

Paweł Knapp¹, Piotr Bernaczyk², Alicja Szyłęjko³

Częściowa resekcja szóstego segmentu wątroby u młodej kobiety ze wznową pierwotnie zaawansowanego raka jajnika – opis przypadku

Partial resection of the sixth segment of the liver in a young woman with recurrent ovarian cancer – case report

Частичная резекция шестого сегмента печени у молодой женщины с рецидивом первичного в продвинутой стадии рака яичника – описание конкретного случая

¹ Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek Szamatowicz

² Zakład Patomorfologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku. Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Lech Chyczewski

³ Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku, Blok Operacyjny Ogólny. Kierownik Bloku: dr hab. n. med. Andrzej Siemiątkowski

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Paweł Knapp, Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24 A, 15-276 Białystok, tel.: +48 85 746 83 47, faks: +48 85 746 86 82, e-mail: knapp@umb.edu.pl

¹ Department of Gynecology and Gynecologic Oncology, Medical University in Białystok. Head of Department: Professor Jacek Szamatowicz, MD, PhD

² Chair of Clinical Pathomorphology, Medical University in Białystok. Head of the Chair: Professor Lech Chyczewski, MD, PhD

³ Clinical University Hospital in Białystok, General Operating Theater. Head of the Theater: Associate Professor Andrzej Siemiątkowski, MD, PhD

Correspondence: Associate Professor Paweł Knapp, MD, PhD, Department of Gynecology and Gynecologic Oncology, Medical University in Białystok, M. Skłodowskiej-Curie 24 A, 15-276 Białystok, tel.: +48 85 746 83 47, fax: +48 85 746 86 82, e-mail: knapp@umb.edu.pl

Streszczenie

Rak jajnika, jego przebieg i dynamika rozwoju wciąż stanowią jeden z głównych problemów w ginekologii onkologicznej. Poznanie biologii tego schorzenia i możliwość zastosowania licznych elementów uzupełniających podstawowe leczenie chemioterapeutyczne sprawiły, że choroba ze śmiertelnej staje się przewlekłą. Do podstawowych kryteriów leczenia zaawansowanego raka jajnika (FIGO III/IV) bez wątpienia należy obecnie radykalny zabieg operacyjny – dotyczący nie tylko miednicy mniejszej, lecz także jamy brzusznej, w szczególności jej górnych pięter. Wspomniane nieustanne poznawanie biologii nowotworu i liczne wielośrodkowe badania naukowe doprowadziły do zmiany wielu protokołów operacyjnych, z koniecznością resekcji guza do niewidzialnych makroskopowo „resztek choroby” (T = 0 cm). Jednym z częściej obserwowanych miejsc nawrotu procesu nowotworowego u chorych z zaawansowaną postacią raka jajnika jest wątroba. Za sprawą obserwowanej w ostatnim dziesięcioleciu zmiany koncepcji resekcji wątroby, szczególnie w odniesieniu do guzów przerzutowych, lekarze licznych specjalności zajmujących się chirurgią onkologiczną, w tym ginekologdy onkologdy, wykonują tę procedurę zdecydowanie częściej. To element mający bezpośredni, istotny statystycznie wpływ na całkowite przeżycia. Niniejsza praca przedstawia przypadek 34-letniej pacjentki operowanej w Klinice Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z powodu wznowy raka jajnika – u chorej wykonano częściową resekcję wątroby.

Słowa kluczowe: rak jajnika, wznowa choroby nowotworowej, częściowa resekcja wątroby, radykalny zabieg operacyjny, chirurgia nadbrzusza

Abstract

Ovarian cancer and its course are still one of the most important issues in gynecologic oncology. Understanding the biology of this disease and the possibility of using many adjuvant treatment options to the basic chemotherapy has transformed the disease from a previously lethal into a chronic condition. The mainstay of treatment of advanced stage (FIGO III/IV) ovarian cancer includes currently without a doubt a radical operative procedure involving not only the minor pelvis, but also the abdomen, especially upper abdominal surgery. The above mentioned new insight into the biology of this neoplasm and multicentered studies have led to the improvement of many operative protocols, with a requirement to excise the mass up to the point of macroscopically invisible “remnants of the disease” (T = 0 cm). One of the more common locations of recurrence

in patients with advanced ovarian cancer is the liver. Due to the recent development of the approach to liver resection, especially with regard to metaplastic tumors, doctors of various specialties dealing with oncological surgery, including gynecologic oncologists, have been performing this procedure more and more frequently. This is a component of therapy which has a statistically significant impact on patient survival rates. This study presented a case of a 34-year-old female patient, who was operated on at the Department of Gynecology and Gynecologic Oncology of the Medical University in Białystok for a recurrence of ovarian cancer – the patient underwent partial resection of the liver.

Key words: ovarian cancer, recurrence of neoplastic disease, partial resection of the liver, radical procedure, surgery of the upper abdomen

Содержание

Рак яичника, его протекание и динамика развития являются одной из главных проблем в онкологической гинекологии. Познание биологии этого заболевания и возможность применения многочисленных элементов, дополняющих основное лечение химиотерапии привели к тому, что заболевание из смертельного стало затыжым. К основным критериям лечения продвинутой стадии рака яичника (FIGO III/IV) без сомнения относится в настоящий момент радикальная операция, касающаяся не только малого таза, но и брюшной полости, в особенности ее верхних частей. Упомянутое неустанное познание биологии рака и многочисленные научные исследования во многих центрах привели к изменению многих операционных протоколов – с необходимостью резекции опухоли для невидимых макроскопически «остатков болезни» (T = 0 см). Одним из наиболее частых наблюдаемых мест рецидива онкологического процесса у больных с продвинутой стадией рака яичника является печень. Благодаря наблюдаемому в последнее десятилетие изменению концепции резекции печени, в особенности по отношению к метастатическим опухолям, врачи многих специальностей, в том числе онкогинекологи, выполняют эту процедуру значительно чаще. Это элемент, который имеет непосредственное существенное в статистическом плане влияние на полное выживание. Настоящая работа представляет случай 34-летней пациентки, оперируемой в Клинике гинекологии и онкологической гинекологии Медицинского университета в Белостоке из-за рецидива рака яичника – у больной была произведена частичная резекция печени.

Ключевые слова: рак яичника, рецидив онкологического заболевания, частичная резекция печени, радикальное операционное вмешательство, хирургия эпигастрия

WSTĘP

Rak jajnika to wciąż jeden z kluczowych problemów w ginekologii onkologicznej⁽¹⁾. Duża dynamika rozwoju choroby, zwłaszcza w kontekście niepełnej radykalności postępowania operacyjnego, sprawia, że wznowa pojawia się w stosunkowo krótkim czasie. Jednym z częściej obserwowanych miejsc nawrotu procesu nowotworowego u pacjentek z zaawansowaną postacią choroby jest wątroba^(2,3). Za sprawą obserwowanej w ostatnim dziesięcioleciu zmiany koncepcji resekcji wątroby, szczególnie w odniesieniu do guzów przerzutowych, lekarze licznych specjalności zajmujących się chirurgią onkologiczną wykonują tę procedurę zdecydowanie częściej⁽³⁾.

Do podstawowych kryteriów leczenia zaawansowanego raka jajnika (FIGO III/IV) należy dziś bez wątpienia radykalny zabieg operacyjny – dotyczący nie tylko miednicy mniejszej, lecz także jamy brzusznej, a zwłaszcza jej górnych pięter (*upper abdominal surgery*)^(4,5). Ciągłe poznanie biologii tego nowotworu i liczne wielośrodkowe badania naukowe doprowadziły do zmiany wielu protokołów operacyjnych, z koniecznością resekcji guza do niewidzialnych makroskopowo „resztek choroby” (T = 0 cm). Ma to bezpośredni, potwierdzony wpływ na całkowity czas przeżycia pacjentek (*overall survival*, OS) i czas wolny do wznowy choroby (*progression free survival*, PFS). W tym kontekście nie bez znaczenia są umiejętności ginekologa onkologa

INTRODUCTION

Ovarian cancer is still one of the key issues in gynecologic oncology⁽¹⁾. Rapid development of the disease, especially in the context of a suboptimal radical procedure, causes recurrences in a relatively short time. One of the most common locations of recurrence of ovarian cancer in case of advanced disease is the liver^(2,3). Due to the developing approach to resection of the liver in the last decade, especially with regard to metastatic tumors, doctors of various specialties dealing with surgical oncology perform this procedure far more frequently⁽³⁾.

The mainstay of treatment of ovarian cancer in the advanced stage (FIGO III/IV) is currently without a doubt a radical operative procedure involving not only the minor pelvis, but also the abdomen, and especially the upper abdominal organs (*upper abdominal surgery*)^(4,5). The above mentioned new insight into the biology of this cancer and multicentered studies have led to the improvement of many operative protocols, with a requirement of excising the mass up to the point of macroscopically invisible “remnants of the disease” (T = 0 cm). It has a direct, confirmed impact on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). In this regard, the skills of the gynecologic oncologist performing the primary operative procedure influence the outcome, also in terms of effectiveness

wykonywanego pierwotny zabieg operacyjny, także w kontekście poprawy efektywności następnej chemioterapii (protokół GOG 158). Matematyczny model aktywnego wzrostu masy nowotworu, opracowany przez Gompertziana, oraz teoria frakcjonowanej śmierci komórek neoplastycznych poddanych chemioterapii, zaproponowana przez Skippera, prowadzą do stwierdzenia zasadności wykonywania ultraradykalnych zabiegów operacyjnych w zaawansowanych postaciach raka jajnika⁽⁶⁻⁹⁾.

Konieczność przeprowadzenia radykalnego zabiegu w pierwotnie zaawansowanym raku jajnika i dystrybucji następnej chemioterapii jako leczenia uzupełniającego wydaje się dziś bezdyskusyjna. Pojawia się jednak pytanie o to, jakie postępowanie powinno zostać wdrożone w przypadku wznowy. Procedurą z wyboru staje się zwykle kolejna linia chemioterapii, lecz – jak wskazują wielośrodkowe badania amerykańskie – w przypadku określonej grupy chorych ponowny radykalny zabieg chirurgiczny może przynieść zdecydowanie więcej korzyści terapeutycznych. Metaanaliza przeprowadzona przez Bristowa i wsp. wskazała na swoistą zależność: doszczętny zabieg operacyjny okazywał się możliwy zwłaszcza u tych pacjentek ze wznową raka jajnika, u których nawrót poprzedzony był długim okresem bez choroby^(6,8,10,11). Z kolei często rezygnowano z zabiegu, gdy czas wolny do wznowy był krótki, a pacjentki miały liczne ogniska nowotworowe i były w złym stanie ogólnym. Chi i wsp. wykazali, że całkowity OS pacjentek operowanych ultraradykalnie z powodu pierwotnie rozpoznanego raka jajnika i w tej samej grupie ze wznową choroby (obie procedury uzupełnione chemioterapią) wyniósł 104 miesiące^(12,13). Jak pokazują wnioski z licznych randomizowanych badań, mimo różnorodności wytycznych formułowanych przez towarzystwa naukowe wykonanie radykalnego wtórnego zabiegu w wybranej grupie chorych ma znamienny statystycznie wpływ na przeżycie.

W obu cytowanych analizach podkreślono, że lekarzem operującym musi być ginekolog onkolog, ewentualnie współpracujący z chirurgiem onkologiem. W tych pracach określono wątrobę jako miejsce najczęstszych przerzutów w nawrotowym raku jajnika^(4,12-15).

OPIS PRZYPADKU

Trzydziestoczteroletnia pacjentka, w grudniu 2011 roku operowana radykalnie w Klinice Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w związku z zaawansowanym surowiczym rakiem jajnika (pT3cN1M1, G3), trafiła do Kliniki z powodu niecharakterystycznych bólów w nadbrzuszu po stronie prawej, zgłoszonych podczas rutynowej kontroli w poradni ginekologii onkologicznej, oraz rosnących wartości markera CA-125.

Podczas pierwotnego zabiegu operacyjnego wykonano zmodyfikowane wytrzewienie tylne i całościowe usunięcie otrzewnej miednicy mniejszej. Usunięto wyrostek robaczkowy, sieć większą z krzywizny większej żołądka, śledzionę, węzły chłonne miednicy mniejszej i paraaortalne (69 sztuk),

of the subsequent chemotherapy (protocol GOG 158). The mathematical model of active growth of the neoplastic mass, developed by Gompertzian, and the theory of fractional death of neoplastic cells which were subjected to chemotherapy, introduced by Skipper, justify ultraradical operative procedures in advanced cases of ovarian cancer⁽⁶⁻⁹⁾.

The requirement of carrying out a radical procedure in cases of primary advanced ovarian cancer and administration of chemotherapy as an adjuvant treatment seems to be undisputable now. However, a question arises, what management should be implemented in case of recurrences. The procedure of choice is usually one more line of chemotherapy but – as indicated by a multi-centered American study – in case of a selected group of patients, a repeat radical surgical procedure can bring about far greater therapeutic benefit. A meta-analysis performed by Bristow *et al.* showed a particular correlation: a radical operative procedure was possible especially in those patients with recurrent ovarian cancer where the recurrence was preceded by the longest progression-free survival time^(6,8,10,11). On the other hand, very often a decision not to operate was made when the progression-free period was short, while the patients had multiple cancer lesions and were in a generally poor condition. Chi *et al.* demonstrated that the overall survival of patients operated ultraradically for diagnosed primary ovarian cancer as well as for a recurrence of the disease (both procedures complemented by chemotherapy) was 104 months^(12,13). As concluded in many randomized trials, despite the diversity of guidelines established by scientific societies, radical procedures in selected patients have a statistically significant impact on survival.

In both trials it was stressed that the operating clinician should be a gynecologic oncologist, or a gynecologist cooperating with a surgeon oncologist. In those studies the liver was indicated as the most common location of metastasis in recurrent ovarian cancer^(4,12-15).

CASE REPORT

A 30-year-old female, who had previously undergone a radical procedure at the Department of Gynecology and Gynecologic Oncology of The Medical University in Białystok in December 2011 as a treatment for a serous cancer of the ovary (pT3cN1M1, G3), was admitted to the Department due to nonspecific pain in the right epigastric region, reported during a routine follow-up visit in the gynecologic oncology outpatient clinic, and also due to an elevated level of the CA-125 marker.

During the primary procedure, a modified posterior exenteration and complete peritonectomy of the lesser pelvis were performed. Also, the greater omentum of the greater curvature of the stomach, the spleen, lymph nodes of the lesser pelvis and 69 periaortic lymph nodes, tumorous areas of the peritoneum and two nodules 2.5–3 cm in size

zmienione guzowato fragmenty otrzewnej ściennej oraz dwa guzki wielkości 2,5–3 cm z powierzchni drugiego i trzeciego segmentu wątroby – ogniska przerzutowe. Wykonano całościowe usunięcie otrzewnej zmienionej nowotworowo przepony (*stripping*). Uzyskano całkowitą makroskopową redukcję masy guza (T = 0 cm). Leczenie uzupełniono sześcioma cyklami chemioterapii dootrzewnej, zgodnie ze schematem podania.

Wszystkie poprzednie kontrolne badania ginekologiczne – prawidłowe, wywiad internistyczny – bez istotnych cech klinicznych (NYHA 1), genetyczny wywiad onkologiczny – nieobciążony, pooperacyjne badanie genów *BRCA1* i *BRCA2* – bez cech mutacji, kontrolne wartości CA-125 – od 7,2 do 9,1 U/ml. Podczas przyjęcia do szpitala w wywiadzie bóle po stronie prawej od około 1,5 miesiąca, zlokalizowane w nadbrzuszu, niecharakterystyczne. Badanie palpacyjne przez powłoki brzuszne, badanie ginekologiczne i *per rectum* – bez patologicznych oporów w obszarze jamy brzusznej i miednicy mniejszej oraz bez cech guza. Badania biochemiczne poza normą: AST – 96 IU/l, ALT – 75 IU/l, CA-125 – 108 U/ml, CEA – 3,1 ng/ml, CA-19-9 – 9,27 U/ml, AFP – 1,80 IU/ml. Istotne elementy badania ultrasonograficznego jamy brzusznej: „W segmencie 6. wątroby niecharakterystyczna zmiana około 2,7 cm, trudna do jednoznacznej weryfikacji ultrasonograficznej”. W badaniu PET-CT (poza normą): „Wątroba niepowiększona, hipermetaboliczne ognisko (25 × 16 mm, SUV max 9,7; hipodensyjne w CT) położone w segmencie 6. podtorebkowo przy powierzchni trzewnej wątroby. Poza tym wątroba bez patologicznego gromadzenia FDG. Wniosek: Aktywna hipermetabolicznie zmiana w wątrobie (SUV 9,7) – meta w przebiegu raka jajnika”.

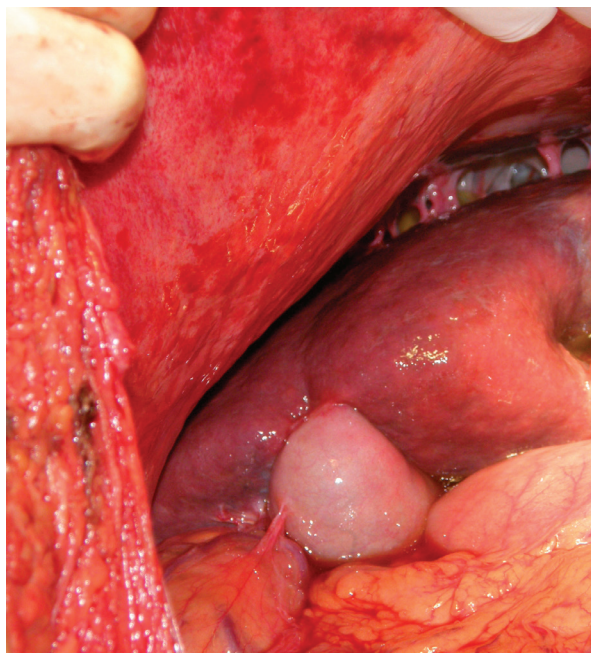
Dwanaście godzin przed zabiegiem operacyjnym pacjentka otrzymała leki: 0,3 ml Fraxiparine *s.c.*, 1 g Ceftriaxone *i.v.* Z cięcia pośrodkowego w nadbrzuszu, po usunięciu starej blizny powłok brzucha i uwolnieniu zrębów wewnątrztrzewnowych, wykonano częściową resekcję szóstego segmentu wątroby (rys. 1–3). Hemostazę miejsca operowanego uzyskano za pomocą szwów hemostaticznych typu chromic „0” (Johnson & Johnson), elektrody monopolarnej (40 W, typ koagulacji – spray) i proszku hemostaticznego PerClot (firma Techmedical). Podwątrobowo w miejsce operowane założono dren typu Pezzer nr 30. Dodatkowo wykonano staging chirurgiczny miejsc makroskopowo podejrzanych. W trakcie zabiegu pacjentce przetoczono trzy jednostki świeżo mrożonego osocza (*fresh frozen plasma*, FFP). Czas zabiegu operacyjnego – 3 godz., śródoperacyjna utrata krwi – 600 ml. Wynik badania histologicznego: „ognisko wznowy surowiczego raka jajnika w wątrobie”. W przebiegu postępowania pooperacyjnego chora otrzymała: 2 × 1 g Ceftriaxonu *i.v.*, 4 × 500 mg L-asparagianu ornityny.

W siódmej dobie po operacji pacjentka – w stanie ogólnym dobrym – została wypisana do domu z zaleceniem zgłoszenia się do Kliniki Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej w celu kontynuacji leczenia chemioterapeutycznego.

on the surface of the 2nd and 3rd segment of the liver were removed – metastatic lesions. A full excision of the diaphragm peritoneum affected by the malignancy was performed (diaphragm stripping). A full macroscopic reduction of the tumor mass was achieved (T = 0 cm). Treatment was followed by six cycles of chemotherapy according to the protocol.

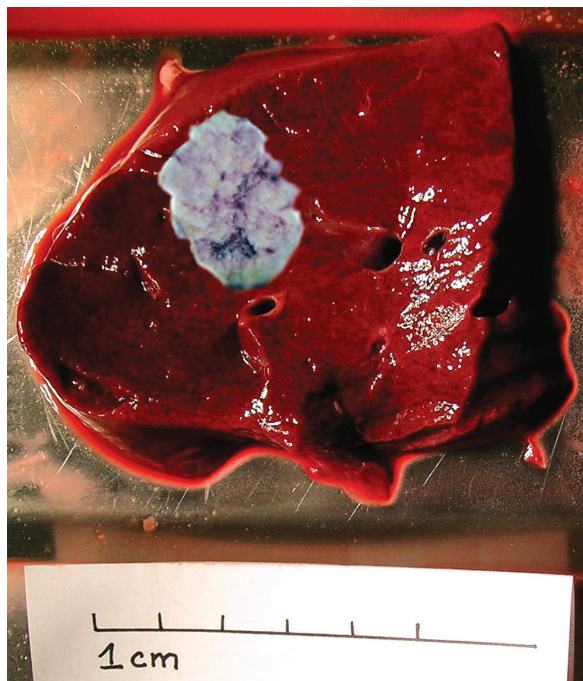
All previous gynecologic follow-up examinations showed no abnormalities, the medical history stated no significant clinical signs (NYHA 1), genetic history of cancer – no predisposing factors, postoperative examination for *BRCA1* and *BRCA2* gene mutations – negative, follow-up CA-125 levels ranged from 7.2 to 9.1 U/mL. On admission to hospital, the patient complained of right-sided epigastric non-specific pain which started 1.5 months earlier. Palpation of the abdominal wall, gynecologic and per rectum examinations showed no palpable abnormal masses in the abdomen or minor pelvis and no features of tumor. Biochemical laboratory test results showed the following abnormalities: AST – 96 IU/L, ALT – 75 IU/L, CA-125 – 108 U/mL, CEA – 3.1 ng/mL, CA-19-9 – 9.27 U/mL, AFP – 1.80 IU/mL. Significant findings on abdominal ultrasound scan: “A 2.7-cm nonspecific lesion in the 6th segment of the liver, difficult to accurately verify. Abnormalities in PET-CT scan: “The liver is not enlarged, showing a hypermetabolic lesion (25 × 16 mm, SUV max 9.7; hypodense in CT) located in the 6th segment, subcapsularly, proximate to the peritoneal aspect of the liver. The liver showed no other pathological uptake of FDG. Conclusion: A hypermetabolically active lesion in the liver (SUV 9.7) – metastasis of ovarian cancer”. Twelve hours before the operative procedure, the patient was treated with: 0.3 mL of Fraxiparine *s.c.*, and 1 g of Ceftriaxone *i.v.* From a midline incision in the epigastric region, after the removal of the previously formed scar tissue and separation of intra-abdominal adhesions, a partial resection of the sixth segment of the liver was performed (figs. 1–3). Hemostasis of the operation site was achieved with hemostatic chromic-type sutures “0” (Johnson & Johnson), monopolar electrode (40 W, coagulation type – spray), and hemostatic powder PerClot (produced by Techmedical). A Pezzer-type drain size 30 was placed in the operated subhepatic region. Additionally, surgical staging of locations macroscopically suspected of disease was performed. During the procedure, the patient received 3 units of fresh frozen plasma. The operative time was 3 hours, the perioperative blood loss – 600 mL. The pathological result was “ovarian cancer recurrence in the liver.” In the postoperative period the patient received: 2 × 1 g of Ceftriaxone *i.v.*, and 4 × 500 mg of L-ornithine L-aspartate.

The patient was discharged home on postoperative day 7 in overall good condition, with a referral to the Clinic of Gynecology and Gynecologic Oncology for further chemotherapeutic treatment.



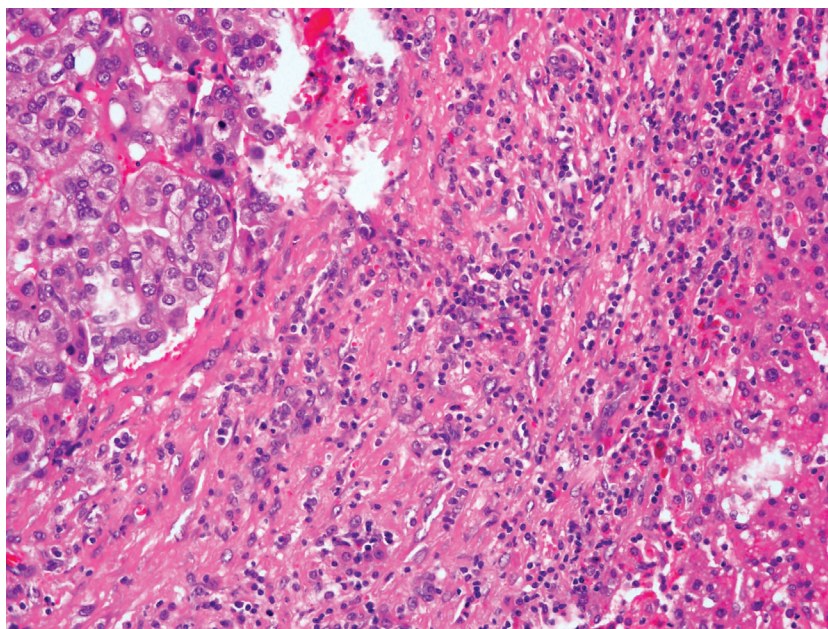
Rys. 1. Szósty segment wątroby przed zabiegiem jej częściowej resekcji

Fig. 1. The sixth segment of the liver before partial resection



Rys. 2. Wznowa raka jajnika w tkance wątroby

Fig 2. Recurrence of ovarian cancer in hepatic tissue



Rys. 3. Ognisko wznowy surowiczego raka jajnika. HE, $\times 400$

Fig. 3. Serous adenocarcinoma – metastases to the liver. HE, $\times 400$

OMÓWIENIE

Rak jajnika pozostaje jednym z najpoważniejszych problemów w ginekologii onkologicznej. W Polsce w 2012 roku zarejestrowano 4460 nowych zachorowań (współczynnik standaryzowany – 18,1/100 000) i 2690 zgonów spowodowanych tym schorzeniem (współczynnik standaryzowany – 10,2/100 000). Rak ten zajmuje trzecie miejsce

DISCUSSION

Ovarian cancer is one of the most pressing issues in gynecologic oncology. In Poland, 4460 new cases were registered in 2012 (age-adjusted rate – 18.1/100 000) and 2690 deaths were attributed to this disease (age-adjusted rate – 10.2/100 000). This malignancy ranks 3rd place in terms of frequency in the female reproductive system and is one of

w klasyfikacji częstości występowania nowotworów żeńskiego narządu płciowego i należy do najczęstszych przyczyn zgonów w populacji polskich kobiet (drugie miejsce). Wynika to z faktu, że w 65–70% przypadków chorobę rozpoznaje się już w zaawansowanej postaci (FIGO III, IV). Współczynnik pięcioletnich przeżyć w Polsce jest wciąż niski^(16,17).

Konieczność całkowitej resekcji guzów widocznych makroskopowo podczas zabiegu operacyjnego w pierwotnym zaawansowanym raku jajnika (T = 0) to w chwili obecnej główne kryterium leczenia. Rozwój technik chirurgicznych, w szczególności zabiegów wykonywanych pozaotrzewnowo w miednicy mniejszej (zmodyfikowane wytrzewienie tylne z jednoczasową peritonectomią tego regionu anatomicznego), zdaniem Bristowa, Eisenkopa, Chi i innych dyskwalifikuje istnienie rozpoznania „miednica zamurowana”^(4,7,8,12–15,18). Technika polegająca na jednoczasowym usunięciu narządu płciowego, częściowej resekcji esicy i fragmentu odbytnicy z otrzewną miednicy mniejszej oraz odtworzeniu ciągłości przewodu pokarmowego pozwala na całkowite usunięcie guza nowotworowego i zredukowanie jego objętości do T = 0 cm. Wspomniana obecność jednoznacznych wytycznych chirurgicznych dotyczących pierwszorazowego zabiegu, mających bezpośredni wpływ na wydłużenie czasu wolnego od choroby, powinna więc determinować proces terapeutyczny. Co oczywiste, w niektórych postaciach zaawansowanego raka jajnika niemożliwe jest osiągnięcie całkowitej redukcji widzialnych makroskopowo guzów w jamie brzusznej, co wynika z biologii szerzenia się tego nowotworu drogą wszczepów wewnątrzotrzewnowych – u pacjentek po pierwotnej remisji, związanej z chemioterapią uzupełniającą, następuje zatem nawrót choroby.

Zwraca uwagę fakt, że większość kobiet, u których stwierdzono progresję, jest leczona kolejnymi liniami chemioterapeutycznymi. Jednakże zdaniem licznych autorów amerykańskich powtórna cytoredukcja znamienne bardziej wydłuża czas wolny od wznowy i całkowite przeżycia w analizowanych grupach chorych z nawrotowym rakiem jajnika^(1,4–6). Badacze ci uważają powtórny zabieg operacyjny za postępowanie bezpieczne; metaanaliza 40 randomizowanych badań wykazała, że powikłania około- i pooperacyjne stwierdza się w 19,2% przypadków, z częstością zgonów szacowaną na 1,8%. Podobne wyniki przedstawili Eisenkop i wsp. oraz Chang i wsp. – według nich powtórny zabieg cytoredukcyjny okazuje się w wybranych przypadkach procedurą o wysokiej wartości terapeutycznej, przy jednoznacznie akceptowalnym ryzyku powikłań śród- i pooperacyjnych^(2,3,7,9,12,18).

Wznowa choroby nowotworowej to jedna z najczęstszych przyczyn zgonów chorych onkologicznych, a ponad połowa pacjentek zmarłych z powodu zaawansowanego raka jajnika miała w badaniu autopsyjnym stwierdzone przerzuty do wątroby⁽²⁾.

Za sprawą obserwowanej w ostatnim dziesięcioleciu zmiany koncepcji resekcji wątroby, szczególnie w odniesieniu

the most common causes of death in the Polish female population (2nd place). This follows from the fact that 65–70% of cases are diagnosed in the advanced stage (FIGO III, IV). The 5-year survival in Poland is still low^(16,17).

The necessity for complete resection of macroscopically visible metastatic deposits during an operative procedure for primary advanced ovarian cancer (T = 0) is currently the mainstay of treatment. The development of surgical techniques, especially extraperitoneal techniques in the lesser pelvis (modified posterior exenteration with concomitant peritonectomy of the anatomic region) is according to Bristow, Eisenkop, Chi *et al.* a proof that the diagnosis of “walled pelvis” does not exist^(4,7,8,12–15,18). The technique, involving concurrent excision of the reproductive system, partial excision of the sigmoid and a fragment of the rectum with the peritoneum of the pelvic floor, and creation of an anastomosis of the alimentary tract, allows for complete excision of the tumor and reduction of its volume to T = 0 cm. The above mentioned availability of precise surgical guidelines regarding the primary procedure, which have a direct impact on extending the progression-free survival, should therefore determine the therapeutic process. What seems obvious is that in some forms of advanced ovarian cancer it is impossible to achieve a complete reduction of macroscopically visible tumors in the abdomen, which follows from the biology of spreading of this cancer by means of intraperitoneal deposits – in patients with primary remission, following adjuvant chemotherapy, a recurrence therefore occurs.

It is worth noting that the majority of women who are diagnosed with progression of the disease, are treated with subsequent chemotherapeutic regimens. However, according to many American authors, repeated cytoreduction significantly increases the remission time and overall survival in the analyzed groups of patients with recurrent cancer of the ovary^(1,4–6). These researchers believe a repeat surgical procedure to be a safe choice of management; meta-analysis of 40 randomized trials showed that post- and perioperative complications are found in 19.2% of cases, with the mortality rate estimated at 1.8%. Similar results were presented by Eisenkop *et al.* and Chang *et al.* According to them, in selected cases a repeat cytoreduction procedure is a procedure of high therapeutic benefit, with an acceptable risk of peri- and postoperative complications^(2,3,7,9,12,18).

The recurrence of malignancy is one of the most common causes of death in oncology patients, and more than a half of patients who died of advanced ovarian cancer were discovered to have metastasis to the liver in the post-mortem examination⁽²⁾.

Due to the development of the approach to liver resection in the last decade, especially with regard to metastatic tumors, clinicians of various specialties dealing with surgical oncology perform this procedure far more frequently. The results of studies reported by centers specializing in surgery of the liver confirmed a 40-percent increase in

do guzów przerzutowych, lekarze licznych specjalności zajmujących się chirurgią onkologiczną wykonują tę procedurę zdecydowanie częściej. Wyniki badań zaprezentowane przez liczne ośrodki specjalizujące się w chirurgii wątroby potwierdziły ponad 40-procentowy wzrost pięcioletnich przeżyć, przy liczbie powikłań nieprzekraczającej 5%⁽²⁾. Dane dotyczyły wprawdzie pacjentów z rakiem jelita grubego, niemniej prace Chi, Bristowa i innych jednoznacznie wskazują na zasadność powtórnych zabiegów cytoredukcyjnych w nawrotowym raku jajnika w kontekście częściowej resekcji wątroby – ma to bezpośredni wpływ na wyniki leczenia. Autorzy ci przeanalizowali 89 przypadków wznowy raka jajnika, w których główne miejsce przerzutowania stanowiła wątroba oraz występowały pojedyncze ogniska w jamie brzusznej. Bristow i wsp. stwierdzili, że gdy możliwa była wtórna całkowita cytoredukcja masy wznowionych guzów – położonych zarówno w jamie brzusznej, jak i w wątrobie ($n = 42$) – mediana przeżyć wyniosła 50,1 miesiąca. Gdy wykonano całkowitą resekcję zmian w jamie brzusznej, a zabieg dotyczący resekcji guza w wątrobie był suboptymalny, mediana przeżyć wyniosła 27 miesięcy ($n = 29$). W grupie po niedoszczętnym zabiegu operacyjnym ($T > 1$ cm; $n = 18$), szczególnie w zakresie resekcji guza w wątrobie, mediana przeżyć wyniosła natomiast 7,6 miesiąca^(1,7,8,13,15,19). Podobne wyniki przedstawili Roh i wsp., analizujący 38 przypadków chorych leczonych z powodu wznowy raka jajnika do wątroby, u których wykonano częściową resekcję tego narządu. W grupie po całkowitej resekcji guza przeżycia były znamienne dłuższe niż w grupie, w której odstąpiono od tego zabiegu (18 vs 10 miesięcy, $p = 0,0232$). Roh i wsp. dodatkowo stwierdzili, że całkowita optymalna wtórna cytoredukcja to najważniejszy czynnik mający bezpośredni wpływ na czas całkowitych przeżyć⁽²⁾. Zbliżone wnioski przedstawili Merideth i wsp.: pacjentki z czasem wolnym od choroby dłuższym niż 12 miesięcy i wielkością zmiany po wtórnym zabiegu operacyjnym ≤ 1 cm cechował znamienne dłuższy OS ($p < 0,005$)⁽²⁰⁾. Jak podają Yoon i wsp., istotnym elementem wpływającym na OS w kontekście obserwowanych zmian przerzutowych z jajnika do wątroby jest także konieczność jednoczesnej resekcji widocznych makroskopowo wszczepów guzowatych⁽²¹⁾. Ponadto grupę o największym ilorazie szans związanych z wydłużeniem całkowitego czasu przeżycia tworzyły chore, u których czas między pierwotnym rozpoznaniem choroby a częściową resekcją wątroby we wtórnym zabiegu operacyjnym był dłuższy niż 5 lat. Wszyscy cytowani autorzy są zgodni co do tego, iż częściową resekcją wątroby powinien się wykonać w trakcie wtórnego zabiegu operacyjnego jedynie wtedy, gdy optymalna cytoredukcja widocznych makroskopowo ognisk wznowy jest chirurgicznie możliwa^(2,6,8,9,14,20,21). Fakt ten niewątpliwie implikuje konieczność ciągłego doskonalenia technik chirurgicznych w ginekologii onkologicznej, szczególnie w zakresie wdrażania radykalnych procedur operacyjnych jako zabiegów wtórnych, przez renomowane ośrodki w Europie i na świecie. W tym kontekście oraz na

5-year survival, with the rate of complications below 5%⁽²⁾. Although that research regarded patients with cancer of the colon, the studies by Chi, Bristow *et al.* unequivocally indicated the rationale for repeat cytoreductive procedures in recurrent ovarian cancer in the context of partial resection of the liver – they have a direct impact on treatment outcomes. These authors analyzed 89 cases of recurrent ovarian cancer in which the main location of metastases was the liver, and which showed single foci of metastasis in the abdomen. Bristow *et al.* reported that in cases where a secondary complete cytoreduction of recurrent tumors – located in the abdomen as well as in the liver ($n = 42$) – was possible, the median survival time was 50.1 months. When a complete resection of the lesions was carried out in the abdomen, and the resection of the tumor in the liver was suboptimal, the median of survival time was 27 months ($n = 29$). In the group which underwent a non-radical procedure ($T > 1$ cm; $n = 18$), especially with regard to the resection of the tumor in the liver, the median survival time was 7.6 months^(1,7,8,13,15,19). Similar results were reported by Roh *et al.*, who analyzed 38 cases treated for a recurrence of ovarian cancer in the liver, in which a partial resection of the liver was performed. In the group which underwent a complete resection of the tumor, the survival time was significantly higher than in the group not operated on (18 vs. 10 months, $p = 0.0232$). Furthermore, Roh *et al.* concluded that the complete optimal secondary cytoreduction is the most significant factor with a direct influence on the overall survival⁽²⁾. Similar conclusions were presented by Merideth *et al.*: progression-free survival longer than 12 months and the size of the lesion ≤ 1 cm after resection were associated with a significantly higher OS ($p < 0.005$)⁽²⁰⁾. As reported by Yoon *et al.*, an important variable affecting OS rates, in the context of metastatic lesions from the ovary to the liver, was also the necessity of simultaneous resection of macroscopically visible metastatic deposits⁽²¹⁾. Furthermore, the group with the highest relative risk reduction included patients, whose time between the primary diagnosis and partial resection of the liver in the secondary operative procedure was longer than 5 years. All cited authors concluded that partial resection of the liver should be carried out during the secondary operative procedure only in cases when an optimal surgical cytoreduction of macroscopically visible recurrence lesions is surgically possible^(2,6,8,9,14,20,21). This fact undoubtedly implies the necessity of constant improvement of surgical techniques in gynecologic oncology, especially with regard to introduction of radical operative procedures as secondary procedures by renowned centers in Europe and worldwide. In the light of this and numerous scientific publications, it should be concluded that the increase in overall survival of patients with recurrent ovarian cancer is achievable only in specialized centers of gynecologic oncology which employ comprehensive surgical treatment methods and complementary treatment options of this disease.

podstawie licznych publikacji naukowych należy stwierdzić, że wydłużenie czasu całkowitych przeżyć pacjentek ze wznową pierwotnie zaawansowanego raka jajnika jest osiągalne jedynie w specjalistycznych ośrodkach ginekologii onkologicznej, zajmujących się kompleksową chirurgią i leczeniem uzupełniającym tego schorzenia.

Piśmiennictwo/Bibliography

- Schmid B.C., Oehler M.K.: New perspectives in ovarian cancer treatment. *Maturitas* 2014; 77: 128–136.
- Roh H.J., Kim D.Y., Joo W.D. i wsp.: Hepatic resection as part of secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer involving the liver. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011; 284: 1223–1229.
- Pekmezci S., Saribeyoglu K., Aytac E. i wsp.: Surgery for isolated liver metastasis of ovarian cancer. *Asian J. Surg.* 2010; 33: 83–88.
- Aletti G.D., Eisenhauer E.L., Santillan A. i wsp.: Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol. Oncol.* 2011; 120: 23–28.
- 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.
- Hodeib M., Eskander R.N., Bristow R.E.: New paradigms in the surgical and adjuvant treatment of ovarian cancer. *Minerva Ginecol.* 2014; 66: 179–192.
- Bristow R.E., Chang J., Ziogas A. i wsp.: Spatial analysis of adherence to treatment guidelines for advanced-stage ovarian cancer and the impact of race and socioeconomic status. *Gynecol. Oncol.* 2014; 134: 60–67.
- Bristow R.E., Chang J., Ziogas A. i wsp.: High-volume ovarian cancer care: survival impact and disparities in access for advanced-stage disease. *Gynecol. Oncol.* 2014; 132: 403–410.
- Chang S.J., Hodeib M., Chang J., Bristow R.E.: Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* 2013; 130: 493–498.
- Bristow R.E., Powell M.A., Al-Hammadi N. i wsp.: Disparities in ovarian cancer care quality and survival according to race and socioeconomic status. *J. Natl Cancer Inst.* 2013; 105: 823–832.
- Bristow R.E., Smith A., Zhang Z. i wsp.: Ovarian malignancy risk stratification of the adnexal mass using a multivariate index assay. *Gynecol. Oncol.* 2013; 128: 252–259.
- Chi D.S., Bristow R.E., Armstrong D.K. i wsp.: Is the easier way ever the better way? *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 4073–4075.
- Chi D.S., Musa F., Zivanovic O. i wsp.: An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol. Oncol.* 2012; 124: 10–14.
- Cliby W., Aletti G., Chi D., Bristow R.: Defining the limits of radical cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2012; 125: 509–510.
- Chi D.S., Zivanovic O., Levinson K.L. i wsp.: The incidence of major complications after the performance of extensive upper abdominal surgical procedures during primary cytoreduction of advanced ovarian, tubal, and peritoneal carcinomas. *Gynecol. Oncol.* 2010; 119: 38–42.
- Hunn J., Rodriguez G.C.: Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2012; 55: 3–23.
- Farlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. i wsp.: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer* 2013; 49: 1374–1403.
- Eisenkop S.M., Spirtos N.M., Lin W.C.: “Optimal” cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer: a commentary. *Gynecol. Oncol.* 2006; 103: 329–335.
- Burton E., Chase D., Yamamoto M. i wsp.: Surgical management of recurrent ovarian cancer: the advantage of collaborative surgical management and a multidisciplinary approach. *Gynecol. Oncol.* 2011; 120: 29–32.
- Merideth M.A., Cliby W.A., Keeney G.L. i wsp.: Hepatic resection for metachronous metastases from ovarian carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2003; 89: 16–21.
- Yoon S.S., Jarnagin W.R., Fong Y. i wsp.: Resection of recurrent ovarian or fallopian tube carcinoma involving the liver. *Gynecol. Oncol.* 2003; 91: 383–388.