

**Ocena przydatności klinicznej operacji sprawdzającej
w wieloetapowym leczeniu chorych na raka jajnika.**

ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

lek. Sambor Sawicki

Promotor: prof. dr hab. Janusz Emerich

Katedra i Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej

Akademia Medyczna w Gdańsku

Gdańsk, 2007

Pracę tą dedykuję Moim Rodzicom - w podziękowaniu.

SPIS TREŚCI

1. Wstęp	6
1.1. Epidemiologia raka jajnika.....	6
1.2. Etiologia raka jajnika.....	6
1.3. Czynniki wpływające na częstość występowania raka jajnika.....	9
1.4. Histopatologia raka jajnika.....	11
1.5. Objawy raka jajnika.....	14
1.6. Diagnostyka raka jajnika.....	15
1.7. Kliniczny podział zaawansowania raka jajnika według FIGO.....	18
1.8. Leczenie raka jajnika.....	19
1.8.1. Leczenie operacyjne raka jajnika.....	21
1.8.2. Chemioterapia raka jajnika.....	23
1.9. Kryteria oceny wyników leczenia.....	24
1.10. Wyniki leczenia raka jajnika.....	26
1.11. Czynniki prognostyczne w raku jajnika.....	27
1.12. Operacja sprawdzająca w raku jajnika.....	28
1.12.1. Definicja i założenia operacji sprawdzającej.....	28
1.12.2. Rys historyczny.....	28
1.12.3. Kwalifikacja do operacji sprawdzającej.....	29
1.12.4. Czas wykonania operacji sprawdzającej.....	30
1.12.5. Technika i przebieg operacji sprawdzającej.....	31
1.12.6. Wyniki operacji sprawdzającej.....	32
1.12.7. Postępowanie po operacji sprawdzającej.....	32
1.12.8. Wpływ operacji SLL na przeżycie pacjentek – badania porównawcze.....	33
1.12.9. Wskazania do wykonania operacji SLL w leczeniu raka jajnika.....	35
1.12.10. Laparoskopowa operacja sprawdzająca.....	36
2. Materiał i metody	39
2.1. Informacje ogólne.....	39
2.2. Przebieg leczenia pacjentek w analizowanej grupie.....	39
2.2.1. Ogólny schemat leczenia pacjentek w badanej populacji.....	39
2.2.2. Dane dotyczące operacji pierwotnej.....	39

2.2.3. Dane dotyczące wykorzystywanych schematów chemioterapii.....	41
2.2.4. Ocena wyników leczenia pierwszego rzutu.....	41
2.3. Kryteria doboru pacjentek do badania.....	42
2.4. Kryteria oceny wyników operacji sprawdzającej.....	42
2.5. Dane epidemiologiczne badanej populacji.....	43
2.6. Dane dotyczące operacji sprawdzającej.....	46
2.7. Rodzaje chemioterapii stosowane po operacji sprawdzającej.....	47
2.8. Analiza danych.....	47
3. Cel pracy.....	49
4. Wyniki.....	50
4.1. Wynik operacji sprawdzającej.....	50
4.2. Ocena wyników leczenia pacjentek w badanej populacji.....	51
4.2.1 Czas przeżycia dla całej populacji.....	51
4.2.2 Czas przeżycia w zależności od wyniku operacji sprawdzającej.....	51
4.2.3 Porównanie przeżycia pacjentek w zależności od wyniku operacji SLL.....	53
4.2.4. Analiza częstości występowania zgonów w badanej populacji.....	54
4.3. Analiza czynników prognostycznych wpływających na przeżycie chorych.....	55
4.4. Analiza czynników prognostycznych związanych z wynikiem operacji SLL.....	57
4.5. Ocena wpływu liczby pobieranych wycinków na wynik operacji SLL.....	57
4.6. Częstość i czas wystąpienia wznowy w grupie pacjentek z całkowitą remisją patologiczną.....	58
4.7. Analiza czynników prognostycznych wpływających na wystąpienie wznowy u pacjentek z całkowitą remisją patologiczną.....	59
4.8. Charakterystyka zmian nowotworowych rozpoznawanych w trakcie operacji sprawdzającej.....	60
4.8.1 Wielkość zmian nowotworowych.....	60
4.8.2. Lokalizacja makroskopowych zmian nowotworowych rozpoznawanych w trakcie operacji sprawdzającej.....	60
4.8.3. Rozpoznanie zmian nowotworowych na podstawie badania cytologicznego popłuczyn z jamy otrzewnej.....	61
4.8.4 Ocena przedoperacyjnego badania TK jamy brzusznej i miednicy.....	61

4.9. Ocena cytoredukcji wykonanej podczas operacji sprawdzającej.....	61
4.10. Śmiertelność oraz powikłania operacji sprawdzającej.....	64
5. Omówienie.....	65
5.1. Stan procesu nowotworowego w trakcie operacji sprawdzającej.....	65
5.2. Ocena wyników leczenia pacjentek w badanej populacji.....	65
5.3. Analiza czynników wpływających na przeżycie chorych w całej populacji.....	68
5.4. Analiza czynników prognostycznych związanych z wynikiem operacji SLL.....	70
5.5. Ocena wpływu liczby pobieranych wycinków na wynik operacji SLL.....	71
5.6. Częstość i czas wystąpienia wznowy w grupie pacjentek z całkowitą remisją patologiczną.....	74
5.7. Analiza czynników prognostycznych wpływających na wystąpienie wznowy u pacjentek z całkowitą remisją patologiczną	74
5.8. Charakterystyka zmian rozpoznawanych w trakcie operacji sprawdzającej.....	77
5.8.1 Wielkość zmian nowotworowych.....	77
5.8.2. Lokalizacja makroskopowych zmian nowotworowych rozpoznawanych w trakcie operacji sprawdzającej.....	79
5.8.3. Rozpoznanie zmian nowotworowych na podstawie badania cytologicznego popłuczyn z jamy otrzewnej.....	80
5.9. Ocena cytoredukcji wykonanej podczas operacji sprawdzającej.....	81
5.10. Śmiertelność oraz powikłania związane z operacją sprawdzającą.....	85
5.11. Zastosowanie operacji SLL u chorych w stopniu zaawansowania wg FIGO Ic....	87
6. Wnioski.....	89
7. Literatura.....	90
8. Lista wykorzystanych skrótów.....	99

1. WSTĘP

1.1. Epidemiologia raka jajnika.

Zachorowalność na raka jajnika charakteryzuje się znacznym zróżnicowaniem w zależności od lokalizacji geograficznej. Najniższy współczynnik zachorowalności ($2,7/10^5$) odnotowano w Japonii, natomiast najwyższy w Szwecji – $14,9/10^5$. Jednakże w zdecydowanej większości krajów wynosi powyżej $10/10^5$ (1).

W przypadku umieralności z powodu raka jajnika również występuje zróżnicowanie w zależności od kraju zamieszkania, a także pochodzenia. W Stanach Zjednoczonych w latach 1988-92 współczynnik umieralności wynosił $8,1/10^5$ dla rasy kaukaskiej, $4,3/10^5$ dla ludności pochodzenia latynoamerykańskiego oraz $3,4/10^5$ dla ludności pochodzenia filipińskiego (2).

W Polsce, w roku 2002, rak jajnika stanowił czwartą przyczynę zgonów w populacji kobiet (5,8% wszystkich zgonów). Standaryzowany współczynnik umieralności dla raka jajnika wyniósł $6,9/10^5$. W roku 2002 w Polsce zarejestrowano 2171 zgonów z powodu raka jajnika, z tego 129 zgonów wystąpiło w województwie pomorskim. Rak jajnika w roku 2002 stanowił szósty nowotwór złośliwy u kobiet pod względem częstości zarejestrowanych zachorowań (5,7% wszystkich nowych nowotworów złośliwych). W roku 2002 zarejestrowano 3267 nowych przypadków zachorowań na raka jajnika, z tego 248 nowych zachorowań wystąpiło w województwie pomorskim. Standaryzowany współczynnik zachorowalności dla raka jajnika wyniósł $11,3/10^5$ (3).

Według Raportu Światowej Organizacji Ginekologii i Położnictwa (FIGO) z roku 2003 dystrybucja nowych przypadków zachorowania na raka jajnika w latach 1996-98 w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego wg FIGO wyniosła: stopień I – 35,6%, stopień II – 8,8%, stopień III – 44,5%, stopień IV – 11,1% (4).

1.2. Etiologia raka jajnika.

1.2.1 Sporadyczny rak jajnika.

Rak jajnika wywodzi się z komórek nabłonka powierzchni jajnika (ang. *ovarian surface epithelium*), którego prawidłowe funkcjonowanie, jak również czynniki wpływające na proces karcynogenezy są dotychczas słabo poznane. Nabłonek powierzchni jajnika wywodzi się z nabłonka pokrywającego pierwotną jamę ciała w czasie embriogenezy (ang. *embryonic coelomic epithelium*). Komórki te zachowują

zdolność do różnicowania się, co w efekcie powoduje znaczną różnorodność histologiczną raka jajnika. W ramach procesu karcynogenezy w obrębie nabłonka powierzchni jajnika dochodzi do szeregu zmian obejmujących zaburzenia w regulacji mechanizmu cyklu komórkowego, nadmierną ekspresję genów onkogennych oraz dezaktywację genów supresorowych, które prowadzą do powstania nowotworu złośliwego. Jednak dokładny mechanizm tego procesu nie został dotychczas dokładnie określony. Przypadki o nieustalonej etiologii (około 90-95%) zostały sklasyfikowane jako „sporadyczny rak jajnika” (5).

W oparciu o wyniki badań epidemiologicznych udowodniono, że główne czynniki ryzyka wpływające na wystąpienie raka jajnika związane są z okresem aktywności reprodukcyjnej kobiety (6). W oparciu o te spostrzeżenia powstało kilka teorii dotyczących prawdopodobnych mechanizmów powstawania raka jajnika. W roku 1971 Fathalla wysunął przypuszczenie, że rozwój procesu nowotworowego jajnika może być związany z urazem w obrębie nabłonka, jaki ma miejsce podczas owulacji (7). W roku 1997 Schildkraut i wsp. wykazali, że wraz ze wzrostem ilości przeżytych owulacji rośnie prawdopodobieństwo powstania mutacji w obrębie genu kodującego białko p53 (8). Teoria ta znalazła potwierdzenie w badaniach laboratoryjnych opartych na zwierzęcych modelach rozwoju raka jajnika (9). Kolejna teoria dotycząca patogenezy raka jajnika przedstawiona została przez Cramer i wsp. Opiera się na założeniu, że nabłonek jajnika w obrębie torbieli inkluzyjnych może ulegać transformacji nowotworowej spowodowanej stymulacją komórek nabłonka przez estrogeny i jego pochodne, zwłaszcza w sytuacjach występowania podwyższonego stężenia gonadotropin (10). W roku 1999 Ness i wsp. przedstawili związek pomiędzy powstaniem raka jajnika a występowaniem procesu zapalnego spowodowanego min. owulacją, stanem zapalnym miednicy mniejszej czy wysokimi stężeniami hormonów steroidowych. Potencjalnymi mechanizmami odpowiadającymi za karcynogenezę są: występowanie zaburzeń w naprawie DNA, stres oksydacyjny oraz wzrost stężenia cytokin i prostaglandyn (11).

1.2.2 Rodzinne występowanie raka jajnika.

Przypadki rodzinnego występowania raka jajnika obejmują szacunkowo 5-10% wszystkich przypadków raka jajnika. Dotychczas wyróżniono trzy różne zespoły związane z rodzinnym występowaniem raka jajnika (12):

1. *Zespół dziedzicznego raka sutka i raka jajnika (HBOC – Hereditary Breast Ovarian Cancer)*. Zespół HBOC dotyczy około 75-90% przypadków rodzinnego występowania raka jajnika. Zdecydowana większość przypadków w tej grupie związana jest z mutacjami w obrębie genu BRCA 1.

2. *Zespół dziedzicznego izolowanego raka jajnika (SSHOC Site-specific Hereditary Ovarian Cancer)*. Dotyczy jedynie około 5% przypadków rodzinnego raka jajnika. W tym zespole nie występują rodzinne przypadki raka sutka. Występujące zaburzenia genetyczne dotyczą mutacji w obrębie genów BRCA1 i 2.

3. *Zespół dziedzicznego raka jelita grubego bez polipowatości (HNPCC Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer, zespół Lynch II)*. Obejmuje szacunkowo jedynie około 2% przypadków rodzinnego raka jajnika. W grupie tej występuje zwiększone ryzyko zachorowania na raka jelita grubego bez polipowatości oraz raka gruczołowego o innych lokalizacjach (endometrium, jajnik, żołądek, drogi moczowe, jelito cienkie lub drogi żółciowe). Mutacje powodujące zespół Lynch II dotyczą genów mutatorowych (MSH2, MLH1, PMS 1 i 2).

Wspólnymi cechami występującymi we wszystkich trzech zespołach są: wcześniejszy wiek zachorowania w porównaniu z ogólną populacją, częstsze obustronne występowanie nowotworów oraz współwystępowanie innych nowotworów złośliwych, głównie raka piersi (12).

Zgodnie z powyższymi danymi, zdecydowana większość przypadków rodzinnego występowania raka jajnika związana jest z mutacjami w genach BRCA1 i BRCA2. Przyjmuje się, że około 12% pacjentek z grupy wysokiego ryzyka bez potwierdzonych mutacji w obrębie BRCA1 i BRCA2 może posiadać nieznane dotąd zaburzenia w budowie genomu (12).

W grupie pacjentek z mutacjami w obrębie genów BRCA1 i BRCA2 ryzyko rozwoju raka jajnika do siedemdziesiątego piątego roku życia ocenia się na 26,1-55,1% dla grupy z mutacjami w obrębie BRCA1 oraz 6,4-34,2% dla grupy z mutacjami w obrębie BRCA2 (12). Z tego powodu w populacji kobiet z potwierdzonymi mutacjami Światowa Organizacja Ginekologii i Położnictwa (FIGO) zaleca wykonywanie badań przesiewowych opartych na przezpochwowym badaniu ultrasonograficznym oraz ocenie stężenia antygenu CA125 (13).

1.3. Czynniki wpływające na częstość występowania raka jajnika.

1.3.1 Rodzinne występowanie raka jajnika

Występowanie rodzinne raka jajnika stanowi jeden z najważniejszych czynników wpływających na ryzyko zachorowania. W oparciu o analizę 493 pacjentek z rakiem jajnika oraz grupy kontrolnej liczącej 2465 kobiet Schildkraut i wsp. określili, że względne ryzyko zachorowania (*OR-odds ratio*) na ten nowotwór w grupie pacjentek z rozpoznaniem raka jajnika u krewnych pierwszego lub drugiego stopnia wyniosło odpowiednio 3,6 oraz 2,9 w porównaniu do kobiet bez obciążonego wywiadu rodzinnego. Ryzyko zachorowania na raka jajnika jest zależne głównie od stopnia pokrewieństwa oraz ilości przypadków wystąpienia raka jajnika i raka piersi w rodzinie (14).

1.3.2 Wiek

Ryzyko zachorowania na raka jajnika wzrasta wraz z wiekiem kobiety, osiągając najwyższy wskaźnik w grupie wiekowej 80-84 lata (61,8/100 000) (6).

1.3.3 Czynniki reprodukcyjne

Wpływ aktywności hormonalnej jajników na ryzyko wystąpienia raka jajnika został bardzo dobrze udokumentowany. Nie stwierdzono istotnego wpływu zarówno czasu pojawienia się pierwszej miesiączki jak i wieku, w którym wystąpiła ostatnia miesiączka na ryzyko zachorowania. Natomiast zdecydowany spadek ryzyka zachorowania związany jest z wystąpieniem przynajmniej jednej donoszonej ciąży. Tendencja ta obserwowana jest wraz z występowaniem kolejnych ciąż – względne ryzyko zachorowania dla jednej ciąży wynosi 0,47 a przy szóstej z kolei ciąży maleje aż do 0,29. Istnieje również hipoteza, że karmienie piersią, poprzez hamowanie owulacji, może być samodzielnym czynnikiem zmniejszającym ryzyko zachorowania, jednak wpływ ten jest mniej wyrażony (*OR* 0,81). Nie stwierdzono natomiast wpływu poronień oraz ciąży ektopowej na spadek ryzyka zachorowania na raka jajnika (6).

Kolejnym szeroko analizowanym czynnikiem reprodukcyjnym jest bezpłodność. Obecnie przyjmuje się, że w przypadku kobiet niepłodnych występuje wzrost ryzyka zachorowania. Podawane w literaturze względne współczynniki ryzyka wynoszą od 1,21

do 2,53, brak jest natomiast szczegółowego udziału poszczególnych przyczyn niepłodności (6).

Na początku lat 90-tych pojawiły się doniesienia sugerujące istotny, niekorzystny wpływ farmakologicznego leczenia niepłodności (indukcja owulacji) na ryzyko zachorowania na raka jajnika. Obecnie dostępne badania wskazują na brak wpływu leków indukujących jajczkowanie na zachorowanie na raka jajnika, jednak informacje te wymagają w dalszym ciągu potwierdzenia w oparciu o odległe wyniki obserwacji populacji kobiet leczonych z powodu niepłodności (6).

1.3.4 Egzogenne hormony płciowe

1.3.4.1 Doustna antykoncepcja hormonalna

Ochronny wpływ doustnej antykoncepcji hormonalnej został dobrze udokumentowany analizami opartymi na bardzo licznych populacjach – uzyskany spadek względnego ryzyka wynosił 0,29-0,4. Przyjmuje się, że korzystne działanie rozpoczyna się już po 6 miesiącach stosowania i może trwać aż do 10 lat po jej zakończeniu (6).

1.3.4.2 Hormonalna terapia zastępcza (HTZ)

Pomimo bardzo obszernych analiz dotyczących bezpieczeństwa stosowania HTZ brakuje wyczerpujących informacji dotyczących jej wpływu na ryzyko zachorowania na raka jajnika. W badaniach retrospektywnych widoczny jest niewielki wzrost względnego ryzyka (OR 1,15), zwłaszcza po długotrwałym jej stosowaniu (10 lat) (6).

1.3.5 Endometrioza

W dużym badaniu opartym na grupie 20 686 kobiet z rozpoznaniem endometriozy po okresie obserwacji równym 10 lat względne ryzyko wystąpienia raka jajnika wynosiło 2,5. W przypadku wystąpienia ognisk endometriozy w obrębie jajników ryzyko to wzrastało do 4,0 w porównaniu do ogólnej populacji. Dodatkowo, w przypadku rozpoznania raka jajnika endometrialnego oraz jasnokomórkowego, endometrioza rozpoznawana jest znamienne częściej (6).

1.3.6 Operacje miednicy mniejszej

Dotychczas przyjmowano, że operacja usunięcia macicy lub operacja podwiązania jajowodów zmniejsza ryzyko zachorowania na raka jajnika poprzez zablokowanie przedostawania się potencjalnych czynników onkogennych z dolnych dróg rodnych. Dane te nie zostały jednak wystarczająco potwierdzone, a możliwym wytłumaczeniem niższej zachorowalności na raka jajnika w tej grupie jest fakt, że sama inspekcja jamy brzusznej w trakcie operacji powodowała wykluczenie zmian patologicznych w obrębie jajników. Potwierdzać to może fakt, że po pewnym czasie od wykonanej operacji obserwowany niższy stopień ryzyka zachorowania wracał do poziomu występującego w populacji ogólnej. (6)

1.3.7 Związki chemiczne

Talk, stosowany jako środek higieniczny w obrębie krocza, może zwiększać ryzyko zachorowania na raka jajnika. W dwóch opublikowanych badaniach wykazano wzrost względnego ryzyka zachorowania na raka jajnika związanego z ekspozycją na talk na 1,5-1,6. Prawdopodobnym patomechanizmem jest przedostawanie się cząsteczek talku do jamy otrzewnej, gdzie powodować może proces karcynogenezy w obrębie jajników (6).

1.4. Histopatologia raka jajnika.

Aktualny podział nowotworów jajnika pochodzenia nabłonkowego przedstawiony został w roku 1999 przez Światową Organizację Zdrowia (15) i zamieszczony został poniżej (Ryc. 1). Podstawowe typy histologiczne guzów nabłonkowych jajnika obejmują: surowiczny, śluzowy, endometrialny, jasnokomórkowy, guzy z komórek przejściowych, typ mieszany oraz typ niezróżnicowany. Nowotwory o charakterze złośliwym stanowią w przybliżeniu około 30% nowotworów nabłonkowych jajnika. Zdecydowana większość (56%) guzów jajnika to zmiany o charakterze łagodnym, natomiast w około 14% rozpoznawane są guzy o granicznej złośliwości (16). Wyróżnia się następujące stopnie zróżnicowania histologicznego raka jajnika (ang. *grading*): dobrze zróżnicowany (G1), średnio zróżnicowany (G2), nisko zróżnicowany (G3) oraz niezróżnicowany (15)

Rycina 1. Podział złośliwych nowotworów jajnika pochodzenia nabłonkowego przedstawiony przez Światową Organizację Zdrowia. (15)

I. Rak surowiczy

Adenocarcinoma, Adenacarcinoma papillare,

Adenacarcinoma papillare superficiale,

Adenocarcinofibroma,

II. Rak śluzowy

Adenocarcinoma,

Adenocarcinofibroma,

III. Rak endometrialny

Adenacarcinoma endometroides

Adenacarcinoma endometroides cum typus cum differentiatione planoepitheliale

Adenosarcoma,

Tumor mixtus mesodermalis malignus (Mullerian)

Sarcoma stromale

IV. Rak jasnokomórkowy

Adenocarcinoma,

Adenocarcinofibroma,

Carcinoma transitionale

V. Złośliwy nowotwór jajnika wywodzący się z komórek przejściowych

Tumor Brenneri malignus

Carcinoma transitionale (typus non-Brenneri)

VI. Rak płaskonabłonkowy

VII. Rak mieszany – carcinoma mixtum

VIII. Rak niezróżnicowany – carcinoma non-differentiatum

IX. Nowotwory złośliwe niesklasyfikowane

1.4.1 Rak surowiczy jajnika

Rak surowiczy rozpoznawany jest w około 60-80% przypadków wszystkich nabłonkowych nowotworów złośliwych jajnika. Złośliwe guzy surowicze składają się z komórek o kształcie walcowatym lub kostkowym i przypominają budową komórki nabłonka jajnika. Dodatkowym elementem budowy tych guzów jest zwiększona ilość tkanki łącznej włóknistej. W zależności od budowy histologicznej guza oraz ilości tkanki włóknistej w obrębie podścieliska wyróżnione zostały poszczególne podtypy raka surowiczego (Ryc. 1) (16).

1.4.2 Rak śluzowy jajnika

Rak śluzowy stanowi około 5-15% złośliwych nowotworów jajnika pochodzenia nabłonkowego. Komórki wchodzące w skład guza charakteryzują się budową przypominającą nabłonek gruczołowy, co może utrudniać rozpoznanie pierwotnego charakteru guza ze względu na podobieństwo do nowotworów wywodzących się z przewodu pokarmowego (16).

1.4.3 Rak endometrialny

Rak endometrialny występuje w około 10-25% przypadków złośliwych nowotworów jajnika pochodzenia nabłonkowego. Komórki guza przypominają budową komórki nabłonka gruczołowego błony śluzowej trzonu macicy. Z tego względu w przypadkach współwystępowania nowotworu złośliwego jajnika oraz błony śluzowej trzonu macicy często występują trudności w określeniu charakteru nowotworu. Według Kline i wsp., w 10-25% tych przypadków dochodzi do niezależnego współwystępowania endometrialnego raka jajnika oraz raka endometrium (17).

W około 10% przypadków wykazano współwystępowanie raka endometrialnego z endometriozą, a w pojedynczych przypadkach obserwowano przemianę łagodnego nabłonka endometrialnego w strukturę raka endometrialnego (16,17).

1.4.4 Rak jasnokomórkowy

Rak jasnokomórkowy stanowi bardzo rzadki typ złośliwego nowotworu jajnika pochodzenia nabłonkowego – występuje on w około 6% przypadków. Pod względem histologicznym guz przypomina raka wywodzącego się z przewodów śródnerczowych i charakteryzuje się dużym podobieństwem do raka endometrialnego oraz raka

jasnokomórkowego nerki (18). Dodatkowo w dużym odsetku (22-67%) dochodzi do współwystępowania raka jasnokomórkowego wraz z endometriozą w obrębie jajnika (19).

1.4.5 Złośliwy nowotwór jajnika wywodzący się z komórek przejściowych

Komórki nowotworowe swoją budową są podobne do nowotworów złośliwych układu moczowego wywodzących się z nabłonka przejściowego (16).

1.4.6 Rak płaskonabłonkowy

Zazwyczaj rak płaskonabłonkowy w obrębie jajnika rozpoznawany jest jako zmiana przerzutowa lub współwystępująca z potworniakiem oraz torbielami endometrialnymi jajnika. Pierwotny rak płaskonabłonkowy występuje natomiast kazuistycznie (16).

1.4.7 Rak mieszany

Rak mieszany rozpoznawany jest w przypadku, gdy w obrębie guza widoczne są dwa różne typy komórek nowotworowych pochodzenia nabłonkowego. Zgodnie ze stosowanymi kryteriami patomorfologicznymi rak mieszany rozpoznany zostaje, gdy udział drugiego typu przekracza 10% (16).

1.4.8 Rak niezróżnicowany

Rak niskozróżnicowany rozpoznawany jest w około 5% przypadków złośliwych nabłonkowych nowotworów jajnika (16).

1.4.9 Nowotwory złośliwe niesklasyfikowane

Do bardzo rzadko występujących nowotworów złośliwych jajnika należą: onkocytoza, rak hepatoidalny oraz rak drobnokomórkowy (16).

1.5. Objawy raka jajnika

W przypadku wczesnych stopni zaawansowania raka jajnika zazwyczaj nie występują żadne objawy kliniczne. W przypadku guzów osiągających większe rozmiary możliwe jest pojawienie się dolegliwości związanych z uciskiem narządów miednicy mniejszej (dolegliwości bólowe, dyspeptyczne, dyzuryczne) – jednak ze względu na wewnątrztrzewnowe położenie jajników dolegliwości te rzadko charakteryzują się znaczącym nasileniem.

Przypadkowo do rozpoznania raka jajnika we wczesnym stopniu zaawansowania może doprowadzić wystąpienie objawów związanych ze skrętem lub samoistnym pęknięciem guza jajnika.

Również w przypadku zaawansowanych klinicznie postaci raka jajnika brak jest specyficznych objawów. Często, nawet przy znacznej rozległości procesu nowotworowego, pacjentka nie podaje żadnych objawów. Możliwymi objawami zaawansowanego raka jajnika są: dolegliwości bólowe jamy brzusznej, wzrost masy ciała, powiększenie się obwodu brzucha oraz uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej (wodobrzusze), objawy dyspeptyczne, zaburzenia w oddawania moczu oraz stolca. W skrajnych przypadkach rak jajnika może manifestować się objawami niedrożności przewodu pokarmowego. Występowanie powyższych dolegliwości może spowodować, że proces diagnostyczny w pierwszej kolejności będzie dotyczył schorzeń gastroenterologicznych, co w efekcie może opóźnić rozpoznanie raka jajnika. (16,19)

1.6. Diagnostyka raka jajnika.

1.6.1 Badanie fizykalne

Badanie ginekologiczne jest pierwszym, podstawowym badaniem oceniającym narząd rodny. W większości przypadków możliwe jest rozpoznanie guza przydatków, co stanowi wskazanie do rozpoczęcia dalszej diagnostyki. Cechami mogącymi nasuwać podejrzenie raka jajnika w trakcie badania jest stwierdzenie zmian patologicznych poza przydatkami, nierówności na otrzewnej ściennej oraz wodobrzusza (19).

1.6.2. Badania obrazowe

1.6.2.1 Badanie ultrasonograficzne (USG)

Zgodnie z istniejącymi standardami diagnostycznymi badanie ultrasonograficzne stanowi podstawową technikę rozpoznawania guzów przydatków (13). Badanie to pozwala na dokładną ocenę budowy guza, która umożliwia wysunięcie podejrzenia złośliwego charakteru zmiany. Cechy często występujące w przypadku raka jajnika to: lito-torbielowaty charakter guza, obecność brodawkowatych wyrosła w obrębie guza, grube ściany torbieli, niskooporowy przepływ w obrębie guza w badaniu dopplerowskim oraz obecność wolnego płynu w jamie otrzewnej (19).

1.6.2.2 Inne badania obrazowe.

Według obszernej literatury klinicznej tomografia komputerowa (TK) oraz jądrowy rezonans magnetyczny (NMR) zalecane są głównie w przypadku podejrzenia zaawansowanego raka jajnika. Metody te umożliwiają dokładną ocenę rozległości procesu nowotworowego, co pozwala na zaplanowanie zakresu zabiegu operacyjnego (19). Badanie rentgenowskie klatki piersiowej wykonywane jest w celu przedoperacyjnej oceny obecności zmian przerzutowych w płucach oraz płynu w jamie opłucnej (19).

1.6.3 Badania laboratoryjne.

W praktyce klinicznej antygen CA125 jest wykorzystywany w diagnostyce guzów jajnika oraz do monitorowania wyników leczenia raka jajnika. Jest to determinanta antygenowa obecna na glikoproteinie, która jest identyfikowana przez monoklonalne przeciwciało OC125 pochodzące z surowicy myszy immunizowanych komórkami ludzkiego surowiczego raka jajnika. Norma stężenia antygeny CA125 wynosi do 35IU/ml. Stężenie to może być podwyższone w szeregu innych chorób – mięśniakach macicy, endometriozie, stanach zapalnych miednicy mniejszej, marskości wątroby, zapaleniu wątroby, zapaleniu trzustki oraz w chorobach płuc i opłucnej. Z tego powodu sam wzrost stężenia antygeny CA125 powyżej normy nie pozwala na jednoznaczne podejrzenie procesu nowotworowego jajnika. Również wynik stężenia antygeny CA125 znajdujący się w normie nie pozwala wykluczyć obecności raka jajnika. Z analizy przedstawionej przez Duffy i wsp. wynika, że w przypadku pierwotnego rozpoznania raka jajnika stężenie antygeny CA125 jest w normie jedynie w 50% przypadków stopnia FIGO I. (20).

W przypadku pozostałych stopni zaawansowania klinicznego raka jajnika stężenie antygeny CA125 jest podwyższone w zdecydowanej większości przypadków. Według danych przedstawionych przez Duffy i wsp. jest ono powyżej normy w 90% przypadków stopnia FIGO II, w 92% przypadków stopnia FIGO III oraz w 94% przypadków stopnia FIGO IV. W przypadku poszczególnych typów histologicznych raka jajnika antygen CA125 wykazuje najniższą czułość w przypadku raka śluzowego – jest on podwyższony jedynie w 69% przypadków tego typu raka (20).

Podstawowe problemy związane z wykorzystaniem oznaczania antygenu CA125 w diagnostyce raka jajnika stanowią jego niska czułość we wczesnym zaawansowaniu (FIGO I) oraz niska specyficzność w okresie przedmenopauzalnym, która jest związana z wysokim prawdopodobieństwem występowania schorzeń powodujących podwyższenie stężenia antygenu CA125. Z tego powodu ocena stężenia antygenu CA125 nie może stanowić badania przesiewowego w kierunku raka jajnika. W praktyce klinicznej w diagnostyce guzów jajnika ocena stężenia antygenu CA125 uzupełniona jest badaniem ginekologicznym oraz badaniem ultrasonograficznym (20).

Zgodnie z kryteriami RECIST przedstawionymi przez Rustin i wsp. stężenie antygenu CA125 wykorzystywane jest również w celu oceny odpowiedzi na pierwszą linię leczenia – w trakcie jej stosowania oraz po zakończeniu chemioterapii (21). W przypadku całkowitej remisji klinicznej kryterium rozpoznania obejmuje normalizację stężenia antygenu CA125 (19). Stosowane są również metody oceny odpowiedzi na leczenie oparte na udokumentowaniu spadku stężenia antygenu CA125 poniżej połowy wartości stwierdzonej przed rozpoczęciem leczenia (19).

Ocena stężenia CA125 jest także wykorzystana do monitorowania stanu pacjentek w okresie remisji. Według Duffy i wsp. wzrost stężenia antygenu CA125 wyprzedza kliniczne objawy wznowy średnio o około 3-4 miesiące. Kryteria stosowane do rozpoznania wznowy w oparciu o antygen CA125 obejmują: dwukrotny wzrost powyżej najniższego uzyskanego stężenia lub wzrost stężenia powyżej 70 IU/ml (20).

1.6.4 Badania przesiewowe

Obecnie brak jest metod diagnostycznych, które spełniałyby warunki badania przesiewowego w kierunku raka jajnika (13). W roku 1995 Narodowy Instytut Zdrowia w Stanach Zjednoczonych (NIH) przedstawił analizę możliwości zastosowania screeningu opartego na ocenie stężenia CA125 oraz ultrasonografii przezpochwowej. W populacji ogólnej wprowadzenie wyżej wymienionych badań nie powodowało zmniejszenia śmiertelności związanej z rakiem jajnika.

Natomiast w grupie pacjentek z potwierdzonym rodzinnym występowaniem raka jajnika wytyczne Narodowego Instytutu Zdrowia w Stanach Zjednoczonych (NIH) dotyczące postępowania związanego z rozpoznaniem i profilaktyką raka jajnika obejmują badanie ginekologiczne, przezpochwowe badanie USG oraz ocenę stężenia

antygeny CA 125 wykonywane co 6-12 miesięcy od 20.-25. roku życia. Zalecane przez NIH jest również stosowanie doustnej antykoncepcji hormonalnej. W grupie pacjentek z mutacjami w obrębie genów BRCA1 i 2, w opinii ekspertów z NIH, możliwe jest rozważenie profilaktycznego usunięcia jajników po zakończeniu rozrodu lub po 35. roku życia (22).

1.7. Kliniczny podział zaawansowania raka jajnika według FIGO

Obecna klasyfikacja raka jajnika oparta jest na podziale zaproponowanym przez Światową Organizację Ginekologii i Położnictwa (FIGO) w roku 1988. Klasyfikacja ta opiera się na badaniach obrazowych, ocenie śródoperacyjnej oraz badaniu histopatologicznym i została przedstawiona poniżej: (23).

Stopień I - Nowotwór ograniczony do jajników.

Ia – Nowotwór ograniczony do jednego jajnika, powierzchnia jajnika bez nowotworu, torebka guza nienaruszona, brak komórek nowotworowych w płynie lub popłuczynach z jamy otrzewnej.

Ib – Nowotwór ograniczony do obu jajników, powierzchnia jajnika bez nowotworu, torebka guza nienaruszona, brak komórek nowotworowych w płynie lub popłuczynach z jamy otrzewnej.

Ic – Nowotwór ograniczony do jednego lub obu jajników. Obecność nowotworu na powierzchni jajnika, pęknięcie torebki jajnika, obecność komórek nowotworowych w płynie lub popłuczynach z jamy otrzewnej.

Stopień II – Nowotwór w obrębie jednego lub obu jajników wraz ze zmianami w obrębie miednicy mniejszej.

IIa – Nacieki lub wszczepy nowotworowe w obrębie macicy i/lub jajowodów. Brak komórek nowotworowych w płynie lub popłuczynach z jamy otrzewnej.

IIb – Obecność nowotworu w obrębie innych narządów miednicy. Brak komórek nowotworowych w płynie lub popłuczynach z jamy otrzewnej.

IIc – Guz jak w stopniu IIa/b. Obecność komórek nowotworowych w płynie lub popłuczynach z jamy otrzewnej.

Stopień III – Nowotwór w obrębie jednego lub obu jajników z potwierdzonymi zmianami poza miednicą mniejszą lub przerzutami do węzłów chłonnych pozaotrzewnowych lub pachwinowych. Zmiany nowotworowe na powierzchni wątroby.

IIIa – Nowotwór ograniczony do miednicy mniejszej z mikroskopowymi przerzutami do otrzewnej jamy brzusznej.

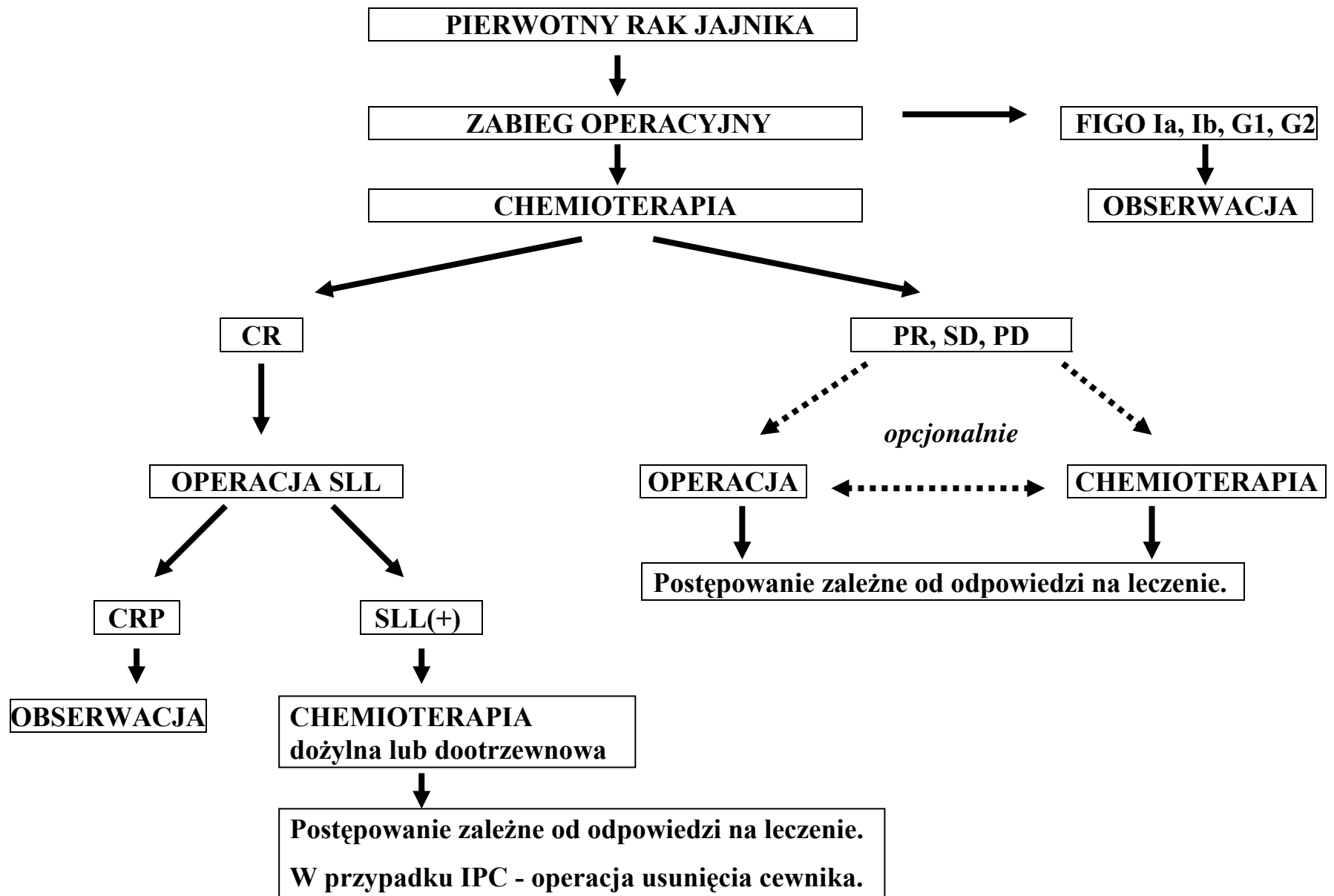
IIIb – Zmiany przerzutowe w obrębie jamy brzusznej o średnicy do 2 cm.

IIIc - Zmiany przerzutowe w obrębie jamy brzusznej o średnicy powyżej 2 cm. Przerzuty do węzłów chłonnych pozaotrzewnowych lub pachwinowych.

Stopień IV - Nowotwór w obrębie jednego lub obu jajników z przerzutami odległymi. Przerzuty do mięszu wątroby. Potwierdzona histologicznie obecność komórek nowotworowych w płynie z jamy opłucnej.

1.8. Leczenie raka jajnika

Leczenie raka jajnika zgodnie z obowiązującymi standardami (13) obejmuje wykonanie pierwotnego zabiegu operacyjnego a następnie podanie chemioterapii. Dalsze postępowanie zależy od uzyskanej odpowiedzi na leczenie. W przypadku uzyskania całkowitej remisji klinicznej możliwe jest wykonanie operacji sprawdzającej (ang. *second-look laparotomy* - *SLL*) lub poddanie pacjentki dalszej obserwacji (badanie fizykalne, badania obrazowe, antygen CA125). W razie stwierdzenia po zakończeniu pierwszej linii leczenia progresji bądź częściowej remisji konieczne jest kontynuowanie leczenia, które obejmuje, w zależności od sytuacji klinicznej, zabieg operacyjny lub chemioterapię. Postępowanie w grupie pacjentek, u których wykonano operację sprawdzającą opisano szczegółowo w Rozdziale 1.12.7. Schemat leczenia raka jajnika stosowany w Klinice Ginekologii AMG został przedstawiony na Rycinie 2.



Rycina 2. Schemat leczenia raka jajnika stosowany w Klinice Ginekologii AMG (lista wykorzystanych skrótów – strona 99).

1.8.1. Leczenie operacyjne raka jajnika

1.8.1.1 Wczesny rak jajnika (FIGO I)

W przypadku podejrzenia złośliwego charakteru guza operacja powinna być wykonana z dostępu w linii środkowej ciała. Guz jajnika powinien zostać usunięty w całości i poddany śródoperacyjnemu badaniu histopatologicznemu. Bardzo istotnym elementem operacji jest usunięcie guza bez uszkodzenia jego zewnętrznej torebki. W przypadku wydostania się treści torbieli do jamy otrzewnej ulega zmianie zaawansowanie jak i rokowanie choroby. Po potwierdzeniu złośliwego charakteru guza kolejnymi etapami operacji są: całkowite wycięcie macicy z przydatkami, wycięcie sieci większej, oraz pobranie licznych biopsji (ang. „*staging*”) (13).

Procedura „*staging*” obejmuje: pobranie biopsji z miejsc o podejrzanym makroskopowym wyglądzie w obrębie całej jamy otrzewnej, losowe pobranie licznych wycinków z otrzewnej, pobranie wolnego płynu lub popłuczyn z jamy otrzewnej oraz biopsji miedniczych węzłów chłonnych. Standardowe miejsca, z których pobiera się wycinki otrzewnej stanowią: wewnętrzna ściana jamy brzusznej, pęcherz moczowy, zatoka Douglasa, spływy przyokrężnicze, kopuła przepony. W ramach procedury *staging* wykonuje się również usunięcie wyrostka robaczkowego (13).

Powodem wykonywania biopsji węzłów chłonnych zaotrzewnowych w przypadku rozpoznania raka jajnika odpowiadającym zaawansowaniem stopniowi FIGO I jest fakt, że w 27 % (24) przypadków rozpoznawane są w nich przerzuty co w efekcie powoduje wzrost stopnia zaawansowania do FIGO IIIc. Biopsja węzłów chłonnych umożliwia więc dokładniejszą ocenę zaawansowania procesu nowotworowego.

W przypadku młodych kobiet, wyrażających chęć zajścia w ciążę, rozpoznanie raka ograniczonego wyłącznie jedynie do jednego jajnika, (usuniętego w całości - FIGO Ia), możliwe jest wykonanie operacji zachowawczej. Zgodnie z zaleceniem International Gynecologic Cancer Society (IGCS) w takich przypadkach powinny zostać przeprowadzone następujące procedury: usunięcie sieci większej, *staging* oraz biopsja zaotrzewnowych węzłów chłonnych. Nie zaleca się natomiast biopsji klinowej zdrowego jajnika, ze względu na ryzyko upośledzenia płodności pacjentki. Postępowanie takie wymaga wcześniejszego poinformowania pacjentki o teoretycznym ryzyku wznowy lub wystąpienia procesu ‘*de novo*’ w pozostawionym jajniku (13).

1.8.1.2 Zaawansowany rak jajnika. (FIGO II-IV)

W przypadku rozpoznania zaawansowanego raka jajnika leczenie chirurgiczne obejmuje usunięcie macicy z przydatkami, usunięcie sieci większej, procedurę „*staging*” oraz, w miarę możliwości, usunięcie wszystkich makroskopowych guzów nowotworowych (13). Z powodu szerokiego zakresu koniecznych do przeprowadzenia procedur chirurgicznych wymagane jest otwarcie powłok brzusznych w linii środkowej ciała od spojenia łonowego ponad pępek. W zależności od rozległości zmian nowotworowych wykonywany jest szeroki zakres procedur obejmujący najczęściej: resekcje jelit cienkich i jelita grubego z zespoleniem lub wyprowadzeniem stomii, usunięcie otrzewnej ściennej i/lub trzewnej oraz resekcja guzów nowotworowych. Wszystkie powyższe procedury wykonywane podczas pierwotnej operacji z powodu raka jajnika określane są jako pierwotna cytoredukcja. Teoretyczne korzyści wynikające z cytoredukcji wykonywanej w trakcie pierwotnej operacji związane są ze zmniejszeniem ilości komórek nowotworowych i spadkiem prawdopodobieństwa mutacji komórek guza w kierunku linii komórkowych charakteryzujących się opornością na chemioterapię. Dodatkowo usunięcie masy guza zwiększa ukrwienie pozostawionej tkanki nowotworowej, co w efekcie poprawia dystrybucję chemoterapeutyku w obrębie nowotworu (25). Kolejna korzyść wynikająca z optymalnej cytoredukcji wiąże się z teorią wzrostu komórek nowotworowych Gompertziana - radykalne zmniejszenie masy guza powoduje wzrost odsetka komórek znajdujących się w fazie wzrostu co zwiększa skuteczność stosowanej następnie chemioterapii (25,26). Pierwsze badanie wskazujące na korzystny wpływ cytoredukcji na czas przeżycia chorych przedstawił Munnell już w roku 1968 (27). W kolejnych latach publikowano następne prace oparte na licznych materiale, które ostatecznie potwierdziły dodatnia korelację między czasem przeżycia operowanych chorych a średnicą zmian pozostawionych po operacji pierwotnej (28-30).

Zgodnie z zaleceniami prezentowanymi w publikacjach dotyczących leczenia raka jajnika, definicja ‘optymalnej cytoredukcji’ obejmuje grupę pacjentek, u których w jamie brzusznej pozostawiono zmiany mniejsze niż 1 centymetr (19).

Wykonanie zaotrzewnowej limfadenektomii może wchodzić w skład operacji pierwotnej, brak jest jednak ściśle określonych wskazań dotyczących tej procedury oraz

jej wpływu na odległe wyniki leczenia. Usunięcie powiększonych węzłów chłonnych jest elementem pierwotnej cytoredukcji, natomiast wykonywanie elektywnej limfadenektomii nie stanowi standardu leczenia (31).

W przypadkach, gdy w trakcie operacji pierwotnej pozostawiono w jamie brzusznej zmiany nowotworowe o znacznej średnicy, możliwe jest wykonanie kolejnej operacji po podaniu trzech cykli chemioterapii (ang. *debulking surgery*) (32).

1.8.2. Chemioterapia raka jajnika.

Kolejny etap postępowania w przypadku rozpoznania raka jajnika obejmuje chemioterapię (13) we wszystkich stopniach zaawansowania klinicznego. Jedynie w stopniach zaawansowania klinicznego FIGO Ia i Ib przy stopniu zróżnicowania histologicznego G1 i G2, zgodnie z wytycznymi International Gynecologic Cancer Society, jako standard postępowania zaleca wyłącznie leczenie chirurgiczne. Spowodowane jest to faktem, że wyniki 5-letnich przeżyć uzyskanych jedynie po leczeniu operacyjnym sięgają 90-98%. Zastosowanie w tych przypadkach chemioterapii nie wpływa na długość przeżycia (13).

Od lat 60-tych ubiegłego wieku podstawowymi chemoterapeutykami stosowanymi w leczeniu raka jajnika były związki alkilujące (cyklofosfamid, melfalan oraz chlorambucyl) stosowane w monoterapii. Uzyskiwany odsetek odpowiedzi stanowił od 12 do 61%. Cechą charakterystyczną tych schematów były dłuższy niż obecnie czas leczenia - stosowano średnio 12 cykli przez okres często przekraczający 15 miesięcy. (33).

W latach 70tych ubiegłego wieku wprowadzono do leczenia pochodne platyny (cisplatyna i karboplatyna), które okazały się lekami o zdecydowanie wyższej skuteczności niż dotychczas stosowane związki alkilujące (34). Dodatkowo w serii randomizowanych badań klinicznych wykazano znamienne wyższą skuteczność schematów wielolekowych opartych na pochodnych platyny w porównaniu z dotychczas wykorzystywaną monochemioterapią (34). Z tego względu przez kolejne lata standard postępowania stanowiła chemioterapia skojarzona obejmująca pochodne platyny oraz cyklofosfamid (schemat PC) oraz pochodne platyny, cyklofosfamid oraz adriamycyna (schemat PAC) (13).

W randomizowanym badaniu przedstawionym w roku 1985 przez Williams i wsp. potwierdzono wyższą skuteczność pochodnych platyny stosowanych w schemacie wielolekowym w porównaniu ze związkami alkilującymi. Jednocześnie w grupie pacjentów z remisją procesu nowotworowego leczonych pochodnymi platyny obserwowano wcześniejsze wystąpienie wznowy procesu nowotworowego (35). Fakt ten związany był z różnym czasem trwania porównywanych schematów chemioterapii. W przypadku stosowania pochodnych platyny wynosił on około 6 miesięcy, a w przypadku związków alkilujących aż 15 miesięcy. W grupie pacjentek, którym podawano związki alkilujące w trakcie przedłużonego leczenia dochodziło do większej ilości progresji i wznów, niż w grupie pacjentek leczonych pochodnymi platyny. Tym samym w grupie pacjentek leczonych związkami alkilującymi z całkowitą remisją kliniczną nie występowały przypadki tzw. ‘wczesnych wznów’ obserwowane z większą częstością w grupie pacjentek leczonych pochodnymi platyny (35).

W drugiej połowie lat 90-tych ubiegłego wieku opublikowano dwa badania oceniające skuteczność paklitakselu, w których wykazano istotne wydłużenie czasu przeżycia w grupie pacjentek leczonych schematem paklitaksel-cisplatyna (19). W badaniu grupy GOG przedstawionym w roku 1996 przez McGuire i wsp. średnie przeżycie w grupie pacjentek leczonych schematem paklitaksel-cisplatyna wyniosło 38 miesięcy, natomiast w grupie lezonej schematem cisplatyna-cyklofosfamid przeżycie stanowiło 24 miesiące ($p=0,0001$) (36).

Zgodnie z wytycznymi przedstawionymi przez International Gynecologic Cancer Society standard leczenia stanowi obecnie paklitaksel (dawka 135 mg/m^2 w 24-godzinnym wlewie dożylnym lub 175 mg/m^2 w 3-godzinnym wlewie dożylnym) oraz pochodne platyny (karboplatyna w dawce AUC (powierzchnia pod krzywą) 5 lub 6, cisplatyna w dawce 75 mg/m^2) stosowane w sześciu cyklach, co trzy tygodnie (37).

1.9. Kryteria oceny wyników leczenia.

Od roku 2000, w przypadku litych nowotworów złośliwych, w celu oceny odpowiedzi na pierwszą linię leczenia stosowane są kryteria RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (38). Klasyfikacja ta opiera się na radiologicznej ocenie zmian nowotworowych przed, w trakcie oraz po chemioterapii. Według klasyfikacji wyróżnia się zmiany mierzalne (najdłuższa średnica guza

w konwencjonalnych badaniach obrazowych >20mm oraz w TK spiralnym >10mm) oraz zmiany niemierzalne (najdłuższa średnica guza w konwencjonalnych badaniach obrazowych <20mm oraz w TK spiralnym <10mm, oraz obecność wodobrzusza i płynu w jamie opłucnej). Zmiany opisywane w badaniach obrazowych przed rozpoczęciem leczenia kwalifikowane są do grupy ‘*target lesions*’ (wyłącznie zmiany mierzalne) oraz do grupy ‘*non-target lesions*’. W przypadku zmian mierzalnych sumuje się ich wszystkie najdłuższe wymiary – zmiana tej wartości jest wykorzystywana do oceny odpowiedzi na leczenie wraz z oceną zmian niemierzalnych. Sposób oceny odpowiedzi na leczenie w oparciu o powyższe kryteria przedstawiony jest w Tabeli 1.

<i>Całkowita remisja kliniczna (CR)</i>	Całkowite zniknięcie wszystkich obserwowanych zmian (mierzalne i niemierzalne)
<i>Częściowa remisja (PR)</i>	Zmniejszenie się wymiaru zmian grupy ‘ <i>target lesions</i> ’ powyżej 30%
<i>Progresja choroby (PD)</i>	Pojawienie się nowych zmian, powiększenie się średnicy zmian grupy ‘ <i>target lesions</i> ’ powyżej 20% lub ewidentne powiększenie się zmian niemierzalnych.
<i>Stabilizacja choroby (SD)</i>	Pozostałe przypadki nie spełniające powyższych kryteriów

Tabela 1. Kryteria oceny odpowiedzi na pierwszą linię leczenia według RECIST (38)

Dodatkowo, w ramach kryteriów RECIST możliwa jest również ocena stężenia antygenu CA125. W celu rozpoznania całkowitej remisji klinicznej konieczne jest uzyskanie normalizacji stężenia antygenu CA125 (<35 IU/ml).

Szczegółowe kryteria rozpoznania progresji choroby oparte wyłącznie na analizie stężenia markera CA125 zostały przedstawione przez Rustin i wsp. w roku 1996. W przypadku normalizacji stężenia CA125 w trakcie leczenia lub braku podwyższenia stężenia przy rozpoznaniu choroby, progresja może zostać rozpoznana przy podwojeniu górnej granicy normy (czyli >70IU/ml). W przypadku braku normalizacji stężenia CA125 progresja jest rozpoznawana przy podwojeniu najniższej wartości stężenia obserwowanej w trakcie leczenia (21).

Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przyjęta przez WHO oparte są na radiologicznej ocenie zmian mierzalnych oraz niemierzalnych w dwóch badaniach wykonanych w odstępie przynajmniej czterech tygodni. Poszczególne stopnie oceny odpowiedzi na leczenie zawarte są w Tabeli 2 (39).

<i>Całkowita remisja kliniczna (CR)</i>	Całkowite zniknięcie wszystkich obserwowanych zmian (mierzone i niemierzone)
<i>Częściowa remisja (PR)</i>	Zmniejszenie się wymiaru lub sum wymiarów wszystkich zmian mierzalnych o przynajmniej 50%. Szacunkowe zmniejszenie się zmian niemierzalnych o przynajmniej 50%.
<i>Progresja choroby (PD)</i>	Pojawienie się nowych zmian mierzalnych oraz niemierzalnych, powiększenie się średnicy zmian mierzalnych powyżej 25% lub powiększenie się zmian niemierzalnych szacunkowo o 25%.
<i>Brak zmian (NC – No change)</i>	Pozostałe przypadki nie spełniające powyższych kryteriów.

Tabela 2. Kryteria oceny odpowiedzi na pierwszą linię leczenia według WHO (39).

1.10. Wyniki leczenia raka jajnika.

Według raportu Światowej Organizacji Ginekologii i Położnictwa z roku 2003 odsetek 5-letnich przeżyć w latach 1996-98 dla całej populacji wyniósł 46,4%. W poszczególnych stopniach FIGO odsetek 5-letnich przeżyć przedstawiony został w Tabeli 3 (4):

Tabela 3. Odsetek przeżyć 5 letnich w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego wg. FIGO (4).

FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV
Ia – 89,3%	IIa – 79,2%	IIIa – 49,2%	IV – 13,4%
Ib – 64,8%	IIb – 64,3%	IIIb – 40,8%	
Ic – 78,2%	IIc – 68,2%	IIIc – 28,9%	

1.11. Czynniki prognostyczne w raku jajnika.

1.11.1 Stopień zaawansowania klinicznego wg FIGO.

Zgodnie z cytowanymi w poprzednim podpunkcie danymi zaawansowanie kliniczne oceniane na podstawie klasyfikacji FIGO jest ściśle związane z prawdopodobieństwem uzyskania 5-letniego przeżycia (4).

1.11.2 Stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu.

Niski stopień zróżnicowania histologicznego charakteryzuje się znamienne gorszym rokowaniem. Odsetki 5-letnich przeżyć w przypadku stopnia G₁ wynosi 77%, w stopniu G₂ stanowi 30%, a w stopniu G₃ jedynie 17% (4).

1.11.3 Typ histologiczny raka jajnika.

W literaturze w przypadku całej populacji chorych na raka jajnika przyjmuje się, że najkorzystniejszym rokowaniem charakteryzuje się typ endometrialny, natomiast najgorsze rokowanie jest związane z występowaniem raka śluzowego oraz jasnokomórkowego (40).

1.11.4 Wiek

Wiek zachorowania na raka jajnika może stanowić niezależny czynnik rokowniczy. Część autorów podaje za wartości graniczne wiek 50 i 65 lat. Istnieją natomiast publikacje kwestionujące wpływ wieku jako znamiennego czynnika wpływającego na przeżycie chorych z rakiem jajnika (41-43).

1.1.5 Średnica zmian nowotworowych pozostawionych po operacji pierwotnej.

Średnica zmian nowotworowych pozostawionych po operacji pierwotnej jest jednym z najważniejszych czynników rokowniczych u chorych na raka jajnika. Stanowi ona jedyny czynnik związany jest z procesem terapeutycznym. Pierwsze doniesie potwierdzające korzystny wpływ pierwotnej cytoredukcji na odległe wyniki leczenia przedstawił w roku 1975 Griffiths i wsp. (44).

W kolejnych latach w wielu analizach potwierdzono fakt, że usunięcie wszystkich lub większości zmian nowotworowych (tzw. 'optymalna cytoredukcja') jest niezależnym czynnikiem rokowniczym, który istotnie wpływa na przeżycie pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika. W roku 1994 Hoskins i wsp. przedstawili wyniki 4-

letniego przeżycia w grupie 294 pacjentek z zaawansowany rakiem jajnika. W podgrupie z całkowitą resekcją zmian nowotworowych (R=0cm) prawdopodobieństwo 4-letniego przeżycia wyniosło 60%, natomiast w podgrupach z optymalną (R<2cm) oraz suboptymalną (R>2cm) cytoredukcją odpowiednio 35% oraz 20% (30).

Najkorzystniejszym rokowaniem w zaawansowanym raku jajnika charakteryzują się przypadki z tzw. „optymalną cytoredukcją”, czyli ze zmianami pozostawionymi w jamie brzusznej po operacji pierwotnej o średnicy mniejszej niż 1cm. W tej grupie najlepiej rokują chore, u których usunięto wszystkie zmiany nowotworowe (45).

1.12. Operacja sprawdzająca w raku jajnika

1.12.1. Definicja i założenia operacji sprawdzającej.

Pojęcie ‘operacji sprawdzającej’ (ang. *second-look laparotomy* - *SLL*) stosowane jest w odniesieniu do planowanego zabiegu chirurgicznego wykonywanego w wyselekcjonowanej grupie pacjentek z rakiem jajnika z cechami całkowitej remisji klinicznej po pierwszej linii leczenia. Podstawowym celem tej operacji jest weryfikacja wyników leczenia pacjentki poprzez bezpośrednią ocenę stanu procesu nowotworowego. W oparciu o wynik operacji sprawdzającej możliwe jest rozpoznanie całkowitej remisji patologicznej lub przetrwałej choroby nowotworowej. Dodatkowo, w części przypadków, możliwe jest usunięcie zmian nowotworowych stwierdzonych w trakcie operacji.

1.12.2. Rys historyczny

Termin ‘*second-look laparotomy*’ wprowadzony został po raz pierwszy przez Owen Wandenstein’a w pracach opublikowanych w latach 1949-51 dotyczących nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego, a szczególnie raka jelita grubego (46).

W przypadku raka jajnika pierwsze doniesienie pochodzi z MD Anderson Cancer Center z roku 1966. Rutledge i Burns przedstawili propozycję wykonania kontrolnego zabiegu operacyjnego u pacjentek leczonych melfalanem, u których uzyskano odpowiedź na leczenie. Autorzy wykonali operację SLL w grupie 28 pacjentek i wykazali, że tylko u części uzyskano remisję procesu nowotworowego (47).

Okres największego zainteresowania operacją SLL rozpoczął się w latach 70-tych i był związany z wprowadzeniem chemioterapii opartej na związkach alkilujących. Ze względu na wysoki odsetek działań niepożądanych tych schematów chemioterapii oraz długi czas ich stosowania przy uzyskaniu klinicznej remisji operacja SLL umożliwia określenie rzeczywistego stanu procesu nowotworowego i ewentualne zakończenie chemioterapii.

1.12.3. Kwalifikacja do operacji sprawdzającej

Kwalifikacja do operacji sprawdzającej ma miejsce po zakończeniu ostatniego cyklu chemioterapii. Do operacji SLL kwalifikowane są pacjentki, u których stwierdzono całkowitą remisję kliniczną. Ocena klinicznej odpowiedzi na pierwszą linię leczenia obejmuje: badanie ginekologiczne, ocena stężenia antygenu CA 125 oraz badania obrazowe jamy brzusznej i miednicy mniejszej.

1.12.3.1. Badanie ginekologiczne

Pierwszą podstawową metodą kwalifikacji pacjentek do operacji SLL jest zestawione badanie ginekologiczne oraz badanie *per rectum*. Powinny one obejmować szczegółową inspekcję wszystkich dostępnych palpacyjnie obszarów miednicy mniejszej. Wszystkie opory patologiczne powinny być traktowane jako zmiany świadczące o przetrwałej chorobie nowotworowej. W przypadku stwierdzenia zmian w obrębie kikuta pochwy możliwe jest pobranie wycinków celem określenia czy zmiana nie jest jedynie ziarniną powstałą po operacji pierwotnej.

1.12.3.2. Ocena stężenia antygenu CA125

Obecnie w literaturze dotyczącej leczenia raka jajnika powszechnie przyjmuje się, że pacjentka może być zakwalifikowana do operacji SLL w przypadku uzyskania stężenia antygenu CA125 poniżej 35 IU/ml stwierdzonego po ostatnim cyklu chemioterapii (przy braku innych wykładników przetrwałej choroby nowotworowej). Stężenie CA125 zostało ustalone w oparciu o wyniki wcześniejszych analiz dotyczących operacji SLL, w których udokumentowano, że stężenie markera CA125 powyżej normy (>35IU/ml) jest związane z wysokim prawdopodobieństwem rozpoznania w trakcie operacji SLL zmian nowotworowych. W zbiorczym zestawieniu serii 15 badań, opartym na grupie 686 pacjentek, u których wykonano ocenę stężenia

antygeny CA125 przed operacją SLL, odsetek zmian nowotworowych rozpoznanych w trakcie operacji sprawdzającej w podgrupie z podwyższonym stężeniem (>35IU/ml) antygeny CA125 stanowił aż 95%. Natomiast w podgrupie pacjentek, u których stężenie markera CA125 znajdowało się w granicach normy, zmiany nowotworowe rozpoznano w 46% przypadków (19).

1.12.3.3. Badania obrazowe

W ocenie wielu autorów, pomimo znacznego rozwoju technologicznego, jaki miał miejsce w dziedzinie radiologii od rozpoczęcia stosowania metod obrazowych w diagnostyce raka jajnika, w dalszym ciągu podstawowym problemem jest niska czułość dostępnych badań (48-50). Nawet w przypadku metody o potencjalnie najwyższej czułości, jaką stanowi skojarzone badanie PET/TK, możliwe jest rozpoznanie jedynie zmian o średnicy większej niż 5mm (51). W związku z powyższym, badania obrazowe nie są w stanie wykryć drobnoguzkowych zmian nowotworowych o niewielkiej średnicy, które są najczęstszą formą przetrwałej choroby nowotworowej stwierdzaną podczas operacji SLL. Podawany odsetek wyników fałszywie ujemnych stanowi 16,6-64,6% a w 5,7-23,5% uzyskiwano wyniki fałszywie dodatnie (48-50,52).

W literaturze dotyczącej operacji sprawdzających w celu oceny odpowiedzi na pierwszą linię leczenia najczęściej wykonywanym badaniem obrazowym jest tomografia komputerowa (TK) (48-50).

1.12.4. Czas wykonania operacji sprawdzającej.

W literaturze analizującej operacje sprawdzające brak jest ściśle określonych wytycznych dotyczących odstępu czasu pomiędzy ostatnim cyklem chemioterapii a operacją SLL (19). Głównym czynnikiem wpływającym na decyzję o czasie wykonania operacji SLL jest stan ogólny pacjentki, a w szczególności ewentualna nieprawidłowa funkcja układu krwiotwórczego stanowiąca powikłanie chemioterapii. Zazwyczaj operacja sprawdzająca wykonywana jest 1-2 miesiące po ostatnim cyklu chemioterapii (19). W poszczególnych publikacjach odstępy pomiędzy operacją pierwotną a operacją sprawdzającą charakteryzują się dużym zróżnicowaniem (od 5,5 do 23 miesięcy), co jest związane z zastosowaniem schematów chemioterapii o różnej ilości cykli (53-59).

1.12.5. Technika i przebieg operacji sprawdzającej.

W oparciu o literaturę dotyczącą operacji sprawdzającej zamieszczono poniżej opis dotyczący techniki oraz przebiegu tej procedury (19). Z powodu konieczności uzyskania dostępu do całej jamy otrzewnowej wymagane jest otwarcie powłok brzusznych w linii środkowej ciała. Pierwszy etap operacji obejmuje rozpreparowanie wszystkich obecnych zrostów celem uzyskania dostępu do całej jamy otrzewnej. Następnie przeprowadza się szczegółową kontrolę obejmującą: powierzchnię otrzewnej ściennej i trzewnej, żołądek, jelito cienkie i grube oraz ich krezki, więzadła jamy otrzewnej, sieć większą (jeżeli nie została usunięta podczas operacji pierwotnej), wątrobę, śledzionę, nerki, pęcherz moczowy oraz przestrzeń pozaotrzewnową z węzłami chłonnymi. Operator powinien być zaznajomiony z lokalizacją resztkowych zmian nowotworowych pozostawionych po operacji pierwotnej. W pracy opublikowanej przez Phibbs i wsp. wykazano, że prawdopodobieństwo otrzymania pozytywnego wyniku biopsji pobieranych w trakcie operacji SLL jest wyższe, jeżeli pobierane były one z miejsc, w których po operacji pierwotnej pozostawiono zmiany nowotworowe (60).

Zgodnie z wnioskami publikacji analizujących wpływ tzw. wtórnej cytoredukcji w trakcie operacji sprawdzającej, w przypadku zidentyfikowania zmian nowotworowych należy podjąć próbę ich radykalnego usunięcia (61-63). Jeżeli po operacji pierwotnej pozostawiono przydatki, macicę lub sieć większą to konieczne jest usunięcie tych narządów. W przypadku braku ewidentnych zmian o charakterze nowotworowym pobiera się seryjne biopsje („staging”). Podstawowe miejsca, z których, w sposób losowy, pobiera się wycinki otrzewnej to: zatoka Douglasa, ściana pęcherza moczowego, ściana jamy brzusznej, spływy przyokrężnicze oraz kopuła przepony. Konieczne jest również pobranie wycinków ze wszystkich podejrzanych makroskopowo miejsc, jak również należy wysłać do badania histopatologicznego fragmenty zrostów, popłuczyny z jamy otrzewnowej oraz serię wymazów cytologicznych z wymienionych powyżej miejsc otrzewnej ściennej. Zazwyczaj w trakcie operacji SLL pobiera się od kilkunastu do kilkudziesięciu biopsji (54,64,65).

W przypadku, gdy w trakcie operacji pierwotnej nie usuwano pozaotrzewnowych węzłów chłonnych, możliwe jest wykonanie ich biopsji lub pełnej limfadenektomii (66,67).

Jeżeli w trakcie operacji SLL zostanie stwierdzona obecność przetrwałej choroby nowotworowej możliwe jest wszczepienie cewnika Tenckhoffa celem podania chemioterapii dootrzewnowej.

1.12.6 Wyniki operacji sprawdzającej.

W analizach dotyczących operacji sprawdzającej w zależności od uzyskanego wyniku histopatologicznego wykorzystywany jest podział obejmujący następujące trzy grupy pacjentek (54,66-70):

1. **Całkowita remisja patologiczna (CRP)** – brak komórek nowotworowych w pobranych wycinkach i popłuczynach z jamy otrzewnej.
2. **Przetrwała choroba mikroskopowa (R_{mikro})** – stwierdzenie w obrazie mikroskopowym komórek nowotworowych w pobranych wycinkach i popłuczynach z jamy otrzewnej przy braku zmian makroskopowych.
3. **Przetrwała choroba makroskopowa (R_{makro})** – potwierdzenie nowotworowego charakteru makroskopowych zmian stwierdzonych w trakcie operacji SLL.

1.12.7. Postępowanie po operacji sprawdzającej.

1.12.7.1 Pozytywny wynik operacji sprawdzającej

Jednym z największych problemów w leczeniu raka jajnika stanowi brak alternatywnych schematów chemioterapii o skuteczności dorównującej chemioterapii pierwszego rzutu. Warto jednak podkreślić, że dzięki operacji SLL możliwe jest kontynuowanie leczenia, co może wpłynąć na czas przeżycia pacjentek.

W przypadku progresji choroby nowotworowej rozpoznawanej w trakcie operacji SLL mamy do czynienia z opornością nowotworu na pochodne platyny. Dalsze stosowanie tego schematu nie przynosi efektu i wymaga zastosowania innych leków drugiego rzutu – doksycyklina, topotekan, farmorubicyna, etopozyd, 5-florouracyl lub tamoksifen (71).

W przypadku rozpoznania w trakcie operacji SLL zmian mikroskopowych lub zmian makroskopowych o niewielkiej średnicy możliwe jest przeprowadzenie chemioterapii dootrzewnowej. W tych przypadkach zastosowanie cisplatyny opiera się na założeniu, że małe zmiany nowotworowe mogą świadczyć o występowaniu tzw. "częściowej wrażliwości na pochodne platyny" (72).

1.12.7.2 Negatywny wynik operacji sprawdzającej.

W przypadku uzyskania negatywnego wyniku operacji SLL pacjentka powinna zostać poddana regularnym kontrolom obejmującym badanie ginekologiczne, badania obrazowe oraz ocenę stężenia antygenu CA125. Korzyści wynikające z uzyskania negatywnego wyniku operacji SLL obejmują przede wszystkim umożliwienie regeneracji organizmu po przebytej chemioterapii oraz poprawę jakości życia pacjentki związanej ze świadomością o stanie choroby. W dalszym ciągu głównym problemem w grupie pacjentek z remisją patologiczną stanowi wysoki współczynnik występowania wznów. Z tego powodu w licznych publikacjach rozważano zastosowanie chemioterapii konsolidacyjnej w grupie chorych z rozpoznaną remisją patologiczną. Do chwili obecnej najdokładniejsza ocena chemioterapii konsolidacyjnej zaprezentowana została w badaniu EORTC w roku 2000 (73). W populacji 153 pacjentek z remisją patologiczną po operacji SLL dokonano randomizacji do dwóch grup: chemioterapii dootrzewnowej (IPC - 4 cykle oparte na pochodnych platyny) oraz grupy kontrolnej, gdzie leczenie rozpoczynano dopiero po rozpoznaniu wznowy procesu nowotworowego. W efekcie po 8-letnim okresie obserwacji w grupie IPC uzyskano jedynie nieznamienny statystycznie trend wskazujący na korzystny wpływ leczenia konsolidującego. Pomimo braku ewidentnego wpływu chemioterapii konsolidującej na wyniki leczenia, może ona znaleźć swoje zastosowanie w przyszłości, po wprowadzeniu nowych, skuteczniejszych leków (73).

1.12.8 Wpływ operacji sprawdzającej na przeżycie pacjentek – wyniki badań porównawczych.

W dużej ilości publikacji analizujących zastosowanie operacji sprawdzającej w leczeniu raka jajnika porównywano przeżycie pacjentek, u których wykonano operację SLL z grupą, w której po rozpoznaniu remisji klinicznej zaprzestano leczenia i poddano obserwacji. Podstawowym celem tej analizy było porównanie skuteczności wczesnego rozpoczęcia drugiej linii chemioterapii przy rozpoznaniu przetrwałej choroby nowotworowej w trakcie operacji SLL z grupą pacjentek z całkowitą remisją kliniczną, bez operacji SLL, które leczone były dopiero w momencie pojawienia się klinicznych cech wznowy. Dostępne wyniki nie są jednoznaczne, jednak w większości publikacji nie

wykazano różnic w czasie przeżycia pomiędzy wymienionymi powyżej grupami chorych (74-76).

W roku 2005 zostały opublikowane dwie miarodajne analizy wpływu operacji SLL na czas przeżycia. Najobszerniejszą publikację wpływu operacji SLL na wyniki leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika w stopniu FIGO III, z optymalną cytoredukcją ($R < 1\text{cm}$) w trakcie pierwszego zabiegu operacyjnego, przedstawili Greer i wsp. (66) w oparciu o wyniki badania GOG 158. Przed randomizacją do odpowiedniej grupy chemioterapii, pacjentki podejmowały decyzję o poddaniu się operacji SLL. Po zakończeniu chemioterapii i uzyskaniu całkowitej remisji klinicznej u 294 pacjentek wykonano operację SLL. W grupie drugiej, bez planowanego zabiegu SLL, remisja kliniczna wystąpiła u 366 kobiet. Ostatecznie w porównaniu pacjentek, które przebyły operację SLL z tymi, u których nie wykonano tej operacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic w czasie wolnym od progresji oraz całkowitym przeżyciu (66).

Powyższa analiza dotyczyła jednak wyłącznie grupy pacjentek z optymalną cytoredukcją podczas operacji pierwotnej, czyli grupy o korzystniejszym rokowaniu. Interesujące wyniki wpływu operacji SLL na przeżycie pacjentek z suboptymalną cytoredukcją po pierwotnej operacji przedstawili w roku 2005 Rahaman i wsp (77). Z grupy 175 pacjentek (FIGO III), u których uzyskano całkowitą remisję kliniczną, 109 pacjentów wyraziło zgodę na wykonanie zabiegu SLL. Pozostałe pacjentki, u których nie wykonano operacji sprawdzającej poddane zostały obserwacji. Zgodnie z cytowanymi powyżej publikacjami nie stwierdzono znamiennej różnicy w przeżyciu w obu grupach oraz w przypadku podgrupy pacjentek, u których wykonano optymalną cytoredukcję w trakcie pierwotnego zabiegu. U pacjentek, u których wykonano zabieg sprawdzający odsetek 5-letnich przeżyć wyniósł 57,3%, natomiast w grupie bez operacji SLL stanowił on 48,7%. Natomiast w dalszej analizie zaobserwowano statystycznie istotną różnicę w wynikach leczenia w podgrupie pacjentek, u których w czasie operacji pierwotnej wykonano suboptymalną cytoredukcję ($R > 1\text{cm}$). Pacjentki, u których wykonano zabieg SLL charakteryzowały się korzystniejszymi odsetkami 5-letnich przeżyć, w porównaniu z grupą, w której stwierdzono remisję kliniczną a nie wykonano operacji sprawdzającej (36% vs. 13%, $P < 0,05$) (77). Istotną cechą omówionej powyżej publikacji jest wysoka jednorodność badanej grupy – wszystkie pacjentki leczone były

w jednym ośrodku, chemioterapia oparta była wyłącznie na pochodnych platyny oraz zastosowano jednolite, ściśle kryteria doboru pacjentek. Bardzo ważny jest fakt, że w grupie z suboptymalną cytoredukcją po operacji pierwotnej w trakcie zabiegu SLL całkowitą remisję patologiczną stwierdzono jedynie w 31,2%. Oznacza to, że aż w pozostałych 68,8% przypadków tej grupy wczesne rozpoczęcie kolejnej chemioterapii może wpłynąć na poprawę wyników leczenia.

Wszystkie powyższe badania pozwalają jedynie pośrednio uwidocznić wpływ operacji SLL na wyniki leczenia. Przedstawione porównania dotyczyły grup niejednorodnych – w grupach pacjentek, u których nie wykonano operacji SLL częstość występowania remisji patologicznej i przetrwałej choroby nowotworowej pozostawała nieznana. Ze względów etycznych nie istnieje również możliwość przeprowadzenia badania prospektywnego, ponieważ wiązałoby się ono z koniecznością zaniechania chemioterapii w przypadkach potwierdzenia przetrwałej choroby nowotworowej u części pacjentek.

Należy również podkreślić, że operacja SLL jest tylko metodą stosowaną do oceny statusu choroby nowotworowej. Uzyskane informacje pozwalają na kontynuowanie chemioterapii w przypadku rozpoznania choroby przetrwałej bez konieczności oczekiwania na kliniczne objawy wznowy. Brak ewidentnych różnic w prezentowanych pracach wynika natomiast z braku efektywnej chemioterapii „drugiego rzutu”. W dalszym ciągu operacja SLL stanowi najdokładniejszą metodę oceny odpowiedzi na pierwszą linię leczenia co pozwala na kontynuowanie chemioterapii w przypadku stwierdzenia przetrwałej choroby nowotworowej. Dodatkowo w grupie pacjentek ze zmianami makroskopowymi może przynosić korzyść związaną z wykonaniem cytoredukcji.

1.12.9. Wskazania do wykonania operacji sprawdzającej w leczeniu raka jajnika.

W roku 1996 Amerykańskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (ACOG) wydało wytyczne dotyczące zastosowania operacji SLL w praktyce klinicznej. Potwierdzono w nich, że operacja SLL stanowi najczulszą oraz najbardziej specyficzną metodę określającą odpowiedź pacjentki na leczenie. Według ACOG operacja sprawdzająca nie stanowi procedury stanowiącej standard leczenia, natomiast może być

wykonywana w zależności od decyzji lekarza prowadzącego leczenie po uwzględnieniu wskazań i korzyści wynikających z zabiegu (78).

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia raka jajnika przedstawionymi przez Światową Organizację Ginekologii i Położnictwa (FIGO) wraz z *International Gynecologic Cancer Society* (IGCS) w roku 2003 operacja sprawdzająca nie stanowi standardu leczenia, może być natomiast zalecana w ramach badań klinicznych (19).

1.12.10. Laparoskopowa operacja sprawdzająca

Pierwsze doniesienia dotyczące zastosowania laparoskopii jako alternatywnej metody wykonania operacji sprawdzającej pochodzą z roku 1981 - Ozols i wsp. (79) przedstawili serię 66 przypadków, w których aż w 55% przypadków z negatywnym wynikiem laparoskopii rozpoznano zmiany nowotworowe w trakcie wykonanej następnie laparotomii. Natomiast największe analizy zastosowania laparoskopowej operacji sprawdzającej pochodzą z końca lat 90-tych. W badaniu Childers i wsp. (80) przedstawili analizę 44 laparoskopii, w których otrzymane wyniki są porównywalne z podobnymi grupami pacjentek weryfikowanymi za pomocą laparotomii. Powikłania operacyjne wystąpiły w 14% przypadków i obejmowały min. uszkodzenia żyły głównej dolnej oraz jelit (80).

Jedną z największych publikacji dotyczących zastosowania laparoskopii w celu wykonania operacji sprawdzającej przedstawił w roku 2001 Husain i wsp. z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (81). W grupie 150 pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika (87% przypadków – FIGO III/IV) w trakcie laparoskopii stwierdzono całkowitą remisję patologiczną w 46% przypadków. U 12% pacjentek zachodziła konieczność otwarcia jamy brzusznej. Częstość powikłań w badanej grupie była niska - wyniosła 2,7%. Według autorów wykonanie operacji sprawdzającej za pomocą laparoskopii spełnia główne założenia tej metody, natomiast potwierdzili także, że w trakcie laparoskopii istnieje większe prawdopodobieństwo otrzymania fałszywie ujemnego wyniku operacji w porównaniu z klasyczną operacją sprawdzającą (81).

Istnieje kilka zagadnień ograniczających zastosowanie laparoskopii do przeprowadzania operacji sprawdzającej. Po pierwsze, mimo olbrzymiego rozwoju tej techniki, odsetek wyników fałszywie dodatnich w porównaniu z klasyczną operacją SLL w części prac wynosi aż 23,9-55% (79,82). Odsetek ten jest związanym z trudnością

przeprowadzenia pełnej inspekcji całej jamy otrzewnej spowodowanej wystąpieniem zrostów po poprzednich operacjach oraz brakiem możliwości oceny przestrzeni zaotrzewnowej (83). Clough i wsp. w analizie publikacji dotyczących laparoskopowej operacji SLL zwrócili uwagę, że opisywany w części prac wysoki odsetek kompletnej inspekcji jamy brzusznej jest związany z mniej rygorystycznymi kryteriami przeprowadzenia tej procedury (83). Według autorów adekwatna inspekcja jamy otrzewnej obejmuje uwidocznienie całej powierzchni otrzewnej, wszystkich pętli jelit cienkich oraz jelita grubego po całkowitym rozdzieleniu zrostów – takie kryteria eksploracji w trakcie laparoskopowej operacji SLL udało się osiągnąć jedynie w 36% (83).

Z tego powodu w literaturze dotyczącej laparoskopowej operacji sprawdzającej w przypadku uzyskania jej negatywnego wyniku istnieje zalecenie konieczności wykonania laparotomii (81,83).

Możliwość wystąpienia rozległych zrostów w jamie otrzewnej powoduje, że ryzyko powikłań śródoperacyjnych po laparoskopowej SLL jest wyższe niż w przypadku laparotomii i wynosi 2,7-14% (80,81). Z tego samego powodu w części przypadków (w tej publikacji - 12% przypadków) zachodzi konieczność wykonania konwersji do klasycznej laparotomii celem wykonania odpowiedniej oceny jamy brzusznej (81).

Dodatkowo należy wspomnieć o ryzyku wszczepienia komórek nowotworowych w obrębie powłok, które związane jest z wykonaniem laparoskopii. (84).

Następną ujemną stroną dostępu laparoskopowego jest brak możliwości palpacyjnej narządów wewnętrznych a zwłaszcza przestrzeni zaotrzewnowej, która jest istotnym elementem oceny w trakcie klasycznej operacji SLL.

Dyskusyjne są również zalecenia związane z zastosowaniem laparoskopowych operacji sprawdzających, które zakładają wykonanie klasycznej laparotomii po negatywnym wyniku laparoskopii oraz zaprzestanie procedur operacyjnych w przypadku potwierdzenia obecności zmian nowotworowych. Do konieczności następowej laparotomii z powodu braku zmian może dochodzić aż w około 2/3 przypadków – czyli u chorych z remisją patologiczną. W tej grupie pacjentek nie stwierdza się żadnych korzyści z wykonanej laparoskopii a zwiększeniu ulega ryzyko powikłań śródoperacyjnych oraz całkowite koszty procedury. Wykonanie jedynie

laparoskopii w przypadku stwierdzenia przetrwałej choroby nowotworowej powoduje ryzyko pozostawienia nierozpoznanych w laparoskopii zmian nowotworowych, których usunięcie może korzystnie wpłynąć na wyniki leczenia (zwłaszcza w przypadku chemioterapii dootrzewnowej). Dodatkowo próba wykonania radykalnej cytoredukcji w trakcie laparoskopii może również wiązać się z koniecznością konwersji do laparotomii (80,81).

2. MATERIAŁ I METODY

2.1. Informacje ogólne.

W badaniu poddano analizie grupę 219 pacjentek leczonych z powodu raka jajnika, u których po uzyskaniu całkowitej remisji klinicznej wykonano w Klinice Ginekologii AMG operację sprawdzającą w latach 1990 – 2002.

W Klinice Ginekologii AMG w latach 1990 – 2001 leczonych było z powodu pierwotnego raka jajnika 793 kobiet. W tej grupie było 157 kobiet (19,8%), u których w Klinice Ginekologii AMG wykonano zarówno pierwotny zabieg operacyjny jak i operację sprawdzającą. Pacjentki te - stanowiły 71,7% analizowanej populacji. W pozostałych 62 przypadkach (28,3%) pierwotny zabieg operacyjny wykonany był w innych jednostkach szpitalnych.

2.2. Przebieg leczenia pacjentek w analizowanej grupie.

2.2.1 Ogólny schemat leczenia pacjentek w badanej populacji.

U wszystkich chorych po rozpoznaniu raka jajnika rozpoczynano leczenie, które obejmowało następujące procedury:

1. Wykonanie pierwotnego zabiegu operacyjnego
2. Po leczeniu operacyjnym wszystkie pacjentki otrzymywały chemioterapię dożylną
3. W przypadku uzyskania po pierwszej linii leczenia całkowitej remisji klinicznej pacjentki kwalifikowane były do wykonania operacji sprawdzającej (157 pacjentek leczonych uprzednio w Klinice Ginekologii AMG, 62 pacjentki skierowane do Kliniki Ginekologii AMG z rozpoznaniem całkowitej remisji klinicznej).
4. Dalsze postępowanie uzależnione było od wyniku operacji sprawdzającej. W przypadku uzyskania całkowitej remisji patologicznej, pacjentki poddane były regularnej kontroli w Przychodni Przyklinicznej do momentu rozpoznania wznowy i rozpoczęcia dalszego leczenia. W przypadku kobiet, u których rozpoznano przetrwałą chorobę nowotworową przeprowadzono chemioterapię drugiego rzutu.

2.2.2 Dane dotyczące operacji pierwotnej.

- Zakres operacji pierwotnej obejmował:

Operacja radykalna została wykonana u 204 leczonych pacjentek (98,1%). Poszczególne procedury chirurgiczne przedstawiały się następująco:

- usunięcie przydatków obustronne 204 pacjentki (100%)
- usunięcie macicy 202 pacjentki (99,0%)
(u 2 chorych macica usunięta uprzednio)
- usunięcie sieci większej 175 pacjentek (85,8%)
- usunięcie wyrostka robaczkowego 103 pacjentki (50,5%)
- usunięcie więzadła żołądkowo-poprzeczniczego 43 pacjentki (21,1%)
- usunięcie otrzewnej miednicy mniejszej - 40 pacjentek (19,6%)
- usunięcie węzłów chłonnych miedniczych 11 pacjentek (5,4%)
- częściową resekcję jelit 4 pacjentki (1,9%)
- usunięcie innych zmian nowotworowych 35 pacjentek (17,1%)

Operacja zachowawcza została wykonana u 4 leczonych pacjentek (1,9%) i obejmowała jednostronne usunięcie przydatków (stopień FIGO Ic oraz IIb). W jednym przypadku wykonano również usunięcie sieci większej oraz wyrostka robaczkowego.

Brak danych dotyczący przedstawionego podziału – 11 pacjentek (5,0% całej populacji).

• Wielkość zmian nowotworowych pozostawionych w jamie brzusznej (R – *residua*, zmiany resztkowe) po operacji pierwotnej wynosiła:

- R=0 cm 102 pacjentki (55,7 %)
- R<1cm 43 pacjentki (23,6%)
- 2cm>R>1cm 12 pacjentek (6,5 %)
- R>2cm 26 pacjentek (14,2 %)

Brak danych dotyczący przedstawionego podziału – 36 pacjentek (16,4% całej populacji).

W analizowanej grupie optymalna cytoredukcja (R≤1cm) została wykonana u 79,3% leczonych o znanej wielkości zmian resztkowych (n=145). W analizowanej grupie w przypadkach zaawansowania FIGO IIIc-IV optymalną cytoredukcję uzyskano u 61,3 % leczonych.

- W trakcie operacji pierwotnej u 97 kobiet (44,3%) stwierdzono w trakcie operacji pierwotnej występowanie wodobrzusza. Średnia szacunkowa objętość płynu w jamie otrzewnej wyniosła 3,9 litra (od 0,1 do 12 litrów).
- W trakcie operacji pierwotnej u 67 kobiet (30,6%) stwierdzono występowanie rozsiewu drobnoguzkowego na otrzewnej.
- U 11 leczonych kobiet (5,0% populacji) przed pierwotną operacją rozpoznano obecność płynu w jamach opłucnowych.

2.2.3 Dane dotyczące wykorzystywanych schematów chemioterapii.

a) Cisplatyna i cyklofosfamid (schemat PC) - 162 pacjentki (78,6%) (w tym u 3 chorych dodatkowo adriablastyna – schemat PAC)

Ilość zastosowanych cykli (brak danych - 9 leczonych):

- 6 cykli – 138 leczonych (85,2%)
- 8 cykli - 13 leczonych, (8,0%)
- 4 cykle - 1 leczona (0,6%)
- 5 cykli - 1 leczona (0,6%)

b) Paklitaksel i cisplatyna - 44 pacjentki (21,4%)

Ilość zastosowanych cykli:

- 6 cykli - 42 leczone (85,%)
- 5 cykli - 1 leczona (85,%)
- 3 cykle - 1 leczona (85,%)

Brak danych dotyczący typu zastosowanej chemioterapii – 13 leczonych (5,9%).

2.2.4 Ocena wyników leczenia pierwszego rzutu.

Po zakończeniu chemioterapii pacjentki poddane były ocenie odpowiedzi na leczenie. Rozpoznanie całkowitej remisji klinicznej oparte było na uzyskaniu następujących wyników badań:

- a) Brak zmian patologicznych w badaniu fizykalnym i ginekologicznym,
- b) Normalizacja stężenia antygenu CA-125 (<35 IU/ml).
- c) Brak zmian patologicznych w dostępnych badaniach obrazowych (RTG klatki piersiowej, TK jamy brzusznej oraz miednicy).

W analizowanej grupie badanie TK jamy brzusznej i miednicy było wykonane u 28 kobiet (12,8%). Z powodu niskiej dostępności badań obrazowych, głównie w pierwszym okresie badania, nie zostały zastosowane zazwyczaj stosowane radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie (WHO, RECIST).

2.3. Kryteria doboru pacjentek do badania.

2.3.1 Kryteria włączenia:

- a) Pacjentki z rakiem jajnika w stopniu FIGO Ic-IV, u których w Klinice Ginekologii AMG wykonano operację sprawdzającą w latach 1990-2002.
- b) Pacjentki, u których po zakończeniu chemioterapii pierwszego rzutu uzyskano całkowitą remisję kliniczną.

2.3.2 Kryteria wyłączenia:

- a) Pacjentki w stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO Ia i Ib.
- b) Podejrzenie przetrwałej choroby nowotworowej w badaniu fizykalnym lub w badaniach obrazowych i laboratoryjnych.
- c) Współwystępowanie innych nowotworów złośliwych.

2.2.4. Kryteria oceny wyników operacji sprawdzającej.

Ocena wyniku operacji SLL oparta była na wyniku histopatologicznym oraz charakterze zmian nowotworowych, zgodnie z przedstawionym poniżej podziałem:

I. Całkowita remisja patologiczna (CRP) – brak komórek nowotworowych w pobranych wycinkach i popłuczynach z jamy otrzewnej [ujemny wynik operacji sprawdzającej – SLL(-)]

II. Przetrwała choroba nowotworowa (SLL+) – potwierdzenie w trakcie operacji sprawdzającej obecności komórek nowotworowych [SLL (+)]. W zależności od charakteru zmian wyróżniono dwie grupy:

- **Przetrwała choroba mikroskopowa (R_{mikro})** – stwierdzenie w obrazie mikroskopowym komórek nowotworowych w pobranych wycinkach i popłuczynach z jamy otrzewnej przy braku zmian makroskopowych.

- **Przetrwała choroba makroskopowa (R_{makro})** – potwierdzenie nowotworowego charakteru makroskopowych zmian stwierdzonych w trakcie operacji SLL

2.5. Dane epidemiologiczne badanej populacji.

2.5.1 Stopień zaawansowania klinicznego wg FIGO

FIGO Ic- 39 pacjentek (19,3%)

FIGO II – 32 pacjentki (15,8%)

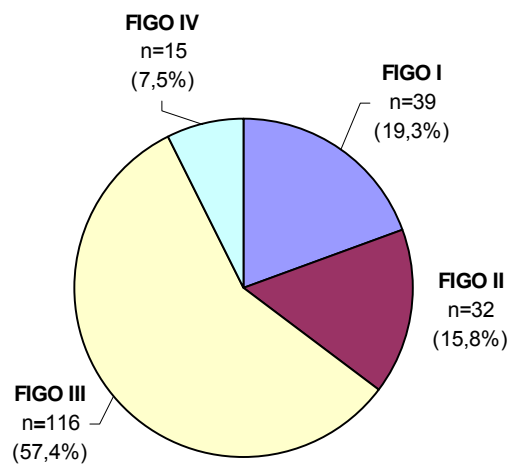
- IIa – 5 pacjentek (2,5%)
- II b – 17 pacjentek (8,4%)
- II c – 10 pacjentek (4,9%)

FIGO III – 116 pacjentek (57,4%)

- III a – 9 pacjentek (4,5%)
- III b – 13 pacjentek (6,4%)
- III c – 94 pacjentek (46,5%)

FIGO IV – 15 pacjentek (7,5%)

Brak danych dotyczący przedstawionego podziału – 17 pacjentek (7,8% całej populacji).



Rycina 3. Rozkład stopni zaawansowania klinicznego według FIGO w badanej populacji (n=202).

2.5.2 Typ histologiczny raka

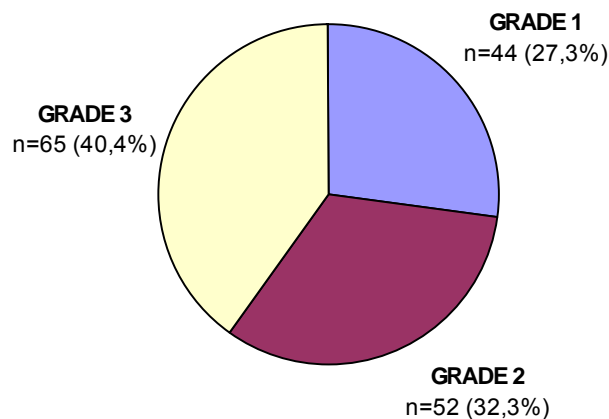
- Rak surowiczy - 126 pacjentek (66,3%)
- Rak endometrialny - 22 pacjentki (11,6%)
- Rak śluzowy – 16 pacjentek (8,4%)
- Rak niskozróżnicowany – 15 pacjentek (7,9%)
- Rak jasnokomórkowy – 6 pacjentek (3,1%)
- Rak płaskonabłonkowy – 3 pacjentki (1,6%)
- Przypadki niesklasyfikowane – 2 pacjentki (1,1%)

Brak danych dotyczący przedstawionego podziału – 29 pacjentek (13,2% całej populacji).

2.5.3 Stopień zróżnicowania histologicznego guza.

- Stopień I – 44 pacjentek (27,3%)
- Stopień II – 52 pacjentki (32,3%)
- Stopień III – 65 pacjentek (40,4%)

Brak danych dotyczący przedstawionego podziału – 58 pacjentek (26,5% całej populacji).



Rycina 4. Rozkład stopni zróżnicowania histologicznego guza w badanej populacji (n=161).

2.5.7 Rodzinne występowanie nowotworów złośliwych.

U 92 kobiet (42%) stwierdzono występowanie różnych nowotworów złośliwych w rodzinie. W tej grupie pacjentek stwierdzono 6 przypadków raka jajnika oraz 19 przypadków raka sutka.

2.6. Dane dotyczące operacji sprawdzającej.

2.6.1 Zakres operacji sprawdzającej.

1. U 182 pacjentek (83,1%) zakres operacji sprawdzającej obejmował jedynie pobranie wycinków z jamy otrzewnej (*staging*).
2. U 37 pacjentek w ramach operacji SLL wykonano wtórną cytoredukcję (16,9%).

• W trakcie operacji sprawdzających wykonano również:

a. Dodatkowe procedury chirurgiczne (usunięcie macicy, jednostronne usunięcie przydatków, sieci większej, wyrostka robaczkowego oraz likwidacja sztucznego odbytu) - 26 pacjentki (11,9%). Usunięcie macicy oraz jednostronne usunięcie przydatków zostało wykonane u czterech pacjentek, u których w czasie operacji pierwotnej wykonano zachowawczy zakres zabiegu.

b. Wszczepiono cewnik Tenckoffa do chemioterapii dootrzewnowej - 47 pacjentek (21,5%).

2.6.2 Czas przeprowadzenia operacji sprawdzającej.

Odstęp czasu pomiędzy operacją pierwotną a operacją sprawdzającą wyniósł średnio 207,7 dni (od 105 do 330 dni, SD – 39,9).

2.6.3 Czas hospitalizacji związany z wykonaniem operacji sprawdzającej.

Całkowity czas hospitalizacji przy wykonywaniu operacji SLL wyniósł średnio 14,6 dnia (od 5 do 60 dni, SD – 7,1). Natomiast ilość dni hospitalizacji po wykonanej operacji SLL wyniosła 8,9 dnia (od 4 do 28 dni, SD-3,9).

2.6.4 Czas trwania operacji sprawdzającej.

Czas trwania operacji SLL wyniósł średnio 109,2 minuty (od 30 do 250 minut, SD – 39,9).

2.7. Rodzaje chemioterapii stosowane po operacji sprawdzającej.

W przypadkach rozpoznania w trakcie operacji sprawdzającej przetrwałej choroby nowotworowej (n=81) rozpoczynano chemioterapię drugiego rzutu. Wykorzystano następujące schematy leczenia:

- Chemioterapia dootrzewnowa (cisplatyna-cyklofosfamid)– 44 pacjentki (54,3%)
- Chemioterapia dożylna – 37pacjentki (45,7%)

Zastosowano następujące schematy chemioterapii dożylniej: ifosfamid (1 pacjentka), cisplatyna i cyklofosfamid (4 pacjentki), paklitaksel i cisplatyna (1 pacjentka), farmorubicyna (2 pacjentki), radioaktywny jod (1 pacjentka), tamoksifen (1 pacjentka), cisplatyna, schemat PAC (2 pacjentki). Brak danych o typie chemioterapii dożylniej – 25 pacjentek.

Dodatkowo u trzech kobiet po potwierdzeniu całkowitej remisji patologicznej (CRP) po operacji SLL podano konsolidacyjną chemioterapię dootrzewnową (cisplatyna oraz cyklofosfamid).

2.8. Analiza danych.

2.8.1 Archiwizacja danych.

Analiza dokonana została retrospektywnie na podstawie bazy danych (program komputerowy Microsoft Excel 2002) stworzonej w oparciu o dostępną dokumentację medyczną pacjentek leczonych Klinice Ginekologii AMG.

2.8.2 Ocena czasu przeżycia oraz czasu wolnego od wznowy.

Dane dotyczące przeżycia oraz czasu wolnego od wznowy zostały uzyskane z dokumentacji medycznej, bazy danych Krajowego Rejestru Nowotworów oraz kontaktu z pacjentką lub jej rodziną (telefoniczny lub listowny).

Czas przeżycia pacjentek obliczano od daty rozpoznania raka jajnika (pierwotny zabieg operacyjny) do daty wystąpienia zgonu lub daty ostatniego kontaktu z pacjentką (kwiecień i maj 2006). Dane dotyczące przeżycia uzyskano u 204 pacjentek (93,2%). U 15 leczonych kobiet (6,8%) nie uzyskano żadnych danych dotyczących losów po operacji sprawdzającej – pacjentki te wykluczono z analizy przeżycia.

U kobiet z rozpoznaniem całkowitej remisji patologicznej (CRP) po operacji SLL (138 pacjentek) czas wolny od wznowy obliczano od daty rozpoznania raka jajnika

(pierwotny zabieg operacyjny) do daty wystąpienia wznowy lub daty ostatniego kontaktu z pacjentką (kwiecień i maj 2006). W grupie 9 kobiet (6,5%) nie uzyskano informacji dotyczących czasu wolnego od wznowy – grupa ta nie została ujęta w analizie czasu wolnego od wznowy.

2.8.3. Czas obserwacji pacjentek w badanej populacji.

Czas obserwacji pacjentek wyniósł średnio 2125,2ni (od 271 do 6130 dni, SD-1409,47).

2.8.4. Metody statystyczne.

W przypadku związków pomiędzy zmiennymi kategorycznymi porównywano odsetki przy pomocy testu χ^2 , a w przypadku małej liczebności wartości oczekiwanych w badanych grupach stosowano test Fishera.

W analizie dotyczącej zmiennych ciągłych oceniano parametryczność danych stosując test Shapiro – Wilk. W celu oceny związku zmiennych kategorycznych i ciągłych w przypadku zmiennych o rozkładzie normalnym, porównywano średnie stosując test t-Studenta. W przypadku zmiennych niemających rozkładu normalnego korzystano ze statystyki rank stosując testy Wilcozona, Kruskala-Wallisa i Mann-Whitneya.

W analizie czasu przeżycia oraz do wykreślenia krzywych przeżycia stosowano metodę Kaplana-Meiera. Czas przeżycia w różnych grupach porównywano z zastosowaniem testu logrank. W analizie czynników rokowniczych stosowano test logrank oraz jednoczynnikowy test Coxa. Wszystkie cechy brane pod uwagę w analizie jednoczynnikowej były następnie oceniane pod kątem wzajemnych zależności z wykorzystaniem regresji logicznej w przypadku zmiennych kategorycznych lub regresji liniowej dla zmiennych ciągłych. Oceniano także liniowość związków, korzystając z analizy korelacji. Tak przygotowane dane poddano analizie wieloczynnikowej przy zastosowaniu modelu proporcjonalnego ryzyka (model Coxa). Końcowy model - grupę czynników o niezależnej wartości rokowniczej, uzyskano stosując technikę *backward stepwise selection*.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu komputerowego Stata 8.0. Za poziom istotności przejęto wartość $p=0,05$.

3. CEL PRACY

- I. Określenie przydatności klinicznej operacji sprawdzającej u pacjentek, które uzyskały całkowitą remisję kliniczną po zakończeniu pierwszej linii leczenia raka jajnika.
- II. Przedstawienie czynników prognostycznych wpływających na wynik operacji sprawdzającej, czas przeżycia w analizowanej populacji oraz czas wolny od wznowy.

Cele pracy był realizowany przez:

1. Ocenę podstawowych cech klinicznych badanej populacji.
2. Ocenę czasu przeżycia i czasu wolnego od wznowy w badanej populacji oraz określenie różnic w czasie przeżycia w zależności od wyniku operacji sprawdzającej.
3. Ocenę wpływu cytoredukcji wykonywanej w trakcie operacji sprawdzającej na czas przeżycia pacjentek.
4. Analizę przypadków, w których po negatywnym wyniku operacji sprawdzającej wystąpiła wznowa procesu nowotworowego.
5. Analizę poszczególnych etapów operacji sprawdzającej.

4. WYNIKI

4.1. Wynik operacji sprawdzającej.

W wykonanych 219 operacjach sprawdzających dokonano oceny procesu nowotworowego. W zależności od wyniku operacji sprawdzającej analizowaną populację podzielono na dwie grupy:

- 1) Pierwsza grupa obejmowała 138 chorych (63%), u których stwierdzono całkowitą remisję patologiczną (negatywny wynik operacji SLL).
- 2) Druga grupa obejmowała 81 chorych (37%), u których stwierdzono przetrwałą chorobę nowotworową (pozytywny wynik operacji SLL).

Powyższą grupę podzielono na dwie podgrupy, w zależności od wielkości wykrytych zmian nowotworowych, zgodnie z definicjami przedstawionym w rozdziale 2.2.4.:

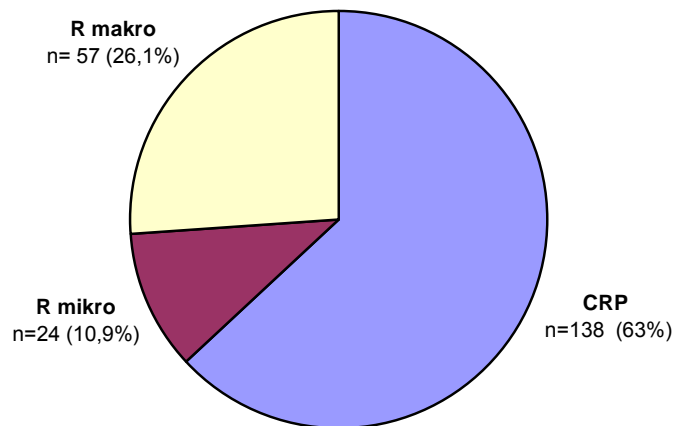
- a. Przetrwała choroba mikroskopowa (R_{mikro}) – 24 pacjentek (10,9%)
- b. Przetrwała choroba makroskopowa (R_{makro}) – 57 pacjentek (26,1%)

Z całej populacji 219 kobiet wyodrębniono grupę 39 chorych w stopniu zaawansowania klinicznego FIGO Ic. W grupie tej wynik operacji sprawdzającej stanowił:

- Całkowita remisja patologiczna – 37 pacjentek (94,9%)
- Mikroskopowa choroba przetrwała (R_{mikro}) – 2 pacjentki (5,1%)
- Makroskopowa choroba przetrwała (R_{makro}) – 0 pacjentek (0%)

Z całej populacji 219 kobiet wyodrębniono grupę 131 chorych w stopniu zaawansowania klinicznego FIGO III-IV. W grupie tej wynik operacji sprawdzającej stanowił:

- Całkowita remisja patologiczna – 64 pacjentki (48,8%)
- Mikroskopowa choroba przetrwała (R_{mikro}) – 19 pacjentek (14,6%)
- Makroskopowa choroba przetrwała (R_{makro}) – 48 pacjentek (36,6%)



Rycina 5. Wynik operacji sprawdzającej w całej populacji (n=219).

4.2. Ocena wyników leczenia pacjentek w badanej populacji.

4.2.1 Czas przeżycia dla całej populacji (n=204).

W całej badanej grupie mediana wyniosła 92,75 miesiąca, a 5-letnie przeżycie wyniosło 56,1%.

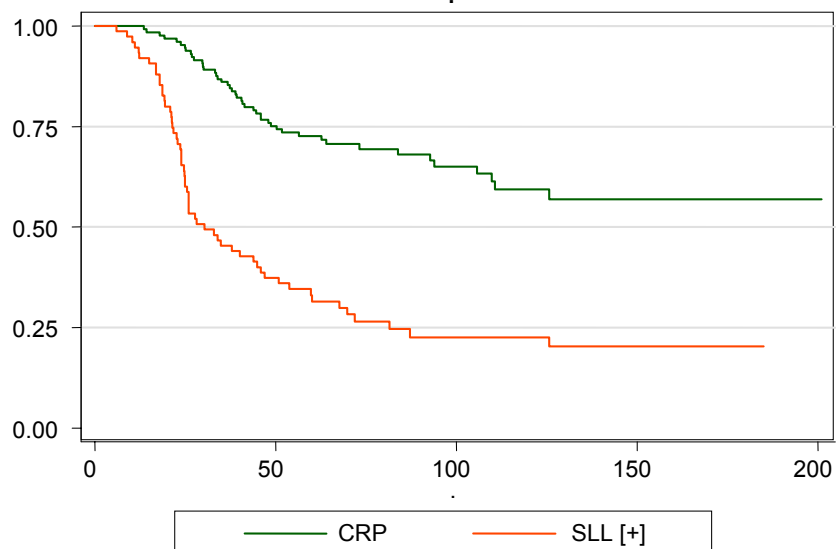
4.2.2 Czas przeżycia w zależności od wyniku operacji sprawdzającej (n=204).

4.2.2.1 Mediana przeżycia w poszczególnych grupach.

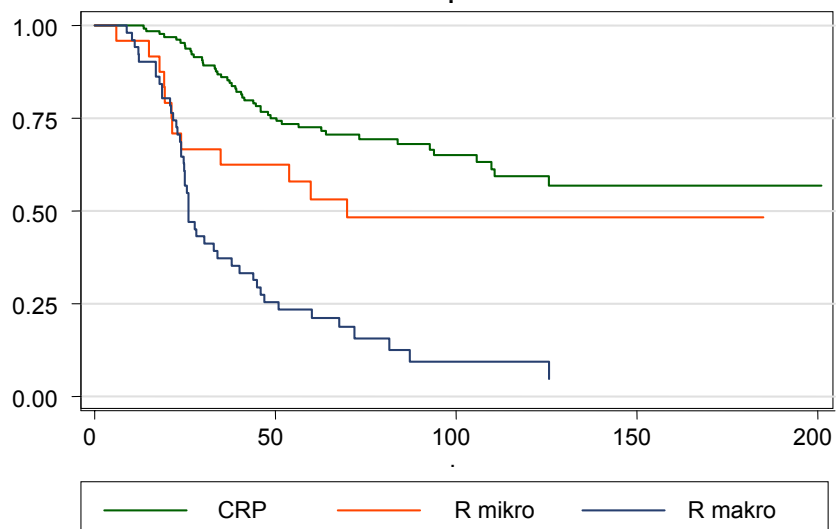
- a. Całkowita remisja patologiczna (n=129) – nie uzyskano mediany przeżycia.
- b. Przetrwiała choroba nowotworowa (n=75) - mediana przeżycia 30,32 miesiąca.
 - Mikroskopowa choroba przetrwała (n=24) – mediana przeżycia 69,8 miesiąca.
 - Makroskopowa choroba przetrwała (n=51) – mediana przeżycia 29,93 miesiąca.

4.2.2.2 Przeżycia 5-letnie w poszczególnych grupach.

- a. Całkowita remisja patologiczna (n=129) – 71% przeżyć 5-letnich.
- b. Przetrwiała choroba nowotworowa (n=75) – 32% przeżyć 5-letnich.
 - Mikroskopowa choroba przetrwała (n=24) – 52% przeżyć 5-letnich.
 - Makroskopowa choroba przetrwała (n=51) – 21% przeżyć 5-letnich.



Wykres 1. Krzywe przeżycia w zależności od wyniku operacji sprawdzającej.
 [SLL(-) vs. SLL (+), n=204]



Wykres 2. Krzywe przeżycia w zależności od wyniku operacji sprawdzającej.
 [CRP vs. R_{mikro} vs. R_{makro}, n=204]

4.2.2.3 Ocena przeżycia chorych w przypadkach wznowy po uzyskaniu całkowitej remisji patologicznej.

W przypadku wznowy po CRP mediana przeżycia wyniosła 40,6 miesiąca, natomiast 5-letnie przeżycie wyniosło 24%.

4.2.3 Porównanie przeżycia pacjentek w zależności od wyniku operacji sprawdzającej.

Dokonano analizy statystycznej krzywych przeżycia w zależności od wyniku operacji sprawdzającej. Uzyskano następujące wyniki:

I. Statystycznie znamienne dłuższy czas przeżycia w grupie chorych z całkowitą remisją patologiczną (n=129) w porównaniu z grupą chorych z przetrwałą chorobą nowotworową (n=75), $p < 0.001$, test Log-rank. (Wykres 1)

$$CRP > SLL(+), p < 0.001$$

II. Statystycznie znamienne dłuższy czas przeżycia w grupie chorych z całkowitą remisją patologiczną (n=129) w porównaniu z grupą chorych z makroskopową chorobą nowotworową (n=51), $p < 0.001$, test Log-rank (Wykres 2)

$$CRP > R_{makro}, p < 0.001$$

III. Statystycznie znamienne dłuższy czas przeżycia w grupie chorych z mikroskopową chorobą nowotworową (n=24) w porównaniu z grupą chorych z makroskopową chorobą nowotworową (n=51), $p = 0,004$, test Log-rank (Wykres 2)

$$R_{mikro} > R_{makro}, p = 0,004$$

IV Brak statystycznie znamiennej różnicy w grupie chorych z całkowitą remisją patologiczną (n=129) w porównaniu z grupą chorych z mikroskopową chorobą nowotworową (n=24) $p = 0,115$ test Log-rank (Wykres 2)

$$CRP \text{ vs } R_{mikro}, p = 0,115,$$

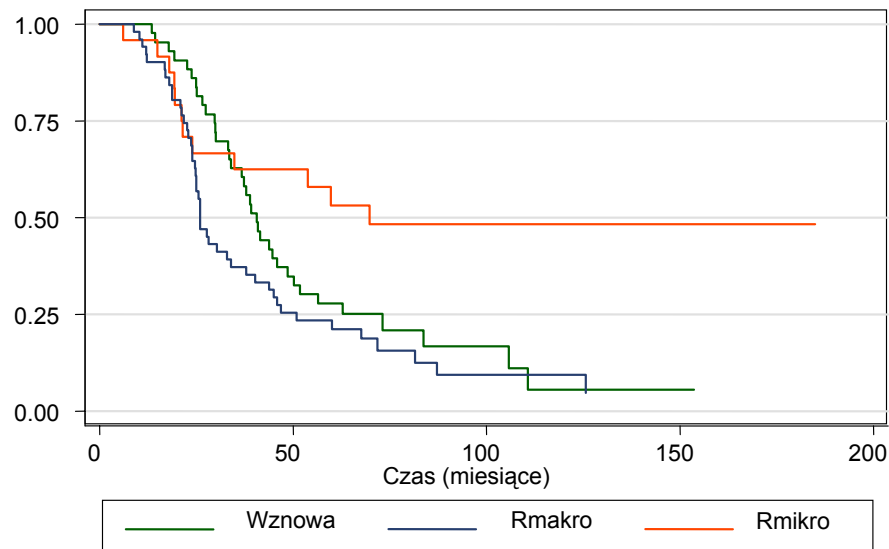
Dokonano również porównania krzywych przeżycia chorych, ze wznową po uzyskaniu remisji patologicznej (CRP) oraz pacjentek z rozpoznaniem przetrwałej choroby nowotworowej (R_{mikro} i R_{makro}). Uzyskano następujące wyniki:

V. Statystycznie znacznie dłuższy czas przeżycia w grupie chorych z mikroskopową chorobą nowotworową (n=24) w porównaniu z grupą pacjentek ze wznową po CRP (n=43), $p=0,0205$, test Log-rank (Wykres 3)

$R_{mikro} > Wznowa\ po\ CRP, p=0,0205$

VI. Brak statystycznie znamiennej różnicy w grupie chorych ze wznową po CRP (n=43) a grupą chorych z makroskopową chorobą nowotworową (n=51), $p=0,1527$, test Log-rank (Wykres 3)

$Wznowa\ po\ CRP\ vs\ R_{makro}, p=0,1527$



Wykres 3. Krzywe przeżycia u chorych ze wznową po CRP oraz u chorych z przetrwałą chorobą nowotworową ($Wznowa\ po\ CRP\ vs.\ R_{mikro}\ vs.\ R_{makro}$)

4.2.4. Analiza częstości występowania zgonów w badanej populacji.

W całej populacji (n=198) stwierdzono 105 przypadków zgonów, co stanowi 53,1%. W podgrupie 39 pacjentek w stopniu zaawansowania klinicznego FIGO Ic stwierdzono 6 zgonów (15,4%).

W przypadkach poszczególnych grup pacjentek rozkład częstości występowania zgonów przedstawiał się następująco:

I. Całkowita remisja patologiczna (n=123) – 46 zgonów (37,4%).

- W podgrupie z rozpozną wznową (n=53) zgon stwierdzono u 86,8% pacjentek.

II. Przetrwiała choroba nowotworowa (n=75) – 59 zgonów (78,6%)

- Choroba mikroskopowa (n=23) – 12 zgonów (52,2%)
- Choroba makroskopowa (n=52) – 47 zgonów (90,4%)

W 21 przypadkach (9,6%) nie uzyskano danych o przeżyciu pacjentek dotyczących wystąpienia zgonu.

4.3. Analiza czynników prognostycznych wpływających na przeżycie chorych w analizowanej populacji.

Analizie poddano następujące dane, które mogły być związane z krótszym czasem przeżycia kobiet w badanej populacji. Czynniki te poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem testu Log-rank.

a. Wiek pacjentki

Wiek>50 lat (n=117) vs. Wiek<50 lat, (n=87), p=0,0259

b. Czas wystąpienia menopauzy

Menopauza w momencie rozpoznania choroby (n=108) vs. Występowanie miesiączek do rozpoznania choroby (n=96), p=0,0088

c. Wielkość zmian resztkowych po zabiegu pierwotnym

R>1cm (n=38) vs. R<1cm, (n=145), p=0,0043

d. Stopień zaawansowania wg FIGO

FIGO III-IV (n=123) vs. FIGO Ic-II (n=66), p<0.001

e. Rozpoznanie przetrwalej choroby nowotworowej

SLL(+) (n=75) vs. SLL(-) (n=129), p<0.001

f. Typ histologiczny raka

Typ surowiczny (n=122) vs. Pozostałe typy (n=56), p=0,0114

g. Stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu

Stopień G2-3 (n=117) vs. Stopień G1 (n=44), p=0,0035

h. Występowanie wodobrzusza przy operacji pierwotnej

Wodobrzusze obecne (n=91) vs. Brak wodobrzusza (n=67), p<0.001

i. Występowanie rozsiewu drobnoguzkowego przy operacji pierwotnej

Rozsiew obecny (n=67) vs. Brak rozsiewu (n=112), $p < 0.001$

j. Rodzaj chemioterapii pierwszego rzutu

Schemat „cisplatyna-cyklofosfamid” (n=154) vs. Schemat „paklitaksel-cisplatyna” (n=39), $p = 0,2509$

k. Stężenie CA 125 przed SLL

Stężenie >10 IU/ml (n=110) vs. Stężenie <10 IU/ml (n=94), $p = 0,0713$

Stwierdzono, że w analizie jednoczynnikowej poniższe czynniki okazały się związane z dłuższym czasem przeżycia chorych:

- a. Wiek powyżej 50 lat.
- b. Menopauza w momencie rozpoznania choroby.
- c. Wielkość zmian resztkowych po zabiegu pierwotnym ($R > 1$ cm).
- d. Stopień zaawansowania wg FIGO III-IV.
- e. Rozpoznanie przetrwałej choroby nowotworowej.
- f. Stopień zróżnicowania histologicznego guza G2 / G3.
- g. Obecność wodobrzusza przy operacji pierwotnej.
- h. Obecność rozsiewu drobnoguzkowego przy operacji pierwotnej.
- i. Stężenie CA 125 przed SLL >10 IU/ml

Przeprowadzono analizę wieloczynnikową powyższych danych na podstawie której wyłoniono trzy niezależne zmienne czynniki prognostyczne:

1. Stopień zaawansowania wg FIGO, $p < 0.001$. Wzrost zaawansowania klinicznego korelował ujemnie z czasem przeżycia chorych.
2. Wynik operacji sprawdzającej, $p < 0.001$ Rozpoznanie przetrwałej choroby nowotworowej korelowało ujemnie z czasem przeżycia chorych.
3. Stopień zróżnicowania histologicznego guza, $p = 0,027$. Wzrost stopnia zróżnicowania korelował ujemnie z czasem przeżycia chorych.

4.4. Analiza czynników prognostycznych związanych z wynikiem operacji sprawdzającej.

Analizie poddano następujące dane, które mogły być związane z prawdopodobieństwem uzyskania negatywnego wyniku operacji SLL. Czynniki te poddano statystycznej analizie z wykorzystaniem testu t-Studenta oraz testu Pearsonsa.

a. Wiek pacjentki

Wiek < 50 lat (n=138) vs. Wiek > 50 lat (n=81), p=0,361

b. Czas wystąpienia menopauzy

Występowanie miesiączek do rozpoznania choroby (n=81) vs. Menopauza w momencie rozpoznania choroby (n=138) p=0,586

c. Wielkość zmian resztkowych po zabiegu pierwotnym

R < 1cm (n=145) vs. R > 1cm (n=38), p=0,003

d. Stopień zaawansowania wg FIGO

FIGO Ic-II (n=71) vs. FIGO III-IV (n=131), p<0.001

e. Typ histologiczny raka

Typ surowiczy (n=126) vs. Pozostałe typy (n=64), p=0,474

f. Stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu.

Stopień G1 (n=44) vs. Stopień G2-3 (n=117), p=0,33

g. Występowanie wodobrzusza w czasie operacji pierwotnej

Brak wodobrzusza (n=67) vs. Wodobrzusze obecne (n=91), p<0.001

h. Występowanie rozsiewu drobnoguzkowego przy operacji pierwotnej

Brak rozsiewu (n=112) vs. Rozsiew obecny (n=67) p<0.001

i. Rodzaj chemioterapii pierwszego rzutu

Schemat „cisplatyna-cyklofosfamid” (n=162) vs. Schemat „paklitaksel-cisplatyna” (n=44), p=0,226

j. Stężenie CA 125 przed SLL

Stężenie < 10 IU/ml (n=114) vs. Stężenie > 10 IU/ml (n=105), p=0,006

4.5. Ocena wpływu liczby pobieranych wycinków na wynik operacji sprawdzającej.

Średnia liczba pobieranych wycinków w trakcie operacji sprawdzającej wyniosła 12,1 biopsji (od 4 do 24, SD ± 3,6). W przypadku grupy pacjentek z brakiem

makroskopowych zmian nowotworowych w trakcie operacji SLL (CRP i R_{mikro}) średnia ta wynosiła 11,8 biopsji (od 4 do 23, SD - 3,2)

Stwierdzono statystycznie znamiennej różnicę pomiędzy średnią liczbą pobieranych wycinków w grupie pacjentek z remisją patologiczną (11,4 biopsji) a średnią liczbą wycinków w grupie pacjentek ze zmianami mikroskopowymi (13,6 biopsji); $p=0,0023$, test t-Studenta.

Dodatkowo określono częstość rozpoznawania całkowitej remisji patologicznej (CRP), oraz częstość rozpoznawania przetrwałej choroby mikroskopowej (R_{mikro}) w dwóch grupach, różniących się liczbą pobieranych wycinków (wartość graniczna 11 biopsji):

LICZBA WYCINKÓW	CZĘSTOŚĆ CRP	CZĘSTOŚĆ R_{mikro}
$x \leq 11$	90,1%	9,9%
$x > 11$	75,8%	24,2%

Tabela 4. Częstość występowania CRP i R_{mikro} w zależności od liczby pobieranych wycinków (wartość graniczna 11 biopsji)

4.6. Częstość i czas wystąpienia wznowy w grupie pacjentek z całkowitą remisją patologiczną.

W grupie kobiet ($n=123$) z całkowitą remisją patologiczną w 43,1% przypadków (53 pacjentki) wystąpiła wznowa procesu nowotworowego. W powyższej grupie nie uwzględniono 15 przypadków, w których nie uzyskano kompletnych danych dotyczących losów pacjentek.

W stopniu zaawansowania FIGO Ic wznowę stwierdzono u 23,3% chorych (7 z 30 pacjentek, u których uzyskano kompletne dane dotyczące przeżycia).

Średni czas do wystąpienia wznowy w całej grupie wyniósł 989,1 dni (od 284 do 2950 dni, SD – 651,1). W analizowanej populacji jedynie w 2 przypadkach wznowa wystąpiła w okresie pierwszych 12 miesięcy od rozpoznania choroby.

4.7. Analiza czynników prognostycznych wpływających na wystąpienie wznowy u pacjentek z całkowitą remisją patologiczną.

Analizie poddano następujące dane, które mogły być związane z ryzykiem wystąpienia wznowy w grupie kobiet z całkowitą remisją patologiczną. Czynniki te poddano statystycznej analizie z wykorzystaniem testu Log-rank oraz testu Pearsons'a.

a. Wiek pacjentki

Wiek >50 lat (n=55) vs. Wiek <50 lat, (n=51), p=0,3889

b. Czas wystąpienia menopauzy

Menopauza w momencie rozpoznania choroby (n=52) vs. Występowanie miesiączek do rozpoznania choroby (n=54), p=0,2227

c. Wielkość zmian resztkowych po zabiegu pierwotnym

R >1 cm (n=11) vs. R <1 cm (n=85), p=0,083

d. Stopień zaawansowania wg FIGO

FIGO III-IV (n=52) vs. FIGO Ic-II (n=53), p=0,008

e. Typ histologiczny raka

Typ surowiczny (n=65) vs. Pozostałe typy (n=35), p=0,003

f. Stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu

Stopień G2-3 (n=53) vs. Stopień G1 (n=25), p=0,028

g. Występowanie wodobrzusza przy operacji pierwotnej

Wodobrzusze obecne (n=40) vs. Brak wodobrzusza (n=43), p=0,0036

h. Występowanie rozsiewu drobnoguzkowego przy operacji pierwotnej

Rozsiew obecny (n=20) vs. Brak rozsiewu (n=67), p<0.001

i. Rodzaj chemioterapii pierwszego rzutu

Schemat „platyna-cyklofosfamid” (n=73) vs. Schemat „paklitaksel-platyna” (n=26), p=0,1394

j. Stężenie CA 125 przed SLL

Stężenie >10 IU/ml (n=48) vs. Stężenie <10 IU/ml (n=58), p=0,7616

k. Ilość biopsji pobieranych w trakcie operacji SLL

Ilość <10 biopsji (ilość=46) vs. Ilość >10 biopsji (n=65), p=0,9715

4.8. Charakterystyka zmian nowotworowych rozpoznawanych w trakcie operacji sprawdzającej.

4.8.1 Wielkość zmian nowotworowych.

W grupie 57 pacjentek, u których rozpoznano przetrwałą chorobę nowotworową średnia wielkość zmian wynosiła 1,2 cm (od 0,1cm do 5cm, OS \pm 1,1). U 18 operowanych kobiet (8,2% całej populacji; 31,6% grupy R_{makro}) zmiany nowotworowe posiadały średnicę większą od 2cm. W pozostałych 39 przypadkach średnica była mniejsza od 2 cm.

W grupie R_{makro} u 31 pacjentek w trakcie operacji sprawdzającej stwierdzano w jamie otrzewnej obecność rozsiewu drobnoguzkowego w trakcie SLL. Przypadki te stanowią aż 54,3% grupy z makroskopowymi zmianami rozpoznawanymi w trakcie operacji SLL.

U 29 kobiet (13,2% całej populacji) w trakcie operacji SLL stwierdzono występowanie zmian makroskopowych, które sugerowały przetrwałą chorobę nowotworową, a w badaniu histopatologicznym nie potwierdzono obecności komórek nowotworowych. Średnia wielkość tych zmian wynosiła 0,75 cm (od 0,2 do 2 cm, SD – 0,73cm)

4.8.2. Lokalizacja makroskopowych zmian nowotworowych rozpoznawanych w trakcie operacji sprawdzającej.

W grupie 57 chorych, u których stwierdzono w trakcie operacji SLL występowanie makroskopowych zmian nowotworowych stwierdzono następujące rozmieszczenie zmian w jamie brzusznej:

- Cała jama otrzewnej 31 pacjentek, (55,3%)
- Miednica mniejsza 19 pacjentek, (33,9%)
- Okolice poprzecznicy 3 pacjentki, (5,4%)
- Kopuła przepony 1 pacjentka, (1,8%)
- Torebka wątroby 1 pacjentka, (1,8%)
- Przestrzeń zaotrzewnowa 1 pacjentka, (1,8%)

Brak danych dotyczący przedstawionego podziału – 6 pacjentek (10,5% grupy R_{makro}).

4.8.3. Rozpoznanie zmian nowotworowych na podstawie badania cytologicznego płuc z jamy otrzewnej.

U 10 pacjentek (4,5%) mikroskopowe zmiany nowotworowe zostały potwierdzone wyłącznie na podstawie badania cytologicznego płuc z jamy otrzewnej. Chore te stanowiły 41,6% grupy z rozpoznaniem mikroskopowej choroby nowotworowej.

4.8.4. Ocena przedoperacyjnego badania tomokomputerowego jamy brzusznej i miednicy mniejszej.

Tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy wykonana została u 28 pacjentek (12,8% całej populacji) – w badaniach tych nie wykazano zmian sugerujących przetrwałą chorobę nowotworową. W tej grupie u 8 kobiet (28,6%) w trakcie operacji SLL stwierdzono obecność makroskopowych zmian nowotworowych. Średnia wielkość zmian w wymienionych przypadkach wynosiła 9,5mm (od 2 do 20mm).

4.9. Ocena cytoredukcji wykonanej podczas operacji sprawdzającej.

W trakcie operacji sprawdzającej z grupy 57 chorych z rozpoznanymi zmianami makroskopowymi (R_{makro}) u 37 pacjentek (64,9%) została wykonana cytoredukcja. Zakres usuniętych zmian wynosił:

- *Całkowita cytoredukcja* - 23 pacjentki (62,1%), u których wykonano całkowite usunięcie obecnych zmian nowotworowych ($R=0\text{cm}$).
- *Niecałkowita cytoredukcja* - 14 pacjentek (37,9%) – w przypadku pozostawienia makroskopowych zmian nowotworowych po operacji SLL ($R>0\text{cm}$).

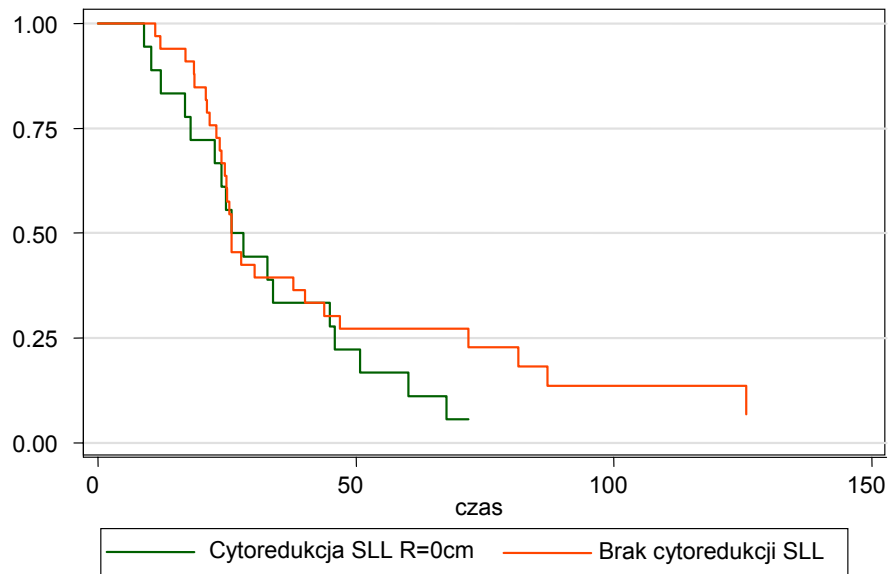
W pozostałej grupie 20 chorych (35,1% grupy R_{makro}) z makroskopowymi zmianami nowotworowymi nie dokonano usunięcia zmian nowotworowych.

Występowanie rozsiewu drobnoguzkowego w trakcie operacji SLL stwierdzono u 78,6% chorych z częściową cytoredukcją oraz u wszystkich pacjentek, u których nie wykonano cytoredukcji. W grupie chorych z wykonaną całkowitą cytoredukcją nie występowały przypadki rozsiewu drobnoguzkowego.

Poddano analizie statystycznej krzywe przeżycia pacjentek z rozpoznaną chorobą mikroskopową oraz pacjentek z makroskopowymi zmianami nowotworowymi w zależności od zakresu cytoredukcji. Wyniki analizy przedstawiają się następująco:

I. Nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy w przypadku porównania krzywych przeżycia chorych, u których wykonano cytoredukcję (n=37) oraz chorych, u których nie wykonano cytoredukcji (n=20), $p=0,2729$, test Log-rank (Wykres 4)

Wykonana cytoredukcja (n=37) vs. Brak cytoredukcji (n=20), $p=0,2729$



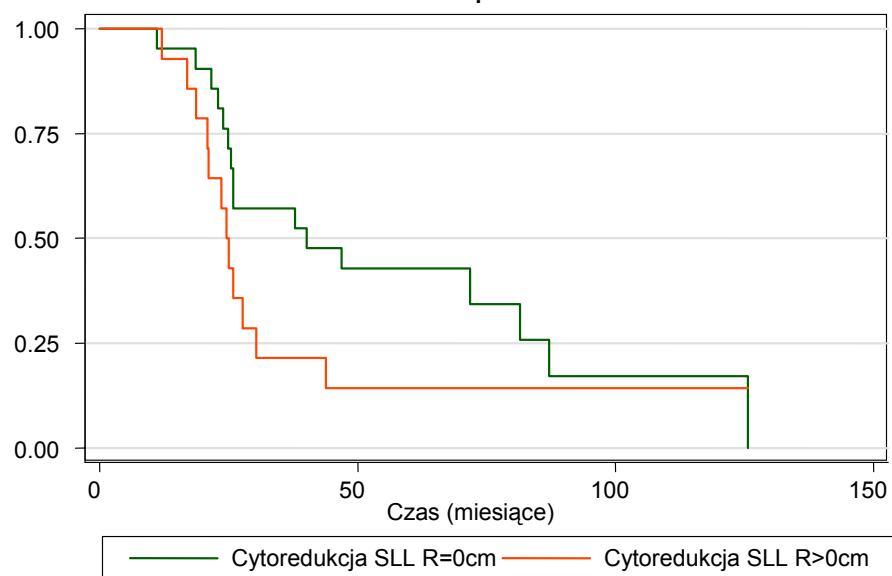
Wykres 4. Krzywe przeżycia w grupach chorych z wykonaną cytoredukcją (n=37) oraz brakiem cytoredukcji (n=20), $p=0,2729$

II. Nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy w przypadku porównania krzywych przeżycia chorych, u których wykonano kompletną cytoredukcję (R=0cm, n=23) oraz chorych, u których wykonano niekompletną cytoredukcję (R>0cm, n=14), $p=0.1572$, test Log-rank (Wykres 5)

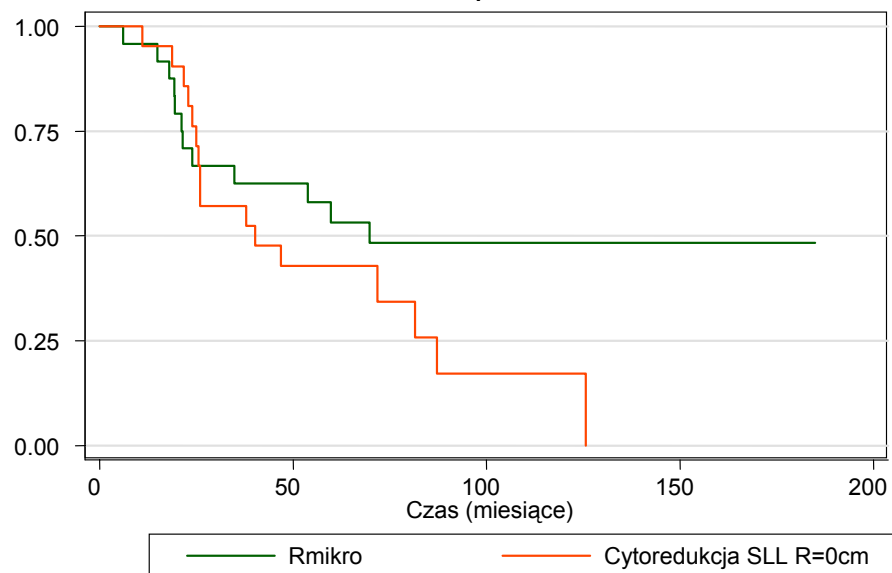
Cytoredukcja R=0cm (n=23) vs. Cytoredukcja R>0cm (n=14), $p=0,1572$

III. Nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy w przypadku porównania krzywych przeżycia chorych, u których w trakcie operacji SLL rozpoznano zmiany mikroskopowe (R_{mikro}, n=24), i chorych, u których wykonano kompletną cytoredukcję (R=0cm, n=23) $p=0,1694$ test Log-Rank (Wykres 6).

R_{mikro} (n=24) vs. Cytoredukcja R=0cm (n=23), $p=0,1694$



Wykres 5. Krzywe przeżycia w grupach chorych z wykonaną całkowitą cytoredukcją ($R=0\text{cm}$, $n=23$) oraz niecałkowitą cytoredukcją ($R>0\text{cm}$, $n=14$), $p=0,1572$



Wykres 6. Krzywe przeżycia w grupach chorych z przetrwałą chorobą mikroskopową oraz wykonaną całkowitą cytoredukcją ($R=0\text{cm}$, $n=23$), $p=0,1694$

4.10. Śmiertelność oraz powikłania operacji sprawdzającej.

- W analizowanej grupie 219 pacjentek nie stwierdzono żadnego zgonu okołoperacyjnego.
- Całkowita częstość powikłań okołoperacyjnych w całej populacji wyniosła 14,1% (31 pacjentek).
- Częstość powikłań śródoperacyjnych wyniosła 3,2%. We wszystkich 7 przypadkach powikłania obejmowały uszkodzenie ściany jelit w trakcie operacji.

Częstość powikłań pooperacyjnych wyniosła 10,9%. W grupie 24 chorych wystąpiły następujące powikłania:

- | | |
|--|--------------------|
| • Zakażenie rany pooperacyjnej | 8 pacjentek (3,6%) |
| • Zakrzepowe zapalenie żył kończyn dolnych | 6 pacjentek (2,7%) |
| • Zakażenie układu moczowego | 4 pacjentki (1,8%) |
| • Podniedrożność jelit | 3 pacjentki (1,4%) |
| • Rozejście się rany pooperacyjnej | 2 pacjentki (0,9%) |
| • Przetoka jelitowo-brzuszną | 1 pacjentka (0,4%) |

U jednej pacjentki (0,45%) w okresie pooperacyjnym wykonano powtórne otwarcie jamy brzusznej z powodu wystąpienia przetoki jelitowej. Przypadek ten stanowił powikłanie śródoperacyjnego uszkodzenia ściany jelita.

5. OMÓWIENIE

5.1. Stan procesu nowotworowego w trakcie operacji sprawdzającej.

W wykonanych 219 operacjach sprawdzających całkowita remisja patologiczna została stwierdzona u 138 pacjentek (63%). U pozostałych 81 chorych (37%) rozpoznano przetrwałą chorobę nowotworową. W tym u pozostałych 57 kobiet (26,1%) występowały makroskopowe zmiany nowotworowe a u pozostałych 24 pacjentek (10,9%) przetrwałą chorobę nowotworową rozpoznano jedynie pod postacią zmian mikroskopowych.

W dostępnych pracach prezentujących wyniki operacji SLL obejmujących stopień zaawansowania FIGO I-IV odsetek uzyskanych całkowitych remisji patologicznych charakteryzuje się bardzo dużym zróżnicowaniem - zawiera się w granicach 30-78,8%, średnio wynosi 48,6%. (54,57-59,65,66,68-71,77,85-95). Częstość rozpoznawania przetrwałej choroby mikroskopowej w literaturze wynosi 6,8-35% (średnio 18,2%), a przetrwałej choroby makroskopowej 15,9-58,6% (średnio 37,5%) (39,54,57,65,68-70,77,88,89,92-95.). Występujące znaczne różnice związane są z odmienną dystrybucją stopni zaawansowania klinicznego FIGO oraz poszczególnych czynników ryzyka, co uniemożliwia porównanie wyników.

Natomiast w przypadku grupy pacjentek w stopniu zaawansowania FIGO III-IV częstość rozpoznania remisji patologicznej wyniosła 48,8% (64 pacjentki). Wartość ta jest porównywalna z danymi cytowanymi w publikacjach dotyczących operacji sprawdzających u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika, w których remisja patologiczna rozpoznawana jest od 37-56,3% (54,58,65,66,69,71,77,88,89). Również w tym przypadku nieuniknione jest występowanie różnic pomiędzy poszczególnymi publikacjami ze względu na odmienny charakter analizowanych populacji. Uzyskany w analizowanym materiale odsetek remisji patologicznych zbliżony jest do wyników najnowszych publikowanych prac z największych ośrodków specjalizujących się w ginekologii onkologicznej, w których uzyskano w 47,1-56,3% populacji całkowitą remisję patologiczną (54,65,66,77).

5.2. Ocena wyników leczenia pacjentek w badanej populacji.

W badanej populacji odsetek 5-letnich przeżyć stanowił 56,1%. Uzyskany wynik jest porównywalny z najwyższymi odsetkami przeżyć 5-letnich prezentowanych

w literaturze, które dla całej grupy pacjentek po operacji SLL wynoszą 41,6-57,3% (65,77,88,91).

W grupie z całkowitą remisją patologiczną nie uzyskano mediany przeżycia, natomiast 5-letnie przeżycie uzyskano u 71% pacjentek. U chorych z rozpoznaną przetrwałą chorobą nowotworową mediana przeżycia wyniosła 30,3 miesiąca a 5-letnie przeżycie 32%. Pomiedzy powyższymi dwoma grupami stwierdzono znamienne statystycznie różnicę w czasie przeżycia [CRP vs. SLL(+), $p<0.001$].

Grupę 81 pacjentek z dodatnim wynikiem operacji sprawdzającej podzielono w zależności od wielkości stwierdzanych zmian nowotworowych. W przypadku pacjentek z przetrwałą chorobą mikroskopową oraz chorobą makroskopową mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 69,8 miesiąca i 29,93 miesiąca a 5 letnie przeżycia odpowiednio 52% oraz 21%. Stwierdzono statystycznie znamienne dłuższy czas przeżycia w przypadku grupy pacjentek z CRP w porównaniu z grupą ze zmianami makroskopowymi (CRP vs. R_{mikro} , $p<0.001$) oraz pomiedzy grupą pacjentek ze zmianami mikroskopowymi oraz grupą ze zmianami makroskopowymi ($R_{\text{mikro}} > R_{\text{makro}}$, $p=0,004$). Nie wykazano natomiast różnicy w czasie przeżycia pomiedzy pacjentkami z remisją patologiczną a chorymi z rozpoznaną chorobą mikroskopową (CRP vs. R_{mikro} , $p=0,115$).

Obserwacja ta różni się od wyników publikowanych. W badanej populacji uzyskane różnice pomiedzy poszczególnymi grupami są zgodne wynikami prezentowanymi w pracach analizujących przeżycie pacjentek po operacji SLL, jedynie brak istotnej różnicy w ostatniej obserwacji (CRP vs. R_{mikro}) nie znajduje potwierdzenia w wynikach publikowanych przez innych autorów.

W badaniu opublikowanym przez Hempling i wsp. w grupie 100 chorych wykazali występowanie istotnych statystycznie różnic pomiedzy wszystkimi wymienionymi grupami. W grupie CRP średnie całkowite przeżycie wyniosło 70 miesięcy (5-letnie przeżycie - 63,9%), w grupie R_{mikro} 33 miesięcy (5-letnie przeżycie - 39,8%), a w grupie R_{makro} 27 miesięcy (5-letnie przeżycie - 14,2%) (88).

W retrospektywnej analizie Obermair i wsp. przeanalizowali grupę 179 pacjentek, u których wykonano operację SLL. W grupie z całkowitą remisją patologiczną (43,5%) uzyskano przeżycie wynoszące 66,6 miesięcy, w grupie ze zmianami mikroskopowymi

(17,3%) przeżycie wyniosło 57,2 miesięcy, a w grupie z rozpoznanymi zmianami makroskopowymi (39,2%) wynosiło 19 miesięcy. Wszystkie grupy różniły się pomiędzy sobą w sposób znamieny statystycznie (93).

W roku 1990 Podczaski i wsp. w analizie 102 pacjentek w stopniach zaawansowania FIGO I-IV stwierdzili, że prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia w grupie z CRP wynosi 80%, w grupie ze zmianami mikroskopowymi 47% a w grupie ze zmianami makroskopowymi 30% (do 2 cm) oraz 10% (powyżej 2 cm). Pomiedzy wszystkimi wymienionymi grupami występowała znamienna statystycznie różnica. (91).

Omówienia wymaga wynik uzyskany w przypadku porównania przeżycia grupy pacjentek z remisją patologiczną (CRP) oraz grupy pacjentek ze zmianami mikroskopowymi (R_{mikro}), w którym nie stwierdzono znamiennej różnicy. Na wstępie należy zauważyć, że grupa z chorobą mikroskopową liczyła jedynie 24 pacjentki, co w pewnym stopniu ogranicza siłę analizy statystycznej. Jednak uzyskany wynik może być również związany jest z faktem wystąpienia wznowy w grupie z rozpoznaną remisją patologiczną w 43,1%. Z tego powodu z populacji pacjentek z remisją patologiczną wyodrębniono grupę ze wznową i dokonano porównania ich przeżycia z pozostałymi grupami (R_{mikro} i R_{makro}). Okazało się, że wyniki przeżycia pacjentek ze wznową są znamienne gorsze niż przeżycie pacjentek z rozpoznaniem choroby mikroskopowej ($p=0,0205$), natomiast nie różnią się istotnie od przeżycia chorych ze zmianami makroskopowymi ($p=0,1527$). Wyniki te stanowią najważniejsze obserwacje wynikające z całej niniejszej analizy. Z pewnością złe przeżycie pacjentek ze wznową jest zgodne z przewidywaniami, jednak grupa ta powinna cechować się korzystniejszym rokowaniem, niż pacjentki z rozpoznaniem choroby przetrwałej w trakcie SLL. Szczególnie interesujące jest uzyskanie dłuższego czasu przeżycia pacjentek z chorobą mikroskopową. W grupie R_{mikro} oraz w grupie pacjentek ze wznową po CRP w momencie operacji SLL mamy do czynienia z porównywalnym zaawansowaniem procesu nowotworowego - tym samym rokowanie w obydwu grupach powinno być podobne. Uzyskane wyniki mogą być związane z faktem, że u chorych z rozpoznaniem przetrwałej choroby nowotworowej kolejna linia chemioterapii rozpoczynana była bezpośrednio po operacji SLL (u pacjentek nie występowały kliniczne cechy choroby). Natomiast u chorych ze wznową leczenie to podawane było dopiero po rozpoznaniu

objawów, co mogło wiązać się ze znaczniejszym zaawansowaniem procesu nowotworowego oraz uzyskaniem gorszej odpowiedzi na chemioterapię. Wyjaśnienie to pokazuje znaczenie operacji sprawdzającej, która daje największe korzyści właśnie w przypadku chorych z przetrwałą chorobą nowotworową. Jednak uzyskane wyniki nie pozwalają na wysunięcie definitywnych wniosków ze względu na małą liczebność badanych grup oraz brak możliwości wykonania szerszej analizy statystycznej. Interesujący jest także fakt, że w dostępnej literaturze nie znaleziono ani jednego porównania wyników leczenia obejmującego pacjentki z rozpoznaniem wznowy po CRP z pozostałymi grupami chorych po operacji SLL. Warto również w tym miejscu zaznaczyć, że brak jest możliwości dokonania randomizowanego badania analizującego powyższy problem, ponieważ wiązałoby się ono z koniecznością zaniechania leczenia u części pacjentek z przetrwałą chorobą nowotworową rozpoznaną w trakcie operacji SLL.

Omówione powyżej gorsze rokowanie chorych ze wznową po remisji patologicznej w porównaniu z pacjentkami z mikroskopową chorobą nowotworową stanowi również potencjalne wyjaśnienie braku znamiennej różnicy w przeżyciu chorych z rozpoznaniem remisji patologicznej i przetrwałej choroby mikroskopowej w trakcie operacji sprawdzającej (CRP vs. R_{mikro}, p=0,115).

5.3. Analiza czynników wpływających na przeżycie chorych w analizowanej populacji.

W analizowanej populacji czynnikami, które były związane z gorszym rokowaniem stanowiły: wiek powyżej 50 lat, występowanie menopauzy w momencie rozpoznania choroby, wielkość zmian resztkowych po pierwotnej operacji R>1cm, stopień zaawansowania klinicznego wg FIGO III-IV, niski stopień zróżnicowania histologicznego guza G2-G3, rozpoznanie w trakcie operacji SLL przetrwałej choroby nowotworowej, surowiczy typ histologiczny guza, obecność rozsiewu drobnoguzkowego oraz wodobrzusza w trakcie operacji pierwotnej. Z wymienionych powyżej czynników mniejszym znaczeniem charakteryzują się: występowanie menopauzy (pochodna wieku pacjentki), obecność wodobrzusza oraz obecność rozsiewu drobnoguzkowego w trakcie operacji pierwotnej - czynniki te są pochodnymi stopnia zaawansowania wg FIGO.

Natomiast w oparciu o analizę wieloczynnikową wykonaną na własnym materiale wyłoniono trzy niezależne czynniki prognostyczne wpływające na czas przeżycia pacjentek: stopień zaawansowania klinicznego wg FIGO, pozytywny wynik operacji sprawdzającej oraz stopień zróżnicowania histologicznego guza. Wszystkie te czynniki są związane z biologią guza i nie zależą od procesu terapeutycznego. Wbrew przewidywaniom, w analizie wieloczynnikowej nie potwierdzono znaczenia stopnia radykalności operacji pierwotnej (średnica zmian pozostawionych po operacji pierwotnej $R < 1\text{cm}$), który stanowi powszechnie przyjęty czynnik rokowniczy (44). Obserwacja ta jest prawdopodobnie związana z faktem, że ocena czynników rokowniczych obejmowała całą populację (FIGO Ic-IV), natomiast ocena zmian resztkowych dotyczy jedynie przypadków z rozsiewem procesu nowotworowego w jamie otrzewnej.

Prezentowane w literaturze dane potwierdzają powyższe wyniki. Najczęściej wymienianymi czynnikami rokowniczymi w grupie pacjentek po operacji sprawdzającej to: stopień zróżnicowania histologicznego guza oraz wielkość zmian nowotworowych pozostawionych po operacji SLL (57,61,71).

Obszerny materiał prezentujący wyniki odległych obserwacji grupy 150 pacjentek, u których w trakcie operacji SLL stwierdzono zmiany nowotworowe przedstawił Dowdy i wsp. z Mayo Clinic, USA. W analizie wieloczynnikowej istotny wpływ na długość przeżycia pacjentek miały jedynie stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu oraz wielkość zmian nowotworowych pozostawionych po operacji SLL (61).

W analizie wyników 3-letniego przeżycia pacjentek Lippman i wsp. w oparciu o analizę jednoczynnikową określili natomiast, że jedynie stopień zaawansowania nowotworu jest czynnikiem prognostycznym wpływającym na czas przeżycia (70).

Na podstawie analizy dużej grupy 131 pacjentek, u których wykonano operację SLL, Lund i wsp. przedstawili czynniki prognostyczne wpływające na przeżycie pacjentek. W analizie wieloczynnikowej jako niezależne czynniki prognostyczne wpływające na przeżycie po SLL uznano: wielkość zmian stwierdzonych w trakcie SLL, stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu oraz stan ogólny pacjentki (57).

W badaniu opublikowanym w roku 1997 Tuxen i wsp. (94) jako czynniki prognostyczne mające wpływ na czas trwania przeżycia po operacji SLL wymienili:

wiek pacjentki, stan ogólny pacjentki, wielkość zmian resztkowych po operacji pierwotnej (R-2cm), czas od rozpoczęcia chemioterapii do wykonania SLL oraz rozpoznanie całkowitej remisji patologicznej w trakcie operacji SLL. Interesującym spostrzeżeniem jest brak różnic w długości przeżycia pomiędzy grupą otrzymujących chemioterapię opartą na pochodnych platyny oraz grupą otrzymującej inne schemat. Z drugiej strony autorzy podają jako znamiennej statystycznie wpływ odstępu czasu pomiędzy rozpoczęciem chemioterapii a operacją SLL, który jest pochodną typu stosowanej chemioterapii (najdłuższym leczeniem była zazwyczaj chemioterapia oparta na związkach alkilujących) (94).

5.4. Analiza czynników prognostycznych związanych z wynikiem operacji sprawdzającej.

W badanej populacji czynnikami wpływającymi na uzyskanie negatywnego wyniku operacji SLL były: średnica zmian resztkowych po operacji pierwotnej ($R < 1\text{cm}$), stopień zaawansowania wg FIGO I-II, brak wodobrzusza podczas operacji pierwotnej, brak rozsiewu drobnoguzkowego podczas operacji pierwotnej oraz stężenie antygenu CA125 $< 10\text{ IU/ml}$.

Z powyższych czynników istotnym jest związek pomiędzy wartością stężenia antygenu CA125 a wynikiem operacji SLL. W przypadku podwyższonego stężenia CA125, przy jednoczesnym braku makroskopowych zmian w trakcie operacji SLL należy pobrać większą ilość wycinków w celu wykluczenia obecności przetrwałej choroby mikroskopowej. Wpływ stopnia zaawansowania klinicznego według FIGO oraz dwóch czynników jemu pochodnych (wodobrzusze oraz rozsiew drobnoguzkowy) na wyniki operacji SLL jest związany ze pogarszaniem się rokowania wraz ze wzrostem zaawansowania procesu nowotworowego.

Najczęściej wymienianymi w literaturze czynnikami wpływającymi na wynik operacji SLL są: stopień zaawansowania klinicznego FIGO, stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu oraz wielkość zmian resztkowych po operacji pierwotnej (57,70,85).

Według Lippman i wsp. statystycznie znamiennej wpływ na wynik operacji SLL posiadały stopień klinicznego zaawansowania nowotworu oraz wielkość zmian resztkowych po operacji pierwotnej. W przypadku pozostałych czynników nie

wykazano ich wpływu na wynik operacji SLL (stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu, typ chemioterapii, ilość cykli chemioterapii, odstęp pomiędzy operacją pierwotną a SLL, wiek pacjentki) (70).

W pracy Ohwada i wsp. określili statystycznie znamienne czynniki wpływające na uzyskanie dodatniego wyniku SLL. Stanowiły je stopień zaawansowania klinicznego (FIGO III-IV), surowiczy typ histologiczny oraz wielkość zmian pozostawionych po operacji pierwotnej ($R > 2\text{cm}$). Nie zaobserwowano wpływu wieku pacjentki oraz zróżnicowania histologicznego guza na wynik operacji SLL (85).

Na podstawie analizy grupy 131 pacjentek SLL Lund i wsp. przedstawili czynniki prognostyczne związane z wynikiem operacji SLL. Znamionym wpływem charakteryzował się stopień zaawansowania procesu nowotworowego wg FIGO oraz wykonanie radykalnej operacji pierwotnej. Nie stwierdzono natomiast wpływu wielkości zmian pozostawionych po pierwotnej operacji oraz stopnia zróżnicowania histologicznego nowotworu, co odbiega od danych zazwyczaj podawanych w literaturze (57).

5.5. Ocena wpływu liczby pobieranych wycinków na wynik operacji sprawdzającej.

Kolejnym czynnikiem wpływającym na wynik operacji SLL stanowi liczba pobieranych w trakcie operacji wycinków. Ze względu na duże znaczenie otrzymanych wyników zagadnienie to zostało omówione oddzielnie. W badanej populacji w trakcie operacji SLL w 73,9% przypadków w jamie brzusznej nie stwierdzono makroskopowych zmian nowotworowych (CRP i R_{mikro}). W tych przypadkach wiarygodność operacji opiera się na pobraniu wycinków, co umożliwia ewentualne rozpoznanie mikroskopowej choroby nowotworowej. Ze względu na losowy charakter biopsji istnieje jednak ryzyko nierozpoznania zmian mikroskopowych i w efekcie uzyskania fałszywie ujemnego wyniku operacji SLL. Fakt ten potwierdza, że u 43,1% analizowanej grupy z remisją patologiczną doszło do wznowy procesu nowotworowego.

W związku z powyższym, w analizowanym materiale dokonano porównania wpływu średniej liczby pobieranych wycinków na rozpoznanie w trakcie operacji SLL remisji patologicznej lub choroby mikroskopowej. Uzyskano znamioną statystycznie różnicę ($p=0,0023$) pomiędzy średnią liczbą biopsji pobieranych w przypadkach CRP

(11,41 wycinków) a średnią liczbą biopsji u chorych z rozpoznaniem choroby mikroskopowej (13,63 wycinków).

Uzyskane różnice w średniej liczbie wycinków pomiędzy poszczególnymi grupami są małe, jednak przedstawione wyniki są zgodne z ważnymi publikacjami analizującymi to zagadnienie. Różnica ta jest dobrze widoczna przy analizie rozkładu występowania CRP i R_{mikro} w zależności od ilości pobieranych wycinków. W grupie, w której pobrano tylko do 11 wycinków remisję patologiczną rozpoznano w 90,1% przypadków, a zmiany mikroskopowe u 9,9% chorych. Natomiast w grupie, w której pobierano 12 lub więcej wycinków odsetek ten wynosił odpowiednio: 75,8% i 24,2%.

Bardzo ważne informacje dotyczące związku liczby pobieranych biopsji z wynikiem operacji SLL zostały przedstawione w dwóch publikacjach. W roku 1997 Friedman i wsp. (54) opublikowali analizę operacji SLL, opartą na unikalnym założeniu pobierania przynajmniej 100 wycinków w trakcie operacji sprawdzającej przy braku widocznych makroskopowo zmian nowotworowych, w stopniu zaawansowania wg FIGO IIIc-IV. Zmiany mikroskopowe wykryto aż w 25,6%, co istotnie przekracza dane zazwyczaj prezentowane w literaturze dotyczącej operacji SLL. Dodatkowo, średnia ilość pozytywnych biopsji wynosiła 3, przy całkowitej ilości pobieranych wycinków stanowiącej średnio 109 biopsji. Konsekwencją szczegółowego poszukiwania zmian nowotworowych w jamie brzusznej było uzyskanie niższej, niż cytowana w literaturze, częstości występowania remisji patologicznych (55,1%). W grupie tej wznowę zaobserwowano jedynie w 27,9% przypadków, co również stanowi wartość istotnie niższą niż opisywana w innych publikacjach (54).

W drugiej pracy opublikowanej w roku 2000, Spirtos i wsp. (65) przedstawili wyniki 151 operacji SLL, w których średnio pobierano aż 121 wycinków (zakres 39-199). Również w tej populacji zaobserwowano wyższy odsetek występowania zmian nowotworowych o charakterze mikroskopowym (27,8%) (65).

Uzyskane wyniki własne pozwalają wyjaśnić stosunkowo wysoką częstość występowania wznowy procesu nowotworowego w przypadkach uzyskania remisji patologicznej po operacji SLL. W części przypadków jest to związane z fałszywie ujemnym wynikiem operacji SLL, których wykluczenie jest niemożliwe ze względu na losowy wybór miejsc pobierania wycinków. Oznacza to, że ze względu na zbyt małą

ilość pobranych wycinków, część przypadków z mikroskopowymi zmianami nowotworowymi ulega pominięciu, a w konsekwencji zaniechane zostaje dalsze leczenie. Proponowane w pracy Friedman i wsp. zwiększenie ilości pobieranych wycinków nie stanowi jednak rozwiązania problemu, ponieważ w ich materiale jedynie średnio 3 wycinki zawierały mikroskopowe zmiany nowotworowe (54). Pozwala to na wysunięcie przypuszczenia, że nawet pobranie dużej ilości biopsji nie umożliwi wyeliminowania wszystkich przypadków fałszywie ujemnych.

Uzyskane w niniejszej analizie wyniki potwierdzają jak istotne jest prawidłowe przeprowadzenie procedury *staging* w trakcie operacji SLL. Trudno jest natomiast określić optymalną ilość wycinków. Pobieranie zgodnie z cytowanymi powyżej pracami powyżej 100 biopsji jest trudne do zaakceptowania w praktyce klinicznej. Natomiast w oparciu o uzyskane wyniki można stwierdzić, że niezbędne minimum stanowi kilkanaście biopsji. W ramach badań klinicznych prowadzonych przez EORTC w przypadku operacji sprawdzającej zalecano pobieranie co najmniej 30 biopsji (73). Omówione wyniki są bardzo istotne w aspekcie wcześniej przedstawionych obserwacji dotyczących korzystniejszego rokowania pacjentek z rozpoznaniem choroby mikroskopowej w porównaniu z przypadkami wznowy po CRP. W oparciu o powyższe wyniki poddano analizie związek pomiędzy ryzykiem wystąpienia wznowy w grupie chorych z remisją patologiczną a liczną pobieranych wycinków. Porównanie to wynika z przypuszczenia, że w razie pobrania małej ilości wycinków istnieje wyższe prawdopodobieństwo uzyskania wyniku fałszywie ujemnego, co może być związane z większym ryzykiem wystąpienia wznowy w tej grupie pacjentek. Hipoteza ta nie znalazła jednak swojego potwierdzenia w analizowanej populacji. Nie stwierdzono istotnego wpływu ilości pobieranych biopsji na ryzyko wznowy w grupie chorych z rozpoznaną remisją patologiczną ($p=0,9715$).

Biorąc pod uwagę powyższe rozważania, optymalnym uzupełnieniem operacji sprawdzającej, stanowiłaby dodatkowa, czuła metoda wykrywania zmian mikroskopowych. Do tej pory jednak nie opracowano metody spełniającej powyższe kryteria.

5.6. Częstość i czas wystąpienia wznowy w grupie pacjentek z całkowitą remisją patologiczną.

W grupie 123 kobiet, u których rozpoznano całkowitą remisję patologiczną i uzyskano kompletne dane dotyczące przeżycia, wznowa procesu nowotworowego wystąpiła w 43,1% przypadków (53 kobiety). Dane te oznaczają, że wynik operacji SLL świadczący o remisji procesu nowotworowego obarczony jest znacznym odsetkiem wyników fałszywie ujemnych. Interesującym jest fakt, że proces rozpoznania klinicznego wznowy jest znacznie rozciągnięty w czasie - średni czas wystąpienia wznowy wyniósł 32,5 miesiąca. Dodatkowo, jedynie u dwóch pacjentek (3,7%) zaobserwowano wystąpienie wznowy przed upływem 12 miesięcy od operacji SLL.

Powyższe wyniki są zgodne danymi z prezentowanymi w literaturze. W grupie pacjentek z całkowitą remisją patologiczną wznowa procesu nowotworowego występuje w 14,8-53 % przypadków - średnio w 33,1% (53,54,56-59,70,71,87,90-92,94-96). Znaczne zróżnicowanie wyników w poszczególnych publikacjach jest związane z odmienną charakterystyką badanych populacji. Przykładowo, najniższy odsetek występowania wznów (14,8%) przedstawiła Markowska i wsp., jednak aż 45,5% analizowanych chorych znajdowało się w stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO I. Natomiast średni czas do wystąpienia wznowy wynosi od 10 do 32 miesięcy od operacji SLL (56,71,87,90,91,96). Stosunkowo długi czas do wystąpienia wznowy (32,5 miesiąca) w analizowanym materiale w porównaniu do wyżej wymienionych danych jest związany z długim czasem obserwacji chorych w niniejszym materiale (średnio 70,3 miesiąca).

5.7. Analiza czynników prognostycznych wpływających na wystąpienie wznowy u pacjentek z całkowitą remisją patologiczną.

Ze względu na znaczący odsetek wznów u pacjentek poddanych operacji SLL istotne jest określenie czynników prognostycznych związanych z ryzykiem wznowy. Statystycznie istotnymi czynnikami wpływającymi na wystąpienie wznowy w analizowanym materiale stanowiły: stopień zaawansowania wg FIGO III-IV, typ surowiczy raka oraz stopień zróżnicowania histologicznego G2 i G3. Dodatkowo dwoma czynnikami stanowiącymi pochodne stopnia zaawansowania wg FIGO były: występowanie wodobrzusza podczas operacji pierwotnej oraz obecność rozsiewu

drobnoguzkowego podczas operacji pierwotnej. Nieuzyskanie znamiennego wpływu średnicy zmian pozostawionych po operacji pierwotnej, która stanowi jeden z głównych czynników rokowniczych w raku jajnika, może być związany z niską liczebnością grupy pacjentek ze zmianami $R > 1\text{cm}$ w populacji z remisją patologiczną (11 pacjentek u których uzyskano dane dotyczące przeżycia).

Najczęściej wymienianymi w literaturze czynnikami prognostycznymi pozwalającymi określić grupę zwiększonego ryzyka wznowy w grupie pacjentek z remisją patologiczną po operacji SLL są: wielkość zmian resztkowych po operacji pierwotnej, stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu oraz stopień zaawansowania klinicznego wg FIGO (64,67,71,97).

W badaniu Maggino i wsp. przedstawiono analizę 83 chorych, u których w trakcie operacji SLL stwierdzono remisję patologiczną. W 45,8% leczonych kobiet (38 przypadków) stwierdzono wznowę rozpoznaną średnio po 27,4 miesiącach. Czynniki prognostycznymi wpływającymi na ryzyko wznowy były: stopień zaawansowania klinicznego wg FIGO (IIIc-IV), wielkość zmian resztkowych po operacji pierwotnej ($R > 2\text{cm}$) oraz surowiczy typ histologiczny nowotworu (97).

W wieloośrodkowym retrospektywnym badaniu opublikowanym w roku 1998 przez Gadducci i wsp. przedstawiono odległe wyniki leczenia 192 pacjentek z remisją patologiczną. Wznowę procesu nowotworowego zaobserwowano w 48,9% przypadków. Najważniejszymi czynnikami prognostycznymi mającymi wpływ na występowanie wznowy stanowiły stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu oraz wielkość zmian resztkowych po pierwotnej operacji (56).

W pracy Baiocchi i wsp. w grupie pacjentek z potwierdzoną w trakcie operacji SLL remisją patologiczną zaobserwowano wznowę u 27% pacjentek. Czynniki istotnie wpływającymi na ryzyko wznowy były: stopień zaawansowania klinicznego wg FIGO, stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu oraz wielkość zmian resztkowych po operacji pierwotnej (67).

W roku 1988 Podratz i wsp. z Mayo Clinic, USA opublikowali analizę wznów u kobiet z całkowitą remisją patologiczną po operacji SLL. W grupie 50 pacjentek zaobserwowano 30% przypadków wznowy. Ryzyko pojawienia się wznowy utrzymywało się na podobnym poziomie przez cały okres obserwacji, który wyniósł 48

miesiący. Czynnikiem zwiększającym ryzyko wznowy były: wiek >67 lat, niski stopień zróżnicowania histologicznego guza, wielkość zmian resztkowych po pierwotnej operacji R>2cm (71).

W pracy Rubin i wsp. przedstawili wyniki 10-letniej obserwacji grupy 91 pacjentek z ujemnym wynikiem operacji SLL. W całej grupie (FIGO I-IV) w 48% przypadków zaobserwowano wznowę procesu nowotworowego. W wieloczynnikowej analizie za istotne czynniki prognostyczne występowania wznowy uznano stopień zaawansowania klinicznego wg FIGO, stopień zróżnicowania histologicznego guza oraz wielkość zmian resztkowych po operacji pierwotnej (64).

W badanym materiale typ histologiczny nowotworu charakteryzował się znamienym wpływem prognostycznym w odniesieniu do czasu przeżycia chorych oraz ryzyka wystąpienia wznowy w grupie chorych z całkowitą remisją patologiczną (typ surowiczy vs. inne typy, $p=0,003$). W trzeciej analizie dotyczącej wyniku operacji SLL nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy poszczególnymi grupami (typ surowiczy vs. inne typy). W badanym materiale istniała jednak ograniczona możliwość statystycznej oceny prognostycznego znaczenia poszczególnych podtypów histologicznych raka jajnika ze względu na niską liczebność poszczególnych podgrup. Z tego powodu wykonano wyłącznie porównanie grupy chorych z typem surowicznym nowotworu z grupą chorych w skład której wchodziły wszystkie pozostałe podtypy.

W publikacjach analizujących przeżycie w grupie chorych z całkowitą remisją patologiczną znaczenie rokownicze typu histologicznego wykazuje się zróżnicowaniem. W pracach Ghatage i wsp. oraz Maggino i wsp. zaobserwowano istotnie częściej występujący odsetek wznów w przypadku typu surowiczego raka (59,97). Jednak w pozostałych pracach analizujących czynniki prognostyczne w grupie chorych z remisją patologiczną nie zaobserwowano związku pomiędzy typem histologicznym a ryzykiem występowania wznowy (56, 64,67,71).

Dokładna ocena czynników określających ryzyko wznowy w grupie pacjentek z remisją patologiczną jest istotna ze względu na możliwość przeprowadzenia chemioterapii konsolidacyjnej w podgrupie chorych z wysokim ryzykiem wznowy. Postępowanie to nie należy jednak obecnie do standardu postępowania, ponieważ

dotychczasowe publikacje nie wykazały istotnego wpływu chemioterapii konsolidacyjnej (73).

5.8. Charakterystyka zmian nowotworowych rozpoznawanych w trakcie operacji sprawdzającej.

5.8.1 Wielkość zmian nowotworowych.

W badanej grupie 219 kobiet średnia wielkość rozpoznawanych w trakcie operacji sprawdzającej zmian wyniosła 12 mm. W publikacjach analizujących wyniki operacji sprawdzających brak jest szczegółowych danych dotyczących wielkości stwierdzonych zmian nowotworowych. Jedynie w badaniu przedstawionym przez Miller i wsp. podano, że u 14% pacjentek wielkość zmian była większa od 2 cm (90).

Analizowane w niniejszej pracy operacje sprawdzające wykonane zostały w okresie ograniczonej dostępności badań obrazowych (TK, NMR) – badania te w analizowanej populacji nie były stosowane standardowo. W badanej grupie tomografia komputerowa przed operacją SLL została wykonana jedynie w 12,8% (28 kobiet). W związku z tym faktem można było spodziewać się, że rozpoznawane w trakcie SLL zmiany będą często charakteryzowały się dużymi rozmiarami. Jednak jedynie w 8,2% przypadków (18 kobiet) rozpoznawane guzy przekraczały średnicę 2 cm a największa rozpoznana zmiana była średnicy 5cm (jedna pacjentka). Przymuszanym wytłumaczeniem tego spostrzeżenia jest fakt, że wraz ze wzrostem średnicy guzów nowotworowych rośnie średnie stężenie CA 125. W pracy Rubin i wsp. (98) wykazali, że w przypadku zmian o średnicy przekraczającej 5cm, stężenie antygenu CA 125 jest powyżej normy aż u 92% pacjentek. Druga przyczyna związana jest z faktem, że zdecydowana większość zmian nowotworowych w trakcie operacji SLL rozpoznawanych jest w obrębie miednicy mniejszej i w większości przypadków są dostępne badaniu ginekologicznemu.

Niski odsetek wykonanych badań obrazowych w niniejszej pracy nie stanowi wyjątku – w licznych, istotnych publikacjach dotyczących operacji SLL w procesie kwalifikacji do operacji wykorzystywano jedynie badanie ginekologiczne oraz ocenę stężenia CA 125 (54,57-59,62,64,67,88,94).

W związku z powyższymi danymi, można przypuszczać, że niewykonanie badań obrazowych jamy brzusznej i miednicy nie wpłynęło na rozkład wyników operacji SLL w badanej populacji. Analizując wymienioną powyżej średnicę rozpoznawanych zmian,

można teoretycznie stwierdzić, że wykonanie badania TK jamy brzusznej w całej badanej grupie nie doprowadziłoby do wykluczenia z tej populacji znaczącej ilości pacjentek. Twierdzenie to związane jest z niską czułością badania TK w rozpoznawaniu zmian nowotworowych o małej średnicy. W badanym materiale, z grupy 28 kobiet u których wykonano badanie TK, w ośmiu przypadkach (28,6%) w trakcie operacji SLL stwierdzono obecność makroskopowych zmian nowotworowych. Średnia wielkość tych zmian wynosiła 9,5mm (od 2 do 20mm). Również w opublikowanych pracach porównujących wyniki badania TK oraz operacji sprawdzającej uzyskano odsetek wyników fałszywie ujemnych zawierających się w granicach 16,6 – 64,6% (48,49,50,52).

W pracy Brenner i wsp zaprezentowali analizę porównawczą wyników badania TK jamy brzusznej i miednicy z obserwacjami uzyskanymi w trakcie operacji SLL. W grupie 39 pacjentek z negatywnym wynikiem badania TK rozpoznano aż 30,7% przypadków (12 pacjentek) wyników fałszywie ujemnych, w których w trakcie operacji SLL stwierdzono zmiany makroskopowe (48).

W roku 1988 Silverman i wsp. przedstawili porównanie wyników badania tomokomputerowego jamy brzusznej oraz miednicy mniejszej z wynikami operacji SLL. W grupie 48 pacjentek z ujemnym wynikiem badania TK w trakcie operacji SLL w 64,6% przypadków (31 pacjentek) stwierdzono obecność makroskopowych zmian nowotworowych, z czego 45,8% (22 pacjentki) stanowiły zmiany o charakterze zmian drobnoguzkowych, a jedynie w 10,4% przypadków (5 pacjentek) zmiany były większe od jednego centymetra (49).

W roku 1989 Reuter i wsp. w grupie 35 pacjentek przed operacją SLL wykonali badanie TK. W grupie 18 pacjentek z negatywnym wynikiem badania TK w trakcie operacji w trzech przypadkach (16,6%) stwierdzono wyniki fałszywie ujemne (52).

Powyższe wyniki związane są z zastosowaniem w trakcie badania interwałów pomiędzy poszczególnymi skanami o wielkości przynajmniej 10mm (48,49,50,52).

Również zastosowanie badania emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) nie umożliwia rozpoznania zmian o małej średnicy. W dostępnych publikacjach zmiany niewykrywalne w badaniu PET mają średnicę 5-10mm (51,99).

W badanej populacji u 31 pacjentek (14,1%) w trakcie operacji SLL stwierdzono występowanie rozsiewu drobnoguzkowego. Przypadki te stanowiły aż 54,3% grupy

z makroskopowymi zmianami nowotworowymi. W literaturze brak jest szczegółowych danych dotyczących częstości rozsiewu drobnoguzkowego. Jedyne Lund i wsp. podali, że w ich materiale występował on w 24,4% przypadków (57). Stwierdzenie rozsianych zmian nowotworowych o niewielkiej średnicy uwidacznia znaczenie operacji SLL. Procedura ta pozwala na wczesne rozpoznanie przetrwałej choroby nowotworowej i tym samym rozpoczęcie kolejnej linii leczenia bez zwłoki czasowej. W innym przypadku leczenie to zostałyby rozpoczęte z opóźnieniem, dopiero po wystąpieniu klinicznych objawów choroby. Jednak w takiej sytuacji wielkość zmian nowotworowych byłaby z pewnością większa i w związku z tym zmniejszeniu ulega prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na chemioterapię, a tym samym potencjalna możliwość wydłużenia przeżycia chorych. W tym miejscu warto zauważyć, że powyższe stwierdzenie jest trudne do udowodnienia na podstawie badań klinicznych. Wymagałoby przeprowadzenia badań randomizowanych, dokonania podziału pacjentek z rozpoznanymi w trakcie SLL zmianami nowotworowymi na dwie grupy i odstąpienia od podania chemioterapii w jednej z nich.

W 13,2% przypadków (29 kobiet) w trakcie operacji SLL stwierdzono występowanie zmian makroskopowych, w których w badaniu histopatologicznym nie stwierdzono obecności komórek nowotworowych. Zmiany te stanowiły pojedyncze guzki o małej średnicy (średnio 7,5mm). Fakt ten nie stanowi zagadnienia istotnego klinicznie, jednak należy pamiętać, że obecność pojedynczych guzków nie jest jednoznaczna z rozpoznaniem przetrwałej choroby nowotworowej i nie zwalnia z obowiązku wykonania procedury *staging*, zgodnie z omówieniem zawartymi w punkcie 5.5.

5.8.2. Lokalizacja makroskopowych zmian nowotworowych rozpoznawanych w trakcie operacji sprawdzającej.

Zdecydowana większość makroskopowych zmian nowotworowych rozpoznanych w trakcie operacji SLL zlokalizowana była w obrębie miednicy mniejszej – dotyczyło to 89,2% pacjentek. W tej grupie w 55,3% przypadków (31 kobiet) rozsiany proces nowotworowy występował również w całej jamie otrzewnej. Natomiast bardzo rzadko zmiany nowotworowe umiejscowione były jedynie w górnej części jamy brzusznej – 5 przypadków (9,0%).

Wysokie prawdopodobieństwo rozpoznania zmian w obrębie miednicy mniejszej potwierdza konieczność uzyskania w trakcie operacji SLL pełnego dostępu do tej okolicy wymagającego rozpreparowanie wszystkich istniejących zrostów w celu szczegółowej inspekcji.

W pracy Miller i wsp. uzyskano podobne wyniki. W czasie przeprowadzania operacji SLL większość zmian nowotworowych zlokalizowana była w obrębie miednicy: zatoka Douglasa – 34%, esica – 28%, pęcherz moczowy – 22%. Pozostałe miejsca występowania nowotworów obejmowały sieć większą – 32%, jelito cienkie – 18%, sploty okołokręnicze – 16% (90).

Ciekawe obserwacje przedstawili Spirtos i wsp., którzy poddali analizie grupę 151 pacjentek, u których w ramach operacji pierwotnej wykonano wytrzewienie tylne (stopień zaawansowania FIGO IIIc i IV). Dzięki radykalnemu usunięciu procesu nowotworowego w obrębie miednicy w trakcie operacji pierwotnej zmiany nowotworowe rozpoznawane właśnie w tym regionie występowały w czasie SLL jedynie u 12,5% pacjentek. U pozostałych 87,5% chorych zmiany nowotworowe zlokalizowane były w obrębie jamy brzusznej (65).

5.8.3. Rozpoznanie zmian nowotworowych na podstawie badania cytologicznego popłuczyn z jamy otrzewnej.

W trakcie wykonanych 219 operacji SLL rutynowo pobierane były popłuczyny, które poddawano ocenie w badaniu histopatologicznym. Okazało się, że u 10 pacjentek badanie cytologiczne stanowiło jedyne potwierdzenie przetrwałej choroby nowotworowej. Przypadki te stanowiły aż 41,8% przypadków grupy R_{mikro} i były jedynym potwierdzeniem przetrwałej choroby nowotworowej. Uzyskane wyniki nie są spowodowane pobieraniem w tej grupie chorych mniejszej ilości wycinków, niż u tych pacjentek, u których choroba mikroskopowa została rozpoznana na podstawie wykonanych biopsji. Średnia ilość biopsji pobieranych w czasie operacji w grupie z chorobą mikroskopową potwierdzoną jedynie na podstawie badania cytologicznego (15,1 wycinków) była wręcz zdecydowanie wyższa zarówno od całkowitej ilości pobieranych wyników w badanej populacji (12,1 wycinków), jak i w grupie pacjentek, u których choroba mikroskopowa została rozpoznana na podstawie wykonanych biopsji (11,9 wycinków).

W literaturze zagadnienie dotyczące wyników badania cytologicznego analizowane jest rzadko. W pracy przedstawionej przez Rubin i wsp. cytologia wykonywana podczas operacji SLL była pozytywna u 28% kobiet z rozpoznanymi mikroskopowymi zmianami nowotworowymi. Brak jest jednak dokładnych danych w ilu przypadkach cytologia stanowiła jedyne potwierdzenie przetrwałej choroby nowotworowej (100).

Ohwada i wsp. (85) przedstawili analizę badania cytologicznego płynu z jamy otrzewnej pobieranego w trakcie operacji SLL. W grupie 23 pacjentek z dodatnim wynikiem operacji SLL aż w 17 przypadkach wykonana cytologia była negatywna. Jedynie w 6 przypadkach wykryto komórki nowotworowe w cytologii. Natomiast w dwóch przypadkach wykonana cytologia stanowiła jedyne potwierdzenie zmian chorobowych podczas operacji SLL, jednak brak danych w jakim odsetku występowały zmiany mikroskopowe. W obserwacji autorów w 88% przypadków w badaniu histopatologicznym tkanka nowotworowa otoczona była tkanką łączną, co stanowiło prawdopodobną przyczynę niskiego odsetka pozytywnych wyników badania cytologicznego w trakcie operacji SLL (85).

Przedstawione różnice w cytowanych wynikach mogą być związane z małą liczebnością grup z rozpoznanymi zmianami mikroskopowymi. Uzyskane wyniki jednoznacznie potwierdzają konieczność pobierania w trakcie operacji SLL popłuczyn do badania histopatologicznego, zwłaszcza w grupie chorych z brakiem makroskopowych zmian w jamie otrzewnej.

5.9. Ocena cytoredukcji wykonanej podczas operacji sprawdzającej.

W grupie 57 pacjentek, u których w trakcie operacji SLL rozpoznano zmiany makroskopowe dokonano analizy wpływu cytoredukcji na przeżycie. W przypadku porównania grupy chorych z wykonaną cytoredukcją (n=37) z pacjentkami, u których nie wykonano cytoredukcji (n=20) nie stwierdzono znamienych różnic w przeżyciu pomiędzy tymi grupami (p=0,2729). Dodatkowo stwierdzono, że w grupie pacjentek z kompletną cytoredukcją (R=0cm, n=23) przeżycie nie różni się od podgrupy pacjentek, u których wykonano niecałkowite usunięcie zmian (R>0cm, n=14, p=0,1572). Obserwacje te mogą być związane z faktem, że różnice pomiędzy pacjentkami ze zmianami mikroskopowymi oraz makroskopowymi związane są z odmienną odpowiedzią na chemioterapię i nie są zależne od postępowania chirurgicznego. Zmiany

usuwane w trakcie operacji SLL są niewielkich rozmiarów i istnieje małe prawdopodobieństwo, że ich usunięcie zmieni odpowiedź na kolejną linię leczenia. Bardziej istotnym wydaje się wpływ samej biologii nowotworu – w przypadkach tych mamy do czynienia z częściową opornością na chemioterapię, co jest powodem niekorzystnego rokowania w tej grupie, nawet po zastosowaniu chemioterapii drugiego rzutu.

Odmienne wyniki związane z wpływem cytoredukcji uzyskano w ostatnim porównaniu przeżycia w przypadku pacjentek, u których usunięto wszystkie makroskopowe zmiany ($R=0$, $n=23$) z grupą pacjentek z przetrwałą chorobą mikroskopową (R_{mikro} , $n=24$). Uzasadnienie takiego porównania związane jest z założeniem, iż w przypadku całkowitego usunięcia zmian nowotworowych w trakcie operacji SLL przeżycie tych chorych może być porównywalne z przeżyciem pacjentek ze zmianami mikroskopowymi. Nie uzyskano jednak znamiennej statystycznie różnicy w przeżyciu pomiędzy wymienionymi grupami, co nie potwierdza powyższej hipotezy. Obserwacje te są zgodne z cytowanymi poniżej publikacjami analizującymi wpływ cytoredukcji w trakcie operacji SLL. Natomiast wynik tej analizy nie jest spójny wykazaną znamiennej statystycznie różnicą w czasie przeżycia pomiędzy grupą pacjentek z chorobą mikroskopową (R_{mikro}) a grupą chorych z nowotworowymi zmianami makroskopowymi (R_{makro}). W związku z powyższym, przy założeniu uzyskania poprawy wyników przeżycia w grupie z całkowitą cytoredukcją (kompletna cytoredukcja vs. R_{mikro}) należałoby się spodziewać również różnicy w przeżyciu pomiędzy tą podgrupą a pozostałymi chorymi ze zmianami makroskopowymi. Różnicy takiej natomiast nie stwierdzono. Powyższe uwagi powodują, że uzyskany wynik analizy potwierdzający korzystny wpływ całkowitej cytoredukcji w trakcie SLL powinien być traktowany z zastrzeżeniami i dużą rezerwą.

Dodatkowo należy jeszcze podkreślić, że omówione powyżej analizy obarczone są dwoma ważnymi, ujemnymi aspektami. Po pierwsze porównywane grupy charakteryzowały się niską liczebnością – jest to główny powód ograniczonej wartości powyższych porównań. Po drugie grupy te różniły się nie tyle samym zakresem cytoredukcji, ale zaawansowaniem zmian nowotworowych. Całkowita cytoredukcja była możliwa w przypadkach o ograniczonej ilości zmian nowotworowych - w grupie

chorych z wykonaną całkowitą cytoredukcją nie występowały przypadki rozsiewu drobnoguzkowego. Natomiast częściowa cytoredukcja lub brak cytoredukcji dotyczył głównie przypadków z drobnoguzkowym rozsiewem w jamie otrzewnej - odpowiednio 78,6% oraz 100% występowania rozsiewu w trakcie operacji SLL. W związku z powyższym, adekwatna ocena wpływu cytoredukcji jest trudna do przeprowadzenia i wymagałaby przeprowadzenia badań randomizowanych obejmujących grupy o znacznie większej liczebności.

Analogiczne problemy związane z analizą wpływu cytoredukcji dotyczą licznych publikacji, w których wyciągane wnioski są niejednoznaczne (63,70,90,93). Istnieją jednak także publikacje, w których analizowany materiał charakteryzował się dużą liczebnością, co umożliwiło na wykonanie bardziej miarodajnych analiz.

Obszerny materiał prezentujący wyniki odległych obserwacji grupy 150 pacjentek, u których w trakcie operacji SLL stwierdzono zmiany nowotworowe przedstawił Dowdy i wsp. z Mayo Clinic, USA (61). Korzystny wpływ na długość przeżycia zaobserwowano jedynie w grupie pacjentek ze zmianami przy operacji SLL mniejszymi niż 1 cm, które zostały usunięte w całości podczas. W tych przypadkach okres przeżycia nie różnił się statystycznie znamienne od długości przeżycia w grupie chorych, w której w trakcie operacji SLL rozpoznano jedynie zmiany mikroskopowe. Natomiast wyniki przeżycia były znamienne dłuższe niż w grupie z guzkami $R < 1\text{cm}$, w której pozostawiono po SLL zmiany makroskopowe. Nie zaobserwowano żadnego wpływu wtórnej cytoredukcji w grupie pacjentek ze zmianami $R > 1\text{cm}$, bez znaczenia na zakres wykonanej cytoredukcji. Ostateczne wnioski nie pozwalają jednoznacznie określić wpływu wtórnej cytoredukcji wykonywanej w trakcie SLL (61).

Szczegółową analizę wpływu wtórnej cytoredukcji wykonywanej w trakcie operacji SLL przedstawili w roku 1997 Williams i wsp (62). Grupę badaną stanowiło 153 chorych z rozpoznanymi w trakcie operacji SLL zmianami nowotworowymi. W 81% przypadków w trakcie zabiegu występowały zmiany makroskopowe, u pozostałych 29 pacjentek stwierdzono jedynie zmiany mikroskopowe. Uzyskane wyniki dowodzą korzystnego wpływu cytoredukcji – we wszystkich analizowanych podgrupach ryzyko zgonu ulegało obniżeniu w porównaniu do odpowiedniej grupy pacjentek, w której nie wykonano cytoredukcji. Dodatkowo nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic

w długości trwania przeżycia pomiędzy grupą pacjentek z rozpoznanymi w trakcie SLL zmianami mikroskopowymi a grupą, w której w trakcie operacji SLL usunięto wszystkie zmiany makroskopowe (62).

W badaniu Tuxen i wsp. (94) w trakcie operacji SLL (308 operacji) aż w 32,8% przypadków została wykonana wtórna cytoredukcja. Odsetek ten w porównaniu z innymi doniesieniami jest stosunkowo wysoki, co jest związane z niskim stopniem radykalnością pierwotnej operacji w tej populacji. W przypadkach, w których w trakcie SLL wykonano wtórną cytoredukcję nie zaobserwowano poprawy w przeżycia w porównaniu z grupą, w której nie wykonywano wtórnej cytoredukcji. Stwierdzono natomiast istotne różnice w długości przeżycia pomiędzy grupami ze zmianami po wtórnej cytoredukcji o wielkości $R < 2\text{cm}$ oraz $R > 2\text{cm}$. Uzyskane przez autorów wyniki są niejednoznaczne, dodatkowo należy zauważyć, że badana grupa charakteryzowała się niejednorodnością stosowanej chemioterapii (pochodne platyny zastosowano jedynie w 35,4%) co również mogło wpłynąć na wynik leczenia (94).

Podstawowym problemem wszystkich publikacji potwierdzających korzystny wpływ cytoredukcji podczas operacji SLL, łącznie z niniejszą pracą, jest retrospektywny charakter tych analiz. We wszystkich przypadkach w trakcie SLL wykonywano próbę cytoredukcji. W efekcie w podgrupie chorych, u których wykonano cytoredukcję istniało prawdopodobieństwo, że zmiany nowotworowe charakteryzowały się mniejszym zaawansowaniem, niż w podgrupie, w której nie powiodła się próba cytoredukcji. Uzyskana poprawa wyników leczenia mogła więc dotyczyć przypadków o potencjalnie lepszym rokowaniu, wyrażonym poprzez mniejsze zaawansowanie zmian nowotworowych. W świetle dotychczas opublikowanych danych można stwierdzić, że wykonanie wtórnej cytoredukcji koreluje dodatnio z wynikami przeżycia leczonych pacjentek. Związek ten nie jest natomiast na tyle dobrze udokumentowany, by jednoznacznie przypisać operacji SLL korzystny wpływ na wyniki leczenia pacjentek z rozpoznanymi makroskopowymi zmianami nowotworowymi. Również w niniejszym materiale związek pomiędzy wykonaniem cytoredukcji a poprawą wyników leczenia nie został jednoznacznie określony.

5.10. Śmiertelność oraz powikłania związane z operacją sprawdzającą.

Dokładna ocena częstości występowania powikłań po operacji SLL jest związana z koniecznością oszacowania ryzyka związanego z tą procedurą. Operacja SLL osiąga swój cel, jeżeli korzyści wynikające uzyskania dokładnej oceny odpowiedzi na leczenie przewyższają jej ryzyko (powikłania okołoperacyjne). Należy zauważyć, że operacja sprawdzająca jest obciążona istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia powikłań, jakimi są: choroba nowotworowa, przebyta chemioterapia oraz stan po rozległej operacji brzusznej. Dodatkowo, w części przypadków, operacja SLL jest związana z koniecznością rozdzielania zrostów wewnątrzotrzewnowych czy resekcją zmian nowotworowych. Z tych powodów operacja sprawdzająca, powinna być traktowana jako procedura o podwyższonym ryzyku wystąpienia powikłań okołoperacyjnych.

Analiza powikłań śródoperacyjnych w materiale 219 operacji SLL, wykazała wystąpienie jedynie 7 przypadków uszkodzenia ściany jelita (3,2%). Powikłania tego typu są typowe dla operacji sprawdzającej ze względu na konieczność rozpreparowywania zrostów w obrębie jamy otrzewnej. Należy podkreślić, że śródoperacyjne uszkodzenie ściany jelita wymaga dokładnego zaopatrzenia oraz odpowiedniej opieki pooperacyjnej, ponieważ tego typu sytuacje kliniczne stanowią potencjalne zagrożenie życia pacjentki. W badanej grupie właśnie w jednym z tych przypadków wystąpiła przetoka jelitowa, która wymagała ponownego otwarcia jamy brzusznej i dokonania operacji korekcyjnej.

W badanej populacji powikłania pooperacyjne wystąpiły w 10,9% przypadków (24 pacjentki). Najczęstszymi powikłaniami były: infekcja w obrębie rany pooperacyjnej (8 chorych) oraz zakrzepica żylna kończyn dolnych (6 chorych). Należy podkreślić, że w 14 przypadkach powikłania te nie stanowiły istotnego zagrożenia dla zdrowia pacjentki (nieprawidłowe gojenie się rany pooperacyjnej i zakażenie układu moczowego). Natomiast u pozostałych 10 chorych (4,5% przypadków) miały miejsce powikłania potencjalnie zagrażające życiu (zakrzepica żylna, podniedrożność jelit, przetoka jelitowa).

Cytowany w literaturze odsetek powikłań związanych z operacją SLL wynosi 5,1 – 40,4% (19,60,65,88). Rodzaje występujących powikłań okołoperacyjnych są podobne do profilu charakterystycznego dla wszystkich operacji w obrębie miednicy mniejszej

i jamy brzusznej (65,88). Najczęściej występujące powikłania to: infekcja rany pooperacyjnej (średnio 5,7%), infekcja układu moczowego (średnio 4,2%) oraz porażenna niedrożność jelit (średnio 3,3%) (19).

W dobrze udokumentowanym materiale klinicznym obejmującym grupę 100 pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika (FIGO III/IV) Hempling i wsp. określili częstość występowania powikłań po operacji SLL. W sumie w 13% przypadkach stwierdzono wystąpienie powikłań okołoperacyjnych. Powikłania śródoperacyjne wystąpiły w 4 przypadkach i były to uszkodzenia wątroby i śledziony oraz krwotoki śródoperacyjne. Powikłania pooperacyjne wystąpiły w 9 przypadkach. U czterech chorych konieczne było ponowne otwarcie jamy brzusznej (niedrożność jelit, krwiak pozaotrzewnowy, uszkodzenie wątroby). Nie stwierdzono zgonów okołoperacyjnych. W grupach z remisją patologiczną i zmianami mikroskopowymi występowały one rzadziej (odpowiednio 10%, 8,5% przypadków), natomiast w grupie zmian makroskopowych odsetek ten był znacznie wyższy i stanowił 21,4%. Nie stwierdzono jednak różnic statystycznie znamiennej pomiędzy powyższymi grupami. Wyższy odsetek powikłań w grupie ze zmianami makroskopowymi związany jest z wykonywaną wtórną cytoredukcją (88).

Najwyższy odsetek powikłań operacyjnych przedstawili w roku 1983 w swojej pracy Phibbs i wsp. – wyniósł on aż 40,4%. Powikłania śródoperacyjne pod postacią uszkodzenia ściany jelit oraz moczowodu stwierdzono w 9,7% operacji. Powikłania pooperacyjne stwierdzono u 30,7% leczonych kobiet (60).

Najniższy wskaźnik powikłań przedstawił w analizie 151 operacji sprawdzających Spirtos i wsp., jednak autorzy w analizie ujęli wyłącznie poważne powikłania – zakrzepicę żylną (3 chore), krwotoki (2 chore) oraz niedrożność jelit (3 chore). W grupie tej natomiast wystąpił jeden zgon pooperacyjny (0,66%) (65).

W przedstawionej grupie 219 chorych nie stwierdzono również zgonu związanego z wykonaną operacją sprawdzającą. Wynik ten zgodny jest z obserwacjami występującymi w danych literaturowych potwierdzających, że ryzyko zgonu okołoperacyjnego jest niskie. W zbiorczym zestawieniu przedstawionym przez Rubin i wsp. w grupie 1 292 operacji SLL wystąpił jeden zgon (0,08%) (19).

Monitorowanie stanu pacjentki w okresie pooperacyjnym oraz stosowanie odpowiedniej profilaktyki oraz pozwala na obniżenie ryzyka powikłań związanych z operacją sprawdzającą. Powoduje to, że zabieg ten jest procedurą bezpieczną i nie stanowi istotnego ryzyka dla pacjentki, jeżeli jest wykonywany w ośrodku o odpowiednim doświadczeniu.

5.11. Zastosowanie operacji sprawdzającej u chorych w stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO Ic.

Osobnej analizie poddano zastosowanie operacji sprawdzającej w przypadku stopnia zaawansowania klinicznego wg FIGO Ic. W tej grupie 39 chorych stwierdzono jedynie dwa przypadki przetrwałej choroby mikroskopowej (5,1%). Natomiast w grupie chorych w stopniu FIGO Ic z remisją patologiczną po SLL wznowę rozpoznano aż w 23,3% przypadków (7 pacjentek) – w tej grupie odnotowano wystąpienie 6 zgonów. Powyższe obserwacje pokrywają się z wynikami dotyczącymi wyników leczenia w tej grupie chorych.

W roku 1993 Rubin i wsp. opublikowali wyniki analizy grupy 54 pacjentek w stopniu zaawansowania wg FIGO I, u których wykonano operacje SLL. Najważniejszym kryterium doboru było wykonanie prawidłowej procedury *staging* podczas operacji pierwotnej, co umożliwiło prawidłowe zakwalifikowanie zaawansowania procesu nowotworowego. W trakcie operacji SLL u 3 kobiet (5,5%) rozpoznano przetrwałą chorobę nowotworową. Po okresie obserwacji wynoszącym 48 miesięcy stwierdzono 21,6% przypadków wznowy procesu nowotworowego. Autorzy podają, że jedynym czynnikiem wpływającym na wystąpienie wznowy jest stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu. W stopniu zróżnicowania histologicznego guza G3 ryzyko to wynosiło 52% - wszystkie przypadki wznowy wystąpiły właśnie w stopniu G3 (101).

Kolejną publikacją analizującą zastosowanie operacji SLL w grupie pacjentek w stopniu zaawansowania wg FIGO I przedstawili w roku 1993 Schneider i wsp. W grupie 56 pacjentek zanotowano tylko jeden przypadek przetrwałej choroby nowotworowej (1,8%). Okres obserwacji wyniósł 59 miesięcy – stwierdzono wystąpienie 4 przypadków wznowy (7,3%) (102).

W grupie chorych w stopniu FIGO Ic istnieje więc bardzo niskie prawdopodobieństwo rozpoznania w trakcie operacji SLL przetrwałej choroby nowotworowej. Natomiast pomimo niskiego stopnia zaawansowania w znaczącym odsetku (23,3%) doszło do wystąpienia wznowy procesu nowotworowego. W związku z powyższym wykonanie operacji sprawdzającej przynosi korzyść jedynie bardzo małej grupie pacjentek. Obserwacje te znajdują potwierdzenie min. w wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (ACOG) - w przypadku pacjentek z niskim zaawansowaniem klinicznym (FIGO I), ocenionej na podstawie prawidłowo wykonanej procedury „*staging*” ze względu na bardzo niską częstość rozpoznania zmian nowotworowych nie zaleca się wykonania operacji sprawdzającej (78).

Uzyskane wyniki wiążą się również z zagadnieniem adekwatności oceny stopnia zaawansowania procesu nowotworowego w trakcie operacji pierwotnej. Zgodnie z publikowanymi danymi, w przypadku rozpoznania raka jajnika odpowiadającemu zaawansowaniu stopniowi FIGO I, w 27 % (24) przypadków rozpoznawane są w nich przerzuty do miedniczych węzłów chłonnych. Co w efekcie powoduje zmianę klinicznego zaawansowania procesu do stopnia FIGO IIIc. Z tego powodu należy podkreślić, że odstępnie od operacji sprawdzającej u chorych w stopniu zaawansowania FIGO Ic możliwe jest wyłącznie w przypadkach, w których w czasie operacji pierwotnej wykonano odpowiednią ocenę zaawansowania procesu nowotworowego („*staging*”) wraz z usunięciem miedniczych węzłów chłonnych.

Podsumowując powyższe rozważania należy stwierdzić, że operacja sprawdzająca stanowi istotną metodę stosowaną w procesie leczenia raka jajnika. Procedura ta jako jedyna umożliwia dokładną weryfikację odpowiedzi na pierwszą linię leczenia. Jednocześnie rozpoznanie w trakcie operacji sprawdzającej przetrwałej choroby nowotworowej pozwala na bezzwłoczne kontynuowanie chemioterapii. Pomimo niezadowalającej skuteczności drugiej linii chemioterapii, właśnie możliwość kontynuowania leczenia stanowi potencjalną korzyść wynikającą z wykonania operacji sprawdzającej. Obecnie kwestia ta nabiera jeszcze większego znaczenia ze względu na możliwość wprowadzenia nowych, obiecujących schematów leczenia, które obecnie znajdują się na etapie badań klinicznych.

6. WNIOSKI

W oparciu o powyższą analizę grupy 219 pacjentek chorych na raka jajnika, u których wykonano operację sprawdzającą, wyciągnięto następujące wnioski:

1. U pacjentek z całkowitą remisją kliniczną w trakcie wykonywania operacji sprawdzającej całkowita remisja patologiczna została stwierdzona w 63%, natomiast w pozostałych 37% przypadków rozpoznawano przetrwałą chorobę nowotworową.
2. Stwierdzono statystycznie znamienne dłuższe przeżycie pacjentek z rozpoznaniem całkowitej remisji patologicznej w porównaniu z pacjentkami z przetrwałą chorobą nowotworową.
3. Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy w przeżyciu pomiędzy pacjentkami z całkowitą remisją patologiczną a pacjentkami z rozpoznaniem mikroskopowej choroby nowotworowej. Dodatkowo, przeżycie chorych z rozpoznaną chorobą mikroskopową jest znamienne dłuższe niż w grupie chorych, u których po rozpoznaniu całkowitej remisji patologicznej wystąpiła wznowa.
4. Niezależnymi czynnikami prognostycznymi związanymi z przeżyciem pacjentek po operacji sprawdzającej są: stopień zaawansowania klinicznego wg FIGO, wynik operacji sprawdzającej oraz stopień zróżnicowania histologicznego guza.
5. Liczba pobieranych wycinków w trakcie operacji sprawdzającej koreluje dodatnio z częstością rozpoznawania mikroskopowych zmian nowotworowych.
6. W przypadku pacjentek, u których w trakcie operacji sprawdzającej rozpoznano całkowitą remisję patologiczną wznowa procesu nowotworowego wystąpiła w 43,1%.
7. W grupie pacjentek w stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO Ic, ocenionego na podstawie prawidłowej procedury „*staging*”, wykonanie operacji sprawdzającej nie znajduje uzasadnienia ze względu na bardzo niską częstość rozpoznawania przetrwałej choroby nowotworowej (5,1%) i wysoki odsetek wznowy w tej grupie (23,3%).
8. Operacja sprawdzająca charakteryzuje się niskim odsetkiem powikłań okołoperacyjnych.

7. LITERATURA

1. Lingeman CH. Environmental factors in the etiology of carcinoma of the human ovary: a review. *Am J Ind Med.* 1983;4:365-79.
2. Parker SL, Davis KJ, Wingo PA i wsp. Cancer statistics by race and ethnicity. *CA Cancer J Clin.* 1998;48:31-48.
3. Wojciechowska U i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2002 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Warszawa 2004
4. Pecorelli S. i wsp. 25th FIGO Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2003
5. Auerspeg N, Ota T, Mitchell GW. Early events in ovarian epithelial carcinogenesis: progress and problems in experimental approaches. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:691-703.
6. Edmondson RJ, Monaghan JM. The epidemiology of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2001;11:423-9
7. Fathalla MF. Incessant ovulation - a factor in ovarian neoplasia? *Lancet.* 1971;2(7716):163.
8. Schildkraut JM, Bastos E, Berchuck A. Relationship between lifetime ovulatory cycles and overexpression of mutant p53 in epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:32-8.
9. Murdoch, W. J., Martinchick, J. F. Oxidative Damage to DNA of Ovarian Surface Epithelial Cells Affected by Ovulation: Carcinogenic Implication and Chemoprevention. *Exp Biol Med* 2004;229: 546-552.
10. Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst.* 1983;71(4):717-21.
11. Ness RB, Cottreau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(17):1459-67.
12. Nelson HD, Huffman LH, Fu R, i wsp. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2005;143(5):362-79.

13. Benedet JL, Hacker NF, Ngan HYS i wsp. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynecologic cancers by FIGO Committee on Gynecologic Oncology and IGCS Guidelines Committee. *Int J Gynecol Obstet* 2000;70:207-312
14. Schildkraut JM, Thompson WD. Familial ovarian cancer: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol.* 1988;128(3):456-66.
15. Tarassoli FA, Devilee P. WHO classification of tumors. IARC Press Lyon 2003
16. Markowska J. (red.) Onkologia ginekologiczna. Urban&Partner Wrocław 2002
17. Kline RC, Wharton JT, Atkinson EN i wsp. Endometrioid carcinoma of the ovary: retrospective review of 145 cases. *Gynecol Oncol.* 1990;39(3):337-46.
18. Aure JC, Hoeg K, Kolstad P. Clinical and histologic studies of ovarian carcinoma. Long-term follow-up of 990 cases. *Obstet Gynecol.* 1971;37(1):1-9.
19. Rubin S.C., Sutton GP. Ovarian Cancer. Second Edition. Lippincott, Williams&Wilkins 2001
20. Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J i wsp. CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15(5):679-91.
21. Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK i wsp. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1996; 7(4): 361-4.
22. NHI Consensus Conference. Ovarian cancer screening, treatment and follow-up. *JAMA* 1995;273:491-97
23. Shepherd JH. Revisited FIGO staging for gynecological cancer. *Br J Obstet Gynecol* 1989;96:889-92
24. Chen SS, Lee L. Incidence of para-aortic and pelvic lymph node metastases in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1983 Aug;16(1):95-100.
25. Griffiths CT. Surgery at the time of diagnosis in ovarian cancer. Management of ovarian cancer. Butterworth, London, 1986:60-75.
26. Tannock IF. Principles of cell proliferation: cell kinetic. Cancer: principles and practice of oncology. JB Lippincott, Philadelphia, 1989: 2-5.
27. Munnell EQ. The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary. A report of 235 patients with primary ovarian carcinoma 1952-1961. *Am J Obstet Gynecol.* 1968;100:790-805.

28. Smith JP, Day TG Jr. Review of ovarian cancer at the University of Texas Systems Cancer Center, M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute. *Am J Obstet Gynecol.* 1979;135:984-93.
29. Malkasian GD Jr, Melton LJ 3rd, O'Brien PC i wsp. Prognostic significance of histologic classification and grading of epithelial malignancies of the ovary. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;149:274-84.
30. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF 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;170:974-9;
31. Panici PB, Maggioni A, Hacker N i wsp. Systematic 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;97:560-6.
32. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M i wsp. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med.* 1995;332:629-34
33. Tobias JS, Griffiths CT. Management of ovarian carcinoma. *N Eng J Med.* 1976;294:818
34. Harries M, Gore M. Chemotherapy for ovarian cancer – treatment at first diagnosis. *Lancet Oncology* 2002;3:529-36
35. Williams CJ, Mead GM, Macbeth FR i wsp. Cisplatin combination chemotherapy versus chlorambucil in advanced ovarian carcinoma: mature results of a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1985 Nov;3(11):1455-62.
36. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF i wsp. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1996 Jan 4;334(1):1-6
37. Stuart G, Bertelsen K, Mangioni C i wsp. Updated analysis shows a highly significant improved overall survival for cisplatin-paclitaxel as first line treatment of

- advanced ovarian cancer: mature results of the EORTC-GCCG, NOCOVA, NCIC-CTG and Scottish Intergroup Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:A1394
38. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205-16
 39. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M i wsp. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981 Jan 1;47(1):207-14
 40. Makar AP, Baekelandt M, Trope CG i wsp. The prognostic significance of residual disease, FIGO substage, tumor histology, and grade in patients with FIGO stage III ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1995 Feb;56(2):175-80.
 41. Alberts DS, Jiang C, Liu PY i wsp. Long-term follow-up of a phase II trial of oral altretamine for consolidation of clinical complete remission in women with stage III epithelial ovarian cancer in the Southwest Oncology Group. *Int J Gynecol Cancer*. 2004 Mar-Apr;14(2):224-8.
 42. Demopoulos RI, Bigelow B, Blaustein A i wsp. Characterization and survival of patients with serous cystadenocarcinoma of the ovaries. *Obstet Gynecol*. 1984;64:557-63.
 43. Edmonson JH, Su J, Krook JE. Treatment of ovarian cancer in elderly women. Mayo Clinic-North Central Cancer Treatment Group studies. *Cancer*. 1993;71:615-7.
 44. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1975;42:101-4
 45. Munkarah AR, Hallum AV, Morris M i wsp. Prognostic significance of residual disease in patients with stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1997;64:13-7.
 46. Wangenstein OH, Lewis FJ, Tongen LA. The "second-look" in cancer surgery; a patient with colic cancer and involved lymph nodes negative on the "sixth-look". *J Lancet*. 1951;71(8):303-7.
 47. Rutledge F, Burns BC. Chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1966;96(6):761-72.

48. Brenner DE, Shaff MI, Jones HW i wsp. Abdominopelvic computed tomography: evaluation in patients undergoing second-look laparotomy for ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1985;65(5):715-9.
49. Silverman PM, Osborne M, Dunnick NR i wsp. CT prior to second-look operation in ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1988;150(4):829-32
50. Clarke-Pearson DL, Bandy LC, Dudzinski M i wsp. Computed tomography in evaluation of patients with ovarian carcinoma in complete clinical remission. Correlation with surgical-pathologic findings. *JAMA.* 1986;255(5):627-30.
51. Sironi S, Messa C, Mangili G, i wsp. Integrated FDG PET/CT in patients with persistent ovarian cancer correlation with histologic findings. *Radiology* 2004;233(2):433-40
52. Reuter KL, Griffin T, Hunter RE. Comparison of abdominopelvic computed tomography results and findings at second-look laparotomy in ovarian carcinoma patients. *Cancer.* 1989;63(6):1123-8
53. Rubin SC, Hoskins WJ, Hakes TB i wsp. Recurrence after negative second-look laparotomy for ovarian cancer: analysis of risk factors. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159:1094-8
54. Friedman RL, Eisenkop SM, Wang HJ. Second-look laparotomy for ovarian cancer provides reliable prognostic information and improves survival. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 88-94
55. Copeland LJ, Gershenson DM. Ovarian cancer recurrences in patients with no macroscopic tumor at second-look laparotomy. *Obstet Gynecol.* 1986;68:873-4
56. Gadducci A, Sartori E, Maggino T i wsp. Analysis of failures after negative second-look in patients with advanced ovarian cancer: an Italian multicenter study. *Gynecol Oncol.* 1998;68(2):150-5.
57. Lund B, Williamson P. Prognostic factors for outcome of and survival after second-look laparotomy in patients with advanced ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1990;76:617-22
58. Bolis G, Villa A, Guarnerio P i wsp. Survival of women with advanced ovarian cancer and complete pathologic response at second-look laparotomy. *Cancer.* 1996 ;77:128-31.

59. Ghatage P, Krepart GV, Lotocki R. Factor analysis of false-negative second-look laparotomy. *Gynecol Oncol.* 1990;36(2):172-5.
60. Phibbs GD, Smith JP, Stanhope CR. Analysis of sites of persistent cancer at "second-look" laparotomy in patients with ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;147:611-7.
61. Dowdy SC, Constantinou CL, Hartmann LC i wsp. Long-term follow-up of women with ovarian cancer after positive second-look laparotomy. *Gynecol Oncol.* 2003;91:563-8
62. Williams L, Brunetto VL, Yordan E i wsp. Secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in advanced ovarian cancer: a GOG study. *Gyn Oncol* 1997, 66: 171-78
63. 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: 365-71
64. Rubin SC, Randall TC, Armstrong KA i wsp. Ten-year follow-up of ovarian cancer patients after second-look laparotomy with negative findings. *Obstet Gynecol.* 1999;93(1):21-4.
65. Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB Second-look laparotomy after modified posterior exenteration : patterns of persistence and recurrence in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1321-27
66. Greer BE, Bundy BN, Ozols RF i wsp. Implications of second-look laparotomy in the context of optimally resected stage III ovarian cancer: non-randomized comparison using an explanatory analysis: a GOG study. *Gynecol Oncol* 2005;99:71-79.
67. Baiocchi G, Grosso G, di Re E i wsp. Systemic pelvic and paraaortic lymphadenectomy at second-look laparotomy for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 151-156
68. Chiara S, Lionetto R, Campora E i wsp. Long-term prognosis following macroscopic complete response at second-look laparotomy in advanced ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *The Gruppo Oncologico Nord Ovest. Eur J Cancer.* 1995;31A(3):296-301.

69. Copeland LJ, Gershenson DM, Wharton JT i wsp. Microscopic disease at second-look laparotomy in advanced ovarian cancer. *Cancer*. 1985 Jan 15;55(2):472-8.
70. Lippman SM, Alberts DS, Slymen DJ i wsp. Second-look laparotomy in epithelial ovarian carcinoma. Prognostic factors associated with survival duration. *Cancer*. 1988 Jun 15;61(12):2571-7.
71. Podratz KC, Schray MF, Wieand HS et al. Evaluation of treatment and survival after positive second-look laparotomy. *Gynecol Oncol*. 1988 Sep;31(1):9-24
72. Hamilton CA, Berek JS. Intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. *Curr Opin Oncol*. 2006;18:507-15.
73. Piccart MJ, Floquet A, Scarfone G. i wsp. Intraperitoneal cisplatin versus no further treatment: 8-year results of EORTC 55875, a randomized phase III study in ovarian cancer patients with a pathologically complete remission after platinum-based intravenous chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13 Suppl 2:196-203.
74. Ozols RF, i wsp. Randomized phase III study of cisplatin (CIS)/paclitaxel (PAC) versus carboplatin (CARBO)/(PAC) in optimal stage III epithelial ovarian cancer: a GOG 158 study. *Proc ASCO* 2000.
75. Luesley D, Lawton F, Blackledge G i wsp. Failure of second-look laparotomy to influence survival in epithelial ovarian cancer. *Lancet*. 1988 10;2(8611):599-603
76. Markowska J, Szwiński Z, Manyś. Rola operacji second-look u kobiet chorych na raka jajnika z całkowitą remisją. *Gin Pol* 1992;63:352-355
77. Rahaman J, Dottino P, Jennings TS, i wsp. The second-look operation improves survival in suboptimally debulked stage III ovarian cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:19-25
78. ACOG Committee opinion. Second-look laparotomy for epithelial ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 1996;53(1):81-3.
79. Ozols RF, Fisher RI, Anderson T i wsp. Peritoneoscopy in the management of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;140:611-9.
80. Childers JM, Lang J, Surwit EA i wsp. Laparoscopic surgical staging of ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1995;59:25-33.
81. Husain A, Chi DS, Prasad M i wsp. The role of laparoscopy in second-look evaluations for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2001;80:44-7.

82. Nicoletto MO, Tumolo S, Talamini R i wsp. Surgical second look in ovarian cancer: a randomized study in patients with laparoscopic complete remission- a Northeastern Oncology Cooperative Group-Ovarian Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol.* 1997;15:994-9.
83. Clough KB, Ladonne JM, Nos C i wsp. Second look for ovarian cancer: laparoscopy or Laparotomy? A prospective comparative study. *Gynecol Oncol.* 1999;72:411-7.
84. Childers JM, Aqua KA, Surwit EA i wsp. Abdominal-wall tumor implantation after laparoscopy for malignant conditions. *Obstet Gynecol.* 1994;84:765-9.
85. Ohwada M, Suzuki M, Suzuki T i wsp. Problems with peritoneal cytology in second-look laparotomy performed in patients with epithelial ovarian carcinoma. *Cancer.* 2001;93:376-80.
86. Markowska J, Siewierski Z, Rosiak A i wsp. Rola operacji second-look w leczeniu raka jajnika. *Gin Pol* 1996;67:200-204
87. Markowska J, Wilkoszarska J, Emerich J i wsp. Factors influencing period of time between negative second-look laparotomy and ovarian carcinoma recurrence. Multicenter study in Poland. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2000;21:164-7.
88. Hempling RE, Wesolowski JA, Piver MS. Second-look laparotomy in advanced ovarian cancer: a critical assessment of morbidity and impact on survival. *Ann Surg Oncol.* 1997 Jun;4(4):349-54.
89. de Gramont A, Demuyneck B, Louvet C i wsp. Survival with intraperitoneal cisplatin in advanced ovarian cancer after second-look laparotomy. *Am J Clin Oncol.* 1992; 15:7-11.
90. Miller DS, Ballon SC, Teng NN i wsp. A critical reassessment of second-look laparotomy in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer.* 1986;57:530-5.
91. Podczaski E, Manetta A, Kaminski P i wsp. Survival of patients with ovarian epithelial carcinomas after SLL. *Gynecol Oncol.* 1990;36:43-7.
92. Smirz LR, Stehman FB, Ulbright TM i wsp. Second-look laparotomy after chemotherapy in the management of ovarian malignancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;152:661-8.

93. Obermair A, Sevela P. Impact of second look laparotomy and secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in ovarian cancer patients. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001 May;80(5):432-6.
94. Tuxen MK, Strauss G, Lund B, Hansen M. The role of second-look laparotomy in the long-term survival in ovarian cancer. *Ann Oncol.* 1997;8:643-8
95. Rome RM, Fortune DW. The role of second-look laparotomy in the management of patients with ovarian carcinoma. *Aust NZJ Obstet Gynaecol.* 1988;28:318-23.
96. Hamid D, Duclos B, Barats JC i wsp. Prognostic factors in ovarian carcinoma in complete histological remission at second-look surgery. *Int J Gynecol Cancer.* 1999;9:231-237.
97. Maggino T, Tredese F, Valente S i wsp. Role of second look laparotomy in multidisciplinary treatment and in the follow up of advanced ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1983;4(1):26-9.
98. Rubin SC, Hoskins WJ, Hakes TB i wsp. Serum CA 125 levels and surgical findings in patients undergoing secondary operations for epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160(3):667-71.
99. Rose PG, Faulhaber P, Miraldi F i wsp. Positive emission tomography for evaluating a complete clinical response in patients with ovarian or peritoneal carcinoma: correlation with second-look laparotomy. *Gynecol Oncol.* 2001;82(1):17-21
100. Rubin SC, Hoskins WJ, Hakes TB i wsp. Peritoneal cytology as an indicator of disease in patients with residual ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1988;71:851-3.
101. Rubin SC, Jones WB, Curtin JP i wsp. Second-look laparotomy in stage I ovarian cancer following comprehensive surgical staging. *Obstet Gynecol.* 1993;82:139-42
102. Schneider J, Centeno MM, Montoya F i wsp. Negative second-look laparotomy does not preclude recurrence in stage I ovarian carcinoma of any histological variety. *Eur J Gynaecol Oncol* 1993;14:36-9

8. LISTA WYKORZYSTANYCH SKRÓTÓW:

- ACOG – American College of Obstetrics and Gynecology
- BRCA – ang. *Breast Cancer Susceptibility Genes*
- CR – ang. *complete remission* – całkowita remisja kliniczna
- CRP - Całkowita remisja patologiczna
- EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer
- FIGO – fr. *Federation International de Gynecologie et Obstetrique* – Światowa Organizacja Ginekologii i Położnictwa
- GOG - Gynecologic Oncology Group
- HBOC – ang. *Hereditary Breast Ovarian Cancer* - Zespół dziedzicznego raka sutka i raka jajnika
- HNPCC – ang. *Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer* - Zespół dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego bez polipowatości
- HTZ - Hormonalna terapia zastępcza
- IGCS - International Gynecologic Cancer Society
- IPC - ang. *intraoperative chemotherapy* – chemioterapia dootrzewnowa
- NMR - rezonans magnetyczny
- OR – ang. *odds ratio* - współczynnik ryzyka
- OSE - ang. *ovarian surface epithelium* - nabłonek powierzchni jajnika
- PD - ang. *progressive disease* – progresja choroby
- PET – ang. *Positron emission tomography* - pozytonowa tomografia emisyjna
- PR - ang. *partial response* – odpowiedź częściowa
- R_{makro} - Przetrwiała choroba makroskopowa
- R_{mikro} - Przetrwiała choroba mikroskopowa
- SD - ang. *stable disease* – stabilizacja choroby
- SLL - ang. *second-look laparotomy* – operacja sprawdzająca
- SLL (-) – negatywny wynik operacji sprawdzającej
- SLL (+) – dodatni wynik operacji sprawdzającej
- TK - tomografia komputerowa