

Received: 16.03.2012

Accepted: 12.11.2012

Published: 31.12.2012

Rak jajnika – czy zawsze chirurgia?

Ovarian cancer: does it always require surgery?

Рак яичника – всегда ли необходимо хирургическое вмешательство?

Klinika Ginekologii Operacyjnej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Stefan Sajdak

Correspondence to: Klinika Ginekologii Operacyjnej GPSK UM, ul. Polna 33, 60-535 Poznań, tel.: 61 841 94 90, faks: 61 841 94 18,

e-mail: rafalmoszynski@gmail.com, kgo@gpsk.am.poznan.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Artykuł prezentuje najważniejsze elementy związane ze współczesnymi możliwościami leczenia operacyjnego kobiet z rakiem jajnika. Należy podkreślić, że najlepsze wyniki leczenia wiążą się z optymalną chirurgiczną cytoredukcją oraz chemioterapią uzupełniającą w oparciu o taksoidy i pochodne platyny. Pierwotne leczenie chirurgiczne obejmuje określenie stopnia zaawansowania klinicznego i usunięcie nowotworu w całości. Jeżeli nie jest to możliwe, na przykład ze względu na wysoki stopień zaawansowania choroby, jedynym możliwym zabiegiem pozostaje maksymalna cytoredukcja guza. Pomimo postępu w zakresie leczenia chirurgicznego i poprawy odpowiedzi na leczenie cytostatykami pierwszej linii niepowodzenia terapii skojarzonej w trakcie pierwszych 2 lat zdarzają się w około 40-50% przypadków. Skuteczność leczenia nawrotów choroby jest niska i zależy od odpowiedzi na pierwotne leczenie, czasu bez leczenia i stanu ogólnego chorej. W wyjątkowych przypadkach u pacjentek z rakiem jajnika można przeprowadzić zachowujące płodność leczenie oszczędzające. Przeprowadza się je w rzadkich sytuacjach klinicznych, w których guz jest umiejscowiony jednostronnie w stopniu FIGO IA lub IC, choroba dotyczy młodych kobiet, pragnących zająć w ciąży i pozostających pod ścisłą obserwacją pooperacyjną. Leczenie kobiet z rakiem jajnika pozostaje dziedziną, w której bardzo wiele można poprawić, i powinno być ciągłym wyzwaniem dla współczesnej nauki. Leczenie operacyjne w tym złożonym procesie terapeutycznym wciąż odgrywa podstawową rolę – jest zawsze wskazane u chorych z rakiem jajnika, a jego zakres i charakter zależą od indywidualnych warunków i stanu leczonych kobiet.

Słowa kluczowe: guz jajnika, rak jajnika, leczenie operacyjne, leczenie oszczędzające, leczenie skojarzone

Summary

The paper presents key aspects associated with modern approach to surgical treatment of women with ovarian cancer. It should be emphasized that the best treatment outcomes depend on optimal surgical resection and adjuvant chemotherapy based on taxanes and platinum derivatives. Primary surgical treatment includes determination of clinical stage and total excision of the tumor. If this is impossible, e.g. due to far-advanced disease, the only viable option is maximal cytoreduction. In spite of significant progress in surgical techniques and improved response to first-line chemotherapy, failure of combined treatment over the first 2 years are seen in about 40-50% of the cases. Effectiveness of treatment of recurrent disease is poor and depends on response to first-line treatment, treatment-free survival and patient's general condition. In exceptional situations, ovarian cancer patients may undergo fertility-preserving sparing procedures. This may be an option with unilateral tumor at FIGO stage IA and IC, patient is young, plans pregnancy and willing to accept close postoperative surveillance. Treatment of ovarian cancer is an area with a tremendous potential for improvement and should remain an ongoing challenge for modern science. In such a complex therapeutic process, surgical treatment still plays a crucial role – it is always indicated in ovarian cancer patients, while its scope and technique depend on individual requirements and condition of women treated.

Key words: ovarian tumor, ovarian cancer, surgical treatment, sparing surgery, combined treatment

Содержание

В статье представлены важнейшие элементы, связанные с современными возможностями лечения с применением хирургического вмешательства у женщин с раком яичника. Следует подчеркнуть, что лучшие результаты лечения связаны с оптимальной хирургической циторедукцией и дополнительной химиотерапией, базирующей на таксоидах и производных платины. Первоначальное хирургическое вмешательство включает определение стадии клинического развития и удаление опухоли в целом. Если это не возможно, напр. ввиду сильно развитой стадии болезни, единственной возможной процедурой является максимальная циторедукция опухоли. Несмотря на прогресс хирургического вмешательства и улучшение ответа на лечение цитостатиками первой линии, неудачи комбинированной терапии в течение первых 2 лет составляют около 40-50% случаев. Эффективность лечения рецидивов болезни низка и зависит от: ответа на первичное лечение, периода времени без применения лечения и общего состояния больной. В исключительных случаях у пациенток с раком яичника возможно применение не нарушающего плодovitость, сохраняющего лечения. Данное лечение применяют в редких клинических ситуациях, в которых опухоль расположена односторонне в стадии по классификации FIGO IA либо IC, больными являются молодые женщины, желающие забеременеть и подвергнутые постоянному послеоперационному наблюдению. Лечение женщин с раком яичника остается областью, в которой многое можно улучшить и которое должно оставаться постоянным вызовом для современной науки. Хирургическое вмешательство в данном сложном терапевтическом процессе продолжает играть основную роль и всегда показано у больных раком яичника, а его объем и характер зависят от индивидуальных условий и состояния подвергаемых лечению женщин.

Ключевые слова: опухоль яичника, рак яичника, хирургическое вмешательство, сохраняющее лечение, комбинационное лечение

WSTĘP

Patrząc na historię walki medycyny z chorobami nowotworowymi, bez trudu można zauważyć, że leczenie operacyjne było pierwszą i przez wiele lat jedyną metodą terapeutyczną w onkologii. Również współcześnie, pomimo pojawienia się tak ważnych dziedzin, jak chemioterapia czy radioterapia, które zdecydowanie poprawiły wyniki leczenia i zwiększyły szansę na przeżycie pacjentów dotkniętych chorobą nowotworową, chirurgia pozostaje nadal bardzo ważnym elementem w skomplikowanym procesie leczenia onkologicznego. Większość nowotworów wymaga leczenia operacyjnego, które może polegać na radykalnym wycięciu guza z marginesem zdrowych tkanek i często okolicznych węzłów chłonnych lub na operacji cytoredukcyjnej czy zwiadowczej, jeśli pierwotne doszczętne leczenie nie jest możliwe. Chirurgia znajduje też zastosowanie w leczeniu paliatywnym czy wspomagającym i nawet w z zasady nieoperacyjnych nowotworach hematologicznych, gdzie nie ma guza, który by można wyciąć, procedury chirurgiczne wspomagają diagnozę i ułatwiają leczenie chociażby przez założenie portów naczyniowych czy biopsję węzłów chłonnych. Chirurgia odgrywa też rolę w postępowaniu rekonstrukcyjnym po radioterapii bądź wcześniejszych zabiegach operacyjnych, ważna jest w procesie diagnostycznym i oceniającym wyniki leczenia, jak choćby podczas operacji *second-look*.

Jak na tym tle sytuuje się rak jajnika? Nowotwory złośliwe tego narządu mają różne pochodzenie i w różny sposób należy je leczyć, niemniej najistotniejsze wydaje się przeanalizowanie wiedzy dotyczącej najczęstszego i zarazem

INTRODUCTION

Looking at the history of struggle of medicine against neoplasms, a readily noticeable fact is that surgical treatment was the first and, for many years, the only therapeutic modality in oncology. Even at present, in spite of development of several important disciplines, such as chemo- and radiotherapy which significantly improved treatment outcomes and increased survival rates of patients affected with a malignancy, surgery still remains an essential component of the complicated process of oncologic treatment. Most tumors require surgical treatment, consisting in radical excision of the tumor with a margin of healthy tissue and regional lymph nodes or in gross debulking or biopsy only, when primary radical tumor excision is impossible. Surgery may be also used in palliative or supporting treatment. Even in essentially inoperable hematological malignancies, where there is no resectable tumor mass, surgical procedures help in diagnosis and facilitate treatment, e.g. by placement of vascular ports or biopsy of lymph nodes. Surgery is also a cornerstone of reconstructive treatment after radiotherapy or previous surgical interventions, it is an important aid in diagnosis and monitoring of treatment outcomes, e.g. during second-look procedures.

How does ovarian cancer look like in this setting? Malignant tumors of the ovary have various origins and require different therapeutic approaches, nevertheless the key issue appears to analyze current state-of-the-art concerning the most frequent and at the same time the most lethal of them, i.e. malignant epithelial tumor or ovarian cancer. In spite of a dynamic progress in diagnostic and

najgroźniejszego z nich, czyli złośliwego nowotworu nabłonkowego – raka jajnika. Stanowi on wciąż, pomimo dynamicznie rozwijających się metod diagnostycznych i terapeutycznych, poważny problem medyczny. Początkowy wzrost guza jest najczęściej bezobjawowy, a choroba szerzy się w obrębie jamy otrzewnowej. Rozwijający się rak, mimo że jego pierwotnym siedliskiem jest jajnik, staje się nieuchronnie schorzeniem całej jamy otrzewnowej. Następuje najczęściej kolejno zajęcie sieci większej, narządów miednicy mniejszej, narządów śródbrzusza i nadbrzusza oraz naczyń i węzłów chłonnych w obrębie miednicy mniejszej i całej jamy brzusznej. Następny etap choroby związany jest z pojawieniem się przerzutów odległych w obrębie na przykład wątroby lub opłucnej. Raka jajnika, z uwagi na brak wczesnych objawów, nadal rozpoznaje się bardzo późno – w ponad 70% przypadków w zaawansowanych stopniach klinicznych określanych w klasyfikacji FIGO jako stopień III lub IV⁽¹⁾. Możliwości terapeutyczne, w tym także te chirurgiczne, są w takich stopniach zaawansowania już niestety bardzo ograniczone, a choroba właściwie nieuleczalna. Wprawdzie w niewielkim odsetku uzyskuje się odpowiedź na leczenie, ale w kolejnym okresie najczęściej dochodzi do wznowy lub progresji przetrwałej choroby nowotworowej i pogorszenia się stanu ogólnego pacjentki, a w konsekwencji jej zgonu.

Leczenie kobiet z rakiem jajnika powinno być kompleksowe, wieloetapowe i interdyscyplinarne. Ta złożoność terapii polega na zaangażowaniu wielu specjalistów dysponujących charakterystycznymi dla siebie metodami oraz wzajemnym uzupełnianiu się i łączeniu poszczególnych sposobów leczenia. Z uwagi na swoją kompleksowość powinno zostać również skrupulatnie zaplanowane i monitorowane. Należy jednocześnie podkreślić niebezpieczeństwo sumowania się niekorzystnych efektów stosowanej terapii i znaczący przez to ujemny wpływ na jakość życia kobiet poddanych leczeniu. W obliczu braku poprawy lub nasilania się objawów ubocznych należy rozważyć modyfikację nieskutecznej terapii lub nawet odstąpienie od leczenia przyczynowego, skupiając swoją aktywność na postępowaniu paliatywnym, mającym na celu złagodzenie cierpienia pacjentki i jej bliskich. W licznej grupie specjalistów zaangażowanych w leczenie chorych na raka jajnika podstawową rolę odgrywają chirurg i chemioterapeuta. Ich wzajemna współpraca ma najważniejsze znaczenie w stworzeniu szansy na pozytywny wynik terapii.

LECZENIE OPERACYJNE RAKA JAJNIKA

Jeśli przeanalizujemy zalecenia ekspertów, wytyczne i zasady postępowania terapeutycznego u chorych z podejrzeniem raka jajnika oraz u tych pacjentek, u których ten nowotwór już rozpoznano, zauważymy, że na pierwszy plan wysuwa się informacja, że podstawową rolę odgrywają tu leczenie operacyjne oraz chemioterapia. Pewne znaczenie upatruje się również w hormonoterapii,

therapeutic techniques, it continues to be a considerable medical challenge. Initial tumor growth is usually asymptomatic, while the disease spreads throughout the peritoneal cavity. The developing tumor, despite its primary location in the ovary, inexorably becomes a disease of the entire peritoneal cavity. The usual course of events is consecutive invasion of the greater omentum, pelvic organs, meso- and epigastric organs and finally pelvic and abdominal lymphatics. The next stage of the disease is associated with development of distant hepatic or pleural metastases. Ovarian cancer, considering lack of early symptoms, is still diagnosed very late – in over 70% of cases at advanced clinical stages defined by FIGO classification as stage III or IV⁽¹⁾. Unfortunately, therapeutic options, including surgery, are at these stages of greatly limited value, while the disease is essentially incurable. While a small proportion of patients does respond to first-line treatment, later on they usually experience a recurrence or progression of persistent disease with deterioration of general condition ultimately resulting in death. Treatment of women with ovarian cancer should be complex, multi-staged and interdisciplinary. Such a complex treatment consists in involvement of specialists equipped with expertise and technology specific for their particular specialty, mutually complementary in combining particular therapeutic modalities. Also because of this complexity, treatment should be carefully planned and monitored. At the same time we should highlight perils of cumulative adverse effects of implemented therapies, significantly compromising the patients' quality of life. When faced with lack of expected improvement or exacerbation of side effects, steps to be considered include modification of ineffective therapy or even interruption of cause-oriented treatment, while focusing one's activity on palliative measures, timing at relief of suffering of patient and her relatives. Among numerous specialists involved in the treatment of ovarian cancer patients, the leading role is played by surgeon and chemotherapist. Their close cooperation is crucial for increasing patient's chances for an optimal outcome.

SURGICAL TREATMENT OF OVARIAN CANCER

An analysis of expert recommendations and principles of management of patients with a suspected or confirmed ovarian cancer shows, that the key message is that the cornerstone of therapy is surgery and chemotherapy. Other modalities, e.g. hormonal therapy, radiotherapy and immune therapy are also of value in this setting, nevertheless these modalities to date are of limited use and evidence supporting them in high-reference-level studies is scanty. Choice of therapeutic strategy depends mainly on clinical stage and histological grade of the tumor, completeness of primary surgical excision, histological type, age and general condition of the patient.

radioterapii czy immunoterapii, niemniej metody te jak dotąd nie znajdują tak szerokiego zastosowania oraz poparcia w badaniach naukowych o wysokim poziomie referencyjności. Wybór metody leczenia zależy więc przede wszystkim od stopnia zaawansowania klinicznego, a także stopnia złośliwości nowotworu, radykalności przebytego pierwotnego leczenia operacyjnego, typu histopatologicznego oraz wieku i stanu ogólnego chorej. Na pytanie, czy zawsze wskazana jest chirurgia już na poziomie rozpoznawania tego nowotworu, można by odpowiedzieć twierdząco, gdyż nie można prowadzić innego leczenia onkologicznego bez uzyskania wiarygodnego materiału do badania histopatologicznego. Dlatego u chorych na raka jajnika operację należy przeprowadzić w każdym stopniu zaawansowania klinicznego, między innymi z uwagi na konieczność uzyskania materiału do badań mikroskopowych potwierdzających rozpoznanie. Istnieją wprawdzie przypadki, w których pewne informacje na temat charakteru guza w jamie brzusznej uzyskuje się na drodze punkcji odbarczającej wodobrzusza lub niezwykle rzadko biopsji samego guza, ale są to wyjątkowe sytuacje, związane najczęściej z brakiem możliwości leczenia operacyjnego z uwagi na ciężki stan ogólny pacjentki. Zastosowanie w tych przypadkach chemioterapii neoadjuwantowej poprzedzającej zasadnicze leczenie operacyjne jest tematem obecnie dyskutowanym w świetle wpływu na ostateczny wynik leczenia tego nowotworu. Pomimo braku potwierdzenia istnienia procesu nowotworowego w momencie rozpoczynania operacji leczenie takie jest uzasadnione i wręcz konieczne. Inna sytuacja dotyczy chemioterapii i radioterapii, gdzie nie można rozpocząć leczenia bez potwierdzenia histopatologicznego złośliwości procesu. Zakres operacji i poszerzenie jej o elementy pełnego protokołu obowiązującego w aspekcie raka jajnika mogą być ustalone jedynie w świetle śródoperacyjnego badania histopatologicznego. Błędem jest wycięcie macicy wraz z guzem i przesłanie materiału do ostatecznego badania histopatologicznego, ponieważ fakt potwierdzenia raka musi wiązać się z niezwłocznym wykonaniem dalszych, specyficznych czynności wewnątrztrzewnowych dostarczających informacji o zaawansowaniu choroby i wpływających na następne etapy leczenia i rokowanie w tych przypadkach. Zaawansowanie choroby nie wpływa więc na decyzję o samej operacji, ale na pewno jest ważnym czynnikiem uwzględnianym w określeniu jej zakresu. Radykalność pierwotnej operacji ma podstawowe znaczenie dla szansy na przeżycie chorych, zatem nieoptymalne leczenie, na przykład bez badania śródoperacyjnego, równocześnie bez wycięcia sieci większej, w sposób niekorzystny wpływa na rokowanie u tych chorych^(2,3).

We wczesnych postaciach choroby przy jednoczesnej obecności cech charakterystycznych dla raka jajnika niskiego ryzyka operacja pozostaje postępowaniem samodzielny i ostateczny. Niepotrzebne jest wówczas żadne leczenie uzupełniające, niemniej pacjentka powinna pozostać pod ścisłą kontrolą onkologiczną. W większości

The question whether surgery is indicated already at the level of initial diagnosis of this tumor may be answered by an affirmation, as no oncologic treatment can be instituted without a reliable material for histological examination. Therefore patients with ovarian cancer require surgery at any clinical stage, if only in order to obtain specimens for microscopic studies confirming the diagnosis. While there are cases where some information concerning the nature of an intra-abdominal tumor may be obtained by peritoneal tap performed to decompress the ascites or, very rarely, by needle biopsy of the tumor itself, but these are exceptional situations usually associated with surgery contraindicated due to poor general condition of the patient. In such cases, the use of neoadjuvant chemotherapy preceding the main surgical procedure is a matter of much debate, in view of its possible impact on final treatment outcome. Despite lacking evidence of any existing tumor at the start of surgery, such a treatment is entirely justified and even necessary. The situation is entirely different when it comes to chemotherapy and radiotherapy, when treatment cannot be instituted without histological verification of the underlying pathology. Scope of surgery and possible inclusion of all components of the complete protocol currently binding in the treatment of ovarian cancer may be determined only after intraoperative histological studies. Excision of uterus with tumor and sending the specimen for final histological verification is considered a mistake, because confirmation of cancer must be followed directly by other specific intraperitoneal procedures, providing information about stage of disease and influencing subsequent phases of treatment and prognosis.

Clinical stage does not affect the mere decision about surgery, but is surely an important factor considered when planning its extent. Completeness of primary resection is paramount for the patients' survival, therefore suboptimal treatment, e.g. without intraoperative histological studies, without concomitant omentectomy, affects unfavorably the outlook in these patients^(2,3).

At early clinical stages with presence of features characteristic for low-risk ovarian cancer, surgery remains the sole and sufficient therapeutic modality. Any adjuvant treatment is not superfluous, but the patient should remain under close oncologic supervision. In most cases, however, there are premises qualifying the patients to the high-risk group, necessitating adjuvant treatment following surgery. Surgical treatment is usually combined with chemotherapy, less often with radiotherapy and immune therapy. Low-risk setting requires the disease to be limited to one or both ovaries, without capsular infiltration or rupture or positive peritoneal smear, i.e. clinical stages defined as IA or IB. Choice of therapy may be also influenced by histological malignancy grade (G). In G1 tumors, treatment may be limited to radical surgery and subsequent close monitoring; G2 tumors require monitoring and 3-6 courses of adjuvant postoperative chemotherapy; G3 tumors neces-

przypadków istnieją jednak przesłanki, aby zakwalifikować chorą do grupy wysokiego ryzyka, w którym niezbędne jest zastosowanie po leczeniu operacyjnym terapii uzupełniającej. Leczenie chirurgiczne skojarzone jest najczęściej z chemioterapią, rzadziej z radioterapią lub immunoterapią.

Niskie ryzyko związane jest z ograniczeniem choroby do jednego lub obu jajników, bez naciekania torebki guza, jej pęknięcia lub dodatknych wymazów otrzewnowych, czyli stopni zaawansowania określanych jako IA lub IB. Znaczenie w wyborze terapii ma też stopień złośliwości histologicznej – G. W pierwszym stopniu można zakończyć leczenie na operacji i ściśle monitorować pacjentkę, w przypadku G2 – poprzestać na obserwacji pooperacyjnej lub zastosować 3-6 kursów chemioterapii, natomiast w G3 należy wdrożyć pełne leczenie cytostatykami. Obecnie uważa się, że leczenie oszczędzające jest możliwe u wszystkich chorych w stopniu IA lub IC, bez względu na stopień złośliwości histologicznej. Niestety, bardzo mało jest takich sytuacji w codziennej praktyce klinicznej i są to najczęściej raki jajnika rozpoznawane przypadkowo podczas operacji z innych powodów. Sytuacje charakteryzujące się wysokim ryzykiem to przypadki w stopniu IC, czyli guzy z pękniętą torebką lub jej naciekiem, dodatnią cytologią otrzewnową czy wodobrzuszem, oraz w stopniu II, gdzie zmiany obecne są poza jajnikami. Leczenie operacyjne w tych przypadkach uzupełnia chemioterapię. Podobne postępowanie dotyczy również zaawansowanych postaci choroby – w stopniu III i IV wg FIGO. Ważnym elementem postępowania chirurgicznego jest także ocena zaawansowania klinicznego nowotworu. Podczas przeprowadzania zabiegu operatora obowiązuje złożony protokół postępowania diagnostycznego, którego wynik pozwala na precyzyjne określenie zaawansowania choroby, wpływa na wybór zakresu operacji i dalszej terapii oraz określenie rokowania.

W związku z tym rozważając wskazania i wybór rodzaju operacji, należy podkreślić, że interwencja chirurgiczna jest zawsze wskazana, a jej podstawowymi elementami są potwierdzenie histopatologicznego rozpoznania wstępnego, ocena zaawansowania choroby oraz w miarę możliwości radykalne usunięcie zmiany nowotworowej. Zakres leczenia operacyjnego może obejmować⁽⁴⁾:

- pierwotne leczenie operacyjne we wczesnych stopniach zaawansowania (FIGO I lub II);
- pierwotne operacje zmniejszające masę guza w zaawansowanych stopniach klinicznych (FIGO III lub IV);
- wtórne zmniejszenie masy guza w przypadku wznowy lub progresji;
- operacje paliatywne w zaawansowanych postaciach nowotworu;
- operacje *second-look*.

Według badań Boardman i Webba jedynie dwa pierwsze typy operacji pierwotnych wydłużają przeżycie pacjentek⁽⁵⁾. Nie ma jednoznacznej opinii na ten temat w odniesieniu do pozostałych typów leczenia operacyjnego.

sitate institution of full cytostatic treatment. According to current general opinion, sparing treatment is possible in all patients at clinical stages IA or IC, independent of histological malignancy grade. Unfortunately, such situations are exceptional in everyday clinical practice and these are usually ovarian cancer cases detected incidentally during surgery performed for another cause.

High-risk cases are those at clinical stage IC, i.e. tumors with ruptured or invaded capsule, positive peritoneal cytology or ascites, as well as clinical stage II with extra-ovarian lesions. In such cases, surgical treatment must be followed by chemotherapy. Similar management is recommended in more advanced clinical stages – FIGO III and IV. An important component of surgical management is intraoperative staging. At surgery, operator is obliged to follow a complex diagnostic protocol, enabling a precise determination of extent of disease, affecting choice of scope of surgery and further therapy as well as individual prognosis. We should therefore emphasize that considering indications and choice of surgical technique, surgical intervention is always indicated, its principal components being: histological verification of initial diagnosis, determination of clinical stage and as radical as possible excision of the lesion. Scope of surgery may include⁽⁴⁾:

- primary surgery at early clinical stages (FIGO stages I and II);
- primary surgery aiming at reduction of tumor burden in late-stage diseases (FIGO stages III and IV);
- secondary reduction of tumor mass in cases of recurrence or progression;
- palliative procedures in late-stage disease;
- second-look procedures.

According to the results of studies by Boardman and Webb, only the first two types of primary surgery may prolong the patients' survival⁽⁵⁾. There is no consensus concerning this issue in other types of surgical treatment. Primary surgical treatment aims at determination of clinical stage and as complete as possible tumor excision. When this is impractical due to far-advanced disease, poor condition of the patient or inadequate preparation for surgery, the only viable option is maximal cytoreduction of primary tumor and its metastases. Another problem sometimes resulting in suboptimal scope of primary surgery is, unfortunately not infrequent, inadequate knowledge, competence, self-criticism and content-related preparation of surgical team. Preoperative diagnosis relies in gathering of as much as possible information about suspected malignancy. Available diagnostic modalities include: gynecologic examination, transvaginal sonographic study, sonographic morphological and Doppler scales, other imaging studies including nuclear magnetic resonance, computed tomography and positron emission tomography, as well as biochemical tests assessing serum level of tumor markers, e.g. CA-125 and HE4. Planning the scope of surgery should be done in a collective way – among specialists involved in the therapeutic

Pierwotne leczenie chirurgiczne dotyczy więc określenia stopnia zaawansowania klinicznego i usunięcia nowotworu w miarę możliwości w całości. W sytuacjach gdy nie jest to możliwe z uwagi na wysoki stopień zaawansowania choroby, zły stan poddawanej leczeniu chorej lub niewłaściwe jej przygotowanie, jedynym możliwym zabiegiem jest maksymalna cytoredukcja guza lub jego przerzutów. Innym problemem mającym wpływ na nieoptymalny zakres pierwotnego zabiegu operacyjnego jest niebędący niestety rzadkością brak świadomości, kompetencji, samokrytycyzmu i przygotowania merytorycznego zespołu operacyjnego.

Diagnostyka przedoperacyjna polega na zgromadzeniu jak największej ilości informacji o podejrzanym guzie nowotworowym. Dostępnymi metodami diagnostycznymi są m.in. badanie ginekologiczne, badanie ultrasonograficzne sondą przezpochwową, ultrasonograficzne skane morfologiczne i dopplerowskie, inne badania obrazowe, takie jak: jądrowy rezonans magnetyczny, tomografia komputerowa czy pozytronowa tomografia emisyjna, jak również badania biochemiczne dotyczące oceny stężenia w surowicy markerów nowotworowych, takich jak CA-125 czy HE4. Planując zakres operacji, należy rozważyć problem zespołowo – w gronie zaangażowanych w proces terapeutyczny specjalistów oraz podjąć decyzję po uwzględnieniu woli pacjentki. Leczenie powinno być wystarczająco radykalne – ma dawać największe szanse na uniknięcie wznowy choroby, a jednocześnie możliwie oszczędzające, dzięki czemu unikniemy poważnego kalectwa, a także zmniejszymy ryzyko powikłań pooperacyjnych. Ostateczną decyzję najczęściej podejmuje się w świetle klinicznej i histopatologicznej oceny śródoperacyjnej, dlatego w przygotowaniu przedoperacyjnym należy rozważyć wszelkie możliwe okoliczności i przygotować pacjentkę na różny zakres i efekt leczenia chirurgicznego.

W przygotowaniu przedoperacyjnym istotne znaczenie mają głównie: zabezpieczenie krwi, oczyszczenie przewodu pokarmowego, cewnikowanie pęcherza moczowego, zastosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej czy też zastosowanie profilaktyki antybiotykowej. Laparotomię wykonuje się z cięcia prostego od spojenia łonowego do pępka, z ewentualną możliwością przedłużenia go do wyrostka mieczykowatego mostka, co daje dostatecznie szeroki wgląd do jamy otrzewnowej. Dogodny dostęp z jednej strony pozwala na zachowanie czystości onkologicznej i wydobyć guza w całości, z drugiej pozwala na skrupulatną ocenę klinicznego zaawansowania choroby. Najbardziej optymalne są operacje radykalne, podczas których możemy usunąć guz w całości, z marginesem zdrowych tkanek, nie powodując jednocześnie istotnego kalectwa i nie narażając chorej na ryzyko poważnych powikłań pooperacyjnych. Niestety, w większości przypadków u leczonych z powodu raka jajnika kobiet jest to niemożliwe, a powyższe warunki spotyka się jedynie w wyjątkowych sytuacjach. We wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego operacja ma na celu wycięcie

process, while final decisions should take into consideration the patient's will. Treatment should be sufficiently radical – providing the best possible chances for avoiding tumor recurrence, and at the same time as sparing as possible, avoiding serious disability and reducing the risk of postoperative complications. Final decision is usually made based on clinical and histological intraoperative assessment, therefore while preparing the patient for surgery, one should consider all possible circumstances and prepare the patient for various scopes and effects of surgical treatment.

In the preoperative work-up, the following factors are specially important: provision of packed red blood cells, cleansing of the digestive tract, catheterization of the urinary bladder, antithrombotic and antibiotic prophylaxis. Laparotomy is performed by a straight incision extending from pubic symphysis to the navel, with an option to extend it up to the xiphoid process, thus obtaining a sufficiently ample insight into the peritoneal cavity. Adequate exposure enables maintenance of oncologic sterility and removal of the tumor *in toto*, while enabling a reliable determination of clinical stage of the disease.

The best are radical procedures, enabling total tumor excision with a margin of healthy tissue, while not inducing prohibitive disability and not exposing the patient to unnecessary risk of severe postoperative complications. Unfortunately, in most endometrial cancer patients this is impossible as the abovementioned conditions are seen in isolated cases only. Surgery performed at an early clinical stage aims at total tumor removal, intraoperative histological study of surgical specimens, obtaining peritoneal fluid and smears for cytological examination, and, when there is no free fluid – collection of peritoneal lavage fluid. Collection of smears may be superfluous if the disease obviously and in a histologically proven way extends beyond the pelvis, as their positive result does not result in change of clinical stage or therapeutic strategy. Surgery includes also visual inspection and palpation of abdominal organs and retroperitoneal space and collection of tissue samples from all suspected lesions. Such situations require hysterectomy with adnexectomy and omentectomy, as a common location of first metastatic foci. To be considered is also appendectomy, because as much as 15% of metastases are located there. In general opinion, vermiform appendix should be excised in rare mucinous cancers or when it is infiltrated by neoplasm. Another interesting issue in surgical treatment of ovarian cancer patients is extent of lymphadenectomy. Invasion of lymph nodes, seen in 50-80% of the cases, qualifies the patient to at least FIGO stage IIIC^(6,7). Another issue is the effect of lymphadenectomy on the patients' survival and increased rate of complications associated with this procedure. An important and fraught with controversies is current debate concerning the extent of lymphadenectomy. Nevertheless, guidelines of an international panel of experts NCCN recommend excision of pelvic and periaortal lymph nodes.

guza w całości, poddanie go histopatologicznemu badaniu śródoperacyjnemu, pobranie płynu i wymazów do badania cytologicznego, a w przypadku braku płynu ewentualne pobranie popłuczyn z jamy otrzewnej. Od pobierania wymazów można odstąpić, jeśli choroba ewidentnie w sposób makroskopowy i potwierdzony histopatologicznie wykracza poza obręb miednicy mniejszej, bo ich pozytywny wynik nie wpływa na zmianę stopnia zaawansowania i postępowanie terapeutyczne. Operacja obejmuje również wizualizację i palpację narządów jamy brzusznej i przestrzeni pozaotrzewnej oraz pobranie wycinków ze wszystkich podejrzanych miejsc. W sytuacjach tych wykonuje się również wycięcie macicy wraz z przydatkami i wycięcie sieci większej jako lokalizacji pierwszych ognisk przerzutowych. Należy rozważyć także wycięcie wyrostka robaczkowego, który jest miejscem przerzutów raka aż w 15% przypadków. Uważa się, że wyrostek należy usunąć w przypadku rzadkich raków śluzowych lub jeśli jest nacieczony przez proces nowotworowy. Innym ciekawym aspektem leczenia operacyjnego kobiet z rakiem jajnika jest problem limfadenektomii. Zajęcie węzłów chłonnych, które stwierdza się w 50-80% przypadków, powoduje, że proces nowotworowy powinien zostać zakwalifikowany co najmniej do stopnia IIIIC wg FIGO^(6,7). Innym aspektem jest wpływ ich usunięcia na wydłużenie przeżycia chorych i wzrost liczby powikłań związanych z takim zabiegiem. Nie bez znaczenia i kontrowersji jest też tocząca się dyskusja dotycząca zakresu wykonywanej limfadenektomii. Niemniej wytyczne międzynarodowej grupy ekspertów NCCN zalecają usunięcie węzłów chłonnych miednicy mniejszej i okołoaortalnych. U pacjentek z rakiem jajnika można, po spełnieniu pewnych ściśle określonych warunków, przeprowadzić leczenie oszczędzające, zachowując płodność. Leczenie oszczędzające dotyczy więc wyjątkowych, rzadkich sytuacji klinicznych, w których guz jest umiejscowiony jednostronnie, ma stopień FIGO IA lub IC, choroba dotyczy młodych kobiet, pragnących zająć w ciąży, a pacjentki te pozostaną pod ścisłą obserwacją pooperacyjną. Sugeruje się ewentualne rozszerzenie zakresu leczenia operacyjnego po zakończeniu rozrodu. Leczenie oszczędzające musi być poprzedzone świadomą zgodą chorej na proponowany zakres operacji, w pełni zdającej sobie sprawę z ryzyka procedury zachowującej płodność, a jednocześnie nieradykalnej. Operacja taka najczęściej polega na: jednostronnym usunięciu przydatków, pobraniu wycinków lub częściowej resekcji drugiego jajnika, pobraniu materiału do badania histopatologicznego po pobraniu wycinków z sieci większej, otrzewnej i wszystkich podejrzanych miejsc oraz pobraniu wymazów z jamy otrzewnej do badania cytologicznego. Wykazano, że pełen protokół jest niezbędny, bo aż w 30% przypadków w jego wyniku stopień zaawansowania określono na wyższy, który uniemożliwił leczenie oszczędzające⁽⁸⁾.

W zaawansowanych stopniach klinicznych sytuacja jest zupełnie inna. Nie tylko nie istnieje wówczas możliwość

Upon fulfillment of some well-defined criteria, patients with ovarian cancer may undergo a sparing treatment aiming at preservation of fertility. Sparing treatment applies to exceptional and rare clinical situations, where the tumor is unilateral, at FIGO stages IA or IC and the disease affects young women who wish to procreate and will be closely monitored after surgery. An optional extension of surgical treatment is suggested after completion of procreation. Sparing treatment must be preceded by an informed consent of the patient for proposed scope of surgery, fully aware of risk associated with a fertility-preserving but not radical procedure. Such an operation most often consists in unilateral adnexectomy, collection of tissue samples or partial resection of the other ovary, collection of samples from the greater omentum, peritoneum and all suspected locations as well as peritoneal smears for cytological studies. Full protocol proved to be necessary, because in even 30% of the cases, it resulted in a change to higher (worse) stage, precluding a sparing treatment⁽⁸⁾.

In advanced clinical stages, the situation is entirely different. Not only sparing treatment, but also radical (curative) procedures become impossible. Based on current knowledge, such cases qualify for cytoreductive procedures aiming at reduction of tumor mass. Optimal primary cytoreduction is the key factor affecting the patient's chance for a favorable outcome. At late-stage disease, total or radical excision of tumor with a margin of healthy tissue is impossible. Nevertheless, an adequate cytoreduction, improving the effects of subsequent adjuvant treatment is often possible. In general opinion, optimal cytoreduction should not leave behind residual tumor pieces of over 1 cm, although estimates of this parameter may range from 0 to 2 cm^(1,3,9). Total (complete) cytoreduction is accomplished when no visible tumor remnants are left after surgery⁽¹⁰⁻¹²⁾. Surgical technique depends on location and depth of infiltration of the tumor and at best consists in intraperitoneal or extraperitoneal excision. The latter is more difficult and fraught with a higher risk of complications. Least favorable is a trans-tumor preparation and leaving behind large tumor fragments. Frequently, surgery must include excision of infiltrated segments of other abdominal organs, e.g. bowel or bladder, liver, stomach, diaphragm or spleen. Uterus may be spared to the discretion of the surgeon, as in these cases hysterectomy does not affect survival to any significant degree⁽⁴⁾.

Another issue to be discussed is second-look surgery. It may be indicated after primary suboptimal procedure, after explorative laparotomy or else may be considered as secondary cytoreduction in the case of recurrence or persistent disease after primary chemotherapy. Secondary cytoreduction is possible in 25-84% of the cases^(13,14). Effect of secondary surgery on improvement of survival rates is still a matter of controversy, as there are no randomized trials concerning this issue.

przeprowadzenia leczenia oszczędzającego, lecz nawet leczenie radykalne nie jest możliwe. W takich przypadkach wykonuje się w świetle obecnej wiedzy operacje cytoredukcyjne mające na celu zmniejszenie masy guza. Optymalna pierwotna cytoredukcja jest podstawowym czynnikiem wpływającym na szansę pacjentki na pozytywny wynik terapii. W późnych stopniach zaawansowania klinicznego niemożliwe jest całkowite, radykalne usunięcie nowotworu z marginesem tkanek. Pozostaje natomiast często możliwość przeprowadzenia właściwej cytoredukcji, poprawiającej efekty następnego leczenia uzupełniającego. Najczęściej uważa się, że optymalną cytoredukcją jest niepozostawienie po operacji fragmentów guza przekraczających w największym wymiarze 1 cm, choć są znane opinie o szacowaniu tej granicy w zakresie od 0 do 2 cm^(1,3,9). Całkowita cytoredukcja to sytuacja, kiedy w efekcie leczenia operacyjnego nie pozostawia się widzialnych resztek raka⁽¹⁰⁻¹²⁾. Technika operacji zależy od umiejscowienia i naciekania guza nowotworowego i może mieć najbardziej optymalny charakter, jeśli polega na wycięciu zmiany śródtrzewnowo lub – zabieg trudniejszy i obciążony większym ryzykiem – pozaotrzewnowo. Najmniej korzystne dla chorej jest preparowanie przez guz z pozostawieniem znacznych jego fragmentów. Często w zakres operacji wchodzi resekcja nacieczonych fragmentów pozostałych narządów jamy brzusznej, takich jak jelito czy pęcherz moczowy, fragment wątroby, żołądka czy przepony oraz śledziona. Istnieje również możliwość świadomego pozostawienia macicy, której wycięcie w tych przypadkach nie poprawia znacząco rokowania u chorych⁽⁴⁾. Oddzielnym tematem rozważań jest wtórne leczenie operacyjne. Można je przeprowadzić po pierwotnym leczeniu nieoptymalnym, po laparotomii zwiadowczej, niemniej może być także wtórną cytoredukcją nawrotów lub przetrwałej choroby nowotworowej po pierwotnej chemioterapii. Wtórna cytoredukcja możliwa jest w 25-84% przypadków^(13,14). Wciąż kontrowersyjny pozostaje wpływ wtórnego leczenia operacyjnego na poprawę długości przeżycia chorych z uwagi na brak badań randomizowanych dotyczących tego tematu.

W ostateczności w arsenale postępowania chirurgicznego pozostają operacje paliatywne. Polegają one na wyeliminowaniu lub złagodzeniu niekorzystnych objawów zaawansowanej choroby nowotworowej ze strony innych narządów i układów, takich jak układ pokarmowy czy układ moczowy. Wpływają w pewnym stopniu na jakość życia, natomiast ich znaczenie dla długości przeżycia chorych nie jest jednoznacznie udokumentowane z uwagi na brak badań randomizowanych, co jest usprawiedliwionym aspektem etycznym takiej randomizacji. W przypadku niedrożności dotyczącej najczęściej jelita cienkiego, rzadziej jelita grubego, postępowanie paliatywne polega na przykład na wyłonieniu stomii.

Znaczenie metod endoskopowych w onkologii ginekologicznej budzi niemałe emocje i kontrowersje. Jednak w świetle doniesień literaturowych metody te wydają się

As a last resort in surgical armamentarium, there are palliative procedures. They consist in elimination or relief of bothersome symptoms of an advanced malignant process on the part of other organs and systems, e.g. gastrointestinal or urinary. To a certain degree they affect quality of life, while their impact on length of survival has not been clearly documented yet, due to lack of randomized trials, understandable considering ethical concerns associated with such a randomization. For instance, in the case of ileus, usually within the small bowel, less often within the large bowel, palliative treatment consists in placement of a stoma.

The role of endoscopic techniques in gynecologic oncology is a matter of debate and raises considerable emotions. Nevertheless, in view of recent literature reports, such techniques appear effective and safe, at least at selected phases of diagnostic and therapeutic management. Laparoscopy may be used in the treatment of small tumors only, while an absolute necessity is the use of sacks of the "endo-bag" type. Indicated are also peritoneal lavage, biopsy of all suspected lesions better visualized by an endoscope than at laparotomy, even using a surgical microscope. Worthy consideration is the technique of laparoscopic lymphadenectomy and assessment of tumor resectability.

In the classic depiction, second-look surgery relates to macroscopic and microscopic assessment of treatment outcome and is designed for women without clinical, imaging and biochemical symptoms, after primary treatment and chemotherapy, in order to make a decision about termination of treatment. Currently its role is marginal and its true value may be determined, among other things, by its impact on survival rate, quality of life and disease-free survival. At early clinical stages, at present there is no justification for second-look surgery. According to the abovementioned criteria, elevated serum level of CA-125 is not an indication for such a procedure. As estimated, in spite of a negative yield of second-look surgery, about 50% of patients experience a delayed recurrence anyway⁽¹⁵⁾. Only conversion of an initially second-look procedure into a cytoreductive surgery with elimination of all macroscopic lesions may result in a longer survival of these patients.

Another technique which requires careful evaluation and possibly deserves wider popularization is laparoscopic second-look procedure, recommended in some centers. Positive result thereof should entail further adjuvant treatment, while a negative finding requires conversion to laparotomy and palpation of the peritoneal cavity.

To sum up we must emphasize once more that the best treatment outcomes depend on optimal surgical cytoreduction and adjuvant chemotherapy using taxoids and platinum derivatives. In spite of progress in surgical technique and improved response to first-line chemotherapy, therapeutic failures over the first 2 years of follow-up are seen in about 40-50% of the patients. Effectiveness

obecnie skuteczne i bezpieczne, choćby na pewnych etapach onkologicznego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Laparoscopia może być zastosowana jedynie w celu leczenia małych guzów, a bezwzględny warunkiem jest użycie worków typu endo-bag. Wskazane jest również płukanie diagnostyczne jamy otrzewnowej, biopsja wszystkich podejrzanych miejsc oglądanych w tym przypadku precyzyjniej niż podczas laparotomii w powiększeniu. Godna rozważenia jest metoda laparoskopowej limfadenektomii oraz oceny operacyjności nowotworu. Operacja *second-look* w klasycznym ujęciu dotyczy oceny makroskopowej i mikroskopowej wyników leczenia raka jajnika i przeznaczona jest dla kobiet bez objawów choroby w badaniu klinicznym, obrazowym i biochemicznym, po leczeniu pierwotnym i chemioterapii w celu podjęcia decyzji o zakończeniu tego leczenia. Aktualnie rola tej operacji jest jednak niewielka, a jej znaczenie może być oceniane, między innymi, w świetle wpływu na: długość przeżycia chorych, jakość ich życia oraz czas wolny od choroby. W niskich stopniach zaawansowania klinicznego brak obecnie uzasadnienia dla operacji *second-look*. Zgodnie z przedstawionymi powyżej warunkami wyższe stężenie w surowicy markera CA-125 również nie jest uzasadnieniem dla tej operacji. Szacuje się, że pomimo ujemnego wyniku operacji *second-look* u 50% chorych i tak występuje późniejsza wznowa choroby⁽¹⁵⁾. Jedynie konwersja pierwotnie wykonywanej operacji *second-look* w operację cytoredukcyjną z usunięciem wszystkich makroskopowych ognisk choroby może wiązać się z dłuższym przeżyciem chorych.

Innym metodą wymagającą oceny i ewentualnego rozpoznań jest laparoskopowa operacja *second-look*, rekomendowana w niektórych ośrodkach. Jeśli jej wynik jest dodatni, prowadzi się dalsze leczenie uzupełniające, jeśli ujemny, poleca się konwersję do laparotomii i palpację jamy otrzewnowej.

Podsumowując, należy jeszcze raz podkreślić, że najlepsze wyniki leczenia związane są z optymalną chirurgiczną cytoredukcją oraz chemioterapią uzupełniającą w oparciu o taksoidy i pochodne platyny. Pomimo postępu leczenia chirurgicznego i poprawy odpowiedzi na leczenie cytostatykami pierwszej linii niepowodzenia w ciągu 2 lat występują u około 40-50% chorych. Skuteczność leczenia nawrotów choroby jest niska i zależy od: odpowiedzi na pierwotne leczenie, czasu bez leczenia i stanu ogólnego chorej. Leczenie kobiet z rakiem jajnika pozostaje dziedziną, w której bardzo wiele można poprawić, i powinno być ciągłym wyzwaniem dla współczesnej nauki. Odpowiadając na pytanie postawione na początku niniejszej analizy, należy stwierdzić, że chirurgia jest zawsze wskazana u chorych z rakiem jajnika, a jej zakres i charakter zależą od indywidualnych warunków i stanu leczonych kobiet.

of treatment of disease recurrences is poor and depends on: response to primary treatment, disease-free survival and patient's general condition. Treatment of women with ovarian cancer remains an area where a lot can be improved and should be a continuing challenge for modern science. Answering the question posed at the beginning of the present analysis we must state that surgery is always indicated in patients with ovarian cancer, while its extent and type depend on individual conditions and general state of health of women treated.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Zieliński J., Krzakowski M.: Nowotwory złośliwe narządów płciowych kobiety. W: Krzakowski M. (red.): Onkologia kliniczna. Wydawnictwo Medyczne Borgis, Warszawa 2001: 140-193.
2. Bookman M.A.: Standard treatment in advanced ovarian cancer in 2005: the state of the art. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2005; 15 supl. 3: 212-220.
3. Bristow R.E., Tomacruz R.S., Armstrong D.K. i wsp.: Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1248-1259.
4. Skręt A., Obrzut B.: Leczenie chirurgiczne raka jajnika. W: Markowska J. (red.): Onkologia ginekologiczna. Urban & Partner, Wrocław 2002: 797-806.
5. Boardman C.H., Webb M.J.: Surgery in ovarian cancer. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2001; 22: 89-95.
6. Cliby W.A., Aletti G.D., Wilson T.O., Podratz K.C.: Is it justified to classify patients to Stage IIIC epithelial ovarian cancer based on nodal involvement only? *Gynecol. Oncol.* 2006; 103: 797-801.
7. Takeshima N., Hirai Y., Umayahara K. i wsp.: Lymph node metastasis in ovarian cancer: difference between serous and non-serous primary tumors. *Gynecol. Oncol.* 2005; 99: 427-431.
8. Stier E.A., Barakat R.R., Curtin J.P. i wsp.: Laparotomy to complete staging of presumed early ovarian cancer. *Obstet. Gynecol.* 1996; 87: 737-740.
9. Hoskins W.J., McGuire W.P., Brady M.F. i wsp.: The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 170: 974-979.
10. Vergote I., Tropé C.G., Amant F. i wsp.: Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 943-953.
11. 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. *Cancer* 2009; 115: 1234-1244.
12. Kang S., Jong Y.H., Hwang J.H. i wsp.: Is neo-adjuvant chemotherapy a "waiver" of extensive upper abdominal surgery in advanced epithelial ovarian cancer? *Ann. Surg. Oncol.* 2011; 18: 3824-3827.
13. Gadducci A., Conte P., Cianci C. i wsp.: Treatment options in patients with recurrent ovarian cancer. *Anticancer Res.* 2001; 21: 3557-3564.
14. Herzog T.J.: The current treatment of recurrent ovarian cancer. *Curr. Oncol. Rep.* 2006; 8: 448-454.
15. Markowska J.: Wartość operacji *second-look* w leczeniu raka jajnika. W: Markowska J. (red.): Onkologia ginekologiczna. Urban & Partner, Wrocław 2002: 883-888.