

# Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego **dotyczące postępowania w guzach niezłośliwych i raku jajnika**

**Dnia 9 czerwca 2006 roku w Poznaniu odbyło się zebranie ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, dotyczące postępowania w guzach niezłośliwych i raku jajnika.**

W spotkaniu uczestniczyli:

Przewodniczący:

**prof. dr hab. Marek Spaczyński**  
**dr hab. Mariusz Bidziński**

Członkowie:

**prof. dr hab. Antoni Basta**  
**dr n. med. Anna Dańska-Bidzińska**  
**prof. dr hab. Grzegorz H. Bręborowicz**  
**prof. dr hab. Janusz Emerich**  
**dr hab. Marek Grabiec**  
**dr hab. Witold Kędzia**  
**prof. dr hab. Jan Kornafel**  
**prof. dr hab. Jan Kotarski**  
**prof. dr hab. Janina Markowska**  
**dr hab. Ewa Nowak-Markwitz**  
**dr n. med. Magdalena Michalska**  
**dr n. med. Romuald Niecewicz**  
**prof. dr hab. Aniła Olejek**  
**dr n. med. Janusz Poznański**  
**prof. dr hab. Stanisław Radowski**  
**prof. dr hab. Tomasz Rechberger**  
**dr hab. Andrzej Roszak**  
**prof. dr hab. Izabela Rzepka-Górska**  
**prof. dr hab. Andrzej Skręt**  
**prof. dr hab. Jacek Suzin**  
**prof. dr hab. Wiesław Szymański**  
**prof. dr hab. Krzysztof Urbański**

## 1. Przedmiot rekomendacji

Głównym celem spotkania jest opracowanie zasad postępowania u kobiet z guzami niezłośliwymi i rakiem jajnika.

Nowotwory jajnika są jedną z najczęściej spotykanych patologii w ginekologii. Obecnie obowiązująca klasyfikacja histopatologiczna wyróżnia ponad 70 typów guzów, które mogą występować w jajniku.

Można je podzielić na dwie duże grupy: nowotwory nabłonkowe i nienabłonkowe. Najczęściej rozpoznawane są nowotwory nabłonkowe i zaliczamy do nich guzy wywodzące się z nabłonka pokrywającego jajnik oraz z jego podścieliska.

Wyróżniamy nowotwory nabłonkowe:

- Surowicze.
- Śluzowe.
- Endometrioidalne.
- Jasnokomórkowe.
- Guzy z komórek przejściowych.
- Mieszane.
- Niezróznicowane.
- Niesklasyfikowane.

Prawie wszystkie powyższe nowotwory mogą występować jako guzy niezłośliwe, o granicznej złośliwości (*borderline*) oraz złośliwe.

Do nowotworów nienabłonkowych zaliczamy guzy wywodzące się z pierwotnej komórki rozrodczej, swoiste dla gonad, mieszane i nienabłonkowe guzy przerzutowe. Nowotwory te występują znacznie rzadziej niż nowotwory nabłonkowe.

Co roku w Polsce raka jajnika rozpoznaje się u ponad 3300 kobiet (2003 r.).

## 2. Rozpoznawanie

Guzy jajnika rozpoznaje się na podstawie badania ginekologicznego lub/i ultrasonograficznego. U każdej pacjentki zgłaszającej się do ginekologa należy wykonać badanie dwuręczne, które powinno ocenić położenie, wielkość i konsystencję przydatków oraz wykonać badanie *per rectum*. Badanie ginekologiczne należy uzupełnić oceną ultrasonograficzną (zgodnie ze standardami zawartymi w Rekomendacjach PTG dotyczącymi Diagnostyki Ultrasonograficznej w Późnym Wiekach i Ginekologii).

Należy zbierać wywiad dotyczący występowania w rodzinie raka jajnika, sutka i przewodu pokarmowego. Potwierdzenie dodatniego wywiadu rodzinnego powinno być wskazaniem do dalszej diagnostyki w kierunku zespołów nowotworów dziedzicznych (zgodnie ze standardami zawartymi w Rekomendacjach PTG dotyczącymi Ryzyka Dziedzicznie Uwarunkowanego Zachorowania na Raka Gruczołu Sutekowego i Jajnika).

Obligatoryjnie przy rozpoznaniu guza jajnika należy wykonać oznaczenie stężenia antygenu CA 125 i zdjęcie klatki piersiowej.

### 3. Postępowanie u kobiet przed menopauzą z rozpoznanym guzem jajnika

#### 3.1. Guzy mniejsze niż 6 cm

U kobiet miesiączkujących rozpoznanie guza jajnika torbielowatego mniejszego w największym wymiarze niż 6cm może być związane z czynnością hormonalną w cyklu miesięczkowym. Aby zróżnicować torbiele czynnościowe od guzów jajnika należy powtórzyć badanie ginekologiczne i ultrasonograficzne w następnym cyklu miesięczkowym. Utrzymywanie się lub jego wzrost w kolejnym badaniu jest wskazaniem do operacyjnego jego usunięcia. Torbiele tekaluteinowe współistniejące z zaśnadem groniastym powinny być obserwowane do 6 miesięcy po ewakuacji zaśnadu. Nie są wskazaniem do interwencji chirurgicznej o ile nie nastąpią objawy ostrej martwicy guza lub jego skręcenie.

Małe guzy jajnika bez ultrasonograficznych cech procesu złośliwego można operować laparoskopowo, o ile operator w czasie zabiegu potrafi zachować zasady aseptyki onkologicznej i chora podpisała zgodę na rozszerzenie zabiegu do laparotomii oraz wykonania odpowiedniego protokołu operacji w przypadku śródoperacyjnego rozpoznania nowotworu złośliwego.

#### 3.2. Guzy większe niż 6 cm

Guzy jajnika większe niż 6cm stanowią wskazanie do leczenia operacyjnego drogą laparotomii. Laparoscopia może być wykonana jedynie, gdy guz ma średnicę poniżej 10cm i nie wykazuje podejrzanych cech w badaniu ultrasonograficznym, a stężenia markerów są w granicach normy laboratoryjnej.

### 4. Postępowanie u kobiet po menopauzie z guzem jajnika

U kobiet po menopauzie rozpoznanie guza jajnika o dowolnej wielkości jest wskazaniem do leczenia operacyjnego. Laparoscopia jest dozwolona przy braku cech złośliwości guza w badaniu ultrasonograficznym, prawidłowym stężeniu CA125 i wyłącznie przy zabezpieczeniu chirurgicznym w worki *endobag*.

### 5. Rola oznaczeń antygenu CA 125 i innych markerów w wykrywaniu raka jajnika

We wczesnych postaciach raka jajnika CA 125 może nie być podwyższone. Badanie należy wykonać u wszystkich chorych z guzem jajnika. Należy pamiętać, że ujemny wynik nie świadczy o nieobecności procesu złośliwego, jak również wynik dodatni nie wskazuje na obecność nowotworu złośliwego - wzrost stężenia markera obserwuje się w wielu niezłośliwych stanach patologicznych. Podwyższone stężenie markera może być czynnikiem przyspieszającym decyzję o operacji. U chorych, u których na podstawie badań obrazowych podejrzewa się istnienie procesu złośliwego jajnika należy wykonać oznaczenie stężeń CA 125, a u kobiet do 25 r.ż. AFP, LDH i  $\beta$ hCG – w celu wykluczenia guzów germinalnych. U chorych leczonych z podwyższonym stężeniem markerów kolejne badania umożliwią ocenę postępów w terapii.

### 6. Postępowanie u kobiet ciężarnych z guzem jajnika

Guzy jajnika w ciąży występują rzadko. Po ich rozpoznaniu i podjęciu decyzji o leczeniu jest konieczne przeprowadzenie interdyscyplinarnej konsultacji z udziałem ciężarnej i jej bliskich, perinatologa, neonatologa, ginekologa-onkologa i patomorfologa. Pacjentka musi zostać poinformowana o wszystkich korzyściach i potencjalnych powikłaniach oraz konsekwencjach związanych z podjęciem lub niepodjęciem decyzji o leczeniu operacyjnym. Po podjęciu decyzji o leczeniu operacyjnym należy przedstawić i szczegółowo wyjaśnić chorej proponowany zakres zabiegu operacyjnego w zależności od rozpoznania śródoperacyjnego (zgodnie z Rekomendacjami PTG w sprawie formularzy świadomej zgody pacjentki na leczenie operacyjne). Większość guzów przydatków rozpoznawanych w ciąży stanowią nowotwory niezłośliwe. Mogą one być przyczyną powikłań, które występują u ciężarnych z większą częstością niż poza ciążą. Skręt i pęknięcie torbieli oraz krwawienie z jajnika są związane z podwyższonym ryzykiem poronienia lub porodu przedwczesnego. Postępowanie operacyjne jest wskazane u ciężarnych, u których guz osiągnął 6cm w największym wymiarze i wykazuje strukturę litą lub lito-torbielowatą. Optymalny, dla dalszych pomyślnych losów ciąży, czas wykonania laparotomii to II trymestr jej trwania. W przypadku dużych (ponad 10cm) lub szybko rosnących guzów należy wykonać operację niezwłocznie po rozpoznaniu zmiany. Zakres operacji niezłośliwego guza jajnika w ciąży powinien obejmować usunięcie zmiany lub całych przydatków. W przypadku rozpoznania złośliwego nowotworu nienabłonkowego możliwa jest operacja oszczędzająca polegająca na usunięciu guza lub jednostronnie przydatków, ale konieczne jest wykonanie wszystkich czynności mających na celu wykonanie pełnej oceny stopnia zaawansowania nowotworu (pkt. 7.3).

Przedoperacyjne podejrzenie u ciężarnej złośliwego nabłonkowego nowotworu jajnika wymaga podjęcia wielu decyzji ze strony ciężarnej oraz lekarzy w ośrodkach referencyjnych. Ze względu na niewielką częstość występowania takich sytuacji brak jest rekomendowanych sposobów postępowania. Należy jednak wziąć pod uwagę stopień zaawansowania nowotworu, dojrzałość płodu do życia pozamacicznego i rozważyć stosowanie chemioterapii w ciąży po operacyjnym usunięciu guzów z jamy brzusznej. U ciężarnych w I trymestrze ciąży nie posiadających dziecka najrozsądniejszą decyzją jest wykonanie operacji radykalnej wraz z pełnym określeniem stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu. W drugim etapie stosuje się chemioterapię. Jedynie w stopniu Ia (G1) możliwe jest leczenie oszczędzające. W II trymestrze ciąży optymalnym postępowaniem wydaje się być odroczenie operacji cytoredukcyjnej do czasu uzyskania przez płód dojrzałości do życia zewnątrzmacicznego (28-30 t.c. po stymulacji sterydami), a następnie przeprowadzenie pełnego protokołu chirurgicznego.

### 7. Leczenie operacyjne guzów jajnika

Leczenie operacyjne wszystkich guzów jajnika przeprowadzić można wyłącznie w oddziale, który posiada możliwość:

- bezpośredniej konsultacji z patomorfologiem, chirurgiem i urologiem,

- wykonania histopatologicznych badań śródoperacyjnych, czyli w czasie trwania zabiegu,
- opieki nad chorą po operacji w oddziale intensywnej terapii.

Każda chora musi wyrazić zgodę na zakres proponowanej operacji. Zawsze należy brać pod uwagę możliwość rozpoznania procesu złośliwego w jajniku. Chora powinna być poinformowana o tym fakcie i jej zgoda powinna zawierać możliwość wykonania przez lekarza pełnej operacji cytoredukcyjnej. Operację należy wykonać z cięcia prostego.

### 7.1 Postępowanie operacyjne w nowotworach niezłośliwych jajnika

Zakres operacji w przypadku śródoperacyjnego rozpoznania nowotworu niezłośliwego jajnika zależy od:

- Zgody chorej na zakres wykonywanej operacji.
- Współistnienia innych chorób narządów płciowych (np. mięśniaki macicy, endometrioza, stany zapalne, rozrost *endometrium*).
- Dalszych planów dotyczących rozrodu.
- Wiek chorej.

U kobiet młodych pragnących jeszcze posiadać potomstwo należy wykonywać operacje maksymalnie oszczędzające. U kobiet, które zakończyły już rozród zakres operacji uzależniony jest od współistnienia innych zmian patologicznych w narządach płciowych oraz od woli chorej. Decyzja powinna być podjęta wspólnie z lekarzem po przedyskutowaniu korzyści oraz możliwych dalszych następstw proponowanego zakresu operacji. U kobiet po menopauzie z niezłośliwym guzem jajnika rekomendujemy wykonywanie histerektomii z przydatkami. Należy zawsze pamiętać, że rozpoznanie śródoperacyjne guza niezłośliwego może ulec niekorzystnej zmianie w trakcie ustalania rozpoznania ostatecznego.

### 7.2. Postępowanie operacyjne w guzach granicznych (*borderline*)

Zakres operacji w przypadku rozpoznania guza granicznego powinien być taki sam jak w raku jajnika. Należy wykonać pełną operację cytoredukcyjną według protokołu FIGO. U młodych kobiet pragnących posiadać potomstwo można przeprowadzić operację oszczędzającą polegającą na usunięciu jednostronnym przydatków oraz należy wykonać wszystkie obowiązujące procedury w celu określenia stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu. Należy jednak uprzedzić chorą o wyższym odsetku nawrotów choroby po leczeniu oszczędzającym. Stosowanie chemioterapii po leczeniu operacyjnym guzów granicznych jajnika nie jest rekomendowane, za wyjątkiem guzów z wszczepami inwazyjnymi.

### 7.3. Leczenie operacyjne raka jajnika we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego (FIGO I, II)

Celem leczenia operacyjnego w tych stopniach jest ustalenie zaawansowania choroby, wycięcie ognisk nowotworu. Po uzyskaniu w badaniu doraźnym potwierdzenia raka jajnika należy wykonać operacje zgodne z rekomendacją FIGO, czyli:

1. pobranie popłuczyn z jamy otrzewnej,
2. wycięcie macicy z przydatkami,
3. wycięcie sieci,
4. wycięcie wyrostka robaczkowego,
5. pobranie minimum 5 biopsji z otrzewnej ściennej miednicy oraz pozostałej części jamy brzusznej, przepony lub zrostów,

6. biopsja węzłów chłonnych miednicy mniejszej i okołoaortalnych.

W przypadku pooperacyjnego potwierdzenia stopnia zaawansowania Ia (G1) chora nie wymaga leczenia uzupełniającego.

### 7.4. Leczenie operacyjne raka jajnika w zaawansowanych stopniach klinicznych (FIGO III, IV)

Najważniejszym czynnikiem prognostycznym w leczeniu zaawansowanego raka jajnika jest radykalność pierwszego zabiegu chirurgicznego.

Celem leczenia chirurgicznego w tych przypadkach jest usunięcie makroskopowych ognisk nowotworu. Przy braku takich możliwości pozostawienie zmian resztkowych do 1 cm jest także określone jako zabieg optymalny. Zaawansowanie nowotworu uniemożliwiające wykonanie zabiegu wg w/w kryteriów wymaga wyłącznie pobrania materiału do badania histopatologicznego i zastosowania chemioterapii indukcyjnej.

### 7.5. Operacje typu *second-look*

Operacja typu *second-look* mająca na celu sprawdzenie wyników leczenia pierwszorazowego raka jajnika nie jest obecnie rutynowo rekomendowana. Uznaje się, że normalizacja stężenia markera CA 125 oraz brak zmian mierzalnych w badaniach obrazowych, a także objawów klinicznych jest wystarczającym wskaźnikiem całkowitej remisji. Tylko u chorych, u których nie obserwowano pierwotnie podwyższonego stężenia markera (rak śluzowy) można zastosować postępowanie typu *second-look* (laparotomię lub laparoskopię).

### 7.6. Odroczone wtórna operacja cytoredukcyjna

U chorych, u których nie wykonano pierwotnie maksymalnej operacji cytoredukcyjnej zaleca się zastosowanie od trzech do sześciu kursów chemioterapii indukcyjnej (pochodne platyny + paklitaxel) i wykonanie wtórnej operacji cytoredukcyjnej. Brak jest dowodów, że takie postępowanie zwiększa odsetek pięcioletnich przeżyć kobiet, jednak wydłuża okres remisji do nawrotu choroby.

## 8. Chemioterapia I-rzutowa raka jajnika

Chemioterapia raka jajnika powinna być prowadzona w oddziałach ginekologicznych, które wykonują protokół leczenia operacyjnego raka jajnika i posiadają specjalistę z zakresu ginekologii onkologicznej. Standardem chemioterapii stosowanej w raku jajnika po wykonaniu operacji cytoredukcyjnej jest podawanie pochodnych platyny z paklitakselem. Kursy powtarza się sześć razy, co 21 dni. Postępy leczenia monitoruje się przez oznaczanie stężenia CA 125 oraz wykonywanie badania ginekologicznego i ultrasonograficznego oraz KT i MRI.

### 8.1. Chemioterapia dootrzewnowa

W randomizowanych badaniach u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika (FIGO III) z wykonaną pierwotną optymalną operacją cytoredukcyjną wykazano nieznacznie większą skuteczność chemioterapii dootrzewnowej w porównaniu do chemioterapii stosowanej dożylnie. Jednak znacznie większa była ilość powikłań związanych ze stosowaniem leków i obecnością katetera w jamie otrzewnowej. Koszt stosowania cytostatyków dootrzewnowo jest wyższy od dożylnego podania i obecnie należałoby rozważyć możliwość takiego leczenia w oparciu o ustalenia z NFZ.

## 9. Radioterapia

Możliwe jest także stosowanie radioterapii jako uzupełnienie chemioterapii u kobiet, u których po wykonaniu wtórnej cytoredukcji nie wykazano w badaniu histopatologicznym obecności komórek nowotworowych.

## 10. Postępowanie w przypadku wznów raka jajnika

Nawrotowy rak jajnika jest chorobą przewlekłą i nieuleczalną. Celem drugorzutowej i dalszych chemioterapii jest uzyskanie jak najdłuższego przeżycia chorej przy możliwie jak najmniejszej toksyczności stosowanej terapii i zapewnieniu maksymalnego komfortu życia. Prawie 70% kobiet chorych na raka jajnika nie zostaje wyleczonych po zastosowaniu powyżej podanych metod. Wznówę procesu nowotworowego obserwuje się po różnie długim czasie po zakończeniu pierwotnego leczenia. Ze względu na odmienne sposoby postępowania zależne od czasu, w którym zaobserwowano nawrót choroby pacjentki wymagające leczenia dzielimy na:

- Oporne na leczenie platyną (*platinum refractory*) – nie uzyskano remisji lub obserwowano wzrost guza w trakcie terapii platyną.
- Niewrażliwe na platynę (*platinum resistant*) – nawrót choroby wystąpił w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia platyną.
- Częściowo wrażliwe na platynę (*partial platinum sensitive*) – nawrót wystąpił w ciągu 6-12 miesięcy po zakończeniu leczenia platyną.
- Wrażliwe na platynę (*platinum sensitive*) – nawrót nastąpił po 12 miesiącach od zakończenia leczenia platyną.

Po zakończonym leczeniu pierwotnym monitoruje się chore za pomocą oznaczania antygenu CA 125, badania ginekologicznego, ultrasonografii oraz KT i MRI. Pierwszym objawem rozwijającego się nawrotu jest u większości chorych wzrost stężenia CA 125, który wyprzedza o 2-6 miesięcy pojawienie się objawów klinicznych. Brak jest dowodów, że chora odnosi korzyść z rozpoczęcia leczenia wznowy w momencie wzrostu markera. Wykazano natomiast, że dłuższe przerwy czasowe pomiędzy stosowaną chemioterapią zwiększają odsetek remisji i czas ich trwania. Rekomendujemy przedyskutowanie problemu czasu rozpoczęcia leczenia z chorą po przekazaniu jej powyższych informacji. Do czasu pojawienia się objawów klinicznych nawrotu należy rozważyć leczenie przy pomocy antyestrogenów, inhibitorów aromatazy, analogów gonadoliberyn lub włączenie chorej do programu badania klinicznego.

### 10.1. Nawrót raka jajnika oporny na platynę

Brak remisji w czasie leczenia platyną i paklitaksemem oraz wczesny nawrót choroby (do 6 miesięcy) świadczy o niewrażliwości guza na zastosowane chemioterapeutyki. W takiej sytuacji rekomenduje się stosowanie monochemioterapii przy pomocy pegylowanej liposomalnej doksorubicyny, topotekanu lub vepesidu. Stosując powyższe leki obserwuje się u chorych podobny odsetek odpowiedzi na leczenie. Najmniej toksyczna i najbardziej komfortowa w zakresie podawania jest pegylowana liposomalna doksorubicyna.

### 10.2. Nawroty raka jajnika częściowo wrażliwe na platynę

Obecnie brak jest jednoznacznych zaleceń dotyczących sposobu leczenia chorych z nawrotem raka jajnika częściowo wrażliwym na platynę. Z dotychczas opublikowanych randomizowanych badań klinicznych wynika, że wznowy raka jajnika, które obserwuje się w okresie 6-12 miesięcy po zakończeniu leczenia pierwszorazowego należy leczyć stosując terapię taką, jak w przypadku guzów wrażliwych na platynę. Należy rozważyć podawanie chorym paklitakselu, platyny, pegylowanej liposomalnej doksorubicyny, gemcytabiny albo topotekanu, w monoterapii. Im krótszy czas upłynął od zakończenia terapii platyną tym bardziej zasadne jest użycie innych niż platyna chemioterapeutyków.

### 10.3. Nawroty raka jajnika wrażliwe na platynę

W nawrotach raka jajnika wrażliwego na platynę należy dążyć do powtórnego zastosowania paklitakselu z karboplatiną. Jednak wyniki randomizowanych, wieloośrodkowych badań klinicznych jednoznacznie wskazują na największą skuteczność takiej terapii. W przypadku niewielkiej masy guza można rozważyć możliwość leczenia chirurgicznego.

### 10.4. Nawroty po terapii drugorzutowej

Po chemioterapii drugorzutowej remisję lub stabilizację choroby uzyskuje się u 20%–30% kobiet. Po różnie długim czasie obserwuje się kolejny nawrót procesu nowotworowego. Wybór leku, który może być stosowany w takiej sytuacji zależy od ogólnej kondycji chorej oraz obserwowanych objawów skumulowanej toksyczności powstałej w wyniku uprzedniego leczenia.

Rekomenduje się stosowanie chemioterapeutyków o najmniejszej toksyczności, w monoterapii z możliwością podawania doustnego (vepesid, melfalan). W czasie leczenia należy uważnie monitorować parametry homeostazy ustrojowej. W przypadku nasilenia objawów toksycznych leczenie należy przerwać i stosować terapię objawową.

## 11. Kontrola chorych po leczeniu raka jajnika

W pierwszych dwóch latach po zakończeniu leczenia kontrolę należy prowadzić co 2-4 miesiące, następnie co pół roku przez 3 lata i dalej co roku. Chora powinna mieć wykonane badanie ginekologiczne, oznaczenie stężenia markera CA125 oraz badanie ultrasonograficzne. Zdjęcie klatki piersiowej należy wykonać co roku. Inne badania zalecane są w zależności od wskazań.

Poznań, 9 czerwca 2006

Wydrukowano w:  
*Ginekol Pol.* 2006, 77, 495-501