

Antoni Basta¹, Mariusz Bidziński², Andrzej Bienkiewicz³, Paweł Blecharz⁴, Lubomir Bodnar⁵, Robert Jach¹, Paweł Knapp⁶, Zbigniew Kojs⁴, Jan Kotarski⁷, Janina Markowska⁸, Marcin Misiek⁹, Jacek Sznurkowski¹⁰, Łukasz Wicherek¹¹, Włodzimierz Sawicki¹², Agnieszka Timorek¹², Jan Bahyrycz¹, Radosław Mądry⁸
Zarząd Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej i Polska Grupa Raka Jajnika

¹Klinika Ginekologii i Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

²Szpital Praski p.w. Przemienienia Pańskiego Sp. z o.o. w Warszawie

³Oddział Ginekologii i Chirurgii Onkologicznej — Oddział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁴Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

⁵Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

⁶Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

⁷Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁸Katedra i Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

⁹Dział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach

¹⁰Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

¹¹Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Pielęgniarstwa Ginekologicznego, Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

¹²Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobietych i Ginekologii Onkologicznej II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika

Wersja 2015.1

Recommendation of the Polish Society of Oncological Gynecology on the diagnosis and treatment of epithelial ovarian cancer

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Basta A, Bidziński M, Bienkiewicz A et al. Recommendation of the Polish Society of Oncological Gynecology on the diagnosis and treatment of epithelial ovarian cancer. *Oncol Clin Pract* 2015; 11: 233–243.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Radosław Mądry
 Katedra i Klinika Onkologii
 Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
 ul. Szamarzewskiego 82/84, 61-569 Poznań

STRESZCZENIE

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej są opartym na faktach zbiorem informacji dotyczących rozpoznawania i leczenia nowotworów nabłonkowych jajnika wraz z guzami o granicznej złośliwości.

Słowa kluczowe: rak jajnika, nowotwory o granicznej złośliwości, chirurgia cytoredukcyjna, pierwsza linia chemioterapii, nadzór

ABSTRACT

The Recommendations of the Polish Society of Oncological Gynaecology offers evidence-based advice on the care and treatment of women with ovarian cancer and low malignant potential/borderline tumour.

Key words: ovarian epithelial cancer, low malignant potential/borderline tumour, cytoreductive surgery, first-line chemotherapy, follow-up

Copyright © 2015 Via Medica
 ISSN 2450-1646
 www.opk.viamedica.pl

Etiologia [1]

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 — niepolipowaty rak jelita grubego, rak endometrium, rak górnego odcinka układu pokarmowego, rak urotelialny moczowodu);
- bezdzietność, długotrwała stymulacja owulacji, nieskuteczne próby zapłodnienia pozaustrojowego (IVF, *in vitro fertilisation*).

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

Skryning [2]

Obecnie nie mają zastosowania przesiewowe badania w kierunku raka jajnika, co dotyczy również chorych pozostających pod kontrolą ze względu na rozpoznaną mutację w genach *BRCA* [3]. Nadal wykrycie raka jajnika we wczesnych postaciach dotyczy niewielkiego odsetka kobiet (20–30%). W pozostałej grupie (ok. 70%) nowotwór rozpoznaje się w wyższych stopniach zaawansowania (III i IV).

Profilaktyka

Ze względu na znaczne ryzyko zachorowania na raka jajnika nosicielek mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* zaleca się profilaktyczne obustronne wycięcie przydatków po zakończeniu planów rozrodczych [4]. Według ostatnich doniesień sugerujących, że znaczna część raków jajnika bierze swój początek w strzępkach jajowodu, należy rozważyć prewencyjne usunięcie jajowodów także u kobiet z grupy niskiego ryzyka raka jajnika, operowanych z powodów nieonkologicznych, po zrealizowaniu celów macierzyńskich i po menopauzie [5, 6].

Diagnostyka

W raku jajnika nie występują objawy patognomiczne, ale u większości chorych ponad rok przed rozpoznaniem nowotworu obserwuje się niespecyficzne objawy dyspeptyczne [7]. We wczesnych stopniach zaawansowania (25–30% przypadków) stwierdza się obecność guza w przydatkach. U chorych z zaawansowanym nowotworem (u ok. 70% chorych) oprócz obecności guza w przydatku/przydatkach występuje płyn w jamie otrzewnej brzusznej i/lub opłucnej, a także stwierdza się podwyższone stężenie antygenu CA125. U części chorych jajniki mogą być prawidłowej wielkości lub jedynie nieznacznie powiększone, mimo rozsiewu raka w jamie brzusznej.

We wszystkich przypadkach guzów jajników rekomendujemy obliczenie indeksu RMI (załącznik 1) oraz wskazane jest wykonanie testu ROMA.

W przypadku RMI > 200 pkt lub gdy wartość testu ROMA wskazuje na przynależność do grupy wysokiego ryzyka rekomenduje się skierowanie pacjentki do jednostki specjalistycznej mającej doświadczenie w leczeniu raka jajnika [1, 8].

Rozpoznanie

Diagnozę raka jajnika stawia się na podstawie patomorfologicznej oceny materiału uzyskanego w trakcie pierwotnego zabiegu operacyjnego. W wyjątkowych sytuacjach jest możliwe ustalenie rozpoznania na podstawie materiału uzyskanego drogą biopsji 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 zasadny wydaje się podział najczęstszego typu surowiczego raka jajnika na: *high grade* i *low grade* [9].

Ocena występowania mutacji predysponujących do występowania zwiększonego ryzyka raka

Z uwagi na istotną rolę w profilaktyce oraz w leczeniu u wszystkich chorych z rakiem jajnika powinno się przeprowadzić konsultację genetyczną oraz badanie oceniające występowanie mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2*. Stwierdzenie u kobiety mutacji w tych genach ma znaczenie prognostyczne, predykcyjne oraz wskazuje na wysokie ryzyko raka piersi i pozwala na objęcie zdrowych nosicielek z jej rodziny odpowiednią opieką i działaniami zmniejszającymi ryzyko wystąpienia raków piersi i jajnika [10].

Ocena stopnia zaawansowania

Zaawansowanie w nowotworach jajnika określa się w stopniach chirurgiczno-patomorfologicznych (dotyczy to nowotworów nabłonkowych i nienabłonkowych). Aktualna klasyfikacja Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (FIGO, *International Federation of Gynecology and Obstetrics*) raków jajnika została wprowadzona w 2014 roku [11] (załącznik 2).

Leczenie

Podstawą terapii świeżo rozpoznanego raka jajnika jest postępowanie skojarzone, które obejmuje leczenie chirurgiczne i chemioterapię.

Leczenie chirurgiczne

Celem pierwotnego leczenia chirurgicznego jest: — potwierdzenie rozpoznania raka jajnika; — określenie stopnia zaawansowania; — całkowita, ewentualnie optymalna cytoredukcja nowotworu.

Zakres zabiegu operacyjnego oraz terapia uzupełniająca zależą głównie od zaawansowania klinicznego.

Tabela 1. Typ peritonektomii i zakres resekcji w leczeniu cytoredukcyjnym raka jajnika

Typ peritonektomii	Zakres resekcji
Wycięcie otrzewnej miednicy (<i>pelvic peritonectomy</i>)	Macica, jajniki, esica
Wycięcie otrzewnej lewego górnego kwadrantu jamy brzusznej (<i>left upper quadrant peritonectomy</i>)	Sieć większa i śledziona
Wycięcie otrzewnej prawego górnego kwadrantu jamy brzusznej (<i>right upper quadrant peritonectomy</i>)	Guz naciekające torebkę Glissona wątroby
Wycięcie otrzewnej przedniej ściany jamy brzusznej (<i>anterior parietal peritonectomy</i>)	Stare blizny brzuszne, pępek i poduszka tłuszczowa w nadbrzuszu
Wycięcie otrzewnej pokrywającej torbę sieciową (<i>omental bursectomy</i>)	Pęcherzyk żółciowy, sieć mniejsza

Nowotwór ograniczony makroskopowo do narządu rodnego

Po inspekcji jamy brzusznej, wykluczającej obecność makroskopowych zmian poza miednicą, leczenie chirurgiczne obejmuje:

- pobranie płynu i popłuczyn do badania cytologicznego (przed rozpoczęciem procedur chirurgicznych);
- obustronne usunięcie przydatków;
- całkowite wycięcie macicy;
- wycięcie sieci większej;
- pobranie rozmazów oraz losowe pobranie wycinków z otrzewnej;
- wykonanie limfadenektomii miedniczej i aortalnej;
- usunięcie wyrostka robaczkowego — obligatoryjne w przypadku śluzowej histologii [12].

U młodych kobiet, które chcą zachować płodność, w przypadku zmiany ograniczonej do jednego jajnika bez nacieku torebki i zrostów wewnątrzotrzewnowych można pozostawić macicę i drugi jajnik [13, 14].

Pozostałe przypadki raka jajnika

Pierwszorzędownym celem zabiegu jest całkowita cytoredukcja, czyli brak makroskopowych resztek choroby. Należy dążyć do usunięcia wszystkich widocznych zmian nowotworowych (tab. 1). W razie niemożności osiągnięcia tego celu należy dążyć do cytoredukcji optymalnej (pozostawienia resztek < 1 cm średnicy). Jeśli i takie rozwiązanie nie jest możliwe, należy ograniczyć zakres zabiegu do usunięcia naciecznej sieci, ewentualnie dużych guzów przydatków, w celu zredukowania możliwych powikłań okołoperacyjnych i możliwie szybkiego skierowania chorej do chemioterapii. Nieoptymalne zabiegi w sposób istotny skracają czas do wystąpienia progresji oraz całkowity czas przeżycia [15]. Należy dążyć do identyfikacji pacjentek, które nie rokują uzyskania co najmniej optymalnej cytoredukcji z uwagi na zaawansowanie choroby. Pacjentki takie są kandydatkami do chemioterapii neoadjuwantowej.

Dodatkowo, w skład zabiegów cytoredukcyjnych wchodzi usuwanie powiększonych węzłów chłonnych zaotrzewnowych.

Głównym powodem uniemożliwiającym uzyskanie całkowitej cytoredukcji jest zajęcie krezki jelita cienkiego oraz zmiany we wnęce wątroby. Należy unikać przeprowadzania zabiegów okaleczających, jak całkowite resekcje jelita grubego, co ogranicza możliwość późniejszego leczenia systemowego.

Zasadność przeprowadzania systemowej limfadenektomii miedniczej i okołoaortalnej niezmiennych węzłów chłonnych w przypadku pozostawienia resztek nowotworu w jamie brzusznej jest kwestionowana. Z kolei zasadność przeprowadzania systemowej limfadenektomii miedniczej i okołoaortalnej niezmiennych węzłów chłonnych w przypadku braku resztek nowotworu w jamie brzusznej jest w chwili obecnej przedmiotem prospektywnego badania klinicznego AGO – LION.

W trakcie zabiegów cytoredukcyjnych z powodu zaawansowanego raka jajnika wykonywanie procedur określających stopień zaawansowania (pobranie płynu, biopsje otrzewnej, rozmazy) jest bezzasadne.

Operacja odroczonej

W przypadku niemożności uzyskania optymalnej cytoredukcji należy u części chorych rozważyć przeprowadzenie operacji odroczonej (*IDS, interval debulking surgery/interval cytoreductive surgery*), po 3 kursach chemioterapii, a następnie kontynuować chemioterapię (do zaplanowanej liczby podań). Postępowanie takie zaleca się w sytuacji uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie chemiczne [16].

Wtórne operacje cytoredukcyjne

Skuteczność wtórnej operacji cytoredukcyjnej (*secondary cytoreductive surgery*), wykonywanej po zakończeniu pierwszej linii chemioterapii, w sytuacji progresji choroby nowotworowej, nie została potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych, a dostępne dane pochodzą z pojedynczych badań nierandomizowanych [17].

Operacje *second-look*

Wykonywanie operacji weryfikujących uzyskanie odpowiedzi na leczenie (*second-look operations*) nie

wpływa na wydłużenia czasu przeżycia i nie jest obecnie zalecane w codziennej praktyce klinicznej.

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 (wg FIGO) G1, G2 (grupa dobrego rokowania) po pełnej chirurgicznej ocenie stopnia zaawansowania (wykonana limfadenektomia miednicza i okołoaortalna). U pozostałych chorych w stopniu I podstawą leczenia pierwszego rzutu jest skojarzenie pochodnych platyny (karboplatyna lub cisplatyna) i taksoidu (paklitaksel), podawanych dożylnie w schemacie co 21 dni. Leczenie powinno się składać z 3 lub 6 cykli. Oba wymienione schematy chemioterapii mają identyczną skuteczność. Za stosowaniem karboplatyny przemawia lepsza tolerancja oraz wygoda podawania. Stosowanie paklitakselu wymaga premedykacji za pomocą steroidów, blokerów receptora H2 oraz leków antyhistaminowych. U chorych w wyższych stopniach zaawansowania raka jajnika (IIB–IV wg FIGO) chemioterapia pooperacyjna składa się rutynowo z 6 cykli.

Standardowym schematem jest paklitaksel w dawce 175 mg/m² w 3-godzinny wlew oraz karboplatyna w dawce według AUC 6 (5–7) we wlewie 30-minutowym [18]. W przypadku zastosowania schematu z cisplatiną cykl leczenia jest dłuższy z uwagi na 24-godzinne podawanie paklitakselu oraz konieczność nawadniania przed i po podaniu cisplatiną w drugiej dobie [19].

W grupie pacjentek w stopniu od II do IV, z pozostawionymi po cytoredukcji zmianami < 1 cm średnicy terapią z wyboru jest leczenie dootrzewnowe w skojarzeniu z systemowym [20]. Chemioterapia z paklitakselą podawaną co 7 dni w dawce 80 mg/m² jest alternatywą do terapii stosowanej co 21 dni. Ryzyko powikłań hematologicznych jest w tym schemacie wysokie i w znacznym odsetku chorych (37%) wymaga stosowania czynników wzrostu [21]. Z kolei na podstawie wyników badania III fazy MITO-7 można stwierdzić, że połączenie paklitakselu (60 mg/m²) z karboplatiną w dawce AUC 2 podawanych w rytmie co tydzień wykazało mniejszą toksyczność przy porównywalnej skuteczności i wydaje się wartym rozważenia u starszych pacjentek bądź będących w gorszym stanie ogólnym [22].

W grupie chorych z III stopniem zaawansowania z pozostawionymi zmianami resztkowymi o średnicy > 1 cm, u pacjentek w IV stopniu zaawansowania oraz u nieoperowanych leczenie bewacyzumabem w dawce 7,5 mg/kg mc. w skojarzeniu ze standardową chemioterapią (paklitaksel 175 mg/m² i karboplatyna AUC 5–7,5) z następnym leczeniem podtrzymującym (bewacyzumab w monoterapii) (w sumie do 18 podań)

istotnie wydłuża czas do nawrotu (PFS, *progression free survival*) i czas przeżycia. W chwili obecnej leczenie to jest objęte programem lekowym w Polsce (tab. 2).

Wystąpienie reakcji nadwrażliwości na paklitaksel jest wskazaniem do rozważenia zastosowania w jego miejsce docetakselu [23].

Chemioterapia neoadjuwantowa

W przypadku gdy przeprowadzenie pierwotnej cytoredukcji u pacjentek w III i IV stopniu FIGO jest niemożliwe, zasadne jest stosowanie wstępnej, neoadjuwantowej chemioterapii według typowego schematu z paklitakselą i karboplatiną. Do leczenia można kwalifikować chore z histologicznym potwierdzeniem raka jajnika, obecnością guza w przydatkach oraz stosunkiem CA125 do CEA 25:1 (w 20% u chorych z klinicznymi objawami raka jajnika występuje inny nowotwór — układu pokarmowego lub piersi). Uzyskiwane wyniki leczenia są podobne jak w grupie poddanej pierwotnej nieoptymalnej resekcji, natomiast umieralność okołoperacyjna jest istotnie mniejsza. Po 3 kursach należy rozważyć w tej grupie pacjentek przeprowadzenie IDS. Nie ma podstaw, aby stosować neoadjuwantową chemioterapię w innych sytuacjach klinicznych [25, 26].

Leczenie konsolidujące

Systemowe leczenie konsolidujące u chorych z całkowitą remisją po pierwszej linii chemioterapii, pomimo pracy wykazującej jego skuteczność [27], nie stało się codzienną praktyką kliniczną.

Ocena wyników leczenia

Po pierwszej linii chemioterapii, w 4. tygodniu po zakończeniu jej podawania, należy przeprowadzić ocenę wyników leczenia. Należy wykonać:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe;
- badanie ginekologiczne *per vaginam* i *per rectum* wraz z badaniem przy użyciu wzierników pochwowych;
- ultrasonografię (USG) przezpochwową i jamy brzusznej;
- podstawowe badania krwi i moczu;
- stężenia antygenów surowiczych oznaczanych w trakcie leczenia;
- badanie radiologiczne (RTG) lub tomografię komputerową (KT) klatki piersiowej;
- KT miednicy i jamy brzusznej.

Obrazową ocenę wyników leczenia należy oprzeć na kryteriach RECIST 1.1 (załącznik 3).

Obserwacja po leczeniu

Chore, które uzyskały całkowitą remisję kliniczną, powinny podlegać kontroli. Badania kontrolne należy

Tabela 2. Opcje chemioterapii pierwszej linii raka jajnika w zależności od stopnia zaawansowania

FIGO	Schemat chemioterapii
I A/B G1	Obserwacja*
I A/B G2 i G3/C	Paklitaksel 175 mg/m ² <i>i.v.</i> (wlew 3-godzinny) dzień 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) dzień 1., co 21 dni 3–6 podań [18, 24]
II–IV standard	Paklitaksel 175 mg/m ² <i>i.v.</i> (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni — 6 podań [18]
II–IV alternatywy	Paklitaksel 135 mg/m ² <i>i.v.</i> (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatyna 75 mg/m ² <i>i.v.</i> w dniu 2. [19] lub Paklitaksel 80 mg/m ² <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1., 8. i 15. + karboplatyna AUC 6 <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni — 6 podań [21] lub Paklitaksel 60 mg/m ² <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) + karboplatyna AUC 2 <i>i.v.</i> (wlew 30-minutowy) co 7 dni — 18 podań [22] lub Docetaksel 60–75 mg/m ² <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna <i>i.v.</i> AUC 5–6 (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni — 6 podań [23]
II–IV z wielkością zmian resztkowych średnicy < 1 cm	Paklitaksel 135 mg/m ² <i>i.v.</i> (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatyna 75–100 mg/m ² <i>i.p.</i> w dniu 2. + paklitaksel 60 mg/m ² <i>i.p.</i> w dniu 8. co 21 dni — 6 podań [20]
III z wielkością zmian resztkowych średnicy > 1 cm, IV oraz chore nieoperowane	Paklitaksel 175 mg/m ² <i>i.v.</i> (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 <i>i.v.</i> (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)** [22]

i.v. (intravenous) — dożylnie; *i.p.* (intraperitoneal) — dootrzewnowo

*Możliwa jedynie w przypadku prawidłowo przeprowadzonej chirurgicznej oceny stopnia zaawansowania; typ jasnokomórkowy jest uznawany za G3.

**Polski program leczenia bewacyzumabem wymaga wykazania wielkości pozostawionej masy resztkowej w protokole operacyjnym oraz wykonania tomografii komputerowej po zabiegu operacyjnym w celu kwalifikacji.

wykonywać co 3 miesiące przez 2 lata, a następnie co 6 miesięcy przez 5 lat i później co 12 miesięcy. Badanie takie powinno obejmować wywiad oraz badanie kliniczne.

Rutynowe oznaczanie CA125 w trakcie obserwacji należy przedyskutować z pacjentką. Podjęcie leczenia wznovy jedynie na podstawie objawów klinicznych nie pogarsza wyników leczenia ocenianych jako całkowity czas przeżycia [28]. Nieuzasadnione jest rozpoczynanie chemioterapii drugiej linii jedynie w sytuacji wzrostu CA125 — nie wydłuża to czasu przeżycia, natomiast pogarsza ją jakość.

Badania obrazowe wykonuje się jedynie w przypadku podejrzenia wznovy.

Leczenie nawrotów

W dobie obecnej chirurgii i chemioterapii rak jajnika dla większości pacjentek stał się chorobą przewlekłą. Czas od rozpoznania do wznovy jest krótszy niż czas od wznovy do zgonu. Dla większości chorych z rakiem jajnika schorzenie to staje się cyklem następujących po sobie okresów nawrotów i coraz krótszych okresów wolnych od objawów, aż do etapu braku odpowiedzi na leczenie cytostatykami.

Nieuleczalność większości przypadków wznovy powoduje zmianę strategii leczenia. Celem leczenia staje się:

- 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 istotnie wpływa na czas przeżycia u około 10% pacjentek [29].

Leczenie operacyjne w przypadku nawrotów

W sposób istotny na wydłużenie przeżycia mają wpływ jedynie zabiegi, w których uzyskano całkowitą makroskopową cytoredukcję. Bardzo ważny jest właściwy dobór chorych. Wiele badań wykazało, że leczenie chirurgiczne wznovy raka jajnika jest zasadne, w sytuacji gdy w zabiegu pierwotnym uzyskano całkowitą resekcję, wznowa wystąpiła po 12 miesiącach od zakończenia leczenia pierwszego rzutu, brak jest płynu w jamie brzusznej oraz istnieje potencjalna całkowita resekcyjność nawrotu, oceniana

Tabela 3. Rodzaj odpowiedzi na platynę a chemioterapia drugiej linii

Rodzaj odpowiedzi na pochodne platyny	Chemioterapia
Pierwotna niewrażliwość (<i>refractory</i>)	Udział w badaniach klinicznych
Platynooporne (<i>resistance</i>)	Liposomalna doksorubicyna [33]
	Topotekan [34]
	Gemcytabina [35, 36]
	Paklitaksel w rytmie co 7 dni [37]
	Liposomalna doksorubicyna lub topotekan, lub paklitaksel w rytmie co 7 dni + bewacyzumab [38]
Częściowo wrażliwe na platynę	Paklitaksel + karboplatyna/cisplatyna [39]
Wrażliwe na platynę	Gemcytabina + karboplatyna/cisplatyna [40]
	Karboplatyna + liposomalna doksorubicyna [41]
	Gemcytabina + karboplatyna + bewacyzumab [42]
	Karboplatyna w monoterapii

najczęściej jako zmiana izolowana. Dostępne są trzy rekomendacje selekcji chorych (załącznik 4).

Zastosowanie AGO score [30] umożliwia wytypowanie do zabiegu tych pacjentek, wśród których u 2 z 3 udaje się uzyskać całkowitą cytoredukcję. Składają się na nią:

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

Chemioterapia w przypadku nawrotów

Podstawą wyboru schematu chemioterapii drugiej linii jest wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny, co determinuje rokowanie. Efekt leczenia pierwszego rzutu i czas, jaki upłynął od zakończenia pierwszej linii leczenia, wyznacza kategorie chorych [31]:

- 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) [32].

U 3,7% wznowa występuje pomiędzy 60. a 120. miesiącem po zakończeniu leczenia pierwszego 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 (tab. 3). Kojarzenie leczenia cytostatycznego z podawaniem bewacyzumabu w tej grupie w sposób istotny wydłuża PFS (jest 2 razy dłuższy niż w grupie nieleczonej bewacyzumabem). Leczenie powinno się prowadzić u wy-

branych 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 się odnosić do spodziewanej toksyczności leczenia) jest skuteczniejsza niż monoterapia analogiem platyny. Odsetek uzyskanych odpowiedzi wzrasta wraz z PFS i wynosi 29–70%.

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

U chorych z podtypem niskodojrzałego surowiczego raka jajnika z mutacją genów *BRCA1* i *BRCA2* (germinalną i/lub somatyczną) po leczeniu nawrotu platynowrażliwego z zastosowaniem pochodnych platyny, w przypadku osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi (częściowej lub całkowitej) należy rozważyć zastosowanie w terapii podtrzymującej olaparybu, który istotnie wydłuża czas do progresji. Oczekiwana jest analiza jego wpływu na przeżycia całkowite tych chorych [10, 43].

Odpowiedź na chemioterapię drugiej linii i kolejnych należy monitorować przy wykorzystaniu markera CA125 i badań obrazowych. Brak odpowiedzi na dwie linie leczenia po stwierdzeniu platynooporności jest wskazaniem do odstąpienia od chemioterapii.

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

Radioterapia

Radioterapia ma znaczenie ograniczone do leczenia zmian ogniskowych (przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego oraz układu kostnego).

Guzy o granicznej złośliwości

W 1971 roku FIGO, a w roku 1973 Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) wyodrębniły grupę raków jajnika o niskim potencjale złośliwości, które zidentyfikowały jako guzy o granicznej złośliwości (*low malignant potential/border line tumor*). Guzy te stanowią około 15% nabłonkowych nowotworów jajnika i w 60–90% lokalizują się w jednym jajniku. Prawie 75% guzów granicznych jest rozpoznawanych w I stopniu. W około 2/3 przypadków guzów granicznych jajnika stwierdza się podtyp surowiczy, w pozostałych — śluzowy.

Cechą charakterystyczną guzów granicznych jajnika, szczególnie surowiczych i śluzowych o typie szybkowym, 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 wynosi 38–45 lat.

Podstawowym kryterium rozpoznawania guza granicznego według WHO jest brak destrukcyjnej (niszczącej) inwazji podścieliska [44].

Ocena stopnia zaawansowania

Stosuje się tę samą klasyfikację FIGO jak dla raka jajnika.

Leczenie guzów o granicznej złośliwości

Podstawą leczenia nowotworów jajnika o granicznej złośliwości jest leczenie operacyjne.

Wczesne stopnie zaawansowania (I i II)

Leczenie w przypadku chęci zachowania płodności (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 zaleca się usunięcie wyrostka robaczkowego oraz resekcję całego jajnika, a nie tylko wyłuszczenie guza, gdyż w tej histologii częściej występują nawroty. Badanie doraźne może być obciążone większym błędem (brak całej torebki guza poddanej badaniu histologicznemu);
- stopniu IB, gdy guzy występują w obu jajnikach, można wyłuszczyć guz tylko z jednego (tego, który ocenia się na dobrze odgraniczony). Niektórzy dopuszczają możliwość wyłuszczenia obu guzów [45, 46].

Leczenie bez chęci zachowania płodności:

- w stopniach I i II rekomenduje się całkowite wycięcie macicy z przydatkami, wycięcie sieci większej oraz postępowanie ustalające stopień zaawansowania choroby jak w raku jajnika. Powinno się wyciąć jedynie powiększone węzły chłonne. Nie udowodniono

poprawy wyników leczenia po systemowym usuwaniu węzłów chłonnych;

- w stopniach zaawansowania III i IV zaleca się leczenie operacyjne; należy dążyć do całkowitej cytoredukcji.

Chemioterapia guzów o granicznej złośliwości

Uzupełniająca chemioterapia oparta na pochodnych platyny nie jest obecnie postępowaniem zalecanym u chorych po operacjach z powodu guzów o granicznej złośliwości ze stwierdzonymi inwazyjnymi implantami, ponieważ nie stwierdzono w dotychczas opublikowanych badaniach istotnego zmniejszenia ryzyka nawrotów oraz odsetka zgonów po zastosowaniu takiego postępowania [47].

Pooperacyjne leczenie chemiczne nie wpływa na dłuższe przeżycie i nie jest zalecane [48].

Monitorowanie choroby

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

Wznovy guzów o granicznej złośliwości

Są zjawiskiem rzadkim i występują u około 7,8% chorych. U około 30% chorych z nawrotem choroby stwierdza się transformację do inwazyjnego raka jajnika.

Istotnie częściej wznovy występują przy:

- pozostawieniu resztek nowotworu w czasie pierwotnego zabiegu;
- stwierdzaniu inwazyjnych implantów;
- przy zabiegach oszczędzających;
- przy niekompletnym określeniu stopnia zaawansowania [47].

Autorzy składają podziękowania za wkład pracy Pani Renacie Budzie, menagerowi Sekretariatu PTGO.

Piśmiennictwo

1. Schorge J.O., Modesitt S.C., Coleman R.L. i wsp. SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. *Gynecol. Oncol.* 2010; 119: 7–17.
2. Smith R.A., Manassaram-Baptiste D., Brooks D. i wsp. Cancer screening in the United States, 2015: a review of current American cancer society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J. Clin.* 2015; 65: 30–54.
3. Rosenthal N., Fraser L., Philpott S. i wsp. Final results of 4-monthly screening in the UK Familial Ovarian Cancer Screening Study (UK-FOCSS Phase 2). *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (supl. 5507).
4. 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.

5. McAlpine J.N., Hanley G.E., Woo M.M. i wsp.; Ovarian Cancer Research Program of British Columbia. Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 210: 471.e1–11.
6. Kamran M.W., Vaughan D., Crosby D. i wsp. Opportunistic and interventional salpingectomy in women at risk: a strategy for preventing pelvic serous cancer (PSC). *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013; 170: 251–254.
7. Goff B.A., Mandel L.S., Drescher C.W. i wsp. Development of an ovarian cancer symptoms index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007; 109: 221–227.
8. Geomini P., Kruitwagen R., Bremer G.L., Cnossen J., Mol B.W. The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review. *Obstet. Gynecol.* 2009; 113: 384–394.
9. Vang R., Shih IeM., Kurman R.J. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv. Anat. Pathol.* 2009; 16: 267–282.
10. Ledermann J., Harter P., Gourley C. i wsp. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 852–861.
11. Prat J.; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2014; 124: 1–5.
12. Schorge J.O., Eisenhauer E.E., Chi D.S. Current surgical management of ovarian cancer. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2012; 26: 93–109.
13. Morice P., Denschlag D., Rodolakis A. i wsp.; Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2011; 21: 951–963.
14. Satoh T., Hatae M., Watanabe Y. i wsp. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1727–1732.
15. Elattar A., Bryant A., Winter-Roach B.A. i wsp. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 8: CD007565.
16. Morrison J., Haldar K., Kehoe S., Lawrie T.A. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 8: CD005343.
17. da Costa Miranda V., de Souza Fêde A.B., Dos Anjos C.H. i wsp. Neoadjuvant chemotherapy with six cycles of carboplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer patients unsuitable for primary surgery: Safety and effectiveness. *Gynecol. Oncol.* 2014; 132: 287–291.
18. Ozols R.F., Bundy B.N., Greer B.E. i wsp.; Gynecologic Oncology Group. 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.
19. 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.
20. Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L. i wsp.; Gynecologic Oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 34–43.
21. Katsumata N., Yasuda M., Isonishi S. i wsp.; Japanese Gynecologic Oncology Group. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced 6. epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 1020.
22. Pignata S., Scambia G., Katsaros D. i wsp.; Multicentre Italian Trials in Ovarian cancer (MITO-7); Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens et du sein (GINECO); Mario Negri Gynecologic Oncology (MaNGO); European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups (ENGOT-OV-10); Gynecologic Cancer Inter-Group (GCIg) Investigators. Carboplatin plus paclitaxel once a week. *Vasey P.A., Paul J., Birt A. i wsp. Docetaxel and cisplatin in combination as first-line chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer. Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2069–2080.
23. Bell J., Brady M.F., Young R.C. i wsp.; Gynecologic Oncology Group. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 2006; 102: 432–439.
24. Vergote I., Tropé C.G., Amant F. i wsp.; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 943–953.
25. Kehoe S., Hook J., Nankivell M. i wsp. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386: 249–257.
26. Markman M., Liu P.Y., Wilczynski S. i wsp.; Southwest Oncology Group; Gynecologic Oncology Group. 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.
27. Rustin G.J., van der Burg M.E., Griffin C.L. i wsp.; MRC OV05; EORTC 55955 investigators. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1155–1163.
28. 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.
29. Harter P., Beutel B., Alesina P.F. i wsp. Prognostic and predictive value of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) score in surgery for recurrent ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2014; 132: 537–541.
30. Friedlander M., Trimble E., Tinker A. i wsp.; Gynecologic Cancer Inter-Group. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2011; 21: 771–775.
31. 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 Studien-Gruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115: 1234–1244.
32. 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.
33. ten Bokkel Huinink W., Gore M. i wsp. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 2183–2193.
34. Mutch D.G., Orlando M., Goss T. i wsp. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 2811–2818.
35. 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.
36. Markman M., Blessing J., Rubin S.C. i wsp.; Gynecologic Oncology Group. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 2006; 101: 436–440.
37. Pujade-Lauraine E., Hilpert F., Weber B. i wsp. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 1302–1308.
38. Parmar M.K., Ledermann J.A., Colombo N. i wsp.; ICON and AGO Collaborators. 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.
39. Pfisterer J., Plante M., Vergote I. i wsp.; AGO-OVAR; NCIC CTG; EORTC GCG. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Ledermann J., Harter P., Gourley C. i wsp. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1382–1392.
43. Tavassoli F.A., Devilee P. (red.). *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs.* Lyon: IARC Press; 2003.
44. Morice P., Uzan C., Fauvet R. i wsp. Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *Lancet Oncol.* 2012; 13: e103–115.
45. Trillsch F., Mahner S., Woelber L. i wsp. Age-dependent differences in borderline ovarian tumours (BOT) regarding clinical characteristics and outcome: results from a sub-analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) ROBOT study. *Ann. Oncol.* 2014; 25: 1320.
46. Vasconcelos I., Olschewski J., Braicu I. i wsp. A meta-analysis on the impact of platinum-based adjuvant treatment on the outcome of borderline ovarian tumors with invasive implants. *Oncologist.* 2015; 20: 151–158.
47. Faluy O., Mackean M., Gourley C. i wsp. Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 9: CD007696.

ZAŁĄCZNIK 1**Wskaźnik RMI (*risk of malignancy index*)**

$$RMI = U \times M \times CA125$$

Cechy	Opis cechy	Punktacja cechy
Wartość stężenia CA125	Stężenie w surowicy	Wartość wyrażona w U/ml
Indeks USG	Otrzymuje 1 punkt za każdą z cech guza jajnika: — torbiel wielokomorowa — elementy lite — obecność wszczepów/przerzutów — płyn w miednicy — zmiany w obu jajnikach	U = 0 (jeśli wartość punktowa indeksu USG wynosi 0) U = 1 (jeśli wartość punktowa indeksu USG wynosi 1) U = 3 (dla wyższych wartości, tj. 2–5)
Stan menopauzalny	Definicja menopauz: brak miesiączki od ≥ 1 roku lub pacjentka po histerektomii i w wieku powyżej 50. rż.	M = 1 punkt, jeśli pacjentka jest przed menopauzą, lub M = 3 punkty, jeśli jest po menopauzie

Wskaźnik ultrasonograficzny „U” oblicza się, sumując punkty za cechy (1 punkt za każdą).

Parametr „U” może przyjmować wartości:

U = 0 (liczba punktów: 0);

U = 1 (liczba punktów: 1);

lub U = 3 (liczba punktów: 2–5).

Za pacjentki po menopauzie uznaje się te, które nie miały miesiączki od ponad roku, oraz kobiety po 50. roku życia poddane histerektomii.

ZAŁĄCZNIK 2**Rak jajnika, jajowodu, otrzewnej: aktualna klasyfikacja stopnia zaawansowania według FIGO (wersja 2014); stopień I**

Klasyfikacja FIGO wersja 1988	Klasyfikacja FIGO wersja 2014 (*)
Stopień I: Nowotwór ograniczony do jajników	Stopień I: Nowotwór ograniczony do jajników lub jajowodów
IA Guz ograniczony do 1 jajnika (nienaruszona ciągłość torebki guza), brak zmian na powierzchni, brak komórek nowotworowych w płynie lubw popłuczynach z jamy otrzewnowej	IA Guz ograniczony do 1 jajnika lub jajowodu (nienaruszona ciągłość torebki guza), brak zmian na powierzchni jajnika lub jajowodu, brak komórek nowotworowych w płynie lub w popłuczynach z jamy otrzewnowej
IB Guz ograniczony do 2 jajników (nienaruszona ciągłość torebki guzów), brak zmian na powierzchni, brak komórek nowotworowych w płynie lubw popłuczynach z jamy otrzewnowej	IB Guz ograniczony do 2 jajników lub jajowodów (nienaruszona ciągłość torebki guzów), brak zmian na powierzchni jajników lub jajowodów, brak komórek nowotworowych w płynie lubw popłuczynach z jamy otrzewnowej
IC Guz ograniczony do 1 lub 2 jajników z pękniętą torebką guza lub ze zmianami na powierzchni lub z obecnością komórek nowotworowych w płynie lubw popłuczynach z jamy otrzewnowej	IC Guz ograniczony do 1 lub 2 jajników lub 2 jajowodów z: <i>IC1</i> <i>śródooperacyjnym uszkodzeniem ciągłości torebki</i> <i>IC2</i> <i>naruszoną ciągłością torebki przed operacją lub obecnością guza na powierzchni jajowodu lub jajnika</i> <i>IC3</i> <i>komórkami nowotworowymi w płynie lub popłuczynach z jamy otrzewnowej</i>

*Zmiany zaznaczono kursywą

Rak jajnika, jajowodu, otrzewnej: aktualna klasyfikacja stopnia zaawansowania według FIGO (wersja 2014); stopień II

Klasyfikacja FIGO wersja 1998		Klasyfikacja FIGO wersja 2014 (*)	
Stopień II: Nowotwór ograniczony do jajników z zajęciem struktury miednicy mniejszej		Stopień II: Nowotwór ograniczony do jajników lub jajowodów z zajęciem struktury miednicy mniejszej (poniżej płaszczyzny wchodu miednicy) lub pierwotny rak otrzewnej)	
IIA	Zajęcie i/lub wszczepy na powierzchni macicy i/lub jajowodu/jajowodów; brak komórek nowotworowych w płynie lub w popłuczynach z jamy otrzewnowej	IIA	Zajęcie i/lub wszczepy na powierzchni macicy i/lub jajowodu/jajowodów
IIB	Zajęcie innych struktur miednicy mniejszej; brak komórek nowotworowych w płynie lub popłuczynach z jamy otrzewnowej	IIB	Zajęcie innych struktur miednicy mniejszej
IIC	Zajęcie struktur miednicy mniejszej (IIA lub IIB); obecne komórki nowotworowe w płynie lub popłuczynach z jamy otrzewnowej		

*Zmiany zaznaczono kursywą

Rak jajnika, jajowodu, otrzewnej: aktualna klasyfikacja stopnia zaawansowania według FIGO (wersja 2014); stopień III

Klasyfikacja FIGO wersja 1998		Klasyfikacja FIGO wersja 2014 (*)	
Stopień III: Nowotwór obejmujący 1 lub 2 jajniki z mikroskopowymi przerzutami do otrzewnej poza miednicą mniejszą i/lub przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych		Stopień III: Nowotwór obejmujący 1 lub 2 jajniki lub jajowód/jajowody, lub pierwotny rak otrzewnej z przerzutami do otrzewnej poza miednicą mniejszą i/lub przerzuty do węzłów chłonnych zaotrzewnowych	
IIIA	Mikroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą	IIIA1	<i>Przerzuty nowotworowe obecne tylko w węzłach chłonnych zaotrzewnowych (potwierdzone cytologiczne lub histologicznie)</i>
		IIIA1(i)	<i>Przerzuty w największym wymiarze ≤ 10 mm</i>
		IIIA1(ii)	<i>Przerzuty w największym wymiarze > 10 mm</i>
		IIIA2	<i>Mikroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą (powyżej płaszczyzny wchodu miednicy) z przerzutami lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych</i>
IIIB	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o śr. ≤ 2 cm	IIIB	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o śr. ≤ 2 cm w największym wymiarze z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych (włączając w to zajęcie przez nowotwór torebki wątroby i śledziony bez naciekania ich mięszu)
IIIC	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o śr. > 2 cm i/lub przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych	IIIC	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o śr. > 2 cm w największym wymiarze z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych (włączając w to zajęcie przez nowotwór torebki wątroby i śledziony bez naciekania ich mięszu)

*Zmiany zaznaczono kursywą

Rak jajnika, jajowodu, otrzewnej: aktualna klasyfikacja stopnia zaawansowania według FIGO (wersja 2014); stopień IV

Klasyfikacja FIGO wersja 1998	Klasyfikacja FIGO wersja 2014 (*)
Stopień IV: Odległe przerzuty (wyłączając przerzuty do otrzewnej)	Stopień IV: Odległe przerzuty (wyłączając przerzuty do otrzewnej)
IV Odległe przerzuty (wyłączając przerzuty do otrzewnej)	IVA <i>Wysięk w jamie opłucnowej z potwierdzonym cytologicznie nowotworem</i>
	IVB <i>Śródmiąższowe przerzuty i przerzuty donarządów poza jamą brzuszną (włączając w to węzły chłonne pachwinowe i węzły chłonne poza jamą brzuszną)</i>

*Zmiany zaznaczono kursywą

ZAŁĄCZNIK 3

Kryteria RECIST 1.1

Stan chorych kwalifikujemy jako:

- odpowiedź całkowita (CR, *complete response*) — całkowite zniknięcie zmian. Zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10 mm w osi krótkiej (RECIST1.1). Równoczesna normalizacja biochemiczna
- odpowiedź częściowa (PR, *partial response*) — zmniejszenie o minimum 30% wymiaru guza lub sumy największych wymiarów guzów
- stabilizacja choroby (SD, *stable disease*) — zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów mniej niż o 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%
- progresja choroby (PD, *progressive disease*) — zwiększenie o przynajmniej 20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o min. 5 mm) i/lub pojawienie się nowych zmian

ZAŁĄCZNIK 4

Zalecenia dotyczące wykonywania zabiegów cytoredukcyjnych drugiego rzutu

A. Zalecenia *Norwegian Radium Hospital* [29]

Czas wolny od choroby	Choroba zlokalizowana	Choroba rozsiana
0–5	Rozważyć	Nie wykonywać
6–11	Zaproponować	Nie wykonywać
12–23	Zaproponować	Nie wykonywać
> 24	Zaproponować	Rozważyć

B. *Slone Memorial Kettering Cancer Center* [48]

Czas wolny od choroby	Choroba zlokalizowana	Choroba rozsiana	Zrakowacenie otrzewnej
6–12	Zaproponować	Rozważyć	Nie wykonywać
12–30	Zaproponować	Zaproponować	Rozważyć
> 30	Zaproponować	Zaproponować	Zaproponować

C. *Onda* [48]

Pacjent powinien spełniać co najmniej 3 z 4 kryteriów:

- czas wolny od choroby > 12 miesięcy
- brak przerzutów do wątroby
- zmiana izolowana
- wielkość guza < 6 cm