

Janina Markowska<sup>1</sup>, Jan Kornafel<sup>2</sup>, Kazimierz Karolewski<sup>3</sup>,  
Stefan Sajdak<sup>4</sup>, Antoni Basta<sup>5</sup>, Mariusz Bidziński<sup>6</sup>,  
Janusz Emerich<sup>7</sup>, Marian Gryboś<sup>8</sup>, Bogdan Michalski<sup>9</sup>,  
Anita Olejek<sup>10</sup>, Grzegorz Panek<sup>11</sup>, Andrzej Roszak<sup>12</sup>,  
Andrzej Skręt<sup>13</sup>, Krzysztof Urbański<sup>3</sup>, Radosław Mądry<sup>1</sup>

Received: 16.05.2013  
Published: 31.05.2013

## **Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące nabłonkowych nowotworów jajnika: raka jajnika oraz guzów o granicznej złośliwości**

Recommendations of Polish Gynecological Oncology Society concerning epithelial tumors of the ovary: ovarian cancer and borderline tumors

Рекомендации Польского общества онкологической гинекологии, касающиеся эпителиальных опухолей яичника: рака яичника, а также рака яичников и опухолей граничной злокачественности

<sup>1</sup> Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Szamarzewskiego 82/84, 61-569 Poznań

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Onkologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, pl. Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław

<sup>3</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków

<sup>4</sup> Klinika Ginekologii Operacyjnej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-535 Poznań

<sup>5</sup> Klinika Ginekologii i Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, ul. Kopernika 23, 31-501 Kraków

<sup>6</sup> Dział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, ul. Artwińskiego 3, 25-734 Kielce

<sup>7</sup> Oddział Ginekologiczno-Położniczy, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Korczaka w Słupsku, ul. Mickiewicza 12, 76-270 Ustka

<sup>8</sup> I Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich, ul. T. Chałubińskiego 3, 50-368 Wrocław

<sup>9</sup> Oddział Ginekologii Onkologicznej, Ogólnej i Położnictwa, Samodzielny Publiczny ZOZ Okręgowy Szpital Kolejowy w Katowicach, ul. Panewnicka 65, 40-760 Katowice

<sup>10</sup> Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej, Szpital Specjalistyczny nr 2 w Bytomiu, ul. Stefana Batorego 15, 41-902 Bytom

<sup>11</sup> I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii WUM, ul. Starynkiewicza 1/3, 02-015 Warszawa

<sup>12</sup> Oddział Radioterapii i Onkologii Ginekologicznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań

<sup>13</sup> Oddział Kliniczny Ginekologii i Położnictwa, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie, ul. Chopina 2, 35-055 Rzeszów

Correspondence to: Sekretariat PTGO, MedicalArt Group Sp. z o.o.  
ul. Promyka 13, 01-604 Warszawa  
tel./faks: +48 22 832 37 14  
e-mail: radoslaw.madry@skpp.edu.pl, sekretariat@ptgo.pl

**W** 2009 roku nowotwory złośliwe jajnika pod względem częstości występowania w Polsce znajdowały się na 6. miejscu (3474 zachorowania) oraz stanowiły 5. pod względem częstości przyczynę zgonów (2510) wśród nowotworów złośliwych u kobiet. Od około 15 lat występuje nieznaczny spadek zachorowalności (standaryzowany współczynnik zachorowalności – około 11/100 000) i spowolnienie wzrostu umieralności (standaryzowany współczynnik umieralności – około 6,99/100 000) (Wojciechowska, 2012).

### 1. Etiologia

Ponad 95% nowotworów złośliwych jajnika ma pochodzenie nabłonkowe.

Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka jajnika należą:

- nosicielstwo mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* (dotyczy do 13% wszystkich przypadków raka jajnika);
- zespoły dziedzicznego raka piersi i jajnika;
- rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (zespół Lyncha – wczesny niepolipowaty rak jelita grubego, rak endometrium, rak górnego odcinka układu pokarmowego, rak urotelialny moczowodu);
- bezdzietność, nieskuteczne stymulacje owulacji.

Ryzyko wystąpienia raka jajnika zmniejszają: stosowanie antykoncepcji hormonalnej, okluzja jajowodów, wycięcie macicy i karmienie piersią.

### 2. Skrining

Badania przesiewowe w kierunku raka jajnika obecnie nie mają zastosowania. Dotyczy to również chorych pozostających pod kontrolą ze względu na rozpoznaną mutację w genach *BRCA*. Nadal wykrycie raka jajnika we wczesnych postaciach dotyczy niewielkiego odsetka kobiet (20–30%). W pozostałej grupie (około 70%) nowotwór rozpoznaje się w wyższych stopniach zaawansowania (III i IV).

### 3. Profilaktyka

Ze względu na znaczne ryzyko zachorowania na raka jajnika nosicielki mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* zaleca się profilaktyczne obustronne wycięcie przydatków po zakończeniu planów rozrodczych (Kauff, *NEJM*, 2002; Rebbeck, *NEJM*, 2002).

### 4. Diagnostyka

W raku jajnika nie ma objawów patognomicznych, ale u większości chorych ponad rok przed rozpoznaniem nowotworu występują niespecyficzne objawy dyspeptyczne (Goff, *Cancer*, 2011).

We wczesnych stopniach zaawansowania (25–30% przypadków) stwierdza się obecność guza w przydatkach.

U chorych z zaawansowanym nowotworem (u około 70% chorych) oprócz obecności guza w przydatku/przydatkach występuje płyn w jamie otrzewnej brzusznej

**I**n 2009, malignant tumors of the ovary were at the 6<sup>th</sup> place (3474 new cases registered) and the 5<sup>th</sup> most common cause of death (2510 cases registered) among all malignant tumors in the females. Over the past 15 years, we are witnessing a mild reduction of incidence (standardized incidence: about 11/100 000) and a deceleration of increase of mortality rate (standardized mortality rate: about 6.99/100 000) (Wojciechowska, 2012).

### 1. Etiology

Over 95% of malignant tumors of the ovary are of epithelial origin. Most important risk factors for the development of ovarian cancer include:

- mutation of *BRCA1* and *BRCA2* genes (concerns up to 13% of all ovarian cancer cases);
- syndromes of hereditary cancer of breast and ovary;
- familial occurrence of hereditary non-polypous large bowel cancer (Lynch syndrome – early non-polypous colorectal cancer, endometrial cancer, proximal digestive tract cancer, urothelial cancer of the urether);
- childlessness, ineffective stimulation of ovulation.

Risk of development of ovarian cancer is reduced by: use of hormonal contraception, oviduct occlusion, hysterectomy and breast feeding.

### 2. Screening

Screening tests detecting ovarian cancer are currently unavailable. This applies both to patients followed-up because of a known mutation of *BRCA* genes. In fact, detection of an ovarian cancer at an early stage occurs in a relatively small proportion of women (20–30%). In the remaining cases (nearly 70%), the disease is detected at higher clinical stages (III and IV).

### 3. Prevention

Due to considerable risk of development of ovarian cancer in carriers of mutation of *BRCA1* and *BRCA2* genes, current guidelines include prophylactic bilateral adnexectomy after termination of procreative activity (Kauff, *NEJM*, 2002; Rebbeck, *NEJM*, 2002).

### 4. Diagnostic studies

While there are no clinical signs typical for ovarian cancer, most patients complain of non-specific dyspeptic ailments about one year prior to diagnosis of their tumor (Goff, *Cancer*, 2011). At an early clinical stage (25–30% of the cases), there may be a palpable adnexal tumor present. Patients with late stage disease (about 70% of the cases), apart of a uni- or bilateral adnexal tumor, may present with ascites and/or hydrothorax and elevated CA-125 antigen level. Some patients may have normal or only slightly enlarged ovaries in spite of cancer spread within the abdominal cavity.

Preoperative diagnostic work-up includes:

- medical history and physical examination;
- gynecologic vaginal and rectal examination, including use of vaginal speculum;

i/lub opłucnej, a także stwierdza się podwyższone stężenie antygenu CA-125. U części chorych jajniki mogą być prawidłowej wielkości lub jedynie nieznacznie powiększone, mimo rozsiewu raka w jamie brzusznej.

Diagnostyka przedoperacyjna obejmuje następujące badania:

- podmiotowe i przedmiotowe;
- ginekologiczne *per vaginam* i *per rectum* wraz z badaniem przy użyciu wzierników pochwoowych;
- badanie ultrasonograficzne (USG): przezpochwowe i jamy brzusznej;
- podstawowe badania krwi i moczu;
- stężenia antygenów surowiczych: minimum CA-125, dodatkowo CA-15.3, CA-19.9, CEA, HE4;
- radiologiczne (RTG) lub tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej;
- TK miednicy i jamy brzusznej.

W przypadku diagnostyki różnicowej z guzami przerzutowymi mają zastosowanie gastroskopia, kolonoskopia oraz mammografia. Samodzielnie profilaktyczna mammografia powinna być wykonywana co najmniej raz w roku jako postępowanie profilaktyczne.

#### 4.1. Diagnoza

Rak jajnika rozpoznawany jest na podstawie patomorfologicznej oceny materiału uzyskanego w trakcie pierwotnego zabiegu operacyjnego. W wyjątkowych sytuacjach możliwe jest ustalenie rozpoznania na podstawie oceny materiału uzyskanego drogą biopsji guza w jamie brzusznej, płynu z jamy otrzewnej lub opłucnej, węzłów chłonnych lub przerzutu w wątrobie.

W każdym przypadku należy dążyć do określenia:

- typu histologicznego;
- zróżnicowania histologicznego (G1, G2 lub G3).

Obecnie zasadne wydaje się podzielenie typu surowiczego na typ *low grade* i *high grade*.

#### 5. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu

Zaawansowanie w nowotworach jajnika określa się w stopniach chirurgiczno-patomorfologicznych (dotyczy to nowotworów nabłonkowych i nienabłonkowych). Aktualna klasyfikacja FIGO raków jajnika została opracowana w 1988 roku (tabela 1).

#### 6. Leczenie

Podstawą leczenia pierwotnego jest postępowanie skojarzone, które obejmuje leczenie chirurgiczne oraz chemioterapię.

##### 6.1. Leczenie chirurgiczne

Celem pierwotnego leczenia chirurgicznego jest:

- uzyskanie materiału histopatologicznego, który pozwala na potwierdzenie rozpoznania raka jajnika;
- określenie stopnia zaawansowania choroby;
- całkowita/optymalna cytoredukcja nowotworu.

- abdominal and transvaginal sonography;
- basic laboratory tests of blood and urine;
- serum level of antigens – baseline: CA-125, expanded: CA-15.3, CA-19.9, CEA, HE4;
- chest X-ray or chest CT;
- pelvic and abdominal CT.

Differential diagnosis of metastatic tumors may require: gastroscopy, colonoscopy and mammography. Stand-alone prophylactic mammography should be performed at least once-a-year as preventive measure.

##### 4.1. Diagnosis

Diagnosis of ovarian cancer relies on histological examination of tissue specimens obtained during the primary surgical procedure. In exceptional cases, diagnosis is possible based on study of material obtained by biopsy of a tumor within the abdominal cavity, peritoneal or pleural fluid, lymph nodes or a metastasis to the liver. In every case, the following should be determined:

- histological type;
- histological differentiation grade (G1, G2 or G3).

At present, it appears justified to subdivide the serous type into low grade and high grade.

#### 5. Staging of the tumor

Clinical stage of tumors of the ovary is determined in surgical-pathomorphological grades (pertaining to epithelial and non-epithelial tumors). Current FIGO classification of ovarian cancer has been developed in 1988 (table 1).

#### 6. Treatment

The cornerstone of primary treatment is combined management, encompassing surgical treatment and chemotherapy.

##### 6.1. Surgical treatment

The aim of primary surgical treatment is:

- to obtain tissue specimens enabling histological confirmation of diagnosis of cancer of the ovary;
- determination of clinical stage;
- total/optimal cytoreduction of the tumor.

Scope of primary cytoreductive procedure and adjuvant therapy depend mainly on clinical stage of the tumor.

Access to the abdominal cavity is gained by a straight incision from the pubic symphysis to the xiphoid process, enabling its detailed inspection and radical tumor excision.

When planning a radical surgery, it is good practice to secure cooperation of a surgeon and a place at an ICU.

##### 6.1.1. Low clinical stages

At low clinical stages (I–IIA), after inspection of the abdominal cavity excluding gross extrapelvic lesions, surgical treatment includes:

- bilateral salpingo-oophorectomy;
- extrafascial hysterectomy;
- excision of the major omentum;

| Stopień<br><i>Stage</i> | Charakterystyka<br><i>Description</i>  |
|-------------------------|--|
| I                       | Nowotwór ograniczony do jajników<br><i>Tumor limited to the ovary</i>  |
| IA                      | Zajęcie jednego jajnika, bez zajęcia torebki i bez wysięku otrzewnowego<br><i>Invasion of a single ovary, no invasion of capsule, no peritoneal exudate</i>  |
| IB                      | Zajęcie obu jajników, bez zajęcia torebki i bez wysięku otrzewnowego<br><i>Invasion of both ovaries, no invasion of capsule, no peritoneal exudate</i>   |
| IC                      | Zajęcie torebki, pęknięcie torebki, wodobrzusze lub obecność komórek nowotworowych w popłuczynach otrzewnowych<br><i>Invasion or disruption of capsule, ascites, presence of tumor cells in peritoneal lavage</i>  |
| II                      | Nowotwór jednego lub obu jajników z zajęciem narządów miednicy<br><i>Tumor of one or both ovaries with invasion of pelvic organs</i>   |
| IIA                     | Zajęcie macicy lub jajowodów<br><i>Invasion of uterus or oviducts</i>  |
| IIB                     | Zajęcie innych narządów miednicy (pęcherz moczowy, odbytnica lub pochwa)<br><i>Invasion of other pelvic organs (bladder, rectum, vagina)</i>   |
| IIC                     | Dodatkowo obecność komórek nowotworowych w płynie lub popłuczynach otrzewnowych<br><i>As above plus presence of tumor cells in peritoneal lavage fluid</i>   |
| III                     | Obecność nowotworu w jamie brzusznej lub przerzuty do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i pachwinowych<br><i>Presence of tumor in the abdominal cavity or metastases to retroperitoneal and inguinal lymph nodes</i> |
| IIIA                    | Mikroskopowe ogniska nowotworu w jamie brzusznej poza miednicą<br><i>Extrapelvic microscopic tumor foci in the abdominal cavity</i>  |
| IIIB                    | Ogniska o średnicy 2 cm<br><i>Tumor foci of 2 cm</i>   |
| IIIC                    | Ogniska o średnicy > 2 cm lub przerzuty w węzłach chłonnych zaotrzewnowych i pachwinowych<br><i>Tumor foci of over 2 cm or metastases to retroperitoneal and inguinal lymph nodes</i>                              |
| IV                      | Przerzuty odległe<br><i>Distant metastases</i>   |
| IVA                     | Do wątroby<br><i>To the liver</i>  |
| IVB                     | Do narządów odległych<br><i>To distant organs</i>  |

Tabela 1. Stopnie zaawansowania nowotworów jajnika według FIGO (1988 r.) (Heintz, IJGO, 2006)

Table 1. Clinical stages of tumors of the ovary acc. to FIGO (1988) (Heintz, IJGO, 2006)

Zakres pierwotnego zabiegu cytoredukcyjnego oraz terapia uzupełniająca zależą głównie od stopnia zaawansowania.

Dostęp do jamy brzusznej uzyskuje się poprzez cięcie proste od spojenia łonowego do wyrostka mieczykowatego, umożliwiające dokładną jej penetrację oraz radykalne przeprowadzenie zabiegu.

W przypadku planowania radykalnego zabiegu zasadne jest zabezpieczenie współpracy chirurgicznej oraz miejsca na oddziale intensywnej opieki medycznej.

#### 6.1.1. Niskie stopnie zaawansowania

W niskich stopniach zaawansowania (I–IIA) po inspekcji jamy brzusznej wykluczającej obecność makroskopowych zmian poza miednicą leczenie chirurgiczne obejmuje:

- obustronne usunięcie przydatków;
- całkowite proste wycięcie macicy;
- wycięcie sieci większej;
- pobranie płynu i popłuczyn do badania cytologicznego;

- obtaining lavage fluid for cytological study;
- obtaining smears and random tissue samples from the peritoneum;
- pelvic and aortal lymphadenectomy\*.

*In young women at clinical stage IA, who wish to preserve fertility, an acceptable option is to spare the uterus and contralateral ovary (presence of morphological lesions in contralateral ovary requires cone biopsy).*

#### 6.1.2. High clinical stages

In the case of tumor at a higher clinical stage (IIB–IV), the aim of surgery is total cytoreduction (lack of gross residual tumor in the abdominal cavity). All visible lesions

\* Justification for systemic pelvic and periaortal lymphadenectomy of normal-appearing lymph nodes in the case of residual tumor left in the abdominal cavity is currently negated. The subject of a prospective clinical trial AGO – LION is the rationale for systemic pelvic and periaortal lymphadenectomy of normal-appearing lymph nodes in the case of lack of residual tumor in the abdominal cavity.

- pobranie rozmazów oraz losowe pobranie wycinków z otrzewnej;
- wykonanie limfadenektomii miedniczej i aortalnej\*.

*W stopniu IA u młodych kobiet, które chcą zachować płodność, można pozostawić macicę i drugi jajnik (w przypadku zmian morfologicznych w drugim jajniku wskazana jest biopsja klinowa).*

### 6.1.2. Wyższe stopnie zaawansowania

W przypadku nowotworu o wyższym stopniu zaawansowania (IIB–IV) celem zabiegu jest całkowita cytoredukcja (brak makroskopowych resztek w jamie brzusznej). Należy dążyć do usunięcia wszystkich widocznych zmian nowotworowych. Zabiegi suboptymalne w istotny sposób skracają czas do wystąpienia progresji oraz całkowity czas przeżycia (*du Bois, Cancer, 2009*).

Sukces leczenia operacyjnego zależy w dużym stopniu od doboru chorych. Ocena wykonalności zabiegu całkowitej cytoredukcji za pomocą badań obrazowych jest zazwyczaj ograniczona. Skutecznie można ją przeprowadzić za pomocą laparoskopii zwiadowczej, co pozwala uniknąć nieefektywnych prób resekcji całkowitych.

Wykonanie całkowitej cytoredukcji jest niemożliwe najczęściej z powodu zajęcia krezki jelita cienkiego oraz zmian we wnętrzu wątroby. Należy unikać przeprowadzania zabiegów okaleczających, takich jak całkowite resekcje jelita grubego, ponieważ mogą one obniżyć szanse na pełne leczenie chemiczne.

Zakres resekcji obejmuje zabiegi analogiczne do wykonywanych w niskich stopniach zaawansowania oraz resekcje narządów lub ich części zajętych naciekiem nowotworowym:

- odcinkowe jelita grubego lub cienkiego;
- otrzewnej pokrywającej przeponę;
- otrzewnej pokrywającej zatokę Douglasa;
- śledziony;
- zmian w/na wątrobie;
- limfadenektomię zmienionych węzłów chłonnych – miedniczych i okołoaortalnych\*.

### 6.1.3. Operacje odroczone (*interval debulking surgery, IDS*)

W przypadku niemożności uzyskania całkowitej cytoredukcji należy u części chorych rozważyć po trzech cyklach chemioterapii przeprowadzenie operacji odroczonej (*interval debulking surgery, IDS; interval cytoreductive surgery*), której celem jest usunięcie pozostałych zmian nowotworowych z następową kontynuacją chemioterapii (do ogólnej liczby sześciu cykli). Postępowanie takie

\* Zasadność przeprowadzania systemowej limfadenektomii miedniczej i okołoaortalnej zmienionych węzłów chłonnych w przypadku pozostawienia resztek nowotworu w jamie brzusznej jest negowana. Przedmiotem prospektywnego badania klinicznego (AGO – LION) jest obecnie celowość przeprowadzania systemowej limfadenektomii miedniczej i okołoaortalnej zmienionych węzłów chłonnych w przypadku braku resztek nowotworu w jamie brzusznej.

should be removed. Suboptimal procedures significantly shorten time to progression and overall survival time (*du Bois, Cancer, 2009*).

Success of surgical treatment depends largely on correct selection of patients. Reliability of assessment of feasibility of total cytoreduction by imaging studies is usually limited. It may be enhanced using exploratory laparoscopy, thus avoiding ineffective attempts at total resection.

Performance of total cytoreduction is impossible most often due to invasion of mesentery and hepatic hilus. Mutilating procedures, e.g. total colectomy, are unwarranted, as they may reduce the patient's chances for completing chemotherapy.

Scope of resection encompasses items listed when discussing treatment of low stage cases, supplemented by excision of organs or their parts invaded by tumor infiltrate:

- segmental resection of small or large bowel;
- peritoneum covering the diaphragm;
- peritoneum covering the Douglas cavity;
- splenectomy;
- lesions within or over the liver;
- excision of invaded pelvic and periaortal lymph nodes\*.

### 6.1.3. Interval debulking surgery (IDS)

If complete cytoreduction is impossible, some patients may benefit of a delayed repeat surgery (interval debulking surgery, IDS; interval cytoreductive surgery) after three cycles of chemotherapy, aiming at elimination of residual cancer tissue, followed by continued chemotherapy, up to a total number of 6 cycles. Such a protocol is recommended in the case of a favorable therapeutic response and when surgery will be performed by an experienced team.

Selection of patients for IDS is paramount, as data indicating effectiveness of this procedure come from a single study (*van der Burg, NEJM, 1995*) – favorable effect is obtained in about 1/3 of the patients only. Data from another study do not confirm the effectiveness of this procedure (*Rose, NEJM, 2004*).

IDS appears to provide clinical benefit in those patients, whose primary surgery has been performed by less experienced team and secondary surgery – be a team well experienced in the treatment of ovarian cancer (*Harter, JGCO, 2009*).

### 6.1.4. Secondary cytoreductive surgery

Effectiveness of secondary cytoreductive surgery performed after completion of first-line chemotherapy has not been confirmed by randomized clinical trials and available data come from isolated non-randomized studies.

\* Justification for systemic pelvic and periaortal lymphadenectomy of normal-appearing lymph nodes in the case of residual tumor left in the abdominal cavity is currently negated. The subject of a prospective clinical trial AGO – LION is the rationale for systemic pelvic and periaortal lymphadenectomy of normal-appearing lymph nodes in the case of lack of residual tumor in the abdominal cavity.

zaleca się w przypadku dobrej odpowiedzi na leczenie oraz przy możliwości przeprowadzenia zabiegu przez doświadczony zespół.

Dobór pacjentek do zabiegu IDS jest kluczowy, ponieważ dane wskazujące na skuteczność tej procedury pochodzą z jednego badania (*van der Burg, NEJM, 1995*) – przynosi ona korzyść jedynie u około 1/3 pacjentek. Równocześnie dane z innego badania nie potwierdzają skuteczności tej procedury (*Rose, NEJM, 2004*).

IDS wydaje się przynosić korzyść u części chorych operowanych pierwotnie przez zespoły o mniejszym doświadczeniu wówczas, gdy wtórny zabieg jest wykonywany przez zespoły o dużym doświadczeniu w leczeniu raka jajnika (*Harter, IJGC, 2009*).

#### 6.1.4. Wtórne operacje cytoredukcyjne

Skuteczność wtórnej operacji cytoredukcyjnej (*secondary cytoreductive surgery*), wykonywanej po zakończeniu pierwszej linii chemioterapii, nie została potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych, a dostępne dane pochodzą z pojedynczych badań nierandomizowanych.

#### 6.1.5. Second-look operation

Wykonywanie operacji weryfikujących uzyskanie odpowiedzi na leczenie (*second-look operations*) nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia i nie jest obecnie zalecane w praktyce klinicznej.

#### 6.2. Chemioterapia

Większość chorych z rakiem jajnika ma wskazania do systemowego leczenia chemicznego.

Odstąpienie od pooperacyjnej chemioterapii jest możliwe jedynie w nielicznej grupie chorych w stopniu IA lub IB G1 (grupa dobrego rokowania) po pełnej chirurgicznej ocenie stopnia zaawansowania (pełen zakres zabiegu wraz z wykonaną limfadenektomią miedniczą i okołoaortalną).

U pozostałych chorych podstawą leczenia I rzutu jest kombinacja platyny (karboplatyna lub cisplatyna) i taksoidu (paklitaksel) podawana w schemacie co 21 dni. Obie pochodne platyny w skojarzeniu z paklitaksem mają identyczną skuteczność. Za stosowaniem karboplatyny przemawia lepsza tolerancja oraz wygoda podawania. Stosowanie paklitakselu wymaga premedykacji za pomocą sterydów, blokerów receptora H2 oraz leków antyhistaminowych.

W stopniu I należy zastosować od trzech do sześciu podań *i.v.* U chorych na zaawansowanego raka jajnika (IIB–IV) chemioterapia pooperacyjna składa się rutynowo z sześciu cykli, które mogą różnić się drogą oraz schematem podawania.

Standardowym schematem jest paklitaksel w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> w 3-godzinny wlewie oraz karboplatyna w dawce obliczanej wg wzoru Calverta (AUC 6; zakres 5–7) (*Calvert, JCO, 1989*) w 30-minutowym wlewie (*Ozols, JCO, 2003*). W przypadku zastosowania schematu z cisplatyną cykl leczenia jest dłuższy z uwagi na 24-godzinne podawanie paklitakselu oraz konieczność

| Zabieg pierwotny<br><i>Primary surgery</i>         | Operacja odroczonej<br><i>Secondary surgery</i>    | Korzyść<br><i>Benefit</i> |
|--|--|---------------------------|
| Ginekolog, chirurg<br><i>Gynecologist, surgeon</i> | Ginekolog, chirurg<br><i>Gynecologist, surgeon</i> | Nie<br><i>No</i>          |
| Ginekolog, chirurg<br><i>Gynecologist, surgeon</i> | Ginekolog onkolog<br><i>Gynecologic oncologist</i> | Tak<br><i>Yes</i>         |
| Ginekolog onkolog<br><i>Gynecologic oncologist</i> | Ginekolog onkolog<br><i>Gynecologic oncologist</i> | Nie<br><i>No</i>          |

Tabela 2. Korzyści z IDS w zależności od wyszkolenia operatora (Harter, IJGC, 2009)

Table 2. Clinical benefit of IDS depending on surgeon's training level (Harter, IJGC, 2009)

#### 6.1.5. Second-look operation

Operation performed to verify therapeutic response (the so-called second-look operation) does not affect prolongation of survival time and is currently not recommended in the clinical practice.

#### 6.2. Chemotherapy

Most patients with cancer of the ovary are candidates for systemic chemotherapy.

Desisting from postoperative chemotherapy is acceptable in the rare cases of stage IA or IB G1 (standard risk group) after a reliable surgical determination of clinical stage (full scope of surgery with pelvic and periaortal lymphadenectomy).

In the other patients, the cornerstone of first-line treatment is a combination of platinum (carboplatin or cisplatin) and taxoid (paclitaxel) administered in a protocol 21 days apart. Both platinum derivatives combined with paclitaxel offer an identical efficacy. However, carboplatin is better tolerated and more convenient to use. Use of paclitaxel requires premedication with steroids, H2-receptor blockers and antihistaminics.

Patients at clinical stage I require 3 to 6 intravenous applications. In patients with late stage ovarian cancer (IIB–IV), standard postoperative chemotherapy usually consists of 6 cycles, which may differ by administration route and application schedule.

Standard protocol includes paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> in a 3-hours' infusion) and carboplatin at a dose calculated acc. to the Calvert formula (AUC 6; range 5–7) (*Calvert, JCO, 1989*) in a 30-minutes' infusion (*Ozols, JCO, 2003*). When using a cisplatin-based protocol, treatment cycle is longer due to a 24-hours' long administration of paclitaxel and necessary hydration before and after administration of cisplatin on the next day (*McGuire, NEJM, 1996*).

In the group of patients at stage II–IV with residual tumor of less than 1 cm after cytoreduction, the treatment of choice is intraperitoneal treatment combined with systemic treatment (*Armstrong, NEJM, 2006*).

nawadniania przed podaniem i po podaniu cisplatyny w drugiej dobie (McGuire, *NEJM*, 1996).

W grupie pacjentek w stopniu II–IV z pozostawionymi po cytoredukcji zmianami < 1 cm leczeniem z wyboru jest leczenie dootrzewnowe w skojarzeniu z systemowym (Armstrong, *NEJM*, 2006).

Chemioterapia z paklitaksellem podawanym co 7 dni w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> jest alternatywą dla terapii co 21 dni. Objawy toksyczne występują przy tym schemacie leczenia rzadziej (Katsumata, *Lancet*, 2009; Pignata, *JCO*, 2013). Stosowanie bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg mc. w skojarzeniu ze standardową chemioterapią (paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> i karboplatyna AUC 5–7,5) z następnym leczeniem podtrzymującym (bewacyzumab w monoterapii) w sumie do 18 podań wydłuża czas przeżycia

Paclitaxel-based chemotherapy administered every 7 days at a dose of 80 mg/m<sup>2</sup> is an alternative application of drugs 21 days apart. Toxic effects are less frequent with the latter (Katsumata, *Lancet*, 2009; Pignata, *JCO*, 2013). Use of bewacizumab at a dose of 7.5 mg/kg combined with standard chemotherapy (paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> and carboplatin AUC 5–7.5) with subsequent maintenance treatment (bevacizumab alone) up to a total of 18 applications prolongs progression-free survival (PFS) (Perren, *NEJM*, 2011). In the group of patients at stage III and IV with residual tumor of over 1 cm, application of bevacizumab significantly prolongs survival.

Development of hypersensitivity reactions to paclitaxel when we want to continue combined treatment with taxoid, is an indication for implementation of

| FIGO<br>FIGO stage   |  | Schemat chemioterapii<br>Chemotherapy protocol  |
|--|--|---|
| I  | A/B G1                                 | Obserwacja*<br>Follow-up*   |
| I  | A/B G2<br>i G3/C<br>A/B G2<br>and G3/C | Paklitaksel w dawce 175 mg/m <sup>2</sup> i.v. (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni, 3–6 podań (Ozols, <i>JCO</i> , 2003)<br>Paclitaxel at a dose of 175 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3-hours' infusion) on day 1 + carboplatin AUC 5–7 i.v. (1-hour' infusion) on day 1, every 21 days, 3–6 cycles (Ozols, <i>JCO</i> , 2003)   |
| II–IV standard<br>II–IV standard   |  | Paklitaksel w dawce 175 mg/m <sup>2</sup> i.v. (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni, 6 podań (Ozols, <i>JCO</i> , 2003)<br>Paclitaxel at a dose of 175 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3-hours' infusion) on day 1 + carboplatin AUC 5–7.5 i.v. (1-hour' infusion) on day 1, every 21 days, 6 cycles (Ozols, <i>JCO</i> , 2003)   |
| II–IV alternatywy<br>II–IV alternatives  |  | Paklitaksel w dawce 135 mg/m <sup>2</sup> i.v. (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatyna w dawce 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. w dniu 2. (McGuire, <i>NEJM</i> , 1996) lub<br>Paklitaksel w dawce 80 mg/m <sup>2</sup> i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., 8. i 15. + karboplatyna AUC 6 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni, 6 podań (Katsumata, <i>Lancet</i> , 2009; Pignata, <i>JCO</i> , 2013) lub<br>Docetaksel w dawce 60–75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna i.v. AUC 5–6 (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni, 6 podań (Vasey, <i>J. Natl Cancer Inst.</i> , 2004)<br>Paclitaxel at a dose of 135 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24-hours' infusion) on day 1 + cisplatin at a dose of 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. on day 2 (McGuire, <i>NEJM</i> , 1996) or<br>Paclitaxel at a dose of 80 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1-hour' infusion) on days 1, 8 and 15 + carboplatin AUC 6 i.v. (1-hour' infusion) on day 1, every 21 days, 6 cycles (Katsumata, <i>Lancet</i> , 2009; Pignata, <i>JCO</i> , 2013) or<br>Docetaxel at a dose of 60–75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1-hour' infusion) on day 1 + carboplatin i.v. AUC 5–6 (1-hour' infusion) on day 1, every 21 days, 6 cycles (Vasey, <i>J. Natl Cancer Inst.</i> , 2004) |
| II–IV z wielkością resztek < 1 cm<br>II–IV with residual tumor < 1 cm  |  | Paklitaksel w dawce 135 mg/m <sup>2</sup> i.v. (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatyna w dawce 75–100 mg/m <sup>2</sup> i.p. w dniu 2. + paklitaksel w dawce 60 mg/m <sup>2</sup> i.p. w dniu 8. co 21 dni, 6 podań (Armstrong, <i>NEJM</i> , 2006)<br>Paclitaxel at a dose of 135 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24-hours' infusion) on day 1 + cisplatin at a dose of 75–100 mg/m <sup>2</sup> i.p. on day 2 + paclitaxel at a dose of 60 mg/m <sup>2</sup> i.p. on day 8, every 21 days, 6 cycles (Armstrong, <i>NEJM</i> , 2006)   |
| III–IV z wielkością resztek > 1 cm<br>III–IV with residual tumor > 1 cm  |  | Paklitaksel w dawce 175 mg/m <sup>2</sup> i.v. (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni + bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg mc. co 21 dni od 1. lub 2. chemioterapii (w sumie 18 podań) (Perren, <i>NEJM</i> , 2011)<br>Paclitaxel at a dose of 175 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3-hours' infusion) on day 1 + carboplatin AUC 5–7.5 i.v. (1-hour' infusion) on day 1, every 21 days + bevacizumab at a dose of 7.5 mg/kg body weight every 21 days starting on days 1 or 2 of chemotherapy (up to 18 applications) (Perren, <i>NEJM</i> , 2011)   |
| * Możliwa jedynie w przypadku prawidłowo przeprowadzonej chirurgicznej oceny stopnia zaawansowania; typ jasnokomórkowy jest uznawany za G3.<br>* Possible only in cases of correctly performed surgical staging; clear-cell type is considered G3. |  |   |

Tabela 3. Opcje chemioterapii pierwszej linii raka jajnika w zależności od stopnia zaawansowania

Table 3. Options of first-line chemotherapy in cancer of the ovary, depending on clinical stage of the disease

do nawrotu (PFS) (Perren, *NEJM*, 2011). W grupie chorych w III i IV stopniu zaawansowania z pozostawionymi resztkami > 1 cm leczenie bewacyzumabem istotnie wydłuża czas przeżycia.

Wystąpienie reakcji nadwrażliwości na paklitaksel w przypadku, gdy chcemy utrzymać leczenie za pomocą kombinacji z taksoidem, jest wskazaniem do stosowania schematów dwulekowych z docetakselem (Vasey, *J. Natl Cancer Inst.*, 2004).

### 6.2.1. Chemioterapia neoadiuwantowa

W przypadku gdy przeprowadzenie pierwotnej cytoredukcji u pacjentek w III i IV stopniu FIGO jest niemożliwe, zasadne jest stosowanie wstępnej – neoadiuwantowej chemioterapii wg typowego schematu z paklitakselm i karboplatyną.

Do leczenia można kwalifikować chore z histologicznym lub cytologicznym potwierdzeniem raka jajnika, obecnością guza w przydatkach oraz stosunkiem CA-125 do CEA 25:1 (w 20% u chorych z klinicznymi objawami raka jajnika występuje inny nowotwór – układu pokarmowego lub piersi). Uzyskiwane wyniki są podobne jak w grupie poddanej pierwotnej nieoptymalnej resekcji, natomiast umieralność okołoperacyjna jest mniejsza od 1% (0,5% vs 3,8–5,6%). Po 3 kursach należy rozważyć w tej grupie pacjentek przeprowadzenie IDS. Nie ma podstaw, aby stosować chemioterapię neoadiuwantową w innych sytuacjach klinicznych (Vergote, *NEJM*, 2010; Kehoe, *JCO*, 2013).

### 6.3. Leczenie konsolidujące

Systemowe leczenie konsolidujące u chorych z całkowitą remisją po pierwszej linii chemioterapii, mimo że wykazano skuteczność (Markman, *JCO*, 2003), nie stało się codzienną praktyką kliniczną.

## 7. Ocena wyników leczenia

Po zakończeniu chemioterapii pierwszej linii w 28 dni od zakończenia leczenia należy przeprowadzić ocenę wyników leczenia. W tym celu należy wykonać:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe;
- badanie ginekologiczne *per vaginam* i *per rectum* wraz z badaniem przy użyciu wzierników pochwowych;
- USG przezpochwowe i jamy brzusznej;
- podstawowe badania krwi i moczu;
- badanie stężenia antygenów surowiczych oznaczanych w trakcie leczenia;
- RTG lub TK klatki piersiowej;
- TK miednicy mniejszej i jamy brzusznej.

Obrazową ocenę wyniku leczenia należy oprzeć na kryteriach RECIST 1.0 (Therasse, *J. Natl Cancer Inst.*, 2000) lub 1.1 (Eisenhauer, *Eur. J. Cancer*, 2009).

Stan chorych kwalifikujemy jako:

- odpowiedź całkowitą – *complete response* (CR) – całkowite zniknięcie zmian, zmniejszenie wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10 mm w osi krótkiej (Recist 1.1) z równoczesną normalizacją biochemiczną;

docetaksel-based two-drug regimens (Vasey, *J. Natl Cancer Inst.*, 2004).

### 6.2.1. Neoadjuvant chemotherapy

When primary cytoreduction in patients at FIGO stages III and IV proves impossible, a reasonable option is to use an initial (neoadjuvant) chemotherapy according to standard paclitaxel- and carboplatin-based protocol.

This treatment is indicated in patients with histologically or cytologically confirmed cancer of the ovary, presence of an adnexal tumor and CA-125/CEA ratios as 25:1 (20% of patients with clinical signs of ovarian cancer may harbor another tumor, e.g. gastrointestinal or breast cancer).

Results obtained are similar to those seen in the group undergoing primary non-optimal cytoreduction, while perioperative mortality is inferior to 1% (0.5% vs. 3.8–5.6%). After 3 courses, performance of an IDC should be considered. Use of neoadjuvant chemotherapy in other clinical settings is hardly justified (Vergote, *NEJM*, 2010; Kehoe, *JCO*, 2013).

### 6.3. Consolidation treatment

Systemic consolidation treatment in patients with complete remission after first-line chemotherapy, despite its proven efficacy, has not become everyday clinical practice (Markman, *JCO*, 2003).

## 7. Assessment of treatment outcome

Twenty-eight days after completion of first-line chemotherapy, treatment outcome should be evaluated. To this purpose, the following studies should be done:

- medical history and physical examination;
- gynecologic vaginal and rectal examination, including vaginal specula;
- transvaginal and abdominal sonography;
- basic laboratory tests of blood and urine;
- assessment of serum level of antigens monitored during treatment;
- chest X-ray or CT-scan;
- pelvic and abdominal CT-scan.

Outcome assessment by imaging studies should be based on RECIST 1.0 or 1.1 criteria (Therasse, *J. Natl Cancer Inst.*, 2000, Eisenhauer, *Eur. J. Cancer*, 2009, respectively).

Patients' state may be qualified as one of the following:

- complete response (CR) – completed elimination of lesions, reduction of II lymph nodes to less than 10 mm in their short axis (Recist 1.1) with concomitant normalization of biochemical markers;
- partial response (PR) – reduction of tumor mass by more than 30% (tumor size or sum of longest tumor sizes);
- stable disease (SD) – reduction of tumor size or sum of tumor sizes by less than 30% or increase of tumor size of sum of tumor sizes by less than 20%;



- odpowiedź częściową – *partial response* (PR) – zmniejszenie o minimum 30% wymiaru guza lub sumy największych wymiarów guzów;
- stabilizację choroby – *stable disease* (SD) – zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%;
- progresję choroby – *progressive disease* (PD) – zwiększenie przynajmniej o 20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o min. 5 mm) i/lub pojawienie się nowych zmian.

## 8. Obserwacja po leczeniu

Chore, które uzyskały całkowitą remisję kliniczną, powinny podlegać systematycznej kontroli. Badania kontrolne należy wykonywać co 3 miesiące do 3 lat od zakończenia leczenia, później co 6 miesięcy do 5 lat od zakończenia leczenia, a następnie co 12 miesięcy. Badanie kontrolne powinno obejmować wywiad oraz badanie kliniczne.

Rutynowe oznaczanie CA-125 w trakcie obserwacji należy przedyskutować z pacjentką. Podjęcie leczenia wznowy jedynie na podstawie objawów klinicznych nie pogarsza wyników leczenia ocenianych jako całkowity czas przeżycia (*Rustin, Lancet, 2011*). Nieuzasadnione jest rozpoczęcie chemioterapii drugiej linii jedynie w sytuacji wzrostu CA-125 – nie wydłuża to czasu przeżycia, natomiast pogarsza jego jakość.

Badania obrazowe wykonuje się jedynie w przypadku podejrzenia wznowy.

## 9. Leczenie nawrotów

W dobie obecnej chirurgii i chemioterapii rak jajnika stał się dla większości pacjentek chorobą przewlekłą. Czas od rozpoznania choroby do wznowy jest teraz krótszy niż czas od wznowy do zgonu. Dla większości pacjentek z rakiem jajnika choroba stanowi cykl następujących po sobie okresów nawrotów i coraz krótszych okresów wolnych od objawów choroby, aż do etapu braku odpowiedzi na leczenie cytostatykami.

Nieuleczalność wznowy powoduje zmianę celów leczenia. Celami leczenia stają się wówczas:

- zwalczanie objawów;
- poprawa jakości życia;
- opóźnienie wystąpienia objawowej progresji nowotworu;
- wydłużenie czasu przeżycia.

Uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie nie jest celem priorytetowym.

Zasadniczą metodą leczenia nawrotów jest paliatywna chemioterapia, ale w określonych przypadkach należy rozważyć zabieg resekcji, który w istotnym zakresie wpływa na czas przeżycia u około 10% pacjentek ze wznową (*Oksefjell, Ann. Oncol., 2009*).

### 9.1. Leczenie operacyjne

W istotny sposób na wydłużenie przeżycia mają wpływ jedynie zabiegi, w których uzyskano całkowitą

- *progressive disease* (PD) – increase of tumor size or sum of largest tumor sizes by at least 20% (absolute increase of sum of tumor sizes by at least 5 mm) and or development of new lesions.

## 8. Follow-up

Patients obtaining complete clinical remission should undergo systematic control. Follow-up exams should be performed every 3 months for 3 years after completion of treatment, then every 6 months for 5 years after completion of treatment and then every 12 months. Follow-up examination should include medical history and clinical examination.

Routine assessment of CA-125 during follow-up should be discussed with the patient. Resumption of treatment solely based on clinical symptoms does not worsen final outcome in terms of overall survival (*Rustin, Lancet, 2011*). Implementation of second-line chemotherapy based solely on elevated CA-125 is not justified – it does not improve survival while considerably compromises its quality.

Imaging studies are obtained only in the case of suspected recurrence.

## 9. Treatment of recurrence

Considering current state-of-the-art of surgery and chemotherapy, cancer of the ovary became a chronic disease for most patients. Time from diagnosis to recurrence is now shorter than time from recurrence to death. For most ovarian cancer patients, the disease constitutes a continuum of alternating episodes of recurrence interspaced by increasingly short symptom-free periods, ending by the phase of lack of response to cytostatics.

Incurability of tumor recurrence results in a modification of treatment goals. By then, treatment goals are:

- alleviation of symptoms;
- improvement of quality of life;
- delay of symptomatic tumor progression;
- prolongation of survival.

Objective therapeutic response is not the primary goal.

The main modality in the treatment of recurrence is palliative chemotherapy, but in selected cases a resective surgery should be considered, which may affect significantly survival time in about 10% of patients (*Oksefjell, Ann. Oncol., 2009*).

### 9.1. Surgical treatment

Significant impact on prolongation of survival have only procedures resulting in total gross cytoreduction. Proper selection of patients is paramount. Results of many studies indicate that such an outcome of secondary surgery is possible only after total resection at primary surgery, recurrence occurring after over 12 months since completion of first-line chemotherapy, there is no ascites and the lesion is potentially resectable – most often defined as isolated. Three available recommendations for selection of patients are presented in table 4 A–C.

makroskopową cytoredukcję. Ważna jest selekcja chorych. Wyniki wielu badań wskazywały, że jej uzyskanie w trakcie wtórnego zabiegu jest możliwe w sytuacji, gdy podczas zabiegu pierwotnego uzyskano całkowitą resekcję, wznowa wystąpiła po 12 miesiącach od zakończenia leczenia I rzutu, nie ma płynu w jamie brzusznej oraz istnieje potencjalna całkowita resekcyjność zmiany – oceniana najczęściej jako zmiana izolowana. Dostępne są trzy rekomendacje selekcji chorych przedstawione w tabeli 4 A–C.

Zastosowanie AGO score (Harter, *IJGC*, 2011) umożliwia wytypowanie do zabiegu pacjentek, wśród których u 2 z 3 udaje się uzyskać całkowitą cytoredukcję. Na połączenie AGO score składają się:

Use of AGO score (Harter, *IJGC*, 2011) enables selection of patients where total cytoreduction will be obtained in 2 out of 3 cases. AGO score includes:

- good general condition (grade 0 acc. to Eastern Cooperative Oncology Group);
- total resection during primary surgery;
- no fluid in abdominal cavity.

## 9.2. Chemotherapy

Selection of second-line chemotherapy protocol is based on sensitivity to platinum derivatives, which defines prognosis. Effect of first-line treatment and time elapsing since completion of first-line treatment, define categories of patients (du Bois, *Cancer*, 2009):

### A. Zalecenia Norwegian Radium Hospital (Oksefjell, *Ann. Oncol.*, 2009)

A. Recommendations of Norwegian Radium Hospital (Oksefjell, *Ann. Oncol.*, 2009)

| <b>Czas wolny od choroby (miesiące)</b><br><i>Disease-free survival (months)</i> | <b>Choroba zlokalizowana</b><br><i>Localized disease</i> | <b>Choroba rozsiana</b><br><i>Disseminated disease</i> |
|--|--|--|
| 0–5  | Rozważyć<br><i>Consider</i>                              | Nie wykonywać<br><i>Do not perform</i>                 |
| 6–11   | Zaproponować<br><i>Suggest</i>                           | Nie wykonywać<br><i>Do not perform</i>                 |
| 12–23  | Zaproponować<br><i>Suggest</i>                           | Nie wykonywać<br><i>Do not perform</i>                 |
| > 24   | Zaproponować<br><i>Suggest</i>                           | Rozważyć<br><i>Consider</i>                            |

### B. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Chi, *Cancer*, 2006)

B. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Chi, *Cancer*, 2006)

| <b>Czas wolny od choroby (miesiące)</b><br><i>Disease-free survival (months)</i> | <b>Choroba zlokalizowana</b><br><i>Localized disease</i> | <b>Choroba rozsiana</b><br><i>Disseminated disease</i> | <b>Zrakowacenie otrzewnej</b><br><i>Peritoneal cancer spread</i> |
|--|--|--|--|
| 6–12   | Zaproponować<br><i>Suggest</i>                           | Rozważyć<br><i>Consider</i>                            | Nie wykonywać<br><i>Do not perform</i>                           |
| 12–30  | Zaproponować<br><i>Suggest</i>                           | Zaproponować<br><i>Consider</i>                        | Rozważyć<br><i>Consider</i>                                      |
| > 30   | Zaproponować<br><i>Suggest</i>                           | Zaproponować<br><i>Consider</i>                        | Zaproponować<br><i>Suggest</i>                                   |

### C. Onda (Onda, *Br. J. Cancer*, 2005)

C. Onda (Onda, *Br. J. Cancer*, 2005)

|  |
|--|
| <b>Pacjent powinien spełniać co najmniej 3 z 4 kryteriów</b><br><i>Patient should fulfill at least 3 out of 4 criteria</i> |
| Czas wolny od choroby > 12 miesięcy<br><i>Disease-free survival &gt; 12 months</i>   |
| Brak przerzutów do wątroby<br><i>No metastases to the liver</i>  |
| Zmiana izolowana<br><i>Isolated lesion</i>   |
| Wielkość guza < 6 cm<br><i>Tumor size &lt; 6 cm</i>  |

Tabela 4. Zalecenia dotyczące wykonywania zabiegów cytoredukcyjnych II rzutu  
Table 4. Recommendations concerning second-line cytoreduction surgery

- dobry stan ogólny (stopień 0. wg Eastern Cooperative Oncology Group);
- całkowita resekcja w trakcie pierwotnego zabiegu;
- brak płynu w jamie brzusznej.

## 9.2. Chemioterapia

Podstawą wyboru schematu chemioterapii drugiej linii jest wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny, co determinuje rokowanie. Efekt leczenia I rzutu i czas, jaki upłynął od zakończenia pierwszej linii leczenia, wyznaczają kategorie chorych (*du Bois, Cancer, 2009*):

- platynoniewrażliwość – progresja nowotworu podczas pierwszej linii leczenia (5,3% pacjentek);
- platynooporność – nawrót do 6 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia (17,2% pacjentek);
- częściowa platynowrażliwość – nawrót w okresie 6–12 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia (22,7% pacjentek);
- platynowrażliwość – nawrót po 12 miesiącach od zakończenia pierwszej linii leczenia (33,5% pacjentek).

U 3,7% wznowa występuje pomiędzy 60. a 120. miesiącem od zakończenia leczenia I rzutu.

Rokowanie u chorych opornych na leczenie pochodnymi platyny jest złe. Częstość odpowiedzi na chemioterapię drugiej linii zwykle nie przekracza 10–15%, a średni czas do progresji wynosi około 3 miesięcy. W tej grupie nie wykazano większej skuteczności chemioterapii wielolekowej wobec monoterapii (tabela 5). Kojarzenie leczenia cytostatycznego z podawaniem bevacyzumabu w tej grupie w istotny sposób wydłuża czas do progresji (PFS jest 2 razy większy niż w grupie nieleczonej bevacyzumabem).

- platinum non-sensitive – tumor progression during first-line treatment (5.3% patients);
- platinum resistant – recurrence within 6 months after completion of first-line treatment (17.2% patients);
- partly platinum sensitive – recurrence within 6–12 months after completion of first-line treatment (22.7% patients);
- platinum sensitive – recurrence after over 12 months since completion of first-line treatment (33.5% patients).

In 3.7% of patients, recurrence develops between 60<sup>th</sup> and 120<sup>th</sup> month after completion of first-line treatment.

Prognosis in patients resistant to platinum derivatives is poor. Rate of response to second-line chemotherapy usually does not exceed 10–15%, and mean time to progression is about 3 months. In this group, no clinical benefit of multi-agent chemotherapy vs. single-agent regimens could be demonstrated (table 5). Combination of cytostatics with bevacizumab significantly improved progression-free survival (PFS was twice as long compared to the group not receiving bevacizumab). Treatment should be offered to selected patients only – those in good general condition, without significant persistent complications and motivated for treatment.

Treatment of platinum-sensitive recurrence, re-induction using platinum-based multi-agent protocols (selection of protocol should take into account expected toxicity of treatment) is more effective than platinum in monotherapy. Therapeutic response rate increases proportional to disease-free survival and ranges from 29 to 70%.

| Rodzaj odpowiedzi na pochodne platyny<br><i>Response to platinum derivatives</i>  | Chemioterapia<br><i>Chemotherapy</i>  |
|---|---|
| Pierwotna niewrażliwość (refractory)<br>Platynooporne (resistance)<br><i>Primary non-sensitive (refractory)</i><br><i>Platinum-resistant (resistance)</i> | <p>Udział w badaniach klinicznych lub monoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liposomalna doksorubicyna (<i>Gordon, JCO, 2001</i>)</li> <li>• topotekan (<i>ten Bokkel Huinink, JCO, 1997</i>)</li> <li>• gemcytabina (<i>Ferrandina, JCO, 2008</i>)</li> <li>• paklitaksel w rytmie co 7 dni (<i>Markman, Gynecol. Oncol., 2006</i>)</li> <li>• liposomalna doksorubicyna lub topotekan, lub paklitaksel w rytmie co 7 dni + bevacizumab (<i>Pujade-Lauraine, JCO, 2012</i>)</li> </ul> <p><i>Inclusion in clinical trials or monotherapy:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liposomal doxorubicin (<i>Gordon, JCO, 2001</i>)</li> <li>• topotecan (<i>ten Bokkel Huinink, JCO, 1997</i>)</li> <li>• gemcitabine (<i>Ferrandina, JCO, 2008</i>)</li> <li>• paclitaxel every 7 days (<i>Markman, Gynecol. Oncol., 2006</i>)</li> <li>• liposomal doxorubicin or topotecan, or paclitaxel every 7 days + bevacizumab (<i>Pujade-Lauraine, JCO, 2012</i>)</li> </ul> |
| Częściowo wrażliwe na platynę<br>Wrażliwe na platynę<br><i>Partly platinum-sensitive</i><br><i>Platinum-sensitive</i>                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• paklitaksel + karboplatyna/cisplatyna (<i>Parmar, Lancet, 2003</i>)</li> <li>• gemcytabina + karboplatyna/cisplatyna (<i>Pfisterer, JCO, 2006</i>)</li> <li>• karboplatyna + liposomalna doksorubicyna (<i>Pujade-Lauraine, JCO, 2010</i>)</li> <li>• gemcytabina + karboplatyna + bevacizumab (<i>Aghajanian, JCO, 2012</i>)</li> <li>• karboplatyna w monoterapii</li> <li>• paclitaxel + carboplatin/cisplatin (<i>Parmar, Lancet, 2003</i>)</li> <li>• gemcitabine + carboplatin/cisplatin (<i>Pfisterer, JCO, 2006</i>)</li> <li>• carboplatin + liposomal doxorubicin (<i>Pujade-Lauraine, JCO, 2010</i>)</li> <li>• gemcitabine + carboplatin + bevacizumab (<i>Aghajanian, JCO, 2012</i>)</li> <li>• carboplatin in monotherapy</li> </ul>   |

Tabela 5. Rodzaj odpowiedzi na platynę a chemioterapia drugiej linii

Table 5. Second-line chemotherapy depending on type of response to platinum

Leczenie należy prowadzić u wybranych chorych – w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych przetrwałych powikłań, z motywacją do leczenia.

W leczeniu nawrotów platynowrażliwych reindukcja z wykorzystaniem wielolekowych schematów zawierających pochodną platyny (wybór schematu powinien odnosić się do spodziewanej toksyczności leczenia) jest skuteczniejsza niż monoterapia platyną. Odsetek uzyskanych odpowiedzi rośnie wraz z czasem wolnym od choroby i wynosi 29–70%.

W leczeniu nawrotów (zarówno platynowrażliwych, jak i platynoopornych) dodanie bevacyzumabu do chemioterapii z następnym podawaniem tego leku w monoterapii do progresji wydłuża PFS. Nie wykazano wydłużenia ogólnego czasu przeżycia.

Odpowiedź na chemioterapię drugiej linii i kolejnych linii należy monitorować przy wykorzystaniu markerów surowiczych (najczęściej CA-125) i badań obrazowych. Brak odpowiedzi na dwie linie leczenia jest wskazaniem do odstąpienia od chemioterapii.

Operacje paliatywne przeprowadza się u chorych najczęściej w przypadku niedrożności jelit. U części chorych pozwalają one na okresowe zmniejszenie objawów choroby. Wpływ tego rodzaju zabiegów na wydłużenie czasu przeżycia jest ograniczony.

### 9.3. Radioterapia

Ma znaczenie ograniczone do leczenia zmian ogniskowych (przerzuty do CUN, zmiany nad kikutem pochwy). W typie jasnokomórkowym we wczesnych stopniach zaawansowania napromienianie może być alternatywą dla chemioterapii.

## 10. Guzy o złośliwości granicznej

W 1971 roku FIGO, a następnie w 1973 roku WHO wyodrębniły grupę raków jajnika o niskim potencjale złośliwości, które zostały zidentyfikowane jako guzy o granicznej złośliwości (*low malignant potential/borderline tumor*).

Guzy te stanowią około 15% nabłonkowych nowotworów jajnika i w 60–90% lokalizują się w jednym jajniku. Prawie 75% guzów granicznych rozpoznawanych jest w I stopniu klinicznego zaawansowania.

Cechą charakterystyczną guzów granicznych jajnika, szczególnie surowiczych i śluzowych o typie szyjkowym, jest współistnienie implantów w otrzewnej i sieci, które mogą być nieinwazyjne (90%) lub inwazyjne (10%).

Guzy graniczne jajnika występują zwykle u kobiet w wieku rozrodczym, średni wiek ich występowania wynosi 38–45 lat. Podstawowym kryterium rozpoznawania guza granicznego jest według WHO brak destrukcyjnej (niszczącej) inwazji podścieliska.

Według WHO rozpoznanie ustala się na podstawie obecności guza w jajniku, a rokowanie zależne jest od zmian poza jajnikiem (np. implanty inwazyjne w otrzewnej). Zasadne jest uzyskanie drugiej opinii patologa z uwagi na prawie 10% różnicę w rozpoznaniach. Druga ocena

Treatment of recurrence (both platinum-sensitive and platinum-resistant), addition of bevacizumab to chemotherapy and subsequent administration of this agent in monotherapy until disease progression, prolongs progression-free survival. No prolongation of overall survival has been observed.

Response to second-line and subsequent lines of chemotherapy should be monitored using serum markers (most often CA-125) and imaging studies. Lack of response to two lines of treatment should result in interruption of chemotherapy.

Palliative procedures are performed most often in the setting of ileus. In some patients they result in transient alleviation of symptoms. Impact of such procedures on prolongation of survival is limited.

### 9.3. Radiotherapy

Use of radiotherapy is limited to treatment of focal lesions (brain metastases, lesions above vaginal stump). In clear-cell cancer, at early clinical stages, radiotherapy may be an alternative to chemotherapy.

## 10. Borderline tumors

In 1971 (FIGO) and in 1973 (WHO) a group of cancers of the ovary has been selected and defined as low malignant potential/borderline tumors.

These tumors account for about 15% of epithelial cancers of the ovary and in 60–90% are limited to one ovary only. Nearly 75% of borderline tumors are diagnosed at FIGO stage I.

A characteristic feature of borderline tumors, particularly serous and mucinous of the cervical type, is coexistence of implants in peritoneum and omentum, which may be noninvasive (90%) or invasive (10%).

Borderline tumors of the ovary most often develop in women of reproductive age, the mean age at diagnosis being 38–45 years.

Basic diagnostic criterion for borderline tumors is lack of destructive stromal invasion (acc. to WHO).

According to WHO, diagnosis is made based on the presence of tumor in the ovary and prognosis depends on extraovarian lesions (e.g. invasive implants in the peritoneum). Due to an over 10% discrepancy in diagnoses, obtaining of second opinion is justified. Second assessment results in change of diagnosis to more benign in half of the cases and to more malignant in another half (*de Gregorio, JCO, 2012*).

### 10.1. Clinical staging

Is done according the same FIGO classification criteria as those pertaining to cancer of the ovary.

### 10.2. Treatment

Cornerstone of treatment of borderline ovarian tumors is surgery.

Early clinical stages (I and II):

zmienia rozpoznanie w 50% na zmiany łagodne oraz w 50% na nowotwory inwazyjne (*de Gregorio, JCO, 2012*).

### 10.1. Ocena stopnia zaawansowania

Stosuje się tę samą kwalifikację jak w rakach jajnika według kryteriów FIGO.

### 10.2. Leczenie

Podstawą leczenia nowotworów jajnika o granicznej złośliwości jest leczenie operacyjne.

Wczesne stopnie zaawansowania (I i II):

- Gdy pacjentka chce zachować płodność (wiek do 40 lat):
  - W stopniu IA zakres operacji obejmuje wycięcie jajnika, dokładną inspekcję miednicy mniejszej i jamy brzusznej, płukanie jamy otrzewnej, biopsję drugiego jajnika, jeśli ma nieprawidłowy wygląd. Przy typie śluzowym usunięcie wyrostka robaczkowego.

Zaleca się wycięcie całego jajnika, a nie tylko wyluszczenie guza, gdyż w przypadku pozostawienia jajnika:

- częściej spotyka się nawroty,
- badanie doraźne może być obciążone większym błędem (brak całej torebki guza poddanej badaniu histologicznemu).

- W stopniu IB, gdy guzy występują w obu jajnikach, można wyluszczyć guz z jednego jajnika (który ocenia się jako dobrze odgraniczony). Niektórzy dopuszczają możliwość wyluszczenia obu guzów i po urodzeniu dziecka rozważenie ponownej operacji.

Przy dużym doświadczeniu chirurga operacja ta może być wykonana laparoskopowo.

- Gdy u pacjentki nie będzie podejmowana próba zachowania płodności:
  - I i II: rekomenduje się całkowite wycięcie macicy z przydatkami, wycięcie sieci większej oraz postępowanie ustalające stopień zaawansowania choroby. Nie wykonuje się systemowego wycięcia węzłów chłonnych; powinno się wyciąć jedynie powiększone węzły chłonne.

Stopnie zaawansowania III i IV: leczenie operacyjne, należy dążyć do całkowitej cytoredukcji.

#### 10.2.1. Chemioterapia

Pooperacyjne leczenie chemiczne – nie wpływa ono na dłuższe przeżycia i nie jest zalecane.

W przypadkach z *pseudomyxoma peritonei* stosuje się dootrzewnową chemioterapię z hipertermią do 44°C (5-FU, cyklofosfamid, mitomycyna C, cisplatyna), co zwiększa 5-letnie przeżycia do 50–90%.

### 10.3. Monitorowanie choroby

Podobnie jak w rakach inwazyjnych pacjentki powinny być monitorowane. Jest to szczególnie ważne u chorych, które miały operację oszczędzającą. Nie ma danych wskazujących na zasadność usuwania pozostawionego jajnika i macicy po urodzeniu zaplanowanej liczby dzieci.

- When patient wants to preserve fertility (age under 40):
  - At stage IA, scope of surgery includes: oophorectomy, detailed inspection of pelvis and abdominal cavity, peritoneal lavage, biopsy of the other ovary (if grossly abnormal). Mucinous type requires appendectomy.

Recommended is excision of the entire ovary and not just enucleation of tumor, as sparing of the ovary:

- more often results in recurrence,
- intraoperative study may be unreliable (no entire tumor capsule is available for study).

- At stage IB, when tumors are present in both ovaries, unilateral enucleation of tumor is justified (considered as better delimited). Some authors accept enucleation of both tumors and a second-look surgery after childbirth.

Operation may be performed by laparoscopic technique when the surgeon is sufficiently experienced.

- When patient does not want to preserve fertility:
  - Stages I and II: recommended is total hysterectomy with oophoro-salpingectomy, omentectomy and staging of the disease. No systemic lymphadenectomy is warranted. Excised are only grossly enlarged nodes.

Stages III and IV: surgical treatment aiming at total cytoreduction.

#### 10.2.1. Chemotherapy

Postoperative chemotherapy does not affect patients' survival and therefore is not recommended.

Cases of *pseudomyxoma peritonei* require intraperitoneal chemotherapy with hyperthermia up to 44°C (5-FU, cyclophosphamide, mitomycin C, cisplatin), improving 5-years' survival rate to 50–90%.

### 10.3. Follow-up

Similar to invasive cancers, patients should be monitored. This is particularly important in patients undergoing sparing surgery. There are no data justifying excision of spared ovary and uterus after giving birth to planned number of children.

### 10.4. Recurrences

Are a rare phenomenon and occur in about 8% of the patients. Are significantly more frequent in the case of:

- presence of residual tumor after primary surgery;
- presence of invasive implants;
- sparing procedure;
- inadequate determination of clinical stage.

Thirty percent of the recurrent tumors have features of an invasive ovarian cancer.

#### 10.4. Wznowy

Są zjawiskiem rzadkim i występują u około 8% chorych. Istotnie częściej występują przy:

- pozostawieniu resztek nowotworu w czasie pierwotnego zabiegu;
  - stwierdzeniu inwazyjnych implantów;
  - zabiegach oszczędzających;
  - niekompletnym określeniu stopnia zaawansowania.
- 30% wznów wykazuje cechy inwazyjnego raka jajnika.

#### PIŚMIENNICTWO:

##### BIBLIOGRAPHY:

- Aghajanian C., Blank S.V., Goff B.A. i wsp.: OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2039–2045.
- Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L. i wsp.: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 34–43.
- Calvert A.H., Newell D.R., Gumbrell L.A. i wsp.: Carboplatin dosage: Prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J. Clin. Oncol.* 1989; 7: 1748–1756.
- Chi D.S., McCaughy K., Diaz J.P. i wsp.: Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 1933–1939.
- De Gregorio N., Baumann K.H., Keyver-Paik M.D. i wsp.: Outcome of patients with borderline ovarian tumors: Results of the multicenter AGO ROBOT study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (supl.; abstr. 5005).
- du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E. i wsp.: Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115: 1234–1244.
- Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. i wsp.: New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 2009; 45: 228–247.
- Ferrandina G., Ludovisi M., Lorusso D. i wsp.: Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 890–896.
- Goff B.A., Matthews B., Andrilla C.H. i wsp.: How are symptoms of ovarian cancer managed? A study of primary care physicians. *Cancer* 2011; 117: 4414–4423.
- Gordon A.N., Fleagle J.T., Guthrie D. i wsp.: Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3312–3322.
- Harter P., Hilpert F., Mahner S. i wsp.: Prognostic factors for complete debulking in first- and second-line ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2009; 19: S14–S17.
- Harter P., Schouli J., Reuss A. i wsp.: Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO-OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2011; 21: 289–295.
- Heintz A.P., Odicino F., Maisonneuve P. i wsp.: Carcinoma of the ovary. *FIGO 26<sup>th</sup> Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int. J. Gynecol. Obstet.* 2006; 95 suppl. 1: S161–S163.
- Katsumata N., Yasuda M., Takahashi F. i wsp.: Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1331–1338.
- Kauff N.D., Satagopan J.M., Robson M.E. i wsp.: Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1609–1615.
- Keohoe S., Hook J., Nankivell M. i wsp.: Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer: Results from the MRC CHORUS trial. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (supl.; abstr. 5500).
- Markman M., Blessing J., Rubin S.C. i wsp.: Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 2006; 101: 436–440.
- Markman M., Liu P.Y., Wilczynski S. i wsp.: Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2460–2465.
- McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F. 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; 334: 1–6.
- Oksefjell H., Sandstad B., Tropé C.: The role of secondary cytoreduction in the management of the first relapse in epithelial ovarian cancer. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 286–293.
- Onda T., Yoshikawa H., Yasugi T. i wsp.: Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. *Br. J. Cancer* 2005; 92: 1026–1032.
- Ozols R.F., Bundy B.N., Greer B.E. i wsp.: Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3194–3200.
- Parmar M.K., Ledermann J.A., Colombo N. i wsp.: Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2-2 trial. *Lancet* 2003; 361: 2099–2106.
- Perren T., Swart A.C., Pfisterer J. i wsp.: A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 2484–2496.
- Pfisterer J., Plante M., Vergote I. i wsp.: Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4699–4707.
- Pignata S., Scambia G., Rossella Lauria R. i wsp.: A randomized multicenter phase III study comparing weekly versus every 3 weeks carboplatin (C) plus paclitaxel (P) in patients with advanced ovarian cancer (AOC): Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO-7) – European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups (ENGOT-ov-10) and Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) trial. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (supl.; abstr. LBA5501).
- Pujade-Lauraine E., Hilpert F., Weber B. i wsp.: AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab plus chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (supl.; abstr. LBA5002).
- Pujade-Lauraine E., Wagner U., Aavall-Lundqvist E. i wsp.: Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared

- with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3323–3329.
- Rebbeck T.R., Lynch H.T., Neuhausen S.L.: Prophylactic oophorectomy in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1616–1622.
- Rose P.G., Nerenstone S., Brady M.F. i wsp.: Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2489–2497.
- Rustin G., van der Burg M., Griffin C. i wsp.: Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer. *Lancet* 2011; 377: 380–381.
- ten Bokkel Huinink W., Gore M., Carmichael J. i wsp.: Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 2183–2193.
- Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. i wsp.: 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: 205–216.
- Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. Centrum Onkologii – Instytut M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2012. Dostęp elektroniczny: <http://www.onkologia.org.pl/doc/Nowotw2010.pdf>.
- van der Burg M.E., 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: 629–634.
- Vasey P.A., Jayson G.C., Gordon A. i wsp.: Phase III randomized trial of docetaxel–carboplatin versus paclitaxel–carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J. Natl Cancer Inst.* 2004; 96: 1682–1691.
- Vergote I., Tropé C.G., Amant F. i wsp.: Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 943–953.