

# Ovarian cancer – ways to improve curability

## Rak jajnika – drogi poprawy efektywności leczenia

© ONKOLOGIA I RADIOTERAPIA 1 (1) 2007

Review article/Artykuł poglądowy

---

ELŻBIETA KUTARSKA

Oddział Onkologii Ginekologicznej, Radioterapii i Chemioterapii

Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej

Ordynator: dr n. med. Elżbieta Kutarska

---

Address for correspondence/Adres do korespondencji:

Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej

ul. K. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin, Poland

tel. (081) 7477511 w. 2138; e-mail: e\_kutarska@wp.pl

### Statistic/Statystyka

---

Word count/Liczba słów 3334/3942

Tables/Tabele 0

Figures/Ryciny 0

References/Piśmiennictwo 70

---

Received: 09.03.2007

Accepted: 25.03.2007

Published: 30.06.2007

### Abstract

At present there are neither typical symptoms nor diagnostic methods (USG and serum CA 125 level) to detect early ovarian cancer and therefore this disease is named „silent killer”. Screening for women at high risk, BRCA 1 or BRCA 2 mutation and hereditary breast or ovarian cancer in at least 2 closed relatives is recommended. Women older than 40 years with abdominal complaints and ovarian disorders in history should be screened, either. The importance of comprehensive surgery has been proved, extent surgery for early cancer and cytoreduction for advanced. Macro- and microscopic findings are important to stage disease and to determine histologic types. Following surgery first line chemotherapy with paclitaxel and platinum is introduced. Interval surgery can be performed after 3 or 6 cycles of chemotherapy. Consolidation therapy with cytotoxic drugs or radiotherapy is an option for patients with objective complete response. Recurrence of tumor can be treated with surgical cytoreduction, chemotherapy (topotecan, caelyx, gemzar) and hormonal therapy.

To improve curability of ovarian cancer patients: 1) screening for high risk women should be recommended 2) woman and her doctor should be aware of suspected symptoms and validity of gynecological examination 3) adequate surgery for patients with ovarian carcinoma performed by experienced gynecologic oncologist – consists the key points. Supplementary chemotherapy is important, but the patient's lot is determined mostly by early diagnosis and adequate operation.

**Key words:** Ovarian cancer, symptoms, markers, surgery, chemotherapy

### Streszczenie

Ze względu na brak charakterystycznych objawów klinicznych oraz zawodność metod skreeningowych (USG, markery – CA125) we wczesnych stadiach choroby – nabłonkowy rak jajnika jest zwany „cichym zabójcą”. Poprawę wczesnej wykrywalności i wyników leczenia mogą przynieść systematyczne badania (ultrasonografia przezpochwowa 3D) najbardziej zagrożonych kobiet (z mutacją genu BRCA 1 i BRCA 2, z rodzinnym występowaniem raka jajnika lub sutka, oraz pacjentek z trzadą czynników: wiek powyżej 40 lat, niejasnymi objawami ze strony przewodu pokarmowego i zaburzeniami funkcji jajników w wywiadzie. Drugim czynnikiem decydującym o wynikach leczenia jest jakość wykonania zabiegu operacyjnego. We wczesnym stopniu zaawansowania – realizacja pełnego protokołu operacyjnego; w wyższych stopniach zaawansowania – usunięcie maksymalnie dużej masy nowotworu. Ocena makro- i mikroskopowa danych z operacji pozwala na ustalenie ostatecznego stopnia zaawansowania choroby jak również jego typu histopatologicznego. Na tej podstawie

kwalifikuje się pacjentki do uzupełniającej chemioterapii (paclitaxel plus cisplatina lub – wyjątkowo: endoxan z pochodnymi platyny), bądź zabiegu odroczonego poprzedzonego chemioterapią. Kontynuację efektywnej standardowej 6-cyklowej chemioterapii stanowić może radioterapia bądź kontynuacja chemioterapii do 12 mies. W leczeniu nawrotów możliwa jest chirurgiczna cytoredukcja, chemioterapia (np. topotecan caelyx lub gemzar) oraz leczenie hormonalne jak tamoxifen, octan megestrolu oraz analogi Gn-RH. Podkreślić należy, że poprawę wyników leczenia choroby warunkują: 1. wykrywanie chorych zagrożonych i objęcie ich okresowymi badaniami 2. rola lekarza rodzinnego – chore z podejrzanymi dolegliwościami kierować do ginekologa 3. Leczenie operacyjne przeprowadzone przez wyszkolonych ginekologów-onkologów zgodne z zaleceniami. Leczenie uzupełniające jest ważnym elementem postępowania w raku jajnika, ale o losie pacjentki bardziej decyduje czas rozpoznania i jakość operacji.

**Słowa kluczowe:** rak jajnika, objawy, wykrywalność, markery, leczenie chirurgiczne, chemioterapia

## INTRODUCTION

Ovarian cancer is commonly called the silent killer. Among all malignant tumors in women it is in 6<sup>th</sup> place [1], and its morbidity rate increases. In the year 1991 2663 new cases were registered, while in 1999 – 3030 [2,3]. Standard morbidity rate since 1993 to 2003 is 21,0 and 11,5 respectively [1], mortality rate 7,7 and 7,1 [1]. At the same time ovarian cancer is 4<sup>th</sup> cause of deaths in malignancies of women. The EURO CARE survey presents an increase of 5-years survival in Western and Northern European countries from 40% in the period 1978-1989 to 50% in the 90s of XXth century. In the Eastern Europe, including Poland, chances for the 5-years survival remain constant (30%).

## OVARIAN ANCEER – WHY IT IS SO LATE...?

Signs and symptoms in early ovarian cancer are not characteristic and often trifled both by women and their physicians. Lack of pathognomonic signs of ovarian cancer as well as missing universal detection methods are responsible for high staging (III, IV) of a disease in 70% of patients at the beginning of the treatment and their prognosis for survival is poor. Early stage of ovarian cancer is usually detected in young women up to 45y.o. (51%), while advanced stages III or IV in 49%. After 55 years of age women seek for medical help in the advanced disease (76%), only in 24% of these women stages I or II are diagnosed [4].

## RISK FACTORS

Factors, through which susceptibility for ovarian cancer could be either identified or reduced are constantly being searched for. Great hopes are linked with hereditary factors for developing ovarian cancer, as it is an easily identifiable group for regular check-ups. Inherited predisposition to cancer may be present in families, where 2 or more relatives are diagnosed positively for ovarian or breast cancer. Among the few syndromes, where ovarian cancer develops, most important are hereditary breast-and-ovarian cancer syndrome as well as ovarian-and-

## WSTĘP

Nabłonkowy rak jajnika popularnie określany jest „cichym zabójcą”. W Polsce rak jajnika zajmuje 6-te miejsce wśród nowotworów złośliwych zarejestrowanych u kobiet [1] a liczba nowych zachorowań wzrasta. W 1991 roku zarejestrowano 2663 nowych zachorowań a w 1999 r. – 3030 [2,3]. Standaryzowany współczynnik zachorowalności od roku 1993 do 2003 wynosi odpowiednio 21,0 i 11,5 [1], a współczynnik zgonów odpowiednio 7,7 i 7,1 [1]. Jednocześnie rak jajnika jest 4-tą przyczyną zgonów z powodu nowotworu u kobiet. Badania EURO CARE wykazały, że 5-letnie przeżycie chorych leczonych w części krajów Europy zachodniej i północnej z powodu raka jajnika wzrosło od ok. 40% w latach 1978-1989, do około 50% w latach 90 XX wieku. Natomiast w krajach Europy Wschodniej, do której zaliczono Polskę, szansa na 5-cio letnie przeżycie u tych chorych pozostaje niezmiennie na tym samym poziomie (30%).

## RAK JAJNIKA – DLACZEGO TAK PÓŹNO...?

Dolegliwości towarzyszące tej chorobie przez długi czas pozostają niecharakterystyczne i są często lekceważone, zarówno przez kobiety jak i przez lekarzy. Brak charakterystycznych objawów choroby oraz metod rozpoznawania choroby w jej wczesnym stopniu zaawansowania klinicznego powodują, że w dalszym ciągu ok. 70% pacjentek zgłaszających się do leczenia jest w wysokim (III i IV) stopniu zaawansowania, które nie rokują długiego przeżycia. Wczesny stopień zaawansowania częściej rozpoznawany jest u młodych kobiet do 45 roku życia (51%), natomiast zaawansowany III i IV stopień – w 49%. Kobiety po 55 roku życia znacznie częściej zgłaszają się z zaawansowanym stadium choroby (76%), tylko u 24% rozpoznawany jest I i II stopień zaawansowania [4].

## CZNNIKI RYZYKA

Stale poszukiwane są czynniki, które mogą zwiększać podatność na tą chorobę jak i tych, które mogą zmniejsz-

colon cancer syndrome, both connected with BRCA 1 and BRCA2 gene mutations. The data taken from anamnesis of the suffering patients show, that the disease develops in younger people, some 10 years earlier compared to as patients without such mutations.

Sterility and null-parity are among known risk factors, especially in women after an ineffective hormonal therapy [5,6,7]. Multiparity reduces risk for having ovarian cancer comparing to nulliparous women even in 40-60% [8,9]. Oral contraception is regarded as another reducing factor for the disease [10,11]. Hormonal replacement therapy (HRT) is however controversial. In quite many papers it is suggested that a prolonged HRT (10 years) increases the risk for ovarian cancer [12,13]. It is also emphasized that ovarian cancer can develop from benign lesions, such as serous ovarian cysts giving serous ovarian cancer or endometrioid cancer resulting from endometriosis [15].

## CLINICAL SIGNS

**Early signs.** Early detection of ovarian cancer is of extreme importance. A woman must either have a reason to seek for medical help or comes for a regular check-up, and the physician must be aware of possibility (of almost mute existence) of such disease. Especially for about 25% of the women had already some abnormal findings on gynecological examination asymptotically [16]. In another report 2% of the patients with a diagnosed ovarian cancer showed no symptoms as well [17]. Young women with ovarian cancer reported some period disturbances in 100% and abdominal pains in 68% [18]. Over 90% of these patients suffer from abdominal signs, among which most popular are gases, compression, bowel dysfunctions, general abdominal pains or pelvic pains, 34% has dysuric problems. In a detailed analysis only 11% of women had no symptoms in early stages of cancer, while only 3% in more advanced disease [19].

**Early detection.** According to Hugh's opinion "...It is the highest time to change the opinion, that early symptoms of ovarian cancer do not exist. These are unclear abdominal discomfort, dyspepsia, gases, flatulence after meals, mild indigestion, abdominal unrest. These symptoms may be present few months earlier before cancer is diagnosed. Making adult women to visit a gynecologist might allow earlier detection of the disease in many cases. Ascites or big tumor masses in the abdomen usually proof an advanced stage of cancer. In high risk group of women after 40 years of age the physician has to make sure, that ovarian cancer is excluded...[20]. A symptomatic triad is assessed to estimate the risk group: a women over 40y.o., with unclear digestive tract disorders and history of ovarian malfunction [21]. Additionally a detailed anamnesis on familiar cancers, especially breast and/or ovarian is very helpful in identification of the threat.

Contemporary accessible methods for detection of asymptomatic ovarian cancer are not ideal. Gynecolog-

ować ryzyko zachorowania. Dużą nadzieję wiąże się z określeniem dziedzicznej predyspozycji do zachorowania, ponieważ ta grupa może być objęta systematycznymi badaniami. Dziedziczna predyspozycja zachorowania na raka może występować w rodzinach, w których 2 lub więcej krewnych miała rozpoznany jak jajnika lub rak sutka. Wśród kilku zespołów, w których stwierdza się występowanie raka jajnika, najważniejszymi są dziedziczny zespół raka sutka i jajnika oraz zespół rak jajnika – rak jelita grubego i wiążą się one z mutacją genu BRCA 1 i BRCA 2. Dane pochodzące z wywiadów dotychczas chorujących wykazały, że choroba zazwyczaj występuje w młodszym wieku, ok.10 lat wcześniej niż u osób nie obciążonych mutacją.

Do czynników zwiększających ryzyko zachorowania zalicza się bezdzietność i bezpłodność; zagrożenie jest szczególnie wysokie u kobiet leczonych hormonalnie bez efektu [5,6,7,]. Posiadanie liczego potomstwa zmniejsza ryzyko zachorowania w stosunku do nieródek aż o 40–60%. [8,9,]. Także stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych uważane jest za czynnik zmniejszający ryzyko zachorowania na raka jajnika[10,11]. Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) budzi kontrowersje. Wiele opracowań sugeruje, że stosowanie HTZ przez dłuższy okres czasu (10 lat) zwiększa ryzyko zachorowania na raka jajnika [12,13]. Podkreśla się też, że rak jajnika może powstawać na podłożu zmian łagodnych, z cysty surowiczej rak surowiczy [14], rak endometrioidalny z endometriozą [15].

## OBJAWY KLINICZNE

**Pierwsze objawy choroby.** Szczególnie ważną sprawą jest wczesne rozpoznawanie choroby nowotworowej jajnika. Kobieta musi mieć powód, żeby zgłosić się do lekarza lub zgłasza się na badania profilaktyczne i lekarz badający musi mieć na uwadze możliwość tej groźnej choroby. Zwłaszcza, że w trakcie wizyty u lekarza ginekologa aż 25% badanych kobiet bez dolegliwości miała zmiany w badaniu ginekologicznym [16]. W innym opracowaniu w grupie badanych kobiet ze zdiagnozowanym nowotworem jajnika, 2% kobiet nie zgłaszało dolegliwości [17]. Młode kobiety z rozpoznaniem rakiem jajnika w 100% podawały zaburzenia miesiączkowania, a u 68% występował też ból brzucha [18]. Ponad 90% pacjentek podaje dolegliwości ze strony jamy brzusznej, najbardziej popularne to dolegliwości brzuszne wzdęcia, ucisk, zaburzenia ze strony jelit, dolegliwości bólowe często uogólnione lub dotyczyły miednicy małej, 34% pacjentek skarżyła się na dolegliwości ze strony układu moczowego. Dokładna analiza wywiadów wskazuje, że tylko 11% pacjentek we wczesnych stopniach nie zgłaszało żadnych dolegliwości, a w zaawansowanych – 3% [19].

**Wczesne rozpoznawanie raka jajnika.** Wg opinii Hugh „czas najwyższy zmienić pogląd, że nie ma wczesnych objawów raka jajnika. Należą do nich niejasny dyskomfort w jamie brzusznej, dyspepsja, wzdęcia brzucha, wzdęcia po jedzeniu, niewielkie dolegliwości trawienne, niepokój w jamie brzusznej. Te objawy mogą być

ical examination, sonography, CA-125 levels do not allow for early detection. That is why special attention must be paid to the symptoms reported by a patient – even though they are often discrete and not characteristic.

#### **Sonography in detection of early stages of cancer.**

Bhan performed sonographic examinations of the asymptomatic women, having 2,3% of positive and 4,4% falsely positive results. Among the positive group 4 already developed metastases, 6 had either malignant or borderline tumors. However most of the findings were benign cysts [22]. According to Herrman's estimation in a good sonographic practice 95-100% of benign changes can be identified in postmenopausal women [23]. The value of such examination even rises, since benign lesion or border-line neoplasm may convert into a malignant one and their extraction is of the same importance as detection of malignant lesions [24]. In transabdominal sonography ovarian lesion smaller than 3cm can be overlooked. Thanks to the invention of the vaginal probes more exact examination of changes like verrucous ones, septa, which correlate with malignancy more likely than size/volume of an ovary, is possible [25]. A novel 3D ultrasound transvaginal technique enriched the value of sonography in differentiation of benign and malignant lesions [26,27].

Jacobs states that neither gynecological examination nor sonography allow for differentiation between malignant and benign tumors, so none of these can be referred to as early detection methods for ovarian cancer [28].

A tumor marker CA-125 is not ovary-specific, its abnormal levels are observed even in non-neoplastic gynecological diseases, also in pregnancy and during menstrual bleeding. 80% of the patients with ovarian cancer have above normal levels of CA-125 [29] and that's what made CA-125 useful in monitoring of treatment. Nowadays its usefulness in early stages of cancer is minimal, because higher CA-125 levels are observed in 3% of women with malignant ovarian lesions in screening, so it is not recommended for population screening [30].

But, since no other methods exist, a combined sonographic and CA-125 examination is the only way of early detection of ovarian cancer [28]. This opinion is shared by Finkler, saying that ultrasound and CA-125 together can predict ovarian changes in 100% [31].

*obecne przez kilka miesięcy przed rozpoznaniem raka. Zmobilizowanie, zwłaszcza dojrzalej kobiety do wizyty u ginekologa pozwoli wielokrotnie na wcześniejsze wykrycie choroby. Obecność wodobrzusza czy dużego guza w jamie brzusznej świadczy zazwyczaj o zaawansowanym procesie nowotworowym. U kobiety z grupy ryzyka, z utrzymującymi się objawami ze strony jamy brzusznej i która ukończyła 40 lat lekarz musi się upewnić czy rak jajnika został wykluczony” [20].* Określono też triadę, która pomoże określić grupę ryzyka: to kobieta powyżej 40 lat z niejasnymi objawami ze strony przewodu pokarmowego, z zaburzeniami funkcji jajników w wywiadzie [21]. Także dokładny wywiad dotyczący chorób nowotworowych w rodzinie, zwłaszcza zachorowań na raka sutka i jajnika jest pomocny przy określaniu zagrożenia tą chorobą. Dotychczas dostępne metody rozpoznawania bezobjawowego raka jajnika nie są doskonałe. Badanie ginekologiczne, USG, określanie poziomu markera CA125 – nie pozwalają na zadawalające wykrywanie wczesnych postaci choroby. Dlatego tak ważne jest zwracanie uwagi na objawy, które zgłasza kobieta – choć wielokrotnie są one dyskretne i niecharakterystyczne.

**Badanie USG w rozpoznawaniu wczesnych postaci nowotworów jajnika.** Od wielu lat badanie ultrasonograficzne jest jedną z podstawowych metod stosowanych w diagnozowaniu patologicznych zmian w obrębie jajników. Bhan przeprowadził badania ultrasonograficzne u kobiet, które nie zgłaszały dolegliwości, uzyskując 2,3% wyników pozytywnych i 4,4% wyników fałszywie pozytywnych. W badaniach pozytywnych zmiany były w 4 przypadkach zmianami przerzutowymi, w 6 guzami jajnika o charakterze złośliwym i granicznym. Jednak większość stanowiły łagodne cysty [22]. Herrman ocenia, że przy dobrej ocenie ultrasonograficznej można wykryć zmiany łagodne w 95 –100% u kobiet po menopauzie [23]. Wartość tej oceny wzrasta ponieważ sugerowane jest, że zmiana łagodna lub nowotwór o charakterze guza granicznego ma zwiększony potencjał przechodzenia w zmianę złośliwą i ich usuwanie ma znaczenie takie samo jak wykrywanie zmian złośliwych [24]. Podczas badania USG przez powłoki jamy brzusznej można przeoczyć zmiany mniejsze jak 3 cm. Toteż wprowadzenie badania przez pochwę pozwoliło na bardziej dokładną ocenę szczególnie zmian takich jak brodawki, przegrrody, istnienie zmian litych, których to obecność bardziej koreluje ze złośliwością niż wielkość jajnika [25]. Najnowsza technika – ultrasonograficzna przezpochwowa 3D – zwiększyła wartość badania ultrasonograficznego, szczególnie w różnicowaniu zmian łagodnych i złośliwych [26,27].

Jacobs ocenia, że ani badanie ginekologiczne ani USG nie pozwala na odróżnienie zmiany łagodnej od złośliwej i w związku z tym nie mogą być one zaliczone do metod wczesnego wykrywania raka jajnika [28].

Marker Ca 125 nie jest swoisty dla raka jajnika, jego podwyższone stężenie może występować w innych nowotworach oraz nienowotworowych schorzeniach ginekologicznych, a nawet w ciąży czy podczas miesiączki. 80%



## CLASSIFICATION AND OPERATIVE TREATMENT

Despite all efforts for early detection of ovarian cancer, surgical operation is the only way to confirm the diagnosis. Explorative laparotomy is necessary to distinguish between a benign and a malignant lesion. Since ovarian tumor may be either benign or metastatic from a distant organ, it must be examined intraoperatively. Whenever the ovarian cancer is diagnosed in histopathology, spread of the disease must be judged, for standards of operative technique depend on it.

Operative treatment begins with peritoneal lavage, cytological sampling of peritoneum, biopsies of peritoneum and suspicious locations. TAH/BSO with omentectomy, appendectomy and pelvic+paraortic lymphadenectomy (or lymph nodes biopsies) are all in a standard procedure. Extension of the surgery is however dependent on cancer's staging. In early stages full protocol can be done. In more advanced cases a maximal reduction of tumor is intended.

A surgeon mustn't forget to describe all the lesions found on inspection of pelvis and other locations of infiltration and metastases of ovarian cancer, as well as exact extent of the performed operation. Only after a detailed histological examination of the material final stage of the disease is given.

### FIGO staging for ovarian cancer is as follows:

- Stage I - Growth limited to the ovaries
  - Stage Ia - Growth limited to 1 ovary, no ascites, no tumor on external surface, capsule intact
  - Stage Ib - Growth limited to both ovaries, no ascites, no tumor on external surface, capsule intact
  - Stage Ic - Tumor either stage Ia or Ib but with tumor on surface of one or both ovaries, ruptured capsule, ascites with malignant cells or positive peritoneal washings
- Stage II - Growth involving one or both ovaries, with pelvic extension
  - Stage IIa - Extension and/or metastases to the uterus or tubes
  - Stage IIb - Extension to other pelvic tissues
  - Stage IIc - Stage IIa or IIb but with tumor on surface of one or both ovaries, ruptured capsule, ascites with malignant cells or positive peritoneal washings
- Stage III - Tumor involving one or both ovaries, with peritoneal implants outside the pelvis and/or positive retroperitoneal or inguinal nodes; superficial liver metastases equal stage III
  - Stage IIIa - Tumor grossly limited to pelvis, negative lymph nodes but histological proof of microscopic disease on abdominal peritoneal surfaces
  - Stage IIIb - Confirmed implants outside of pelvis in the abdominal peritoneal surface; no implant exceeds 2 cm in diameter and lymph nodes are negative
  - Stage IIIc - Abdominal implants larger than 2 cm in diameter and/or positive lymph nodes

chorych z zaawansowanym rakiem jajnika ma podwyższony ponad normę poziom CA 125 [29] i dlatego jest uznany za marker służący do monitorowania leczenia w raku jajnika. Jak dotychczas, jego użyteczność we wczesnych postaciach jajnika jest niewielka, bowiem podwyższony poziom CA 125 w badaniach przesiewowych występował u około 3% kobiet ze zmianą złośliwą i nie jest rekomendowany do badań screeningu [30].

Ale dopóki nie ma innych metod, połączenie badania USG i określenie poziomu CA 125 jest jedynym sposobem wczesnego wykrywania tej choroby [28]. Pogląd ten podziela także Finkler twierdząc, że badanie USG połączone z oznaczeniem poziomu CA 125 w 100% pozwala na pozytywne przewidywanie zmian w jajnikach [31].

## KLASYFIKACJA I LECZENIE OPERACYJNE

Mimo poszukiwania przez lata skutecznej metody rozpoznawania możliwie wcześnie raka jajnika, nadal jedyną metodą potwierdzenia tego rozpoznania pozostaje zabieg operacyjny. Zwiadowcza laparotomia jest konieczna, aby zróżnicować rodzaj badanej zmiany. Guz jajnika powinien być przebadany śródoperacyjnie, ponieważ zmiana może być łagodna, może być też przerzutem nowotworu o innej lokalizacji. W przypadku potwierdzenia przez histopatologa raka jajnika, należy ocenić rozległość zmian gdyż od tego zależy w dużym stopniu zakres zabiegu operacyjnego, który to wymaga leczenia operacyjnego według określonych standardów.

Leczenie operacyjne jajnika polega na pobraniu popłuczyn z jamy otrzewnej oraz wymazów, biopsji otrzewnej oraz wszystkich miejsc podejrzanych. Standardem jest usunięcie macicy z przydatkami, sieci, wyrostka robaczkowego oraz biopsja lub usunięcie węzłów chłonnych zaotrzewnowych oraz okołoaortalnych. Zakres operacji uzależniony jest jednak od stopnia zaawansowania nowotworu. U chorych z wczesnym stopniem zaawansowania choroby wymagana jest realizacja pełnego protokołu operacyjnego. Natomiast w wyższych stopniach zaawansowania dąży się do usunięcia maksymalnie dużej masy nowotworu.

Operator musi pamiętać o opisanie wszystkich zmian, które stwierdził w trakcie inspekcji miednicy małej oraz wszystkich miejsc, gdzie mogą występować nacieki i przerzuty raka jajnika oraz opisać zakres operacji, który został wykonany. Dopiero po ostatecznym przebadaniu i ustaleniu rozpoznania histopatologicznego z materiału usuniętego w trakcie operacji – ustalany jest ostateczny stopień zaawansowania choroby.

### Stopień zaawansowania choroby określany wg. klasyfikacji FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)

- Stopień I** w którym rak ograniczony jest do jajników:
- I A zmiana w jednym jajniku bez nacieku torebki i płynu w jamie otrzewnowej
  - I B zmiana w obu jajnikach bez naciekania torebki i płynu w jamie otrzewnowej
  - I C nacieki lub pęknięcia torebki, wodobrzusze lub obecność komórek nowotworowych w wymazach lub popłuczynach z jamy otrzewnowej

- Stage IV - Distant metastases; pleural effusion must have a positive cytology to be classified as stage IV; parenchymal liver metastases equals stage IV
- Histological classification and grading (G) of a cancer is important for further treatment planning.

## EPITHELIAL OVARIAN CANCERS – HISTOLOGICAL TYPES

- Serous cystadenocarcinomas
- Mucinous cystadenocarcinomas
- Endometrioid adenocarcinomas
- Clear-cell cystadenocarcinomas
- Brenner's tumors
- Planocellular carcinomas
- Non-differentiated carcinomas
- Mixed carcinomas
- Non-classified carcinomas

Grading (G), where G1 means well-differentiated and of positive prognostic value and G3 means poorly differentiated and worsens the prognosis, must be given.

Despite a constant improvement in chemotherapy of ovarian cancer its results are still not satisfying, since 50% of all deaths in sex-related neoplasms in females occur in ovarian cancers. Lack of typical signs in the initial phase of the disease is the reason for a delay in therapy. In the patients various diagnoses were given primarily, such as depression, stress, gastritis. The key problem was omitted gynecological examination or no suspicion of malignancy due to younger age. Because of these problems a delay in treatment was 3 months in 55%, 6 months in 26% and more than 1 year even in 11% [19].

Medical center, in which the operation was done is of crucial importance. Especially, whether the surgical team is experienced and facing certain stage of a disease is able to run the operation until the protocol is optimally fulfilled. Bangley [32] presented the differences in radicality of the surgical technique between gynecologists-oncologists and general gynecologists in 30% of the operated patients. 97% of the patients operated by gynecologists-oncologists were classified as optimal, giving true staging of the disease, whereas operated by general gynecologists reached 50%, and by general surgeons only 35% [33]. In early stages (I and II) 5-years survival among the patients operated by gynecologists-oncologists was 83%, general gynecologists 59%; disease-free survival was 76% and 39% respectively [34]. Junor [35] discovered that women with advanced stage of ovarian cancer are more likely to die, when operated by general surgeons instead gynecologists-oncologists, in relation to mortality after general gynecologists operations as a baseline.

In the analysis of the postoperative reports 35% were found as incomplete [36], especially in stage I [37,38,39], mainly because of disobedience of the operators to the recommend protocol. In early stages lymphadenectomy was most often omitted, while in more advanced cases (mostly in 64+y.o.) mostly underwent a diagnostic biopsy [40].

**Stopień II** zajęcie jajników oraz innych narządów miednicy mniejszej

II A zmiana w macicy lub jajowodach

II B zajęcie pęcherz moczowego, odbytnicy czy pochwy

II C zajęcie narządów miednicy mniejszej i obecność płynu lub komórek w wymazach czy popłuczynach

**Stopień III** nowotwór wychodzący poza miednicę mniejszą także zajęcie węzłów chłonnych zaotrzewnowych czy pachwinowych

III A mikroskopowy wysiew nowotworu poza miednicą mniejszą bez zajęcia węzłów chłonnych

III B obecność ognisk nowotworu mniejszych lub równych 2 cm

III C zmiany większe niż 2 cm także zajęcie węzłów chłonnych

**Stopień IV** obecność przerzutów odległych

Rozpoznanie histopatologiczne oraz określenie stopnia złośliwości (G) nowotworu jest ważną informacją w podejmowaniu decyzji o dalszym postępowaniu leczniczym.

## RAKI NABŁONKOWE JAJNIKA – POSTACIE HISTOPATOLOGICZNE

- surowicze torbielakogruczolak
- śluzowe torbielakogruczolak
- endometrioidalne gruczolakoraki
- jasnokomórkowe torbielakogruczolak
- guzy Brennera
- raki płaskonabłonkowe
- raki niezróżnicowane
- raki mieszane
- raki niesklasyfikowane

**Stopień zróżnicowania (G)**, gdzie G1 jest dobrze zróżnicowany i o pomyślnym rokowaniu, natomiast G3 to nowotwór nisko zróżnicowany, łączący się z mniej korzystną prognozą.

Pomimo udoskonalanej przez lata terapii raka jajnika, jej wyniki ciągle są niezadowolające ponieważ rocznie rak jajnika stanowi 50% zgonów wszystkich nowotworów narządu rodno u kobiet. Brak typowych objawów w początkowej fazie choroby często powoduje opóźnienie diagnozy i leczenia. U pacjentek początkowo rozpoznawano depresję, stres, zapalenie żołądka. Zasadniczą rolę miał brak badania ginekologicznego lub brak podejrzeń choroby nowotworowej jajnika z powodu młodego wieku. Z tego powodu u 55% pacjentek zwłoka w postawieniu rozpoznania wynosiła 3 miesiące, 6 miesięcy u 26%, a większą niż 1 rok aż u 11% [19].

Zasadnicze znaczenie ma miejsce, gdzie chora jest operowana. Szczególnie czy operowana jest przez doświadczony zespół, który spodziewa się jakie rozpoznanie może uzyskać i jak postępować czyli pełna realizacja protokołu operacyjnego. Bangley [32] wykazał różnice w radykalności zabiegów między ginekologami-onkologami i ginekologami ogólnymi aż u 30% operowanych pacjentek. 97% chorych operowanych przez

Lymphadenectomy is a disputable practice especially in advanced stages of the disease. In the studies a systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy in optimally operated women prolongs time to progression, but it doesn't influence overall survival of the patients [41,42]. Nevertheless when performed in early cases it allows for an exact staging and eventual re-qualifying to stage III, when the lymph nodes are involved in the disease [43].

Adjuvant therapy – most often chemotherapy as a continuation after a surgery performed by either a gynecologist-oncologist or general gynecologist. In Junor's studies on patients survival time, most influencing factor was optimal primary operation, comparing to adjuvant therapy as being less important [35].

Second look – a control laparotomy, which can be performed after a definitive treatment in patients with a complete and confirmed clinical remission. The idea of second-look was made out as prevention from too early cessation of chemotherapy in surgically remnant disease and clinical complete remission (CR) [7], and operability of the changes not destroyed by chemotherapy [7,44].

## OVARIAN CANCER STAGE I AND II – PROCEEDINGS

However ovarian cancer is a peri- or postmenopausal women's disease, it affects in 10-20% women before 40s [45,46]. Among the women willing to deliver a fertility preserving operation is possible – unilateral salpingo-oophorectomy. The conditions are: an unilateral tumor, which doesn't cross the capsule, biopsy of the second ovary, having no peritoneal adhesions, histological type serous, mucinous or endometrioid, as well as complete protocol for staging [47]. Patients in stage higher than IA require full operative protocol fulfilled.

Women after a sparing operation should remain in a strict observation. Many authors suggest radicalization of primary operation after the delivery. Other opinions can also be met promoting individual attitude, estimating disease-free survival.

ginekologów-onkologów miało wystarczająco dokładny zabieg operacyjny, który pozwalał na określenie stopnia zaawansowania; ginekolodzy ogólni wykonywali taki sam zabieg w 50%, a chirurdzy w jedynie u 35% pacjentek [33]. We wczesnych stopniach zaawansowania (I i II) 5-letnie przeżycia chorych operowanych przez ginekologów-specjalistów wynosiło ok. 83%, dla grupy operowanej przez ginekologów ogólnych – ok. 59%, natomiast przeżycia bezobjawowe odpowiednio – ok. 76% i ok. 39% [34]. Junor [35] stwierdził, że chore z zaawansowanym rakiem częściej umierają jeśli są operowane przez chirurgów a nie przez ginekologów-onkologów, przyjmując jako podstawę częstość zgonów po operacjach wykonywanych przez ginekologów ogólnych.

Analiza załączanych protokołów operacyjnych wykazała, że opis zabiegu operacyjnego jest niepełny u 35% chorych [36], szczególnie w I stopniu zaawansowania choroby [37,38,39], ponieważ nie wszyscy operatorzy stosują się do zaleceń. We wczesnych stopniach najczęściej nie wykonywano usuwania węzłów chłonnych, natomiast pacjentki z bardziej zaawansowaną chorobą (głównie po 64 roku życia) najczęściej miały wykonaną tylko biopsję diagnostyczną [40].

Dyskusyjną sprawą jest zasadność usuwania węzłów chłonnych, szczególnie u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym. Jak wykazały badania systemowa resekcja wszystkich węzłów miednicy i okołoaortalnych u chorych optymalnie zoperowanych przedłuża czas do progresji ale nie poprawia całkowitego przeżycia [41,42]. Natomiast limfadenektomia wykonana u chorych z wczesnym stopniem zaawansowania pozwala na dokładne ustalenie stopnia zaawansowania i ewentualną zmianę stopnia do III jeśli stwierdza się zajęcie węzłów chłonnych [43].

**Leczenie uzupełniające** – najczęściej w postaci chemioterapii stanowi kontynuację leczenia operacyjnego nowotworów jajnika wykonywanego przez ginekologów-specjalistów i ogólnych. Junor badając wpływ tego leczenia na długość przeżycia pacjentek stwierdził, że na przeżycie przede wszystkim wpływa dobra interwencja chirurgiczna; sposób leczenia uzupełniającego odgrywa znacznie mniejszą rolę [35].

„**Second-look**” – czyli laparotomia kontrolna, jest zabiegiem operacyjnym, który może być przeprowadzony po zakończeniu leczenia uzupełniającego u pacjentek z całkowitą klinicznie potwierdzoną remisją choroby. Koncepcja zabiegu typu *second-look* uzasadniana była zapobieżeniem przedwczesnemu zakończeniu chemioterapii przy chirurgicznie przetrwałej chorobie a klinicznej kompletnej remisji (CR) [7] oraz możliwością usunięcia zmian, które nie zostały zniszczone pod wpływem chemioterapii [7,44].

## STOPIEŃ I I II ZAAWANSOWANIA RAKA JAJNIKA – POSTĘPOWANIE

Jakkolwiek rak jajnika występuje głównie u kobiet w wieku około- i pomenopauzalnym, to w 10-20 % przypadków choroba ta dotyczy kobiet przed 40 rokiem życia

## ADVANCED DISEASE (STAGE III AND IV) – PROCEEDINGS

In the patients suffering from advanced ovarian cancer (stage III or IV) a complete operative protocol often cannot be achieved. Radical cytoreduction, i.e. maximal reduction of tumor masses with a remnant tumor of 1cm can be done in 50-60% of the operated on for ovarian cancer [48]. However maximal cytoreduction always should be the objective., since survival rate depends on the remnant mass. Patients with the advanced ovarian cancer operated not radically survive maximally 18 months, while after a radical operation without remnant tumor mass left the survival time varies between 22 months and 7 years [49]. The size of the remnant tumor is more important for survival than number of neoplastic changes left [50]. After many years of observation of the therapeutic results the opinion is clear, that patients with a remnant tumor mass <2cm react on treatment the same effectively, like patients after an aggressive surgery [51], as to that after adjuvant cis-platinum therapy survival was 81%, while in >2cm – 34% [52].

Neoadjuvant therapy and a delayed operation. Patients in ovarian cancer stage III or IV differ strongly in terms of operation's radicality. In some of them a radical cytoreduction is possible, while in others a surgical biopsy for histopathology only is possible. In cases of advanced cancer and inoperable for radical cytoreduction a neoadjuvant chemotherapy with a delayed operation seem to be just. Such a group of patients should complete of women in poor general status disqualifying from radical operation [53]. The operation is then delay for 3-4 courses of chemotherapy or even after a complete 6-courses treatment.

[45,46]. U tych pacjentek, które wyrażają wolę posiadania potomstwa możliwe jest wykonanie zabiegu operacyjnego oszczędzającego, ograniczonego do jednostronnego usunięcia przydatków. Ale warunkiem jest stwierdzenie jednostronnego guz jajnika bez przekraczania torebki, pobranie wycinka z drugiego jajnika, nieobecność zrostów oraz typ histologiczny surowicy, śluzowy albo endometrioidalny jak również wykonanie pełnego protokołu operacji, umożliwiającego dokładne ustalenia stopnia zaawansowania [47]. Natomiast pacjentki w stopniu wyższym niż I A wymagają wykonania pełnego protokołu operacyjnego.

Chore po oszczędzających operacjach powinny pozostawać pod ścisłą kontrolą. Wiele doniesień zalecało, aby chore te po urodzeniu dziecka miały uradykalnioną operację, polegającą na usunięciu pozostałego narządu płciowego. Jednocześnie spotyka się opinie, że do zaleceń tych należy podchodzić indywidualnie, oceniając czas bezobjawowego przeżycia.

## ZAAWANSOWANA CHOROBA (STOPIEŃ III I IV ZAAWANSOWANIA RAKA JAJNIKA) – POSTĘPOWANIE

U chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym (III i IV) wykonanie pełnego zakresu zabiegu operacyjnego często nie jest możliwe. Radykalną cytoredukcję, czyli usunięcie możliwie dużej masy nowotworu – z pozostawieniem zmian wielkości 1 cm udaje się przeprowadzić u około 50-60% operowanych [48]. Jednak w każdej sytuacji należy dążyć do maksymalnej cytoredukcji, ponieważ wielkość pozostawionej masy nowotworu wpływa na czas przeżycia chorej. Chore z zaawansowaną postacią raka jajnika, które nie były radykalnie zoperowane przeżywają maksymalnie 18 miesięcy, natomiast te które miały wykonaną radykalną operację bez pozostawienia ognisk nowotworowych przeżyły od 22 miesięcy do powyżej 7 lat [49]. Stwierdzono jednocześnie, że bardziej niekorzystne znaczenie prognostyczne ma wielkość pozostawionego guza niż liczba ognisk nowotworowych [50]. Na podstawie wieloletniej oceny wyników leczenia istnieje zgoda, że pacjentki z pozostawionym ogniskiem mniejszym jak 2 cm reagują tak samo dobrze na leczenie jak te, które są zoperowane agresywnie [51], bowiem po leczeniu uzupełniającym cisplatiną 2 lata przeżyło 81%, a większym niż 2 cm – 34% chorych [52].

**Neoadjuwantowna chemioterapia i zabieg odroczoney.** Pacjentki w stopniu zaawansowania III i IV są grupą chorych bardzo zróżnicowaną pod względem radykalności zabiegu operacyjnego. U części może być wykonana radykalna cytoredukcja ale czasami zabieg kończy się pobraniem biopsji do badania histopatologicznego. U pacjentek z zaawansowaną postacią choroby, u których nie ma warunków do wykonania cytoredukcji zasadne jest włączenie neoadjuwantowej chemioterapii z możliwością wykonania odroczonej operacji. W tej grupie mogą być chore z dużym zaawansowaniem choroby a przede wszystkim te, których stan ogólny w danym



## ADJUVANT THERAPY

Having surgical and histopathological reports analyzed each patient is qualified either for observation or for adjuvant therapy.

Only selected cases of early stage of ovarian cancer may not be qualified for chemotherapy. These are patients in low risk of metastasis; mainly IA or IB and G1 or G2, histological type other than clear-cell. Such patients may stay in control, with a check-up every 2 months. In case of adjuvant therapy 3-courses chemotherapy treatment is advised [54] or radiotherapy [55,56].

Early ovarian cancer in higher risk like: stage IC and II, G3, ascites, positive peritoneal cytology, ruptured or infiltrated capsule, as well as all stage III-IV qualify for adjuvant chemotherapy.

Paclitaxel and platinum-derivatives are standard drugs. An usual regime is in 3-week intervals: paclitaxel -24h plus cis-platinum or paclitaxel+carboplatinum in 3h i.v. infusion. Carboplatinum is a preferred platinum-derivative due to a reduced incidence of neuropathy and nephrotoxicity, usual side-effects of cisplatinum. In cases of paclitaxel intolerance or other contradictions (like poor general condition) – other scheme with Endoxane and platinum (PC) is applied. Efficacy of the treatment is monitored with: routine gynecological examination, sonography or CT and CA-125 level.

Because of insufficient results of therapy trials of prolonged treatment over standard 6 courses are undertaken. Many authors are of opinion that in a selected group of patients after a first-line chemotherapy, the results may improve in prolonged therapy over standard 6 courses. Patients, who reached the complete remission (CR) after 6 courses continued paclitaxel based chemotherapy for another 12 months. Though it did not prolong survival time, it delayed time to progression [57,58]. Another proposal was radiotherapy after a complete chemotherapy. Pelvic and abdominal fields were irradiated. In this regime a 92% survival rate in a 4 years period was reached [59].

Authors who compared consolidation using next courses of chemotherapy to total abdominal irradiation stated, that the results of both methods were comparable [60].

momencie nie pozwolił na przeprowadzenie zabiegu operacyjnego [53,]. Odroczone zabieg wykonywany jest po 3-4 kursach leczenia chemicznego lub po pełnych 6 kursach leczenia chemicznego.

## LECZENIE UZUPEŁNIAJĄCE

Na podstawie otrzymanego protokołu pooperacyjnego i wyniku badania histopatologicznego chora kwalifikowana jest do obserwacji lub uzupełniającego leczenia.

Tylko wyselekcjonowane przypadki we wczesnym stopniu zaawansowania mogą nie być zakwalifikowane do leczenia uzupełniającego. Są to przypadki, w których istnieje małe prawdopodobieństwo nawrotu choroby. Do grupy tej można zaliczyć pacjentki w stopniu zaawansowania IA i IB jednocześnie ze stopniem zróżnicowania G1-G2 oraz z rozpoznaniem histopatologicznym innym niż rak jasnokomórkowy. Chore te mogą pozostać pod obserwacją, ale należy je poinformować o konieczności badań kontrolnych co 2 miesiące. W przypadku decyzji o leczeniu uzupełniającym zalecane jest podanie 3 kursów leczenia chemicznego [54] lub radioterapia [55,56].

Wczesny rak jajnika z grupy wysokiego ryzyka to: stopień zaawansowania IC i II, stopień zróżnicowania G3, obecność płynu w jamie otrzewnej, pozytywne wymazy, pęknięcie lub naciek torebki oraz wszystkie przypadki w III- IV kwalifikowane są do uzupełniającego leczenia chemicznego.

Standardem jest podawanie schematu paclitaxel plus pochodne platyny. Schemat ten podawany jest w odstępach 3 tygodniowych: paclitaxel 24 h plus cisplatin lub paclitaxel wlew 3h z carboplatiną. Preferuje się schemat leczenia z carboplatiną ze względu na ograniczone występowanie neuropatii i nefrotoksyczności, która towarzyszy podawaniu cisplatin. W sytuacjach, gdy stwierdza się uczulenie na paclitaxel lub obecność innych przeciwwskazań (jak zły stan ogólny) – podawany jest schemat Endoxan z pochodnymi platyny (PC). W trakcie leczenia monitorowana jest skuteczność stosowanego leczenia; do rutynowych badań należy badanie ginekologiczne, USG lub CT oraz poziom markera CA 125.

Ze względu na nadal niezadowolające wyniki leczenia, podejmowane są próby przedłużania leczenia powyżej standardowych 6 kursów chemioterapii. Wielu uważa, że u wyselekcjonowanych pacjentek po terapii pierwszego rzutu, poprawa wyników może być uzyskana przez wydłużenie leczenia ponad 6 standardowych kursów. Chore, u których po standardowych 6 kursach uzyskano pełną remisję [CR] kontynuowały leczenie paclitaxelem przez okres następnych 12 miesięcy. Stwierdzono, że ten schemat nie przedłuża całkowitego przeżycia, ale wydłuża okres do progresji [57,58]. Inna propozycja terapii dla pacjentek po zakończonej chemioterapii obejmowała leczenie promieniami. Stosowano pola obejmujące miednicę małą oraz jamę brzuszną. Metodą tą uzyskano 4 letnie przeżycie u 92% pacjentek [59].

Autorzy którzy porównywali konsolidacyjną terapię kolejnymi kursami chemioterapii w porównaniu z napromienianiem całej jamy brzusznej twierdzą, że wyniki obu tych metod są porównywalne [60].

## METASTASES

For in most patients with ovarian cancer advanced stages dominate, only in 15-20% of them a longstanding survival is reached. In some cases the cancer is chemoresistant, a progression occurs during therapy or after. In many years of observation it turns out, that even after cisplatinium-based chemotherapy and a confirmed CR, a metastatic process is found during second-look in 50% of patients in stage II-IV [61,62].

Using cisplatinium in therapy a higher rate of CR is gained, but it doesn't increase significantly disease-free survival [63,64]

A relation between planning of the treatment of metastasis and length of disease-free period after first-line treatment is proved in many studies. In patients experiencing metastasis within 6 months after chemotherapy a long-term survival prognosis is bad despite administration of other cytostatics other than cisplatinium. Metastases developing between 6-12 months after chemotherapy may however remain susceptible to platinum preparations [65,66].

In the treatment of metastases few options are considered. In some patients a secondary surgical cytoreduction can be done; the extent of operation may involve splenectomy, lymphadenectomy, intestines resections in ileus. Surgical treatment does not influence survival time strongly, but it may improve quality of life through tumor mass reduction or release from troublesome symptoms.

Other chemotherapeutic programs are in use. A weekly administration of cisplatinium with etoposide every day shows good efficacy with a relatively low toxicity in both early and late metastasis [67].

In a progressive disease other cytostatic drugs are administered, like topotecan in monotherapy, Caelyx or Gemzar alone or combined with platinum-derivatives. Hormonal therapy with tamoxifen, megestrole acetate or GnRH analogs should be considered in therapy of metastases. Hormonal therapy is well tolerated by patients, especially after multiple and different chemotherapies, suffering from various complaints and having many changes in additional tests.

## CONCLUSIONS

Improvement in early diagnosis was a topic of many papers [68,69,70]. Great hopes are linked with detection of high risk patients (family history, genetic tests) and regular screening in this group. Aside various opinions on pros and cons, a regular gynecological check-up is advised, and in BRCA1, BRCA2-mutation positive a systematic gynecological examination with transvaginal sonography and level of CA125 every 6-12 months. As already stated above: *...on patients survival time, most influencing factor was optimal primary operation, comparing to adjuvant therapy as being less important* [35]. In order to operate and diagnose optimally, a suspicion must be undertaken by patient's GP and send for a con-

## NAWROTY

Ponieważ wśród chorych leczonych z powodu raka jajnika ciągle przeważa zaawansowana postać choroby, tylko u 15-20 % pacjentek leczenie uzupełniające pozwala uzyskać długoletnie przeżycie. U części pacjentek nowotwór wykazuje oporność na stosowane leki – progresja choroby może występować w trakcie leczenia jak i po jego zakończeniu. Po latach obserwacji okazało się także, że nawet przy stosowaniu schematów chemioterapii z cisplatiną i po potwierdzonej całkowitej regresji zmian podczas zabiegu typu *second-look* u 50% pacjentek w stopniu II, III i IV zaawansowania występowała wznowa procesu nowotworowego [61,62,]. Lecząc schematami z cisplatiną uzyskujemy większy odsetek pacjentek z kompletną remisją choroby po zakończeniu leczenia, ale nie wydłużył się znacząco okres bezobjawowego przeżycia [63,64].

Liczne badania wykazały, że planowanie leczenia nawrotu uzależnione są od długości okresu wolnego od choroby po pierwszym leczeniu. U chorych, u których nawrót choroby nastąpił w okresie 6 miesięcy od ostatniego cyklu leczenia, prognoza długoterminowego przeżycia jest zła, mimo prób podawania cytostatyków innych jak schematy z cisplatiną. Nawroty w okresie dłuższym jak 6 miesięcy a nawet 12 miesięcy mogą być jednak nadal wrażliwe na podawanie preparatów platynowych [65,66].

W leczeniu nawrotów raka jajnika bierze się pod uwagę kilka opcji postępowania. W pewnych przypadkach można przeprowadzić wtórną chirurgiczną cytoredukcję; zakres takiego zabiegu może obejmować nawet usuwanie śledziony, węzłów chłonnych, resekcję jelit w przypadku niedrożności. Leczenie chirurgiczne nawrotów nie przedłuża znacząco przeżycia chorej, ale często poprawia komfort życia uwalniając pacjentkę od dużej masy guza i pozbawia przykrych dolegliwości.

Istnieją także różne schematy leczenia chemicznego. Podawana cotygodniowo cisplatiną z etoposidem przyjmowanym codziennie wykazała dużą efektywność i niską toksyczność u pacjentek tak z wczesną jak i późną wznową [67].

W przypadku progresji choroby nowotworowej dostępne są inne leki cytostatyczne jak Topotecan w monoterapii oraz Caelyx lub Gemzar samodzielnie lub w połączeniu z pochodnymi platyny. W leczeniu nawrotów należy rozważać także leczenie hormonalne jak Tamoxifen, octan megestrolu oraz analogi Gn-RH. Leczenie hormonalne jest leczeniem dobrze tolerowanym przez pacjentki szczególnie te, które po licznych chemioterapiach mają wiele dolegliwości i zmiany w badaniach dodatkowych.

## PODSUMOWANIE

Poprawa wczesnego rozpoznawania choroby była tematem wielu doniesień [68,69,70]. Szczególne nadzieje budzi możliwość wykrywanie chorych zagrożonych (wywiad i badania genetyczne) i okresowe wykonywanie badań w tej grupie pacjentek. Pomimo różnych opi-

sultation to a gynecologist. Entry diagnosis should be made by a gynecologist after all additional tests are gained. The surgery should be performed by an experienced team of skilled gynecologists-oncologists, with a company of a surgeon and an urologist – if necessary. Rules of surgical treatment of ovarian cancer are disputed and described numerously. Still, an oncologist analyzing surgical and histological records is often confused about the extent of operation and staging of the disease. As described before, adjuvant therapy is important in treatment for ovarian cancer, still it does not judge patients' lives. In the very advanced stages a long survival shall not be expected, as proven in many studies. However it is truly a shame, when a patient with a lower stage ovarian cancer is treated for various "diseases" just because of GP's lack of oncological awareness or has minimal chances to survive due to surgeons incompetence.

nii na temat wad i zalet zaleca się kobietom wykonywanie systematycznych badań ginekologicznych, a grupie nosicieli mutacji BRCA1 i BRCA2 systematyczne co 6-12 miesięcy badanie ginekologiczne, ultrasonografię przezpochwową i oznaczanie CA 125. Jak już wcześniej zacytowałam „na długość życia pacjentek przede wszystkim wpływa dobra interwencja chirurgiczna; sposób leczenia uzupełniającego odgrywa znacznie mniejsza rolę” [35]. Aby pacjentka mogła być prawidłowo zoperowana i zdiagnozowana, najpierw lekarz pierwszego kontaktu musi na podstawie wywiadu podjąć podejrzenie i skierować pacjentkę do ginekologa. Natomiast ginekolog, po analizie wyników wszystkich dostępnych badań ustala wstępne rozpoznanie. Operacja powinna odbywać się w zespole wyszkolonych i doświadczonych ginekologów-onkologów, z możliwością dołączenia chirurga i urologa do zespołu operacyjnego. Wiele na temat zasad operacji chorych z rakiem jajnika powiedziano i napisano. Nadal jednak lekarz onkolog, analizując protokoły operacyjne i rozpoznania histologiczne, miewa wątpliwości o zakresie operacji i stopniu zaawansowania choroby. Jak wspomniano, leczenie uzupełniające jest ważnym elementem postępowania w raku jajnika, ale nie przesądzającym o losie pacjentki. Jak wykazały liczne opracowania, u chorych z bardzo zaawansowaną chorobą nie możemy się spodziewać długiego przeżycia. Ale wstydem jest, jeżeli chora z niższym stopniem zaawansowania, z powodu braku uwrażliwienia na dolegliwości pacjentki u lekarza rodzinnego, jest długi czas leczona na „różne choroby” lub też ma znikome szanse na życie z powodu nieprawidłowej staranności w przeprowadzeniu zabiegu operacyjnego.

## References/Piśmiennictwo:

1. **Wojciechowska W, Didkowska U., Tarkowski J., Zatoński W.** W: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2003 roku Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2005
2. **Zatoński W, Tyczyński J.** Nowotwory złośliwe w Polsce w 1991r. Centrum Onkologii –Instytut. Warszawa 1994
3. **Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński W.** Nowotwory złośliwe w Polsce w 1999 roku. Centrum Onkologii-Instytut .Warszawa 2002
4. **Yancik R.** Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality [ Review]. *Cancer* 1993; 71 (2 Suppl): 517-523
5. **Negri E, Franceschi S, Tzonou A,** i wsp. Pooled analysis of 3 European case-control studies. I. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 1991; 49: 50-56
6. **Rossing M.A., Daling J.R., Weiss N.S., Moore D.E., Self S.G.** Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *The New England Journal of Medicine* 1994; 331: 771-776
7. **Whittemore AS, Harris R, Itnyre J.** Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristic relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white woman. *Am. J. Epidemiol.* 1992; 136: 1184-1203
8. **Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ,** i wsp. A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer *Cancer* 1995; 76: 284-290
9. **Gwinn M.L., Lee N.C., Rhodes P.H., Layde P.M., Rubin G.L.** Pregnancy, breast feeding and oral contraceptives and the risk of epithelial ovarian cancer. *J. Clin. Epidemiol.* 1990; 43: 559-68.
10. **Gross T.P, Schlesselman J.J.,** The estimated effect of oral contraceptive use on the cumulative risk of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 419-424
11. **Hankinson S.E, Colditz G.A, Hunter D.J, Spencer T.L, Rosner B, Stampfer M.J.,** A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 708-714
12. **Purdie D.M, Bain C.J, Siskind V,** i wsp. Hormone replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 1999; 81: 559-563
13. **Garg P.P, Kerlikowske K., Subak L., Grady D.** Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 1998; 92: 472-479
14. **Stenback F.** Benign, borderline and malignant serous cystadenomas of the ovary. *Pathol Res Pract.* 1981;172: 58-72
15. **Scully RE.** Tumors of the ovary and maldeveloped gonads. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1979
16. **Nelson L., Ekblom A., Gerdin E.** Ovarian cancer in young women in Sweden, 1989-1991. *Gynecol. Oncol.* 1999; 74: 472-476
17. **Flam F., Einhorn N., Sjøvall K.** Symptomatology of ovarian cancer. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1988; 27: 53-57
18. **Tsai J.Y, Saigo P.E, Brown C, La Quaglia M.P.,** Diagnosis, pathology, staging, treatment, and outcome of epithelial ovarian neoplasia in patients age < 21 years *Cancer* 2001; 91: 2065-2070
19. **Goff B.A, Mandel L, Muntz H.G, Melancon C.H.,** Ovarian carcinoma diagnosis *Cancer* 2000; 89: 2068-2075
20. **Hugh R.K, Barber M.D.,** Ovarian cancer: Diagnosis and management *Am J Obstet Gynecol* 1984: 150: 910-916
21. **Barber H.R.K.** Ovarian cancer parts I and II. *CA* 1971; 29: 341;30-32
22. **Bhan V, Amso N, Whitehead M.I, Campbell S, Royston P, Collins WP.** Characteristics of persistent ovarian masses in asymptomatic women. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1384-1391
23. **HerrmanU, ,Locher G, Goldhirsch A.** Sonographic patterns of ovarian tumors : prediction of malignancy. *Obst Gynecol* 1987; 69: 777-781
24. **Campbell S, Bhan V, Royston P, Whitehead M.I, Collins WP.** Transabdominal ultrasound screening for early ovarian cancer. *BMJ* 1989; 299:1363-1367
25. **Rottem S, Levit N, Thaler I,** i wsp. Classification of ovarian lesions by high-frequency transvaginal sonography. *J Clin Ultrasound* 1990; 18: 359-363
26. **Sawicki W, Spiewankiewicz B, Cendrowski K, Stelmachow J.** Preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2001; 22 (2): 137-142
27. **Kupesic S, Kurjac A.** Contrast-enhanced, three-dimensional power Doppler sonography for differentiation of adnexal masses. *Obstet Gynecol* 2000 Sep;96 (3): 452-458
28. **Jacobs I, Bridges J, Reynolds C,** i wsp. Multimodal approach to screening for ovarian cancer. *The Lancet*, 1988; Feb 6, 268-271
29. **Berek JS, Bast RC, Jr.** Ovarian cancer screening : The use of serial complementary tumor markers to improve sensitivity and specificity for early detection. *Cancer.*1995;76: 2092-2096
30. **Rosenthal A, Jacobs I.** Ovarian cancer screening. *Sem Oncol.*1998; 25: 315-325
31. **Finkler N.J, Benacraf B, Lavin P, Wojciechowski C, KnappR.C.** Comparison of serum Ca-125, clinical impression, and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses. *Obstet Gynecol.* 1988; 72: 659-664
32. **Bagley CMJ, Young R.C, Shein P.S, Chabner B.A, Devita V.T.** Ovarian carcinoma metastatic to the diaphragm-frequently undiagnosed at laparotomy: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol.* 1973; 116: 397-400
33. **McGowan L.,** Patterns of care in carcinoma of the ovary. *Cancer* 1993; 71: 628-633
34. **Mayer A.R, Chambers S.K, Graves E,** i wsp. Ovarian cancer staging: Does it require a gynecologic oncologist. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 223-227
35. **Junor E, Hole D.J, McNulty L, Mason M, Young J.** Specialist gynaecologists and survival outcome in ovarian cancer: a Scottish national study of 1866 patients. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 106: 1130-1136
36. **Guthrie D., Davy M.L.J., Philips P.R.** A study 656 patients with „early” ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 1984; 17: 363-369
37. **Ahmed F.Y, Wiltshaw E, A'Hern RP,** i wsp. Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *Clin Oncol* 1996; 14: 2968-2975
38. **Bolis G, Colombo N, Pecorelli S,I** i wsp. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: Results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic phosphate (32P) *Ann Oncol* 1995; 6: 887-893
39. **Dembo A.J, Davy M, Stenwig A.E, Berle E.J, Bush R.S, Kjørstad K.** Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 263-273
40. **Munóz K.A, Harlan L.C, Trimble E.L.,** Patterns of care for women with ovarian cancer in the United States. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3408-3415



41. **Panici P.B, Maggioni A, Hacker N**, i wsp. Systemic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; Apr 20; 97(8) 560-566
42. **Bidziński M, Gmyrek L.J, Dańska- Bidzińska A, Wierzbą W**. Wartość terapeutyczna wycięcia węzłów chłonnych okołoaortalnych u chorych na raka jajnika. *Gin Onkol*.2005;3 (2) 91-97
43. **Skirnisdottir I, Sorbe B**,. Lymph node sampling is of prognostic value in early stage epithelial ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2005; 26 (2): 181-185
44. **Smith J.P, Delgado G, Rutledge F**. Second-look operation in ovarian carcinoma. *Cancer* 976; 38: 1438-1442
45. **Parker S.L., Tong T., Bolden S, Wingo P.A.**, Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin*. 1996; 46: 5-27
46. **Yancik R**. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality[Review].*Cancer*1993; 71(2Suppl): 517-523
47. **Dexeus S, Labastida R, Dexeus D**. Conservative management of epithelial ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2005; 26(5): 473-478
48. **Boente M.P, Chi D.S., Hopkins W.J**. The role of surgery in the management of ovarian cancer. Primary and interval cytoreductive surgery. *Semin Oncol* 1998; 25:326-334
49. **Hoskins WJ, Rubin SC, Dulaney E**, i wsp. Influence of secondary cytoreduction at the time of second-look laparotomy on the survival of patients with epithelial ovarian carcinoma . *Gynecol Oncol* 1989; 34: 365-371
50. **Griffiths C.T**. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Nat. Cancer Inst. Monogr*. 1975; 42: 101.
51. **Wharton JT, Herson J**. Surgery for common epithelial tumors of the ovary. *Cancer* 1981; 48: 582-589
52. **Steiner M, Rubinov R, Borovik R, Cohen Y, Robinson E**. Multimodal approach (surgery, chemotherapy, and radiotherapy) in the treatment of advanced ovarian carcinoma . *Cancer* 1985; 55: 2748-2752
53. **Vergote IB, De Wever I, Decloedt J, Tjalma W, Van Gramberen M, van Dam P**. Neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery in advanced ovarian cancer *Semin Oncol*.2000 Jun; 27 (3 Suppl 7): 31-36
54. **Bidziński M, Gawrychowski K, Krzakowski M**: Diagnostics,treatment and follow –up after management of ovarian cancer. *Ginekol Polska* 2003;1: 37-46
55. **Skirnisdottir I, Sorbe B**,. Adjuvant radiotherapy in stage I-II epithelial ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2001; 22: 409-416
56. **Einhorn N, Lundell M, Nilsson B, Ragnarsson-Olding B, Sjøvall K**,. Is there place for radiotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer? *Radiother Oncol* 1999; 53: 213-218
57. **Markman M**. Rationale for maintenance or consolidation therapy in ovarian cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2003; Mar; 1 (3): 176-178
58. **M. Skinner E.N, Boruta D.M, Gehrig P.A, Boggess J.F, Fowler W.C Jr, Van Le I**. Consolidation therapy with weekly paclitaxel infusion in advanced epithelial ovarian cancer and primary peritoneal cancer: An extended follow-up. *Gynecol Oncol*. 2005 May 20;
59. **Dinniwell R, Lock M, Pintilie M.**, i wsp. Consolidative abdominopelvic radiotherapy after surgery and carboplatin/paclitaxel chemotherapy for epithelial ovarian cancer *Int Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; May 1; 62(1) 104-110
60. **Lambert H.E, Rustin G.J, Nelstrop A.E**. A randomized trial comparing single-agent carboplatin with carboplatin followed by radiotherapy for advanced ovarian cancer: a North Thames Ovary Group study. *J Clin Oncol* 1993; Mar, 11(3) 440-448
61. **Hoskins W.J, Rubin S.C**. Surgery in treatment of patients with advanced ovarian cancer. *Semin. Oncol*. 1991; 18: 213-221
62. **Rubin S.C., Hoskins W.J., Hakes T.B., Markman M., Cain J.M., Lewis J.L**. Recurrence after negative second-look laparotomy for ovarian cancer: analysis of risk factors. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1988; 159: 1094-1098
63. **Boente M.P, Yeh K, Hagan W.M, Ozols R.F.**. Current status of staging laparotomy in colorectal and ovarian cancer. *Cancer Treat. Res*. 1996; 82:337-357
64. **Vogl S.E, Pagano M, Kaplan B.H.**, Cyclophosphamide, hexamethylmelamine, Adriamycin, and diaminedichloroplatinum, „CHAD” versus melphalan for advanced ovarian cancer. *Proc. ASCO* 1981;20: 473
65. **Salzberg M, Thulimann B, Bonnefois H**, i wsp. Current concepts of treatment strategies in advanced or recurrent ovarian cancer. *Oncology* 2005; 68 (4-6) 293-298
66. **Kelland L.R** Emerging drugs for ovarian cancer. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005;10 (2) 413-424
67. **van der Burg M.E, de Wit R, van Putten W.L.**, i wsp. Weekly cisplatin and daily oral etoposide is highly effective in platinum pretreated ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2002; Jan 7; 86(1): 19-25
68. **Markman M, Lewis J.L Jr, Saigo P.E**. Impact of age on survival of patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 49: 236-239
69. **Kosary C.L.**, FIGO stage histology, histologic grade, age and race, as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system. An analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva and vagina. *Semin Surg Oncol* 1994; 10: 31-46
70. **Balvert-Locht HR, Coebergh JW, Hop WC.**, i wsp. Improved prognosis of ovarian cancer in The Netherlands during the period 1975-1985: A registry-based study. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 3-8