

REKOMENDACJE POLSKIEGO TOWARZYSTWA GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ DOTYCZĄCE DIAGNOSTYKI I LECZENIA RAKA JAJNIKA Wersja 1.2015

1. 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 IVF.

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

2. 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 (około 70%) nowotwór rozpoznaje się w wyższych stopniach zaawansowania (III i IV).

3. PROFILAKTYKA

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

4. DIAGNOSTYKA

W raku jajnika nie ma objawów patognomicznych, ale u większości chorych ponad rok przed rozpoznaniem nowotworu występują 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/ach, 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 NR I)** 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 posiadającej doświadczenie w leczeniu raka jajnika^(1,8).

4.1. 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).

W chwili obecnej zasadny wydaje się podział najczęstszego typu surowiczego raka jajnika na: high grade i low grade ⁽⁹⁾.

4.2 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 przeprowadzone badanie wykazujące występowanie mutacji w genie BRCA1/2 ⁽¹⁰⁾.

4.3 Ocena stopnia zaawansowania

Zaawansowanie w nowotworach jajnika określa się w stopniach chirurgiczno-patomorfologicznych (dotyczy to nowotworów nabłonkowych i nienabłonkowych). Aktualna klasyfikacja FIGO raków jajnika została wprowadzona w roku 2014. ⁽¹¹⁾

ZAŁĄCZNIK NR 2

5. LECZENIE

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

5.1 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.

5.1.1 Nowotwór ograniczony makroskopowo do narządu rodno

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 miednicznej 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).

5.1.2 Pozostałe przypadki raka jajnika

Pierwszorzędownym celem zabiegu jest całkowita cytoredukcja - brak makroskopowych resztek choroby. Należy dążyć do usunięcia wszystkich widocznych zmian nowotworowych. W przypadku niemożności osiągnięcia tego celu należy dążyć do cytoredukcji optymalnej (pozostawienia resztek < 1cm średnicy). Brak możliwości uzyskania cytoredukcji optymalnej powinien prowadzić do ograniczenia zakresu zabiegu do usunięcia nacieczonej 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 (patrz niżej).

Leczenie cytoredukcyjne raka jajnika obejmuje:

Typ peritonektomii	Zakres resekcji
Wycięcie otrzewnej miednicy/Pelvic peritonectomy	Macica, jajniki, esica
Wycięcie otrzewnej lewego górnego kwadrantu jamy brzusznej /Left upper quadrant peritonectomy/	Sieć większa i śledziona
Wycięcie otrzewnej prawego górnego kwadrantu jamy brzusznej / Right upper quadrant peritonectomy	Guz naciekające torebkę Glissona wątroby
Wycięcie otrzewnej przedniej ściany jamy brzusznej/Anterior parietal peritonectomy	Stare blizny brzuszne, pępek i poduszka tłuszczowa w nadbrzuszu.
Wycięcie otrzewnej pokrywającej torbę sieciową / Omental bursectomy	Pęcherzyk żółciowy, sieć mniejsza

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 nie zmienionych 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.

5.1.3 IDS (interval debulking surgery)

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 liczny podań). Postępowanie takie zaleca się w sytuacji uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie chemiczne⁽¹⁶⁾

5.1.4 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⁾.

5.1.5 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.

5.2 Chemioterapia

Większość chorych z rakiem jajnika ma wskazania do systemowego leczenia chemicznego. Odstąpienie od pooperacyjnej chemioterapii jest możliwe jedynie w nielicznej grupie chorych w stopniu IA lub IB (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 taksoиду (paklitaksel), podawana 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 przemawia 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.

Standardowym schematem jest paklitaksel w dawce 175 mg/m^2 w 3 godzinnym wlewie oraz karboplatyna w dawce według AUC 6 (5–7) we wlewie 30 minutowym⁽¹⁸⁾. W przypadku zastosowania schematu z cisplatyną – cykl leczenia jest dłuższy z uwagi na 24 godzinne podawanie paklitakselu oraz konieczność nawadniania przed i po podaniu cisplatyny w drugiej dobie⁽¹⁹⁾.

W grupie pacjentek w stopniu od II do IV, z pozostawionymi po cytoredukcji zmianami $< 1 \text{ cm}$ średnicy, terapią z wyboru jest leczenie dootrzewnowe w skojarzeniu z systemowym⁽²⁰⁾.

Chemioterapia z paklitaksem podawanym co 7 dni w dawce 80 mg/m^2 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 w oparciu o wyniki badania III fazy MITO-7 połączenie paklitakselu (60 mg/m^2) z karboplatyną w dawce (AUC2) podawanych w rytmie co tydzień wykazało mniejszą toksyczność przy porównywalnej skuteczności i wydaje się być szczególnie do rozważenia u starszych pacjentek, bądź w gorszym stanie ogólnym⁽²²⁾.

W grupie chorych z III stopniem zaawansowania z pozostawionymi zmianami resztkowymi o średnicy $> 1 \text{ cm}$, u chorych w IV stopniu zaawansowania oraz u chorych nie operowanych leczenie bewacyzumabem w dawce $7,5 \text{ mg/kg}$ mc w skojarzeniu z standardową chemioterapią (paklitaksel 175 mg/m^2 i karboplatyna AUC 5–7,5) z następowym leczeniem podtrzymującym (bewacyzumab w monoterapii) (w sumie do 18 podań) istotnie wydłuża czas do nawrotu (PFS) i czas przeżycia. W chwili obecnej jest objęte programem lekowym w Polsce. (tabela nr 2)

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

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.v. (wlew 3-godzinny) dzień 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 i.v. (wlew 1-godzinny) dzień 1., co 21 dni 3-6 podań ^(18,24)
II–IV standard		Paklitaksel 175 mg/m^2 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 ⁽¹⁸⁾
II–IV alternatywy		Paklitaksel 135 mg/m^2 i.v. (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatyna 75 mg/m^2 i.v. w dniu 2. ⁽¹⁹⁾ lub Paklitaksel 80 mg/m^2 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 ⁽²¹⁾

	<p style="text-align: center;">lub</p> <p>Paklitaksel 60 mg/m² i.v. (wlew 1-godzinny). + karboplatyna AUC 2 i.v. (wlew 30- minutowy) co 7 dni - 18 podań ⁽²²⁾</p> <p style="text-align: center;">lub</p> <p>Docetaksel 60–75 mg/m² 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 ⁽²³⁾.</p>
II-IV z wielkością zmian resztkowych średnicy < 1 cm	Paklitaksel 135 mg/m ² i.v. (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatyna 75-100 mg/m ² i.p. w dniu 2. + paklitaksel 60 mg/m ² i.p. 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.v. (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni + bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg mc co 21 dni od 1 lub 2 chemioterapii (w sumie 18 podań)** (Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.)

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

**Polski program leczenia bewacyzumabem wymaga wykonania tomografii komputerowej po zabiegu operacyjnym celem kwalifikacji.

5.2.1 Chemioterapia neoadjuwantowa

W przypadku gdy przeprowadzenie pierwotnej cytoredukcji u pacjentek w III i IV stopniu FIGO jest niemożliwe, zasadne jest stosowanie wstępnej – neoadjuwantowej chemioterapii wg typowego schematu z paklitaksellem i karboplatyną. 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 CHT w innych sytuacjach klinicznych ^(25,26).

5.3 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.

5.4 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;
- USG przezpochwowe i jamy brzusznej;
- podstawowe badania krwi i moczu;
- stężenia antygenów surowiczych oznaczanych w trakcie leczenia
- RTG lub KT klatki piersiowej;
- KT miednicy i jamy brzusznej.

Obrazową ocenę wyniku leczenia należy oprzeć na kryteriach RECIST 1.1. (ZAŁĄCZNIK NR 3)

6. OBSERWACJA PO LECZENIU

Chore, które uzyskały całkowitą remisję kliniczną, powinny podlegać kontroli. Badania kontrolne należy wykonywać co 3 miesiące do 2 lat, a następnie co 6 miesięcy do 5 lat i później co 12 miesięcy. Badanie kontrolne powinno obejmować wywiad oraz badanie kliniczne.

Rutynowe oznaczanie CA125 w trakcie obserwacji należy przedyskutować z pacjentką. Podjęcie

leczenia wznowy 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, pogarsza natomiast jego jakość.

Badania obrazowe wykonuje się jedynie w przypadku podejrzenia wznowy.

7. LECZENIE NAWROTÓW

Rak jajnika stał się, w dobie obecnej chirurgii i chemioterapii dla większości pacjentek chorobą przewlekłą. Czas od rozpoznania do wznowy jest w chwili obecnej 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 sposób istotny wpływa na czas przeżycia u około 10% pacjentek⁽²⁹⁾.

7.1 Leczenie operacyjne w przypadku nawrotów

W sposób istotny na wydłużenie przeżycia mają wpływ jedynie zabiegi, w których uzyskano całkowitą makroskopową cytoredukcję. Niezmiernie istotny jest właściwy dobór chorych. Szereg badań wykazało, że leczenie chirurgiczne wznowy raka jajnika jest zasadne w sytuacji gdy w zabiegu pierwotnym uzyskano całkowitą resekcję, wznowa wystąpiła po 12 miesiącach od zakończenia leczenia I rzutu, brak jest płynu w jamie brzusznej oraz istnieje potencjalna całkowita resekcyjność nawrotu – oceniana najczęściej jako zmiana izolowana. Dostępne są trzy rekomendacje selekcji chorych. (ZAŁĄCZNIK NR 4)

Zastosowanie AGO score⁽³⁰⁾ umożliwia wytypowanie do zabiegu pacjentek, wśród których u 2 z 3 udaje się uzyskać całkowitą cytoredukcję.

Na pojęcie składa się:

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

7.2 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 I rzutu.

Rokowanie u chorych opornych na leczenie pochodnymi platyny jest złe. Częstość odpowiedzi na chemioterapię drugiej linii zwykle nie przekracza 10-15%, a średni czas do progresji wynosi około 3 miesiące. W tej grupie nie wykazano większej skuteczności chemioterapii wielolekowej wobec monoterapii (tabela 4.). Kojarzenie leczenia cytostatycznego z podawaniem bewacyzumabu w tej grupie, w sposób istotny wydłuża czas do progresji (PFS jest 2x większy niż w grupie nie leczonej bewacyzumabem). Leczenie powinno się prowadzić u wybranych chorych w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych przetrwałych powikłań, z motywacją do leczenia.

Tabela 4. Rodzaj odpowiedzi na platynę a chemioterapia drugiej linii

Rodzaj odpowiedzi na pochodne platyny	Chemioterapia
Pierwotna niewrażliwość (refractory) Platynooporne (resistance)	Udział w badaniach klinicznych 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 + Bevaciuzmab ⁽³⁸⁾
Częściowo wrażliwe na platynę Wrażliwe na platynę	Paklitaksel + karboplatyna/cisplatyna ⁽³⁹⁾ Gemcytabina + karboplatyna/cisplatyna ⁽⁴⁰⁾ Karboplatyna + liposomalna doksorubicyna ⁽⁴¹⁾ Gemcytabina + karboplatyna + Bewaciuzmab ⁽⁴²⁾ Karboplatyna w monoterapii

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 wynosi od 29% do 70%.

W leczeniu nawrotów (zarówno platynowrażliwych jak 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 BRCA-1,-2 (germinalną i/lub somatyczną) w leczeniu nawrotu platynowrażliwego, w przypadku osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi (częściowej lub całkowitej) po zastosowaniu chemioterapii drugiej linii opartej na pochodnych platyny można rozważyć zastosowanie olaparibu w terapii podtrzymującej ^(10,43).

Odpowiedź na chemioterapię drugiej linii i kolejnych linii 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.

7.3 Radioterapia

Radioterapia ma znaczenie ograniczone do leczenia zmian ogniskowych (przerzuty do CUN, oraz układu kostnego).

8. GUZY O GRANICZNEJ ZŁOŚLIWOŚCI

W 1971 roku FIGO, a następnie WHO w 1973 roku wyodrębniła grupę raków jajnika o niskim potencjale złośliwości, które zidentyfikowała 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 rozpoznawanych jest w I stopniu. W około dwóch trzecich przypadków guzów granicznych jajnika stwierdza się podtyp surowiczny, w pozostałych śluzowy.

Cechą charakterystyczną guzów granicznych jajnika, szczególnie surowicznych 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.⁽⁴⁴⁾

8.1 Ocena stopnia zaawansowania

Stosuje się tą samą klasyfikację FIGO jak dla raka jajnika.

8.2 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, biopsja 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^(45,46).
- Leczenie bez chęci zachowania płodności:
 - I i II: rekomenduje się całkowite wycięcie macicy z przydatkami, wycięcie sieci większej oraz postępowanie ustalające stopień zaawansowania choroby jak w raku jajnika. Powinno wyciąć się jedynie powiększone węzły chłonne. Nie udowodniono poprawy wyników leczenia po systemowym usuwaniu węzłów chłonnych;
 - Stopnie zaawansowania III i IV: leczenie operacyjne; należy dążyć do całkowitej cytoredukcji.

8.3 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 przeżycia i nie jest zalecane⁽⁴⁸⁾.

8.4 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 ilości dzieci.

8.5 Wznowy 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.⁽⁵²⁾

Istotnie częściej wznowy występują przy:

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

PIŚMIENNICTWO:

¹ Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL i wsp. SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. *Gynecol Oncol*. 2010; 119: 7-17

² Smith RA, 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 (UKFOCSS Phase 2). *J Clin Oncol*. 2013; 31(suppl;abstr 5507)

⁴ Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME i wsp. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2002;346:1609-15.

⁵ McAlpine JN, Hanley GE, Woo MM 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 MW, 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;170:251-4.

⁷ Goff BA, Mandel LS, Drescher CW 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 RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol* 2009;16:267–82.

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;15:852-61.

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 JO, Eisenhauer EE, Chi DS. 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;21:951-63

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;28:1727-32.

¹⁵ Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, 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 TA. 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 ÂB, Dos Anjos CH 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;132:287-91.

¹⁸ Ozols RF, Bundy BN, Greer BE 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;21:3194-200.
- ¹⁹ McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF i wsp. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1996;334:1-6.
- ²⁰ Armstrong DK, 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 InterGroup (GCIg) Investigators. Carboplatin plus paclitaxel once a week
- ²³ Vasey PA, 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;17:2069-80.
- ²⁴ Bell J, Brady MF, Young RC 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;102:432-9.
- ²⁵ Vergote I, Tropé CG, 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;363:943-53.
- ²⁶ 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 Jul 18;386(9990):249-57.
- ²⁷ Markman M, Liu PY, 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;21:2460-5.
- ²⁸ Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL i wsp.; MRC OV05; EORTC 55955 investigators. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet.* 2010;376:1155-63.
- ²⁹ 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;20:286-93.
- ³⁰ Harter P, Beutel B, Alesina PF i wsp. Prognostic and predictive value of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) score in surgery for recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;132:537-41.
- ³¹ Friedlander M, Trimble E, Tinker A I wsp.; Gynecologic Cancer InterGroup. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21:771-5
- ³² du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E i wsp. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer.* 2009;115:1234-44.
- ³³ Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D i wsp. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol.* 2001;19:3312-22.
- ³⁴ ten Bokkel Huinink W, Gore M i wsp. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15:2183-93.
- ³⁵ Mutch DG, 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.
- ³⁶ 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;26:890-6.
- ³⁷ Markman M, Blessing J, Rubin SC 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;101:436-40.
- ³⁸ 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;32:1302-8.

-
- ³⁹ Parmar MK, Ledermann JA, 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;361:2099-106.
- ⁴⁰ 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;24:4699-707.
- ⁴¹ 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;28:3323-9.
- ⁴² Aghajanian C, Blank SV, Goff BA 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;30:2039-45.
- ⁴³ Ledermann J, Harter P, Gourley C i wsp. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:1382-92.
- ⁴⁴ Tavassoli FA, Devilee P, editors. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003.
- ⁴⁵ 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: e103–15.
- ⁴⁶ 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.
- ⁴⁷ 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;20:151-8
- ⁴⁸ Faluyi O, Mackean M, Gourley C, i wsp. Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;9:CD007696.

ZAŁĄCZNIK NR 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
Index 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 hysterektomii 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 NR 2

Tabela 1.1: 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 <i>lub</i> jajowodów	
IA	Guz ograniczony do 1 jajnika (nienaruszona ciągłość torebka guza), brak zmian na powierzchni, brak komórek nowotworowych w płynie lub w popłuczynach z jamy otrzewnowej	IA	Guz ograniczony do 1 jajnika <i>lub</i> jajowodu, (nienaruszona ciągłość torebka 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 lub w popłuczynach z jamy otrzewnowej	IB	Guz ograniczony do 2 jajników <i>lub</i> jajowodów, (nienaruszona ciągłość torebki guzów) brak zmian na powierzchni jajników <i>lub</i> jajowodów, brak komórek nowotworowych w płynie lub w 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 lub w popłuczynach z jamy otrzewnowej	IC	Guz ograniczony do 1 lub 2 jajników <i>lub</i> 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

Tabela 1.2 : 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 <i>lub jajowodów</i> z zajęciem struktury miednicy mniejszej (<i>poniżej płaszczyzny wchodu miednicy</i>) <i>lub pierwotny rak otrzewnej</i>	
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

Tabela 1.3 : 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 <i>lub jajowód/jajowody, lub pierwotny rak otrzewnej</i> z przerzutami do otrzewnej poza miednicą mniejszą i/lub przerzuty do węzłów chłonnych <i>zaotrzewnowych</i>	
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 $\leq 10\text{mm}$</i>
		IIIA1(ii)	<i>Przerzuty w największym wymiarze $> 10\text{mm}$</i>
		IIIA2	<i>Mikroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą (powyżej płaszczyzny wchodu miednicy) z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych</i>
IIIB	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o śr. $\leq 2\text{cm}$	IIIB	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o śr. $\leq 2\text{cm}$ w największym wymiarze <i>z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych</i> (włączając w to zajęcie przez nowotwór torebki wątroby i śledziony bez naciekania ich mięszu)

IIIC	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o śr. >2cm i/lub przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych	IIIC	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o śr. >2cm 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

Tabela 1.4 : 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 do narządów poza jamą brzuszną (włączając w to węzły chłonne pachwinowe i węzły chłonne poza jamą brzuszną)</i>

*zmiany zaznaczono kursywą

ZAŁĄCZNIK NR 3

KRYTERIA RECIST 1.1

Stan chorych kwalifikujemy jako:

- Odpowiedź całkowita - Complete Response (CR) - całkowite zniknięcie zmian. Zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10mm w osi krótkiej (RECIST 1.1). Równoczesna normalizacja biochemiczna
- Odpowiedź częściowa - Partial Response (PR) – zmniejszenie o minimum 30% wymiaru guza lub sumy największych wymiarów guzów.
- Stabilizacja choroby - Stable Disease (SD) - 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 - Progressive Disease (PD) - zwiększenie o przynajmniej 20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o min 5mm) i/lub pojawienie się nowych zmian.

ZAŁĄCZNIK NR 4

Tabela 3: Zalecenia dotyczące wykonywania zabiegów cytoredukcyjnych II rzutu (załącznik)

Tabela 3.1:A / Zalecenia Norwęgial 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

Tabela 3.2: 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

Tabela 3.3: C/ Onda ⁽⁴⁸⁾

Pacjent powinien spełniać co najmniej 3 z 4 kryteriów
Czas wolny od choroby > 12
Brak przerzutów do wątroby
Zmiana izolowana
Wielkość guza < 6 cm