, but this result was not statistically significant. However, the correlation between systemic lymphadenectomy and the reduced number of nodal recurrences was statistically significant⁽²³⁾. Benedetti Panici stated that systemic lymphadenectomy both prolongs the time period of PFS and reduces the number of recurrences, though it does not significantly alter the length of time of OS⁽²³⁾. Early studies concerning systemic lymphadenectomy in ovarian cancer documented the prolongation of the time period of OS in patients undergoing systemic lymphadenectomy combined with total cytoreduction⁽²⁹⁾. This accords with the study by Abe et al. showing a beneficial effect of systemic lymphadenectomy in patients whose cancer is limited to the pelvis⁽³⁰⁾. Recently du Bois has reported that the excision of lymph nodes may have a therapeutic effect⁽³⁾. According to this author, systemic lymphadenectomy has an influence on the prolongation of the period of both PFS and OS. The procedure is particularly beneficial when it is combined with primary total cytoreduction⁽³⁾. In the study by Aletti et al., the time period of OS was prolonged in patients undergoing systemic lymphadenectomy combined with primary cytoreduction (residual cancer foci measuring less than 1 cm)⁽¹⁹⁾. Isonishi estimated treatment outcomes in a group of 98 patients with ovarian cancer at FIGO stages IIIC and IV. The scope of lymphadenectomy was observed to have a positive effect

usunięcie węzłów chłonnych razem z całkowitą cytoredukcją⁽²⁹⁾. Podobnie w badaniu Abe i wsp. wykazano korzyść z systemowego usunięcia węzłów chłonnych u chorych z rakiem ograniczonym do miednicy⁽³⁰⁾. Ostatnio du Bois stwierdził, że usunięcie węzłów chłonnych może mieć znaczenie terapeutyczne⁽³⁾. Według du Bois systemowe usunięcie węzłów chłonnych ma wpływ na wydłużenie PFS i OS. Zabieg ten przynosi korzyść szczególnie wtedy, gdy jest związany z pierwotną całkowitą cytoredukcją⁽³⁾. W badaniu Aletiego i wsp. zaobserwowano wydłużenie całkowitego przeżycia w przypadku wykonania systemowego usunięcia węzłów chłonnych u chorych, u których przeprowadzono pierwotną optymalną cytoredukcję (pozostawiono ogniska mniejsze niż 1 cm)⁽¹⁹⁾. Isonishi ocenił wyniki leczenia w grupie 98 chorych na raka jajnika w stadium zaawansowania IIIC i IV wg FIGO, stwierdzając korzystny wpływ zakresu usunięcia węzłów chłonnych na całkowitą długość przeżycia szczególnie w grupie chorych, u których wystąpiła chemiooporność⁽³¹⁾. Związek ten jest zrozumiały, gdy przyjmujemy zasady „konceptji sanktuarium”. Według niej ognisko przerzutu w węzle chłonnym jest niewrażliwe na chemioterapię w związku z ograniczonym przepływem krwi przez węzeł^(5-8,11,13). Dlatego pozostawiając przerzuty w nieusuniętych węzłach chłonnych, można według tej koncepcji przyczynić się do rozwoju chemiooporności. Jest więc jasne, że systemowe usunięcie węzłów chłonnych powinno stanowić element całkowitej cytoredukcji.

CHEMIOTERAPIA INDUKCYJNA I CHIRURGIA INTERWAŁOWA

Szerokie wprowadzenie indukcyjnej chemioterapii nie jest alternatywą dla pierwotnej całkowitej cytoredukcji. Bristow zasugerował nawet, że nie można na podstawie badań obrazowych przewidzieć resekcyjności zmiany⁽⁵⁾. Jak już wielokrotnie wspomniano, resekcyjność ta zależy głównie od doświadczenia ośrodka, w którym leczona jest chora, i od doświadczenia ginekologa onkologa^(5-8,13,16). Jakkolwiek Pomel i wsp. zaproponowali, by taką ocenę potencjalnej resekcyjności podejmować na podstawie laparoskopii lub laparotomii (zwiadowczej), wydaje się, że czynnik ludzki jest tak istotny, jak przedstawiają to w swoich badaniach Bristow i wsp.^(5-8,13,16,32-34) Bristow i wsp. przeprowadzili metaanalizę w grupie 1336 chorych poddanych chemioterapii indukcyjnej⁽⁶⁾. Pierwszy wniosek z tej metaanalizy to brak jednolitego protokołu kwalifikacji do chemioterapii indukcyjnej. W wielu przypadkach decyzja o zastosowaniu chemioterapii indukcyjnej była niejednoznaczna, co może sugerować, że wynikała z obawy przed podjęciem radykalnego leczenia chirurgicznego. Początkowo wprowadzono chemioterapię indukcyjną jako alternatywę dla chorych, u których całkowita cytoredukcja nie była możliwa podczas pierwotnego zabiegu chirurgicznego. Niestety, w miarę jej rozpowszechniania w wielu przypadkach jest ona stosowana jako pierwszy etap leczenia, bez podejmowania wysiłku wykonania pełnej cytoredukcji podczas

on the prolongation of the OS period, particularly in those patients who developed chemoresistance⁽³¹⁾. Such a correlation is understandable in view of the “sanctuary concept” whereby metastatic focus within a lymph node is resistant to chemotherapy due to the limited blood perfusion of the node^(5-8,11,13). Leaving metastases in spared lymph nodes may therefore contribute to the development of chemoresistance. It is thus clear that systemic lymphadenectomy should be made a component of total cytoreduction.

INDUCTION CHEMOTHERAPY AND INTERVAL SURGERY

Widespread use of induction chemotherapy as an alternative for primary total cytoreduction may result in the period of survival being shortened. Bristow suggested too that even with imaging studies it can be impossible to predict resectability of the lesion⁽⁵⁾. As mentioned many times earlier, resectability depends mainly on the expertise of the treatment center and the skill of the gynecologist-oncologist^(5-8,13,16). Even when Pomel et al. suggested that such an estimate of potential resectability should be made based on laparoscopy or explorative laparotomy, it appears that the human factor is of paramount importance, as presented by Bristow et al. in their studies^(5-8,13,16,32-34). These authors have performed a meta-analysis on a group of 1336 patients undergoing induction chemotherapy⁽⁶⁾. The first conclusion from this meta-analysis pertains to the lack of a uniform protocol for qualifying a patient for induction chemotherapy. In many cases, the decision about the use of induction chemotherapy was ambiguous, suggesting that it stemmed from a fear of undertaking a radical surgical treatment. Initially, induction chemotherapy was introduced as an alternative for those cases in which total cytoreduction during the initial surgery was impossible. Unfortunately, as it became increasingly popular, it was used in many cases as a first-line treatment option without any effort to perform total cytoreduction during the first surgery. One of the papers included in the meta-analysis presents results indicating that only 24% of patients underwent interval surgery resulting in total cytoreduction after induction chemotherapy⁽⁶⁾. In such a case, the surgical effort was not sufficient. In most studies included in this meta-analysis, the decision about non-resectability and qualification for induction chemotherapy has been made based on the data from imaging studies. Objectively stated this is not a line of conduct to be recommended. In summary, Bristow et al. have concluded that induction chemotherapy does not affect the length of the time period of OS⁽⁶⁾. While the beneficial effect of primary surgical treatment on the length of time of PFS has been well documented, chemotherapy should not be an alternative for radical surgical treatment. Its use should be limited only to cases where attaining total cytoreduction during primary surgery appears impossible⁽⁵⁻⁷⁾. Such a decision, however, should be preceded by an attempt at surgical treatment by

pierwotnego zabiegu. W jednej z prac włączonych do metaanalizy przedstawiono wyniki, z których wynika, że tylko 24% chorych po indukcyjnej chemioterapii zostało poddanych interwałowej chirurgii doprowadzającej do całkowitej cytoredukcji⁽⁶⁾. W takim przypadku wysiłek chirurgiczny był niewystarczający. W większości włączonych do metaanalizy prac decyzja o nieresekcyjności i kwalifikacja do indukcyjnej chemioterapii była podejmowana na podstawie wyników badań obrazowych. Obiektywnie należy stwierdzić, że nie jest to metoda godna polecenia. W podsumowaniu Bristow i wsp. stwierdzili, że chemioterapia indukcyjna nie ma wpływu na długość całkowitego przeżycia⁽⁶⁾. W dobie udowodnionego w wielu badaniach korzystnego wpływu pierwotnego leczenia chirurgicznego na całkowite przeżycie chemioterapia nie powinna być alternatywą dla radykalnego leczenia chirurgicznego. Jej zastosowanie powinno być ograniczone tylko do przypadków, w których nie można uzyskać całkowitej cytoredukcji podczas pierwotnego leczenia chirurgicznego⁽⁵⁻⁷⁾. Jednak taka decyzja powinna być poprzedzona próbą leczenia chirurgicznego przez doświadczony zespół ginekologów onkologów w ośrodku referencyjnym. Chemioterapia indukcyjna nie wpływa korzystnie na całkowite przeżycie⁽⁶⁾. W badaniu Shibata i wsp. wykazano, że zastosowanie indukcyjnej chemioterapii wiązało się ze skróceniem całkowitej przeżywalności w porównaniu z przypadkami leczenia adiuwantowego (choć różnica nie była znamienne statystycznie)⁽³⁵⁾. W badaniu Pfisterera i wsp. wykazano, że chirurgia interwałowa jest związana z mniejszą liczbą powikłań w porównaniu z pierwotną całkowitą cytoredukcją. Jednak wyniki leczenia tych chorych są gorsze niż w przypadku pierwotnej radykalnej chirurgii⁽³⁶⁾. Z kolei w badaniu Scholza i wsp. chirurgia interwałowa korelowała z większą liczbą powikłań i dłuższym czasem trwania zabiegu chirurgicznego⁽¹⁸⁾. Jeżeli chorym na raka jajnika zapewni się leczenie w ośrodkach referencyjnych, to odsetek chemioterapii indukcyjnej nie powinien przekraczać kilkunastu procent^(6,37).

PODSUMOWANIE

Leczenie raka jajnika to w pierwszej kolejności leczenie chirurgiczne. Zakres tego leczenia wykroczył poza miednicę – obecnie to chirurgia, dla której Scholz zaproponował termin *multivisceral resection* (*wielonarządowa pierwotna cytoredukcja*). Celem tego leczenia jest usunięcie wszystkich ognisk raka jajnika. Wydaje się, iż nieresekcyjność zależy głównie od doświadczenia chirurga i stopnia zajęcia naczyń kręzkowych górnych i wnęki wątroby^(5-8,13,16,18). Badania obrazowe nie znajdują zastosowania w określeniu resekcyjności zmian. Podobnie na podstawie ich wyników nie powinno się kwalifikować chorych do usunięcia węzłów chłonnych. Systemowe usunięcie węzłów chłonnych miednicznych i okołoaortalnych to stały element leczenia chirurgicznego raka jajnika: 1) we wczesnych przypadkach raka jajnika – jako element określania stadium zaawansowania (*staging*); 2) w przypadku klinicznie dodatnich węzłów

an experienced team of gynecologists-oncologists at a reference center. Induction chemotherapy has no favorable effect on the length of time of OS⁽⁶⁾. The study by Shibata et al. has demonstrated that the use of induction chemotherapy was associated with a shortening of the length of time of OS for those patients when compared with patients undergoing adjuvant treatment, though the difference was not statistically significant⁽³⁵⁾. In the study by Pfisterer et al., interval surgery is associated with a smaller number of complications for the patient when compared with primary total cytoreduction. The treatment outcomes in these patients, however, are worse than those obtained after primary radical surgery⁽³⁶⁾. On the other hand, in the study by Scholz et al., interval surgery correlated with a greater number of complications and a longer surgical time⁽¹⁸⁾. If patients with ovarian cancer are treated in reference centers, the rate of induction surgery will not exceed a dozen percent or so^(6,37).

SUMMATION

The mainstay of treatment for ovarian cancer is surgical excision. The scope of this treatment far exceeds the natural boundaries of the pelvis. At present, this is a procedure best described with the term coined by Scholz: “multivisceral resection”. The aim of surgery is to eliminate all visible cancer foci. It would appear that non-resectability depends mainly on the expertise of the surgeon and the extent of the invasion of the bowels, superior mesenteric vessels, and bile ducts^(5-8,13,16,18). Imaging studies are not helpful in determining the resectability of lesions. Similarly, patients should not be qualified for lymph node excision based on their results alone. Systemic pelvic and para-aortic lymphadenectomy is an integral component of the surgical treatment for ovarian cancer: 1) as diagnostic adjunct enabling a reliable staging in early-stage cases; 2) as a component of cytoreduction in cases of clinically positive nodes; 3) as a prognosis-improving factor in patients after complete cytoreduction^(3,4,20). Primary radical treatment of ovarian cancer combined with systemic lymphadenectomy is a factor influencing the prolongation of the time period of both overall and recurrence-free survival.

– jako element cytoredukcji; 3) u chorych, u których wykonano całkowitą cytoredukcję – jako czynnik poprawiający rokowanie^(3,4,20). Pierwotne radykalne leczenie raka jajnika wraz z systemowym usunięciem węzłów chłonnych to czynnik wpływający na wydłużenie całkowitego przeżycia i przedłużenie okresu wolnego od wznowy.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

- Bristow R.E., Palis B.E., Chi D.S., Cliby W.A.: The National Cancer Database report on advanced-stage epithelial ovarian cancer: impact of hospital surgical case volume on overall survival and surgical treatment paradigm. *Gynecol. Oncol.* 2010; 118: 262-267.
- Griffiths C.T.: Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 1975; 42: 101-104.
- du Bois A., Reuss A., Harter P. i wsp.: Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1733-1739.
- du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E. i wsp.: Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115: 1234-1244.
- Bristow R.E.: Predicting "unresectable" ovarian cancer: taking aim at a moving target. *Gynecol. Oncol.* 2006; 100: 449-450.
- Bristow R.E., Eisenhauer E.L., Santillan A., Chi D.S.: Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol. Oncol.* 2007; 104: 480-490.
- Bristow R.E.: Advanced cytoreductive surgery in gynecologic oncology. *Gynecol. Oncol.* 2009; 114 (2 supl.): S1-S2.
- Bristow R.E.: Predicting surgical outcome for advanced ovarian cancer, surgical standards of care, and the concept of kaizen. *Gynecol. Oncol.* 2009; 112: 1-3.
- Sugiyama T., Kamura T., Kigawa J. i wsp.: Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. *Cancer* 2000; 88: 2584-2589.
- Oksefjell H., Sandstad B., Tropé C.: Ovarian cancer stage IIIC. Consequences of treatment level on overall and progression-free survival. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2006; 27: 209-214.
- Clayton R.D., Obermair A., Hammond I.G. i wsp.: The Western Australian experience of the use of en bloc resection of ovarian cancer with concomitant rectosigmoid colectomy. *Gynecol. Oncol.* 2002; 84: 53-57.
- Kehoe S.: Primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1996; 3: 199-202.
- Bristow R.E., Puri I., Chi D.S.: Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* 2009; 112: 265-274.
- Jaeger W., Ackermann S., Kessler H. i wsp.: The effect of bowel resection on survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2001; 83: 286-291.
- Goff B.A., Matthews B.J., Larson E.H. i wsp.: Predictors of comprehensive surgical treatment in patients with ovarian cancer. *Cancer* 2007; 109: 2031-2042.
- Bristow R.E., Peiretti M., Zanagnolo V. i wsp.: Transverse colectomy in ovarian cancer surgical cytoreduction: operative technique and clinical outcome. *Gynecol. Oncol.* 2008; 109: 364-369.
- Angioli R., Palaia I., Zullo M.A. i wsp.: Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2006; 100: 455-461.
- Scholz H.S., Tasdemir H., Hunlich T. i wsp.: Multivisceral cytoreductive surgery in FIGO stages IIIC and IV epithelial ovarian cancer: results and 5-year follow-up. *Gynecol. Oncol.* 2007; 106: 591-595.
- Aletti G.D., Dowdy S., Podratz K.C., Cliby W.A.: Role of lymphadenectomy in the management of grossly apparent advanced stage epithelial ovarian cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 195: 1862-1868.
- du Bois A., Quinn M., Thigpen T. i wsp.: Gynecologic Cancer Intergroup; AGO-OVAR; ANZGOG; EORTC; GEICO; GINECO; GOG; JGOG; MRC/NCRI; NCIC-CTG; NCI-US; NSGO; RTOG; SGCTG; IGCS; Organizational team of the two prior International OCCC: 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). *Ann. Oncol.* 2005; 16 supl. 8: viii7-viii12.
- Harter P., Hilpert F., Mahner S. i wsp.: Prognostic factors for complete debulking in first- and second-line ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2009; 19 supl. 2: S14-S17.
- Harter P., Sehouli J., Reuss A. i wsp.: Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2011; 21: 289-295.
- Benedetti Panici P., di Donato V., Plotti F. i wsp.: Role of lymphadenectomy in gynaecologic cancers. W: Ayhan A., Gultekin M., Dursun P. (red.): *Textbook of Gynaecological Oncology*. Güneş Publishing, Ankara 2010: 252-256.
- Kim H.S., Ju W., Jee B.C. i wsp.: Systematic lymphadenectomy for survival in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2010; 20: 520-528.
- Harter P., Gnauert K., Hils R. i wsp.: Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2007; 17: 1238-1244.
- Ayhan A., Gultekin M., Taskiran C. i wsp.: Lymphatic metastasis in epithelial ovarian carcinoma with respect to clinicopathological variables. *Gynecol. Oncol.* 2005; 97: 400-404.
- Morice P., Joulie F., Camette S. i wsp.: Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and para-aortic lymphadenectomies and surgical implications. *J. Am. Coll. Surg.* 2003; 197: 198-205.
- Trimbos J.B., Parmar M., Vergote I. i wsp.: International Collaborative Ovarian Neoplasm 1; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Collaborators-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm: International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 95: 105-112.
- Crawford S.C., Vasey P.A., Paul J. i wsp.: Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8802-8811.
- Abe A., Furumoto H., Irahara M. i wsp.: The impact of systematic para-aortic and pelvic lymphadenectomy on survival in patients with optimally debulked ovarian cancer. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2010; 36: 1023-1030.
- Isonishi S., Niimi S., Sasaki H. i wsp.: Drug sensitivity-related benefit of systematic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in optimally debulked stages IIIC and IV ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2004; 93: 647-652.
- Barton D.P., Pomel C.: Quality control in the surgical management of ovarian cancer patients. *Eur. J. Cancer* 2009; 45: 502-504.

33. Zang R.Y., Jiang R.: Secondary cytoreductive surgery as standard of care for patients with recurrent epithelial ovarian cancer: con. W: Ayhan A., Gultekin M., Dursun P. (red.): Textbook of Gynaecological Oncology. Güneş Publishing, Ankara 2010: 503-505.
34. Pomel C., Jeyarajah A., Oram D. i wsp.: Cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Cancer Imaging* 2007; 7: 210-215.
35. Shibata K., Kikkawa F., Mika M. i wsp.: Neoadjuvant chemotherapy for FIGO stage III or IV ovarian cancer: Survival benefit and prognostic factors. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2003; 13: 587-592.
36. Pfisterer J., Harter P., du Bois A.: Debulking surgery in advanced ovarian cancer: pro primary surgery. W: Ayhan A., Gultekin M., Dursun P. (red.): Textbook of Gynaecological Oncology. Güneş Publishing, Ankara 2010: 484-485.
37. Eitan R., Chi D.S.: Secondary cytoreduction in the treatment of recurrent ovarian cancer: pro. W: Ayhan A., Gultekin M., Dursun P. (red.): Textbook of Gynaecological Oncology. Güneş Publishing, Ankara 2010: 500-502.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Current Gynecologic Oncology”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 40 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 120 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 50 dolarów.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 40 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na pocztę.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
 - Drogą mailową: redakcja@ginekologia.pl.
 - Telefonicznie lub faksem: tel.: 22 651 97 83, faks: 22 842 53 63.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.ginekologia.pl/gazeta.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

Rules of subscription to the quarterly “Current Gynecologic Oncology”

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 40 PLN. The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 120 PLN. The cost of annual subscription for foreign subscribers is 50 USD.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 40 PLN per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed:
 - By filling-in attached form and making a payment by bank or post-office.
 - By making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Please provide a precise address and nominative data.
 - By e-mail: redakcja@ginekologia.pl.
 - By phone or by fax: phone: +48 22 651 97 83, fax: +48 22 842 53 63.
 - Filling-in a subscription form, which may be found on the page www.ginekologia.pl/gazeta.
5. Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.