

## Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika

### Recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society for the diagnosis and treatment of ovarian cancer

Wersja 2017.1 / Version 2017.1

Adres do korespondencji / Correspondence: Radosław Mądry, e-mail: radoslaw.madry@oncology.am.poznan.pl

#### ETIOLOGIA

**P**onad 95% nowotworów złośliwych jajnika ma pochodzenie nabłonkowe.

Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka jajnika należą:

- nosicielstwo mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* (dotyczy do 16–20% wszystkich przypadków raka jajnika);
- zespoły dziedzicznego raka piersi i jajnika;
- rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (zespół Lynch – niepolipowaty rak jelita grubego, rak endometrium, rak górnego odcinka układu pokarmowego, rak urotelialny moczowodu);
- bezdzietność, długotrwała stymulacja owulacji, nieskuteczne próby IVF (*in vitro fertilisation* – zapłodnienie pozaustrojowe, zapłodnienie *in vitro*);
- hormonalna terapia zastępcza.

Ryzyko wystąpienia raka jajnika zmniejszają: stosowanie antykoncepcji hormonalnej, okluzja jajowodów, wycięcie jajników i jajowodów, wycięcie macicy i karmienie piersią<sup>(1)</sup>.

#### SKRYNING

Obecnie nie mają zastosowania przesiewowe badania w kierunku raka jajnika<sup>(2)</sup>, co dotyczy również chorych pozostających pod kontrolą ze względu na rozpoznaną mutację w genach *BRCA*<sup>(3)</sup>.

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).

#### ETIOLOGY

**O**ver 95% of ovarian malignancies arise from the epithelium.

The major risk factors for ovarian cancer include:

- hereditary mutation of *BRCA1* and *BRCA2* genes (16–20% of all ovarian cancers);
- hereditary breast and ovarian cancer syndrome;
- familial history of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) (Lynch syndrome – nonpolyposis colorectal cancer, endometrial cancer, cancer of the upper gastrointestinal tract, ureteral cancer);
- infertility, long-term stimulation of ovulation, unsuccessful IVF (*in vitro fertilisation*) attempts;
- hormone replacement therapy.

Factors that decrease the risk for ovarian cancer include oral contraceptive use, tubal ligation, salpingo-oophorectomy, hysterectomy and breastfeeding<sup>(1)</sup>.

#### SCREENING

No screening tests for ovarian cancer are currently available<sup>(2)</sup>. This concerns also patients monitored on a permanent basis due to a diagnosis of *BRCA* gene mutation<sup>(3)</sup>.

Early-stage ovarian cancer is diagnosed rarely (20–30% of all ovarian cancers). In the remaining group of women (approximately 70%), ovarian cancer is diagnosed at more advanced stages (III and IV).

#### PREVENTION

Due to the significant risk for ovarian cancer in carriers of *BRCA1* and *BRCA2* mutation, bilateral salpingo-oophorectomy is recommended after the patient has completed

## PROFILAKTYKA

Ze względu na znaczne ryzyko zachorowania na raka jajnika u nosicielek mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* zaleca się obustronne wycięcie przydatków po zakończeniu planów rozrodczych<sup>(4)</sup> (zabiegi redukującej ryzyko adnektomii nie znajdują się w koszyku świadczeń gwarantowanych w Polsce). Z uwagi na szereg danych wskazujących, 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<sup>(5-7)</sup>.

## DIAGNOSTYKA

W raku jajnika nie ma objawów patognomicznych, ale u większości chorych ponad rok przed rozpoznaniem nowotworu występują niespecyficzne objawy dyspeptyczne<sup>(8)</sup>.

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

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

We wszystkich przypadkach guzów jajników rekomendujemy w zależności od dostępności i technicznych możliwości obliczenie indeksu RMI (*risk of malignancy index*; załącznik 1) lub zastosowanie testu ROMA bądź IOTA ADNEX (dostępne w sieci: [http://romatools.he4test.com/calculator\\_row\\_en.html](http://romatools.he4test.com/calculator_row_en.html), <http://www.iotagroup.org/adnexmodel/site%20iota.html> oraz w aplikacjach na smartfony). W przypadku RMI >200 pkt lub gdy wartość testu ROMA bądź IOTA ADNEX wskazuje na przynależność do grupy wysokiego ryzyka, rekomenduje się skierowanie pacjentki do jednostki specjalistycznej posiadającej doświadczenie w leczeniu raka jajnika<sup>(9,10)</sup>.

## Rozpoznanie

Diagnozę raka jajnika stawia się na podstawie patomorfologicznej oceny materiału uzyskanego w trakcie pierwotnego zabiegu operacyjnego. W wyjątkowych sytuacjach możliwe jest 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 (grading – G1, G2 lub G3).
- W chwili obecnej zasadny wydaje się podział najczęstszego typu surowiczego raka jajnika na *high grade* i *low grade*<sup>(11)</sup>.

childbearing<sup>(4)</sup> (in Poland, risk-reducing salpingo-oophorectomy, RRSO, is currently not included in medical services reimbursed by the National Health Fund). Since a substantial body of evidence material suggests the fimbriated ends of fallopian tubes as the site of origin of many ovarian tumors, preventive salpingectomy should be considered also in women from the low-risk group operated for non-oncology related reasons who are past childbearing and menopause<sup>(5-7)</sup>.

## DIAGNOSTICS

Ovarian cancer is typically asymptomatic, yet the majority of patients experience non-specific, vague “dyspepsia” symptoms for over a year preceding diagnosis<sup>(8)</sup>.

In early stages (25–30%), tumors are confined to adnexes. Advanced ovarian cancer (approximately 70%) additionally presents with peritoneal/pleural ascites and an elevated CA-125 level. In some patients, ovaries may have a normal size or can be only slightly enlarged despite the presence of intra-abdominal metastases.

In all ovarian cancer cases, the risk of malignancy index (RMI; Appendix 1) should be calculated, or ROMA or IOTA ADNEX tests should be used (available at [http://romatools.he4test.com/calculator\\_row\\_en.html](http://romatools.he4test.com/calculator_row_en.html), <http://www.iotagroup.org/adnexmodel/site%20iota.html> or as mobile apps), depending on the availability and technical feasibility. If RMI >200 points or ROMA or IOTA ADNEX score indicates a high risk, the patient should be referred to a tertiary center specializing in ovary cancer treatment<sup>(9,10)</sup>.

## Diagnosis

Ovarian cancer diagnosis is based on histopathological analysis of material collected at primary surgery. In some situations, diagnosis is based on biopsy of fluid collected from the peritoneal or pleural cavity, lymph nodes or liver metastases.

In every case, it is necessary to determine:

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

At present, the most common serous ovarian cancer is classified as two distinct diseases, that is high grade and low grade serous carcinoma<sup>(11)</sup>.

### Testing for the presence of predisposing mutations correlated with an increased risk of ovarian cancer

Due to its prophylactic and therapeutic significance, all ovarian cancer patients should be referred for genetic counseling, and tested for the presence *BRCA1/2* mutation. The exact protocol of the diagnostic procedure has not been clearly delineated so far. Examination of tumor tissue first, followed by confirmatory testing of blood or

## Ocena występowania mutacji predysponujących do występowania zwiększonego ryzyka raka

Z uwagi na istotną rolę w profilaktyce oraz w leczeniu wszystkie chore z rakiem jajnika powinny mieć przeprowadzoną konsultację genetyczną oraz wykonane badanie oceniające występowanie mutacji w genie *BRCA1/2*. Schemat diagnostyki prowadzący do oceny występowania mutacji w obecnej chwili nie został definitywnie określony. Celowe wydaje się oznaczanie mutacji z pierwotnego guza, z następową weryfikacją z krwi lub śliny. Pozwala to wykrywać zarówno mutacje somatyczne, jak i germinalne. Stwierdzenie u chorej 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<sup>(12)</sup>.

## Ocena stopnia zaawansowania

Zaawansowanie w nowotworach jajnika określa się w stopniach chirurgiczno-patomorfologicznych (dotyczy to nowotworów nabłonkowych i nienabłonkowych). Aktualna klasyfikacja Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) raków jajnika została wprowadzona w 2014 roku<sup>(13)</sup> (załącznik 2).

## LECZENIE

Podstawą terapii raka jajnika jest postępowanie skojarzone, które obejmuje leczenie chirurgiczne oraz 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.

### 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;

saliva sample is recommended, as this approach allows to identify both somatic and germline mutations. A diagnosis of a *BRCA* mutation in a patient has a prognostic and predictive value. It indicates a high risk of breast cancer, and allows to provide medical care aimed at reducing the risk of breast and ovarian cancer occurrence to the patient's healthy female family members who are also carriers of the mutation<sup>(12)</sup>.

## Staging

Ovarian cancer advancement is determined in surgical and histopathological stages (for epithelial and non-epithelial cancers). The current International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification of ovarian cancers was introduced in 2014<sup>(13)</sup> (Appendix 2).

## TREATMENT

Combination therapy comprising surgery and chemotherapy is the cornerstone of ovarian cancer management.

### Surgical treatment

Primary surgical treatment is aimed at:

- confirming ovary cancer diagnosis;
- identifying the stage of the disease;
- complete or, when not possible, optimal tumor cytoreduction.

The extent of surgery and adjuvant therapy in ovarian cancer mostly depend on its clinical stage.

### Cancer macroscopically confined to the reproductive organs

After careful examination of the abdominal cavity to exclude macroscopic lesions outside the pelvis, the surgical procedure includes:

- collection of fluid and washing samples for cytology (prior to surgical procedure);
- bilateral salpingo-oophorectomy;
- total hysterectomy;
- omentectomy;
- peritoneal cytology and multiple peritoneal biopsies;
- pelvic and aortic lymphadenectomy;
- appendectomy is indicated only if macroscopic lesions are found within the appendix<sup>(14,15)</sup>.

In young women who wish to preserve fertility, the uterus and the opposite ovary may be spared, if the lesion is G1 or G2 disease confined to one ovary without capsule infiltration and intraperitoneal adhesions<sup>(16,17)</sup>.

### Advanced ovarian cancer

The primary goal of surgery is complete cytoreduction (debulking), i.e. leaving no macroscopic residual disease. If it is not possible, optimal cytoreduction should be attempted (residual disease <1 cm in greatest diameter) (Tab. 1).

- wykonanie limfadenektomii miedniczej i aortalnej;
- usunięcie wyrostka robaczkowego wskazane jest jedynie w przypadku makroskopowych zmian w jego obrębie<sup>(14,15)</sup>. U młodych kobiet, które chcą zachować płodność, w przypadku zmiany ograniczonej do jednego jajnika bez nacieku torebki i wzrostów wewnątrztrzewnowych przy stopniu histologicznego zróżnicowania G1 i G2 można pozostawić macicę i drugi jajnik<sup>(16,17)</sup>.

### Zaawansowany rak jajnika

Pierwszorzędownym celem zabiegu jest całkowita cytoredukcja – brak makroskopowych resztek choroby. Celem zabiegu jest usunięcie wszystkich widocznych zmian nowotworowych. W przypadku niemożności osiągnięcia tego celu należy dążyć do cytoredukcji optymalnej (pozostawienia resztek <1 cm średnicy) (tab. 1).

Ważna jest identyfikacja pacjentek, które nie rokują uzyskania co najmniej optymalnej cytoredukcji z uwagi na zaawansowanie choroby. Głównym powodem uniemożliwiającym uzyskanie całkowitej cytoredukcji u chorych w stopniu III są zajęcie krezki jelita cienkiego oraz zmiany we wnęce wątroby. Również nierekcyjne ogniska >1 cm w klatce piersiowej powinny być podobnie klinicznie traktowane.

Podczas kwalifikacji do zabiegu badania obrazowe (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) powinny pozwolić na wykluczenie obecności zmian powodujących pozostawienie resztek >1 cm. Szereg danych wskazuje, że zastosowanie kryteriów Fagotti<sup>(18)</sup> (laparoskopowa ocena resekcyjności) może być efektywną metodą selekcji chorych. W przypadku wykonania laparotomii przy braku możliwości uzyskania cytoredukcji optymalnej należy dążyć do ograniczenia zakresu zabiegu w celu zredukowania możliwych powikłań okołoperacyjnych i możliwie szybkiego skierowania chorej do chemioterapii.

Pacjentki, u których w trakcie kwalifikacji do zabiegu lub w trakcie oceny resekcyjności (laparoskopowej lub za pomocą laparotomii) stwierdza się brak możliwości uzyskania co najmniej optymalnej cytoredukcji, są kandydatkami do chemioterapii neoadiuwantowej.

It is important to identify patients with no prognosis of achieving at least optimal cytoreduction due to the extent of disease. The main factors preventing complete cytoreduction in stage III ovarian cancer patients include small intestine mesentery involvement and metastatic hepatic lesions situated in the hilum. Similar clinical criteria are applied to non-resectable cancerous foci >1 cm found in the chest.

Imaging tests conducted in the course of preoperative assessment, such as computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging, typically allow to rule out the presence of lesions that would lead to residual disease >1 cm. There is compelling evidence suggesting that Fagotti<sup>(18)</sup> laparoscopic score of resectability may be an effective method of patient selection for surgical treatment.

If optimal cytoreduction cannot be achieved on laparotomy, the surgery should be limited to reduce potential perioperative complications, and facilitate prompt chemotherapy.

If preoperative or intraoperative resectability assessment (on laparoscopy or laparotomy) indicates that at least optimal cytoreduction is unachievable, the patient is a candidate for neoadjuvant chemotherapy.

As suboptimal cytoreduction has a significant detrimental effect on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), special care should be taken to document properly the reason for not achieving complete/optimal cytoreduction in every case<sup>(19)</sup>.

Debulking treatment of advanced ovarian cancer comprises hysterectomy, salpingo-oophorectomy, omentectomy, and resection of all other involved organs, e.g. splenectomy, or stripping of the diaphragm or pelvis (pelvic or diaphragm peritonectomy). Complete bowel resection should be avoided, as it can decrease quality of life and limit the possibility of further systemic therapy.

Additionally, cytoreductive procedures include the excision of enlarged retroperitoneal lymph nodes.

Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy in patients with advanced ovarian cancer FIGO IIB–IV

<b>Typ peritonektomii</b> <i>Peritonectomy</i>	<b>Zakres resekcji</b> <i>Extent of resection</i>
Wycięcie otrzewnej miednicy <i>Pelvic peritonectomy</i>	Macica, jajniki, esica <i>Uterus, ovaries, sigmoid colon</i>
Wycięcie otrzewnej lewego górnego kwadrantu jamy brzusznej <i>Left upper quadrant peritonectomy</i>	Sieć większa i śledziona <i>Greater omentum and spleen</i>
Wycięcie otrzewnej prawego górnego kwadrantu jamy brzusznej <i>Right upper quadrant peritonectomy</i>	Guz naciekający torebkę Glissona wątroby <i>Tumor infiltrating Glisson's capsule</i>
Wycięcie otrzewnej przedniej ściany jamy brzusznej <i>Anterior parietal peritonectomy</i>	Stare blizny brzuszne, pępek i poduszka tłuszczowa w nadbrzuszu <i>Old abdominal scars, navel, epigastric fat pad</i>
Wycięcie otrzewnej pokrywającej torbę sieciową <i>Omental bursectomy</i>	Pęcherzyk żółciowy, sieć mniejsza <i>Gall bladder, lesser omentum</i>

Tab. 1. Zakres resekcji w trakcie pierwotnego leczenia cytoredukcyjnego

Tab. 1. Extent of resection at initial cytoreductive surgery



Nieoptymalne zabiegi w istotny sposób skracają czas do wystąpienia progresji oraz całkowity czas przeżycia, dlatego szczególnie dokładnie należy udokumentować powód nieuzyskania całkowitej/optymalnej cytoredukcji<sup>(19)</sup>.

Leczenie cytoredukcyjne zaawansowanego raka jajnika obejmuje swoim zakresem usunięcie macicy z przydatkami i siecią wraz z resekcjami narządów zajętych przez nowotwór – śledziony, otrzewnej pokrywającej przeponę, otrzewnej pokrywającej miednicę. Należy unikać przeprowadzania zabiegów okaleczających, takich jak całkowite resekcje jelita grubego, co ogranicza możliwość późniejszego leczenia systemowego.

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

W badaniu LION przedstawionym na ASCO 2017 wykazano, iż systemowa limfadenektomia miedniczna i okołoaortalna niezmiennych węzłów chłonnych w przypadku chorych w stopniu IIB–IV, u których uzyskano całkowitą cytoredukcję w obrębie jamie brzusznej, nie ma wpływu na czas przeżycia. Pomimo że obecność mikroskopowych przerzutów do węzłów chłonnych stwierdzono u 56% pacjentek w ramieniu poddanej limfadenektomii, mediana czasu przeżycia nie różniła się w sposób statystycznie istotny (w ramieniu bez limfadenektomii 69 miesięcy, w ramieniu z limfadenektomią 66 miesięcy). Mediana czasu do progresji w obu ramionach wynosiła 26 miesięcy. Przeprowadzenie limfadenektomii istotnie częściej wydłużało czas zabiegu, zwiększało utratę krwi oraz konieczność przetaczania preparatów krwipochodnych. Istotnie częściej występowały powikłania pooperacyjne, ponowne przyjęcia do szpitala oraz zgonu w czasie 60 dni po operacji (odpowiednio 12,1% i 5,9%, 8,0% i 3,1%, 3,1% i 0,9%). Systemowa limfadenektomia u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika, u których nie stwierdzano powiększonych węzłów chłonnych oraz w trakcie pierwotnego zabiegu operacyjnego udało się uzyskać całkowitą cytoredukcję, nie poprawia wyników leczenia i nie powinna być stosowana<sup>(20)</sup>.

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

#### IDS (*interval debulking surgery*)

W przypadku niemożności uzyskania optymalnej cytoredukcji należy u części chorych rozważyć przeprowadzenie operacji odroczonej (*interval debulking surgery/interval cytoreductive surgery*, IDS) po 3 lub 4 kursach chemioterapii, a następnie kontynuować chemioterapię (do zaplanowanej liczby podań). Postępowanie takie zaleca się w sytuacji uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie chemiczne<sup>(21)</sup>.

#### Wtórne operacje cytoredukcyjne

Skuteczność wtórnej operacji cytoredukcyjnej (*secondary cytoreductive surgery*), wykonywanej po zakończeniu

with both intra-abdominal macroscopic complete resection and pre- and intraoperatively clinical negative lymph nodes neither improve OS (66 vs. 69 months) nor PFS (26 months in both arms) despite detecting (and removing) subclinical retroperitoneal lymph node metastases in 56% of the patients (LION study). Surgery in the pelvic and para-aortic lymphadenectomy arm was longer, resulted in a higher median blood loss and a higher transfusion rate. Furthermore, serious postoperative complications occurred more frequently in this group (e.g. rate of re-laparotomies 12.1% vs. 5.9%, hospital readmittance rate 8.0% vs. 3.1% and deaths within 60 days after surgery 3.1 vs. 0.9%). Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy in patients with advanced ovarian cancer with both intra-abdominal complete resection and clinically negative lymph nodes and complete resection should be avoided to reduce postoperative morbidity and mortality<sup>(20)</sup>.

There is no indication for staging procedures such as collection of fluid material, peritoneal biopsy and cytology to be performed in the course of cytoreductive surgery of advanced ovarian cancer.

#### IDS (*interval debulking surgery*)

If optimal cytoreduction is impossible to achieve, interval debulking/cytoreductive surgery (IDS) performed after 3 or 4 chemotherapy cycles and followed by further chemotherapy (up to a planned number of cycles) should be considered. This strategy is recommended if response to chemotherapy has been obtained<sup>(21)</sup>.

#### Secondary cytoreductive surgery

The efficiency of secondary cytoreductive surgery performed after first-line chemotherapy has been completed and disease progression is observed has not been confirmed in randomized clinical studies, with relevant data available only from few non-randomized studies<sup>(22)</sup>.

#### Second-look surgery

Second-look operations performed to determine the response to treatment do not prolong OS, and is not recommended in daily clinical practice.

## Chemotherapy

Most ovarian cancer patients have indications to receive systemic chemotherapy. Only a small group of patients with FIGO stage IA or IB grade 1 or grade 2 disease (good-prognosis group) may forgo adjuvant chemotherapy, after thorough surgical staging (accompanied by pelvic and para-aortic lymphadenectomy). In other patients with stage I ovarian cancer, the corner stone of first-line chemotherapy is a combination of a platinum compound (carboplatin or cisplatin) and a taxane (paclitaxel) administered intravenously on a 21-day schedule. The treatment should comprise 3 or 6 cycles.

pierwszej linii chemioterapii, w sytuacji progresji choroby nowotworowej, nie została potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych, a dostępne dane pochodzą z pojedynczych badań nierandomizowanych<sup>(22)</sup>.

### 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 leczenia systemowego. 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 miedniczna i okołoaortalna). U pozostałych chorych w stopniu I podstawą leczenia I rzutu jest skojarzenie pochodnych platyny (karboplatyna lub cisplatyna) i taksoidu (paklitaksel), podawanych dożylnie w schemacie co 21 dni. Leczenie powinno składać się z 3 lub 6 cykli. Oba wymienione schematy chemioterapii mają identyczną skuteczność. Za stosowaniem karboplatyny przemawiają lepsza tolerancja oraz wygoda podawania. Stosowanie paklitakselu wymaga premedykacji za pomocą sterydów, 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. Nie ma danych potwierdzających, że zastosowanie więcej niż 6 kursów leczenia skojarzonego w pierwszej linii chemioterapii poprawia wyniki leczenia<sup>(23)</sup>.

Standardem powinno być wykonanie tomografii komputerowej przed kwalifikacją do chemioterapii, co pozwala obiektywnie oceniać wyniki leczenia oraz kwalifikować do stosowania bewacyzumabu.

Standardowym schematem jest paklitaksel w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> w 3-godzinny wlew oraz karboplatyna w dawce według AUC 6 (5–7) we wlewie 30-minutowym<sup>(24)</sup>. W przypadku zastosowania schematu z cisplatiną cykl leczenia jest dłuższy z uwagi na 24-godzinne podawanie paklitakselu oraz konieczność nawadniania przed i po podaniu cisplatyny w dobie jej podawania i następnej<sup>(25)</sup>.

W grupie pacjentek w stopniu II–IV, z pozostawionymi po cytoredukcji zmianami <1 cm średnicy terapią z wyboru jest leczenie dootrzewnowe w skojarzeniu z systemowym w dawkach jak w badaniu GOG 172<sup>(26)</sup>. Redukcja dawki cisplatyny w schematach chemioterapii dootrzewnowej oraz dołączenie do niej bewacyzumabu nie poprawia wyników leczenia<sup>(27)</sup>.

Chemioterapia z paklitakselem podawanym co 7 dni w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> jest alternatywą dla terapii stosowanej

The efficiency for both listed regimens is the same. Carboplatin is better-tolerated and more convenient to administer. Paclitaxel therapy requires premedication with steroids, H2 receptor blockers and antihistamine agents. In patients with higher FIGO stage (IIB–IV) ovarian cancer, the standard of adjuvant chemotherapy is 6 cycles. There is no compelling evidence as to the benefits of use of more than 6 cycles of first-line combination chemotherapy<sup>(23)</sup>.

A CT scan should be routinely taken before referring the patient for chemotherapy to facilitate adequate evaluation of treatment results and determine the patient's eligibility for bevacizumab therapy.

A standard regimen includes paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> continuous IV infusion over a period of 3 hours + carboplatin AUC 6 (5–7) administered over a period of 30 minutes<sup>(24)</sup>. Cycles are longer in the cisplatin-based regimen, as paclitaxel is administered over a 24-hour period, and prior to and after receiving each cycle of cisplatin, adequate amounts of IV fluids need to be administered on day 1 and 2<sup>(25)</sup>.

In the group of patients with stage II–IV ovarian cancer with residual disease <1 cm, the treatment of choice is intraperitoneal therapy in combination with systemic treatment administered in doses suggested in the GOG 172 study<sup>(26)</sup>. A cisplatin dose reduction in IP chemotherapy protocols and addition of bevacizumab does not improve outcomes<sup>(27)</sup>.

A dose-dense weekly schedule of paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> is an alternative for the 21-day schedule. This schedule is associated with a high risk for adverse hematologic events, and in many patients (37%) growth stimulation factors (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) are required<sup>(28)</sup>.

The phase III MITO-7 study showed a lower toxicity at comparable efficacy in the dose-dense weekly schedule of paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> and carboplatin AUC 2 compared to standard chemotherapy. The protocol with weekly paclitaxel and weekly carboplatin should be considered as an alternative especially for elderly patients and patients with overall poor performance status<sup>(29)</sup>.

In the group of patients with stage IV ovarian cancer, stage III ovarian cancer with residual disease >1 cm, and patients not treated surgically, bevacizumab 7.5 mg/kg in combination with standard chemotherapy (paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> and carboplatin AUC 5–7.5) with subsequent maintenance therapy (bevacizumab monotherapy) (up to 18 cycles) significantly improves PFS and OS time<sup>(30)</sup>.

This regimen is now covered by a reimbursable treatment program in Poland (Tab. 2). Under the program, in stage III ovarian cancer residual disease volume measured in centimeters must be documented in the surgical report, and secondary cytoreduction may be performed once bevacizumab therapy is in progress.

If hypersensitivity to paclitaxel occurs, it may be replaced with docetaxel<sup>(31)</sup>.

co 21 dni. Ryzyko powikłań hematologicznych jest w tym schemacie wysokie i w znacznym odsetku chorych (37%) wymaga stosowania czynników wzrostu<sup>(28)</sup>.

Z kolei w badaniu III fazy MITO-7 połączenie paklitakselu w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> z karboplatiną w dawce AUC 2 podawanych w rytmie co tydzień wykazywało mniejszą toksyczność przy porównywalnej skuteczności – wydaje się, iż należy je rozważyć szczególnie u starszych pacjentek bądź w gorszym stanie ogólnym<sup>(29)</sup>.

W grupie chorych w IV stopniu zaawansowania, w III stopniu zaawansowania z pozostawionymi zmianami resztkowymi o średnicy >1 cm oraz u chorych nieoperowanych leczenie bewacyzumabem w dawce 7,5 mg/kg m.c. w skojarzeniu ze standardową chemioterapią (paklitaksel w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> i karboplatyna AUC 5–7,5) z następnym leczeniem podtrzymującym (bewacyzumab w monoterapii) (w sumie do 18 podań) istotnie wydłuża czas do nawrotu (*progression-free survival*, PFS) i czas przeżycia (*overall survival*, OS)<sup>(30)</sup>.

W chwili obecnej w Polsce chore w stopniu IV, chore w stopniu III z pozostawioną masą resztkową >1 cm oraz chore nieoperowane, u których możemy udowodnić stopień IV i III, objęte są programem lekowym (tab. 2). Polski program zakłada konieczność udokumentowania u chorych w stopniu III wielkości pozostawionych zmian resztkowych mierzonych w centymetrach w protokole z zabiegu operacyjnego oraz zakłada możliwość przeprowadzenia wtórnego zabiegu w trakcie leczenia bewacyzumabem.

Wystąpienie reakcji nadwrażliwości na paklitaksel jest wskazaniem do rozważenia zastosowania w jego miejsce docetakselu<sup>(31)</sup>.

### Chemioterapia neoadiuwantowa (*neoadjuvant chemotherapy*, NACT)

W przypadku, gdy przeprowadzenie pierwotnego zabiegu operacyjnego umożliwiające uzyskanie całkowitej lub optymalnej cytoredukcji u pacjentek w III i IV stopniu wg FIGO jest niemożliwe, zasadne jest stosowanie wstępnej – neoadiuwantowej chemioterapii wg typowego schematu z paklitakselem i karboplatiną wraz z bewacyzumabem (jeżeli będą spełnione kryteria do udziału w programie). Do leczenia można kwalifikować chore z histologicznie potwierdzonym rakiem 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 leczenia są podobne jak w grupie poddanej pierwotnej nieoptymalnej resekcji, natomiast umieralność okołooperacyjna jest istotnie mniejsza. Po 3 lub 4 kursach chemioterapii należy rozważyć w tej grupie pacjentek przeprowadzenie IDS.

Nie ma podstaw, aby stosować NACT w innych sytuacjach klinicznych<sup>(33,34)</sup>.

Wyniki badania fazy II (ANTHALYA) wskazują, że uzupełnienie chemioterapii NACT o bewacyzumab zwiększa odsetek resekcyjności<sup>(35)</sup>.

### Neoadjuvant chemotherapy (NACT)

If upfront complete or optimal cytoreduction in patients with FIGO stage III and IV is not achievable, patients should receive neoadjuvant chemotherapy according to the standard paclitaxel and carboplatin regimen with added bevacizumab (if the patient meets the eligibility criteria for bevacizumab therapy). NACT eligibility criteria include a histological confirmation of ovarian cancer, presence of an adnexal mass and CA-125/CEA ratio of 25:1 (20% of patients with clinical symptoms of ovarian cancer have another malignancy, such as GI tract or breast cancer). Treatment outcomes are similar to those in patients who undergo upfront suboptimal debulking surgery, but perioperative mortality is significantly lower. IDS should be considered after 3–4 courses of chemotherapy.

There are no indications for NACT in other clinical circumstances<sup>(33,34)</sup>.

The results of a phase II clinical trial called ANTHALYA suggest that adding bevacizumab NACT helps achieve optimal debulking measured by complete resection rate (CRR) at interval debulking surgery<sup>(35)</sup>.

### Consolidation therapy

Systemic consolidation therapy in patients with a complete response to first-line chemotherapy does not result in improvement in survival<sup>(36)</sup>.

### Evaluation of treatment response

After first-line chemotherapy, in week 4 from completing therapy, clinical outcomes should be evaluated. The evaluation should comprise:

- patient interview and physical examination;
- rectovaginal and speculum exam;
- transvaginal and abdominal ultrasound;
- urinalysis (UA) and routine blood tests;
- measurements of antigen level;
- chest X-ray or chest CT;
- pelvic and abdominal CT.

Imaging-based tumor treatment response evaluation should be based on RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; Appendix 3).

### FOLLOW-UP

Patients with complete clinical remission must be followed up. Check-ups should be performed every 3 months up to 2 years following treatment, then every 6 months up to 5 years following treatment, and then on an annual basis. Follow-up appointments should comprise patient interview and a clinical examination.

Routine CA-125 measurements in the follow-up period should be discussed with the patient. Treatment of relapsed ovarian cancer based solely on clinical signs

FIGO FIGO stage		Schemat chemioterapii Chemotherapy regimens
I	A/B G1 A/B grade 1	Obserwacja* Surveillance*
I	A/B G2 i G3/C A/B grade 2 and grade 3/C	Paklitaksel 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 – 3–6 podań <sup>(24,32)</sup> Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> IV (infusion over 3 hours) on day 1 + carboplatin AUC 5–7.5 IV (infusion over 1 hour) on day 1, every 21 days – 3–6 cycles <sup>(24,32)</sup>
II–IV – standard II–IV – standard		Paklitaksel 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 <sup>(24)</sup> Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> IV (infusion over 3 hours) on day 1 + carboplatin AUC 5–7.5 IV (infusion over 1 hour) on day 1, every 21 days – 6 cycles <sup>(24)</sup>
II–IV – alternatywy II–IV – alternatives		Paklitaksel 135 mg/m <sup>2</sup> i.v. (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatyna 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. w dniu 2. <sup>(25)</sup> Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> IV (infusion over 24 hours) on day 1 + cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> IV on day 2 <sup>(25)</sup> lub or Paklitaksel 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 <sup>(28)</sup> Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> IV (infusion over 1 hour) on day 1, 8 and 15 + carboplatin AUC 6 IV (infusion over 1 hour) on day 1, every 21 days – 6 cycles <sup>(28)</sup> lub or Paklitaksel 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (wlew 1-godzinny) + karboplatyna AUC 2 i.v. (wlew 30-minutowy) co 7 dni – 18 podań <sup>(29)</sup> Paclitaxel 60 mg/m <sup>2</sup> IV (infusion over 1 hour) + carboplatin AUC 2 IV (infusion over 30 minutes) every 7 days – 18 cycles <sup>(29)</sup> lub or Docetaksel 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 <sup>(31)</sup> Docetaxel 60–75 mg/m <sup>2</sup> IV (infusion over 1 hour) on day 1 + carboplatin IV AUC 5–6 (infusion over 1 hour) on day 1, every 21 days – 6 cycles <sup>(31)</sup>
II–IV z wielkością zmian resztkowych o średnicy <1 cm II–IV with residual disease <1 cm		Paklitaksel 135 mg/m <sup>2</sup> i.v. (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatyna 75–100 mg/m <sup>2</sup> i.p. w dniu 2. + paklitaksel 60 mg/m <sup>2</sup> i.p. w dniu 8. co 21 dni – 6 podań <sup>(26)</sup> Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> IV (infusion over 24 hours) on day 1 + cisplatin 75–100 mg/m <sup>2</sup> IP on day 2 + paclitaxel 60 mg/m <sup>2</sup> IP on day 8 every 21 days – 6 cycles <sup>(26)</sup>
III z wielkością zmian resztkowych o średnicy >1 cm, IV oraz chore nieoperowane III with residual disease >1 cm, stage IV, and patients not treated surgically		Paklitaksel 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 m.c. co 21 dni od 1. lub 2. chemioterapii (w sumie 18 podań)** <sup>(30)</sup> Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> IV (infusion over 3 hours) on day 1 + carboplatin AUC 5–7.5 IV (infusion over 1 hour) on day 1, every 21 days + bevacizumab 7.5 mg/kg every 21 days starting on day 1 or 2 of chemotherapy (a total of 18 cycles)** <sup>(30)</sup>
* Możliwa jedynie w przypadku prawidłowo przeprowadzonej chirurgicznej oceny stopnia zaawansowania; typ jasnokomórkowy jest uznawany za G3. * Possible only if adequate surgical staging has been performed. Clear-cell carcinoma is considered grade 3. ** Polski program leczenia bewacyzumabem wymaga wykazania wielkości pozostawionej masy resztkowej w protokole operacyjnym oraz wykonania tomografii komputerowej po zabiegu operacyjnym celem kwalifikacji. ** Under the reimbursable bevacizumab therapy program, the residual disease volume must be documented in the surgical report and a CT scan taken after surgery to determine the patient's eligibility.		

Tab. 2. Opcje chemioterapii pierwszej linii raka jajnika w zależności od stopnia zaawansowania  
Tab. 2. First-line chemotherapy regimens according to ovarian cancer stage

## Leczenie konsolidujące

Systemowe leczenie konsolidujące u chorych z całkowitą remisją po pierwszej linii chemioterapii nie wpływa na poprawę wyników leczenia<sup>(36)</sup>.

## Ocena wyników leczenia

Po pierwszej linii chemioterapii w 4. tygodniu po zakończeniu leczenia 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;

does not negatively affect treatment outcomes expressed as OS<sup>(37)</sup>. Initiating second-line chemotherapy based on elevated CA-125 level alone is not indicated, as it does not prolong OS, whilst adversely affecting its quality. Imaging tests are performed only if there is a suspicion of recurrence.

## MANAGEMENT OF RECURRENT OVARIAN CANCER (SALVAGE THERAPY)

Nowadays surgery and chemotherapy have made ovarian cancer a chronic disease for the majority of patients. Time from diagnosis to relapse is now shorter than time from relapse to death. For most of ovarian cancer patients, the



- badanie ultrasonograficzne przezpochwowe i jamy brzusznej;
- podstawowe badania krwi i moczu;
- oznaczenia stężeń antygenów nowotworowych;
- zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej lub tomografię komputerową klatki piersiowej;
- tomografię komputerową jamy brzusznej i miednicy.

Obrazową ocenę wyniku leczenia należy oprzeć na kryteriach RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; załącznik 3).

## OBSERWACJA PO LECZENIU

Chore, które uzyskały całkowitą remisję kliniczną, powinny podlegać kontroli. Badania kontrolne należy wykonywać co 3 miesiące do 2 lat od zakończenia leczenia I rzutu, a następnie co 6 miesięcy do 5 lat i później 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<sup>(37)</sup>. Nieuzasadnione jest rozpoczynanie 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.

## LECZENIE NAWROTÓW

W dobie obecnej chirurgii i chemioterapii rak jajnika stał się dla większości pacjentek chorobą przewlekłą. Czas od rozpoznania do wznowy jest dziś krótszy niż czas od wznowy 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 wznowy 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 w istotny sposób wydłuża czas od progresji<sup>(38)</sup>.

### Leczenie operacyjne w przypadku nawrotów

Badanie DESKTOP III wykazało, że wtórny zabieg cytoredukcyjny u chorych z rakiem jajnika z pierwszą platinowrażliwą wznową, wyselekcjonowanych za pomocą

disease becomes a cycle of subsequent relapses and progressively shorter remission periods, until there is no response to cytostatic treatment.

The non-treatability of the majority of relapsed ovarian cancers leads to a shift in management strategy. Its objectives include:

- symptom relief;
- improving quality of life;
- delaying symptomatic cancer progression;
- prolonging OS.

Achieving tumor response to treatment is no longer a priority.

Palliative chemotherapy is the cornerstone of relapsed ovarian cancer management, but in some cases secondary cytoreductive surgery, which significantly increases PFS, should be considered<sup>(38)</sup>.

## Role of surgical treatment in recurrent ovarian cancer

Surgery in patients with first relapse of ovarian cancer after a TFIp (platin-free interval) of 6+ months (platinum-sensitive) and selected by a positive AGO-Score (PS ECOG 0, ascites  $\leq 500$  mL, and complete resection at initial surgery) resulted in a clinically meaningful increase of PFS (19.6 vs. 14 months) with acceptable treatment burden (DESKTOP III trial).

The most important for PFS was complete resection (67% patients). In this group of patients, PFS was 21 months compared to 13.7 in the suboptimal resection group. Until final OS data definitively define the role of secondary cytoreductive surgery, it should at least be considered as a valuable option in patients with a positive AGO-Score<sup>(38)</sup>.

## Second-line chemotherapy

Second-line chemotherapy regimen is selected depending on the tumor's sensitivity to platinum compounds, a factor that is of prognostic value. Patients are classified according to the tumor's response to first-line treatment and PFS<sup>(39)</sup>:

- platinum-refractory – disease progression during first-line treatment (3.5% of patients);
- platinum-resistant – disease recurrence within 6 months from completing first-line treatment (17.2% of patients);
- partially platinum-sensitive – recurrence within 6–12 months from completing first-line treatment (22.7% of patients);
- platinum-sensitive – recurrence more than 12 months from completing first-line treatment (33.5% of patients)<sup>(40)</sup>.

In 3.7% of cases, patients relapse 60–120 months after completing first-line treatment.

współczynnika AGO, w sposób klinicznie istotny wydłuża czas do progresji (odpowiednio 19,6 i 14 miesięcy).

Na pojęcie AGO-Score składają się:

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

Istotne dla wydłużeniu czasu do progresji były jedynie zabiegi prowadzące do uzyskania całkowitej cytoredukcji – 67% pacjentów (PFS 21,2 miesiąca w porównaniu z 13,7 miesiąca u chorych z pozostawionymi resztkami)<sup>(38)</sup>. Do czasu uzyskania danych o jego wpływie na całkowity czas przeżycia wtórny zabieg cytoredukcyjny powinien być rozważany jako istotna opcja w leczeniu chorych z rakiem jajnika<sup>(38)</sup>.

### 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, wyznaczają kategorię chorych<sup>(39)</sup>:

- 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)<sup>(40)</sup>.

U 3,7% wznowa występuje 60–120 miesięcy po zakończeniu leczenia I rzutu.

### Chemioterapia w przypadku nawrotów platynoopornych

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 mniej więcej 3 miesiące. W tej grupie nie wykazano większej skuteczności chemioterapii wielolekowej niż monoterapii (tab. 3). Pacjentki takie powinny być zachęcane do udziału w badaniach klinicznych.

Kojarzenie leczenia cytostatycznego z podawaniem bevacuzumabu w tej grupie w istotny sposób wydłuża czas do progresji (PFS jest 2 razy większy niż w grupie nieleczonej bevacuzumabem) (w Polsce obecnie bez publicznego źródła finansowania). Leczenie należy prowadzić u wybranych chorych w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych przetrwałych powikłań, z motywacją do leczenia.

Nosiciele mutacji *BRCA1/2* w przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 2 lub więcej liniach chemioterapii mogą być poddani leczeniu za pomocą rucaparybu w monoterapii<sup>(41)</sup> lub po 3 lub więcej liniach olaparybem w monoterapii<sup>(42)</sup> (rejestracja w chwili obecnej jedynie w USA).

### Chemotherapy of platinum-resistant recurrent ovarian cancer

Patients with platinum-resistant ovarian cancer have poor prognosis. The response to salvage chemotherapy typically has a rate of  $\leq 10$ –15%, with average time to progression being 3 months. In this group, no advantage of multi-drug regimens over monotherapy has been demonstrated (Tab. 3). Patients from this group should be encouraged to consider participation in clinical trials.

Combination of cytostatic treatment with bevacizumab in this group of patients significantly prolongs time progression, with PFS twice as long as in the group not medicated with bevacizumab (in Poland currently not reimbursable). Treatment may be attempted in selected patients with a good performance status and no persistent adverse effects, well-motivated for treatment.

Carriers of *BRCA1/2* mutation with no response to treatment after 2 or more cycles may be switched to rucaparib monotherapy<sup>(41)</sup>, or after 3 or more cycles – olaparib monotherapy<sup>(42)</sup> (currently licensed only in the USA).

### Chemotherapy of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer

In platinum-sensitive recurrence, reinduction of multi-drug regimens based on platinum compounds (regimen should be selected taking into account the expected toxicity) is more effective than monotherapy with a platinum analogue. The response rate is positively correlated with PFS, and amounts to 29–70%.

Adding bevacizumab to chemotherapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer, followed by bevacizumab monotherapy continued until disease progression prolongs PFS (in Poland currently not reimbursable). Prolonged OS has not been demonstrated.

### Maintenance therapy with PARP inhibitors

In carriers of a *BRCA1/2* mutation (whether germline or somatic) with high-grade serous carcinoma, treated for platinum-sensitive recurrence with a platinum compound, if evident (partial or complete) response is achieved, olaparib maintenance therapy significantly prolongs PFS. In Poland, the operating olaparib therapy program requires initiation of therapy within 8 weeks from last platinum-based chemotherapy cycle<sup>(12,54,55)</sup>.

In patients with responsive to platinum compounds, particularly carriers of a *BRCA1/2* mutation, niraparib shows clinical activity as maintenance therapy, significantly prolonging PFS (currently licensed only in the USA)<sup>(56)</sup>.

### Maintenance therapy with hormonal agents in patients with low-grade serous carcinoma (LGSC)

The use of hormonal agents, primarily aromatase inhibitors, in maintenance therapy, compared with surveillance alone in patients with stage II–IV LGSC after surgical cytoreduction and chemotherapy based on platinum compounds and a taxoid, significantly prolonged PFS.

### Chemioterapia w przypadku nawrotów platynowrażliwych

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 analogiem platyny. Odsetek uzyskanych odpowiedzi wzrasta wraz z czasem wolnym od choroby i wynosi 29–70%.

W leczeniu nawrotów platynowrażliwych dodanie bewacyzumabu do chemioterapii z następowym podawaniem tego leku w monoterapii do progresji wydłuża PFS (w Polsce obecnie bez publicznego źródła finansowania). Nie wykazano wydłużenia ogólnego czasu przeżycia.

### Leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP

U chorych z podtypem nisko dojrzałego surowiczego raka jajnika z mutacją genów *BRCA1/2* (germinalną i/lub somatyczną) po leczeniu nawrotu platynowrażliwego z zastosowaniem pochodnych platyny w przypadku osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi (częściowej lub całkowitej) zastosowanie w terapii podtrzymującej olaparybu istotnie wydłuża czas do progresji. W Polsce realizowany jest program terapii olaparybem, który wymaga rozpoczęcia terapii w czasie 8 tygodni od ostatniego podania chemioterapii opartej na platynie<sup>(12,54,55)</sup>.

U chorych, które uzyskały odpowiedź na pochodne platyny, a szczególnie w grupie będącej nosicielami mutacji *BRCA1/2*, zastosowanie niraparybu jako leczenia podtrzymujące istotnie wydłuża czas do progresji (obecnie rejestracja jedynie w USA)<sup>(56)</sup>.

### Leczenie podtrzymujące przy zastosowaniu leków hormonalnych w grupie pacjentek z wysoko dojrzałym surowiczym rakiem jajnika (*low-grade serous carcinoma*, LGSC)

Zastosowanie leczenia hormonalnego (głównie za pomocą inhibitorów aromatazy) jako terapii podtrzymującej w porównaniu z samym nadzorem u pacjentek z LGSC w stadium II–IV po leczeniu operacyjnym i chemioterapii opartej na pochodnych platyny i taksoidzie wydłużało istotnie czas do progresji. W grupie chorych, u których przy zakończeniu chemioterapii nie stwierdzano cech choroby, uzyskano również wydłużenie całkowitego czasu przeżycia<sup>(57)</sup>.

Odpowiedź na chemioterapię drugiej linii i kolejnych linii należy monitorować przy wykorzystaniu markera CA-125 i badań obrazowych. Brak odpowiedzi na 2 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.

<b>Rodzaj odpowiedzi na pochodne platyny</b> <i>Response to platinum compounds</i>	<b>Chemioterapia</b> <i>Chemotherapy</i>
<b>Pierwotna niewrażliwość (refractory)</b> <i>Platinum-refractory</i> <b>Platynooporne (resistance)</b> <i>Platinum-resistant</i>	<b>Udział w badaniach klinicznych</b> <i>Participation in clinical trials</i> <b>Pegylowana liposomalna doksorubicyna<sup>(43)</sup></b> <i>Pegylated liposomal doxorubicin<sup>(43)</sup></i> <b>Topotekan<sup>(44)</sup></b> <i>Topotecan<sup>(44)</sup></i> <b>Gemcytabina<sup>(45,46)</sup></b> <i>Gemcitabine<sup>(45,46)</sup></i> <b>Paklitaksel w rytmie co 7 dni<sup>(47)</sup></b> <i>Paclitaxel on a weekly schedule<sup>(47)</sup></i> <b>Pegylowana liposomalna doksorubicyna lub topotekan, lub + paklitaksel w rytmie co 7 dni + bewacyzumab<sup>(48)</sup></b> <i>Pegylated liposomal doxorubicin or topotecan, or + paclitaxel on a weekly schedule + bevacizumab<sup>(48)</sup></i>
<b>Częściowo wrażliwe na platynę</b> <i>Partially platinum-sensitive</i> <b>Wrażliwe na platynę</b> <i>Platinum-sensitive</i>	<b>Udział w badaniach klinicznych</b> <i>Participation in clinical trials</i> <b>Karboplatyna/cisplatyna + paklitaksel<sup>(49)</sup></b> <i>Carboplatin/cisplatin + paclitaxel<sup>(49)</sup></i> <b>Karboplatyna/cisplatyna + gemcytabina<sup>(50)</sup></b> <i>Carboplatin/cisplatin + gemcitabine<sup>(50)</sup></i> <b>Karboplatyna + pegylowana liposomalna doksorubicyna<sup>(51)</sup></b> <i>Carboplatin + pegylated liposomal doxorubicin<sup>(51)</sup></i> <b>Karboplatyna + gemcytabina + bewacyzumab<sup>(52)</sup></b> <i>Carboplatin + gemcitabine + bevacizumab<sup>(52)</sup></i> <b>Karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab<sup>(53)</sup></b> <i>Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab<sup>(53)</sup></i> <b>Karboplatyna w monoterapii</b> <i>Carboplatin monotherapy</i>

Tab. 3. Rodzaj odpowiedzi na platynę a chemioterapia drugiej linii

Tab. 3. Response to platinum and second-line chemotherapy

In patients with complete response to chemotherapy, OS was also longer<sup>(57)</sup>.

Response to second-line and subsequent chemotherapies should be monitored by CA-125 level measurements and imaging tests. A lack of response to two lines of chemotherapy after identifying disease as platinum-resistant is an indication for discontinuing chemotherapy. Palliative surgery is most typically performed in patients with intestine obstruction. In some patients, this allows to temporarily relieve symptoms. The effect on OS is limited.

### Radiotherapy

Radiotherapy is used to treat focal lesions such as metastases to the central nervous system, lymph nodes and bones.

## Radioterapia

Radioterapia ma znaczenie ograniczone do leczenia zmian ogniskowych (przerzuty do centralnego układu nerwowego, węzłów chłonnych oraz przerzuty do układu kostnego).

### GUZY O GRANICZNEJ ZŁOŚLIWOŚCI

W 1971 roku FIGO, a następnie w 1973 roku Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization, WHO) wyodrębniły grupę raków jajnika o niskim potencjale złośliwości, które zidentyfikowały jako guzy o granicznej złośliwości (*low malignant potential/borderline tumors*). 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 zaawansowania. 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 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 według WHO jest brak destrukcyjnej (niszczącej) inwazji podścieliska<sup>(58)</sup>.

### 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 spotyka się nawroty. Badanie doraźne może być obarczone większym błędem (brak całej torebki guza poddanej badaniu histologicznemu).
  - W stopniu IB, gdy guzy występują w obu jajnikach, można wyłuszczyć guz z jednego jajnika (który ocenia się na dobrze odgraniczony). Niektórzy dopuszczają możliwość wyłuszczenia obu guzów<sup>(59,60)</sup>.
- Leczenie bez chęci zachowania płodności:
  - I i II stopień wg FIGO: rekomenduje się całkowite wycięcie macicy z przydatkami; wycięcie sieci większej oraz

## BORDERLINE OVARIAN TUMORS (BOTS)

A group of ovarian cancers of low malignant potential/ borderline tumors (BOTs) was classified as a separate entity in 1971 by FIGO and then in 1973 by World Health Organization (WHO). BOTs represent approximately 15% of all epithelial ovarian tumors; 60–90% of them are confined to one ovary. Nearly 75% of BOTs are diagnosed in stage I. Two out of 3 BOTs are identified as a serous histotype, whilst the remaining ones are mucinous.

Borderline ovarian tumors, especially of the serous and mucinous endocervical type, are characterized by the coexistence of peritoneal and omental implants that may be either non-invasive (90%) or invasive (10%).

BOTs typically occur in women of childbearing age, with the mean incidence age of 38–45 years old.

The basic WHO criteria for the identification of a borderline ovarian tumor is a lack of destructive stromal infiltration<sup>(58)</sup>.

### Staging

The same FIGO classification is used as for ovarian cancer.

### Treatment of borderline tumors

Surgery is the cornerstone of borderline tumor therapy.

Early stages (I and II):

- Fertility sparing treatment (age up to 40 years old):
  - In stage IA, surgery includes removal of the affected ovary, thorough examination of the lesser pelvis and abdominal cavity, peritoneal washing, and biopsy of the contralateral ovary if it looks suspicious. In the mucinous type, appendectomy and excision of the entire ovary are indicated as opposed to cystectomy alone, as this histotype is more likely to give recurrence. Intraoperative biopsy results may be inaccurate (tumor capsule is not submitted for histological examination in its entirety – inadequate sampling).
  - In stage IB, when tumors are found in both ovaries, unilateral ovarian cystectomy is possible where the tumor is evaluated as well separated. Some authors allow bilateral ovarian cystectomy<sup>(59,60)</sup>.
- Treatment without preserving fertility:
  - Stage I and II: total hysterectomy and salpingo-oophorectomy are recommended. Omentectomy and surgical staging as in ovarian cancer. Only enlarged lymph nodes should be removed. No improved treatment outcomes are associated with systemic lymphadenectomy.
  - Stage III and IV: surgery aimed at complete cytoreduction.

### Chemotherapy for BOTs

Adjuvant chemotherapy based on platinum compounds is not at present recommended for patients after surgical



postępowanie ustalające stopień zaawansowania choroby jak w raku jajnika. Należy wyciąć jedynie powiększone węzły chłonne. Nie udowodniono poprawy wyników leczenia po systemowym usuwaniu węzłów chłonnych.

- Stopnie zaawansowania III i IV wg FIGO: 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<sup>(61)</sup>.

Pooperacyjne leczenie chemiczne nie wpływa na dłuższe przeżycia i nie jest zalecane<sup>(62)</sup>.

### **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.

### **Wznowy guzów o granicznej złośliwości**

Wznowy 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 wznowy występują przy:

- pozostawieniu resztek nowotworu w czasie pierwotnego zabiegu;
- stwierdzaniu inwazyjnych implantów;
- przy zabiegach oszczędzających;
- przy niekompletnym określeniu stopnia zaawansowania<sup>(47)</sup>.

### **Podziękowania**

Autorzy składają podziękowania za wkład pracy Pani Renacie Budzie – managerowi Sekretariatu PTGO.

cytoreduction of BOTs with invasive implants, as to date there is no clear evidence that chemotherapy can decrease relapse rates or improve survival<sup>(61)</sup>.

Adjuvant chemotherapy does not contribute to longer OS and is not indicated<sup>(62)</sup>.

### **Follow-up**

Similar to invasive tumors, patients need to be closely followed up. It is especially important in patients who received conservative treatment. There are no data indicating the need for contralateral salpingo-oophorectomy and hysterectomy after the patient has completed her childbearing plans.

### **Recurrence**

Recurrent borderline tumors are rare with an incidence of approximately 7.8%. Approximately 30% of relapsed patients show malignant transformation.

Negative prognostic factors include:

- incomplete cytoreduction at initial surgery;
- presence of invasive implants;
- conservative treatment;
- inadequate staging at initial surgery<sup>(47)</sup>.

### **Acknowledgements**

*We would like to thank Ms Renata Buda, PTGO Office Manager, for all her help and effort.*

## ZAŁĄCZNIK 1 / APPENDIX 1

**Wskaźnik RMI (risk of malignancy index) =  $U \times M \times CA-125$**

*Risk of malignancy index (RMI) =  $U \times M \times CA-125$*

<b>Cechy</b> <i>Presurgical features</i>	<b>Opis cechy</b> <i>Description</i>	<b>Punkcja cechy</b> <i>Score</i>
<b>Wartość stężenia CA-125</b> <i>CA-125</i>	<b>Stężenie w surowicy</b> <i>Serum level</i>	<b>Wartość wyrażona w U/ml</b> <i>Measured in U/mL</i>
<b>Indeks USG</b> <i>Ultrasound score</i> <i>U</i>	Otrzymuje 1 punkt za każdą cechę guza jajnika: <i>Scored 1 point for each of these characteristics:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• torbiel wielokomorowa <i>multilocular cysts</i></li> <li>• elementy lite <i>solid areas</i></li> <li>• obecność wszczepów/przerzutów <i>presence of implants/metastases</i></li> <li>• płyn w miednicy <i>ascites</i></li> <li>• zmiany w obu jajnikach <i>bilateral lesions</i></li> </ul>	<b>U = 0</b> (jeśli wartość punktowa indeksu USG wynosi 0) <i>U = 0 (for an ultrasound score of 0)</i> <b>U = 1</b> (jeśli wartość punktowa indeksu USG wynosi 1) <i>U = 1 (for an ultrasound score of 1)</i> <b>U = 3</b> (dla wyższych wartości, tj. 2–5) <i>U = 3 (for an ultrasound score of 2–5)</i>
<b>Stan menopauzalny</b> <i>Menopausal status</i>	<b>Definicja menopauzy: brak miesiączki od co najmniej 1 roku lub pacjentka po hysterektomii i w wieku powyżej 50 lat</b> <i>Menopause definition: no menarche for a minimum of 1 year, or patient after hysterectomy and over 50 years old</i>	<b>M = 1</b> punkt, jeśli pacjentka jest przed menopauzą, lub <b>M = 3</b> punkty, jeśli jest po menopauzie <i>M = 1 if premenopausal</i> <i>M = 3 if postmenopausal</i>
<p><b>Wskaźnik ultrasonograficzny U oblicza się, sumując punkty za cechy (1 punkt za każdą).</b> <i>The ultrasound score (U) is calculated by adding up points for each of the present characteristics (1 point for each).</i></p> <p><b>Parametr U może przyjmować wartości:</b> <i>U may equal:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>U = 0</b> (liczba punktów: 0); <i>U = 0 (an ultrasound score of 0);</i></li> <li>• <b>U = 1</b> (liczba punktów: 1); <i>U = 1 (an ultrasound score of 1);</i></li> <li>• <b>U = 3</b> (liczba punktów: 2–5). <i>U = 3 (an ultrasound score of 2–5).</i></li> </ul> <p><b>Za pacjentki po menopauzie uznaje się te, które nie miały miesiączki od ponad roku, oraz kobiety po 50. roku życia, poddane hysterektomii.</b> <i>Patients are considered postmenopausal if they have not menstruated for over a year, or if they had a hysterectomy and are over 50 years old.</i></p>		

## ZAŁĄCZNIK 2 / APPENDIX 2

Klasyfikacja FIGO, wersja 1988 <i>FIGO staging, 1988</i>		Klasyfikacja FIGO, wersja 2014* <i>FIGO staging, 2014*</i>	
<b>Stopień I: nowotwór ograniczony do jajników</b> <i>Stage I: tumor confined to ovaries</i>		<b>Stopień I: nowotwór ograniczony do jajników lub jajowodów</b> <i>Stage I: tumor confined to ovaries or fallopian tubes</i>	
IA	Guz ograniczony do 1 jajnika (nienaruszona ciągłość torebki guza), brak zmian na powierzchni, brak komórek nowotworowych w płynie lub w popłuczynach z jamy otrzewnowej <i>Tumor limited to 1 ovary (capsule intact), no tumor on surface, negative washings/ascites</i>	IA	Guz ograniczony do 1 jajnika <i>lub jajowodu</i> , (nienaruszona ciągłość torebki guza), brak zmian na powierzchni jajnika <i>lub jajowodu</i> , brak komórek nowotworowych w płynie <i>lub w popłuczynach z jamy otrzewnowej</i> <i>Tumor limited to 1 ovary or fallopian tube, capsule intact, no tumor on surface, negative washings</i>
IB	Guz ograniczony do 2 jajników (nienaruszona ciągłość torebki guzów), brak zmian na powierzchni, brak komórek nowotworowych w płynie <i>lub w popłuczynach z jamy otrzewnowej</i> <i>Tumor involves both ovaries otherwise like IA</i>	IB	Guz ograniczony do 2 jajników <i>lub jajowodów</i> (nienaruszona ciągłość torebki guzów), brak zmian na powierzchni jajników <i>lub jajowodów</i> , brak komórek nowotworowych w płynie <i>lub w popłuczynach z jamy otrzewnowej</i> <i>Tumor involves both ovaries or fallopian tubes (capsule intact), no tumor on surface of ovaries or fallopian tubes, negative washings/ascites</i>
IC	Guz ograniczony do 1 lub 2 jajników z pękniętą torebką guza lub ze zmianami na powierzchni, lub z obecnością komórek nowotworowych w płynie albo w popłuczynach z jamy otrzewnowej <i>Tumor limited to 1 or both ovaries, capsule rupture or tumor on surface or malignant cells in the peritoneal washings/ascites</i>	IC	Guz ograniczony do 1 lub 2 jajników <i>lub 2 jajowodów z:</i> <i>Tumor limited to 1 or both ovaries or 2 fallopian tubes, with:</i>
		IC1	<i>śródooperacyjnym uszkodzeniem ciągłości torebki</i> surgical spill
		IC2	<i>naruszoną ciągłością torebki przed operacją lub obecnością guza na powierzchni jajowodu lub jajnika</i> capsule rupture before surgery or tumor on ovarian surface
		IC3	<i>komórkami nowotworowymi w płynie lub popłuczynach z jamy otrzewnowej</i> malignant cells in the ascites or peritoneal washings
* Zmiany zaznaczono kursywą. * Changes non-italicized.			

Tab. 1.1. Rak jajnika, jajowodu, otrzewnej: aktualna klasyfikacja stopnia zaawansowania według FIGO (wersja 2014) – stopień I

Tab. 1.1. Ovarian, fallopian tube, peritoneal cancer: current FIGO staging (2014), stage I

Klasyfikacja FIGO, wersja 1998 <i>FIGO staging, 1998</i>		Klasyfikacja FIGO, wersja 2014* <i>FIGO staging, 2014*</i>	
<b>Stopień II: nowotwór ograniczony do jajników z zajęciem struktury miednicy mniejszej</b> <i>Stage II: tumor involves 1 or both ovaries with pelvic extension</i>		<b>Stopień II: nowotwór ograniczony do jajników lub jajowodów z zajęciem struktury miednicy mniejszej (poniżej płaszczyny wchodu miednicy) lub pierwotny rak otrzewnej</b> <i>Stage II: tumor involves 1 or both ovaries or fallopian tubes with pelvic extension (below the pelvic brim) or primary peritoneal cancer</i>	
IIA	Zajęcie i/lub wszczy na powierzchni macicy i/lub jajowodu/jajowodów; brak komórek nowotworowych w płynie lub w popłuczynach z jamy otrzewnowej <i>Extension and/or implant on uterus and/or fallopian tubes; negative washings/ascites</i>	IIA	Zajęcie i/lub wszczy na powierzchni macicy i/lub jajowodu/jajowodów <i>Extension and/or implant on uterus and/or fallopian tubes</i>
IIB	Zajęcie innych struktur miednicy mniejszej; brak komórek nowotworowych w płynie lub popłuczynach z jamy otrzewnowej <i>Extension to other pelvic intraperitoneal tissues; negative washings/ascites</i>	IIB	Zajęcie innych struktur miednicy mniejszej <i>Extension to other pelvic intraperitoneal tissues</i>
IIC	Zajęcie struktur miednicy mniejszej (IIA lub IIB); obecne komórki nowotworowe w płynie lub popłuczynach z jamy otrzewnowej <i>IIA or IIB with positive washings/ascites</i>		
* Zmiany zaznaczono kursywą. * Changes non-italicized.			

Tab. 1.2. Rak jajnika, jajowodu, otrzewnej: aktualna klasyfikacja stopnia zaawansowania według FIGO (wersja 2014) – stopień II

Tab. 1.2. Ovarian, fallopian tube, peritoneal cancer: current FIGO staging (2014), stage II

Klasyfikacja FIGO, wersja 1998 <i>FIGO staging, 1998</i>		Klasyfikacja FIGO, wersja 2014* <i>FIGO staging, 2014*</i>	
<b>Stopień III: nowotwór obejmujący 1 lub 2 jajniki z mikroskopowymi przerzutami do otrzewnej poza miednicą mniejszą i/lub przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych</b> <i>Stage III: tumor involves 1 or both ovaries with microscopic spread outside the pelvis, and/or positive regional lymph nodes</i>		<b>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</b> <i>Stage III: tumor involves 1 or both ovaries and 1 or both fallopian tubes, or primary peritoneal cancer with metastasis to the peritoneum beyond the pelvis and/or positive retroperitoneal lymph nodes</i>	
IIIA	Mikroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą <i>Microscopic metastasis beyond the pelvis</i>	IIIA1	Przerzuty nowotworowe obecne tylko w węzłach chłonnych zaotrzewnowych (potwierdzone cytologicznie lub histologicznie) <i>Positive retroperitoneal lymph nodes only (cytologically or histologically confirmed)</i>
		IIIA1(i)	Przerzuty w największym wymiarze ≤ 10 mm <i>Metastasis ≤ 10 mm in greatest dimension</i>
		IIIA1(ii)	Przerzuty w największym wymiarze > 10 mm <i>Metastasis &gt; 10 mm in greatest dimension</i>
		IIIA2	Mikroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą (powyżej płaszczyzny wchodu miednicy) z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych <i>Macroscopic, extrapelvic, peritoneal metastasis ≤ 2 cm in greatest dimension with or without positive retroperitoneal lymph nodes. Includes extension to capsule of liver/spleen without parenchymal infiltration</i>
IIIB	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o średnicy ≤ 2 cm <i>Macroscopic, extrapelvic, peritoneal metastasis ≤ 2 cm in greatest dimension</i>	IIIB	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o średnicy ≤ 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) <i>Macroscopic, extrapelvic, peritoneal metastasis ≤ 2 cm in greatest dimension with or without positive retroperitoneal lymph nodes. Includes extension to capsule of liver/spleen without parenchymal infiltration</i>
IIIC	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o średnicy > 2 cm i/lub przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych <i>Macroscopic, extrapelvic, peritoneal metastasis &gt; 2 cm in greatest dimension and/or positive retroperitoneal lymph nodes</i>	IIIC	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o średnicy > 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) <i>Macroscopic, extrapelvic, peritoneal metastasis &gt; 2 cm in greatest dimension with or without positive retroperitoneal lymph nodes. Includes extension to capsule of liver/spleen without parenchymal infiltration</i>
* Zmiany zaznaczono kursywą. <i>* Changes non-italicized.</i>			

Tab. 1.3. Rak jajnika, jajowodu, otrzewnej: aktualna klasyfikacja stopnia zaawansowania według FIGO (wersja 2014) – stopień III  
Tab. 1.3. Ovarian, tubal, peritoneal cancer: current FIGO staging (2014), Stage III

Klasyfikacja FIGO, wersja 1998 <i>FIGO staging, 1998</i>		Klasyfikacja FIGO, wersja 2014* <i>FIGO staging, 2014*</i>	
<b>Stopień IV: odległe przerzuty (wyłączając przerzuty do otrzewnej)</b> <i>Stage IV: distant metastasis excluding peritoneal metastasis</i>		<b>Stopień IV: odległe przerzuty (wyłączając przerzuty do otrzewnej)</b> <i>Stage IV: distant metastasis excluding peritoneal metastasis</i>	
IV	Odległe przerzuty (wyłączając przerzuty do otrzewnej) <i>Distant metastasis excluding peritoneal metastasis</i>	IVA	Wysięk w jamie opłucnowej z potwierdzonym cytologicznie nowotworem <i>Pleural effusion with positive cytology</i>
		IVB	Śródmiąższowe przerzuty i przerzuty do narządów poza jamą brzuszną (włączając w to węzły chłonne pachwinowe i węzły chłonne poza jamą brzuszną) <i>Parenchymal metastasis, metastasis to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside of the abdominal cavity)</i>
* Zmiany zaznaczono kursywą. <i>* Changes non-italicized.</i>			

Tab. 1.4. Rak jajnika, jajowodu, otrzewnej: aktualna klasyfikacja stopnia zaawansowania według FIGO (wersja 2014) – stopień IV  
Tab. 1.4. Ovarian, tubal, peritoneal cancer: current FIGO staging (2014), stage IV



### ZAŁĄCZNIK 3 / APPENDIX 3

#### KRYTERIA RECIST 1.1.

##### RECIST 1.1 CRITERIA

Stan chorych kwalifikujemy jako:

*Patients' response is classified as:*

- **Odpowiedź całkowita – complete response, CR** – całkowite zniknięcie zmian. Zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych <10 mm w osi krótkiej (RECIST 1.1). Równoczesna normalizacja biochemiczna  
*Complete response (CR) – disappearance of all lesions. Any pathological lymph nodes must have reduction in short axis to <10 mm (RECIST 1.1) and normalization of tumor marker levels*
- **Odpowiedź częściowa – partial response, PR** – zmniejszenie o minimum 30% wymiaru guza lub sumy największych wymiarów guzów  
*Partial response (PR) – tumor size or the sum of all tumors' greatest diameters reduced by ≥30%*
- **Stabilizacja choroby – stable disease, SD** – zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o <30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o <20%  
*Stable disease (SD) – tumor size or the sum of all tumors' greatest diameters reduced by <30% or tumor size or the sum of all tumors' greatest diameters increased by <20%*
- **Progresja choroby – progressive disease, PD** – zwiększenie o przynajmniej 20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o minimum 5 mm) i/lub pojawienie się nowych zmian  
*Progressive disease (PD) – tumor size or the sum of all tumors' greatest diameters increased by ≥20% and/or appearance of new lesions*

#### Piśmiennictwo / References

1. Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL *et al.*: SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. *Gynecol Oncol* 2010; 119: 7–17.
2. Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D *et al.*: 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 AN, Fraser L, Philpott S *et al.*: Final results of 4-monthly screening in the UK Familial Ovarian Cancer Screening Study (UKFOCSS Phase 2). *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl): abstract 5507.
4. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME *et al.*: Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N Engl J Med* 2002; 346: 1609–1615.
5. McAlpine JN, Hanley GE, Woo MM *et al.*: 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.e1–471.e11.
6. Kamran MW, Vaughan D, Crosby D *et al.*: 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. Yoon SH, Kim SN, Shim SH *et al.*: Bilateral salpingectomy can reduce the risk of ovarian cancer in the general population: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016; 55: 38–46.
8. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW *et al.*: Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007; 109: 221–227.
9. Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL *et al.*: The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 384–394.
10. Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L *et al.*: International Ovarian Tumour Analysis Group: Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ* 2014; 349: g5920.
11. Vang R, Shih IeM, Kurman RJ: Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol* 2009; 16: 267–282.
12. Ledermann J, Harter P, Gourley C *et al.*: 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.
13. 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.
14. Schorge JO, Eisenhauer EE, Chi DS: Current surgical management of ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012; 26: 93–109.
15. Cheng A, Li M, Kanis MJ *et al.*: Is it necessary to perform routine appendectomy for mucinous ovarian neoplasms? A retrospective study and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2017; 144: 215–222.
16. Morice P, Denschlag D, Rodolakis A *et al.*; 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.
17. Satoh T, Hatae M, Watanabe Y *et al.*: Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1727–1732.
18. Fagotti A, Vizzielli G, De Iaco P *et al.*: A multicentric trial (Olympia-MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 462.e1–462.e11.
19. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA *et al.*: Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (8): CD007565.
20. Harter P, Sehouli J, Lorusso D *et al.*: LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms – a prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. *J Clin Oncol* 2017; 35 (suppl): abstr 5500.
21. Morrison J, Haldar K, Kehoe S *et al.*: Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (8): CD005343.
22. da Costa Miranda V, de Souza Fêde ÂB, Dos Anjos CH *et al.*: 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.
23. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP *et al.*: Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1419–1425.
24. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE *et al.*; 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.

25. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF *et al.*: 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.
26. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L *et al.*: Gynecologic Oncology Group: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34–43.
27. Walker JL, Brady MF, DiSilvestro PA *et al.*: A phase III clinical trial of bevacizumab with IV versus IP chemotherapy in ovarian, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma. NCI-supplied agent(s): bevacizumab (NSC #704865, IND #7921). NCT01167712 a GOG/NRG trial (GOG 252). Presented at: 2016 SGO Annual Meeting, March 19–22, 2016. San Diego, CA. Late-breaking abstract.
28. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S *et al.*: Japanese Gynecologic Oncology Group: Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1020–1026.
29. Pignata S, Scambia G, Katsaros D *et al.*: 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 InterGroup (GCIg) Investigators: Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 396–405.
30. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J *et al.*: ICON7 trial investigators: Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 928–936.
31. Vasey PA, Paul J, Birt A *et al.*: 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.
32. Bell J, Brady MF, Young RC *et al.*: 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.
33. Vergote I, Tropé CG, Amant F *et al.*: 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.
34. Kehoe S, Hook J, Nankivell M *et al.*: 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.
35. Rouzier R, Gouy S, Selle F *et al.*: Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: results from the ANTHALYA trial. *Eur J Cancer* 2017; 70: 133–142.
36. Copeland LJ, Brady MF, Burger RA *et al.*: Phase III trial of maintenance therapy in women with advanced ovary/tubal/peritoneal cancer after a complete response to first-line therapy: an NRG oncology (GOG Legacy) study. Presented at: 2017 SGO Annual Meeting; March 12–15, 2017; National Harbor, MD. Abstract LBA1.
37. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL *et al.*: 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.
38. Du Bois A, Vergote I, Ferron G *et al.*: Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *J Clin Oncol* 2017; 35 (suppl; abstr 5501).
39. Friedlander M, Trimble E, Tinker A *et al.*: Gynecologic Cancer InterGroup: Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 771–775.
40. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E *et al.*: 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.
41. Kristeleit RS, Shapira-Frommer R, Oaknin A *et al.*: Clinical activity of the poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor rucaparib in patients (pts) with high-grade ovarian carcinoma (HGOC) and a BRCA mutation (BRCAmut): analysis of pooled data from Study 10 (parts 1, 2a, and 3) and ARIEL2 (parts 1 and 2). Presented at: 2016 ESMO Congress; October 7–11, 2016; Copenhagen, Denmark. Abstract 8560.
42. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK *et al.*: Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015; 33: 244–250.
43. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D *et al.*: Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3312–3322.
44. ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J *et al.*: Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2183–2193.
45. Mutch DG, Orlando M, Goss T *et al.*: 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.
46. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D *et al.*: Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 890–896.
47. Gynecologic Oncology Group; Markman M, Blessing J, Rubin SC *et al.*: 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.
48. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B *et al.*: 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.
49. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N *et al.*: 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.
50. Pfisterer J, Plante M, Vergote I *et al.*: 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.
51. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E *et al.*: 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.
52. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA *et al.*: 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.
53. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ *et al.*: Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 779–791.

54. Ledermann J, Harter P, Gourley C *et al.*: Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1382–1392.
55. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Penson RT *et al.*: Treatment with olaparib monotherapy in the maintenance setting significantly improves progression-free survival in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: results from the phase III SOLO2 study. Annual Meeting on Women's Cancer of the Society of Gynecologic Oncology; National Harbor, MD; March 12–15, 2017. Abstract LBA2.
56. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J *et al.*; ENGOT-OV16/NOVA Investigators: Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 2154–2164.
57. Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL *et al.*: Hormonal maintenance therapy for women with low-grade serous cancer of the ovary or peritoneum. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1103–1111.
58. Tavassoli FA, Devilee P (eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press, Lyon 2003.
59. Morice P, Uzan C, Fauvet R *et al.*: Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *Lancet Oncol* 2012; 13: e103–e115.
60. Trillsch F, Mahner S, Woelber L *et al.*: 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: 1320–1327.
61. Vasconcelos I, Olschewski J, Braicu I *et al.*: 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.
62. Faluy O, Mackean M, Gourley C *et al.*: Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9): CD007696.