



NCCN

National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Guidelines dotyczące praktyki klinicznej w onkologii (NCCN Guidelines®)

Rak jajnika w tym rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej

Wersja 2.2023 — 2 czerwca 2023 r.

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients® dostępne na stronie www.nccn.org/patients

Kontynuacja

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

[Indeks NCCN Guidelines](#)[Spis treści](#)[Dyskusja](#)***Deborah K. Armstrong, MD/Chair Ω †**The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins***Ronald D. Alvarez, MD, MBA/Vice Chair Ω**

Vanderbilt-Ingram Cancer Center

***Floor J. Backes, MD Ω** The Ohio State University Comprehensive Cancer
Center – James Cancer Hospital oraz Solove
Research Institute**Lisa Barroilhet, MD Ω** University of Wisconsin
Carbone Cancer Center**Kian Behbakht, MD Ω**

University of Colorado Cancer Center

Andrew Berchuck, MD Ω

Duke Cancer Institute

***Lee-may Chen, MD Ω** UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center**Marie DeRosa, RN \ddagger** ***Eric L. Eisenhauer, MD Ω**

Massachusetts General Hospital

Cancer Center

***David M. Gershenson, MD Ω** The University of Texas
MD Anderson Cancer Center***Heidi J. Gray, MD Ω**

Fred Hutchinson Cancer Center

Rachel Grisham, MD Ω

Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Ardeshir Hakam, MD \ddagger

Moffitt Cancer Center

Angela Jain, MD \dagger

Fox Chase Cancer Center

***Amer Karam, MD Ω †**

Stanford Cancer Institute

Gottfried E. Konecny, MD Ω

UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center

***Charles A. Leath III, MD, MSPH Ω** O'Neal Comprehensive
Cancer Center at UAB**Gary Leiserowitz, MD Ω**

UC Davis Comprehensive Cancer Center

***Joyce Liu, MD, MPH \dagger \ddagger** Dana-Farber/Brown Brigham i
Women's Cancer Center**Lainie Martin, MD \dagger** Abramson Cancer Center at the
University of Pennsylvania***Daniela Matei, MD Ω \dagger \ddagger** Robert H. Lurie Comprehensive
Cancer Center of Northwestern University**Michael McHale, MD Ω**

UC San Diego Moores Cancer Center

***David S. Miller, MD Ω** UT Southwestern Simmons
Comprehensive Cancer Center**Sanja Percac-Lima, MD, PhD \flat** Massachusetts General Hospital
Cancer Center**Elena Ratner, MD Ω**

Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

Sharon Robertson, MD, MPH Ω Indiana University Melvin oraz Bren Simon
Comprehensive Cancer Center**Kerry Rodabaugh, MD Ω**

Fred & Pamela Buffett Cancer Center

John Schorge, MD Ω St. Jude Children's Research Hospital/The University of
Tennessee Health Science Center**Daphne Stewart, MD, MS \dagger**

City of Hope National Medical Center

***Premal H. Thaker, MD Ω** Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital oraz
Washington University School of Medicine**Shitanshu Uppal, MD Ω**

University of Michigan Rogel Cancer Center

Roberto Vargas, MD Ω Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer
Center and Cleveland Clinic Taussig
Cancer Institute***Andrea Wahner Hendrickson, MD \dagger**

Mayo Clinic Cancer Center

***Theresa L. Werner, MD \dagger \ddagger** Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah***Emese Zsiros, MD, PhD Ω**

Roswell Park Comprehensive Cancer Center

NCCN**Frankie Algieri****Lisa Hang, PhD** Ω Ginekologia onkologiczna \ddagger Hematologia/hematologia

i onkologia

 \flat Medycyna wewnętrzna \dagger Onkologia medyczna

Pielęgniarkstwo

 \ddagger Histopatologia \ddagger Rzecznictwo pacjentów

* Członek komitetu

redakcyjnego sekcji

Dyskusja

Kontynuacja**Ujawnienia Panelu dotyczące wytycznych NCCN**

[NCCN — członkowie panelu ds. raka jajnika](#)

[Podsumowanie aktualizacji wytycznych](#)

Rak nabłonkowy jajnika / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej:

[Obraz kliniczny](#), [Diagnostyka](#), [Stopień zaawansowania klinicznego](#), [Leczenie pierwotne \(OV-1\)](#)

Pacjentka nie kwalifikuje się do zabiegu chirurgicznego lub istnieje małe prawdopodobieństwo optymalnej cytoredukcji (OV-2)

[Rozpoznanie na podstawie uprzedniego zabiegu chirurgicznego: wyniki i leczenie pierwotne \(OV-3\)](#)

[Histopatologiczna ocena stopnia zaawansowania](#), [chemioterapia pierwotna](#) / pierwotne leczenie adiuwantowe (OV-4)

Kolejna linia leczenia: [Leczenie podtrzymujące \(OV-5\)](#)

[Monitorowanie/obserwacja, nawrót choroby \(OV-6\)](#)

[Status choroby, leczenie choroby przewlekłej lub nawrotu \(OV-7\)](#)

Rzadziej występujące podtypy raka jajnika:

[Rozpoznanie \(LCOC-1\)](#)

[Mięsakorak \(złożliwe guzy mieszane Müllera\) jajnika \(LCOC-2\)](#)

[Rak jasnoróżowy jajnika \(LCOC-3\)](#)

[Rak śluzowy jajnika \(LCOC-4\)](#)

[Rak endometrioidalny, stopnia G1 \(LCOC-5\)](#)

[Wysoko zróżnicowany rak surowiczy \(LCOC-6\)](#)

[Nabłonkowe guzy jajnika o granicznej złożliwości \(o niskim potencjale złożliwości\) \(LCOC-8\)](#)

[Złożliwe guzy podścieliskowe ze sznurów płciowych \(LCOC-11\)](#)

[Złożliwe guzy z komórek zarodkowych \(LCOC-12\)](#)

- [Schematy leczenia ogólnoustrojowego — złożliwe guzy z komórek zarodkowych / podścieliskowe ze sznurów płciowych \(LCOC-A\)](#)

- [Nadzór — złożliwe guzy z komórek zarodkowych / podścieliskowe ze sznurów płciowych \(LCOC-B\)](#)

[Zasady dotyczące zabiegu chirurgicznego \(OV-A\)](#)

[Zasady oceny histopatologicznej \(OV-B\)](#)

[Zasady leczenia ogólnoustrojowego \(OV-C\)](#)

[Postępowanie w przypadku reakcji na lek \(OV-D\)](#)

[Klasyfikacja histologiczna WHO \(OV-E\)](#)

[Ocena stopnia zaawansowania \(ST-1\)](#)

[Skróty \(ABBR-1\)](#)

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

Lista instytucji członkowskich NCCN:
<https://www.nccn.org/home/member-institutions>.

NCCN — kategorie dowodów

i konsensusu: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Patrz [NCCN — kategorie dowodów i konsensusu](#).

NCCN Kategorie preferencji:

Wszystkie zalecenia uważa się za odpowiednie.

Patrz [NCCN — kategorie preferencji](#).

NCCN Guidelines® to zestawienie dowodów i konsensusu wypracowanego przez autorów co do ich poglądów na temat obecnie przyjętych metod leczenia. Każdy klinicysta, który chce zastosować lub zapoznać się ze NCCN Guidelines, powinien kierować się niezależną oceną medyczną w kontekście indywidualnych okoliczności klinicznych, aby określić opiekę lub leczenie danej osoby chorej. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) nie składa żadnych oświadczeń ani gwarancji dotyczących ich treści, wykorzystania lub zastosowania i zrzeka się jakiekolwiek odpowiedzialności za ich zastosowanie lub wykorzystanie w jakikolwiek sposób. NCCN Guidelines są chronione prawem autorskim przez National Comprehensive Cancer Network®. Wszelkie prawa zastrzeżone. Wytycznych NCCN Guidelines ani zamieszczonych tu ilustracji nie wolno reprodukować w żadnej formie bez wyraźnej pisemnej zgody NCCN. ©2023.



W wersji 2.2023 wytycznych NCCN Guidelines dotyczących raka jajnika wprowadzono wymienione poniżej aktualizacje względem wersji 1.2023:

OV-C 5 z 11

- Leczenie pierwotne choroby w stadium I
 - ▶ Dodano docetaksel/oksaliplatynę/bewacyzumab + leczenie podtrzymujące bewacyzumabem jako podstawową opcję leczenia w stadium IB/IC choroby w sekcji Interwencje użyteczne w wybranych okolicznościach
 - ◊ Dodano jako kategorię 2A dla wysoko zróżnicowanego raka surowiczego, raka endometrioidalnego (stopień 2/3), raka jasnoróżnicowanego i mięsakoraka (stadium IB/IC)
 - ◊ Dodano jako kategorię 2B dla raka śluzowego (stadium IC) i wysoko zróżnicowanego raka surowiczego (stadium IC) / endometrioidu stopnia I (stadium IC)

OV-C 6 z 11

- Leczenie pierwotne choroby w stadiach II-IV
 - ▶ Dodano docetaksel/oksaliplatynę/bewacyzumab + leczenie podtrzymujące bewacyzumabem jako podstawową opcję leczenia w stadium II-IV choroby w sekcji Interwencje użyteczne w wybranych okolicznościach
 - ◊ Dodano jako kategorię 2A dla wysoko zróżnicowanego raka surowiczego, raka endometrioidalnego (stopień 2/3), raka jasnoróżnicowanego i mięsakoraka oraz raka śluzowego
 - ◊ Dodano jako kategorię 2B dla wysoko zróżnicowanego raka surowiczego / raka endometrioidalnego stopnia G1

OV-C 7 z 11

- Pierwotne leczenie ogólnoustrojowe — zalecane dawkowanie
 - ▶ Dodano dawkowanie dla docetakselu/oksaliplatyny/bewacyzumabu + schemat leczenia nawrotu z podaniem bewacyzumabu

OV-C 9 z 11

- Leczenie nawrotu nowotworu platynoopornego
 - ▶ Dodano gemcytabinę/bewacyzumab jako opcję leczenia nawrotów nowotworu platynoopornego w ramach Innych zalecanych schematów; Leczenie cytostyczne

OV-C 11 z 11

- Dodano pozycję literaturową: Nagao S, Kogiku A, Suzuki K, et al. A phase II study of the combination chemotherapy of bevacizumab and gemcitabine in women with platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Ovarian Res 2020;13:14.

[Ciąg dalszy](#)

AKTUALIZACJE



W wersji 1.2023 wytycznych NCCN Guidelines dotyczących raka jajnika wprowadzono wymienione poniżej aktualizacje względem wersji 5.2022:

OV-1

- Diagnostyka
 - ▶ Dodano punktor: Ocena endokrynologii reprodukcyjnej i niepłodności (REI) stosownie do wskazań klinicznych
- Zmodyfikowano przypis g: W przypadku braku mutacji BRCA1/2 informacji na temat skali korzyści związanych z leczeniem podtrzymującym inhibitorem PARP (PARPi) może dostarczyć status *niedoboru rekombinacji homologicznej* (HRD). (Także OV-2, OV-3 i OV-5)
- Przypis h
 - ▶ Dodano punktor: Biopsja endometrium stosownie do wskazań klinicznych. (Także OV-2 i OV-3)

OV-5

- Terapia podtrzymująca
 - ▶ Podczas leczenia pierwotnego nie stosowano bewacyzumabu
 - ◊ Dodano bewacyzumab jako opcję w przypadku mutacji BRCA1/2 typu dzikiego lub o nieznanym statusie oraz mutacji linii zarodkowej lub mutacji somatycznej BRCA1/2
 - ▶ Bewacyzumab stosowany w ramach leczenia pierwotnego
 - ◊ Dodano kategorię 1 dla bewacyzumabu + olaparybu w przypadku niedoboru HR
 - ◊ Dodano bewacyzumab w monoterapii jako opcję w przypadku niedoboru HR
 - ◊ Dodano bewacyzumab jako opcję w przypadku mutacji linii zarodkowej lub mutacji somatycznej BRCA1/2
- Zmodyfikowano przypis y: Dane dotyczące jednoskładnikowego leczenia podtrzymującego z zastosowaniem PARPi (olaparybu, niraparybu lub rukaparybu) po leczeniu pierwszej linii bewacyzumabem u pacjentek z mutacją linii zarodkowej lub mutacją somatyczną BRCA1/2 są ograniczone. Jednak, w zależności od wielkości korzyści leczenia podtrzymującego z zastosowaniem PARPi w innych podgrupach, można rozważyć jednoskładnikowe leczenie PARPi.

OV-6

- Monitorowanie/obserwacja
 - ▶ Zmodyfikowano punktor 2: Badanie fizyczne, w tym badanie miednicy *stosownie do wskazań klinicznych* (Również dla LCOC-7 i LCOC-10)
 - Zmieniono przypis: Należy przeprowadzić zatwierdzone badanie molekularne w placówce zatwierdzonej przez CLIA z użyciem najnowszej dostępnej tkanki guza. Zaleca się uwzględnienie w analizie molekularnej guza przynajmniej testów mających na celu zidentyfikowanie potencjalnych korzyści wynikających ze stosowania leków celowanych swoistych lub agnostycznych dla guza, w tym m.in. pod kątem markerów BRCA1/2, statusu HRD, MSI, MMR, TMB, *FRα*, *RET* i *NTRK*, jeśli we wcześniejszych badaniach ich nie uwzględniono. Bardziej kompleksowe badania mogą być szczególnie przydatne w przypadku nowotworów LCOC, dla których istnieją ograniczone zatwierdzone możliwości leczenia. (Także OV-7, OV-8, LCOC-7, OV-C 8 z 11 i OV-C 9A z 11)

OV-8

- Zmodyfikowano przypis II: Do opcji leczenia z zastosowaniem PARPi należą: niraparyb, olaparyb lub rukaparyb. Dotyczy pacjentek z nowotworem platynowrażliwym, u których zakończono co najmniej dwie linie leczenia opartych na pochodnych platyny (preferowane u pacjentek z mutacją BRCA). Dotyczy pacjentek z nowotworem platynowrażliwym, u których zakończono co najmniej dwie linie leczenia oparte na pochodnych platyny. Olaparyb i rukaparyb można stosować niezależnie od statusu BRCA (preferowane u osób z mutacją BRCA). Stosowanie niraparybu jest ograniczone do przypadków szkodliwej mutacji lub podejrzenia szkodliwej mutacji linii zarodkowej genu BRCA. Stosowanie rukaparybu jest ograniczone do przypadków szkodliwej mutacji lub podejrzenia szkodliwej mutacji genu BRCA. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania PARPi w leczeniu podtrzymującym przez okres dłuższy niż 24 miesiące. Dane dotyczące stosowania leczenia podtrzymującego PARPi u pacjentek, którym wcześniej podawano PARPi lub po leczeniu nawrotu choroby bewacyzumabem, są ograniczone. Leczenie skojarzone z zastosowaniem bewacyzumabu/PARPi nie jest w tej sytuacji zalecane jako leczenie podtrzymujące po leczeniu nawrotu.

LCOC-8

- Nabłonkowe guzy jajnika o granicznej złośliwości (LMP)
 - ▶ Przed całkowitą resekcją chirurgiczną
 - ◊ Zmodyfikowano kwalifikator: Bez wysokozróżnicowanego raka surowiczego (inwazyjneimplanty)

LCOC-10

- Ocena chirurgiczna + zmniejszenie masy guza w stosownych przypadkach
 - ▶ Zmodyfikowano kwalifikator: Wysokozróżnicowany rak surowiczy (implanty inwazyjne) guzów nabłonkowych o granicznej złośliwości (LMP)

OV-A (4 z 4)

- Zasady dotyczące zabiegu chirurgicznego
 - ▶ Operacja zachowująca płodność
 - ◊ Zmodyfikowano podpunkt: Należy skierować pacjentkę do endokrynologa specjalizującego się w rozrodczości w celu oceny i konsultacji REI, stosownie do wskazań klinicznych.

[Ciąg dalszy](#)

AKTUALIZACJE

W wersji 1.2023 wytycznych NCCN Guidelines dotyczących raka jajnika wprowadzono wymienione poniżej aktualizacje względem wersji 5.2022:

OV-B (1 z 3)

- Zasady oceny histopatologicznej

► Analizy molekularne guza

- ◊ Zmodyfikowano podpunkt 1: ...w tym BRCA1/2, utrata heterozygotyczności (LOH) lub status *niedoboru* rekombinacji homologicznej (HRD) przy braku mutacji linii zarodkowej BRCA.
- ◊ Zmodyfikowano podpunkt 2: ... w tym m.in. BRCA1/2, status HRD, niestabilność mikrosatelitarna (MSI), naprawa niedopasowania (MMR), obciążenie mutacjami guza (TMB), BRAF, *FRα*, *RET* i *NTRK*, o ile wcześniejsze badanie nie obejmowało tych markerów.
- ◊ Dodano podpunkt: Analizy molekularne można przeprowadzić na krążącym DNA nowotworu (ctDNA lub płynna biopsja), gdy analiza tkankowa nie jest klinicznie wykonalna.

OV-C (3 z 11)

- Zasady leczenia ogólnoustrojowego

- Zmodyfikowano dawkowanie/podawanie w monoterapii niraparybem, leczeniu podtrzymującym po chemioterapii w leczeniu nawrotu:
◊ 300 mg p.o. raz na dobę (*lub dawka początkowa 200 mg raz na dobę, jeśli masa ciała pacjentki w momencie wyjściowym jest <77 kg i/lub liczba płytka krwi jest <150 000/mm³; po 2 do 3 miesiącach, przy braku toksyczności hematologicznej, można rozważyć zwiększenie dawki do 300 mg raz na dobę*)
- Dodano wiersz dotyczący schematu monoterapii rukaparybem:
◊ Rodzaj leczenia: Podtrzymujące po pierwotnej chemioterapii
◊ Dawka / sposób podania: 600 mg p.o. dwa razy na dobę
◊ Czas trwania: Do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, lub do upływu 24 miesięcy

OV-C (5 z 11)

- Leczenie pierwotne choroby w stadium I

- Wysokorznicowany surowiczy (stadium IC) / endometrioidalny, stopnia G1 (stadium IC)
◊ Zmodyfikowano inne zalecane schematy (również w przypadku choroby w stadium II-IV w OV-C 6 z 11):
 - Karboplatyna/liposomalna doksorubicyna ± leczenie podtrzymujące z zastosowaniem letrozolu (kategoria 2B) lub inne leczenie hormonalne (kategoria 2B)
 - Docetaksel/karboplatyna ± leczenie podtrzymujące z zastosowaniem letrozolu (kategoria 2B) lub inne leczenie hormonalne (kategoria 2B)
 - Leczenie hormonalne (octan leuprolidu, tamoksifen, fulwestrant) (kategoria 2B)

- Zmodyfikowano przypis g: *Pacjentki w podeszłym wieku* Osoby >70 roku życia i z chorobami współistniejącymi mogą nie tolerować skojarzonych schematów chemioterapii zalecanych w tych wytycznych NCCN Guidelines. U starszych pacjentek osób z nabłonkowym rakiem jajnika (w tym mięsakorakiem, rakiem jasnoróżowym, rakiem śluzowym, wysokorznicowanym rakiem surowiczym) odpowiednie może być inne dawkowanie, w zależności od oceny klinicznej i przewidywanej tolerancji leczenia (patrz OV-C, 7 z 11). Opracowano algorytmy służące do przewidywania toksyczności chemioterapii. (Patrz też OV-C, 6 z 11).

OV-C (6 z 11)

- Leczenie pierwotne choroby w stadium II-IV

- Dodano schemat docetaksel/karboplatyna/bewacyzumab + leczenie podtrzymujące bewacyzumabem (GOG-218) do innych zalecanych schematów dla wszystkich typów choroby

OV-C (7 z 11)

- Pierwotne leczenie ogólnoustrojowe — zalecane dawkowanie

- Dodano schemat i dawkowanie dla docetakselu/oksaliplatyny/bewacyzumabu + leczenie podtrzymujące bewacyzumabem (GOG-218)
► Zmodyfikowano nagłówek: *Pacjentki w podeszłym wieku (>70 lat)* Osoby w wieku powyżej 70 lat i/lub z chorobami współistniejącymi

- Przypis m: Zaktualizowano link do wytycznych dotyczących dawkowania karboplatyny.

OV-C (8 z 11)

- Leczenie nawrotu nowotworu platynowraźliwego

- Inne zalecane schematy
 - ◊ Terapia celowana: Schemat niraparybu/bewacizumabu zmieniono z kategorii 2A na kategorię 2B
- Interwencje użyteczne w wybranych okolicznościach
 - ◊ Dodano terapię celowaną: Selperkatynib (dla guzów z fuzją genu RET) (również dla OV-C 9 z 11)

- Zmodyfikowano przypis t: Zalecane dawkowanie u osób ~~u pacjentek w wieku podeszłym~~ w wieku powyżej 70 lat, patrz OV-C, 7 z 11. (Patrz też OV-C 9A z 11)

[Ciąg dalszy](#)

AKTUALIZACJE



W wersji 1.2023 wytycznych NCCN Guidelines dotyczących raka jajnika wprowadzono wymienione poniżej aktualizacje względem wersji 5.2022:

OV-C (9 z 11)

- Leczenie nawrotu nowotworu platynoopornego
 - ▶ Preferowane schematy
 - ◊ Dodano terapię celowaną: Mirvetuximab soravtansine-gynx (dla guzów wykazujących ekspresję FR α)
 - ▶ Inne zalecane schematy
 - ◊ Dodano leczenie cytotoksyczne:
 - Schematy oparte na karboplatynie (w monoterapii lub w skojarzeniu):
 - Karboplatyna
 - Karboplatyna/docetaksel
 - Karboplatyna/paklitaksel (co tydzień)
 - Karboplatyna/gemcytabina ± bewacyzumab
 - Karboplatyna / liposomalna doksorubicyna ± bewacyzumab
 - Karboplatyna/paklitaksel ± bewacyzumab
 - Gemcytabina/cisplatyna
 - Iksabepilon/bewacyzumab (kategoria 2B)
 - ▶ Interwencje użyteczne w wybranych okolicznościach
 - ◊ Dodano schematy oparte na karboplatynie:
 - Karboplatyna/paklitaksel (wiek > 70 lat)
 - Karboplatyna/paklitaksel, związany z albuminami (w przypadku potwierdzenia nadwrażliwości na taksan)
 - ◊ Dodano terapię celowaną: Mirvetuximab soravtansine-gynx/bewacyzumab (dla guzów wykazujących ekspresję FR α) (kategoria 2B)
- Dodano przypis *: Nie stosować w chorobie opornej na platynę.
- Dodano przypis y: Dla osób wcześniej leczonych taksanami.

OV-C 11 z 11

- Zaktualizowano piśmiennictwo.

NCCN Guidelines wersja 2.2023**Nabłonkowy Rak jajnika/ rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej**[Indeks NCCN Guidelines](#)[Spis treści](#)[Dyskusja](#)**PREZENTACJA KLINICZNA**

Podejrzana/
wyczuwalna masa
w obrębie miednicy
przy badaniu jamy
brzusznej/miednicy
i/lub wodobrzusze,
rozstrzeń brzuszna
i/lub

Objawy bez źródła
złośliwości (tj.
wzdęcia, ból w obrębie
miednicy lub jamy
brzusznej, trudności
w jedzeniu lub szybkie
uczucie sytości,
objawy ze strony
układu moczowego
[parcie nagłe lub
częstomocz])

DIAGNOSTYKA

- Badanie jamy brzusznej/miednicy
- Badanie ultrasonograficzne i/lub badanie TK/MRI jamy brzusznej/miednicy stosownie do wskazań klinicznych^{a, b}
- Badanie TK lub RTG klatki piersiowej stosownie do wskazań klinicznych^{a, c}
- Pełna morfologia krwi, profil biochemiczny z panelem wątrobowym (LFT)
- CA-125 lub inne markery nowotworowe stosownie do wskazań klinicznych^d
- Ocena stanu sprawności i stanu odżywienia
- Ocena przewodu pokarmowego stosownie do wskazań klinicznych
- Ocena endokrynologii reprodukcyjnej i niepłodności (REI) stosownie do wskazań klinicznych^e
- Zebranie wywiadu rodzinnego^{f, g}
- Skierowanie do ginekologa onkologicznego w sprawie podejrzanych klinicznie zmian^h

KLINICZNY STOPIEN ZAAWANSOWANIA^hIA
(płodność pożądana)IB
(płodność pożądana)

IA-IV, pacjentka kwalifikuje się do zabiegu chirurgicznego, prawdopodobna optymalna cytoredukcja (płodność niepożądana)

Pacjentka nie kwalifikuje się do zabiegu chirurgicznego lub istnieje małe prawdopodobieństwo optymalnej cytoredukcjiⁱ**LECZENIE PIERWOTNE^{h, i, j}**Jednostronne usunięcie jajnika i jajowodu (USO) + kompleksowa śródoperacyjna ocena stopnia zaawansowania choroby^{j, k, l}Obustronne usunięcie jajników i jajowodów (BSO) + kompleksowa śródoperacyjna ocena stopnia zaawansowania choroby^{j, k, l}Histerektomia/BSO + kompleksowa ocena stopnia zaawansowania choroby^{j, l} oraz zmniejszenie masy guza stosownie do potrzeb[Patrz Leczenie neoadiuwantowe \(OV-2\)^m](#)

U pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej należy dokonać oceny ryzyka genetycznego oraz przeprowadzić badania pod kątem mutacji linii zarodkowej i mutacji somatycznych (jeśli nie zostały wcześniej przeprowadzone)^{e, f, g, j}

[Patrz Histo-pathologiczna ocena stopnia zaawansowania \(OV-4\).](#)

W przypadku rzadziej występujących podtypów raka jajnika (LCOC),ⁿ [patrz LCOC-1](#)

Rozpoznanie na podstawie uprzedniego zabiegu chirurgicznego lub biopsji tkankowej (cytopatologia) → Patrz Diagnostyka, wyniki i leczenie pierwotne (OV-3)

^a Przeprowadzono obrazowanie z zastosowaniem kontrastu doustnego i dołylnego (chyba że istniały przeciwwskazania) oraz kontrastu doodbytniczego, stosownie do potrzeb.

^b W przypadku występowania nieokreślonych zmian może być wskazana pozitronowa tomografia emisyjna (PET)/obrazowanie TK, MRI lub PET/MRI, jeśli wyniki spowodują zmianę sposobu leczenia.

^c Jeśli podejrzewa się chorobę przerzutową lub rozsianą, preferowane jest badanie TK klatki piersiowej.

^d Do innych markerów nowotworowych może należeć inhibina, beta-ludzka gonadotropina kosmówkowa (β -hCG), alfa-fetoproteina, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), antigen rakowo-płodowy (CEA) i CA 19-9. Patrz [Dyskusja](#) dotycząca przydatności testów diagnostycznych.

^e [Patrz wytyczne NCCN Guidelines dotyczące oceny genetycznych i rodzinnych czynników wysokiego ryzyka wystąpienia raka piersi, jajnika i trzustki oraz wytyczne NCCN Guidelines dotyczące oceny genetycznych i rodzinnych czynników wysokiego ryzyka wystąpienia raka jelita grubego.](#)

^f Status mutacji linii zarodkowej i mutacji somatycznych BRCA1/2 umożliwia podjęcie świadomej decyzji dotyczącej leczenia podtrzymującego.

^g W przypadku braku mutacji BRCA1/2 informacji na temat wielkości korzyści związanych z leczeniem z zastosowaniem inhibitora PARP (PARPi) może dostarczyć status rekombinacji homologicznej (HRD) ([patrz OV-B](#)).

^h Ocena ginekologa onkologicznego jest zalecana w poniższych sytuacjach:

- U wszystkich pacjentek z podejrzeniem złośliwego nowotworu jajnika; opublikowane dane wykazują, że pierwotna ocena i zmniejszenie masy guza przez ginekologa onkologicznego skutkuje korzyściami pod względem przeżycia.
- U pacjentek ocenianych pod kątem leczenia neoadiuwantowego przed uznaniem ich za niekwalifikującą się do zabiegu chirurgicznego.
- Leczenie utajonych wewnętrznych surowiczych raków jajowodu (STIC).
- Przy rozważaniu oceny laparoskopowej w celu określenia wykonalności zabiegu chirurgicznego zmniejszającego masę guza u wybranych pacjentek.
- Biopsja endometrium stosownie do wskazań klinicznych.

ⁱ [Patrz Zasady dotyczące zabiegu chirurgicznego \(OV-A\).](#)

^j [Patrz Zasady oceny histopatologicznej \(OV-B\).](#)

^k Może stanowić opcję u wybranych pacjentek w stadium IC w zależności od histologii.

^l Zachowanie macicy w celu umożliwienia potencjalnego zastosowania metod wspomaganej rozrodu w przyszłości.

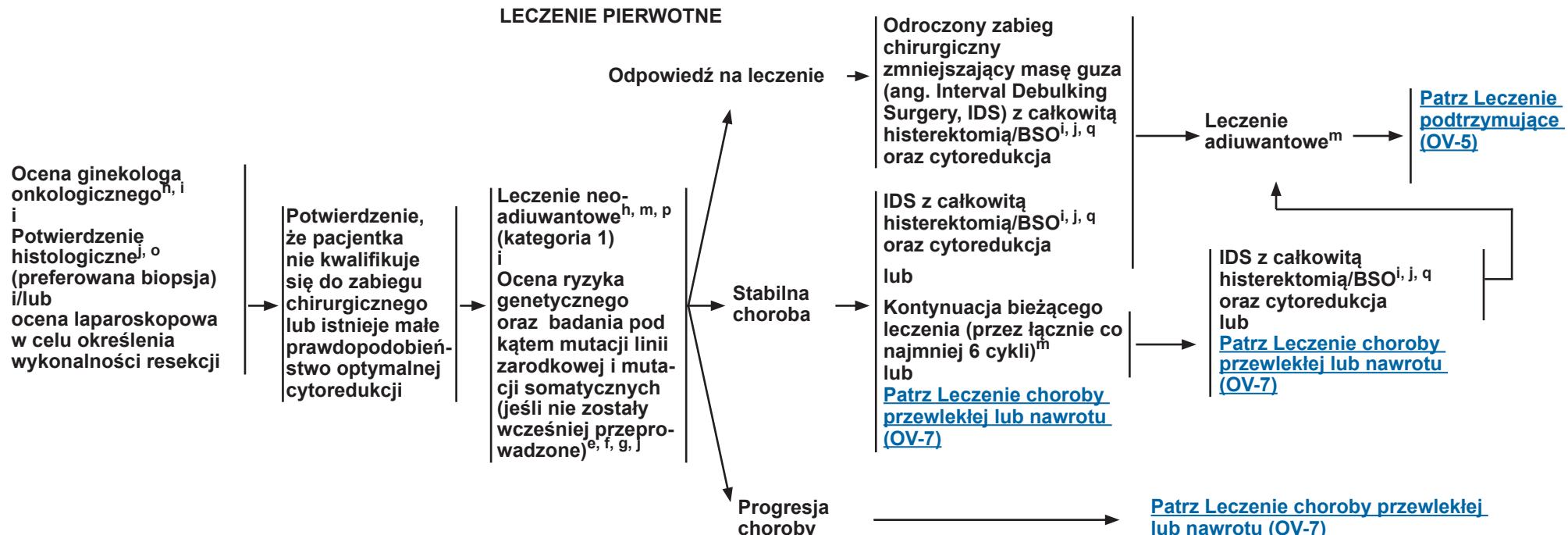
^m [Patrz Zasady leczenia ogólnoustrojowego \(OV-C\) i Postępowanie w przypadku reakcji na lek \(OV-D\).](#)

ⁿ Mięsakorak, rak jasnoróżowy, rak śluzowy, wysokoróżnicowany rak surowiczy, rak endometrioidalny stopnia 1, nablonkowe guzy o granicznej złośliwości, złośliwe guzy podścieliskowe ze sznurów płciowych i guzy z komórek zarodkowych.

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

PACJENTKA NIE KWALIFIKUJE SIĘ DO ZABIEGU CHIRURGICZNEGO LUB ISTNIEJE MAŁE PRAWDOPODOBIEŃSTWO OPTYMALNEJ CYTOREDUKCJI
LECZENIE NEOADIUWANTOWE



^e [Patrz wytyczne NCCN Guidelines dotyczące oceny genetycznych i rodzinnych czynników wysokiego ryzyka wystąpienia raka piersi, jajnika i trzustki oraz wytyczne NCCN Guidelines dotyczące oceny genetycznych i rodzinnych czynników wysokiego ryzyka wystąpienia raka jelita grubego.](#)

^f Status mutacji linii zarodkowej i mutacji somatycznych BRCA1/2 umożliwia podjęcie świadomej decyzji dotyczącej leczenia podtrzymującego.

^g W przypadku braku mutacji BRCA1/2 informacji na temat wielkości korzyści związanych z leczeniem PARPi może dostarczyć status HRD ([patrz OV-B](#)).

^h Ocena ginekologa onkologicznego jest zalecana w poniższych sytuacjach:

- U wszystkich pacjentek z podejrzeniem złośliwego nowotworu jajnika; opublikowane dane wykazują, że pierwotna ocena i zmniejszenie masy guza przez ginekologa onkologicznego skutkuje korzyściami pod względem przeżycia.
- U pacjentek ocenianych pod kątem leczenia neoadiuwantowego przed uznaniem ich za niekwalifikujące się do zabiegu chirurgicznego.
- Postępowanie z przypadkami STIC w fazie utajenia
- Przy rozważaniu oceny laparoskopowej w celu określenia wykonalności zabiegu chirurgicznego zmniejszającego masę guza u wybranych pacjentek.
- Biopsja endometrium stosownie do wskazań klinicznych.

ⁱ [Patrz Zasady dotyczące zabiegu chirurgicznego \(OV-A\).](#)

^j [Patrz Zasady oceny histopatologicznej \(OV-B\).](#)

^m [Patrz Zasady leczenia ogólnoustrojowego \(OV-C\) i Postępowanie w przypadku reakcji na lek \(OV-D\).](#)

^o Jeśli nie można wykonać biopsji, można wykonać badanie cytopatologiczne płynu z jamy brzusnej lub wysięku oplątnowego w połączeniu ze sprawdzeniem stężenia CA-125:CEA > 25.

^p Preferowany jest zabieg wtórny po 3–4 cyklach; zabieg można też wykonać po 4–6 cyklach w zależności od oceny klinicznej ginekologa onkologicznego.

^q Podczas zabiegu IDS przy chorobie w stadium III można rozważyć hipertermiczną dootrzewnową chemioterapię (HIPEC) z zastosowaniem cisplatyny (100 mg/m² pc.).

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

ROZPOZNANIE NA PODSTAWIE UPRZEDNIEGO ZABIEGU CHIRURGICZNEGO

Pacjentka skierowana w związku z nowo rozpoznanym rakiem jajnika po niedawnym zabiegu chirurgicznym

- Ocena ginekologa onkologicznego^h
- Zebranie wywiadu rodzinnego^e
- Ocena ryzyka genetycznego oraz badania pod kątem mutacji linii zarodkowej i mutacji somatycznych^{e, f, g} (jeśli nie zostały wcześniej przeprowadzone)
- Przegląd wcześniejszych badań obrazowych, raportów z operacji i oceny histopatologicznej^j
- Badania obrazowe stosownie do wskazań klinicznych^a (np. TK/MRI, PET/TK i/lub USG klatki piersiowej / jamy brzusznej / miednicy)
- Pełna morfologia krwi, profil biochemiczny i profil wątrobowy
- CA-125 lub inne markery nowotworowe stosownie do wskazań klinicznych^d

WYNIKI

Brak dowodów występowania choroby resztkowej na etapie diagnostyki (podejrzewane stadium I)

Brak dowodów występowania choroby resztkowej na etapie diagnostyki (podejrzewane stadium II–IV)

Brak dowodów występowania choroby resztkowej na etapie diagnostyki

LECZENIE PIERWOTNE

Należy rozważyć śródoperacyjną ocenę stopnia zaawansowania choroby^{i, j} (jeśli nie przeprowadzono jej wcześniej) w przypadku rozpatrywania obserwacji lub w celu podjęcia świadomych decyzji dotyczących leczenia ogólnoustrojowegoⁱ

Należy rozważyć śródoperacyjną ocenę stopnia zaawansowania choroby^{i, j}, jeśli nie przeprowadzono jej wcześniej, w celu podjęcia świadomych decyzji dotyczących leczenia ogólnoustrojowegoⁱ

Podejrzewana operacyjna choroba resztkowa

Podejrzewana nieoperacyjna choroba resztkowa

Zabieg chirurgiczny w celu cytoredukcji guza^{i, j}

[Patrz Leczenie adiuwantowe \(OV-4\)](#)

[Patrz Leczenie neoadiuwantowe \(OV-2\)](#)

Mięsakorak ([patrz LCOC-2](#))

lub Nabłonkowe guzy jajnika o granicznej złośliwości ([patrz LCOC-8](#))

lub Złośliwe guzy z komórek zarodkowych ([patrz LCOC-11](#))

lub Złośliwe guzy podścieliskowe ze sznurów płciowych ([patrz LCOC-12](#))

^a

Przeprowadzono obrazowanie z zastosowaniem kontrastu doustnego i dożylnego (chyba że istniały przeciwwskazania) oraz kontrastu dodatkowego, stosownie do potrzeb.

^d Inne markery nowotworowe to m.in. inhibina, β-hCG, alfa-fetoproteina, LDH, CEA oraz CA 19-9. Patrz [Dyskusja](#) dotycząca przydatności testów diagnostycznych.

^e [Patrz wytyczne NCCN Guidelines dotyczące oceny genetycznych i rodzinnych czynników wysokiego ryzyka wystąpienia raka piersi, jajnika i trzustki oraz wytyczne NCCN Guidelines dotyczące oceny genetycznych i rodzinnych czynników wysokiego ryzyka wystąpienia raka jelita grubego.](#)

^f Status mutacji linii zarodkowej i mutacji somatycznych BRCA1/2 umożliwia podjęcie świadomej decyzji dotyczącej leczenia podtrzymującego.

^g W przypadku braku mutacji BRCA1/2 informacji na temat wielkości korzyści związanych z leczeniem PARPi może dostarczyć status HRD ([patrz OV-B](#)).

^h Ocena ginekologa onkologicznego jest zalecana w poniższych sytuacjach:

- U wszystkich pacjentek z podejrzeniem złośliwego nowotworu jajnika; opublikowane dane wykazują, że pierwotna ocena i zmniejszenie masy guza przez ginekologa onkologicznego skutkuje korzyściami pod względem przeżycia.
- U pacjentek ocenianych pod kątem leczenia neoadiuwantowego przed uznaniem ich za niekwalifikujące się do zabiegu chirurgicznego.
- Postępowanie z przypadkami STIC w fazie utajenia
- Przy rozważaniu oceny laparoskopowej w celu określenia wykonalności zabiegu chirurgicznego zmniejszającego masę guza u wybranych pacjentek.
- Biopsja endometrium stosownie do wskazań klinicznych.

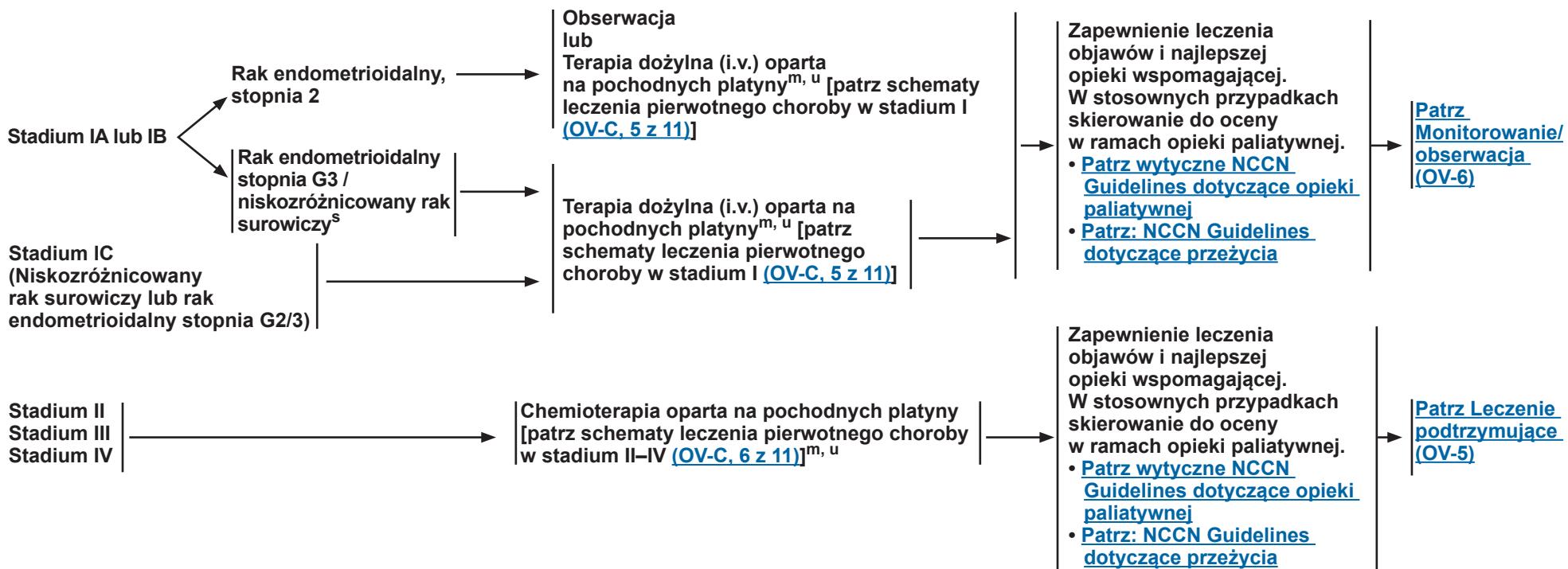
ⁱ [Patrz Zasady dotyczące zabiegu chirurgicznego \(OV-A\)](#).

^j [Patrz Zasady oceny histopatologicznej \(OV-B\)](#).

^r Chociaż nie wykazano, że kompleksowa śródoperacyjna ocena stopnia zaawansowania choroby pozwala wydłużyć czas przeżycia pacjentek, u których nie stwierdzono dowodów występowania choroby resztkowej, może być ona istotna przy określaniu najodpowiedniejszych opcji leczenia po zabiegu, w tym wyboru leczenia adiuwantowego i podtrzymującego.

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

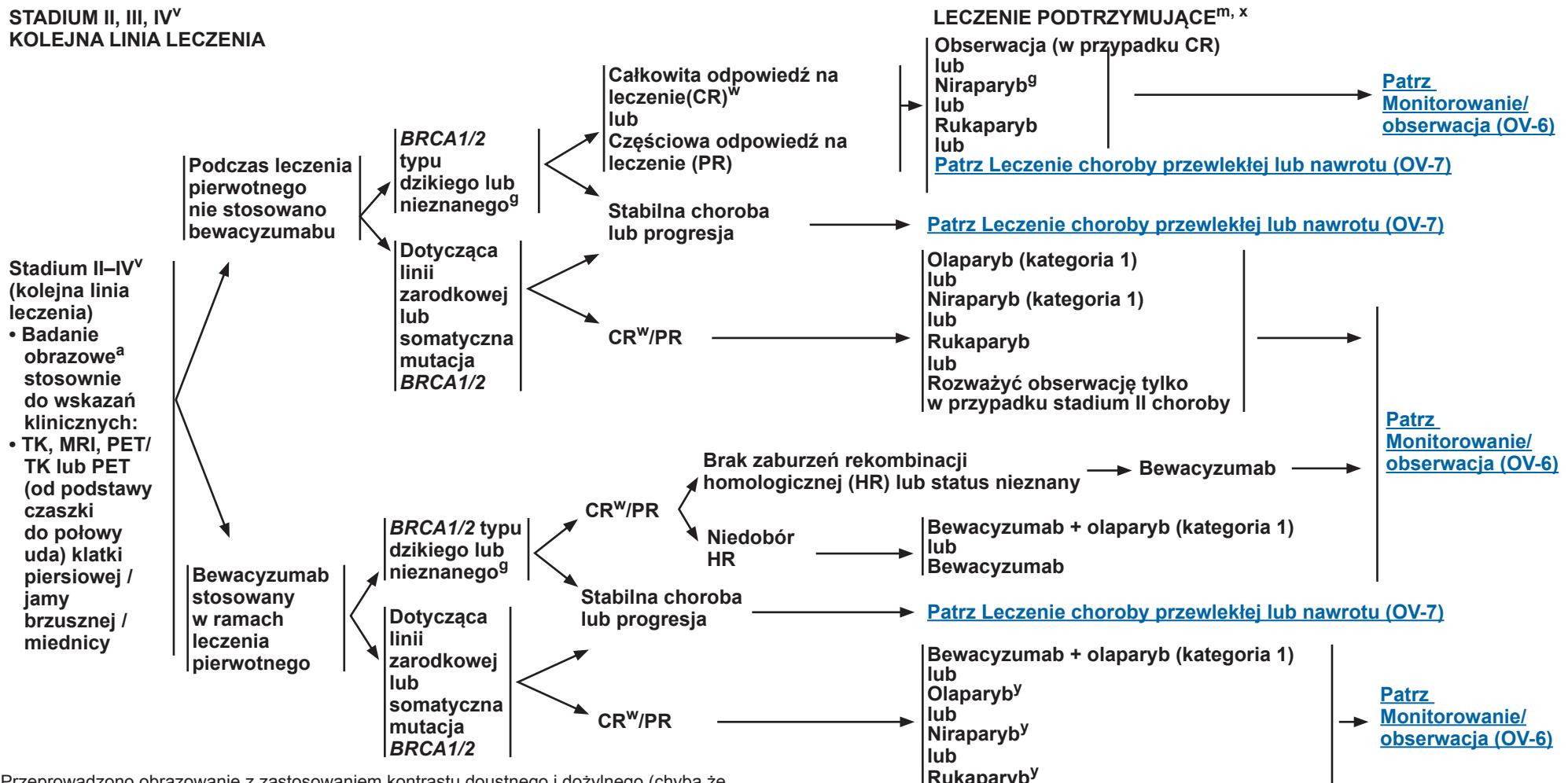
HISTOPATOLOGICZNA OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA^{s, t}LCOC, dowolne stadium^{n, t}CHEMIOTERAPIA PIERWOTNA / PIERWOTNE LECZENIE ADIUWANTOWE^u[Patrz LCOC-1](#)^m [Patrz Zasady leczenia ogólnoustrojowego \(OV-C\) i Postępowanie w przypadku reakcji na lek \(OV-D\)](#).ⁿ Mięsakorak, rak jasnoróżnicowy, rak śluzowy, wysokozróżnicowany rak surowiczy, rak endometrioidalny stopnia 1, nabłonkowe guzy o granicznej złośliwości, złośliwe guzy podścieliskowe ze sznurów płciowych i guzy z komórek zarodkowych.^s Patologodzy zalecają podział surowiczegego raka jajnika na wysoko- lub niskozróżnicowany. Rak surowiczy stopnia G2 uznaje się za niskozróżnicowany.^t Należy rozważyć specjalistyczną ocenę patologiczną w celu potwierdzenia rozpoznania histologicznego. [Patrz Klasyfikacja histologiczna WHO \(OV-E\)](#).^u Pacjentki otrzymujące chemioterapię pierwotną będą monitorowane w następujący sposób:

1. Co 1–3 cykle: badanie fizyczne i rozważenie badania w obrębie miednicy.
2. Stosownie do wskazań: okresowo pełna morfologia krwi oraz określenie profili biochemicznych.
3. Stężenie CA-125 lub innych markerów nowotworowych stosownie do wskazań klinicznych przed każdym cyklem chemioterapii.
4. Badanie TK lub MRI z użyciem kontrastu, PET/TK (od podstawy czaszki do połowy uda) lub PET klatki piersiowej / jamy brzusznej / miednicy, stosownie do wskazań.

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

STADIUM II, III, IV^v
KOLEJNA LINIA LECZENIA



^a Przeprowadzono obrazowanie z zastosowaniem kontrastu doustnego i dożylnego (chyba że istniały przeciwwskazania) oraz kontrastu doodbytniczego, stosownie do potrzeb.

^g W przypadku braku mutacji BRCA1/2 informacji na temat wielkości korzyści związanych z leczeniem PARPi może dostarczyć status HRD ([patrz OV-B](#)).

^m [Patrz Zasady leczenia ogólnoustrojowego \(OV-C\)](#) i [Postępowanie w przypadku reakcji na lek \(OV-D\)](#).

^v Zalecenia dotyczące kolejnej linii leczenia stadium II–IV niskozróżnicowanego raka surowiczego lub raka endometrialnego stopnia G2/3; rozważyć w przypadku raka jasnonokówkowego jajnika lub mięsakoraka z mutacją BRCA1/2.

^w Brak ostatecznych dowodów potwierdzających chorobę.

^x Dane dotyczące leczenia podtrzymującego z zastosowaniem PARPi w przypadku II stadium choroby są ograniczone.

^y Dane dotyczące jednoskładnikowego leczenia podtrzymującego z zastosowaniem PARPi (olaparybu, niraparybu lub rukaparybu) po leczeniu pierwszej linii bevacizumabem u pacjentek z mutacją linii zarodkowej lub mutacją somatyczną BRCA1/2 są ograniczone. Jednak, w zależności od wielkości korzyści leczenia podtrzymującego z zastosowaniem PARPi w innych podgrupach, można rozważyć jednoskładnikowe leczenie PARPi.

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

Stadium I, II,
III oraz IV
po leczeniu
pierwotnym

MONITOROWANIE/OBSERWACJA

- Wizyty co 2–4 mies. przez 2 lata, następnie co 3–6 mies. przez 3 lata, następnie po 5 latach co rok
- Badanie fizyczne, w tym badanie miednicy stosownie do wskazań klinicznych
- Badanie TK, MRI, PET/TK lub PET (od podstawy czaszki do połowy uda) klatki piersiowej / jamy brzusznej / miednicy stosownie do wskazań klinicznych^a
- Pełna morfologia krwi i profil biochemiczny stosownie do wskazań
- CA-125^z lub inne markery nowotworowe, jeśli początkowo były podwyższone
- Skierowanie na ocenę genetycznych czynników ryzyka, jeśli nie została wcześniej przeprowadzona^e
- Długookresowa opieka w celu zapewnienia dobrego samopoczucia ([patrz wytyczne NCCN Guidelines dotyczące przeżycia](#))

NAWRÓT CHOROBY^{aa}

Wzrost stężenia markera CA-125, brak wcześniejszej chemioterapii lub Nawrót kliniczny, brak wcześniejszej chemioterapii

Nawrót kliniczny, wcześniejsza chemioterapia

Stopniowo rosnące stężenie markera CA-125, wcześniejsza chemioterapia

- Badania obrazowe stosownie do wskazań klinicznych:^{a, bb} TK, MRI, PET/TK lub PET klatki piersiowej / jamy brzusznej / miednicy
- Badania molekularne guza,^{cc} jeśli nie przeprowadzono ich wcześniej

- Badania obrazowe stosownie do wskazań klinicznych:^{a, bb} TK, MRI, PET/TK lub PET klatki piersiowej / jamy brzusznej / miednicy
- Badania molekularne guza,^{cc} jeśli nie przeprowadzono ich wcześniej

- Badania obrazowe stosownie do wskazań klinicznych:^{a, bb} TK, MRI, PET/TK lub PET klatki piersiowej / jamy brzusznej / miednicy
- Badania molekularne guza,^{cc} jeśli nie przeprowadzono ich wcześniej

[Patrz Leczenie pierwotne \(OV-1\)](#)

[Patrz Leczenie choroby przewlekłej lub nawrotu \(OV-7\)](#)

Opóźnienie leczenia do nawrotu klinicznego lub niezwłoczne leczenie nawrotu choroby (kategoria 2B)^m lub badanie kliniczne

^a Przeprowadzono obrazowanie z zastosowaniem kontrastu doustnego i dożylnego (chyba że istniały przeciwwskazania) oraz kontrastu doodbytniczego, stosownie do potrzeb.

^e [Patrz wytyczne NCCN Guidelines dotyczące oceny genetycznych i rodzinnych czynników wysokiego ryzyka wystąpienia raka piersi, jajnika i trzustki](#) oraz [wytyczne NCCN Guidelines dotyczące oceny genetycznych i rodzinnych czynników wysokiego ryzyka wystąpienia raka jelita grubego](#).

^m [Patrz Zasady leczenia ogólnoustrojowego \(OV-C\) i Postępowanie w przypadku reakcji na lek \(OV-D\)](#).

^z Dostępne są dane dotyczące przydatności markera CA-125 w monitorowaniu raka jajnika po zakończeniu leczenia pierwotnego. Patrz [Deklaracja stanowiska towarzystwa Society of Gynecologic Oncology \(SGO\)](#) oraz [Dyskusja](#).

^{aa} Rozważenie leczenia objawów i najlepszej opieki wspomagającej. Patrz [wytyczne NCCN Guidelines dotyczące opieki paliatywnej](#). W stosownych przypadkach skierowanie do oceny w ramach opieki paliatywnej.

^{bb} Obrazowanie w ramach nadzoru może być wskazane, gdy markery nowotworowe są uznawane za niejednoznaczne, badanie fizyczne jest niejednoznaczne i/lub ryzyko nawrotu jest duże.

^{cc} Należy przeprowadzić zatwierdzone badanie molekularne w placówce zatwierdzonej przez CLIA z użyciem najnowszej dostępnej tkanki guza. Zaleca się uwzględnienie w analizie molekularnej guza przynajmniej testów mających na celu zidentyfikowanie potencjalnych korzyści wynikających ze stosowania leków celowych swoistych lub agnostycznych dla guza, w tym m.in. pod kątem markerów BRCA1/2, statusu HRD, niestabilności mikrosatelitarnej (MSI), naprawy niedopasowań (MMR), obciążenia mutacjami guza (TMB), FRα, RET, i NTRK, jeśli we wcześniejszych badaniach ich nie uwzględniono. Bardziej kompleksowe badania mogą być szczególnie przydatne w przypadku nowotworów LCOC, dla których istnieją ograniczone zatwierdzone możliwości leczenia ([patrz OV-B](#)).

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

STATUS CHOROBY^{e, cc, dd}

LECZENIE CHOROBY PRZEWLEKŁEJ LUB Nawrotu^{m, ff, gg, hh}

Nowotwór platynooporny:^{ee}

Progresja choroby po leczeniu pierwotnym, leczeniu podtrzymującym lub leczeniu nawrotu

lub

Choroba stabilna lub przewlekła (jeśli nie jest prowadzone leczenie podtrzymujące)

lub

całkowita remisja i nawrót <6 mies. od zakończenia chemioterapii



Badanie kliniczne^{ii, jj}

i/lub

Najlepsza opieka wspomagająca ([patrz: wytyczne NCCN Guidelines dotyczące opieki paliatywnej](#))

i/lub

Leczenie nawrotu ([patrz OV-C, 9 z 11](#))^{m, ii, kk}

Nowotwór platynowrażliwy:^{ee}

całkowita remisja i nawrót

≥ 6 mies. od zakończenia

wcześnieszej chemioterapii



[Patrz OV-8](#)

^e [Patrz wytyczne NCCN Guidelines dotyczące oceny genetycznych i rodzinnych czynników wysokiego ryzyka wystąpienia raka piersi, jajnika i trzustki](#) oraz [wytyczne NCCN Guidelines dotyczące oceny genetycznych i rodzinnych czynników wysokiego ryzyka wystąpienia raka jelita grubego](#).

^m [Patrz Zasady leczenia ogólnoustrojowego \(OV-C\) i Postępowanie w przypadku reakcji na lek \(OV-D\).](#)

^{cc} Należy przeprowadzić zatwierdzone badanie molekularne w placówce zatwierdzonej przez CLIA z użyciem najnowszej dostępnej tkanki guza. Zaleca się uwzględnienie w analizie molekularnej guza przynajmniej testów mających na celu zidentyfikowanie potencjalnych korzyści wynikających ze stosowania leków celowych swoistych lub agnostycznych dla guza, w tym m.in. pod kątem markerów BRCA1/2, statusu HRD, MSI, MMR, TMB, FRa, RET i NTRK, jeśli we wcześniejszych badaniach ich nie uwzględniono. Bardziej kompleksowe badania mogą być szczególnie przydatne w przypadku nowotworów LCOC, dla których istnieją ograniczone zatwierdzone możliwości leczenia ([patrz OV-B](#)).

^{dd} Badania molekularne guza są zalecane przed rozpoczęciem leczenia choroby przewlekłej/nawrotu, jeśli nie przeprowadzono ich wcześniej.

^{ee} Definicje nowotworu platynowrażliwego i platynoopornego są nieprecyzyjne. Do wyboru opcji leczenia należy podejść w elastyczny sposób, bazując na ocenie klinicznej.

^{ff} Dane na temat leczenia pierwotnego i podtrzymującego w przypadku nawrotu / choroby przewlekłej LCOC są ograniczone.

^{gg} Podczas leczenia nawrotu i po nim pacjentki należą poddać ocenie stosownie do wskazań, używając markerów nowotworowych i ponownych badań obrazowych (stosując te same metody, co wcześniej), aby udokumentować odpowiedź na leczenie i/ lub status choroby.

^{hh} [Patrz Dodatkowe paliatywne procedury chirurgiczne \(OV-A 4 z 4\).](#)

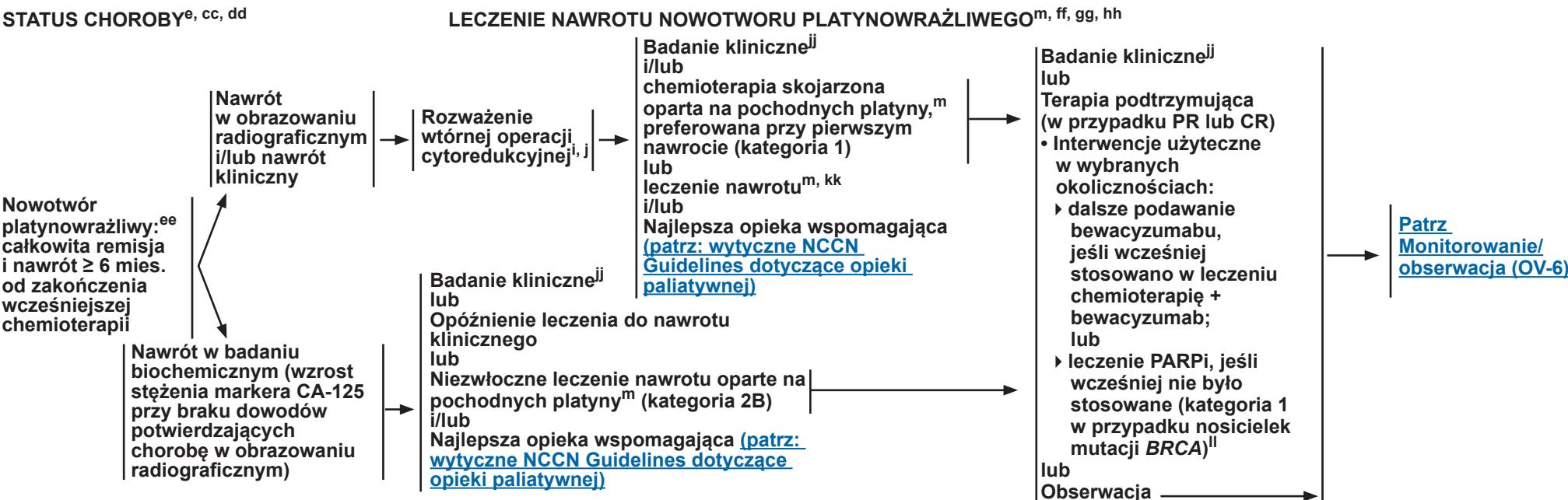
ⁱⁱ U pacjentek z progresją w momencie zakończenia 2 kolejnych schematów leczenia przy braku dowodów potwierdzających korzyści kliniczne prawdopodobieństwo odniesienia korzyści z dodatkowego leczenia jest zmniejszone. Decyzje dotyczące propozycji badań klinicznych, wyłącznie opieki wspomagającej lub dodatkowego leczenia należy podejmować w sposób wysoce zindywidualizowany.

^{jj} Należy zdecydowanie rozważyć badania kliniczne nad nowszymi lekami.

^{kk} Należy rozważyć miejscową radioterapię paliatywną.

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

NCCN Guidelines wersja 2.2023**Nabłonkowy Rak jajnika/ rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej**[Indeks NCCN Guidelines](#)[Spis treści](#)[Dyskusja](#)**STATUS CHOROBY^{e, cc, dd}**

^e Patrz wytyczne NCCN Guidelines dotyczące oceny genetycznych i rodzinnych czynników wysokiego ryzyka wystąpienia raka piersi, jajnika i trzustki oraz wytyczne NCCN Guidelines dotyczące oceny genetycznych i rodzinnych czynników wysokiego ryzyka wystąpienia raka jelita grubego.

ⁱ Patrz Zasady dotyczące zabiegu chirurgicznego (OV-A).

^j Patrz Zasady oceny histopatologicznej (OV-B).

^m Patrz Zasady leczenia ogólnoustrojowego (OV-C) i Postępowanie w przypadku reakcji na lek (OV-D).

^{cc} Należy przeprowadzić zatwierdzone badanie molekularne w placówce zatwierdzonej przez CLIA z użyciem najnowszej dostępnej tkanki guza. Zaleca się uwzględnienie w analizie molekularnej guza przynajmniej testów mających na celu zidentyfikowanie potencjalnych korzyści wynikających ze stosowania leków celowych swoistych lub agnostycznych dla guza, w tym m.in. pod kątem markerów BRCA1/2, statusu HRD, MSI, MMR, TMB, FRa, RET i NTRK, jeśli we wcześniejszych badaniach ich nie uwzględniono. Bardziej kompleksowe badania mogą być szczególnie przydatne w przypadku nowotworów LCOC, dla których istnieją ograniczone zatwierdzone możliwości leczenia (patrz OV-B).

^{dd} Badania molekularne guza są zalecane przed rozpoczęciem leczenia choroby przewlekłej/nawrotu, jeśli nie przeprowadzono ich wcześniej.

^{ee} Definicje nowotworu platynowrażliwego i platynoopornego są nieprecyzyjne. Do wyboru opcji leczenia należy podejść w elastyczny sposób, bazując na ocenie klinicznej.

^{ff} Dane na temat leczenia pierwotnego i podtrzymującego w przypadku nawrotu / choroby przewlekłej LCOC są ograniczone.

^{gg} Podczas leczenia nawrotu i po nim pacjentki należą poddać ocenie stosownie do wskazań, używając markerów nowotworowych i ponownych badań obrazowych (stosując te same metody, co wcześniej), aby udokumentować odpowiedź na leczenie i/lub status choroby.

^{hh} Patrz Dodatkowe paliatywne procedury chirurgiczne (OV-A 4 z 4).

^{jj} Należy zdecydowanie rozważyć badania kliniczne nad nowszymi lekami.

^{kk} Należy rozważyć miejscową radioterapię paliatywną.

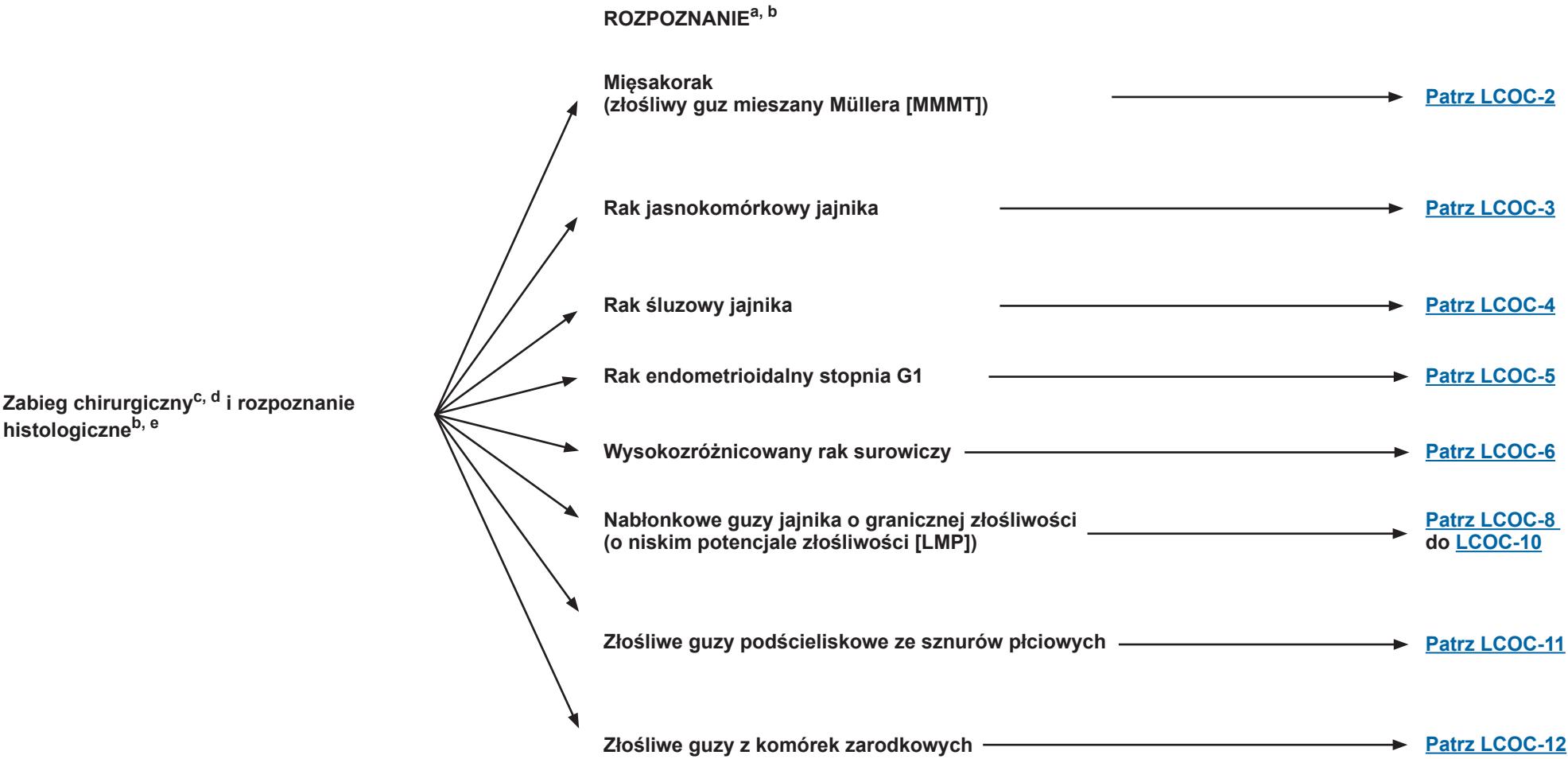
^{!!} Do opcji leczenia z zastosowaniem PARPi należą: niraparyb, olaparyb lub rukaparyb. Dotyczy pacjentek z nowotworem platynowrażliwym, u których zakończono co najmniej dwie linie leczenia oparte na pochodnych platyny. Olaparyb można stosować niezależnie od statusu BRCA (preferowane u osób z mutacją BRCA). Stosowanie niraparybu jest ograniczone do przypadków szkodliwej mutacji lub podejrzenia szkodliwej mutacji linii zarodkowej genu BRCA. Stosowanie rukaparybu jest ograniczone do przypadków szkodliwej mutacji lub podejrzenia szkodliwej mutacji genu BRCA. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania PARPi w leczeniu podtrzymującym przez okres dłuższy niż 24 miesiące. Dane dotyczące stosowania leczenia podtrzymującego PARPi u pacjentek, którym wcześniej podawano PARPi lub po leczeniu nawrotu choroby bewacyzumabem, są ograniczone. Leczenie skojarzone z zastosowaniem bewacyzumabu/PARPi nie jest w tej sytuacji zalecane jako leczenie podtrzymujące po leczeniu nawrotu.

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rzadziej występujące podtypy raka jajnika

[Indeks NCCN Guidelines](#)
[Spis treści](#)
[Dyskusja](#)


^a [Patrz Klasyfikacja histologiczna WHO \(OV-E\).](#)

^b Ze względu na nowo opracowywane leki ukierunkowane na LCOC istotne jest zidentyfikowanie potencjalnych scie zek dla rzadkich podtypów raka. Mogą one być też przydatne przy rekrutacji do badań klinicznych. Można rozważyć badania molekularne guza, je si nie wykonano ich przedtem, ponieważ mo g  one ułatwić odpowiednie pokierowanie leczeniem. Jednak dane na temat tych podtypów raka sły organiczne ze względu na ich rzadkie występowanie, jak również trudne będzie zebranie danych prospektywnych. Leczenie zindywidualizowane może się okaza  najodpowiedniejsze w przypadku tych rzadkich guzów. [Committee on the State of the Science in Ovarian Cancer, et al. Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care. Washington (DC): National Academies Press (US); Copyright 2016 by the National Academy of Sciences. All rights reserved; 2016.]

^c [Patrz Zasady dotyczące zabiegu chirurgicznego \(OV-A\).](#)

^d [Patrz Zasady oceny histopatologicznej \(OV-B\).](#)

^e LCOC sły zwykle diagnozowane po operacji. [Patrz Diagnostyka \(OV-1\).](#)

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategori  2A, o ile nie wskazano inaczej.

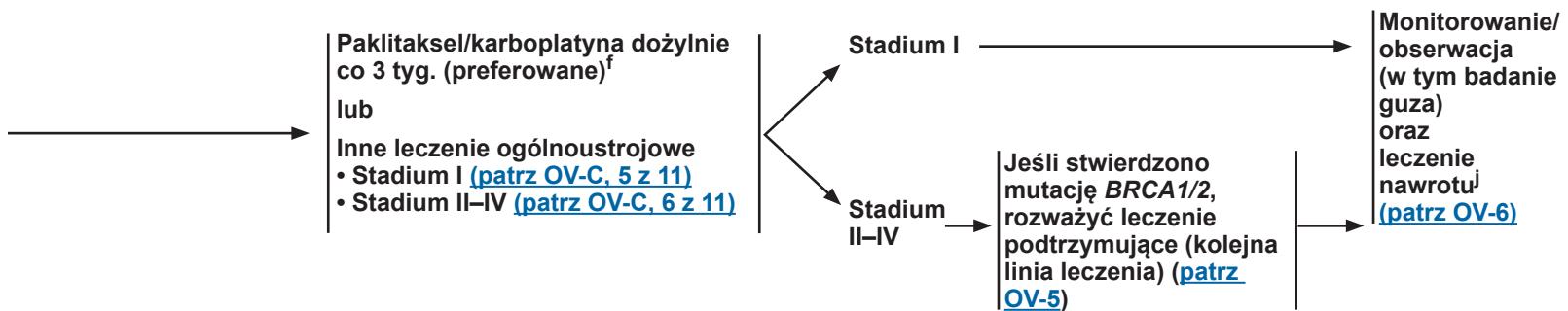
Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci sły szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

ROZPOZNANIE HISTOPATOLOGICZNE^a

LECZENIE ADIUWANTOWE^f

MONITOROWANIE/ OBSERWACJA

Mięsakorak (MMMT)
jajnika^{g, h, i}



^a [Patrz Klasyfikacja histologiczna WHO \(OV-E\).](#)

^f [Patrz Zasady leczenia ogólnoustrojowego \(OV-C\) i Postępowanie w przypadku reakcji na lek \(OV-D\).](#)

^g Jeśli nie przeprowadzono tego wcześniej, rozważyć śródoperacyjną ocenę stopnia zaawansowania i resekcję choroby resztowej ([patrz OV-3](#)).

^h Jeśli nie przeprowadzono tego wcześniej, rozważyć badania pod kątem mutacji linii zarodkowej i mutacji somatycznych ([patrz OV-B](#)).

ⁱ Status mutacji linii zarodkowej i mutacji somatycznych BRCA1/2 umożliwia podjęcie świadomej decyzji dotyczącej leczenia podtrzymującego. W przypadku braku mutacji BRCA1/2 informacji na temat wielkości korzyści związanych z leczeniem PARPi może dostarczyć status HRD.

^j Dane na temat leczenia pierwotnego i podtrzymującego w przypadku nawrotu / choroby przewlekłej LCOC są ograniczone.

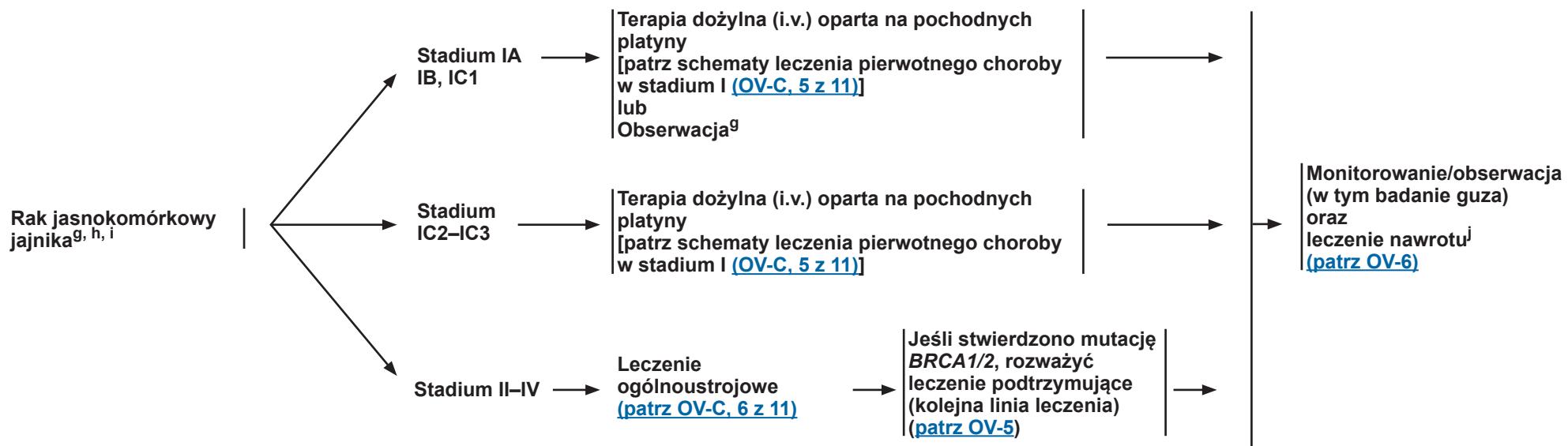
Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

ROZPOZNANIE
HISTOPATOLOGICZNE^a

LECZENIE ADIUWANTOWE^f

MONITOROWANIE/
OBSERWACJA



^a Patrz Klasifikacja histologiczna WHO (OV-E).

^f Patrz Zasady leczenia ogólnoustrojowego (OV-C) i Postępowanie w przypadku reakcji na lek (OV-D).

^g Jeśli nie przeprowadzono tego wcześniej, rozważyć śródoperacyjną ocenę stopnia zaawansowania i resekcję choroby resztowej (patrz OV-3).

^h Jeśli nie przeprowadzono tego wcześniej, rozważyć badania pod kątem mutacji linii zarodkowej i mutacji somatycznych (patrz OV-B).

ⁱ Status mutacji linii zarodkowej i mutacji somatycznych BRCA1/2 umożliwia podjęcie świadomej decyzji dotyczącej leczenia podtrzymującego. W przypadku braku mutacji BRCA1/2 informacji na temat wielkości korzyści związanych z leczeniem PARPi może dostarczyć status HRD.

^j Dane na temat leczenia pierwotnego i podtrzymującego w przypadku nawrotu / choroby przewlekłej LCOC są ograniczone.

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

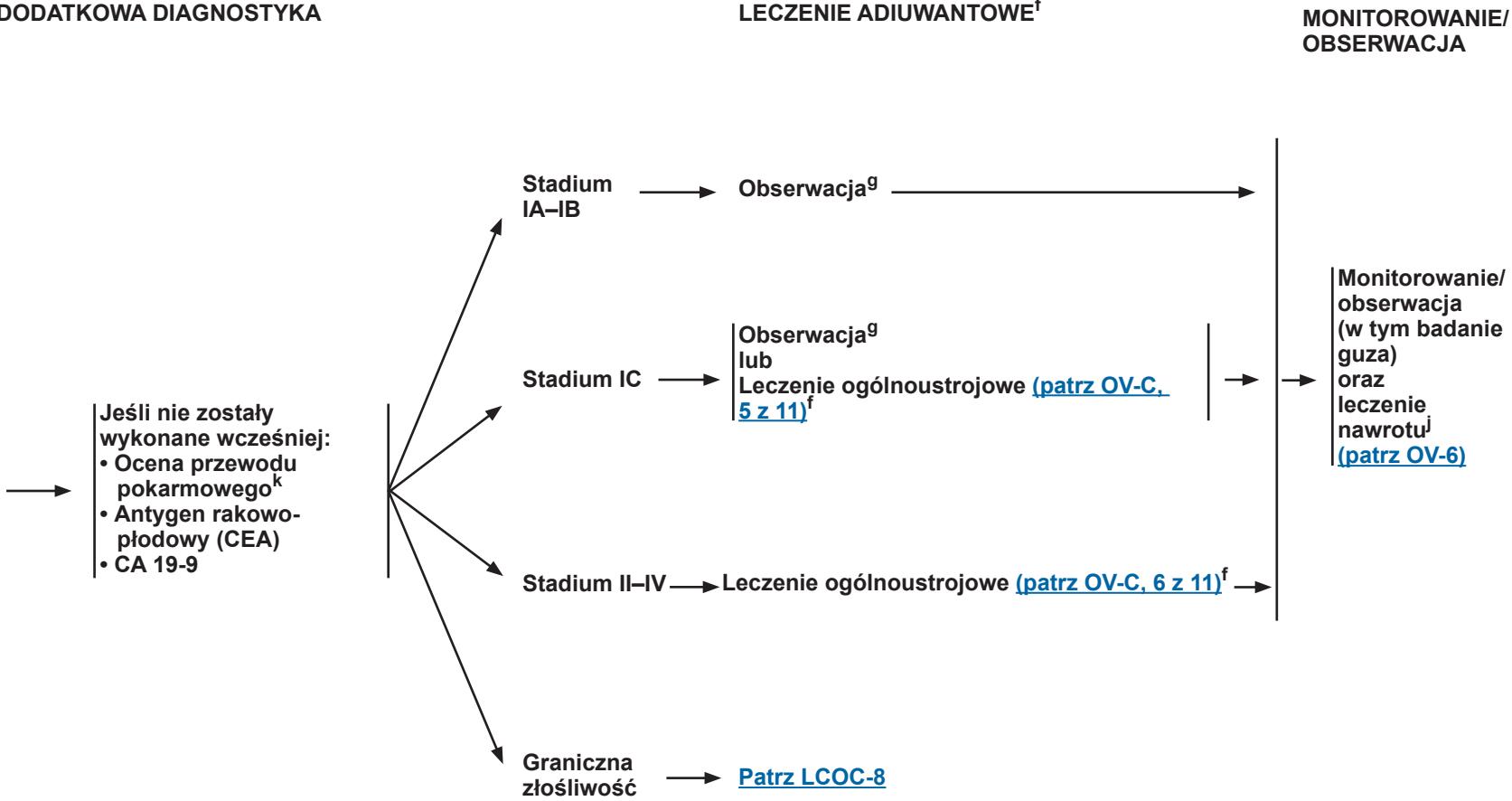
ROZPOZNANIE
HISTOPATOLOGICZNE^a

DODATKOWA DIAGNOSTYKA

LECZENIE ADIUWANTOWE^f

MONITOROWANIE/
OBSERWACJA

Rak śluzowy jajnika^{g, h}



^a Patrz Klasyfikacja histologiczna WHO (OV-E).

^f Patrz Zasady leczenia ogólnoustrojowego (OV-C) i Postępowanie w przypadku reakcji na lek (OV-D).

^g Jeśli nie przeprowadzono tego wcześniej, rozważyć śródoperacyjną ocenę stopnia zaawansowania i resekcję choroby resztowej (patrz OV-3).

^h Jeśli nie przeprowadzono tego wcześniej, rozważyć badania pod kątem mutacji linii zarodkowej i mutacji somatycznych (patrz OV-B).

^j Dane na temat leczenia pierwotnego i podtrzymującego w przypadku nawrotu / choroby przewlekłej LCOC są ograniczone.

^k Należy rozważyć dodatkowe badania, w tym m.in. badanie endoskopowe górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego, aby pomóc w identyfikacji złośliwych przerzutów do przewodu pokarmowego i odróżnieniu od pierwotnego śluzowego raka jajnika.

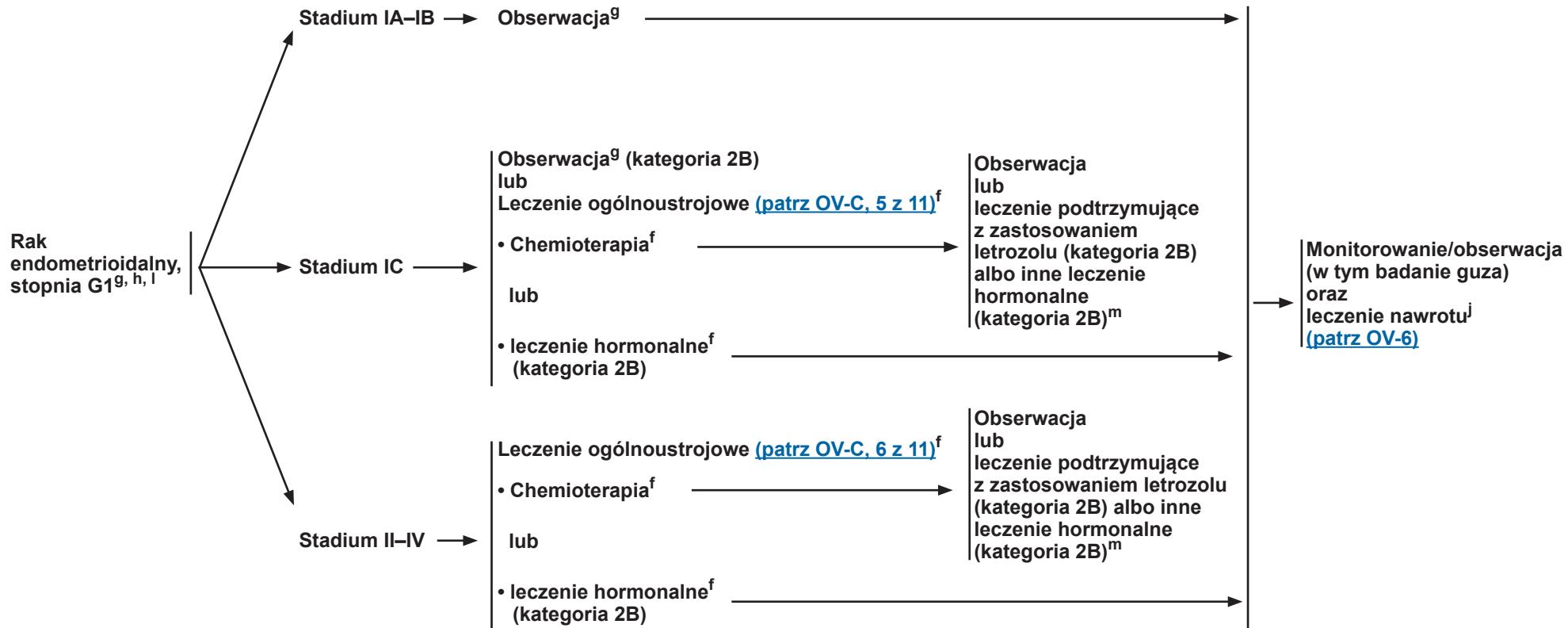
Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

ROZPOZNANIE
HISTOPATOLOGICZNE^a

LECZENIE ADIUWANTOWE

MONITOROWANIE/
OBSERWACJA



^a Patrz Klasyfikacja histologiczna WHO (OV-E).

^f Patrz Zasady leczenia ogólnoustrojowego (OV-C) i Postępowanie w przypadku reakcji na lek (OV-D).

^g Jeśli nie przeprowadzono tego wcześniej, rozważyć śródoperacyjną ocenę stopnia zaawansowania i resekcję choroby resztkowej (patrz OV-3).

^h Jeśli nie przeprowadzono tego wcześniej, rozważyć badania pod kątem mutacji linii zarodkowej i mutacji somatycznych (patrz OV-B).

ⁱ Dane na temat leczenia pierwotnego i podtrzymującego w przypadku nawrotu / choroby przewlekłej LCOC są ograniczone.

^j U wszystkich pacjentek z rakiem endometrioidalnym zaleca się przeprowadzenie badań MSI/MMR.

^m Do opcji innego leczenia hormonalnego należą: inhibitory aromatazy (tj. anastrozol, eksemestan), octan leuprolidu oraz tamoksifen.

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

NCCN Guidelines wersja 2.2023

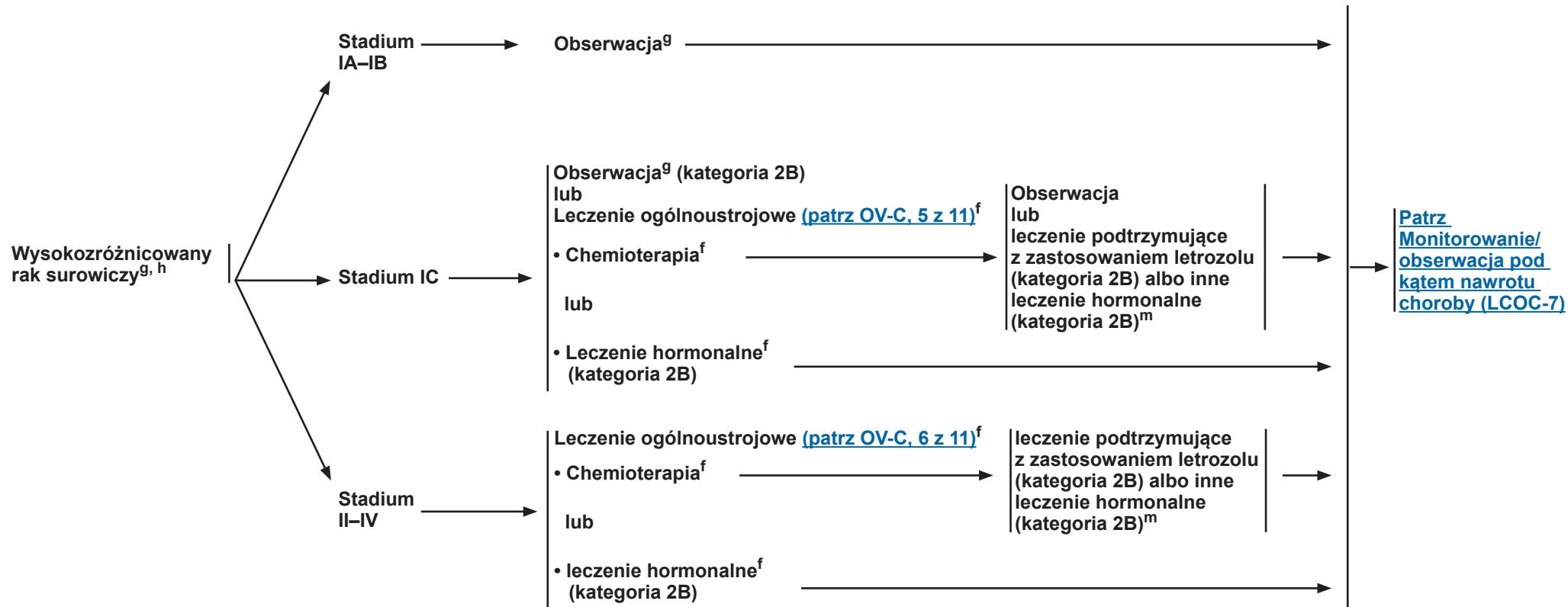
Wysokorzóżnicowany rak surowiczy

[Indeks NCCN Guidelines](#)
[Spis treści](#)
[Dyskusja](#)

ROZPOZNANIE HISTOPATOLOGICZNE^a

LECZENIE ADIUWANTOWE

MONITOROWANIE/ OBSERWACJA



^a Patrz Klasyfikacja histologiczna WHO (OV-E).

^f Patrz Zasady leczenia ogólnoustrojowego (OV-C) i Postępowanie w przypadku reakcji na lek (OV-D).

^g Jeśli nie przeprowadzono tego wcześniej, rozważyć śródoperacyjną ocenę stopnia zaawansowania i resekcję choroby resztowej (patrz OV-3).

^h Jeśli nie przeprowadzono tego wcześniej, rozważyć badania pod kątem mutacji linii zarodkowej i mutacji somatycznych (patrz OV-B).

^m Do opcji innego leczenia hormonalnego należą: inhibitory aromatazy (tj. anastrozol, eksemestan), octan leuprolidu oraz tamoksifen.

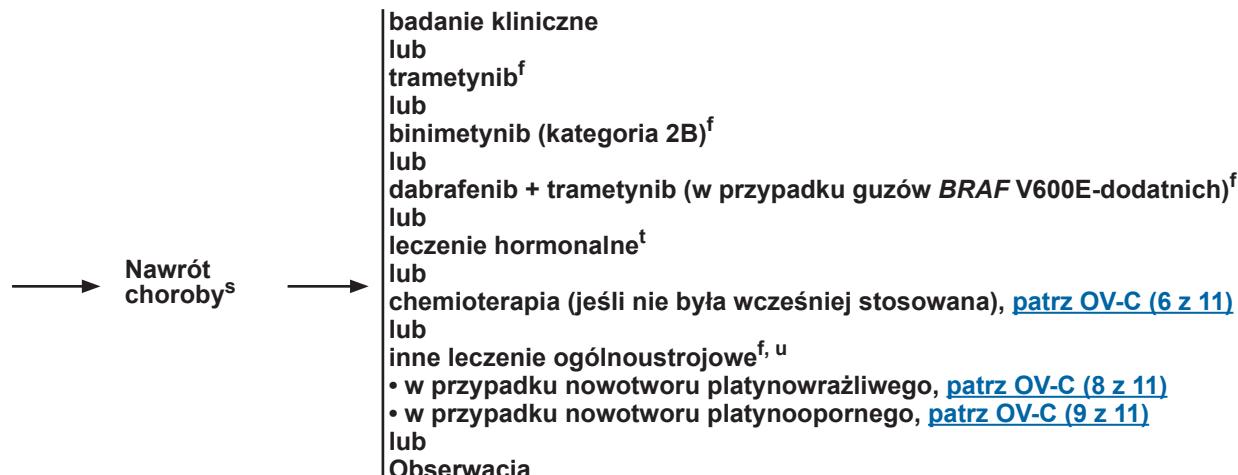
Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

MONITOROWANIE/OBSERWACJA POD
KĄTEM NAWROTU CHOROBY

- Wizyty co 2–4 mies. przez 2 lata, następnie co 3–6 mies. przez 3 lata, następnie po 5 latach co rok
- Badanie fizyczne, w tym badanie miednicy stosownie do wskazań klinicznych
- Badania molekularne guza, jeśli nie przeprowadzono ich wcześniejⁿ
- Badanie TK, MRI, PET/TK lub PET (od podstawy czaszki do połowy uda) klatki piersiowej / jamy brzusznej / miednicy stosownie do wskazań klinicznych^o
- Pełna morfologia krwi i profil biochemiczny stosownie do wskazań
- CA-125^p lub inne markery nowotworowe, jeśli początkowo były podwyższone
- Skierowanie na ocenę genetycznych czynników ryzyka, jeśli nie została wcześniej przeprowadzona^q
- Długookresowa opieka w celu zapewnienia dobrego samopoczucia ([patrz wytyczne NCCN Guidelines dotyczące przeżycia](#))

LECZENIE NAWROTU^r



^f Patrz Zasady leczenia ogólnoustrojowego (OV-C) i Postępowanie w przypadku reakcji na lek (OV-D).

ⁿ Należy przeprowadzić zatwierdzone badanie molekularne w placówce zatwierdzonej przez CLIA z użyciem najnowszej dostępnej tkanki guza. Zaleca się uwzględnienie w analizie molekularnej guza przynajmniej testów mających na celu zidentyfikowanie potencjalnych korzyści wynikających ze stosowania leków celowych swoistych lub agnostycznych dla guza, w tym m.in. pod kątem markerów BRCA1/2, statusu HRD, MSI, MMR, TMB, FRa, RET i NTRK, jeśli we wcześniejszych badaniach ich nie uwzględniono. Bardziej kompleksowe badania mogą być szczególnie przydatne w przypadku nowotworów LCOC, dla których istnieją ograniczone zatwierdzone możliwości leczenia ([patrz OV-B](#)).

^o Przeprowadzono obrazowanie z zastosowaniem kontrastu doustnego i dołylnego (chyba że istniały przeciwwskazania) oraz kontrastu doodbytniczego, stosownie do potrzeb.

^p Dostępne są dane dotyczące przydatności markeru CA-125 w monitorowaniu raka jajnika po zakończeniu leczenia pierwotnego. Patrz [Deklaracja stanowiska towarzystwa Society of Gynecologic Oncology \(SGO\)](#) oraz [Dyskusja](#).

^q Patrz wytyczne NCCN Guidelines dotyczące oceny genetycznych i rodzinnych czynników wysokiego ryzyka wystąpienia raka piersi, jajnika i trzustki oraz wytyczne NCCN Guidelines dotyczące oceny genetycznych i rodzinnych czynników wysokiego ryzyka wystąpienia raka jelita grubego.

^r Nie ma określonej standardowej kolejności stosowania leków w nawrocie choroby. Należy rozważyć między innymi wcześniejsze terapie, obciążenie chorobą, względną skuteczność i profil względnej toksyczności.

^s Należy rozważyć wtórną cytoredukcję u pacjentek z długim okresem wolnym od choroby, widocznymi w badaniach obrazowych wyodrębnionymi masami a nie rakiem rozsianym i/lub niedrożnością jelit.

^t Preferowany jest inhibitor aromatazy (tj. letrozol, anastrozol, eksemestan), jeśli nie był wcześniej stosowany. Jeśli wcześniej podawano inhibitor aromatazy, zaleca się fulwestrant, tamoksifen lub octan leuproolidu.

^u Dane na temat leczenia podtrzymującego w przypadku nawrotu / choroby opornej LCOC są ograniczone. [Patrz OV-8](#), aby zapoznać się z możliwościami leczenia podtrzymującego po leczeniu opartym na pochodnych platyny oraz kryteriami doboru pacjentek.

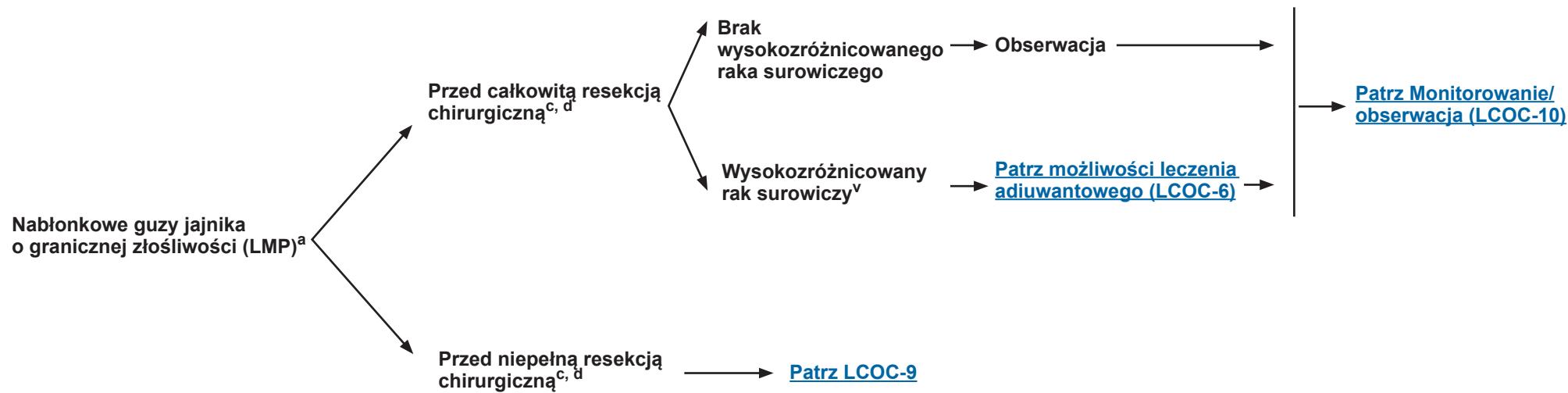
Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.



ROZPOZNANIE
HISTOPATOLOGICZNE^a

LECZENIE ADIUWANTOWE^w



^a [Patrz Klasyfikacja histologiczna WHO \(OV-E\).](#)

^c [Patrz Zasady dotyczące zabiegu chirurgicznego \(OV-A\).](#)

^d [Zasady oceny histopatologicznej \(OV-B\).](#)

^v Chemicoterapia (dożylna, i.v., lub dootrzewnowa, i.p.) nie okazała się korzystna w nabłonkowych guzach jajnika o granicznej złośliwości (LMP).

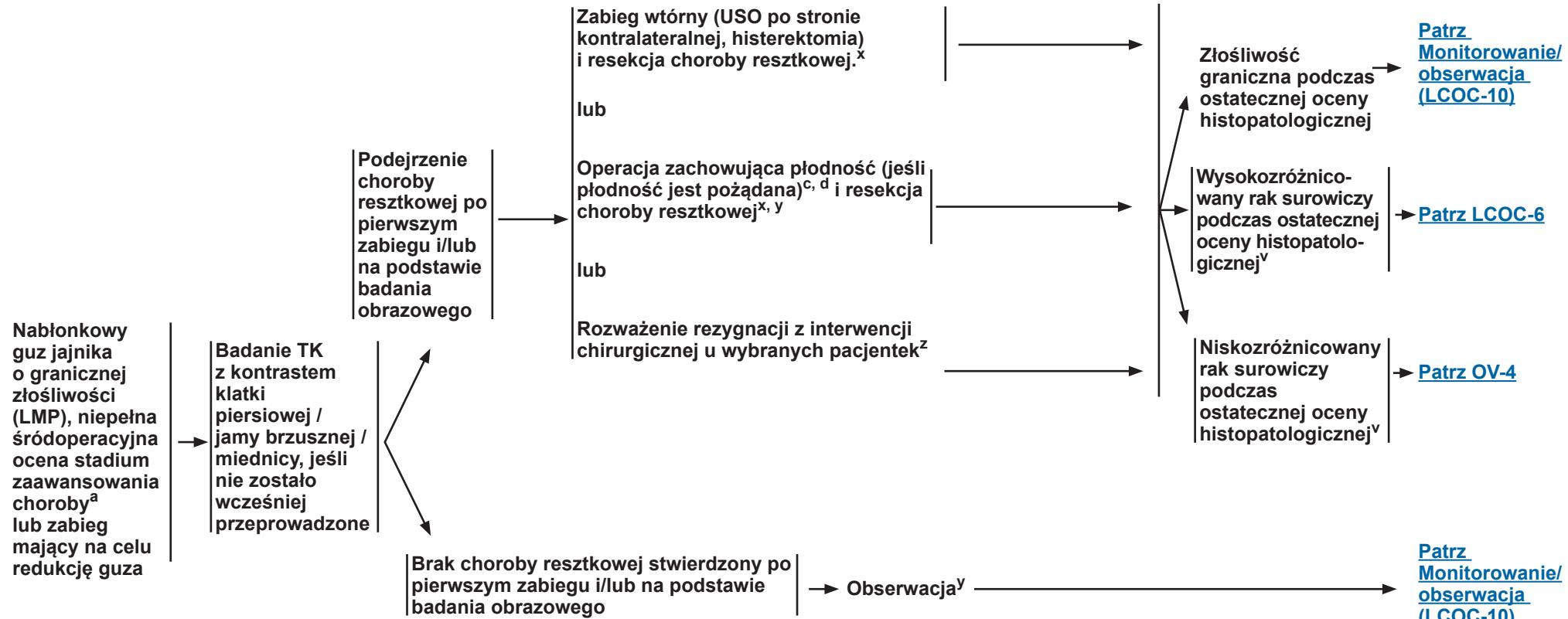
^w Do standardowych zaleceń należy ocena pacjentki przez ginekologa onkologicznego.

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

**ROZPOZNANIE
HISTOPATOLOGICZNE^a**

LECZENIE ADIUWANTOWE^w



^a [Patrz Klasyfikacja histologiczna WHO \(OV-E\).](#)

^c [Patrz Zasady dotyczące zabiegu chirurgicznego \(OV-A\).](#)

^d [Zasady oceny histopatologicznej \(OV-B\).](#)

^v Chemicoterapia (dożylna, i.v., lub dootrzewnowa, i.p.) nie okazała się korzystna w nabłonkowych guzach jajnika o granicznej złośliwości (LMP).

^w Do standardowych zaleceń należy ocena pacjentki przez ginekologa onkologicznego.

^x Przy występowaniu nabłonkowych guzów jajnika o granicznej złośliwości, potwierdzonych badaniem histopatologicznym, można rozważyć ocenę węzłów chłonnych w zależności od konkretnego przypadku klinicznego.

^y U pacjentek po zabiegu USO należy rozważyć zabieg wtórny (np. USO po stronie kontralateralnej, histerektomię) po urodzeniu ostatniego planowanego dziecka (kategoria 2B).

^z Jeśli stan zdrowia pacjentki na to nie pozwala lub choroba resztkowa jest nieresekcyjna.

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

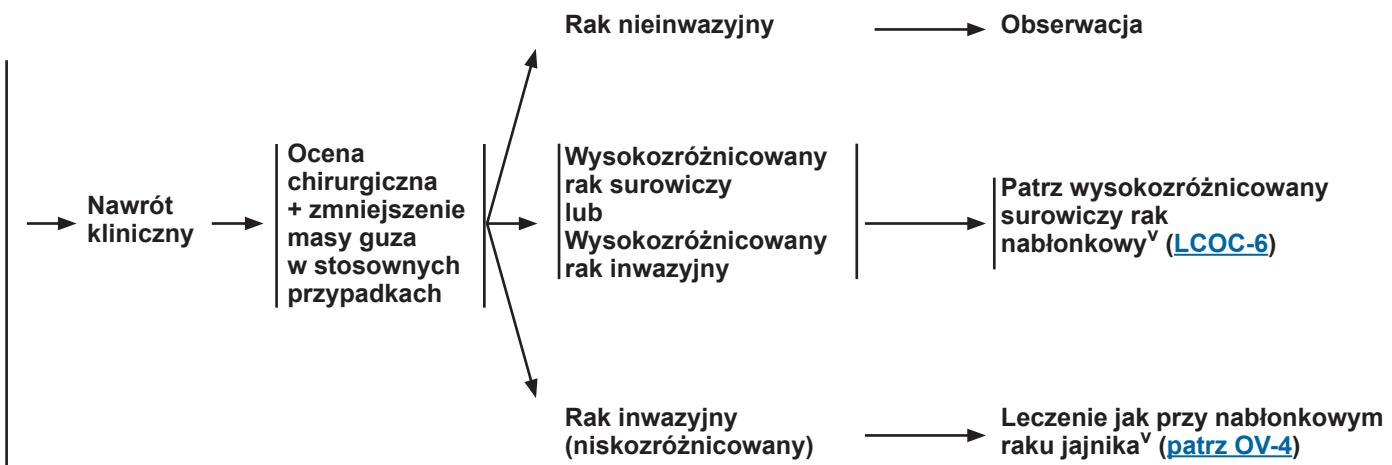
Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

MONITOROWANIE/OBSERWACJA

NAWRÓT CHOROBY

LECZENIE NAWROTU

- Wizyty co 3–6 mies. do 5 lat, następnie co rok
- Badanie fizyczne, w tym badanie miednicy stosownie do wskazań klinicznych
- CA-125^{aa} lub inne markery nowotworowe, jeśli początkowo były podwyższone
- Pełna morfologia krwi, profil biochemiczny stosownie do wskazań
- Badanie obrazowe⁹ stosownie do wskazań klinicznych: TK, MRI, PET/TK lub PET (od podstawy czaszki do połowy uda) klatki piersiowej / jamy brzusznej / miednicy
- USG, stosownie do wskazań, u pacjentek po operacji zachowującej płodność



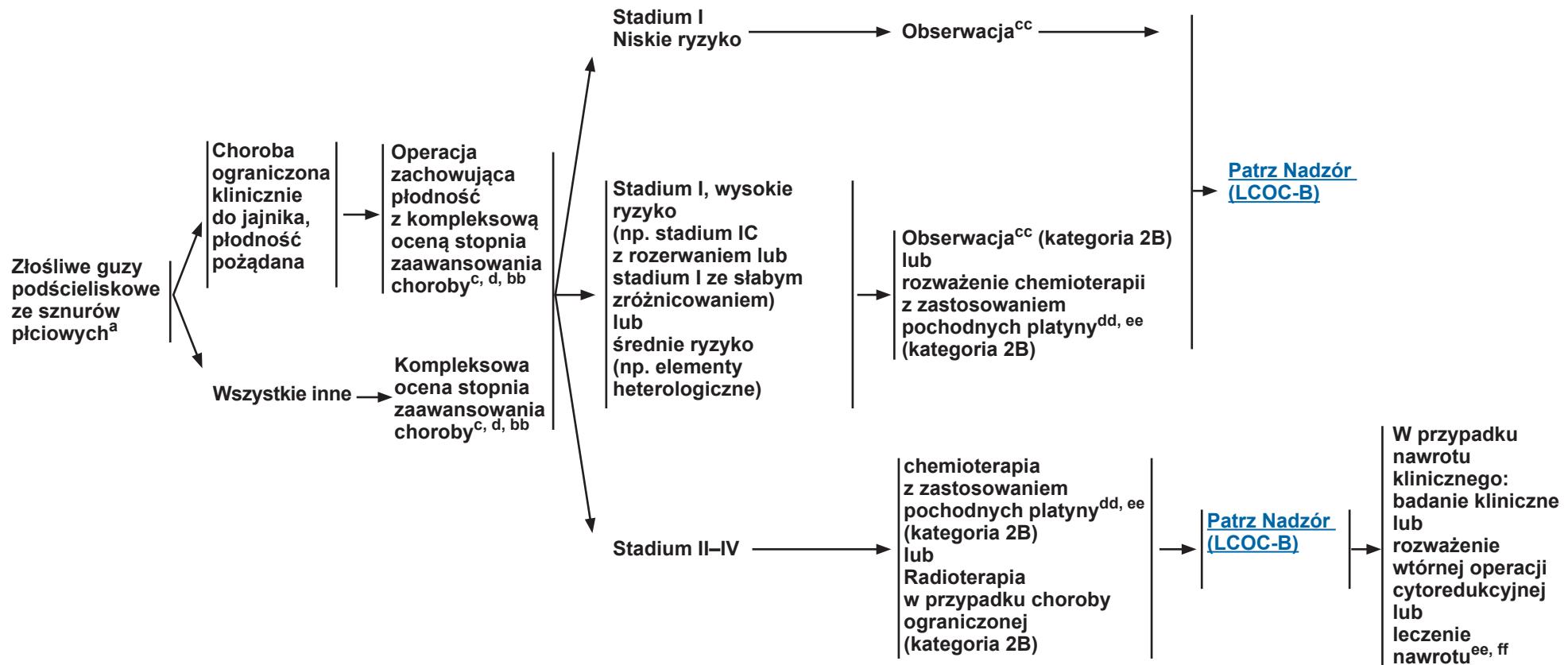
⁹ Przeprowadzono obrazowanie z zastosowaniem kontrastu doustnego i dożylnego (chyba że istniały przeciwwskazania) oraz kontrastu doodbytniczego, stosownie do potrzeb.

^v Chemicoterapia (dożylna, i.v., lub doortrewnowa, i.p.) nie okazała się korzystna w nabłonkowych guzach jajnika o granicznej złośliwości (LMP).

^{aa} Dostępne są dane dotyczące przydatności markera CA-125 w monitorowaniu raka jajnika po zakończeniu leczenia pierwotnego. Patrz [Deklaracja stanowiska towarzystwa Society of Gynecologic Oncology \(SGO\)](#) oraz [Dyskusja](#).

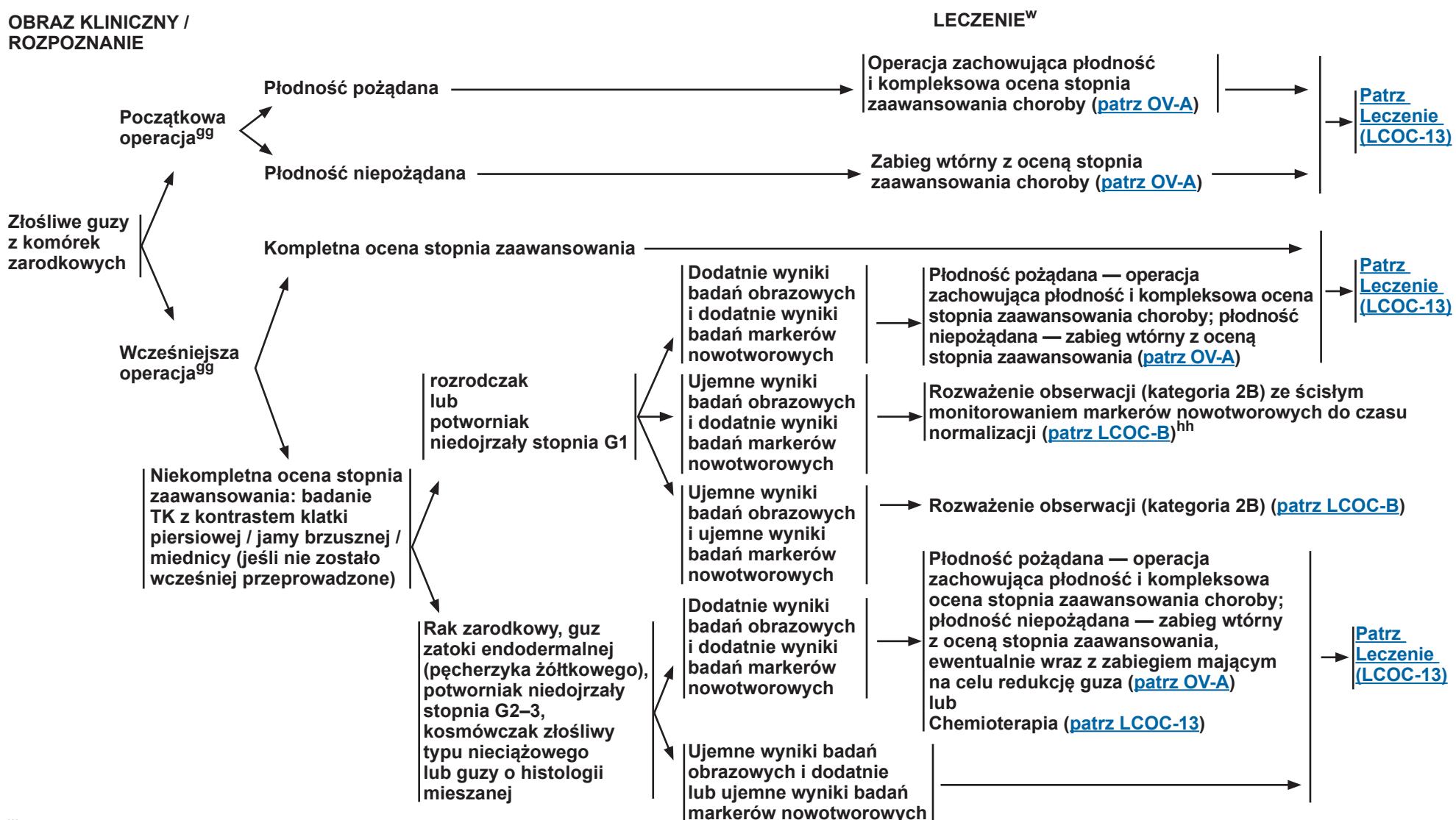
Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

OBRAZ KLINICZNY /
ROZPOZNANIELECZENIE
ADIUWANTOWELECZENIE
NAWRÓTU

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

OBRAZ KLINICZNY /
ROZPOZNANIE^w Do standardowych zaleceń należy ocena pacjentki przez ginekologa onkologicznego.^{gg} Zasady dotyczące zabiegu chirurgicznego u dzieci/młodzieży mogą się różnić od obowiązujących w przypadku dorosłych pacjentek. [Patrz Zasady dotyczące zabiegu chirurgicznego \(OV-A\).](#)^{hh} Należy powtórzyć badania obrazowe, jeśli stężenia markerów nowotworowych utrzymują się na znacząco nieprawidłowym poziomie lub rosną. Jeśli wynik badania obrazowego będzie dodatni, należy postępować zgodnie ze ścieżką powyżej dla dodatkowych wyników badań obrazowych i dodatkowych wyników badań markerów nowotworowych.

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

ROZPOZNANIE HISTOPATOLOGICZNE^a

Rozrodczak,
stadium Iⁱ lub
potworniak
niedojrzały,
stadium I,
stopień G1ⁱⁱ

Dowolne stadium
guza zarodkowegoⁱⁱ
lub
dowolne stadium
guza zatoki
endodermalnej
(pecherzyka,
żółtkowego)ⁱⁱ
lub
rozrodczak,
stadium II–IV
lub
potworniak
niedojrzały,
stadium I,
stopień G2 lub G3,
albo stadium II–IV
or
dowolne stadium
kosmówczaka
złośliwego typu
nieciążowego

LECZENIE ADIUWANTOWE

→ **Obserwacja**
[Patrz Nadzór \(LCOC-B\)](#)

Badanie
obrazowe^o
stosownie
do wskazań
klinicznych:
TK, MRI, PET/
TK lub PET (od
podstawy czaszki
do połowy uda)
klatki piersiowej /
jamy brzusznej /
miednicy

→ **Chemioterapia^{jj}**

Całkowita
odpowiedź
kliniczna

Pozostałości
guza widoczne
w obrazowaniu
radiograficznym;
prawidłowe
stężenie
markerów^{kk}

Trwale podwyższone
stężenie markerów^{kk}
oraz stwierdzona
choroba resztkowa

MONITOROWANIE/ OBSERWACJA

Obserwacja
([patrz LCOC-B](#))

Nieprawidłowe
stężenia
markerów,
stwierdzony
nawrót
choroby

Tkanka
martwicza

Rozważenie
resekcji
chirurgicznej
lub
Obserwacja
([patrz Nadzór
\(LCOC-B\)](#))

Łagodny
potworniak
Resztkowy
nowotwór
złośliwy

TIP (paklitaksel/ifosfamid/cisplatyna)
lub
chemioterapia wysokodawkowa^{ll} + HCT
(zdecydowanie zaleca się skierowanie do
wysokospecjalistycznej placówki medycznej
w celu zastosowania schematu potencjalnie
zapewniającego wyleczenie)

^{jj} [Patrz Schematy pierwotnego leczenia ogólnoustrojowego — złośliwe
guzy z komórek zarodkowych \(LCOC-A\).](#)

^{kk} Markery — patrz [OV-1](#).

^{ll} Schematy chemioterapii wysokodawkowej różnią się
między poszczególnymi instytucjami. Istnieje możliwość wyleczenia
niektórych pacjentek poprzez przeprowadzenie procedury
HCT. Pacjentki z potencjalnie uleczalnym nowotworem
z komórek zarodkowych należy skierować do wysokospecjalistycznej
placówki medycznej w celu skonsultowania procedury HCT oraz
terapii potencjalnie zapewniającej wyleczenie.

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

SCHEMATY LECZENIA OGÓLNOUSTROJOWEGO^a ZŁOŚLIWE GUZY Z KOMÓREK ZARODKOWYCH / PODŚCIELISKOWE ZE SZNURÓW PŁCIOWYCH

ZŁOŚLIWE GUZY Z KOMÓREK ZARODKOWYCH^{a, b, c}

Leczenie pierwotne

Preferowane schematy

- BEP (bleomycyna, etopozyd, cisplatyna)^d
 - ▶ Bleomycyna, 30 jednostek dożylnie na tydzień, oraz etopozyd, 100 mg/m² pc. dożylnie na dzień w dniach 1–5, oraz cisplatyna, 20 mg/m² pc. dożylnie na dzień w dniach 1–5; schemat powtarzany co 21 dni przez 3 cykle przy niskim ryzyku (kategoria 2B) lub przez 4 cykle przy wysokim ryzyku.

Inne zalecane schematy

- Brak

Interwencje użyteczne w wybranych okolicznościach

- Etopozyd/karboplacyna^a (u wybranych pacjentek z rozrodczakiem w stadium IB–III po resekcji, u których krytyczna jest minimalizacja toksyczności)
 - ▶ Karboplacyna, 400 mg/m² pc. dożylnie w dniu 1, oraz etopozyd, 120 mg/m² pc. dożylnie w dniach 1, 2 i 3, co 28 dni przez 3 cykle.

Leczenie nawrotu

Preferowane schematy

- (choroba potencjalnie wyleczalna)
- Chemioterapia wysokodawkowa^b
- TIP (paklitaksel, ifosfamid, cisplatyna)

Inne zalecane schematy

(tylko leczenie paliatywne)

- Etopozyd/cisplatyna (EP), jeśli wcześniej nie stosowano
- Docetaksel
- Docetaksel/karboplacyna
- Etopozyd (doustnie)
- Etopozyd/ifosfamid/cisplatyna (VIP)
- Gemcytabina/paklitaksel/oksaliplatyna

- Gemcytabina/oksaliplatyna
- Paklitaksel
- Paklitaksel/karboplacyna
- Paklitaksel/gemcytabina
- Paklitaksel/ifosfamid
- Pembrolizumab (jeśli wysoka niestabilność mikrosateliarna (MSI-H)/ niedobór naprawy niedopasowania (dMMR) lub duże obciążenie mutacjami guza (TMB-H))

- VeIP (winblastyna, ifosfamid, cisplatyna)
- VAC (winkrystyna, daktynomycyna, cyklofosfamid)
- Opieka wspomagająca([patrz wytyczne NCCN Guidelines dotyczące opieki wspomagającej](#))

ZŁOŚLIWE GUZY PODŚCIELISKOWE ZE SZNURÓW PŁCIOWYCH^{a, c}

Leczenie pierwotne

Preferowane schematy

- Paklitaksel/karboplacyna

Inne zalecane schematy

- Etopozyd/cisplatyna (EP)

Interwencje użyteczne w wybranych okolicznościach

- BEP (kategoria 2B)^d

Leczenie nawrotu

Preferowane schematy

- Paklitaksel/karboplacyna

Inne zalecane schematy

- EP, jeśli wcześniej nie stosowano
- Paklitaksel/ifosfamid
- Docetaksel
- Paklitaksel
- Wyłącznie opieka wspomagająca([patrz wytyczne NCCN Guidelines dotyczące opieki wspomagającej](#))
- Terapia celowana: Bewacyzumab^e (monoterapia)

Interwencje użyteczne w wybranych okolicznościach

- Inhibitory aromatazy (tj. anastrozol, eksemestan, letrozol)
- Octan leuprolidu (w przypadku ziarniszczaków)
- Tamoksifen
- BEP (kategoria 2B),^d jeśli wcześniej nie stosowano
- VAC (kategoria 2B)

^a[Patrz Zasady leczenia ogólnoustrojowego \(OV-C\) oraz Dyskusja](#) — piśmiennictwo.

^bSchematy chemioterapii wysokodawkowej różnią się między poszczególnymi instytucjami. Istnieje możliwość wyleczenia niektórych pacjentek poprzez przeprowadzenie procedury HCT. Pacjentki z potencjalnie uleczalnym nawrotem nowotworu z komórkami zarodkowymi należy skierować do wysokospecjalistycznej placówki medycznej w celu skonsultowania procedury HCT oraz terapii potencjalnie zapewniającej wyleczenie.

^c[Patrz Klasyfikacja histologiczna WHO \(OV-E\).](#)

^d W przypadku rozważania bleomycyny zaleca się przeprowadzenie badania czynności płuc.

^e Lek biopodobny zatwierdzony przez FDA jest odpowiednim zamiennikiem bewacyzumabu.

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

Złośliwe guzy z komórek zarodkowych / podścieliskowe ze sznurów płciowych

[Indeks NCCN Guidelines](#)

[Spis treści](#)

[Dyskusja](#)

NADZÓR

ZŁOŚLIWE GUZY Z KOMÓREK ZARODKOWYCH / PODŚCIELISKOWE ZE SZNURÓW PŁCIOWYCH

Złośliwe guzy z komórek zarodkowych

	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Lata 4–5	Po 5 latach
Rozrodczak					
Badanie fizyczne oraz markery nowotworowe w surowicy ^a	Co 2–3 miesiące	Co 3–4 miesiące	Co 6 miesięcy	Co 6 miesięcy	Co rok
Obrazowanie radiograficzne	TK jamy brzusznej / miednicy (co 3–4 miesiące)	TK jamy brzusznej / miednicy (co 6 miesięcy)	TK jamy brzusznej / miednicy (co rok)	TK jamy brzusznej / miednicy (co rok)	Stosownie do wskazań klinicznych
Inny niż rozrodczak					
Badanie fizyczne oraz markery nowotworowe w surowicy ^a	Co 2 miesiące	Co 2 miesiące	Co 4–6 miesięcy	Co 6 miesięcy	Co rok
Obrazowanie radiograficzne	TK klatki piersiowej / jamy brzusznej / miednicy (co 3–4 miesiące)	TK klatki piersiowej / jamy brzusznej / miednicy (co 4–6 miesięcy)	TK jamy brzusznej / miednicy (co 6–12 miesięcy)	TK jamy brzusznej / miednicy (co 6–12 miesięcy)	Stosownie do wskazań klinicznych

Złośliwe guzy podścieliskowe ze sznurów płciowych^c

	0–2 lat(a)	Po 2 latach
Badanie fizyczne		
Markery nowotworowe w surowicy ^a	Stosownie do wskazań klinicznych w zależności od stadium (tj. 6–12 miesięcy w przypadku wcześniego stadium i choroby niskiego ryzyka; 4–6 miesięcy w przypadku choroby wysokiego ryzyka) <ul style="list-style-type: none"> • Badanie stosownie do wskazań klinicznych w odpowiednich przypadkach • Jeśli są badane, częstotliwość zależy od stadium (tj. 6–12 miesięcy w przypadku wcześniego stadium i choroby niskiego ryzyka; 4–6 miesięcy w przypadku choroby wysokiego ryzyka) 	Stosownie do wskazań klinicznych w zależności od stadium (tj. 6–12 miesięcy w przypadku wcześniego stadium i choroby niskiego ryzyka; 4–6 miesięcy w przypadku choroby wysokiego ryzyka) <ul style="list-style-type: none"> • Badanie stosownie do wskazań klinicznych w odpowiednich przypadkach • Jeśli są badane, częstotliwość zależy od stadium (tj. 6–12 miesięcy w przypadku wcześniego stadium i choroby niskiego ryzyka; 4–6 miesięcy w przypadku choroby wysokiego ryzyka)
Obrazowanie radiograficzne ^b	Zalecane u pacjentek z objawami, podwyższonymi stężeniami biomarkerów, lub podejrzanymi wynikami badania fizycznego	Zalecane u pacjentek z objawami, podwyższonymi stężeniami biomarkerów, lub podejrzanymi wynikami badania fizycznego

^a Markery — patrz [OV-1](#).

^b Badanie RTG klatki piersiowej, TK, MRI, PET/TK lub PET klatki piersiowej / jamy brzusznej / miednicy; z kontrastem, jeśli nie ma przeciwwskazań.

^c Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:3-10.

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

ZASADY DOTYCZĄCE ZABIEGU CHIRURGICZNEGO¹

Uwagi ogólne

- Zaleca się, aby specjalista w zakresie ginekologii onkologicznej przeprowadził odpowiedni zabieg chirurgiczny.
- U większości pacjentek z podejrzeniem złośliwego nowotworu jajnika lub jajowodu, lub pierwotnego raka otrzewnej, u których planowany jest zabieg chirurgiczny z oceną stopnia zaawansowania choroby, pierwotny zabieg chirurgiczny zmniejszający masę guza, odroczony zabieg chirurgiczny zmniejszający masę guza lub wtórna cytoredukcja, należy przeprowadzić laparotomię otwartą z pionowym nacięciem jamy brzusznej w linii pośrodkowej.
 - U wybranych pacjentek doświadczony chirurg może przeprowadzić minimalnie inwazyjny zabieg w celu leczenia choroby we wczesnym stadium. U pacjentek z nowo rozpoznanym zaawansowanym stadium lub nawrotem choroby przydatna może być laparoskopowa ocena pod kątem możliwości osiągnięcia optymalnej cytoredukcji.
 - U wybranych pacjentek w celu przeprowadzenia odroczonego zabiegu chirurgicznego zmniejszającego masę guza można zastosować techniki minimalnie inwazyjne. U pacjentek, u których nie można przeprowadzić optymalnego zmniejszenia masy guza przy użyciu technik minimalnie inwazyjnych, należy przeprowadzić operację techniką otwartą.
- W leczeniu pomocna może być śródoperacyjna ocena histopatologiczna z wykorzystaniem zamrożonych wycinków.
- Przed zabiegiem chirurgicznym raka jajnika należy pouczyć pacjentki o założeniu portu, jeśli rozważana jest chemioterapia dootrzewnowa (i.p.).

Sprawozdania z operacji

- W sprawozdaniu z operacji chirurg powinien opisać:
 - Zakres początkowej choroby przed zmniejszeniem masy guza w obrębie międnicy, środkowej części jamy brzusznej lub górnej części jamy brzusznej (w granicach od brzegu międnicy do dolnych żeber).
 - Zakres choroby resztkowej w powyższych obszarach po zmniejszeniu masy guza.
 - Czy resekcja była całkowita, czy niecałkowita. Jeśli była niecałkowita, należy wskazać wielkość głównej zmiany i łączną liczbę zmian. Należy wskazać, czy występują zmiany rozsiane lub małe zmiany.

¹ Fleming GF, Seidman J, Yemelyanova A, and Lengyl E: Epithelial Ovarian Cancer. In Chi DS, Berchuck A, Dizon D, et al. (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 7th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2017:611-705.

[Ciąg dalszy](#)

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

ZASADY DOTYCZĄCE ZABIEGU CHIRURGICZNEGO¹**Nowo rozpoznany inwazyjny nabłonkowy rak jajnika widocznie ograniczony do jajnika lub miednicy (widoczne stadium IA-IIA)**

Ogólnie rzeczą biorąc, należy dołożyć wszelkich starań podczas zabiegu pierwotnej cytoredukcji, aby osiągnąć maksymalną cytoredukcję wszystkich zmian chorobowych w obrębie miednicy oraz dokonać oceny pod kątem utajonej choroby w górnej części jamy brzusznej lub przestrzeni zaotrzewnowej.

- Po uzyskaniu dostępu do jamy brzusznej należy wykonać aspirację wodobrzusza lub płukanie otrzewnej w celu wykonania badań cytologicznych otrzewnej.
- Należy uwidoczyć wszystkie powierzchnie otrzewnej, a każdą powierzchnię lub zrosty otrzewnej podejrzaną o obecność przerzutów należy wybiorczo wyciąć lub poddać biopsji. W przypadku braku podejrzanych obszarów należy pobrać losową próbki biopsijną otrzewnej z miednicy, bruzd przyokrężniczych i spodu przepiony (dopuszczalną alternatywą jest pobranie rozmazu do barwienia wg Papanicolaou).
- Przeprowadzając zabieg BSO i histerektomię, należy dołożyć wszelkich starań, aby podczas usuwania zachować otorbioną masę w nienaruszonym stanie.
- U wybranych pacjentek, u których pożądane jest zachowanie płodności, można rozważyć zabieg USO lub BSO z zachowaniem macicy. Zachowanie macicy umożliwia potencjalne zastosowanie metod wspomaganego rozrodu w przyszłości.
- Należy wykonać omentektomię.
- Dysekcję okołaortalnych węzłów chłonnych należy wykonać poprzez obustronne odcięcie tkanki węzłowej od żyły głównej i aorty przynajmniej do poziomu tętnicy krezkowej dolnej, a najlepiej do poziomu naczyń nerkowych.
- Preferowaną metodą preparowania węzłów chłonnych miednicy jest obustronne usunięcie węzłów chłonnych położonych nad i przednio-bocznie względem naczynia biodrowego wspólnego, nad- i przyśrodkowo względem naczyń biodrowych zewnętrznych oraz nad- i przyśrodkowo względem naczyń podżołądkowych, a także z otworu zasłonowego co najmniej przednio względem nerwu zasłonowego.²

Nowo rozpoznany inwazyjny nabłonkowy rak jajnika obejmujący miednicę i górną część jamy brzusznej (stadium ≥ IIIB)

Ogólnie rzeczą biorąc, należy dołożyć wszelkich starań podczas zabiegu pierwotnej cytoredukcji, aby osiągnąć maksymalną cytoredukcję wszystkich zmian chorobowych w obrębie jamy brzusznej, miednicy i przestrzeni zaotrzewnowej. Choroba resztkowa w zakresie < 1 cm oznacza optymalną cytoredukcję; jednak należy dołożyć wszelkich starań, aby usunąć w całości wszystkie zmiany chorobowe, ponieważ zapewni to lepsze wyniki pod względem przeżycia.³

- Należy wykonać aspirację płynu z jamy brzusznej (jeśli występuje) w celu wykonania badań cytologicznych otrzewnej. Należy usunąć całą zajętą sieć.
- Podejrzane i/lub powiększone węzły, zidentyfikowane podczas przedoperacyjnych badań obrazowych lub podczas zabiegu chirurgicznego, należy usunąć, jeśli to możliwe. Resekcja węzłów klinicznie niezajętych nie jest wymagana.⁴
- Zabiegi, które można rozważyć w celu optymalnej cytoredukcji chirurgicznej (we wszystkich stadiach choroby) to: resekcja jelita i/lub appendekтомia, peritonektomia kopyuł przepony lub innych powierzchni otrzewnej, splenektomia, częściowa cystektomia i/lub ureteroneocystostomia, częściowa hepatektomia, częściowa gastrektomia, cholecystektomia i/lub pankreatektomia dystalna.
- Wybrane pacjentki z minimalną chorobą resztkową po chirurgicznej cytoredukcji nabłonkowego raka jajnika lub raka otrzewnej są potencjalnymi kandydatkami do leczenia dootrzewnowego. U tych pacjentek należy rozważyć założenie cewnika dootrzewnowego podczas zabiegu początkowego.

¹ Fleming GF, Seidman J, Yemelyanova A, and Lengyel E: Epithelial Ovarian Cancer. In Chi DS, Berchuck A, Dizon D, et al. (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 7th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2017:611-705.

² Whitney CW, Spiro N. Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual. Philadelphia: Gynecologic Oncology Group; 2010.

³ Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. Gynecol Oncol 2009;114:26-31.

⁴ Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. N Engl J Med 2019;380:822-832.

[Ciąg dalszy](#)

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

NCCN Guidelines wersja 2.2023**Rak jajnika/ rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej**[Indeks NCCN Guidelines](#)[Spis treści](#)[Dyskusja](#)**ZASADY DOTYCZĄCE ZABIEGU CHIRURGICZNEGO¹**

Odroczony zabieg chirurgiczny zmniejszający masę guza po chemioterapii neoadiuwantowej inwazyjnego nabłonkowego raka jajnika
 Podobnie jak w przypadku pierwotnego zabiegu chirurgicznego zmniejszającego masę guza, podczas zabiegu odroczonego również należy dołożyć wszelkich starań, aby osiągnąć maksymalną cytoredukcję. Należy dołożyć wszelkich możliwych starań, aby usunąć w całości wszystkie makroskopowe zmiany chorobowe z jamy brzusznej, miednicy i przestrzeni zaotrzewnowej. Zalecana jest konsultacja ze specjalistą w zakresie ginekologii onkologicznej.

- Zabieg IDS, w tym całkowitą histerektomię i zabieg BSO z oceną stopnia zaawansowania choroby, należy przeprowadzić po 3–4 cyklach chemioterapii neoadiuwantowej u pacjentek, u których wystąpiła odpowiedź na chemioterapię lub u których choroba jest stabilna. Innego czasu przeprowadzania zabiegu chirurgicznego nie oceniono w sposób prospektywny, jednak można go rozważyć, uwzględniając czynniki związane z konkretną pacjentką.
- Podczas zabiegu IDS przy chorobie w stadium III można rozważyć hipertermiczną dootrzewnową chemioterapię (ang. hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) z zastosowaniem cisplatyny (100 mg/m² pc.). Aby zapewnić ochronę nerek podczas zabiegu HIPEC, na początku perfuzji można podać tiosiarczan sodu, po czym prowadzić ciągłą infuzję.
- Należy uwidocznić wszystkie powierzchnie otrzewnej, a każdą powierzchnię lub zrosty otrzewnej podejrzane o obecność przerzutów należy wybiórczo wyciąć lub poddać biopsji.
- Należy wykonać omentektomię.
- Podejrzane i/lub powiększone węzły należy usunąć, jeśli to możliwe. Należy rozważyć usunięcie węzłów chłonnych uznanych za zagrożone przerzutami w momencie początkowego rozpoznania, nawet jeśli obecnie nie wyglądają podejrzanie ani nie są powiększone.
- Zabiegi, które można rozważyć w celu optymalnego chirurgicznego zmniejszenia masy guza to: resekcja jelita i/lub appendektomia, peritonektomia kopyuł przepony lub innych powierzchni otrzewnej, splenektomia, częściowa cystektomia i/lub ureteroneocystostomia, częściowa hepatektomia, częściowa gastrektomia, cholecystektomia i/lub pankrektomia dystalna.

Protokół zmniejszającego ryzyko operacji usunięcia jajników i jajowodów

¹ Fleming GF, Seidman J, Yemelyanova A, and Lengy E: Epithelial Ovarian Cancer. In Chi DS, Berchuck A, Dizon D, et al. (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 7th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2017:611–705.

⁵ Powell CB, Chen LM, McLennan J, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RROS) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. Int J Gynecol Cancer 2011;21:846–851.

⁶ Mingels MJ, van Ham MA, de Kievit IM, et al. Müllerian precursor lesions in serous ovarian cancer patients: using the SEE-Fim and SEE-End protocol. Mod Pathol 2014;27:1002–1013.

[Ciąg dalszy](#)

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

ZASADY DOTYCZĄCE ZABIEGU CHIRURGICZNEGO¹

Szczególne okoliczności

• Operacja zachowująca płodność:

► Zachowujący płodność zabieg USO (zachowanie macicy i jajnika po stronie kontralateralnej) lub BSO (zachowanie macicy) można rozważyć u pacjentek z chorobą we wcześnieym stadium i/lub guzami niskiego ryzyka (inwazyjne guzy nabłonkowe we wcześnieym stadium, zmiany LMP, złośliwe guzy zarodkowe, guzy śluzowe lub złośliwe guzy podścieliskowe ze sznurów płciowych), które chcą zachować płodność. Należy skierować pacjentkę do endokrynologa specjalizującego się w rozrodczości w celu oceny i konsultacji REI, stosownie do wskazań klinicznych. Należy dokonać kompleksowej śródoperacyjnej oceny stadium zaawansowania choroby, aby wykluczyć utajoną chorobę w późniejszym stadium. Zgodnie z publikacjami dotyczącymi chirurgii pediatrycznej, taką ocenę można pominąć u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych pacjentek z klinicznie jawnymi złośliwymi guzami z komórek zarodkowych we wcześnieym stadium.⁷

• Guzy śluzowe: Pierwotne inwazyjne guzy śluzowe jajnika występują niezbyt często. W związku z tym należy dokładnie ocenić górny i dolny odcinek przewodu pokarmowego w celu wykluczenia utajonego guza pierwotnego przewodu pokarmowego z przerzutami do jajnika, przy czym apendektomię należy wykonać wyłącznie u pacjentek z podejrzeniem lub potwierdzeniem śluzowego nowotworu jajnika, jeśli podejrzewa się nieprawidłowości. W tym przypadku prawidłowy wrostek robaczkowy nie wymaga resekcji chirurgicznej. Jeśli histologia raka śluzowego została potwierdzona poprzez śródoperacyjną analizę zamrożonych wycinków i nie występują podejrzane węzły chłonne, należy rozważyć pominięcie limfadenektomii.

• Nabłonkowe guzy jajnika o granicznej złośliwości (LMP): Chociaż dane wskazują na wzrost stopnia zaawansowania podczas limfadenektomii, inne dane wskazują, że limfadenektomia nie wpływa na przeżycie całkowite. Jednak omentektomia i wielokrotne biopsje otrzewnej (najczęstsze miejsca występowania wszechpów do otrzewnej) mogą powodować wzrost stopnia zaawansowania u pacjentek w około 30% przypadków i mogą mieć wpływ na rokowanie.

• Cytoredukcja wtórna: Zabieg cytoredukcji wtórnej można rozważyć u pacjentek z nawrotem raka jajnika, który nastąpił po upływie 6 miesięcy od zakończenia początkowej chemioterapii, z dobrym stanem sprawności, bez wodobrzusza oraz z wyodrębnionym ogniskiem choroby lub ograniczonymi ogniskami choroby podlegającymi całkowitej resekcji. Oprócz obrazowania przedoperacyjnego można użyć laparoskopii w celu ustalenia, czy można osiągnąć całkowitą resekcję. Cytoredukcję wtórną można przeprowadzić, stosując technikę otwartą lub minimalnie inwazyjną. Należy rozważyć zastosowanie zatwierdzonych metod oceny punktowej w celu określenia stosowności wtórnej cytoredukcji.

Dodatkowe paliatywne procedury chirurgiczne⁸

Poniższe procedury mogą być odpowiednie u wybranych pacjentek:

- Paracenteza / założenie cewnika otrzewnowego
- Torakocenteza / pleurodeza / wideotorakoskopia / założenie cewnika opłucnowego
- Stenty moczowodowe / nefrostomia
- Zgłębinik gastrostomijny / stenty jelitowe / chirurgiczne usunięcie niedrożności jelit

¹ Fleming GF, Seidman J, Yemelyanova A, and Lengyl E: Epithelial Ovarian Cancer. In Chi DS, Berchuck A, Dizon D, et al. (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 7th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2017:611-705.

⁷ Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. J Pediatr Surg 2004;39:424-429.

⁸ Decyzje o zastosowaniu procedur pomocniczych należy podejmować w porozumieniu z chirurgiem ginekologiem onkologicznym lub lekarzem znającym wzorce nawrotów raka jajnika.

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

ZASADY OCENY HISTOPATOLOGICZNEJ

Ogólne

- Pełną klasyfikację histologiczną według WHO uwzględniono w wytycznych NCCN Guidelines ([patrz Klasyfikacja histologiczna WHO na str. OV-E](#)).¹ Przydatnym zasobem jest również podręcznik badań histopatologicznych WHO.^{1, 2}
- Większość raków jajnika, w tym LCOC, diagnozuje się na podstawie analizy histopatologicznej próbki pobranej z biopsji lub preparatu chirurgicznego. Należy unikać aspiracyjnej biopsji cienkoiglowej (ang. fine-needle aspiration, FNA) w diagnostyce raka jajnika u pacjentek, u których podejrzewa się wcześnie stadium zaawansowania, aby zapobiec rozerwaniu torbieli i rozaniu komórek nowotworowych do jamy otrzewnej. Jednak procedura FNA może być konieczna u pacjentek z dużą masą guza, które nie kwalifikują się do pierwotnego zmniejszenia masy guza.^{3, 4}
- Zarówno pierwotne nowotwory otrzewnej, jak i nowotwory jajowodu zwykle rozpoznaje się pooperacyjnie (brak rozlanego zajęcia jajnika) lub przedoperacyjnie (jeśli wykonano biopsję, a pacjentka przeszła już obustronne usunięcie jajników). Leczenie w przypadku pierwotnego raka otrzewnej oraz raka jajowodu jest takie samo jak w przypadku raka jajnika pochodzenia nabłonkowego.
- Protokół CAP jest przydatnym narzędziem przy sporządzaniu sprawozdań z badań histopatologicznych.^{5, 6, 7} Ocena histopatologiczna powinna uwzględniać:

► Elementy z protokołu CAP:^{5, 6, 7}

- ◊ Miejsca występowania guza (np. jajnik, jajowód lub otrzewsna)
- ◊ Rozmiary guza
- ◊ Zajęcie innych tkanek/narządów
- ◊ Guzy jajnika/jajowodu: zajęcie powierzchni (występuje / nie występuje / nie można określić), integralność próbki (torebka / błona surowicza — nienaruszona/naruszona/pofragmentowana)
- ◊ Typ histologiczny i stopień zaawansowania (G)
- ◊ Uwypuklenie i/lub wszczepy (jeśli zostały pobrane/zidentyfikowane)
- ◊ Cytologia: z płynu otrzewnowego, płynu puchlinowego lub popłuczyn/płynu opłucnowego
- ◊ Węzły chłonne: liczba i lokalizacja badanych węzłów chłonnych, wielkość największych złogów przerzutowych do węzłów chłonnych
- ◊ STIC, endometrioza (szczególnie, jeśli występuje ciągłość z rakiem endometrioidalnym lub jasnoróżowym) i/lub endosalpingioza

Analizy molekularne guza

- Na wczesnym etapie leczenia należy zoptymalizować wybór badań mutacji somatycznych przynajmniej pod kątem identyfikacji zmian molekularnych, co umożliwia świadomie zastosowanie interwencji o potwierdzonej skuteczności na tym etapie, w tym pod kątem *BRCA1/2*, utraty heterozygotyczności (LOH) lub statusu niedoboru rekombinacji homologicznej (HRD) przy braku mutacji linii zarodkowej *BRCA*.
- W przypadku nawrotu zaleca się uwzględnienie w analizie molekularnej guza przynajmniej testów mających na celu zidentyfikowanie potencjalnych korzyści wynikających ze stosowania leków celowanych swoistych lub agnostycznych dla guza, w tym m.in. pod kątem markerów *BRCA1/2*, statusu HRD, niestabilności mikrosatelitarnej (MSI), naprawy niedopasowań (MMR), obciążenia mutacjami guza (TMB), *BRAF*, *FRα*, *RET* i *NTRK*, jeśli we wcześniejszych badaniach ich nie uwzględniono. Bardziej kompleksowe badania mogą być szczególnie przydatne w przypadku rzadziej występujących typów histologicznych, dla których istnieją ograniczone zatwierdzone możliwości leczenia. Zaleca się przeprowadzać takie badania z użyciem najnowszej dostępnej tkanki guza.
- Analizy molekularne można przeprowadzić na krążącym DNA nowotworu (ctDNA lub płynna biopsja), gdy analiza tkankowa nie jest klinicznie wykonalna.
- Należy przeprowadzić zatwierdzone badanie molekularne w placówce zatwierdzonej przez CLIA.

[Piśmiennictwo](#)

[Ciąg dalszy](#)

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

ZASADY OCENY HISTOPATOLOGICZNEJ

Rzadziej występujące podtypy raka jajnika (LCOC)

- Guz o granicznej złośliwości to pierwotna zmiana nabłonkowa o cechach cytologicznych sugerujących złośliwość, jednak bez faktycznej inwazji. Terminologia określająca guzy nabłonkowe o granicznej złośliwości (zwane również guzami LMP lub atypowymi guzami proliferacyjnymi) zmieniła się na przestrzeni lat.⁸ W protokołach CAP dotyczących raka z lat 2016 i 2017 w odniesieniu do raka jajnika używane jest określenie „o granicznej złośliwości”, natomiast nie jest używany termin „LMP”.^{5, 6} Guzy nabłonkowe o granicznej złośliwości to zazwyczaj guzy surowicze lub śluzowe, ale mogą również wystąpić inne podtypy histologiczne ([patrz Klasyfikacja histologiczna WHO na str. OV-E](#)).^{1, 9} Charakterystyczną cechą patologiczną typowego nabłonkowego raka jajnika są wszczepy otrzewnowe, które mikroskopowo i/lub makroskopowo naciekały otrzewną. Guz nabłonkowy o granicznej złośliwości może w dużej mierze przypominać raka inwazyjnego. Jednak podczas oceny mikroskopowej nie stwierdza się dowodów na faktyczną inwazję guzków nowotworowych, chociaż rzadko inwazyjne wszczepy (które pozostają zgodne z rozpoznaniem zmian nabłonkowych o granicznej złośliwości) mogą zostać zidentyfikowane mikroskopowo przez histopatologa.
- Raki jasnonokomórkowe to guzy niskoróżnicowane, które mogą powstawać w związku z endometriozą. Większość raków jasnonokomórkowych wykazuje ekspresję napsyny A i jest ujemna pod względem WT1 i receptorów estrogenowych.⁸
- Rozróżnienie między pierwotnymi śluzowymi rakami jajnika i przerzutami do przewodu pokarmowego (GI) na podstawie badania histologicznego może sprawiać trudności.^{10, 11, 12} Barwienie immunologiczne PAX8 jest typowe dla pierwotnych guzów jajnika, jednak wynik ujemny pod względem PAX8 nie wyklucza jajnika jako miejsca występowania guza pierwotnego,¹³ natomiast wynik dodatni pod względem SATB2 odpowiada pochodzeniu okrężniczemu.¹⁴ Gruczolakoraki jelita grubego z przerzutami są zwykle również dodatnie pod względem CK20 i CEA.
- Raki endometrioidalne mogą być związane z endometriozą.^{13, 15} Gruczolakoraki endometrioidalne są zwykle dodatnie pod względem cytokeratyny 7 (CK7), PAX8, CA-125 i receptorów estrogenowych. Guzy endometrioidalne są również bardzo podobne pod względem wyglądu do guzów podścieliskowych ze sznurów płciowych.⁸
- Obecnie większość histopatologów uznaje guzy MMT za wariant słaboróżnicowanego nabłonkowego raka jajnika (rak metaplastyczny).¹⁶

Szczególne okoliczności

- Do innych podtypów raka,^{17, 18} które mogą zwykle dotyczyć przydatków, należą:
 - Rak trzonu macicy
 - Rak szyjki macicy
 - Rak przewodu pokarmowego (jelita cienkiego i grubego, trzustki)
 - Chłoniak
- W przypadku leczenia chirurgicznego zmniejszającego ryzyko wystąpienia choroby ocena histopatologiczna powinna obejmować:
 - Jajowody należy poddać procedurze SEE-FIM, a następnie ocenić pod kątem występowania jakichkolwiek dowodów potwierdzających obecność raka.^{19, 20}
 - Wycinki jajników także należy starannie pobrać, odpowiednio przygotować i ocenić.²⁰ W protokołach CAP z lat 2016 i 2017 opisano procedurę pobierania wycinków jajowodów oraz jajników.^{5, 6, 21}
- Pacjentki, u których stwierdzono niejednoznaczne zmiany patologiczne lub które zostały skierowane do instytucji członkowskich NCCN po wcześniejszym rozpoznaniu raka jajnika, powinny zostać poddane ocenie histopatologicznej wykonanej przez patologa z instytucji członkowskich NCCN.

Piśmiennictwo

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

ZASADY OCENY HISTOPATOLOGICZNEJ PIŚMIENIICTWO

- ¹ Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition. WHO/IARC Classification of Tumours. Vol. 6. Lyon: IARC Publications; 2014.
- ² Meinholt Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. Arch Gynecol Obstet 2016;293:695-700.
- ³ Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. In: DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (Cancer Principles and Practice of Oncology), 10th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:1075-1099.
- ⁴ Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. Lancet 2001;357:176-182.
- ⁵ Gilks B, Movahedi Lankarani S, Baker PM, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the ovary or Fallopian tube: Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition: College of American Pathologists; 2016.
- ⁶ Movahedi Lankarani S, Krishnamurti U, Bell DA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary tumors of the ovary, fallopian tube, or peritoneum. Based on AJCC/8th edition/2015 FIGO: Protocol web posting date: June 2017: College of American Pathologists; 2017.
- ⁷ Movahedi Lankarani S, Baker PM, Gilks B, Soslow RA. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the ovary: Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition: Protocol web posting date: October 2013: College of American Pathologists; 2013.
- ⁸ McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, et al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). Mod Pathol 2015;28:1101-1122.
- ⁹ Fischerova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. Oncologist 2012;17:1515-1533.
- ¹⁰ Bruls J, Simons M, Overbeek LI, et al. A national population based study provides insight in the origin of malignancies metastatic to the ovary. Virchows Arch 2015;467:79-86.
- ¹¹ McCluggage WG, Wilkinson N. Metastatic neoplasms involving the ovary: a review with an emphasis on morphological and immunohistochemical features. Histopathology 2005;47:231-247.
- ¹² de Waal YR, Thomas CM, Oei AL, et al. Secondary ovarian malignancies: frequency, origin, and characteristics. Int J Gynecol Cancer 2009;19:1160-1165.
- ¹³ Madore J, Ren F, Filali Mouhim A, et al. Characterization of the molecular differences between ovarian endometrioid carcinoma and ovarian serous carcinoma. J Pathol 2010;220:392-400.
- ¹⁴ Strickland S, Wasserman JK, Giassi A, et al. Immunohistochemistry in the diagnosis of mucinous neoplasms involving the ovary: the added value of SATB2 and biomarker discovery through protein expression database mining. Int J Gynecol Pathol 2016;35:191-208.
- ¹⁵ Mackay HJ, Brady MF, Oza AM, et al. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2010;20:945-952.
- ¹⁶ Berton Rigaud D, Devouassoux Shisheboran M, Ledermann JA, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. Int J Gynecol Cancer 2014;24:S55-60.
- ¹⁷ Young RH. From Krukenberg to today: the ever present problems posed by metastatic tumors in the ovary. Part II. Adv Anat Pathol 2007;14:149-177.
- ¹⁸ Lee KR, Young RH. The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary: gross and histologic findings in 50 cases. Am J Surg Pathol 2003;27:281-292.
- ¹⁹ Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. Am J Surg Pathol 2006;30:230-236.
- ²⁰ Mingels MJ, van Ham MA, de Kievit IM, et al. Mullerian precursor lesions in serous ovarian cancer patients: using the SEE Fim and SEE End protocol. Mod Pathol 2014;27:1002-1013.
- ²¹ Clarke BA, Crum CP, Nucci MR, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the fallopian tube: Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition, and FIGO 2006 Annual Report: Protocol web posting date: October 2013: College of American Pathologists; 2013.

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

ZASADY LECZENIA OGÓLNOUSTROJOWEGO

Zasady ogólne

[Ogólne zasady leczenia ogólnoustrojowego \(OV-C\) \(1 z 11\)](#)

[Zasady terapii adiuwantowej OV-C \(2 z 11\)](#)

[Zasady leczenia podtrzymującego z zastosowaniem inhibitora PARP OV-C \(3 z 11\)](#)

[Zasady leczenia nawrotu OV-C \(4 z 11\)](#)

Schematy pierwotnego leczenia ogólnoustrojowego — nabłonkowy rak jajnika / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej

[Choroba w stadium I OV-C \(5 z 11\)](#)

[Choroba w stadium II–IV OV-C \(6 z 11\)](#)

[Zalecane dawkowanie OV-C \(7 z 11\)](#)

Akceptowalne sposoby leczenia nawrotu — nabłonkowy rak jajnika / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej

[Nowotwór platynowrażliwy OV-C \(8 z 11\)](#)

[Nowotwór platynooporny OV-C \(9 z 11\)](#)

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

ZASADY LECZENIA OGÓLNOUSTROJOWEGO**Ogólne**

- Pacjentki z rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej należy zachętać do udziału w badaniach klinicznych w kontekście wszystkich aspektów diagnostyki i leczenia.
- Przed zaleceniem chemioterapii konieczne jest spełnienie wymagań dotyczących prawidłowej czynności narządów i stopnia sprawności.
- Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia:
 - Wszystkie pacjentki z podejrzewanym stadium IIIC lub IV inwazyjnego nablonkowego raka jajnika przed rozpoczęciem leczenia powinien ocenić ginekolog onkologiczny w celu ustalenia, czy kwalifikują się one do pierwotnego zabiegu chirurgicznego w celu cytoredukcji guza (ang. primary cytoreductive surgery, PCS).
 - Pacjentki zdolne do zajścia w ciążę, u których pożądany jest zabieg zachowujący płodność, należy skierować do odpowiedniego specjalisty ds. płodności. [Patrz wytyczne NCCN Guidelines dotyczące onkologii młodzieży i młodych osób dorosłych \(ang. Adolescent and Young Adult, AYA\)](#).
 - Należy omówić cele leczenia ogólnoustrojowego.
- Należy rozważyć schłodzenie skóry głowy, aby zmniejszyć występowanie łysienia u pacjentek otrzymujących chemioterapię, która często powoduje łysienie.
- W trakcie chemioterapii pacjentki powinny pozostawać pod ścisłą obserwacją i otrzymywać leczenie z powodu ewentualnych powikłań. Należy monitorować odpowiednie parametry biochemiczne krwi. Odpowiednie zmniejszenie dawki i modyfikacje chemioterapii należy wprowadzić w zależności od efektów toksycznych i celów terapii.
- Po zakończeniu chemioterapii pacjentki należy ocenić pod kątem odpowiedzi podczas leczenia i po jego zakończeniu oraz monitorować pod kątem wszelkich późnych powikłań.
- W niektórych instytucjach członkowskich NCCN przy podejmowaniu decyzji dotyczących przyszłej chemioterapii w sytuacjach, gdy dostępnych jest wiele równoważnych opcji takiego leczenia, stosuje się ocenę wrażliwości/oporności na chemioterapię i/lub inne biomarkery. Dostępne obecnie dowody nie jest wystarczą, aby zastąpić standardową chemioterapię (kategoria 3).

Definicje stosowane w wytycznych NCCN Guidelines dotyczących raka jajnika

- Leczenie adiuwantowe: leki, radioterapia lub inne formy leczenia uzupełniającego po zabiegu chirurgicznym, mające na celu zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby lub leczenie pierwotne choroby resztowej, zarówno ogólnej, jak i mikroskopowej, po cytoredukcji chirurgicznej.
- Leczenie neoadiwantowe: leki, radioterapia lub inne formy leczenia stosowane przed zabiegiem chirurgicznym w celu zmniejszenia masy guza w ramach przygotowań do zabiegu.
- Leczenie nawrotu: leki, radioterapia lub inne formy leczenia stosowane w celu leczenia nawrotu raka, łagodzenia objawów lub wydłużenia i/lub poprawy jakości życia w przypadku występowania klinicznych, biochemicznych lub radiograficznych dowodów na nawrót raka po leczeniu początkowym.

Pacjentki z nowo rozpoznanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej:

- Jeśli pacjentki kwalifikują się do chemioterapii, należy je poinformować o różnych dostępnych opcjach leczenia pierwotnego — takich jak chemioterapia dożylna (i.v.), skojarzenie chemioterapii dootrzewnowej (i.p.) i dożylniej (i.v.) lub chemioterapia w ramach badania klinicznego — aby mogły zdecydować, która z nich jest najodpowiedniejsza.
- Przed zastosowaniem skojarzonego schematu i.p. oraz i.v. należy poinformować pacjentki o jego zwiększonej toksyczności w porównaniu do samej chemioterapii i.v. (nasilenie: zahamowania czynności szpiku, działań toksycznych na nerki, przewód pokarmowy i wątrobę, bólu brzucha, neuropatię i toksyczności metabolicznej).
- Pacjentki, u których rozważa się schemat z zastosowaniem cisplatyny i.p. oraz paklitakselu i.p./i.v., powinny się charakteryzować następującymi cechami: prawidłowa czynność nerek przed rozpoczęciem leczenia, odpowiedni stan sprawności i zdrowia ogólnego z uwzględnieniem przyszłych działań toksycznych związanych ze schematem i.p./i.v. oraz brak wcześniejszych dowodów na problemy medyczne, które mogą się znaczco pogorszyć podczas chemioterapii (np. występująca wcześniej neuropatia).
- Przed otrzymaniem każdego cyklu leczenia z zastosowaniem cisplatyny i.p. oraz po jego otrzymaniu należy podać dożylnie odpowiednią ilość płynów, aby zapobiegać działaniom toksycznych na nerki. Po zakończeniu każdego cyklu pacjentki należą ściśle monitorować pod kątem zahamowania czynności szpiku, odwodnienia, utraty elektrolitów i działań toksycznych na narządy docelowe (takich jak uszkodzenia nerek i wątroby) oraz wszelkich innych działań toksycznych. Po chemioterapii często wymagane jest dożylnie podanie płynów w warunkach ambulatoryjnych, aby zapobiec odwodnieniu lub wyeliminować jego skutki.
- Kompletne informacje na temat toksyczności, dawek, harmonogramu i modyfikacji dawki znajdują się w oryginalnych publikacjach ([patrz sekcja Dyskusja](#)).

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

Ciąg dalszy

ZASADY LECZENIA OGÓLNOUSTROJOWEGO

Zasady leczenia neoadiuwantowego

- Dokonując oceny pod kątem chemioterapii neoadiuwantowej, należy uwzględnić histologię guza pierwotnego i potencjalną odpowiedź na chemioterapię pierwotną.
- Jako leczenie neoadiuwantowe przed zabiegiem IDS można zastosować dowolny z pierwotnych schematów dożylnych przeznaczonych dla stadium II–IV niskozróżnicowanego raka surowiczego. [Patrz OV-C \(6 z 11\)](#).
- Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania schematów zawierających bewacyzumab przed zabiegiem IDS ze względu na potencjalne zaburzenia gojenia po operacji. Jeśli w ramach schematu leczenia neoadiuwantowego stosowany jest bewacyzumab, należy go wykluczyć z terapii na 4–6 tygodni przed zabiegiem IDS.
- Po leczeniu neoadiuwantowym i zabiegu IDS można rozważyć dowolną z opcji leczenia adiuwantowego przeznaczonego dla niskozróżnicowanego raka surowiczego (i.v. lub i.p./i.v.). [Patrz OV-C \(6 z 11\)](#).
- Dane dotyczące schematów chemioterapii i.p. po leczeniu neoadiuwantowym i zabiegu IDS są ograniczone. Dodatkowa opcja i.p. po zabiegu IDS: paklitaksel 135 mg/m² i.v. w dniu 1, pole powierzchni karboplatyny pod krzywą (AUC) 6 i.p. w dniu 1 i paklitaksel 60 mg/m² i.p. w dniu 8.^a
- Po zabiegu IDS zaleca się co najmniej 6 cykli leczenia, w tym co najmniej 3 cykle leczenia adiuwantowego. Pacjentki ze stabilną chorobą, które tolerują leczenie, mogą je kontynuować po przyjęciu 6 cykli.

^a Provencher DM, Gallagher CJ, Parulekar WR, et al. OV21/PETROC: A randomized Gynecologic Cancer Intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. Ann Oncol 2018;29:431–438.

[Ciąg dalszy](#)

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

ZASADY LECZENIA OGÓLNOUSTROJOWEGO**Zasady leczenia podtrzymującego z zastosowaniem inhibitora PARPi****Kolejna linia leczenia**

- Określone pacjentki z nowo rozpoznaną chorobą w stadium II–IV (niskozróźnicowany rak surowiczy, rak endometrioidalny stopnia G2/3 lub rak jasnokomórkowy albo mięsakorak z mutacją *BRCA1/2*) mogą odnieść korzyści z leczenia podtrzymującego z zastosowaniem PARPi, jeśli osiągnięto CR lub PR po pierwotnym leczeniu, w ramach którego przeprowadzono zabieg chirurgiczny i leczenie pierwszej linii oparte na pochodnych platyny. [Patrz OV-5](#) — opcje leczenia PARPi i kryteria doboru pacjentek.
- Dane dotyczące leczenia podtrzymującego z zastosowaniem PARPi po leczeniu pierwotnym pacjentek z chorobą w stadium II oraz chorobą LCOC są ograniczone.

Leczenie po nawrocie

- Określone pacjentki z nawrotem choroby mogą odnieść korzyści z leczenia podtrzymującego z zastosowaniem PARPi po leczeniu nawrotu, jeśli osiągnięto CR lub PR po leczeniu nawrotu z zastosowaniem pochodnych platyny oraz jeśli nie wystąpiła wcześniejsza progresja po leczeniu z zastosowaniem PARPi. [Patrz OV-8](#) — opcje leczenia PARPi i kryteria doboru pacjentek.

- Ogólne informacje dotyczące leczenia z zastosowaniem PARPi
 - Wymagane jest ścisłe monitorowanie morfologii krwi pacjentek otrzymujących leczenie z zastosowaniem PARPi.
 - Zaleca się monitorowanie czynności nerek i wątroby.
 - Monitorowanie ciśnienia krwi jest wymagane w przypadku stosowania niraparybu, a zalecone w przypadku stosowania wszystkich pozostałych PARPi.
 - W zależności od stwierdzonych działań toksycznych należy wdrożyć odpowiednie opóźnienia i modyfikacje dawki.
 - Dane dotyczące leczenia podtrzymującego z zastosowaniem PARPi w chorobach LCOC są ograniczone.
 - Bardziej szczegółowe informacje zawiera ulotka dołączona do opakowania leku.

Schemat	Rodzaj leczenia	Dawka / sposób podania	Czas trwania
Olaparyb + bewacyzumab ¹	Podtrzymujące po pierwotnej chemioterapii + bewacyzumab	<ul style="list-style-type: none"> Olaparyb 300 mg p.o. dwa razy na dobę Bewacyzumab 15 mg/kg mc. i.v. co 21 dni 	<ul style="list-style-type: none"> Olaparyb: Do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, lub do upływu 2 lat Bewacyzumab: Do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, lub do upływu 15 miesięcy
Niraparyb w monoterapii ^{2, 3}	Podtrzymujące po pierwotnej chemioterapii	300 mg p.o. raz na dobę (lub 200 mg raz na dobę, jeśli masa ciała pacjentki w momencie wyjściowym jest <77 kg i/lub liczba płytek krwi jest <150 000/mm ³)	Do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, lub do upływu 36 miesięcy
	Podtrzymujące po chemioterapii w leczeniu nawrotu	300 mg p.o. raz na dobę (lub dawka początkowa 200 mg raz na dobę, jeśli masa ciała pacjentki w momencie wyjściowym jest <77 kg i/lub liczba płytek krwi jest <150 000/mm ³ ; po 2 do 3 miesiącach, przy braku toksyczności hematologicznej, można rozważyć zwiększenie dawki do 300 mg raz na dobę)	Do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności
Olaparyb w monoterapii ^{4–6}	Podtrzymujące po pierwotnej chemioterapii	300 mg p.o. dwa razy na dobę ^b	Do czasu progresji choroby lub uzyskania CR (braku oznak obecności choroby) po upływie 2 lat, ^b lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności
	Podtrzymujące po chemioterapii w leczeniu nawrotu	300 mg p.o. dwa razy na dobę ^b	Do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności
Rukaparyb w monoterapii ^{7, 8}	Podtrzymujące po pierwotnej chemioterapii	600 mg p.o. dwa razy na dobę	Do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, lub do upływu 24 miesięcy
	Podtrzymujące po chemioterapii w leczeniu nawrotu	600 mg p.o. dwa razy na dobę	Do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności

^b W ramach badań leczenie kontynuowano u pacjentek z PR po upływie 2 lat.

[Ciąg dalszy](#)

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

ZASADY LECZENIA OGÓLNOUSTROJOWEGO

Nawrót raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej:

- Kompletne informacje na temat toksyczności, dawek, harmonogramu i modyfikacji dawki znajdują się w oryginalnych publikacjach ([patrz sekcja Dyskusja](#)).
- Pacjentki należy poinformować o poniższych kwestiach:
 - 1) dostępność badań klinicznych z uwzględnieniem zagrożeń i korzyści związanych z różnymi sposobami leczenia, które będą zależeć od liczby wcześniejszych linii chemioterapii otrzymanych przez pacjentkę oraz
 - 2) stan sprawności, stan narządów docelowych i skutki działań toksycznych występujące w związku z wcześniejszymi schematami leczenia. W stosownych sytuacjach należy też omówić możliwość leczenia paliatywnego. [Patrz wytyczne NCCN Guidelines dotyczące opieki paliatywnej](#).
- Badania molekularne guza są zalecane, jeśli nie przeprowadzono ich wcześniej w związku z chorobą przewlekłą/nawrotem. [Patrz Zasady oceny histopatologicznej \(OV-B\)](#).
- Ze względu na wcześniejsze stosowanie pochodnych platyny, przy podawaniu w ramach leczenia nawrotu jakiegokolwiek środka mielotoksycznego częściej dochodzi do zahamowania czynności szpiku.
- Przy wielokrotnym stosowaniu karboplatyny i/lub cisplatyny u pacjentek występuje większe ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości (zwanej też reakcją alergiczną), która może zagrażać życiu. Z tego względu należy poinformować pacjentki o ryzyku wystąpienia reakcji nadwrażliwości oraz o ich objawach przedmiotowych i podmiotowych. Ponadto pacjentki powinny leczyć personel medyczny, który wie, jak postępować w razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości, w placówkach dysponujących odpowiednim sprzętem medycznym na wypadek takiej sytuacji. [Patrz Postępowanie w przypadku reakcji na lek \(OV-D\)](#).
- Przed podaniem jakiegokolwiek leku w ramach chemioterapii stosowanej w leczeniu nawrotu lekarz powinien poznać metabolizm tego leku (tj. nerkowy, wątrobowy) i upewnić się, że pacjentka kwalifikuje się do jego podania (np. że stan czynności jej nerek lub wątroby jest odpowiedni).
- Lekarze powinni mieć wiedzę w zakresie postępowania w razie wystąpienia działań toksycznych oraz w zakresie odpowiedniego zmniejszenia dawki.
- Harmonogram, działania toksyczne i potencjalne korzyści związane z każdym sposobem leczenia należy dokładnie omówić z pacjentką i jej opiekunkami. Z pacjentką należy też omówić środki ostrożności i środki zaradcze mające na celu zmniejszenie ciężkości powikłań i skrócenie czasu ich występowania.

[Patrz Akceptowalne sposoby leczenia nawrotu nowotworu platynowrażliwego \(OV-C, 8 z 11\)](#)

[Patrz Akceptowalne sposoby leczenia nawrotu nowotworu platynoopornego \(OV-C, 9 z 11\)](#)

[Ciąg dalszy](#)

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

NCCN Guidelines wersja 2.2023**Rak jajnika/ rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej**[Indeks NCCN Guidelines](#)[Spis treści](#)[Dyskusja](#)**ZASADY LECZENIA OGÓLNOUSTROJOWEGO****Schematy pierwotnego leczenia ogólnoustrojowego^c — nabłonkowy rak jajnika / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej****Leczenie pierwotne choroby w stadium I**

- Niskozróżnicowany rak surowiczy
- Rak endometrialny (stopnia G2/3)
- Rak jasnowkomórkowy^d
- Mięsakorak^d

Preferowane schematy

- Paklitaksel/karboplatyna co 3 tyg.^{f, g}

Inne zalecane schematy

- Karboplatyna / liposomalna doksorubicyna
- Docetaksel/karboplatyna

Interwencje użyteczne w wybranych okolicznościach

- Docetaksel/oksaliplatyna/ bewacyzumab + leczenie podtrzymujące bewacyzumabemⁱ (dla stadium IB/IC)

Mięsakorak:

- Karboplatyna/ifosfamid
- Cisplatyna/ifosfamid
- Paklitaksel/ifosfamid (kategoria 2B)^f

Rak śluzowy (stadium IC)^d**Preferowane schematy**

- 5-FU/leukoworyna/oksaliplatyna
- Kapecytabina/oksaliplatyna
- Paklitaksel/karboplatyna co 3 tyg.^{f, g}

Inne zalecane schematy

- Karboplatyna / liposomalna doksorubicyna
- Docetaksel/karboplatyna

Interwencje użyteczne w wybranych okolicznościach

- Docetaksel/oksaliplatyna/ bewacyzumab + leczenie podtrzymujące bewacyzumabem (kategoria 2B)ⁱ

Wysokozróżnicowany surowiczny (stadium IC) / endometrialny, stopnia G1 (stadium IC)^{d, e}**Preferowane schematy**

- Paklitaksel/karboplatyna co 3 tyg.^{f, g} ± leczenie podtrzymujące z zastosowaniem letrozolu (kategoria 2B) lub inne leczenie hormonalne (kategoria 2B)^h
- Leczenie hormonalne (inhibitory aromatazy: anastrozol, letrozol, eksemestan) (kategoria 2B)

Inne zalecane schematy

- Karboplatyna/liposomalna doksorubicyna ± leczenie podtrzymujące z zastosowaniem letrozolu (kategoria 2B) lub inne leczenie hormonalne (kategoria 2B)^h
- Docetaksel/karboplatyna ± leczenie podtrzymujące z zastosowaniem letrozolu (kategoria 2B) lub inne leczenie hormonalne (kategoria 2B)^h
- Leczenie hormonalne (octan leuprorelinu, tamoksifen, fulwestrant) (kategoria 2B)

Interwencje użyteczne w wybranych okolicznościach

- Docetaksel/oksaliplatyna/ bewacyzumab + leczenie podtrzymujące bewacyzumabem (kategoria 2B)ⁱ

Stadium II–IV (patrz OV-C, 6 z 11)**Pierwotne leczenie ogólnoustrojowe — dawkowanie (patrz OV-C, 7 z 11)**^c Patrz sekcja [Dyskusja](#) — piśmiennictwo.^d Dane dotyczące schematów pierwotnego leczenia ogólnoustrojowego w przypadku chorób LCOC są ograniczone.^e Nowotwór o granicznej złośliwości z inwazyjnymi wszczepami można leczyć w taki sam sposób, jak wysokozróżnicowanego raka surowiczeego. [Patrz LCOC-6 i LCOC-8](#).^f W przypadku występowania reakcji nadwrażliwości na paklitaksel można zastosować zastępco paklitaksel związanego z albuminami. Jednak stosowanie paklitakselu związanego z albuminami nie spowoduje ustąpienia reakcji na wlew u wszystkich pacjentek.^g Osoby >70 roku życia i z chorobami współistniejącymi mogą nie tolerować skojarzonych schematów chemioterapii zalecanych w tych wytycznych NCCN Guidelines. U osób z nabłonkowym rakiem jajnika (w tym mięsakorakiem, rakiem jasnowkomórkowym, rakiem śluzowym, wysokozróżnicowanym rakiem surowiczym) odpowiednio może być inne dawkowanie, w zależności od oceny klinicznej i przewidywanej tolerancji leczenia ([patrz OV-C, 7 z 11](#)). Opracowano algorytm służące do przewidywania toksyczności chemioterapii.^h Do opcji innego leczenia hormonalnego należą: inhibitory aromatazy (anastrozol, eksemestan), octan leuprorelinu lub tamoksifen.ⁱ Lek biopodobny zatwierdzony przez FDA jest odpowiednim zamiennikiem bewacyzumabu.[Ciąg dalszy](#)**Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.****Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.**

NCCN Guidelines wersja 2.2023**Rak jajnika/ rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej**[Indeks NCCN Guidelines](#)[Spis treści](#)[Dyskusja](#)**ZASADY LECZENIA OGÓLNOUSTROJOWEGO****Schematy pierwotnego leczenia ogólnoustrojowego^c — nabłonkowy rak jajnika / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej****Leczenie pierwotne choroby w stadium II–IV (patrz Zasady leczenia podtrzymującego PARPi na str. OV-C, 3 z 11)**

- Niskozróżnicowany rak surowiczny
- Rak endometrioidalny (stopnia G2/3)
- Rak jasnoróżnicowy^d
- Mięsakorak^d

Preferowane schematy

- Paklitaksel/karboplatyna co 3 tyg.^{f, g}
- Paklitaksel/karboplatyna/bewacyzumab + leczenie podtrzymujące bewacyzumabem^{i, l} (ICON-7 i GOG-218)

Inne zalecane schematy

- Paklitaksel co tydzień / karboplatyna co tydzień^{f, g, j}
- Docetaksel/karboplatyna
- Karboplatyna / liposomalna doksorubicyna
- Paklitaksel co tydzień / karboplatyna co 3 tyg.^f
- Docetaksel/karboplatyna/bewacyzumab + leczenie podtrzymujące bewacyzumabemⁱ (GOG-218)

Interwencje użyteczne w wybranych okolicznościach

- Docetaksel/oksalipiatyna/bewacyzumab + leczenie podtrzymujące bewacyzumabemⁱ
- Paklitaksel/cisplatyna i.p./i.v. (po optymalnej cytoredukcji choroby w stadium II–III)
- Mięsakorak:
 - ▶ Karboplatyna/ifosfamid
 - ▶ Cisplatyna/ifosfamid
 - ▶ Paklitaksel/ifosfamid (kategoria 2B)^f

Rak śluzowy^d**Preferowane schematy**

- 5-FU/leukoworyna/oksalipiatyna ± bewacyzumab (kategoria 2B w przypadku bewacyzumabu)
- Kapecytabina/oksalipiatyna ± bewacyzumabⁱ (kategoria 2B w przypadku bewacyzumabu)
- Paklitaksel/karboplatyna co 3 tyg.^{f, g}
- Paklitaksel/karboplatyna/bewacyzumab + leczenie podtrzymujące bewacyzumabem^{i, l} (ICON-7 i GOG-218)

Inne zalecane schematy

- Paklitaksel co tydzień / karboplatyna co tydzień^{f, g, j}
- Docetaksel/karboplatyna
- Karboplatyna / liposomalna doksorubicyna
- Paklitaksel co tydzień / karboplatyna co 3 tyg.^f
- Docetaksel/karboplatyna/bewacyzumab + leczenie podtrzymujące bewacyzumabemⁱ (GOG-218)

Interwencje użyteczne w wybranych okolicznościach

- Docetaksel/oksalipiatyna/bewacyzumab + leczenie podtrzymujące bewacyzumabemⁱ

Wysokozróżnicowany rak surowiczny / rak endometrioidalny stopnia G1^{d, e}**Preferowane schematy**

- Paklitaksel/karboplatyna co 3 tyg.^{f, g} ± leczenie podtrzymujące z zastosowaniem letrozolu (kategoria 2B) lub inne leczenie hormonalne (kategoria 2B)^h
- Paklitaksel/karboplatyna/bewacyzumab + leczenie podtrzymujące bewacyzumabem^{i, l} (ICON-7 i GOG-218)
- Leczenie hormonalne (inhibitatory aromatazy: anastrozol, letrozol, eksemestan) (kategoria 2B)

Inne zalecane schematy

- Paklitaksel co tydzień / karboplatyna co tydzień^{f, g, j}
- Docetaksel/karboplatyna ± leczenie podtrzymujące z zastosowaniem letrozolu (kategoria 2B) lub inne leczenie hormonalne (kategoria 2B)^h
- Karboplatyna/liposomalna doksorubicyna ± leczenie podtrzymujące z zastosowaniem letrozolu (kategoria 2B) lub inne leczenie hormonalne (kategoria 2B)^h
- Paklitaksel co tydzień / karboplatyna co 3 tyg.^f
- Docetaksel/karboplatyna/bewacyzumab + leczenie podtrzymujące bewacyzumabemⁱ (GOG-218)
- Leczenie hormonalne (octan leuprolidu, tamoksifenu, fulwestrant) (kategoria 2B)

Interwencje użyteczne w wybranych okolicznościach

- Docetaksel/oksalipiatyna/bewacyzumab + leczenie podtrzymujące bewacyzumabem (kategoria 2B)ⁱ

^c Patrz sekcja [Dyskusja](#) — piśmiennictwo.^d Dane dotyczące schematów pierwotnego leczenia ogólnoustrojowego w przypadku chorób LCOC są ograniczone.^e Nowotwór o granicznej złośliwości z inwazyjnymi wszczepami można leczyć w taki sam sposób, jak wysokozróżnicowanego raka surowiczeego. [Patrz LCOC-6 i LCOC-8.](#)^f W przypadku występowania reakcji nadwrażliwości na paklitaksel można zastosować zastępco paklitaksel związany z albuminami. Jednak stosowanie paklitakselu связаного z albuminami nie spowoduje ustąpienia reakcji na wlew u wszystkich pacjentek.^g Osoby >70 roku życia i z chorobami współistniejącymi mogą nie tolerować skojarzonych schematów chemioterapii zalecanych w tych wytycznych NCCN Guidelines. U osób z nabłonkowym rakiem jajnika (w tym mięsakorakiem, rakiem jasnoróżnicowym, rakiem śluzowym, wysokozróżnicowanym rakiem surowiczym) odpowiednie może być inne dawkowanie, w zależności od oceny klinicznej i przewidywanej tolerancji leczenia ([patrz OV-C, 7 z 11](#)). Opracowano algorytm służący do przewidywania toksyczności chemioterapii. [Patrz wytyczne NCCN Guidelines dotyczące leczenia onkologicznego osób starszych.](#)^h Do opcji innego leczenia hormonalnego należą: inhibitatory aromatazy (anastrozol, eksemestan), octan leuprolidu lub tamoksifenu.ⁱ Lek biopodobny zatwierdzony przez FDA jest odpowiednim zamiennikiem bewacyzumabu.^j Stosowanie schematu można rozważyć u pacjentek z niskim stopniem sprawności.**Pierwotne leczenie ogólnoustrojowe — dawkowanie (patrz OV-C, 7 z 11)****Ciąg dalszy****Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.****Badania kliniczne:** NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

ZASADY LECZENIA OGÓLNOUSTROJOWEGO**Schematy pierwotnego leczenia ogólnoustrojowego^c — nabłonkowy rak jajnika (w tym LCOC) / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej****Pierwotne leczenie ogólnoustrojowe — zalecane dawkowanie****Paklitaksel/karboplatyna co 3 tyg.^{f, i}**

- Paklitaksel 175 mg/m² pc. i.v., następnie karboplatyna^m AUC 5–6 i.v. w dniu 1
- Powtarzać co 21 dni × 3–6 cykli^j

Paklitaksel/cisplatyna i.v./i.p.

- Paklitaksel 135 mg/m² ciągła infuzja i.v.^k w dniu 1; cisplatyna 75–100 mg/m² i.p. w dniu 2 po paklitakselu i.v.; paklitaksel 60 mg/m² i.p. w dniu 8
- Powtarzać co 21 dni × 6 cykli

Paklitaksel co tydzień / karboplatyna co 3 tyg.^f

- Paklitaksel w gestej dawce, 80 mg/m² pc. i.v. w dniach 1, 8 i 15, następnie karboplatyna^k AUC 5–6 i.v. w dniu 1
- Powtarzać co 21 dni × 6 cykli

Paklitaksel co tydzień / karboplatyna co tydzień^f

- Paklitaksel 60 mg/m² pc. i.v., następnie karboplatyna AUC 2 i.v.
- w dniach 1, 8 i 15; powtarzać co 21 dni × 6 cykli (18 tygodni)^j

Docetaksel/oksaliplatyna/bewacyzumab + leczenie podtrzymujące bewacyzumabemⁱ

- Docetaksel 75 mg/m² i.v., następnie oksaliplatyna 85 mg/m² i.v. i bewacyzumab 15 mg/kg i.v.
- Powtarzać co 21 dni × 6 cykli
- Kontynuacja podawania bewacyzumabu w dawce 15 mg/kg i.v. co 21 dni, do końca pełnego roku leczenia

Docetaksel/karboplatynaⁱ

- Docetaksel 60–75 mg/m² pc. i.v., następnie karboplatyna^m AUC 5–6 i.v. w dniu 1
- Powtarzać co 21 dni × 3–6 cykli^j

Karboplatyna / liposomalna doksorubicynaⁱ

- Karboplatyna AUC 5 i.v. + pegylowana liposomalna doksorubicyna 30 mg/m² pc. i.v.
- Powtarzać co 28 dni przez 3–6 cykli^j

Paklitaksel/karboplatyna/bewacyzumab + leczenie podtrzymujące bewacyzumabem^{f, i} (ICON-7)

- Paklitaksel 175 mg/m² pc. i.v., następnie karboplatyna^m AUC 5–6 i.v. i bewacyzumab 7,5 mg/kg mc. i.v. w dniu 1
- Powtarzać co 21 dni × 5–6 cykli
- Dalsze podawanie bewacyzumabu przez maksymalnie 12 dodatkowych cykli

Paklitaksel/karboplatyna/bewacyzumab + leczenie podtrzymujące bewacyzumabem^{f, i} (GOG-218)

- Paklitaksel 175 mg/m² pc. i.v., następnie karboplatyna^m AUC 6 i.v. w dniu 1 Powtarzać co 21 dni × 6 cykli
- Zaczynając od dnia 1 cyku 2, podawać bewacyzumab 15 mg/kg mc. i.v. co 21 dni przez maksymalnie 22 cykle

Docetaksel/karboplatyna/bewacyzumab + leczenie podtrzymujące bewacyzumabemⁱ (GOG-218)

- Docetaksel 75 mg/m² pc. i.v., następnie karboplatyna^m AUC 6 i.v. w dniu 1 Powtarzać co 21 dni × 6 cykli
- Zaczynając od dnia 1 cyku 2, podawać bewacyzumab 15 mg/kg mc. i.v. co 21 dni przez maksymalnie 22 cykle

Pacjentki w wieku > 70 lat) i/lub z chorobami współistniejącymi**Paklitaksel 135 / karboplatyna^{f, 9}**

- Paklitaksel 135 mg/m² pc. i.v. + karboplatyna AUC 5 i.v. co 21 dni × 3–6 cykli^j

Paklitaksel co tydzień / karboplatyna co tydzień^f

- Paklitaksel 60 mg/m² pc. i.v. w ciągu 1 godziny, następnie karboplatyna AUC 2 i.v. w ciągu 30 minut
- w dniach 1, 8 i 15; powtarzać co 21 dni × 6 cykli (18 tygodni)

^c Patrz sekcja [Dyskusja](#) — piśmiennictwo.^f W przypadku występowania reakcji nadwrażliwości na paklitaksel można zastosować zastępco paklitaksel związany z albuminami. Jednak stosowanie paklitakselu związanego z albuminami nie spowoduje ustąpienia reakcji na wlew u wszystkich pacjentek.^g Lek biopodobny zatwierdzony przez FDA jest odpowiednim zamiennikiem bewacyzumabu.^j Stosowanie schematu można rozważyć u pacjentek z niskim stopniem sprawności.^k W opublikowanym schemacie z randomizowanego badania stosowano ciągłą infuzję i.v. paklitakselu przez 24 godziny.^l Choroba w stadium I: zaleca się 6 cykli w przypadku niskozróżnicowanego raka surowiczego; 3–6 cykli w przypadku wszystkich pozostałych typów raka jajnika. Choroba w stadium II–IV: zaleca się 6 cykli.^m Ze względu na zmiany w metodologii oznaczenia stężenia kreatyniny można rozważyć zmiany w dawkowaniu karboplatyny. [Patrz wytyczne dotyczące dawkowania karboplatyny.](#)**Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.****Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.****Ciąg dalszy**

ZASADY LECZENIA OGÓLNOUSTROJOWEGO

Akceptowalne sposoby leczenia nawrotu — nabłonkowy rak jajnika (w tym LCOC)ⁿ / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej^oLeczenie nawrotu nowotworu platynowrażliwego^p (w kolejności alfabetycznej)

Preferowane schematy	Inne zalecane schematy ^s	Interwencje użyteczne w wybranych okolicznościach	
Karboplatyna/gemcytabina ¹⁰ ± bewacyzumab ^{i, q, r, 11} Karboplatyna/liposomalna doktorubicytyna ¹² ± bewacyzumab ^{i, q, 13} Karboplatyna/paklitaksel ^{f, 14} ± bewacyzumab ^{i, q, r, 15} Cisplatyna/gemcytabina ¹⁶	Karboplatyna ^{t, 10} Karboplatyna/docetaksel ^{19, 20} Karboplatyna/paklitaksel (co tydzień) ^{f, 21} Kapecytabina Cisplatyna ¹⁴ Cyklofosfamid Doksorubicytyna	Ifosfamid Irynotekan Melfalan Oksaliplatyna Paklitaksel Paklitaksel, związany z albuminami Pemetreksed Winorelbina	Rak śluzowy: • 5-FU/leukoworyna/oksaliplatyna ± bewacyzumab (kategoria 2B w przypadku bewacyzumabu) ^{i, q} • Kapecytabina/oksaliplatyna ± bewacyzumab (kategoria 2B w przypadku bewacyzumabu) ^{i, q} Karboplatyna/paklitaksel (wiek > 70 lat) ^{f, t} Karboplatyna/paklitaksel, związany z albuminami (w przypadku potwierdzenia nadwrażliwości na taksan) Irynotekan/cisplatyna (w przypadku raka jasnoróżnicowego) ²⁷
<u>Terapia celowana (leki stosowane w monoterapii)</u> Bewacyzumab ^{i, q, 17, 18}	<u>Terapia celowana</u> Niraparyb/bewacyzumab (kategoria 2B) ^{i, 22} Niraparyb (kategoria 3) ^{u, 23} Olaparyb (kategoria 3) ^{v, 24} Pazopanib (kategoria 2B) ²⁵ Rukaparyb (kategoria 3) ^{w, 26}	<u>Terapia celowana</u> Dabrafenib + trametynib (w przypadku guzów BRAF V600E-dodatnich) ^{x, 28} Entekrytynib lub larotekrytynib (w przypadku guzów z fuzją genu NTRK) ^x Selperkatynib (w przypadku guzów z fuzją genu RET) ^{x, 29} Wysokorzóżnicowany rak surowiczy: • Trametynib ³⁰ • Binimetynib (kategoria 2B) ^{31, 32}	
<u>Leczenie hormonalne</u> Inhibitatory aromatazy (anastrozol, eksemestan, letrozol) Octan leuproliodu Octan megestrolu Tamoksifen	<u>Leczenie hormonalne</u> Fulwestrant (w przypadku wysokorzóżnicowanego raka surowiczego)	<u>Immunoterapia</u> Dostarlimab-gxly (w przypadku nawrotu lub zaawansowanych guzów dMMR/MSI-H) ^{x, 33} Pembrolizumab (w przypadku guzów litych MSI-H lub z dMMR, lub u pacjentek z guzami TMB-H ≥ 10 mutacji/Mb) ^{x, 34}	
^f W przypadku występowania reakcji nadwrażliwości na paklitaksel można zastosować zastępco paklitaksel związany z albuminami. Jednak stosowanie paklitakselu związanych z albuminami nie spowoduje ustąpienia reakcji na wlew u wszystkich pacjentek.		^v U pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, ze szkodliwą mutacją BRCA linii zarodkowej (wykrytą za pomocą testu zatwierdzonego przez FDA lub innego zatwierdzonego testu wykonanego w placówce zatwierdzonej przez CLIA), które były wcześniej leczone z zastosowaniem co najmniej dwóch linii chemioterapii.	
ⁱ Lek biopodporządkowany przez FDA jest odpowiednim zamiennikiem bewacyzumabu.		^w U pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, ze szkodliwą mutacją BRCA linii zarodkowej i/ lub somatyczną (wykrytą za pomocą testu zatwierdzonego przez FDA lub innego zatwierdzonego testu wykonanego w placówce zatwierdzonej przez CLIA), które były wcześniej leczone z zastosowaniem co najmniej dwóch linii chemioterapii.	
ⁿ Chemioterapia nie okazała się korzystna w nabłonkowych guzach jajnika o ogranicznej złośliwości (LMP).		^x Należy przeprowadzić zatwierdzoną badanie molekularne w placówce zatwierdzonej przez CLIA z użyciem najnowszej dostępnej tkanki guza. Zaleca się uwzględnienie w analizie molekularnej guza przyznajmniej testów mających na celu zidentyfikowanie potencjalnych korzyści wynikających ze stosowania leków celowanych swoistych lub agnostycznych dla guza, w tym m.in. pod kątem markerów BRCA1/2, statusu HRD, MSI, MMR, TMB, BRAF, FRD, RET i NTRK, jeśli we wcześniejszych badaniach ich nie uwzględniono. Bardziej kompleksowe badania mogą być szczególnie przydatne w przypadku nowotworów LCOC, dla których istnieją ograniczone zatwierdzone możliwości leczenia (patrz OV-B).	
^o U pacjentek z progresją w momencie zakończenia dwóch kolejnych schematów leczenia przy braku dowodów potwierdzających korzyści kliniczne prawdopodobieństwo odniesienia korzyści z dodatkowego leczenia jest zmniejszone (Griffiths RW, et al. <i>Int J Gyn Ca</i> 2011;21:58-65). Decyzje dotyczące propozycji badań klinicznych, opieki wspomagającej lub dodatkowego leczenia należy podejmować w sposób wysoko zindywiduowany.			
^P Ogólnie rzecz biorąc, w przypadku nawrotów (szczególnie pierwszych) nowotworu platynowrażliwego według panelu zalecane są, na podstawie danych z randomizowanych badań, skojarzone schematy z zastosowaniem pochodnych platyny.			
^q Przeciwwskazany u pacjentek obarczonych większym ryzykiem perforacji przewodu pokarmowego.			
^r Jeśli uzyskano odpowiedź na chemioterapię, podawanie bewacyzumabu można kontynuować w ramach leczenia podtrzymującego do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Podawanie bewacyzumabu należy zaprzestać przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego z zastosowaniem PARPi.			
^s Wielu z tych opcji monoterapii z zastosowaniem leków cytotoksycznych nie przebadano u pacjentek, które były wcześniej leczone według nowoczesnych schematów chemioterapii.			
^t Zalecane dawkowanie u pacjentek w wieku powyżej 70 lat, patrz OV-C, 7 z 11 .			
^u U pacjentek leczonych wcześniej z zastosowaniem co najmniej trzech schematów chemioterapii, u których rak jest związany ze statusem HRD zdefiniowanym przez: 1) szkodliwą lub podejrzewaną szkodliwą mutację BRCA lub 2) niestabilność genomową i progresję > 6 miesięcy po odpowiedzi na ostatnią chemioterapię z zastosowaniem pochodnych platyny.			

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

[Ciąg dalszy](#)

ZASADY LECZENIA OGÓLNOUSTROJOWEGO

Akceptowalne sposoby leczenia nawrotu — nabłonkowy rak jajnika (w tym LCOC)ⁿ / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej^o

Leczenie nawrotu nowotworu platynoopornego (w kolejności alfabetycznej)

Preferowane schematy	Inne zalecane schematy	Interwencje użyteczne w wybranych okolicznościach	
<p>Leczenie cytotoksyczne</p> <p>Cyklofosfamid (doustnie)/ bewacyzumab^{i, 35}</p> <p>Docetaksel³⁶</p> <p>Etopozyd (doustnie)³⁷</p> <p>Gemcytabina^{38, 39}</p> <p>Liposomalna doksorubicyna^{38, 39}</p> <p>Liposomalna doksorubicyna/ bewacyzumab^{i, q, 40}</p> <p>Paklitaksel (co tydzień)^{f, 41}</p> <p>Paklitaksel (co tydzień)/ bewacyzumab^{f, i, q, 40}</p> <p>Topotekan^{42, 43}</p> <p>Topotekan/bewacyzumab^{i, q, 40}</p>	<p>Leczenie cytotoksyczne^s</p> <p>Kapecytabina</p> <p>Karboplatyna</p> <p>Karboplatyna/docetaksel[*]</p> <p>Karboplatyna/paklitaksel (co tydzień)^{f, *}</p> <p>Karboplatyna/gemcytabina¹⁰</p> <p>±bewacyzumab^{i, q, r, 11, *}</p> <p>Karboplatyna / liposomalna doksorubicyna¹²</p> <p>±bewacyzumab^{i, q, 13, *}</p> <p>Karboplatyna/paklitaksel^{f, 14}</p> <p>±bewacyzumab^{i, q, r, 15, *}</p> <p>Cyklofosfamid</p> <p>Doksorubicyna</p> <p>Gemcytabina/bewacyzumab^{i, 46}</p> <p>Gemcytabina/cisplatyna¹⁶</p> <p>Ifosfamid</p> <p>Irynotekan</p> <p>Iksabepilon/bewacyzumab (kategoria 2B) ^{i, y, 47}</p> <p>Melfalan</p>	<p>Oksaliplatyna</p> <p>Paklitaksel</p> <p>Paklitaksel, związany z albuminami</p> <p>Pemetreksed</p> <p>Sorafenib/topotekan⁴⁵</p> <p>Winorelbina</p>	<p>Karboplatyna/paklitaksel (wiek > 70 lat)^{f, t, *}</p> <p>Karboplatyna/paklitaksel, związany z albuminami (w przypadku potwierdzenia nadwrażliwości na taksan)*</p> <p>Immunoterapia</p> <p>Dostarlimab-gxly (w przypadku nawrotu lub zaawansowanych guzów dMMR/MSI-H)^{x, 32}</p> <p>Pembrolizumab (u pacjentek z guzami litymi MSI-H lub dMMR, lub guzami TMB-H ≥ 10 mutacji/Mb)^{x, 33}</p> <p>Leczenie hormonalne</p> <p>Fulwestrant (w przypadku wysokozróżnicowanego raka surowiczego)</p> <p>Terapia celowana</p> <p>dabrafenib + trametynib (w przypadku guzów BRAF V600E-dodatnich)^{x, 28}</p> <p>Entrektynib lub larotrektynib (w przypadku guzów z fuzją genu NTRK)^x</p> <p>Mirvetuximab soravtansine-gynx/bewacyzumab (w przypadku guzów wykazujących ekspresję FRα) (kategoria 2B)^{i, x, 48, 49}</p> <p>Selperkatynib (w przypadku guzów z fuzją genu RET)^{x, 29}</p> <p>Wysokozróżnicowany rak surowiczy:</p> <ul style="list-style-type: none">Trametynib³⁰Binimetynib (kategoria 2B)^{31, 32}
<p><u>Terapia celowana (leki stosowane w monoterapii)</u></p> <p>Bewacyzumab^{i, q, 17, 18}</p> <p>Mirvetuximab soravtansine-gynx (dla guzów wykazujących ekspresję FRα)^{x, 44}</p>	<p><u>Terapia celowana (leki stosowane w monoterapii)</u></p> <p>Niraparyb (kategoria 3)^{u, 23}</p> <p>Olaparyb (kategoria 3)^{v, 24}</p> <p>Pazopanib (kategoria 2B)²⁵</p> <p>Rukaparyb (kategoria 3)^{w, 26}</p>	<p><u>Leczenie hormonalne</u></p> <p>Inhibitory aromatazy (anastrozol, eksemestan, letrozol)</p> <p>Octan leuproolidu</p> <p>Octan megestrolu</p> <p>Tamoksifen</p>	

* Nie stosować w chorobie opornej na platynę.

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

[Ciąg dalszy](#)

ZASADY LECZENIA OGÓLNOUSTROJOWEGO

Akceptowalne sposoby leczenia nawrotu — nabłonkowy rak jajnika (w tym LCOC)ⁿ / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej^o

^f W przypadku występowania reakcji nadwrażliwości na paklitaksel można zastosować zastępczo paklitaksel związany z albuminami. Jednak stosowanie paklitakselu związanego z albuminami nie spowoduje ustąpienia reakcji na wlew u wszystkich pacjentek.

ⁱ Lek biopodobny zatwierdzony przez FDA jest odpowiednim zamiennikiem bewacyzumabu.

ⁿ Chemicoterapia nie okazała się korzystna w nabłonkowych guzach jajnika o granicznej złośliwości (LMP).

^o U pacjentek z progresją w momencie zakończenia dwóch kolejnych schematów leczenia przy braku dowodów potwierdzających korzyści kliniczne prawdopodobieństwo odniesienia korzyści z dodatkowego leczenia jest zmniejszone (Griffiths RW, et al. Int J Gyn Ca 2011;21:58-65). Decyzje dotyczące propozycji badań klinicznych, opieki wspomagającej lub dodatkowego leczenia należy podejmować w sposób wysoce zindywidualizowany.

^q Przeciwwskazany u pacjentek obarczonych większym ryzykiem perforacji przewodu pokarmowego.

^r Jeśli uzyskano odpowiedź na chemioterapię, podawanie bewacyzumabu można kontynuować w ramach leczenia podtrzymującego do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Podawania bewacyzumabu należy zaprzestać przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego z zastosowaniem PARPi.

^s Wielu z tych opcji monoterapii z zastosowaniem leków cytostycznych nie przebadano u pacjentek, które były wcześniej leczone według nowoczesnych schematów chemicoterapii.

^t Zalecane dawkowanie u pacjentek w wieku powyżej 70 lat, [patrz OV-C, 7 z 11](#).

^u U pacjentek leczonych wcześniej z zastosowaniem co najmniej trzech schematów chemicoterapii, u których rak jest związany ze statusem HRD zdefiniowanym przez: 1) szkodliwą lub podejrzewaną szkodliwą mutacją *BRCA* lub 2) niestabilność genomową i progresję > 6 miesięcy po odpowiedzi na ostatnią chemicoterapię z zastosowaniem pochodnych platyny.

^v U pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, ze szkodliwą mutacją *BRCA* linii zarodkowej (wykrytą za pomocą testu zatwierdzonego przez FDA lub innego zatwierdzonego testu wykonanego w placówce zatwierdzonej przez CLIA), które były wcześniej leczone z zastosowaniem co najmniej dwóch linii chemicoterapii.

^w U pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, ze szkodliwą mutacją *BRCA* linii zarodkowej i/lub somatyczną (wykrytą za pomocą testu zatwierdzonego przez FDA lub innego zatwierdzonego testu wykonanego w placówce zatwierdzonej przez CLIA), które były wcześniej leczone z zastosowaniem co najmniej dwóch linii chemicoterapii.

^x Należy przeprowadzić zatwierdzone badanie molekularne w placówce zatwierdzonej przez CLIA z użyciem najnowszej dostępnej tkanki guza. Zaleca się uwzględnienie w analizie molekularnej guza przynajmniej testów mających na celu identyfikowanie potencjalnych korzyści wynikających ze stosowania leków celowych swoistych lub agnostycznych dla guza, w tym m.in. pod kątem markerów *BRCA1/2*, statusu HRD, MSI, MMR, TMB, *BRAF*, *FRα*, *RET* i *NTRK*, jeśli we wcześniejszych badaniach ich nie uwzględniono. Bardziej kompleksowe badania mogą być szczególnie przydatne w przypadku nowotworów LCOC, dla których istnieją ograniczone zatwierdzone możliwości leczenia ([patrz OV-B](#)).

^y U osób wcześniej leczonych taksanami.

Piśmiennictwo

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

**OV-C
9A Z 11**

ZASADY LECZENIA OGÓLNOUSTROJOWEGO PIŚMIENNICTWO

- ¹ Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2416-2428.
- ² Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2391-2402.
- ³ Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154-2164.
- ⁴ Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495-2505.
- ⁵ Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1274-1284.
- ⁶ Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *Br J Cancer* 2018;119:1075-1085.
- ⁷ Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:1949-1961.
- ⁸ Ledermann JA, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib for patients with platinum-sensitive, recurrent ovarian carcinoma (ARIEL3): post-progression outcomes and updated safety results from a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:710-722.
- ⁹ von Gruenigen VE, Huang HQ, Beumer JH, et al. Chemotherapy completion in elderly women with ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer - An NRG oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2017;144:459-467.
- ¹⁰ Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. 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.
- ¹¹ 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.
- ¹² Pujade-Lauraine E, Wagner U, Avall-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.

- ¹³ Pfisterer J, Dean AP, Baumann K, et al. Carboplatin/pegylated liposomal doxorubicin/bevacizumab (CD-BEV) vs. carboplatin/gemcitabine/bevacizumab (CG-BEV) in patients with recurrent ovarian cancer. A prospective randomized phase III ENGOT/GCIG-Intergroup study (AGO Study Group, AGO-Austria, ANZGOG, GINECO, SGCTG). Presented at: 2018 ESMO Congress; October 19-23, 2018; Munich, Germany. Abstract 933O.
- ¹⁴ Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. 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.
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ Rose PG. Gemcitabine reverses platinum resistance in platinum-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:18-22.
- ¹⁷ Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:5165-5171.
- ¹⁸ Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5180-5186.
- ¹⁹ Strauss HG, Henze A, Teichmann A, et al. Phase II trial of docetaxel and carboplatin in recurrent platinum-sensitive ovarian, peritoneal and tubal cancer. *Gynecol Oncol* 2007;104:612-616.
- ²⁰ Kushner DM, Connor JP, Sanchez F, et al. Weekly docetaxel and carboplatin for recurrent ovarian and peritoneal cancer: a phase II trial. *Gynecol Oncol* 2007;105:358-364.
- ²¹ Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1331-1338.
- ²² Mirza MR, Avall Lundqvist E, Birrer MJ, et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24): a randomised, phase 2, superiority trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1409-1419.
- ²³ Moore KN, Secord AA, Geller MA, et al. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:636-648.
- ²⁴ 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.
- ²⁵ Friedlander M, Hancock KC, Rischin D, et al. A Phase II, open-label study evaluating pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;119:32-37.

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

ZASADY LECZENIA OGÓLNOUSTROJOWEGO PIŚMIENNICTWO

- ²⁶ Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:75-78.
- ²⁷ Sugiyama T, Okamoto A, Enomoto T, et al. Randomized phase III trial of irinotecan plus cisplatin compared with paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian clear cell carcinoma: JGOG3017/GCIG Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2881-2887.
- ²⁸ Salama A, Li S, Macrae E, et al. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAF V600E mutations: Results of the NCI-MATCH trial subprotocol H. *J Clin Oncol* 2020;38:3895-3904.
- ²⁹ Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour agnostic efficacy and safety of selengatitinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid: a global, phase 1/2, multicentre, open-label trial (LIBRETTO-001). *Lancet Oncol* 2022;23:1261-1273.
- ³⁰ Gershenson DM, Miller A, Brady W, et al. A randomized phase II/III study to assess the efficacy of trametinib in patients with recurrent or progressive low-grade serous ovarian or peritoneal cancer. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl_5):Abstract LBA61.
- ³¹ Monk BJ, Grisham RN, Banerjee S, et al. MILO/ENGOT-ov11: Binimetinib versus physician's choice chemotherapy in recurrent or persistent low-grade serous carcinomas of the ovary, Fallopian tube, or primary peritoneum. *J Clin Oncol* 2020;38:3753-3762.
- ³² Grisham RN, Vergote I, Banerjee SN, et al. Molecular results and potential biomarkers identified from MILO/ENGOT-ov11 phase 3 study of binimetinib versus physician's choice of chemotherapy (PCC) in recurrent low-grade serous ovarian cancer (LGSC). *Journal of Clinical Oncology*, 2021;39(15_suppl), 5519-5519.
- ³³ Berton D, Banerjee S, Curigliano G, et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient (dMMR) tumors: a combined analysis of 2 cohorts in the GARNET study. *J Clin Oncol*, 2021;39(15_suppl):2564-2564.
- ³⁴ Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.
- ³⁵ Barber EL, Zsiros E, Lurain JR, et al. The combination of intravenous bevacizumab and metronomic oral cyclophosphamide is an effective regimen for platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2013;24:258-264.
- ³⁶ Rose PG, Blessing JA, Ball HG, et al. A phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003;88:130-135.
- ³⁷ Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:405-410.
- ³⁸ 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.
- ³⁹ 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.
- ⁴⁰ 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.
- ⁴¹ Markman M, Blessing J, Rubin SC, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;101:436-440.
- ⁴² Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:1-8.
- ⁴³ Sehouli J, Stengel D, Harter P, et al. Topotecan weekly versus conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: A randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:242-248.
- ⁴⁴ Matulonis UA, Oaknin A, Pignata S, et al. Mirvetuximab soravtansine (MIRV) in patients with platinum-resistant ovarian cancer with high folate receptor alpha (FRα) expression: Characterization of antitumor activity in the SORAYA study. *J Clin Oncol* 2022;40:5512.
- ⁴⁵ Chekerov R, Hilpert F, Maher S, et al. Sorafenib plus topotecan versus placebo plus topotecan for platinum-resistant ovarian cancer (TRIAS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1247-1258.
- ⁴⁶ Nagao S, Kogiku A, Suzuki K, et al. A phase II study of the combination chemotherapy of bevacizumab and gemcitabine in women with platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Ovarian Res* 2020;13:14.
- ⁴⁷ Roque DM, Siegel E, Buza N, et al. Randomised phase II trial of weekly ixabepilone ± biweekly bevacizumab for platinum-resistant or refractory ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer. *Br J Cancer* 2022;126:1695-1703.
- ⁴⁸ O'Malley D, Oaknin A, Matulonis U, et al. Mirvetuximab soravtansine and bevacizumab in folate receptor alpha-positive ovarian cancer: efficacy in patients with and without prior bevacizumab [abstract]. International Gynecologic Cancer Society Annual Meeting 2022; Abstract 496.
- ⁴⁹ O'Malley D, Matulonis UA, Birrer MJ, et al. Phase Ib study of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FRα)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in combination with bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2020;157:379-385.

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU REAKCJI NA LEK**Omówienie**

- Praktycznie wszystkie podawane dożylnie leki stosowane w onkologii mogą powodować reakcje niepożądane, które można sklasyfikować jako reakcje na infuzję lub reakcje alergiczne.¹
 - Reakcje na infuzję charakteryzują często łagodniejsze objawy (np. uderzenia gorąca, wysypka).
 - Reakcje nadwrażliwości (alergiczne) często charakteryzują się cięższymi objawami (np. spłykiem oddechu, pokrzywką uogólnioną / świadem, zmianami ciśnienia krwi).
- Większość niepożądanych reakcji na lek, które mogą wystąpić, jest łagodna. Mogą też jednak wystąpić cięższe reakcje.^{2, 3}
 - Anafilaksja to rzadki typ bardzo ciężkiej reakcji alergicznej, która może wystąpić w związku z podaniem pochodnych platyny i taksanów (oraz, rzadziej, innych leków). Może ona powodować wstrząs kardiogenny i może zagrażać życiu.⁴⁻⁶
 - Reakcje na lek mogą wystąpić podczas infuzji lub po jej zakończeniu (a nawet po kilku dniach).
- Do leków stosowanych w ginekologii onkologicznej, które dość często powodują reakcje niepożądane, należą: karboplatyna, cisplatyna, docetaksel, liposomalna doksorubicyna, oksaliplatyna i paklitaksel.¹
 - Reakcje niepożądane związane z taksanami (tj. docetakselem, paklitakselem) oraz lekami biologicznymi są przeważnie reakcjami na infuzję i są często spowodowane przez nośnik paklitakselu, Cremophor EL. Reakcje te występują zazwyczaj w pierwszych kilku cyklach leczeniach (chociaż można je zaobserwować w związku z którykolwiek infuzją, niezależnie od liczby podanych wcześniej cykli).
 - Reakcje niepożądane związane z lekami będącymi pochodnymi platyny (tj. karboplatyną, cisplatyną), polegające na rzeczywistej alergii, zazwyczaj występują po ponownej ekspozycji na lek lub, rzadziej, po zakończeniu początkowej chemioterapii (tj. po 6 cyklu z zaplanowanych 6 infuzji).³

- Przygotowanie do ewentualnej reakcji na lek
 - Pacjentki oraz najbliższe im osoby należy poinformować o możliwości wystąpienia reakcji na lek. Należy też objaśnić objawy przedmiotowe i podmiotowe takiej reakcji. Pacjentki należy poinstruować, aby zgłaszały wszystkie objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji na lek, szczególnie występujące po opuszczeniu placówki medycznej (takie jak występująca z opóźnieniem wysypka).
 - Personel medyczny powinien być przygotowany na możliwość wystąpienia reakcji na lek przy każdej infuzji leku. Należy spisać reguły postępowania umożliwiające niezwłoczną interwencję w razie ciężkiej reakcji na lek, a miejsce prowadzenia terapii należy wyposażyć w odpowiedni sprzęt medyczny na wypadek reakcji zagrażającej życiu.⁵
 - Pacjentkom, u których podczas lub wkrótce po zakończeniu prowadzenia chemioterapii z zastosowaniem jakiegokolwiek leku wystąpi hipotensja (skurczowe ciśnienie krwi <90 mm Hg), wraz z innymi objawami podmiotowymi reakcji alergicznej/nadwrażliwości lub bez takich objawów, należy podać epinefrynę (domięśniowo; 0,3 ml roztworu 1 mg/ml/Epinen). W przypadku nagłego zatrzymania krążenia należy postępować zgodnie ze standardową procedurą resuscytacji (zaawansowane sercowo-naczyniowe podtrzymywanie funkcji życiowych [ang. advanced cardiovascular life support, ACLS]).
- Desensytyzacja jest procesem zmniejszania prawdopodobieństwa wystąpienia u pacjentki reakcji w odpowiedzi na alergen. Można ją rozważyć u pacjentek, u których występują niepożądane reakcje na lek.^{1, 7-10}
- Jeśli u pacjentki wystąpiła wcześniej bardzo ciężka reakcja zagrażająca życiu, nie należy stosować ponownie leku, który ją spowodował, chyba że pod nadzorem alergologa lub specjalisty z doświadczeniem w zakresie desensytyzacji.

[Ciąg dalszy na str. OV-D, 2 z 7](#)[Piśmiennictwo na str. OV-D, 3 z 7](#)

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU REAKCJI NA LEK

Reakcje na infuzję

- Do objawów należą: uderzenia gorąca, wysypka, gorączka, ucisk w klatce piersiowej, łagodne zmiany ciśnienia krwi, ból pleców i dreszcze.
- Objawy można zazwyczaj złagodzić, zmniejszając szybkość infuzji. Natomiast po zatrzymaniu infuzji objawy przeważnie szybko ustępują. Jednak u pacjentek, u których występują łagodne reakcje na karboplatynę, cisplatynę lub oksaliplatynę, mogą też pojawić się poważniejsze reakcje, nawet gdy infuzja leku przebiega wolno. Z tego względu należy rozważyć konsultację z alergologiem.¹¹
- Reakcje na infuzję są częstsze w przypadku paklitakselu (27% pacjentek). Jednak łagodne reakcje mogą wystąpić w związku z podaniem liposomalnej doksorubicyny.¹¹
- Jeśli reakcja na infuzję wystąpiła wcześniej w odpowiedzi na taksan:
 - W przypadku łagodnych reakcji na infuzję (np. uderzenia gorąca, wysypka, dreszcze) pacjentkom można ponownie podać taksan, jeśli:
 - pacjentka, lekarz i personel pielęgniarski akceptują ten plan;
 - pacjentce przekazano wszystkie stosowne informacje oraz
 - na terenie placówki medycznej jest dostępny sprzęt ratujący życie.
 - Zazwyczaj infuzję taksanu można wznowić z dużo mniejszą prędkością, którą następnie można powoli zwiększać, na ile jest to tolerowane zgodnie z oceną lekarza prowadzącego terapię.^{7, 12} Należy pamiętać, że taka powolna infuzja różni się od desensytyzacji.
 - W wielu placówkach obowiązują standardy opieki określające, jak prowadzić dalszą infuzję leku, jeśli u pacjentki wcześniej wystąpiła reakcja na infuzję.

Reakcje alergiczne (tj. rzeczywista alergia na lek)

- Do objawów należą: wysypka, obrzęk, spłycone oddechu (skurcz oskrzeli), omdlenia lub stany przedomdleniowe, ból w klatce piersiowej, tachykardia, pokrzywka/świąd, zmiany ciśnienia krwi, nudności, wymioty, dreszcze, zmiany czynności jelit oraz, niekiedy, poczucie zagrożenia.
- Objawy mogą nadal występować po zatrzymaniu infuzji i/lub po podjęciu interwencji terapeutycznych.
- Reakcje alergiczne występują częściej w związku z lekami będącymi pochodnymi platyny, takimi jak karboplatyna (16% pacjentek), cisplatyna i oksaliplatyna.¹² W związku ze środkami będącymi pochodnymi platyny mogą wystąpić łagodne reakcje.¹²
- Pacjentki mogą być obarczone większym ryzykiem wystąpienia reakcji nadwrażliwości (alergicznej) w poniższych sytuacjach:
 - Ponowne wdrożenie leku po okresie bez jego stosowania oraz wiele cykli podawania leku podczas pierwszej i kolejnych ekspozycji
 - Podawanie dożylnie, a nie doustne lub dootrzewnowe
 - Osoby z alergią na inne leki
 - Wczesniejsze wystąpienie reakcji
- Jeśli wcześniej wystąpiła reakcja alergiczna:
 - Rozważyć konsultację z alergologiem (lub posiadającym odpowiednie kwalifikacje lekarzem onkologiem lub ginekologiem onkologicznym) oraz wykonanie testów skórnych w przypadku pacjentek, u których występowała reakcja na platynę (np. reakcja nadwrażliwości na karboplatynę).¹²⁻¹⁴
 - U pacjentek, u których wystąpiły łagodne reakcje, mogą się pojawić poważniejsze reakcje nawet przy powolnej infuzji leku będącego pochodną platyny.¹²
 - W przypadku cięższych lub zagrażających życiu reakcji — takich jak zmiany ciśnienia krwi, duszność, tachykardia, pokrzywka uogólniona, anafilaksja lub hipoksja — nie należy używać ponownie leku, który je spowodował, chyba że pod nadzorem specjalisty posiadającego doświadczenie w zakresie desensytyzacji.
 - Jeśli ponowne podanie leku jest właściwe, pacjentki należy poddać desensytyzacji przed wznowieniem chemioterapii, nawet jeśli objawy podmiotowe ustąpiły. Pacjentki należy poddawać desensytyzacji przed każdą infuzją, jeśli wcześniej wystąpiła u nich reakcja na lek.^{1, 7-10}

[Piśmiennictwo na str. OV-D, 3 z 7](#)

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

**POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU REAKCJI NA LEK
PIŚMIENNICTWO**

- ¹ Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:574-580.
- ² Dizon DS, Sabbatini PJ, Aghajanian C, et al. Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development of a carboplatin allergy. *Gynecol Oncol* 2002;84:378-382.
- ³ Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 1999;17:1141-1145.
- ⁴ Manivannan V, Decker WW, Stead LG, et al. Visual representation of National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for anaphylaxis. *Int J Emerg Med* 2009;2:3-5.
- ⁵ Oswalt ML, Kemp SF. Anaphylaxis: office management and prevention. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:177-191.
- ⁶ Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med* 2006;47:373-380.
- ⁷ Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol* 2005;99:393-397.
- ⁸ Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: A 6-hour 12 step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. *Gynecol Oncol* 2004;95:370-376.
- ⁹ Markman M, Hsieh F, Zanotti K, et al. Initial experience with a novel desensitization strategy for carboplatin-associated hypersensitivity reactions. *J Cancer Research Clin Oncol* 2004;130:25-28.
- ¹⁰ Rose PG, Metz C, Link N. Desensitization with oxaliplatin in patients intolerant of carboplatin desensitization. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:1603-1606.
- ¹¹ Gabizon AA. Pegylated liposomal doxorubicin: metamorphosis of an old drug into a new form of chemotherapy. *Cancer Invest* 2001;19:424-436.
- ¹² Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007;12:601-609.
- ¹³ Markman M, Zanotti K, Peterson G, et al. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. *J Clin Oncol* 2003;21:4611-4614.
- ¹⁴ Zanotti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, et al. Carboplatin skin testing: A skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19:3126-3129.

[Patrz Reakcja na leki — leki będące pochodnymi platyny na str. OV-D, 4 z 7](#)

[Patrz reakcja na leki — taksan, liposomalna doksorubicyna lub leki biologiczne na str. OV-D, 6 z 7](#)

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU REAKCJI NA LEK

REAKCJA NA LEKI BĘDĄCE POCHODNYMI PLATYNY

REAKCJA

Pierwsze podanie leku (leczenie pochodnymi platyną nie było wcześniej stosowane)

POSTĘPOWANIE/LECZENIE³

- Zmniejszyć szybkość infuzji
 - Objawy często szybko ustępują po zatrzymaniu infuzji
- Podać bloker receptora H1 (lek przeciwhistaminowy)³

- Rozważyć konsultacje w sprawie alergii⁵
- Jeśli personel wyrazi zgodę i parametry życiowe pozostają stabilne, ponów podawanie leku będącego pochodną platyny
 - Zastosować premedykację: bloker receptora H1 (lek przeciwhistaminowy), kortykosteroidy, blokery receptora H2³

Łagodna reakcja¹ (uderzenia gorąca, wysypka, świad)

- Zatrzymać infuzję
- Podać bloker receptora H1 (lek przeciwhistaminowy)³ w celu leczenia objawów
- Kortykosteroid ± epinefryna domięśniowo (i.m.),⁴ jeśli objawy szybko nie ustąpią

- Rozważyć konsultacje w sprawie alergii
- Nie wznowiać podawania leku do czasu oceny przez specjalistę z doświadczeniem w zakresie desensytyzacji
- Potencjalna kandydatka do desensytyzacji^{6, 7} przed każdą infuzją

i.v. lub i.p.
reakcja na
leki będące
pochodnymi
platyny

Ciążka reakcja²

(spłycenie oddechu, zmiany ciśnienia krwi wymagające leczenia, duszności, objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności lub wymioty)

[Patrz OV-D, 5 z 7](#)

Reakcja zagrażająca życiu²

(tj. anafilaksja) (ostry początek, pokrzywka uogólniona, zaburzenia oddechowe, ciężka hipotensja, objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności lub wymioty)

[Patrz OV-D, 5 z 7](#)

[Patrz reakcja na leki — taksan, liposomalna doksorubicyna lub leki biologiczne na str. OV-D, 6 z 7](#)

¹ Większość łagodnych reakcji to reakcje na infuzję, które najczęściej są spowodowane przez taksany (tj. docetaksel, paklitaksel), ale mogą też występować w związku z lekami będącymi pochodnymi platyny (tj. karboplatyną, cisplatyną).

² Większość ciężkich reakcji to reakcje alergiczne, które są najczęściej spowodowane lekami będącymi pochodnymi platyny.

³ Bloker receptora H1 (lek przeciwhistaminowy) (np. difenhydramina, hydroksyzyna); blokery receptora H2 (np. cymetyldyna, famotydyna); kortykosteroidy (np. metyloprednizolon, hydrokortyzon, deksametazon).

⁴ W przypadku nagłego zatrzymania krążenia należy postępować zgodnie ze standardową procedurą resuscytacji (ACLS).

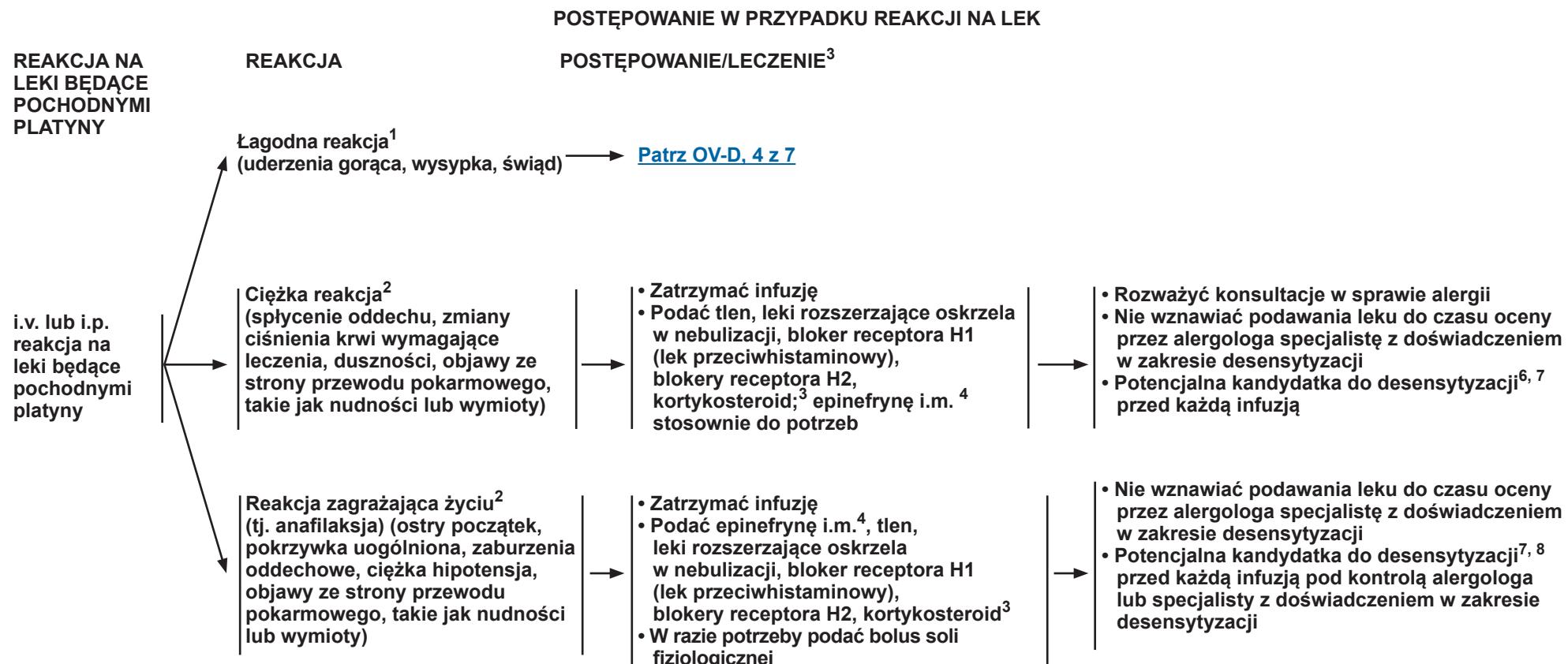
⁵ Łagodne reakcje mogą przejść w ciężkie przy kolejnych podaniach leku. Konsultacja w sprawie alergii może obejmować testy skórne i ocenę uczulenia oraz ryzyka wystąpienia dalszych, cięższych reakcji.

⁶ Preferowane jest skierowanie do ośrodka akademickiego z doświadczeniem w zakresie desensytyzacji.

⁷ Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580.

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.



[Patrz reakcja na leki — taksan, liposomalna doksorubicyna
lub leki biologiczne na str. OV-D, 6 z 7](#)

¹ Większość łagodnych reakcji to reakcje na infuzję, które najczęściej są spowodowane przez taksany (tj. docetaksel, paklitaksel), ale mogą też występować w związku z lekami będącymi pochodnymi platyny (tj. karboplatyną, cisplatyną).

² Większość ciężkich reakcji to reakcje alergiczne, które są najczęściej spowodowane lekami będącymi pochodnymi platyny.

³ Bloker receptora H1 (lek przeciwhistaminowy) (np. difenhydryamina, hydroksyzyny); blokery receptora H2 (np. cymetydyna, famotydyna); kortykosteroidy (np. metyloprednizolon, hydrokortyzon, deksametazon).

⁴ W przypadku nagłego zatrzymania krążenia należy postępować zgodnie ze standardową procedurą resuscytacji (ACLS).

⁶ Preferowane jest skierowanie do ośrodka akademickiego z doświadczeniem w zakresie desensytyzacji.

⁷ Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580.

⁸ W przypadku obu taksanów i analogów platyny zaleca się skierowanie wszystkich pacjentek, u których wystąpiła reakcja zagrażająca życiu, do ośrodka akademickiego w celu dokonania oceny, jeśli lek nadal jest uznawany za lek pierwszej linii.

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU REAKCJI NA LEK

REAKCJA NA
LEK — TAKSAN,
LIPOSOMALNA
DOKSORUBICYNA
LUB LEKI
BIOLOGICZNE

REAKCJA

POSTĘPOWANIE/LECZENIE³

i.v. lub i.p.
reakcja na
lek — taksan,
liposomalna
dokosorubicyna
lub leki
biologiczne

Łagodna reakcja¹
(uderzenia gorąca, wysypka,
świąd, ból w klatce piersiowej /
jamie brzusznej / miednicy /
plecach)

- Zatrzymać infuzję
 - Objawy często szybko ustępują po zatrzymaniu infuzji
- Podać bloker receptora H1 (lek przeciwhistaminowy)³ w celu leczenia objawów

- Jeśli personel wyrazi zgodę i parametry życiowe pozostają stabilne, ponownie podawać leku z mniejszą szybkością infuzji⁹
 - Zastosować premedykację: bloker receptora H1 (lek przeciwhistaminowy), kortykosteroidy, blokery receptora H2³

- Jeśli łagodna reakcja wystąpi ponownie, nie podawać ponownie leku
- Potencjalna kandydatka do desensytyzacji^{7, 9} przed każdą infuzją

Ciężka reakcja²
(spłycone oddechu; zmiany ciśnienia krwi wymagające leczenia; dusznictwo; objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności lub wymioty; ból w klatce piersiowej / jamie brzusznej / miednicy / plecach; poczucie zagrożenia / niepokój / złe przeczucia)

[Patrz OV-D, 7 z 7](#)

Reakcja zagrażająca życiu² (tj. anafilaksja)
(ostry początek; pokrzywka uogólniona; zaburzenia oddechowe; ciężka hipotensja; objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności lub wymioty; ból w klatce piersiowej / jamie brzusznej / miednicy / plecach; poczucie zagrożenia / niepokój / złe przeczucia)

[Patrz OV-D, 7 z 7](#)

[Patrz Reakcja na leki — leki będące pochodnymi platyny na str. OV-D, 4 z 7](#)

¹ Większość łagodnych reakcji to reakcje na infuzję, które najczęściej są spowodowane przez taksany (tj. docetaksel, paklitaksel), ale mogą też występować w związku z lekami będącymi pochodnymi platyny (tj. karboplatiną, cisplatyną).

² Większość ciężkich reakcji to reakcje alergiczne, które są najczęściej spowodowane lekami będącymi pochodnymi platyny.

³ Bloker receptora H1 (lek przeciwhistaminowy) (np. difenhydryamina, hydroksyzyna); blokery receptora H2 (np. cymetydyna, famotydyna); kortykosteroidy (np. metyloprednizolon, hydrokortizon, deksametazon).

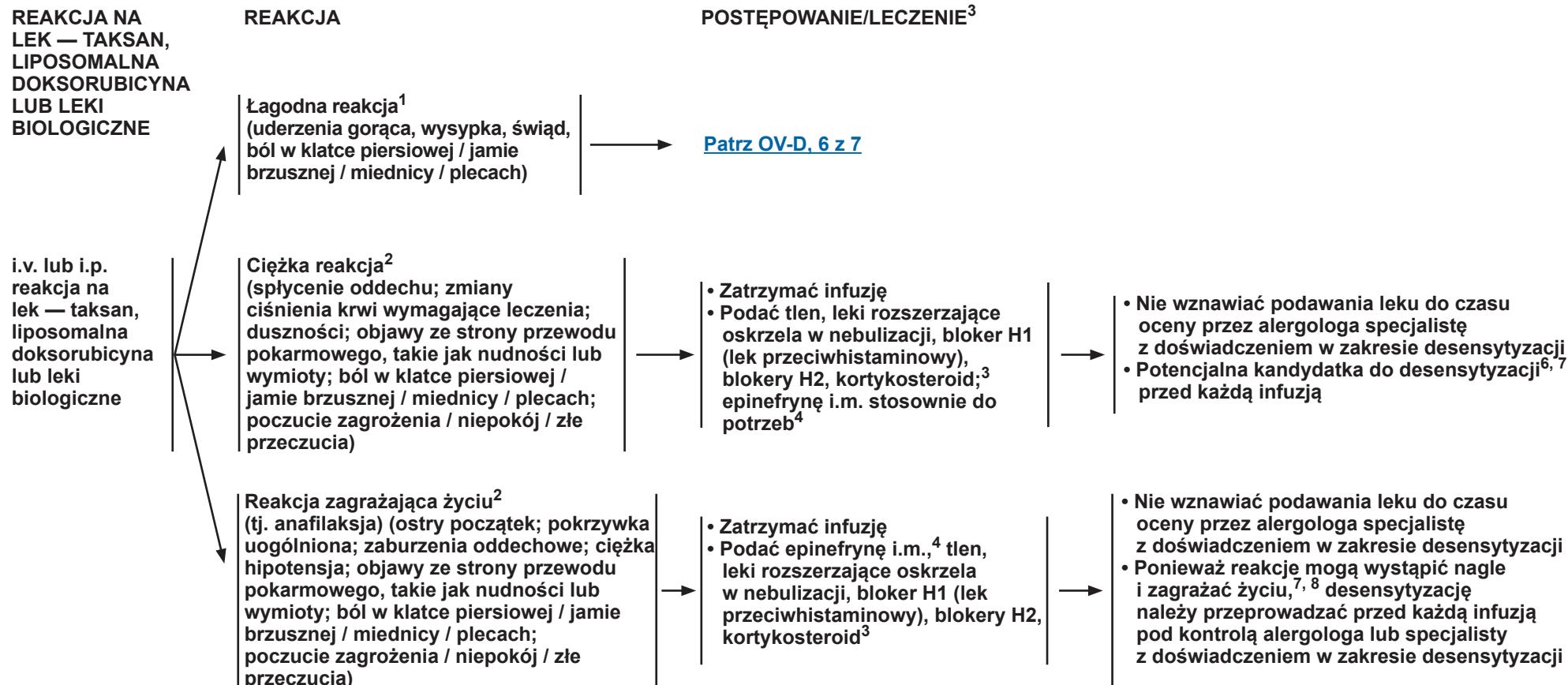
⁷ Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580.

⁹ Należy rozważyć zmianę leku na paklitaksel (związanego z albuminami) ze względu na konieczność medyczną (tj. reakcję nadwrażliwości) lub na docetaksel; jednak nie ma danych na poparcie korzyści wynikających z zamiany taksanów. Występowały reakcje krzyżowe, które zagrażały życiu. Niektóre reakcje na paklitaksel mogą być związane z rozcieńczalnikiem tego leku.

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU REAKCJI NA LEK

[Patrz Reakcja na leki — leki będące pochodnymi platyny na str. OV-D, 4 z 7](#)

¹ Większość łagodnych reakcji to reakcje na infuzję, które najczęściej są spowodowane przez taksany (tj. docetaksel, paklitaksel), ale mogą też występować w związku z lekami będącymi pochodnymi platyny (tj. karboplatiną, cisplatyną).

² Większość ciężkich reakcji to reakcje alergiczne, które są najczęściej spowodowane lekami będącymi pochodnymi platyny.

³ Bloker receptora H1 (lek przeciwhistaminowy) (np. difenhydryamina, hydroksyzyna); blokery receptora H2 (np. cymetydyna, famotydyna); kortykosteroidy (np. metyloprednizolon, hydrokortizon, deksametazon).

⁴ W przypadku nagłego zatrzymania krążenia należy postępować zgodnie ze standardową procedurą resuscytacji (ACLS).

⁶ Preferowane jest skierowanie do ośrodka akademickiego z doświadczeniem w zakresie desensytyzacji.

⁷ Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580.

⁸ W przypadku obu taksanów i analogów platyny zaleca się skierowanie wszystkich pacjentek, u których wystąpiła reakcja zagrażająca życiu, do ośrodka akademickiego w celu dokonania oceny, jeśli lek nadal jest uznawany za lek pierwszej linii.

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

KLASYFIKACJA HISTOLOGICZNA WHO^{1, 2}

Guzy surowicze	<ul style="list-style-type: none"> Torbielakogruczolak surowiczny Gruczolakowlóknik surowiczny Brodawczak powierzchniowy surowiczny Guz surowiczny o granicznej złośliwości / guz surowiczny atypowy, proliferacyjny Guz surowiczny o granicznej złośliwości — wariant drobnobrodawkowy / nieinwazyjny wysokozróżnicowany rak surowiczny Wysokozróżnicowany rak surowiczny Niskozróżnicowany rak surowiczny 	<p>Łagodny Łagodny Łagodny Graniczna złośliwość</p> <p>Rak in situ / neoplazja śród nabłonkowa stopnia G3</p> <p>Złośliwy Złośliwy</p>	Guzy Brennera	<ul style="list-style-type: none"> Guz Brennera Guz Brennera o granicznej złośliwości / guz Brennera atypowy, proliferacyjny Złośliwy guz Brennera 	Łagodny Graniczna złośliwość
Guzy śluzowe	<ul style="list-style-type: none"> Torbielakogruczolak śluzowy Gruczolakowlóknik śluzowy Guz śluzowy o granicznej złośliwości / guz śluzowy atypowy, proliferacyjny Rak śluzowy 	<p>Łagodny Łagodny Graniczna złośliwość</p> <p>Złośliwy</p>	Guzy surowiczo-śluzowe	<ul style="list-style-type: none"> Torbielakogruczolak surowiczo-śluzowy Gruczolakowlóknik surowiczo-śluzowy Guz surowiczo-śluzowy o granicznej złośliwości / guz surowiczo-śluzowy atypowy, proliferacyjny Rak surowiczo-śluzowy 	Łagodny Łagodny Graniczna złośliwość
Guzy endometrioidalne	<ul style="list-style-type: none"> Torbiel endometrioidalna Torbielakogruczolak endometrioidalny Gruczolakowlóknik endometrioidalny Guz endometrioidalny o granicznej złośliwości / guz endometrioidalny atypowy, proliferacyjny Rak endometrioidalny 	<p>Łagodny Łagodny Łagodny Graniczna złośliwość</p> <p>Złośliwy</p>	Rak niezróżnicowany		Złośliwy
Guzy jasnowłóknikowe	<ul style="list-style-type: none"> Torbielakogruczolak jasnowłóknikowy Gruczolakowlóknik jasnowłóknikowy Guz jasnowłóknikowy o granicznej złośliwości / guz jasnowłóknikowy atypowy, proliferacyjny Rak jasnowłóknikowy 	<p>Łagodny Łagodny Graniczna złośliwość</p> <p>Złośliwy</p>	Guzy mezenchymalne	<ul style="list-style-type: none"> Wysokozróżnicowany endometrioidalny mięsak podścieliska Niskozróżnicowany endometrioidalny mięsak podścieliska 	Złośliwy Złośliwy
Guzy jasnonomówkowe	<ul style="list-style-type: none"> Torbielakogruczolak jasnonomówkowy Gruczolakowlóknik jasnonomówkowy Guz jasnonomówkowy o granicznej złośliwości / guz jasnonomówkowy atypowy, proliferacyjny Rak jasnonomówkowy 	<p>Łagodny Łagodny Graniczna złośliwość</p> <p>Złośliwy</p>	Mieszane guzy nabłonkowo-mezenchymalne	<ul style="list-style-type: none"> Gruczolakomięsak Mięsakorak 	Złośliwy Złośliwy

¹ Przedstawiono za zgodą Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. World Health Organization Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs. IARC, Lyon, 2014.

² Graniczna złośliwość = nie określono, graniczna złośliwość lub niepewne zachowanie.

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorie 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

Ciąg dalszy

NCCN Guidelines wersja 2.2023**Rak jajnika/ rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej**[Indeks NCCN Guidelines](#)[Spis treści](#)[Dyskusja](#)**KLASYFIKACJA HISTOLOGICZNA WHO^{1, 2}**

Guzy podścieliskowe ze sznurów płciowych: Guzy podścieliskowe bez komponentu innego guza	Łagodny Graniczna złośliwość Łagodny Łagodny Złośliwy Łagodny Łagodny Łagodny Złośliwy	Guzy z komórek zarodkowych	Złośliwy Złośliwy Złośliwy Złośliwy Łagodny Złośliwy Złośliwy	Różne guzy	Łagodny Złośliwy Graniczna złośliwość Złośliwy Złośliwy Graniczna złośliwość Graniczna złośliwość
Guzy podścieliskowe ze sznurów płciowych: Guzy ze sznurów płciowych bez komponentu innego guza	Złośliwy Graniczna złośliwość Graniczna złośliwość Graniczna złośliwość Graniczna złośliwość	Potworniak jednolistkowy i guzy typu somatycznego z torbieli skórzastej	Łagodny Złośliwy Złośliwy Graniczna złośliwość Złośliwy	Guzy z międzyblonka	Łagodny Złośliwy
Mieszane guzy podścieliskowe ze sznurów płciowych	Łagodny Graniczna złośliwość Graniczna złośliwość Graniczna złośliwość Graniczna złośliwość	Guzy neuroektodermalne Guzy łożowe ► Gruczolak łożowy ► Rak łożowy Inne rzadkie potworniaki jednolistkowe Raki ► Rak płaskonabłonkowy ► Inne	Łagodny Złośliwy Złośliwy Złośliwy	Guzy tkanek miękkich	Łagodny
		Guzy z komórek zarodkowych i podścieliskowe ze sznurów płciowych	Graniczna złośliwość Graniczna złośliwość	Zmiany guzopodobne	
		• Gonadoblastoma (rozrodczak zarodkowy), w tym gonadoblastoma ze złośliwym guzem z komórek zarodkowych • Mieszany guz z komórek zarodkowych i podścieliskowy ze sznurów płciowych, niesklasyfikowany		• Torbiel pęcherzykowa • Torbiel ciała żółtego • Duża pojedyncza torbiel pęcherzykowa luteinizująca • Mnogie torbiele tekaluteinowe • Guz ciała żółtego, ciążowy • Hiperplazja podścieliska • Hipertekoza podścieliska • Włóknikawatość • Znaczny obrzęk • Hiperplazja komórek Leydigia • Inne	
				Guzy limfoidalne i szpikowe	Złośliwy
				• Chłoniaki • Plazmocytoma • Nowotwory szpikowe	

¹ Przedstawiono za zgodą Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. World Health Organization Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs. IARC, Lyon, 2014.² Graniczna złośliwość = nie określono, graniczna złośliwość lub niepewne zachowanie.

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

Określenie stopnia zaawansowania

Tabela 1

American Joint Committee on Cancer (AJCC)

TNM and FIGO Staging System for Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer (8th ed., 2017) (System klasyfikacji zaawansowania raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej TNM i FIGO, wyd. 8, 2017 r.)

Guz pierwotny (T)

TNM	FIGO	TNM	FIGO
TX			
T0			
T1	I		
T1a	IA	T2	II
T1b	IB	T2a	IIA
T1c	IC	T2b	IIB
T1c1	IC1	T3	III
T1c2	IC2	T3a	IIIA2
T1c3	IC3	T3b	IIIB
		T3c	IIIC

Guza pierwotnego nie można poddać ocenie

Brak dowodów występowania nowotworu pierwotnego

Guz ograniczony do jajników (jednego lub obu) lub jajowodu(-ów)

Guz ograniczony do jednego jajnika (torebka nienaruszona) lub jajowodu, brak guza na powierzchni jajnika lub jajowodu; brak złośliwych komórek w płynie z jamy brzusznej lub popłuczynach z otrzewnej

Guz ograniczony do obu jajników; (torebka nienaruszona) lub jajowodów; brak guza na powierzchni jajnika lub jajowodu; brak złośliwych komórek w płynie z jamy brzusznej lub popłuczynach z otrzewnej

Guz ograniczony do jednego lub obu jajników lub jajowodów wraz z jedną z poniższych cech:

- Rozlanie się komórek guza podczas operacji
- Rozerwanie torebki przed operacją lub guz na powierzchni jajnika lub jajowodu
- Złośliwe komórki w płynie z jamy brzusznej lub popłuczynach z otrzewnej

Guz zajmuje jeden lub oba jajniki lub jajowody i rozciąga się do obszaru miednicy poniżej brzegu miednicy lub występuje pierwotny rak otrzewnej

Naciekanie i/lub wszczepły do macicy i/lub jajowodów i/lub jajników

Naciekanie i/lub wszczepły do innych tkanek miednicy

Guz zajmuje jeden lub oba jajniki lub jajowody, lub występuje pierwotny rak otrzewnej, z potwierdzonym mikroskopowo przerzutem do otrzewnej poza miednicą i/lub przerzutem do węzłów chłonnych przestrzeni zaotrzewnowej (miedniczych i lub okołaortalnych)

Potwierdzone mikroskopowo zajęcie obszaru poza miednicą (nad brzegiem miednicy), z zajęciem węzłów chłonnych przestrzeni zaotrzewnowej lub bez ich zajęcia

Makroskopowy przerzut do otrzewnej poza obszar miednicy, o największym wymiarze wynoszącym maksymalnie 2 cm, z zajęciem węzłów chłonnych przestrzeni zaotrzewnowej lub bez ich zajęcia

Makroskopowy przerzut do otrzewnej poza obszar miednicy, o największym wymiarze wynoszącym powyżej 2 cm, z przerzutami do węzłów chłonnych przestrzeni zaotrzewnowej lub bez takich przerzutów (w tym naciekanie guza do torebki wątroby i śledzony bez zajęcia miąższu tych narządów)

Użyto za zgodą American College of Surgeons, Chicago, Illinois. Oryginalnym źródłem tych informacji jest AJCC Cancer Staging Manual, wydanie ósme (2017) opublikowane przez Springer International Publishing.

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

[Ciąg dalszy](#)

Określenie stopnia zaawansowania

Tabela 1 (cd.)

American Joint Committee on Cancer (AJCC)

TNM and FIGO Staging System for Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer (8th ed., 2017) (System klasyfikacji zaawansowania raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej TNM i FIGO, wyd. 8, 2017 r.)

Regionalne węzły chłonne (N)

TNM	FIGO	
NX		Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0		Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N0(i+)		Izolowane komórki nowotworowe w regionalnych węzłach chłonnych o średnicy nie większej niż 0,2 mm
N1	IIIA1	Dodatnie tylko węzły chłonne przestrzeni zaotrzewnowej (potwierdzone w badaniu histopatologicznym)
N1a	IIIAli	Przerzut o największym wymiarze wynoszącym do 10 mm (włącznie)
N1b	IIIAlii	Przerzut o największym wymiarze wynoszącym powyżej 10 mm

Przerzut odległy (M)

TNM	FIGO	
M0		Brak przerzutów odległych
M1	IV	Przerzut odległy, w tym dodatni wynik badania cytologicznego wysięku opłucnowego; przerzut do miąższu wątroby lub śledziony; przerzut do narządów poza jamą brzuszną (w tym węzłów chłonnych pachwinowych i znajdujących się poza jamą brzuszną) oraz przezścienne zajęcie jelita

Użyto za zgodą American College of Surgeons, Chicago, Illinois. Oryginalnym źródłem tych informacji jest AJCC Cancer Staging Manual, wydanie ósme (2017) opublikowane przez Springer International Publishing.

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

[Ciąg dalszy](#)

Określenie stopnia zaawansowania

Tabela 2. Grupy prognostyczne AJCC

TNM and FIGO Staging System for Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer (8th ed., 2017) (System klasyfikacji zaawansowania raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej TNM i FIGO, wyd. 8, 2017 r.)

	T	N	M
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IA	T1a	N0	M0
Stadium IB	T1b	N0	M0
Stadium IC	T1c	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium IIA	T2a	N0	M0
Stadium IIB	T2b	N0	M0
Stadium IIIA1	T1/T2	N1	M0
Stadium IIIA2	T3a	NX/N0/N1	M0
Stadium IIIB	T3b	NX/N0/N1	M0
Stadium IIIC	T3c	NX/N0/N1	M0
Stadium IV	Każdy T	Każdy N	M1
Stadium IVA	Każdy T	Każdy N	M1a
Stadium IVB	Każdy T	Każdy N	M1b

Użyto za zgodą American College of Surgeons, Chicago, Illinois. Oryginalnym źródłem tych informacji jest AJCC Cancer Staging Manual, wydanie ósme (2017) opublikowane przez Springer International Publishing.

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

SKRÓTY

ACLS	zaawansowane wspomaganie układu krążenia	MSI	niestabilność mikrosatelitarna
AUC	pole powierzchni pod krzywą	MSI-H	niestabilność mikrosatelitarna - wysoka
BSO	obustronne usunięcie jajników i jajowodów	PARPi	inhibitor PARP
CBC	pełna morfologia krwi	PET	pozytonowa tomografia emisyjna
CEA	antygen rakowo-płodowy	PR	częściowa odpowiedź
CR	pełna odpowiedź	REI	endokrynologia reprodukcyjna i niepłodność
dMMR	niedobór naprawy niedopasowań	RRSO	zmniejszająca ryzyko operacja usunięcia jajników i jajowodów
FNA	aspiracja cienkoigłowa	RT	radioterapia
GI	żołądkowo-jelitowy	SEE-FIM	szczegółowe badanie strzępiastego końca pozyskanych wycinków
HCT	przeszczep komórek krwiotwórczych	STIC	śród nabłonkowy surowiczy rak jajowodu
HIPEC	dootrzewnowa chemioterapia w hipertermii	TMB	obciążenie mutacjami guza
HR	rekombinacja homologiczna	TMB-H	obciążenie mutacjami guza - wysokie
HRD	niedobór rekombinacji homologicznej	USO	jednostronne usunięcie jajników i jajowodów
IDS	odroczony zabieg chirurgiczny zmniejszenia masy guza		
IM	domięśniowo		
IP	dootrzewnowo		
LCOC	rzadziej występujące podtypy raka jajnika		
LDH	dehydrogenaza mleczanowa		
LFT	panel wątrobowy		
LMP	niski potencjał złośliwości		
MMMT	złośliwy guz mieszany Müllera		
MMR	naprawa niedopasowań		

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.

Kategorie dowodów i konsensusu NCCN	
Kategoria 1	Zalecenie powstałe w oparciu o dowody wysokiej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa.
Kategoria 2A	Zalecenie powstałe w oparciu o dowody niższego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa.
Kategoria 2B	Zalecenie powstałe w oparciu o dowody wysokiej jakości, istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa.
Kategoria 3	Zalecenie na podstawie dowolnego poziomu dowodów, istnieją spore różnice wśród ekspertów NCCN co do zdania czy dana interwencja jest właściwa.

Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

NCCN Kategorie preferencji	
Preferowana interwencja	Interwencje oparte na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach; oraz, w stosownych przypadkach, przystępności ceny.
Inna zaleczana interwencja	Inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej utrwalonych danych; lub znacznie mniej przystępne cenowo przy podobnych wynikach.
Interwencje użyteczne w wybranych okolicznościach	Inne interwencje, które można zastosować w wybranych populacjach chorych (określone z zaleceniami).

Wszystkie zalecenia uważa się za odpowiednie.

Uwaga: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.

Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Dyskusja

Spis treści

Spis treści.....	MS-1
Omwienie.....	MS-2

Kryteria wyszukiwania literatury i metodologia aktualizacji wytycznych.....	MS-3
---	------

Czynniki ryzyka raka jajnika.....	MS-3
-----------------------------------	------

Reprodukcyjne czynniki ryzyka	MS-3
Otyłość, palenie tytoniu, styl życia oraz środowiskowe czynniki ryzyka.....	MS-3

Wywiad rodzinny i genetyczne czynniki ryzyka.....	MS-4
---	------

Leczenie chirurgiczne zmniejszające ryzyko wystąpienia choroby u pacjentek z grupy wysokiego ryzyka	MS-4
---	------

Śród nabłonkowy surowiczy rak jajowodu (ang. Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma, STIC)	MS-4
--	------

Badania przesiewowe.....	MS-5
--------------------------	------

Objawy raka jajnika	MS-5
Ultrasonograficzne badania przesiewowe i/lub przesiewowe badania stężenia markera CA-125 w surowicy krwi	MS-5

Badania przesiewowe wykorzystujące badania innych biomarkerów.....	MS-7
--	------

Protokół zmniejszającej ryzyko operacji usunięcia jajników i jajowodów	MS-8
--	------

Zalecana diagnostyka.....	MS-10
---------------------------	-------

Pacjentki wykazujące kliniczne objawy podmiotowe/ przedmiotowe	MS-10
--	-------

Badania diagnostyczne w przypadku pacjentek z rozpoznaniem po wcześniejszym zabiegu chirurgicznym	MS-16
---	-------

Rozpoznanie, badanie histopatologiczne i ocena stopnia zaawansowania	MS-17
--	-------

Podtypy histologiczne.....	MS-18
Określenie stopnia zaawansowania	MS-19

Badania molekularne.....	MS-20
--------------------------	-------

Leczenie pierwotne	MS-21
--------------------------	-------

Pierwotne leczenie chirurgiczne	MS-21
Leczenie pierwotne pacjentek skierowanych z rozpoznaniem po poprzednim zabiegu chirurgicznym	MS-27

Dyskusja ta jest zgodna z wytycznymi NCCN Guidelines dotyczącymi raka jajnika. Następujące strony zaktualizowano 25 lipca 2022 roku: MS-2, MS-17, MS-35, MS-36, MS-92, MS-93, MS-94. Pozostałe sekcje do strony MS-82 zaktualizowano po raz ostatni 12 stycznia 2021 roku. Pozostały tekst (Zalecenia dotyczące obserwacji po leczeniu oraz kolejne sekcje) zaktualizowano po raz ostatni 11 listopada 2017 roku. Dawkowanie topotekanu na stronie MS-28 zmieniono 17 sierpnia 2021 roku.

Postępowanie po pierwotnym zabiegu chirurgicznym.....	MS-28
Chemioterapia neoadiuwantowa	MS-51
Odroczony zabieg chirurgiczny zmniejszający masę guza po chemioterapii neoadiuwantowej inwazyjnego nabłonkowego raka jajnika	MS-65
Monitorowanie odpowiedzi na ogólnoustrojową terapię adiuwantową	MS-69
Opcje po chemioterapii pierwszego rzutu	MS-70
Reakcje na lek	MS-88
Radioterapia	MS-82
Zalecenia dotyczące obserwacji	MS-82
Postępowanie w przypadku rosnącego stężenia markera CA-125	MS-83
Nawrót choroby	MS-83
Akceptowalne metody leczenia nawrotu	MS-85
Rzadziej występujące podtypy raka jajnika	MS-90
Zalecana diagnostyka	MS-90
Zabieg chirurgiczny	MS-91
Rak jasnoróżnicowy	MS-91
Raki śluzowe	MS-92
Wysokorzóżnicowany rak surowiczy	MS-94
Rak nabłonkowy endometrium	MS-97
Złośliwe guzy z komórek zarodkowych	MS-98
Złośliwe guzy podścieliskowe ze sznurów płciowych	MS-100
Mięsakoraki (złośliwe guzy mieszane Müllera)	MS-101
Guzy nabłonkowe o granicznej złośliwości (o niskim potencjale złośliwości)	MS-101
Podsumowanie	MS-104
Zalecane piśmiennictwo	MS-106
Piśmiennictwo	MS-108



Omówienie

Nowotwory jajnika dzielimy na kilka typów histologicznych, w tym na raki jajnika pochodzenia nabłonkowego, które stanowią większość wśród stwierdzanych nowotworów złośliwych tego narządu (około 90%).¹⁻⁴

W Stanach Zjednoczonych rak jajnika pochodzenia nabłonkowego jest przyczyną największej liczby zgonów spośród wszystkich nowotworów ginekologicznych oraz piątą w kraju najczęstszą przyczyną zgonów u kobiet z powodu nowotworów.⁵ Szacuje się, że w 2022 roku w Stanach Zjednoczonych zostanie zdiagnozowanych 19 880 nowych zachorowań oraz zostanie odnotowanych 12 810 zgonów z powodu tego nowotworu.⁵ Odsetek przeżyć pięcioletnich wynosi około 49%, jednak czas przeżycia jest dłuższy w przypadku niektórych pacjentek, będących we wcześniejszym stadium choroby oraz w przypadku pewnych podtypów histologicznych.⁵⁻⁸ Choroba u około połowy pacjentek jest diagnozowana w późnym stadium zaawansowania, jednak niektóre rzadkie podtypy, takie jak rak jasnoróżnicowy lub endometrioidalny, mogą być diagnozowane we wcześniejszych stadiach.^{5-7,9}

W niniejszych wytycznych NCCN Guidelines dotyczących raka jajnika omówiono typy raka wywodzącego się z jajnika, jajowodu lub otrzewnej i zawarto zalecenia dotyczące podtypów pochodzenia nabłonkowego w tym surowiczego, endometrioidalnego, mięsakoraka (mieszanych złośliwych guzów jajnika z przewodów Müllera [ang. malignant mixed Müllerian tumors, MMMT]), jasnoróżnicowego, śluzowego oraz guzów granicznych pochodzenia nabłonkowego (określanych także jako guzy o małym potencjale złośliwienia [ang. low malignant potential, LMP]).

Zalecenia głównie oparte są na danych zebranych od pacjentek, u których stwierdzono podtypy najczęściej występujące takie jak: niskorzóżnicowany rak surowiczy oraz rak endometrioidalny stopnia G2 oraz G3. Wytyczne zawierają także zalecenia dotyczące rzadziej występujących podtypów raka jajnika (LCOC), zwłaszcza mięsakoraka, raka jasnoróżnicowego, raka śluzowego, wysokorzóżnicowanego raka surowiczego, raka

endometrioidalnego stopnia G1, granicznych guzów pochodzenia nabłonkowego oraz nienabłonkowych podtypów takich jak złośliwe nowotwory wywodzące się z komórek sznurów płciowych i zrębu oraz nowotwory germinalne.

Wytyczne NCCN Guidelines z definicji nie mogą obejmować wszystkich możliwych odmian klinicznych i nie mają na celu zastąpienia dobrej oceny klinicznej ani indywidualizacji leczenia. W trakcie opracowywania poniższych wytycznych członkowie panelu omówili wyjątki od reguły. W celu wyeliminowania rzadko występujących zdarzeń lub stanów klinicznych przyjęto zasadę 5% (omijanie klinicznych scenariuszy, które stanowiły mniej niż 5% wszystkich przypadków).



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Kryteria wyszukiwania literatury i metodologia aktualizacji wytycznych

Przed aktualizacją niniejszej wersji wytycznych NCCN Guidelines dotyczących raka jajnika przeprowadzono elektroniczne przeszukiwanie bazy danych PubMed w celu uzyskania literatury o kluczowym znaczeniu na temat raka tego narządu, opublikowanej od poprzedniej aktualizacji, korzystając z poniższych haseł wyszukiwania: (jajnikowy LUB jajowodowy LUB (pierwotny i otrzewnowy) LUB jajnik LUB (dotyczący sznurów płciowych i zrębu) lub z przewodów Müllera) I (nowotwór złośliwy LUB rak LUB złośliwość LUB zezłośliwienie LUB zmiana LUB guz). Wybrano bazę danych PubMed, ponieważ wykorzystuje się ją jako najbogatsze źródło literatury medycznej oraz źródło indeksowanej i poddawanej recenzji merytorycznej literatury biomedycznej.¹⁰ Wyniki wyszukiwania zawężono, wybierając badania prowadzone na ludziach, opublikowane w języku angielskim. Wykluczono także artykuły, jeżeli: 1) dotyczyły produktów w fazie eksperymentalnej, które nie zostały jeszcze zatwierdzone przez FDA 2) nie odnosiły się do lokalizacji nowotworu 3) były protokołami badań klinicznych lub 4) były przeglądami, ale nie były to przeglądy systematyczne. Wyniki wyszukiwania następnie zawężono, wybierając publikacje zawierające dane kliniczne, metaanalizy i przeglądy systematyczne badań klinicznych oraz wytyczne dotyczące leczenia sporządzone przez inne organizacje.

Potencjalne znaczenie wyników zebranych w trakcie przeszukiwania bazy PubMed zostało poddane analizie przez naukowca z dziedziny onkologii oraz członków panelu eksperckiego, a następnie lista wybranych artykułów została przekazana dalej w celu dokonania przeglądu oraz przeprowadzenia dyskusji panelowej. W trakcie panelu także zrecenzowano oraz omówiono opublikowane materiały, do których odnoszono się w dyskusji na szczeblu instytucji (w dokumencie Institutional Review Comments) lub które złożono w ramach wniosków o aktualizację wytycznych. Dane z kluczowych artykułów pochodzące

z bazy PubMed, a także artykuły z dodatkowych źródeł uznanych za istotne dla niniejszych wytycznych i omówione w trakcie panelu, zostały zawarte w niniejszej wersji w sekcji: Dyskusja (np.: niedrukowane publikacje elektroniczne, streszczenia wystąpień konferencyjnych). Zalecenia, dla których brakuje dowodów wysokiej jakości, opierają się na dokonanym przez członków panelu przeglądzie dowodów niższego poziomu i opinii ekspertów. Wszystkie szczegóły dotyczące opracowania i aktualizacja wytycznych NCCN Guidelines są dostępne na stronie internetowej: www.NCCN.org.

Czynniki ryzyka raka jajnika

Reprodukcyjne czynniki ryzyka

W badaniach epidemiologicznych zidentyfikowano czynniki ryzyka w etiologii raka jajnika.^{4,11,12} Zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka o 30–60% jest skorelowane z jedną lub większą liczbą ciąży lub porodów, ze stosowaniem doustnej antykoncepcji hormonalnej i/lub karmieniem piersią.^{11,13-26} Przeciwnie — nierożenie zwiększa ryzyko wystąpienia raka jajnika. Dane sugerują, że stosowanie hormonalnej terapii w okresie pomenopauzalnym oraz zapalenie narządów miednicy mniejszej mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia raka jajnika,^{11,27-37} jednak wyniki różnią się zależnie od badań.³⁸⁻⁴¹ Zwiększone ryzyko wystąpienia guzów granicznych pochodzenia nabłonkowego (określanych także jako guzy LMP) obserwuje się w przypadku stosowania terapii stymulującej owulację w trakcie procedury zapłodnienia *in vitro*.^{32,42-46}

Otyłość, palenie tytoniu, styl życia oraz środowiskowe czynniki ryzyka

Badania analizujące otyłość jako czynnik ryzyka występowania raka jajnika dają niejednoznaczne wyniki,⁴⁷ co może wynikać ze związku otyłości z innymi czynnikami ryzyka raka tego narządu (np. liczbą porodów, stosowaniem doustnej antykoncepcji hormonalnej, okresem menopauzy).^{23,48,49} Ryzyko zachorowania związane z otyłością może



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

różnić się w obrębie podtypów raka jajnika oraz zależeć od czasu oraz przyczyny przyrostu masy ciała.^{39,48-50} Palenie tytoniu zwiększa ryzyko wystąpienia raka śluzowego, ale zmniejsza ryzyko wystąpienia raka jasnoróżowego.^{11,51-55} Badano czynniki środowiskowe takie jak talk,⁵⁶⁻⁶⁶ ale do teraz nie zostały one jednoznacznie wskazane jako czynniki przyczyniające się do rozwoju tego nowotworu.

Wywiad rodzinny i genetyczne czynniki ryzyka

Rodzinne występowanie raka jajnika (głównie u pacjentek, których dwie lub więcej krewnych pierwszego stopnia choruje na raka jajnika) — włączając nosicielstwo mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* (zespół dziedzicznego raka piersi i jajnika [ang. hereditary breast and ovarian cancer, HBOC]) oraz rodzinne występowanie zespołu Lynch (zespołu dziedzicznego rak jelita grubego niezwiązanego z polipowatością [ang. hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC]) — zwiększa ryzyko wystąpienia raka jajnika, zwłaszcza wystąpienia tej choroby w młodym wieku.^{11,67-88} Oprócz mutacji genów *BRCA1/2* oraz genów odpowiedzialnych za wystąpienie zespołu Lynch (np.: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*),^{74,86,87,89-92} występowanie mutacji germinalnych także innych genów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka jajnika (np.: *ATM*, *BRIP1*, *NBN*, *PALB2*, *STK11*, *RAD51C*, *RAD51D*).^{73,74,89,92-105} Pacjentki, u których stwierdzono mutację genów *BRCA1/2*, stanowią około 15% (zakres 7–21%) wszystkich kobiet chorujących na raka jajnika.^{73,89,95,106-114} W badaniach, podczas których testowano duże panele genów, wykazano, że 3–8% pacjentek chorujących na raka jajnika jest nosicielkami mutacji genów innych niż *BRCA1* oraz *BRCA2*, o których wiadomo, że powodują zwiększoną podatność na zachorowanie na raka jajnika.^{73,74,95,108,112,113}

Leczenie chirurgiczne zmniejszające ryzyko wystąpienia choroby u pacjentek z grupy wysokiego ryzyka

U pacjentek należących do grupy wysokiego ryzyka (z mutacjami genów *BRCA1* lub *BRCA2*) przeprowadzenie zmniejszającej ryzyko operacji obustronnego usunięcia jajników i jajowodów (ang. bilateral salpingo-oophorectomy, BSO), przyczynia się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia raka piersi, jajnika, jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej.¹¹⁵⁻¹¹⁹ W badaniach prospektywnych wykazano, że u pacjentek należących do grupy wysokiego ryzyka w związku z nosicielstwem mutacji genów *BRCA1* lub *BRCA2*, u których przeprowadzano zmniejszającą ryzyko operację usunięcia jajników i jajowodów (RRSO),^{118,120-125} w 5% przypadków stwierdzono występowanie raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w fazie utajenia, umożliwiając tym samym wcześniejszą diagnozę oraz wdrożenie potencjalnie bardziej skutecznego leczenia we wcześniejszym stadium choroby. Szczątkowe ryzyko zachorowania na pierwotnego raka otrzewnej u osób należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia raka jajnika istnieje także po przeprowadzeniu zmniejszającej ryzyko operacji BSO.^{118,121,123,126,127} Dodatkowe uwagi oraz zalecane procedury dotyczące operacji zmniejszającej ryzyko są opisane w sekcji poniżej: *Protokół dotyczący zmniejszającej ryzyko operacji usunięcia jajników i jajowodów (RRSO)*.

Śródnaibłonkowy surowiczny rak jajowodu (ang. Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma, STIC)

Obecnie powszechnie uznaje się, że duży odsetek raków surowicznych jajnika i pierwotnych raków otrzewnej wywodzi się z komórek jajowodu, a surowiczny śródnaibłonkowy nowotwór złośliwy jajowodu (zwany również surowiczym śródnaibłonkowym rakiem jajowodu [ang. serous tubal intraepithelial carcinoma, STIC]) uważany jest za zmianę prekursorową surowiczego raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości oraz raka otrzewnej.^{1,127,129-139} Zaleca się kierować przypadki STIC w fazie utajenia do specjalisty z zakresu ginekologii onkologicznej lub ośrodka



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

zajmującego się kompleksowym leczeniem chorób nowotworowych celem prowadzenia dalszego postępowania. Obecne postępowanie obejmuje następujące możliwości: 1) obserwacja z monitorowaniem stężenia markera CA-125 lub bez niego, jeżeli nie potwierdzono obecności inwazyjnego raka oraz 2) śródoperacyjna ocena stopnia zaawansowania choroby z obserwacją lub chemioterapią opartą na wytycznych NCCN Guidelines — w przypadku potwierdzenia obecności inwazyjnego raka. Wykrycie STIC u osób nieobjętych wcześniej poradnictwem i/lub badaniami genetycznymi powinno skłonić do przeprowadzenia analizy profilu genetycznego. Niemniej nie jest pewne, czy śródoperacyjna ocena stadium zaawansowania choroby i/lub adiuwantowa chemioterapia przynoszą korzyści u pacjentek chorujących na STIC. Trwające badanie kliniczne (NCT04251052), sponsorowane przez National Cancer Institute (NCI), będzie prospektywnie monitorowaćczęstość występowania zmian w przebiegu STIC, a także monitorować wyniki u kobiet — nosicielek patogennych wariantów genu *BRCA1*, które wyraziły zgodę na przeprowadzenie RRSO lub operacji usunięcia jajowodów z odroczonym usunięciem jajników, zmniejszającej ryzyko zachorowania.¹⁴⁰

Badania przesiewowe

Objawy raka jajnika

W związku z lokalizacją jajników oraz biologią większości raków pochodzenia nabłonkowego diagnostyka we wczesnym, zwiększającym szansę na wyleczenie stadium raka jajnika jest trudna. Ocena pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika zaowocowała porozumieniem w zakresie wytycznych dotyczących objawów występujących w przebiegu tej choroby,^{139,141-143} co może pomóc we wcześniej identyfikacji pacjentek, u których występuje podwyższone ryzyko obecności tej choroby już we wczesnym stadium.^{144,145} Objawy, które mogą świadczyć o obecność raka jajnika, to: wzdęcia, ból w obrębie miednicy lub jamy brzusznej, trudności w jedzeniu lub szybkie uczucie sytości, objawy ze strony układu moczowego (parcie naglące lub częstomocz), zwłaszcza w sytuacji jeżeli

są to nowe objawy, które występują często (> 12 dni/miesiąc)¹⁴⁴ i nie można ich przypisać innej (wcześniej zdiagnozowanej) złośliwej chorobie nowotworowej ani innym przyczynom. Lekarze poddający ocenie kobiety wykazujące zbiór takich objawów muszą być świadomi, że mogą one być spowodowane procesem patologicznym w obrębie jajnika.^{146,147} Badania indeksów zaproponowanych objawów wykazały, że nie są one wystarczająco czułe i swoiste, zwłaszcza we wczesnym stadium choroby.^{145,148-154}

Ultrasonograficzne badania przesiewowe i/lub przesiewowe badania stężenia markera CA-125 w surowicy krwi

W literaturze nie potwierdza się konieczności przeprowadzania rutynowych badań przesiewowych w kierunku raka jajnika w populacji kobiet niewykazujących objawów chorobowych^{155,156}, więc rutynowe badania przesiewowe nie są obecnie zalecane przez specjalistyczne stowarzyszenia lekarzy.^{146,147,155,157-164} W kilku dużych, prospektywnych, randomizowanych badaniach oceniono wartość badań przesiewowych w kierunku raka jajnika, w tym badań stężenia markera CA-125 w surowicy krwi i/lub badań ultrasonograficznych (USG) oraz porównano je ze „zwykłą opieką” lub brakiem badań przesiewowych w ogólnej populacji kobiet z nietkniętymi jajnikami, będących w wieku pomenopauzalnym (patrz tabela 1). Wyniki przeprowadzonej analizy pierwotnej oraz metaanaliza danych pochodzących z wymienionych randomizowanych badań sugerują, że badania przesiewowe mogą zwiększyć prawdopodobieństwo zdiagnozowania choroby we wczesnym stadium¹⁶⁵⁻¹⁶⁷, co może nieznacznie wydłużyć czas przeżycia kobiet, u których zdiagnozowano raka jajnika.^{156,166,168} Jednak badania przesiewowe nie zmniejszały umieralności ogólnej wskutek raka jajnika.^{156,165,167,168} Ocena wymienionych badań randomizowanych, przeprowadzona przez panel U.S. Preventative Services Task Force, pozwala wnioskować, że u kobiet w wieku 45 lat i starszych, należących do grupy średniego ryzyka, umieralność spowodowana rakiem jajnika nie



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

zmniejszyła się dzięki corocznym badaniom przesiewowym opartym wyłącznie na przepochwowym badaniu USG (ang. transvaginal ultrasound, TVUS) lub wyłącznie badaniu stężenia markera CA-125, a także przy jednoczesnym prowadzeniu obu badań.¹⁵⁹ Wyniki wymienionych randomizowanych, prospektywnych badań oraz jednoramiennych, prospektywnych badań sugerują, że dodatnia wartość predykcyjna dla testowanych badań przesiewowych (stężenie markera CA-125 w surowicy krwi i/lub badanie USG) była niska (< 50%).¹⁶⁹⁻¹⁷² Niepożądane skutki badań przesiewowych obejmowały występowanie do 44% wyników fałszywie dodatnich u pacjentek (w trakcie wielu cykli badań przesiewowych), co mogło powodować zbędny stres oraz przyczyniło się do przeprowadzenia do 3,2% niepotrzebnych operacji oraz wystąpienia powikłań w przypadku 15% zabiegów przeprowadzonych na podstawie uzyskanych, fałszywie dodatnich wyników.^{155,159,165,173-175} Wiele analiz miało na celu ustalenie metod, które zwiększyłyby przydatność badań USG oraz badań stężenia markera CA-125 w badaniach przesiewowych u kobiet w wieku pomenopausalnym, należących do grupy średniego ryzyka.^{166,172,176-188} Kilka z nich wykazało, że wykorzystanie algorytmu

oceny ryzyka wystąpienia złośliwego raka jajnika (ROCA) w celu ustalenia progów stężenia markera CA-125 może umożliwić wcześniejsze wykrycie raka jajnika oraz zwiększyć czułość badań przesiewowych wykorzystujących marker CA-125 niż w przypadku wykorzystania pojedynczego progu stężenia markera CA-125 w surowicy krwi, wykorzystywanego do monitorowania leczenia lub skuteczności przeprowadzonej operacji.^{166,176,178} W ramach badania UKCTOCS algorytm ROCA wykorzystano prospektownie w objętym multimodalnym badaniem ramieniu, jako kryterium w dalszym monitoringu (stężenie markera CA-125 po 3 miesiącach i/lub TVUS), niemniej wskaźnik umieralności wskutek raka jajnika nie różnił się w znaczący sposób w porównaniu z populacją nieobjętą badaniem przesiewowym.¹⁶⁵ Dane pochodzące z badań dużej populacji pokazały, że na stężenie markera CA-125 wpływa wiele innych czynników niezwiązanych z rakiem,¹⁸⁹ co może tłumaczyć niską dodatnią wartość predykcyjną stężenia markera CA-125 w badaniach przesiewowych, obserwowaną w badaniach prospektywnych.

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Tabela 1. Prospektywne, randomizowane badania monitorujące efektywność badań przesiewowych w kierunku raka jajnika

Badanie, główny raport	Pacjentki	Grupy	Obserwacja po leczeniu, mediana
Przeprowadzane w całej Wielkiej Brytanii badanie dotyczące testów przesiewowych pod kątem raka jajnika (ang. UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening, UKCTOCS) NCT00058032 Jacobs i in., 2016 ¹⁶⁵	<ul style="list-style-type: none"> Wiek: 50–74 lat(a) Brak wcześniejszego obustronnego usunięcia jajników Wywiad onkologiczny: brak raka jajnika oraz aktywnych, złośliwych chorób nowotworowych niedotyczących jajnika Rodzinne występowanie raka piersi lub jajnika: rak piersi: 6,4%, rak jajnika: 1,6%; w przypadku podwyższonego ryzyka rodzinnego występowania raka piersi lub jajnika — pacjentki zostały wykluczone 	<ul style="list-style-type: none"> Coroczne badanie przesiewowe wykorzystujące stężenie markera CA-125 oraz TVUS jako badanie drugiego rzutu (n = 50 640) Coroczne badanie przesiewowe wykorzystujące TVUS (n = 50 359) Brak badania przesiewowego (n = 101 359) 	11,1 lat
Badanie przesiewowe w kierunku raka stercza, płuc, jelita grubego i jajnika (PLCO) NCT00002540 Pinsky i in., 2016 ¹⁵⁶	<ul style="list-style-type: none"> Wiek: 55–74 lat(a) Brak wcześniejszego obustronnego usunięcia jajników Wywiad onkologiczny: brak raka: płuc, jelita grubego, jajnika; wcześniejszy rak piersi u 3,6%; aktualnie brak leczenia w związku z rakiem (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry) Rodzinne występowanie raka piersi lub jajnika: ok. 17% 	<ul style="list-style-type: none"> Badanie przesiewowe: coroczne badanie TVUS i stężenie markera CA-125; zaproponowano dwuręczne badanie palpacyjne (n = 39 105) Zwykła opieka (n = 39 111) 	14,7 lat
Jacobs i in., 1999 ¹⁶⁸	<ul style="list-style-type: none"> Wiek: ≥ 45 lat Brak wcześniejszego obustronnego usunięcia jajników Wywiad onkologiczny: brak raka jajnika, brak aktywnych, złośliwych chorób nowotworowych Rodzinne występowanie raka: NR 	<ul style="list-style-type: none"> Badania przesiewowe: zaproponowano trzy coroczne badania stężenia CA-125 oraz badanie USG miednicy jako badanie drugiego rzutu (n = 10 977) Brak badania przesiewowego (n = 10 958) 	6,8 lat

CA-125 =抗原 nowotworowy 125; NR = nie zgłoszono; TVUS = przepochwowe badanie ultrasonograficzne; USG = badanie ultrasonograficzne.

W przypadku pacjentek z grupy wysokiego ryzyka (np.: mutacje genów BRCA, rodzinne występowanie raka piersi lub jajnika) operacja RRSO jest postępowaniem z wyboru jako skuteczniejsza niż badanie przesiewowe, ponieważ zmniejsza ona prawdopodobieństwo wystąpienia raka piersi, jajnika, jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej.^{115–119} U pacjentek, które

odraczają lub nie wyrażają zgody na przeprowadzenie operacji RRSO, niektórzy lekarze monitorują stężenie markera CA-125 oraz wykonują dopochwowe badania USG.^{120,157,158,162} Brakuje przekonywującego dowodu wspierającego takie postępowanie, ponieważ — tak jak to pokazuje kilka dużych, prospektywnych badań u pacjentek z grupy



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

wysokiego ryzyka — wspomniane metody mają niską dodatnią wartość predykcyjną i nie zmniejszają umieralności wskutek raka jajnika.¹⁹⁰⁻¹⁹⁴ Niemniej prospektywne badania u pacjentek z grupy wysokiego ryzyka pokazały, że badania przesiewowe wykorzystujące stężenie markera CA-125 i TVUS mogą zwiększyć prawdopodobieństwo zdiagnozowania raka jajnika we wcześniejszym stadium^{190,191,193}, a także mogą wydłużyć czas przeżycia pacjentek chorujących na raka jajnika.¹⁹² Analiza danych dotyczących pacjentek z grupy wysokiego ryzyka, podobnie jak pacjentek z grupy średniego ryzyka sugeruje, że stosowanie algorytmu ROCA zamiast interpretacji pojedynczego progu stężenia markera CA-125A zwiększa czułość badania przesiewowego oraz prawdopodobieństwo wykrycia raka jajnika we wcześniejszym stadium.¹⁹⁰ U pacjentek z grupy wysokiego ryzyka właściwa wartość punktu odcięcia dla stężenia markera CA-125 może zależeć od statusu menopauzalnego.¹⁹⁵ Zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku raka jajnika u pacjentek obciążonych genetycznymi czynnikami ryzyka można znaleźć w wytycznych NCCN Guidelines dotyczących oceny genetycznych i rodzinnych czynników wysokiego ryzyka wystąpienia raka: piersi, jajnika i trzustki (dostępne na stronie internetowej: www.NCCN.org).

Badania przesiewowe wykorzystujące badania innych biomarkerów

Oprócz markera CA-125 jest jeszcze kilka innych biomarkerów, które badano w kierunku ich przydatności do badań przesiewowych w celu wcześniego wykrycia raka jajnika.^{181,196-209} Większość danych dotyczących tych biomarkerów ogranicza się do badań retrospektwnych, porównujących stężenia biomarkerów u pacjentek z potwierdzonym rakiem jajnika oraz pacjentek zdrowych (bez raka jajnika). Tylko niewielką liczbę biomarkerów poddano badaniom prospektywnym w celu oceny ich przydatności w wykrywaniu raka jajnika lub prognozowaniu wystąpienia raka jajnika u kobiet niewykazujących objawów przedmiotowych ani podmiotowych raka jajnika. Dane wskazują, że wzrosty stężeń kilku markerów (takich jak: CA-125, HE4, mezotelina, B7-H4, receptor wabikowy 3 [DcR3]

i trombospondyna-2) nie następują na tyle wcześnie, aby móc wykorzystać je do diagnostyki raka jajnika we wcześniejszym stadium.^{182,210,211}

Badania kilku biomarkerów oraz kilka predykcyjnych algorytmów (opartych na różnych czynnikach, takich jak: objawy podmiotowe, wyniki badań obrazowych, biomarkery oraz cechy pacjenta) wykorzystano do oceny prawdopodobieństwa zezłoświenia masy przydatkowej (guza przydatków) stwierzonej u pacjentek, przy jednoczesnym braku wcześniejszego leczenia chirurgicznego. Należy zauważyć, że wymienione badania służą wyłącznie do oceny przedoperacyjnej, nie nadają się do stosowania w badaniach przesiewowych pod kątem raka jajnika poprzedzających wykrycie mas przydatkowych (guzów przydatków), a także nie są przeznaczone do stosowania jako samodzielne testy diagnostyczne. Na przykład test OVA1 jest testem wskaźnikowym bazującym na wielu zmiennych (ang. multivariate index assay, MIA), który ocenia pięć markerów (takich jak: transtiretyna, apolipoproteina A1, transferyna, mikroglobulina beta-2 oraz CA-125) w surowicy krwi i jest elementem badania przedoperacyjnego, oceniającego prawdopodobieństwa zezłoświenia mas przydatkowych (guzów przydatków) oraz ma pomóc w podjęciu decyzji, które pacjentki należy skierować do ginekologa onkologicznego celem przeprowadzenia oceny oraz leczenia chirurgicznego.²¹²⁻²¹⁶ Towarzystwo Onkologii Ginekologicznej (ang. Society of Gynecologic Oncology, SGO) oraz Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) stwierdziły, że testu OVA1 nie należy wykorzystywać jako narzędzia do badań przesiewowych w kierunku raka jajnika u pacjentek bez objawów przedmiotowych tej choroby ani jako samodzielnego narzędzia diagnostycznego.^{146,161,217} Ponadto na podstawie danych dokumentujących wydłużenie czasu przeżycia panel przygotowujący wytyczne NCCN Guidelines zaleca, aby przed planowaną operacją wszystkie pacjentki z podejrzeniem złośliwego nowotworu jajnika (zwłaszcza ze stwierdzoną obecnością masy przydatkowej (guza



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

przydatków)) zostały poddane ocenie przez doświadczonego ginekologa onkologicznego.^{147,218-221} W poniższej sekcji *Zalecana diagnostyka — pacjentki wykazujące kliniczne objawy podmiotowe lub przedmiotowe* zamieszczono materiały z dyskusji dotyczące badań przedoperacyjnych zalecanych przez NCCN u pacjentek z niezdiagnozowanymi masami przydatkowymi (guzami przydatków).

Protokół zmniejszające ryzyko operacji usunięcia jajników i jajowodów

Protokół RRSO jest zalecany w przypadku pacjentek, u których występuje ryzyko zachorowania na zespół dziedzicznego raka piersi i jajnika (ang. hereditary breast and ovarian cancer, HBOC) i został szczegółowo opisany w formie algorytmu (patrz *Zasady dotyczące zabiegu chirurgicznego w algorytmie*). Zasady doboru pacjentek do wspomnianej procedury zostały opisane w wytycznych NCCN Guidelines dotyczących oceny genetycznych i rodzinnych czynników wysokiego ryzyka wystąpienia raka: piersi, jajnika i trzustki (dostępne na stronie internetowej: www.NCCN.org). Przeprowadzenie operacji¹¹⁵⁻¹¹⁹ RRSO oprócz zmniejszenia ryzyka wystąpienia raka piersi, jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, może przyczynić się do wczesnego zdiagnozowania nowotworów ginekologicznych. W trakcie operacji RRSO w niektórych przypadkach (u 3,5–4,6% pacjentek, będących nosicielkami mutacji genów BRCA 1/2) wykryto raka jajnika, jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej w fazie utajenia^{118,120-125} oraz w niektórych przypadkach wykryto je wyłącznie na podstawie badań histopatologicznych pobranych próbek.^{120,222-227} To podkreśla potrzebę tworzenia protokołów na podstawie dokładnych analiz, zawierających szczegółowy przegląd procesów patologicznych w obrębie jajników i jajowodów.^{123,128}

W protokole zaleca się laparoskopowe, minimalnie inwazyjne zabiegi chirurgiczne. Chirurgiczna procedura powinna obejmować także okolicę nadbrzusza, jelita, sieć, wyrostek robaczkowy (jeżeli jest obecny) oraz

narządy miednicy mniejszej. Należy wykonać biopsję otrzewnej w przypadku każdejauważonej zmiany. Do badań cytologicznych należy pobrać popłuczyny z jamy miednicznej, stosując około 55 ml soli fizjologicznej, którą po wstrzyknięciu należy natychmiast zaaspirować. Procedura chirurgiczna powinna obejmować całkowite obustronne usunięcie jajników i jajowodów (BSO) wraz z usunięciem naczyń krwionośnych jajnika lub więzadła lejkowo-miednicznego w części proksymalnej na odcinku o długości 2 cm, całych jajowodów aż do rogów macicy oraz otrzewnej sąsiadującej z jajnikami i jajowodami, zwłaszcza otrzewnej w miejscach przylegania jajowodu i/lub jajnika do ściany bocznej jamy miednicznej.¹²³ Zaleca się minimalną manipulację narzędziami w trakcie usuwania jajników i jajowodów, aby zapobiec mechanicznemu złuszczaniu komórek.¹²³ Zarówno jajniki, jak i jajowody należy umieścić w endobagu (ewakuatorze lub woreczku laparoskopowym) w trakcie usuwania z miednicy. Ważna jest kompleksowa ocena jajowodów, ze względu na fakt, iż prospektywne badania wykazały, że około połowę przypadków choroby w fazie utajenia, wykrytych w trakcie operacji u nosicieli mutacji genów BRCA 1/2 stanowiły nowotwory jajowodu.^{118,120,122-124} W celu przeprowadzenia badania histopatologicznego jajowody powinny zostać poddane procedurze polegającej na szczegółowym badaniu strzępiastego końca badanych wycinków (ang. sectioning and extensively examining the fimbriated end, SEE-Fim), a następnie zostać poddane ocenie w kierunku obecności komórek raka.^{128,228,229} Wycinki jajników także należy starannie pobrać, odpowiednio przygotować i ocenić.¹²⁸ W protokole oceny materiału tkankowego opracowanego przez Stowarzyszenie Patologów Amerykańskich (Ang. College of American Pathologists, CAP) opisano procedurę przygotowywania wycinków jajowodów oraz jajników.²³⁰⁻²³² W przypadku potwierdzenia nowotworu złośliwego lub STIC pacjentkę należy skierować do ginekologa onkologicznego.



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Należy zauważać, że konieczność usunięcia macicy w trakcie operacji RRSO pozostaje kwestią dyskusyjną. Niektóre pacjentki o podwyższonym ryzyku wystąpienia raka jajnika, w związku z obecnością genetycznych czynników ryzyka lub rodzinnym występowaniem tej choroby, mogą należeć do grupy o podwyższonym ryzyku wystąpienia raka endometrium.²³³⁻²³⁷ Związek pomiędzy występowaniem mutacji genów *BRCA* i rakiem trzonu macicy analizowano w licznych badaniach. Niektóre z nich wskazują na zwiększone ryzyko zachorowania na raka trzonu macicy lub raka endometrium u nosicielek mutacji tych genów w porównaniu z ogólną populacją lub brakiem nosicielstwa mutacji tych genów.²³⁸⁻²⁴² Inne badania nie wykazują^{243,244} związku lub wykazują niższe ryzyko zachorowania na raka trzonu macicy wśród nosicielek mutacji genów *BRCA*.²⁴⁵ Z kolei wyniki innych badań sugerują, że zwiększone ryzyko wiąże się głównie ze stosowaniem tamoksifenu.^{240,246} W kilku badaniach nosicielek mutacji genów *BRCA*, u których przeprowadzono operację RRSO bez usunięcia macicy i nie potwierdzono choroby w tym czasie, pooperacyjna częstość występowania raka trzonu macicy była wyższa w porównaniu do ogólnej populacji,²⁴⁷⁻²⁴⁹ ale inne badania tego nie potwierdziły.²⁵⁰ Kilka badań wykazało, że obecność mutacji genu *BRCA1* miała związek z rakiem endometrium lub rakiem trzonu macicy, ale mutacje genu *BRCA2* nie zwiększały ryzyka zachorowania lub ich nie analizowano.^{240-242,247-249} Jednak przeprowadzono badania, które nie wykazały istotnej zależności pomiędzy występowaniem raka trzonu macicy i mutacjami genu *BRCA1*,^{243,245} co wskazuje na konieczność przeprowadzenia dalszych badań poświęconych temu zagadnieniu.

Pewne patogenne warianty związane z występowaniem zespołu Lynch'a wiążano ze zwiększym ryzykiem zachorowania na raka endometrium lub raka trzonu macicy, a także wiążano z nimi przypadki zachorowania na obie choroby, zarówno u pacjentek indywidualnych, jak też w przypadku zachorowań rodzinnych.^{83,86-88,90,251-255} Pewne czynniki reprodukcyjne, takie jak bezpłodność, liczba porodów, stosowanie antykoncepcji

hormonalnej, leków do leczenia bezpłodności oraz hormonalna terapia zastępcza w okresie pomenopauzalnym, mogą zwiększać lub obniżać ryzyko zachorowania zarówno na raka jajnika, jak i raka endometrium.^{15,16,19,30,45,256-258} Wśród pacjentek, u których przeprowadzono operację RRSO z powodu obecności mutacji genu *BRCA*, zdiagnozowanego raka piersi lub z powodu rodzinnego występowaniem raka piersi lub jajnika i które zgodziły się na usunięcie macicy w trakcie operacji RRSO, kilka badań potwierdziło występowanie raka trzonu macicy w fazie utajenia, ale wyniki różniły się częstością jego występowania.^{120,259-262} Z badań dotyczących pacjentek z mutacjami związanymi z zespołem Lynch'a wynika, że rak endometrium w fazie utajenia może występować tak samo często jak zmiany w jajniku lub jajowodzie w fazie utajenia, a także, że częstość występowania raka endometrium może być znacznie zmniejszona dzięki profilaktycznemu usunięciu macicy.^{263,264} Badanie dużej populacji pacjentek z przedmenopauzalnym pierwotnym rakiem piersi wykazało, że profilaktyczna operacja BSO wraz z usunięciem macicy zmniejszyła ryzyko ponownego zachorowania na pierwotnego raka piersi oraz zmniejszyła umieralność wskutek raka piersi. Żadna z tych procedur nie zmodyfikowała w sposób znaczący tego ryzyka oraz nie stwierdzono takiego efektu u kobiet chorujących na pomenopauzalnego raka piersi.²⁶⁵ Patrz wytyczne NCCN Guidelines dotyczące oceny genetycznych i rodzinnych czynników wysokiego ryzyka wystąpienia raka piersi, jajnika i trzustki (dostępne na stronie internetowej: www.NCCN.org) na potrzeby dalszej dyskusji dotyczącej zasad doboru pacjentek, u których przeprowadzenie operacji RRSO wraz z usunięciem macicy może przynieść korzystne rezultaty.

Dotąd nie udowodniono korzystnego pod względem profilaktycznym działania, wynikającego z usunięcia wyłącznie jajowodów.²⁶⁶⁻²⁷⁶ Biorąc pod uwagę przeprowadzenie operacji usunięcia wyłącznie jajowodów, należy usunąć jajowód od strzepka do jego połączenia z macią. Jajowody



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

należy starannie przygotować oraz ocenić w sposób opisany powyżej w części dotyczącej operacji BSO.^{123,128} Przeprowadzenie zmniejszającej ryzyko operacji usunięcia tylko jajowodów nie eliminuje ryzyka rozwoju raka jajnika u kobiet. Dodatkowo u pacjentek w wieku przedmenopauzalnym operacja usunięcia jajników zmniejsza ryzyko wystąpienia raka piersi, ale nie ma pewności co do wielkości tego zjawiska.²⁷⁷ Na potrzeby dalszej dyskusji dotyczącej resztowego ryzyka rozwoju raka patrz wytyczne NCCN Guidelines dotyczące oceny genetycznych i rodzinnych czynników wysokiego ryzyka wystąpienia raka piersi, jajnika i trzustki (dostępne na stronie internetowej: www.NCCN.org).

Ryzyko powikłań związanych z operacją obejmuje: uszkodzenie jelit, pęcherza moczowego, moczowodu oraz naczyń.^{122,261,278-280} U pacjentek, u których przeprowadzono operację RRSO w wieku przedmenopauzalnym lub pomenopauzalnym, objawy towarzyszące menopauzie mogą wystąpić po raz pierwszy, wystąpić ponownie lub ulec zaostreniu.²⁸¹⁻²⁸⁷ Operacja RRSO może mieć długoterminowy wpływ na funkcje seksualne oraz jakość życia (ang. quality of life, QOL).^{281,282,285,286,288-297} Dostępne nieliczne dane sugerują, że stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (ang. hormone replacement therapy, HRT) prawdopodobnie nie zwiększa ryzyka zachorowania na raka piersi u nosicieli mutacji genów BRCA, u których przeprowadzono operację RRSO,^{288,298-303} jednak skuteczność tej terapii w łagodzeniu objawów menopauzy w populacji tych kobiet jest poddana pod dyskusję.^{281-285,293,294,296,300-302} Operacja RRSO przeprowadzona u kobiet w wieku przedmenopauzalnym zwiększa ryzyko wystąpienia pewnych schorzeń układu sercowo-naczyniowego (np.: choroby niedokrwiennej serca, zaburzeń rytmu serca, hiperlipidemii), przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, zapalenia stawów, astmy, osteoporoz oraz zaburzeń psychicznych (zaburzeń procesów poznawczych, depresji, zaburzeń lękowych).^{284,304-310}

Zalecana diagnostyka

Pacjentki z rakiem jajnika mogą zgłaszać się do lekarza z kilku, różnych przyczyn. Niektóre zgłoszą się z powodu występujących objawów przedmiotowych i/lub podmiotowych, u których badanie obrazowe wykazuje obecność nieprawidłowej masy tkankowej w obrębie miednicy oraz wskazuje na możliwość występowania przerzutów. W przypadku innych pacjentek rak jajnika zostaje zdiagnozowany przypadkowo podczas operacji chirurgicznej lub innej procedury. Zalecaną diagnostykę dla tych grup pacjentek opisano poniżej.

Pacjentki wykazujące kliniczne objawy podmiotowe/przedmiotowe

Objawy kliniczne, które uzasadniają przeprowadzenie dalszej diagnostyki pod kątem raka jajnika obejmują: podejrzone lub wykrywane palpacyjnie nieprawidłowe masy tkankowe stwierdzone podczas badania jamy brzusznej lub miednicy, wodobrzusze, powiększenie obwodu brzucha i/lub objawy podmiotowe (tj. wzdęcia, ból w obrębie jamy brzusznej lub miednicy, trudności w jedzeniu lub szybkie uczucie sytości oraz objawy ze strony układu moczowego, takie jak: parcie nagłe lub częstomocz).¹⁴⁴ Kliniczne objawy przedmiotowe mogą obejmować: powiększenie obwodu brzucha, wodobrzusze oraz obecność nieprawidłowych mas tkankowych, stwierdzonych podczas badania klinicznego jamy brzusznej lub miednicy. W przypadku takich pacjentek dalsza diagnostyka powinna obejmować: badanie obrazowe, badania laboratoryjne, ocenę stanu odżywienia, badania przewodu pokarmowego (jeżeli są takie wskazania) oraz przeprowadzenie wywiadu rodzinnego. Każdy z wymienionych elementów badania opisano bardziej szczegółowo poniżej.

Badania obrazowe

Podstawowa diagnostyka u pacjentek wykazujących objawy przedmiotowe lub podmiotowe występujące w przypadkach raka jajnika powinna obejmować badanie USG jamy brzusznej / miednicy i/lub obrazowanie TK/MRI jamy brzusznej / miednicy. Standardowo w pierwszej kolejności



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

przeprowadza się badanie USG, gdyż, jak wykazano, umożliwia ono skuteczne rozróżnienie większości mas przydatkowych (guzów przydatków) według kategorii: zmiana łagodna lub złośliwa.³¹¹⁻³¹³ Inne metody obrazowania mogą okazać się przydatne, jeżeli wyniki badań USG są niejednoznaczne (tj. przy braku pewności co do pochodzenia lub złośliwości zmiany), a także mogą pomóc w ocenie obecności przerzutów nowotworowych, stopnia zaawansowania choroby oraz w planowaniu przedoperacyjnym.^{311,313,314} Badanie MRI jamy brzusznej / miednicy może pomóc w ocenie potencjalnej złośliwości mas przydatkowych (guzów przydatków), gdy badanie USG nie jest wiarygodne lub wyniki badania są niejednoznaczne.^{311-313,315-319} Pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa z wykorzystaniem znakowanej radioizotopowo fluorodeoksyglukozy (FDG-PET/TK) również może być pomocna w weryfikacji charakteru zmiany, gdy wyniki są niejednoznaczne.³²⁰⁻³²² Panel NCCN Panel zaleca badania: PET/TK lub MRI w przypadku zmian niejednoznacznych, jeżeli mogą one zmienić postępowanie terapeutyczne.

Zaproponowano wiele metod obrazowania oraz algorytmów w celu oceny wyników tych badań, służących przedoperacyjnemu różnicowaniu łagodnych i złośliwych mas przydatkowych (guzów przydatków) oraz w celu kwalifikacji pacjentek do leczenia operacyjnego i/lub skierowania ich do ginekologa onkologicznego w celu przeprowadzenia dalszej oceny oraz procedur chirurgicznych. Powstało wiele algorytmów na podstawie wyników obrazowania ultrasonograficznego, służących prognozowaniu cech złośliwości, a także poddano analizie badania prospektywne porównujące przedoperacyjne wyniki badań USG z ostateczną diagnozą po operacji.³²³⁻³²⁷ Najbardziej dokładnej analizie poddano algorytm Simple Rules (Proste reguły) opublikowany przez Międzynarodową Grupę ds. Analizy Guzów Jajnika (ang. International Ovarian Tumor Analysis, IOTA), stworzony na podstawie pięciu cech ultrasonograficznych^{188,328-337} oraz opublikowany przez tą samą grupę model matematyczny oparty na regresji logicznej (ang. logistic regression, LR2), który wykorzystuje pięć

zmennych ultrasonograficznych oraz jedną zmienną kliniczną (wiek w latach).^{186,338-341} W badaniach prospektywnych analizowano różne metody różnicowania łagodnych i złośliwych mas tkankowych na podstawie wyników uzyskanych za pomocą obrazowania MRI, porównując wyniki przedoperacyjnych badań z ostateczną diagnozą po operacji, jednak te metody nie były poddane tak wnikliwej analizie, jak metody wykorzystujące obrazowanie ultrasonograficzne. Przykłady obejmują: protonową spektroskopię MR,³⁴² obrazowanie MR zależne od dyfuzji (ang. diffusion-weighted imaging, DWI),³⁴³⁻³⁴⁵ mapy pozornego współczynnika dyfuzji (ang. apparent diffusion coefficient, ADC),³⁴⁶ obrazowanie MRI w polu o indukcji 3,0 T,³⁴⁷ oraz dynamiczne obrazowanie MRI ze wzmacnieniem kontrastowym (ang. dynamic contrast-enhanced, DCE).³⁴⁸ Mimo że badania USG oraz MRI są zalecane jako przedoperacyjne techniki obrazowania, nie ma precyzyjnych wytycznych NCCN Guidelines dotyczących wyboru konkretnej techniki obrazowania oraz określonego modelu, służącego do przedoperacyjnej klasyfikacji zmian.

TK oraz MRI są lepszymi metodami oceny przerzutów nowotworowych w jamie brzusznej lub miednicy na potrzeby przedoperacyjnej oceny stopnia zaawansowania choroby, oceny resecyjności oraz planowania zabiegu chirurgicznego, niż badanie ultrasonograficzne.^{314,315,318,349-351} Mimo że TK jest preferowaną metodą w niektórych kręgach medycznych, obrazowanie MRI wykazuje taką samą dokładność w ocenie stopnia zaawansowania choroby oraz porównywalną dokładność w prognozowaniu wielkości guza otrzewnej oraz może być przydatne, jeżeli wyniki badania TK nie są rozstrzygające.³¹⁴ W przypadku choroby w zaawansowanym stadium oraz gdy wyniki badania TK są niejednoznaczne badanie FDG-PET/TK może być użyteczne, gdyż wykazuje ono wyższą skuteczność w wykrywaniu przerzutów nowotworowych niż TK.^{314,321,352-355}



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Mimo że nie ma dowodu na konieczność wykonywania badań RTG lub TK klatki piersiowej, jednak zdaniem członków panelu badania takie powinny być częścią ogólnej oceny stanu pacjentki w toku kwalifikacji do operacji oraz oceny stadium zaawansowania choroby, jeżeli istnieją takie wskazania. Badanie TK może pomóc w wykryciu przerzutów nowotworowych do opłucnej lub płuc oraz stwierdzeniu obecności wysięku opłucnowego, co z kolei może pomóc zaplanować właściwą terapię.³¹⁴ Wszystkie badania obrazowe TK lub MRI należy przeprowadzić z użyciem kontrastu, jeżeli nie ma przeciwwskazań do jego zastosowania.

Badania laboratoryjne oraz badania biomarkerów

W przypadku pacjentek z klinicznymi objawami podmiotowymi/przedmiotowymi raka jajnika należy wykonać pełną morfologię krwi oraz badania biochemiczne, w tym profil wątrobowy.

Zaproponowano kilka swoistych biomarkerów oraz algorytmów wykorzystujących wyniki badań licznych biomarkerów do przedoperacyjnego różnicowania guzów łagodnych i złośliwych u pacjentek, u których występują niezdiagnozowane masy przydatkowe (guzy przydatków) lub nieprawidłowe masy tkankowe w obrębie miednicy. Biomarkery, które poddano ocenie w badaniach prospektywnych porównujących ich przedoperacyjne stężenia w surowicy krwi z ostateczną diagnozą pooperacyjną, to: HE4 i CA-125 w surowicy krwi, badane pojedynczo lub razem z wykorzystaniem algorytmu oceny ryzyka obecności nowotworu złośliwego jajnika (ang. Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, ROMA),^{185, 187, 356-371} test wskaźnikowy bazujący na wielu zmiennych (MIA; o nazwie handlowej OVA1), wykorzystujący stężenia w surowicy krwi pięciu markerów: transtyretyny, apolipoproteiny A1, transferyny, mikroglobuliny beta-2 oraz CA-125^{154, 212-216, 372} oraz druga generacja testu MIA (MIA2G, o nazwie handlowej OVERA) wykorzystująca stężenia: CA-125, transferyny, apolipoproteiny A1, hormonu folikulotropowego [FSH] oraz HE4.^{184, 373} Agencja FDA

zatwierdziła stosowanie testów ROMA, OVA1 oraz OVERA w celu oceny ryzyka wystąpienia raka jajnika u kobiet, u których stwierdzono obecność mas przydatkowych (guzów przydatków) i u których planowane jest leczenie chirurgiczne, a które nie zostały jeszcze skierowane do onkologa.^{217, 374, 375} Mimo że Amerykańskie Kolegium Położników i Ginekologów (ang. American Congress of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) sugerowało wykorzystanie testów ROMA i OVA1 na potrzeby decyzji o tym, które pacjentki należy skierować do ginekologa onkologicznego,³⁷⁶ inne organizacje zawodowe nie wyraziły jednoznacznej opinii na ten temat.^{161, 312, 377} Nie wszystkie badania wykazały, że testy wykorzystujące kilka biomarkerów mają większą skuteczność (tj.: czułość, swoistość, dodatkową wartość predykcyjną, ujemną wartość predykcyjną) w prognozowaniu złośliwości nowotworu w porównaniu z innymi metodami (np. badaniami obrazowymi, oznaczeniem pojedynczych biomarkerów, wskaźnikiem objawów lub oceną kliniczną).^{185, 215, 357, 378-380} Obecnie panel NCCN Panel nie zaleca wykorzystania wspomnianych badań biomarkerów do określenia typu niezdiagnozowanych, nieprawidłowych mas przydatkowych (guzów przydatków) lub mas w obrębie miednicy.

Niemniej wytyczne NCCN Guidelines zalecają badanie stężenia markera CA-125 jako ewentualnego elementu przedoperacyjnej diagnostyki, jeżeli występują takie wskazania kliniczne. Takie zalecenie wynika z analizy danych, z których wynika, że stężenie markera CA-125 w surowicy krwi jest skorelowane z rozległością nowotworu oraz może mieć wartość prognostyczną, co z kolei może pomóc w planowaniu leczenia.³⁸¹⁻³⁸⁵ Stężenie CA-125 w surowicy krwi zwykle pozostaje w korelacji z klinicznym przebiegiem choroby, zwłaszcza u pacjentek z podwyższonym stężeniem przed leczeniem, zatem badanie to może służyć do monitorowania odpowiedzi na zastosowane leczenie oraz nadzoru pod kątem wznowy nowotworowej.^{4, 382, 384-396}



Istnieją dowody sugerujące, że marker HE4 może być przydatnym markerem prognostycznym u pacjentek z rakiem jajnika. Jego stężenie obniża się w odpowiedzi na leczenie, zatem badanie stężenia markera HE4 może zwiększyć szanse na wczesne wykrycie wznowy nowotworowej w porównaniu z badaniem wyłącznie stężenia markera CA-125.³⁹⁷⁻⁴²⁴ Członkowie panelu NCCN Panel czasami badają stężenie markera HE4 u pacjentek, u których stężenie markera CA-125 nie jest podwyższone, ponieważ marker ten może być przydatny w monitorowaniu stanu takich pacjentek w przyszłości. Niemniej wyniki badań są różne i obecne wytyczne⁴²⁵⁻⁴²⁷ NCCN Guidelines nie zalecają badania stężenia HE4 jako rutynowego elementu diagnostyki przedoperacyjnej.

Dodatkowo oprócz markera CA-125 w wytycznych NCCN Guidelines wymieniono także inne markery nowotworowe, które można wykorzystać jako elementy diagnostyki przedoperacyjnej, jeżeli są takie wskazania. Są to: inhibina, alfa-fetoproteina (ang. alpha-fetoprotein, AFP), podjednostka beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (ang. beta-human chorionic gonadotropin, beta-hCG), dehydrogenaza mleczanowa (ang. lactate dehydrogenase, LDH), antygen karcinoembrionalny (ang. carcinoembryonic antigen, CEA) oraz marker CA 19-9. Stężenia tych markerów w surowicy krwi mogą być podwyższone u pacjentek z pewnymi rzadziej występującymi podtypami raka jajnika (LCOC) oraz pozostać w korelacji z przebiegiem choroby u niektórych z nich. Pomiary stężeń tych markerów przed operacją mogą pomóc w ocenie przypadków LCOC (patrz *Rzadziej występujące podtypy raka jajnika*) oraz ułatwić przyszły nadzór po zakończeniu leczenia pod kątem wznowy nowotworowej, zwłaszcza u pacjentek, u których stężenie wyjściowe markera CA-125 w surowicy krwi nie było podwyższone i/lub chorują one na takie typy nowotworów, w których stężenie markera CA-125 może nie mieć wartości diagnostycznej.³⁹⁵

Na przykład: AFP, beta-hCG i LDH są markerami złośliwych nowotworów germinalnych i mogą być przydatne w diagnostyce śródoperacyjnej, planowaniu przedoperacyjnym oraz monitorowaniu pod kątem wznowy nowotworowej po zakończeniu leczenia.^{376,395,428-436} Wzrost stężenia AFP może towarzyszyć guzom pęcherzyka żółtkowego, rakom zarodkowym, wielozarodkowiakom oraz niedojrzałym potworniakom; wzrost stężenia beta-hCG może towarzyszyć kosmówczakom złośliwym, rakom zarodkowym, wielozarodkowiakom oraz przy niższych stężeniach niektórym rozrodczakom, natomiast LDH może być markerem w przebiegu rozrodczaka.^{428,429} Niektóre badania u młodych pacjentek, u których stwierdzono obecność nieprawidłowej, jajnikowej masy tkankowej (guz jajnika) wykazały, że wysokie stężenia AFP i beta-hCG pozostawały w korelacji z wyższym prawdopodobieństwem złośliwości zmian nowotworowych^{436,437} lub były związane ze swoistymi podtypami nowotworów,^{431,438,439} co sugeruje, iż wymienione markery mogą być przydatne w diagnostyce śródoperacyjnej oraz podjęciu decyzji o przeprowadzeniu leczenia chirurgicznego oszczędzającego płodność jako dopuszczalnej metody leczenia. Wysokie stężenia AFP w surowicy krwi oraz nieznaczne ich zmniejszenie po leczeniu wydaje się być związane ze słabszymi efektami leczenia u pacjentek chorujących na nowotwory germinalne.^{432,438-443} Wysokie stężenie beta-hCG może wiązać się z gorszym rokowaniem.^{432,444} Wysokie stężenia LDH w surowicy krwi mogą świadczyć o większej rozległości nowotworu i niezadowalających efektach u niektórych pacjentek z nowotworami germinalnymi jajnika.^{443,445-447} Jeżeli u pacjentek z nowotworem germinalnym lub nowotworem wywodzącym się z komórek sznurów płciowych i zrębu stwierdzono podwyższone wyjściowe stężenie jednego lub więcej wymienionych markerów i poziomy ich zmniejszają się po leczeniu, wówczas mogą one być przydatne podczas badań kontrolnych po leczeniu przeprowadzanych pod kątem wznowy nowotworowej.⁴⁴⁸ AFP i hCG są powszechnie wykorzystywane do monitoringu pod kątem wznowy nowotworowej u pacjentek chorujących na nowotwory germinalne



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

(GCT) i stanowiły część badań przeprowadzanych w celu wykrycia takiej wznowy.⁴⁴⁸⁻⁴⁵¹

Nowotwory jajnika wywodzące się z komórek sznurów płciowych i zrebu, zwłaszcza ziarniszczaki, mogą produkować inhibinę, a poziom jej ekspresji w tkance nowotworu oraz w surowicy krwi został zaproponowany jako marker diagnostyczny.^{395,452-461} Niektóre badania wykazały, że stężenia inhibiny A i B w surowicy krwi, zwłaszcza inhibiny B, wykazują korelację z rozległością nowotworu u pacjentek chorujących na ziarniszczaka i zmniejszają się podczas terapii, a następnie wzrastają, poprzedzając wznowę nowotworową, co sugeruje, że monitoring stężenia inhibiny w surowicy krwi może być przydatny w długoterminowej obserwacji po leczeniu.⁴⁶²⁻⁴⁶⁷ W niektórych przypadkach nowotworów jajnika wywodzących się ze zrebu poziomy inhibiny nie są podwyższone, co oznacza, że ten marker nie jest przydatny w monitoringu odpowiedzi na leczenie.⁴⁶⁸

Podwyższone stężenie markera CEA w surowicy krwi jest wykorzystywane głównie do diagnostyki pierwotnego raka żołądka i jelit, ale jego poziom może także wzrastać u pacjentek chorujących na nowotwory złośliwe jajnika, zwłaszcza nowotwory śluzowe.^{4,469-477} Ze względu na związek z nowotworami przewodu pokarmowego niektórzy opowiadają się za dalszymi badaniami obrazowymi przewodu pokarmowego u pacjentek z wysokim poziomem CEA w surowicy.^{142,469} Zaproponowano, aby stosunek CA-125 do CEA w surowicy > 25 uznać za kryterium różnicujące raka jajnika od raka jelita grubego,^{478,479} zwłaszcza w celu potwierdzenia rozpoznania raka u pacjentek, u których rozważa się leczenie neoadiuantowe (jeżeli wyniki biopsji nie są dostępne).^{469,480} Stosunek CA-125 do CEA uwzględniono w kryteriach włączenia do udziału w badaniach, w których analizowane są terapie neoadiuantowe.⁴⁸¹⁻⁴⁸³ Zgłoszono sugestię, że CEA może być przydatny do monitorowania nawrotów choroby u pacjentek ze śluzowym rakiem

jajnika.^{146,476,484} CA19-9 to kolejny marker, którego podwyższone stężenie występuje częściej w przypadku guzów śluzowych w porównaniu z innymi typami raka jajnika.^{477,485-492} Wyniki niektórych badań sugerują, że stężenie CA19-9 w surowicy może być przydatne do monitorowania nawrotów, szczególnie u pacjentek ze śluzowym rakiem jajnika oraz u osób z wysokimi poziomami CA19-9 przed leczeniem.^{395,488,493,494}

Ocena stanu odżywienia i ocena przewodu pokarmowego

Badania diagnostyczne powinny również obejmować ocenę stanu odżywienia pacjentki oraz ocenę przewodu pokarmowego, jeśli jest to wskazane klinicznie. U pacjentek z rakiem jajnika często występują wzdęcia, bóle miednicy lub brzucha, trudności związane z jedzeniem lub wcześnie uczucie sytości,¹⁴⁴ co może prowadzić do zmian w nawykach żywieniowych, które skutkują złym stanem odżywienia. Zły stan odżywienia wiąże się z wyższym ryzykiem suboptimalnego zabiegu chirurgicznego, powikłań chirurgicznych i niskich wskaźników przeżycia, szczególnie u starszych pacjentek.⁴⁹⁵⁻⁵⁰¹ Istnieje wiele sposobów oceny stanu odżywienia, w tym pomiar masy ciała, wskaźnika masy ciała, pomiary antropometryczne, pomiar białka w surowicy, albuminy w surowicy, transferyny, liczby limfocytów, analizy impedancji bioelektrycznej i pomiarów składu ciała (stosunek masy bez tłuszczowej do masy tkanki tłuszczowej, wskaźnik masy mięśni szkieletowych).^{495-498,500,502-516} Dwa powszechnie stosowane parametry to prognostyczny wskaźnik odżywienia (PNI) i subiektywna ocena globalna (SGA).^{496,504,517-523} Zaleca się, aby ocenę stanu odżywienia wykonywać w ramach diagnostyki wyjściowej, ponieważ ocena ta ma istotne znaczenie w ustaleniu, czy pacjentka kwalifikuje się do zabiegu chirurgicznego, oraz w planowaniu przedoperacyjnym.^{480,524} U osób, które nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego, lepszą opcją w porównaniu z operacją zmniejszającą masę guza może być NACT. Zły stan odżywienia w kontekście guza przewodu pokarmowego może być jednak wskazaniem, by za priorytet uznać operację usunięcia lub zmniejszenia

masy w przewodzie pokarmowym,^{525,526} zwłaszcza jeśli pacjentka jest poza tym stosunkowo dobrym kandydatem do zabiegu chirurgicznego.

Biorąc pod uwagę fakt, że zarówno nowotwory przewodu pokarmowego, jak i pierwotny rak śluzowy jajnika mogą powodować podwyższenie stężenia CEA w surowicy,^{4,469-477} i oba mogą objawiać się guzami przydatków, u tych pacjentek szczególnie ważna jest ocena przewodu pokarmowego w celu ustalenia, czy pacjentki mają przerzuty do jajnika czy też pierwotnego raka śluzowego jajnika (patrz *Raki śluzowe*).⁵²⁷ Obecność guza trzustki lub rozsiewu choroby w jamie brzusznej również wskazuje, że istnieje zasadne podejrzenie pierwotnego raka przewodu pokarmowego.

Wywiad rodzinny i badania genetyczne

Ważną częścią badań diagnostycznych jest zebranie wywiadu rodinnego i skierowanie na konsultację genetyczną, ponieważ u niektórych pacjentek mogą występować cechy dziedziczne, które mogą wpływać na przyszłe leczenie i stanowić wskazanie do badań przesiewowych członków rodziny. Nie należy opóźniać leczenia pierwotnego (zabiegu chirurgicznego i chemicznej) w przypadku skierowania do poradni genetycznej, ponieważ wyniki badań genetycznych nie są potrzebne do wyboru pierwotnego zabiegu chirurgicznego i/lub chemicznej, a opóźnienie w leczeniu wiąże się z gorszymi rokowaniami.^{528,529} Zalecenia dotyczące badań genetycznych można znaleźć w wytycznych NCCN Guidelines dotyczących oceny genetycznych i rodzinnych czynników wysokiego ryzyka wystąpienia raka: piersi, jajnika i trzustki oraz w wytycznych NCCN Guidelines dotyczących oceny genetycznych i rodzinnych czynników wysokiego ryzyka wystąpienia raka: jelita grubego (dokumenty są dostępne pod adresem www.NCCN.org).

Chociaż przyszłe opcje leczenia podtrzymującego może zależeć od statusu zarodkowych i/lub somatycznych mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2*, badanie w kierunku *BRCA* na potrzeby podejmowania decyzji

terapeutycznych nie jest potrzebne do momentu potwierdzenia raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w badaniu histopatologicznym (np. po pierwotnym zabiegu chirurgicznym lub potwierdzeniu rozpoznania na podstawie biopsji). Patrz punkt *Badania molekularne* poniżej.

Przewidywanie nowotworu złośliwego, skierowanie do specjalisty w zakresie ginekologii onkologicznej

Istnieje wiele algorytmów predykcyjnych, które uwzględniają wiele czynników, takich jak objawy, wyniki badań obrazowych, biomarkery i charakterystyka pacjentki, określających prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworu złośliwego u pacjentek z niezdiagnozowanym guzem przydatków (tj. guzem wykrytym w badaniu klinicznym lub badaniu obrazowym, który nie została jeszcze usunięty i ostatecznie zdiagnozowany w badaniu histopatologicznym).^{316,338,351,371,530} Algorytmy te zostały opracowane w celu zmniejszenia liczby i/lub zakresu niepotrzebnych zabiegów chirurgicznych. Określają prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworu złośliwego, aby na tej podstawie wskazać pacjentek, w przypadku których osiągnięcie korzyści z zabiegu chirurgicznego jest najbardziej prawdopodobne, i/lub pacjentek, których należy skierować do specjalisty w zakresie ginekologii onkologicznej w celu dalszego badania i zabiegu chirurgicznego. Wiele z tych algorytmów zostało przetestowanych w badaniach prospektywnych porównujących przedoperacyjne przewidywanie z rozpoznaniem pooperacyjnym potwierdzonym w badaniu histopatologicznym, m.in. algorytm IOTA Assessment of Different NEoplasias in the adnexa (ADNEX), w którym wykorzystuje się wiek pacjentki, rodzaj ośrodka (skierowanie onkologiczne lub inne), stężenie CA-125 w surowicy i sześć zmiennych USG;^{316,330,531,532} indeksy RMI ryzyka nowotworu złośliwego (RMI-1 do 4), które wykorzystują parametry USG, status menopauzalny pacjentki i stężenie CA-125 w surowicy;^{339,358,359,533-539} łącząc wskaźnik objawów (SI) z wynikami oznaczeń CA-125 i HE4;¹⁵³ oraz (wczesne)



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

wytyczne ACOG/SGO dotyczące skierowań w oparciu o wiek pacjentki, stężenie CA-125, wyniki badań przedmiotowych, wyniki badań obrazowych i wywiad rodzinny.^{351,371,540} W kilku prospektywnych badaniach porównywano wiele algorytmów lub algorytmy z innymi parametrami, aby określić, które narzędzia pozwalają najdokładniej prognozować wystąpienie nowotworu złośliwego.^{212,214,215,338,357-359,378,379}

Żadna z tych metod nie została zatwierdzona w aktualnych wytycznych NCCN Guidelines. Ponieważ pierwotna ocena i zmniejszenie masy guza przez specjalistę w zakresie ginekologii onkologicznej wiąże się z poprawą przeżycia, wszystkich pacjentek ze zmianami, w przypadku których podejrzewa się nowotwory złośliwe jajnika (na podstawie danych klinicznych) należy kierować do oceny przez doświadczonego specjalistę w zakresie ginekologii onkologicznej — zarówno w celu oceny kwalifikacji do różnych opcji pierwotnego leczenia chirurgicznego, jak i wyboru najlepszej metody uzyskania materiału potrzebnego, by ostatecznie potwierdzić rozpoznanie.^{147,218-221} Specjalista w zakresie ginekologii onkologicznej powinien włączyć się w ocenę, czy pacjentka kwalifikuje się do zabiegu chirurgicznego i/lub do leczenia neoadiuantowego, a także czy zasadne jest przeprowadzenie oceny laparoskopowej w celu określenia wykonalności chirurgicznego zmniejszenia masy guza. Konsultacja ze specjalistą w zakresie ginekologii onkologicznej jest też wskazana w przypadku leczenia utajonych STIC.

Badania diagnostyczne w przypadku pacjentek z rozpoznaniem po wcześniejszym zabiegu chirurgicznym

Pacjentki są niekiedy kierowane do instytucji członkowskich NCCN z rozpoznaniem raka jajnika na podstawie zabiegu chirurgicznego lub biopsji tkanki (badanie cytopatologiczne). Pacjentki z nowo rozpoznanym rakiem jajnika niekiedy przechodzą operację cytoredukcyjną i kompleksowe procedury oceny stopnia zaawansowania (tj. po spełnieniu kryteriów kwalifikacji do chirurgicznej oceny stopnia zaawansowania

według Gynecologic Oncology Group [GOG]).⁵⁴¹ W niektórych przypadkach skierowanie następuje po niepełnej operacji i/lub ocenie stopnia zaawansowania (np. zachowana macica i/lub przydatki, nieusunięta sieć, niepełne wycięcie węzłów chłonnych, choroba resztkowa, która może kwalifikować się do resekcji, nie w pełni udokumentowana ocena chirurgiczna stopnia zaawansowania, utajony rak inwazyjny w momencie operacji ukierunkowanej na zmniejszenie ryzyka). Elementy chirurgicznej oceny stopnia zaawansowania są wymienione w algorytmie (patrz *Zasady dotyczące zabiegu chirurgicznego w algorytmie*).

Procedury badań diagnostycznych są bardzo podobne w przypadku pacjentek z rozpoznaniem guza miednicy i bez rozpoznania w momencie skierowania. W takich przypadkach istotna jest ocena przez specjalistę w zakresie ginekologii onkologicznej, czy poprzedni zabieg chirurgiczny był odpowiedni, czy też potrzebna jest dodatkowa operacja. Należy dokonać przeglądu wcześniejszych badań obrazowych i dokumentacji leczenia chirurgicznego, aby ustalić, jakie dodatkowe badania będą potrzebne, i uzyskać dane niezbędne do wyboru podejścia terapeutycznego. Mogą być potrzebne dodatkowe badania obrazowe w kierunku przerzutów odległych i oceny choroby resztkowej, która nie została usunięta podczas poprzedniej operacji. Opcje badań obrazowych obejmują TK lub MRI, PET/TK i/lub USG klatki piersiowej/jamy brzusznej/miednicy. Wszystkie badania obrazowe należy przeprowadzić z użyciem kontrastu, jeżeli nie ma przeciwwskazań do jego zastosowania. W potwierdzeniu rozpoznania i typu nowotworu istotną rolę odgrywa przegląd histopatologiczny tkanki pochodzącej z poprzedniej operacji. Należy wykonać morfologię z rozmazem i profil biochemiczny z próbami wątrobowymi, natomiast CA-125 lub inne markery nowotworowe należy oznaczyć, jeśli jest to wskazane, aby potwierdzić prawdopodobne rozpoznanie i uzyskać dane odniesienia do przyszłej obserwacji. Patrz punkt powyżej *Badania laboratoryjne oraz badania biomarkerów*. Badania



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

diagnostyczne powinny obejmować wywiad rodzinny, ocenę ryzyka genetycznego oraz badanie w kierunku mutacji komórek linii zarodkowej i badania w kierunku mutacji somatycznych, chyba że badania te zostały już wykonane. Zalecenia dotyczące badań genetycznych można znaleźć w wytycznych NCCN Guidelines dotyczących oceny genetycznych i rodzinnych czynników wysokiego ryzyka wystąpienia raka: piersi, jajnika i trzustki oraz w wytycznych NCCN Guidelines dotyczących oceny genetycznych i rodzinnych czynników wysokiego ryzyka wystąpienia raka: jelita grubego (dokumenty są dostępne pod adresem www.NCCN.org). Jak opisano w punkcie *Badania molekularne* poniżej, badania w kierunku zarodkowych i/lub somatycznych mutacji *BRCA1/2* pozwalają świadomie wybrać leczenie podtrzymujące (po chemioterapii pierwszego rzutu z wykorzystaniem związków platyny). Uzasadniona może być analiza molekularna tkanki nowotworowej uzyskanej z poprzedniej operacji. W przypadku braku mutacji *BRCA1/2* skalę korzyści związanych z leczeniem podtrzymującym inhibitorem PARP można określić na podstawie statusu niedoboru rekombinacji homologicznej (HRD) (kategoria 2B).

Rozpoznanie, badanie histopatologiczne i ocena stopnia zaawansowania

Większość raków jajnika, w tym LCOC, diagnozuje się na podstawie analizy histopatologicznej próbki pobranej z biopsji lub preparatu chirurgicznego, co może się odbywać przed-, śród- lub pooperacyjnie. W diagnostyce raka jajnika u pacjentek, u których podejrzewa się wcześnie stadium zaawansowania, należy w miarę możliwości unikać aspiracyjnej biopsji cienkoigłowej (FNA), aby zapobiec rozerwaniu torbieli i rozaniu komórek nowotworowych do jamy otrzewnej; jednak FNA może być konieczna u pacjentek, które nie kwalifikują się do pierwotnego zmniejszenia masy guza, np. u osób z masywną chorobą, pacjentek starszych lub pacjentek w złym ogólnym stanie zdrowia.^{542,543} Zarówno pierwotne nowotwory otrzewnej, jak i nowotwory jajowodu zwykle

rozpoznaje się pooperacyjnie (brak rozlanego zajęcia jajnika) lub przedoperacyjnie (jeśli wykonano biopsję, a pacjentka przeszła już obustronne usunięcie jajników). Pacjentki, u których stwierdzono niejednoznaczne zmiany patologiczne lub które zostały skierowane do instytucji członkowskich NCCN po wcześniejszym rozpoznaniu raka jajnika, powinny zostać poddane ocenie histopatologicznej wykonanej przez patologa z instytucji członkowskich NCCN.

Pierwotne guzy otrzewnej i nowotwory jajowodu leczy się w taki sam sposób jak nabłonkowy rak jajnika, więc rozróżnienie tych trzech możliwych lokalizacji ogniska pierwotnego nowotworu jest mniej istotne niż wykluczenie innych nowotworów, które często zajmują przydatki, takich jak rak macicy, szyjki macicy, przewodu pokarmowego (jelita cienkiego i grubego, trzustki) lub chłoniak.^{544,545} Należy również wykluczyć łagodne zmiany jajnika i zmiany poza jajnikiem (np. torbielakogruczolak surowiczy).⁵⁴⁶ Ponadto należy wykluczyć przerzuty do jajników (patrz *Raki śluzowe*).

W przypadku wyników badań histopatologicznych przydatny jest protokoł CAP, który został zaktualizowany zgodnie z dokumentem AJCC Cancer Staging Manual, wydanie ósme.^{230,547} Na podstawie protokołu CAP (wersja 1.1.1.0; z lutego 2020 r.)²³⁰ i zgodnie z konsensusem panelu w wytycznych NCCN Guidelines zaleca się, aby ocena histopatologiczna obejmowała następujące elementy: wszystkie miejsca występowania guza (np. jajnik, jajowód, międniczna/brzuszna część otrzewnej, macica, szyjka macicy, sieć); wszystkie rozmiary guzów; w przypadku guzów jajnika/jajowodu: powierzchnia zajęta przez nowotwór (obecne/nieobecne/niemożliwe do określenia), integralność próbki (torebka/błona surowicza nienaruszona/naruszona/pofragmentowana); typ histologiczny i stopień złośliwości; uwypuklenie i/lub wszczepły (jeśli zostały pobrane/zidentyfikowane); wyniki badania cytologicznego z płynu otrzewnowego/puchlinowego lub popłuczyn otrzewnowych/puchlinowych i płynu opłucnowego; liczba i lokalizacja badanych węzłów chłonnych oraz



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

wielkość największych złogów przerzutowych do węzłów chłonnych; oraz dowody potwierdzające STIC, endometriozę (szczególnie jeśli występuje ciągłość z rakiem endometrialnym lub jasnowkomórkowym) i endosalpingiozą.

Pełna klasyfikacja histologiczna według WHO jest uwzględniona w wytycznych NCCN Guidelines.¹ Przydatnym zasobem jest również podręcznik badań histopatologicznych WHO.^{1,548}

Podtypy histologiczne

Nabłonkowy rak jajnika ma cztery główne podtypy: surowiczy, endometrialny, śluzowy i jasnowkomórkowy; u większości pacjentek (około 70%) występują nowotwory surowicze.^{3,549-552} Molekularna charakterystyka guzów jasnowkomórkowych, śluzowych lub surowicznych o niskim stopniu złośliwości (stopień 1) sugeruje, że mutacje w tych typach nowotworów różnią się od występujących w nowotworach o wyższym stopniu złośliwości.⁵⁵³⁻⁵⁵⁵ Rak jajnika można podzielić na typy 1 i 2 w oparciu o te zmiany molekularne. Dane wskazują, że nowotwory surowicze można sklasyfikować jako nowotwory wysokorzóżnicowane (1 stopnia złośliwości) lub niskorzóżnicowane (2 lub 3 stopnia złośliwości).^{549,556-561}

Innym rodzajem pierwotnych zmian nabłonkowych są nowotwory nabłonkowe jajnika o granicznym stopniu złośliwości, zwane również guzami LMP lub atypowymi guzami proliferacyjnymi. Nazwy guzów nabłonkowych o granicznym stopniu złośliwości zmieniały się na przestrzeni lat, a w najnowszych protokołach CAP nie stosuje się określenia „LMP”.^{230,562} Guzy o granicznym stopniu złośliwości wykazują cechy cytologiczne sugerujące złośliwość i mogą zasadniczo przypominać raka inwazyjnego, ale ocena mikroskopowa nie dostarcza dowodów na faktyczną inwazję guzków nowotworowych, chociaż patolodzy w rzadkich przypadkach rozpoznają inwazyjne wszczepy w badaniu mikroskopowym

(które nadal są spójne z rozpoznaniem zmian nabłonkowych typu granicznego). Charakterystyczną cechą patologiczną typowego nabłonkowego raka jajnika jest identyfikacja wszczepów otrzewnowych, które mikroskopowo i/lub makroskopowo naciekają otrzewną. Nowotwory nabłonkowe o granicznym stopniu złośliwości są zazwyczaj surowicze lub śluzowe, ale mogą również wystąpić inne podtypy histologiczne (patrz *Klasyfikacja histologiczna WHO w algorytmie*).^{1,230}

Raki powstające w jajnikach, jajowodach lub otrzewnej, zwane również rakami z przewodów Müllera lub MMT, są dwufazowe i zawierają zarówno złośliwe elementy nabłonkowe, jak i mięsakowe. Badania klonalności wskazują, że jest to rak metaplastyczny, w którym oba komponenty wywodzą się z prekursora nabłonkowego, a komponent mięsakowy wynika z transdyferencjacji (przejścia nabłonkowo-mezechymalnego).⁵⁶³⁻⁵⁷⁰

Guzy zarodkowe to podtyp nienabłonkowy, który obejmuje rozrodczaki, niedojrzałe potworniaki, guzy zarodkowe i guzy zatok endodermalnych (woreczka żółtkowego).¹ Złośliwe guzy podścieliskowe ze sznurów płciowych, inny podtyp nienabłonkowy, są rzadkie i obejmują guzy z komórek ziarnistych (najczęściej) i guzy z komórek Sertoliego-Leydiga.¹

W niektórych przypadkach rozróżnienie podtypów raka może być trudne. Na przykład guzy endometrialne niskorzóżnicowane mogą być trudne do odróżnienia od niskorzóżnicowanych nowotworów surowiczych.⁵⁴⁹ Niektóre guzy endometrialne wyglądają podobnie do guzów jasnowkomórkowych, podczas gdy inne mogą przypominać guzy podścieliskowe ze sznurów płciowych.⁵⁴⁹ Diagnostykę różnicową mogą ułatwić oznaczenia immunohistochemiczne (IHC) niektórych markerów. Status WT1 większości (80–90%) raków surowiczych jest dodatni, podczas gdy raki endometrialne i jasnowkomórkowe są zwykle ujemne.^{562,571,572} W gruczolakorakach endometrialnych zwykle występuje dodatni status receptorów cytokeratyny 7 (CK7), PAX8, CA-125 i estrogenów. Obecność



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

endometriozy może niekiedy ułatwić rozróżnienie poszczególnych podtypów, ponieważ raki jasnowkomórkowe i guzy endometrialne mogą być związane z endometriozą, podczas gdy występowanie endometriozy w innych podtypach jest mniej prawdopodobne.⁵⁶² Rak endometrialny jest również bardzo podobny pod względem wyglądu do guzów podścieliskowych ze sznurów płciowych.⁵⁶² Większość raków jasnowkomórkowych wykazuje ekspresję napsyny A, markera swoistego dla tego podtypu nowotworu.⁵⁷³ Trudno jest odróżnić pierwotne śluzowe nowotwory jajnika od przerzutów do przewodu pokarmowego na podstawie badania histopatologicznego.⁵⁷⁴⁻⁵⁷⁶ Barwienie immunologiczne PAX8 jest typowe dla guzów pierwotnych,⁵⁷² chociaż brak PAX8 nie wyklucza ogniska pierwotnego w jajniku. SATB2 wskazuje, że nowotwór wywodzi się z jelita grubego.⁵⁷⁷ W gruczolakorakach jelita grubego z przerzutami zwykle występuje również dodatni status CK20 i CEA.

Podtypy raka różnią się stopniem zaawansowania w momencie rozpoznania, rokowaniem, typowym przebiegiem choroby i odpowiadają na określone terapie.^{6,549,551,552,578,579} W wytycznych NCCN Guidelines większość zaleceń opiera się na danych zebranych od pacjentek, u których stwierdzono podtypy występujące najczęściej, takie jak rak surowiczy niskoróżnicowany oraz rak endometrialny stopnia 2/3. Wytyczne NCCN Guidelines zawierają także zalecenia dotyczące pacjentek z rzadziej występującymi podtypami raka jajnika (LCOC), tj. mięsakorakiem, rakiem jasnowkomórkowym, rakiem śluzowym, wysokoróżnicowanym rakiem surowiczym, rakiem endometrialnym stopnia 1, guzami nabłonkowymi o granicznej złośliwości, złośliwymi nowotworami podścieliskowymi ze sznurów płciowych oraz złośliwymi guzami z komórek zarodkowych.

Określenie stopnia zaawansowania

Wytyczne NCCN Guidelines dotyczące raka jajnika odzwierciedlają fakt, że rokowania i zalecenia dotyczące leczenia są w wysokim stopniu zależne od

stopnia zaawansowania i złośliwości choroby. Najczęściej do oceny stopnia zaawansowania raka jajnika stosuje się skalę od I do IV według systemu FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics), który został zatwierdzony przez AJCC i uwzględniony w dokumencie AJCC Cancer Staging Manual wydanie ósme, opublikowanym w 2016 r. Dokument ten znajduje zastosowanie do wszystkich przypadków nowotworów odnotowanych od 1 stycznia 2018 r. (patrz punkt *Ocena stopnia zaawansowania w algorytmie*).^{547,557} U ponad połowy pacjentek występują przerzuty odległe, chociaż w przypadku niektórych LCOC istnieje większe prawdopodobieństwo rozpoznania we wcześniejszych stadiach^{7,9,580} Surowiczemu rakowi jajnika często przypisuje się obecnie niski stopień złośliwości (większość guzów surowiczych stopnia 1) lub wysoki stopień złośliwości (większość guzów surowiczych stopnia 2 lub 3).^{230,549,556,557,559,560} Patolodzy mogą przypisywać stopień histologiczny 1, 2 lub 3 w przypadku raków endometrialnych, raków śluzowych i guzów w stadium IC.²³⁰ Do oceny stopnia zaawansowania pierwotnego gruczolakoraka otrzewnej, raka jajowodu i LCOC wykorzystuje się również system klasyfikacji zaawansowania raka jajnika FIGO/AJCC (wyd. 8).^{547,556,557} Z wyjątkiem wybranych kobiet z guzami o I stopniu zaawansowania i 1 stopniu złośliwości (u których przeżycie po kompleksowej laparotomii przekracza 95%), pacjentki we wszystkich innych stadiach raka jajnika będą prawdopodobnie wymagać leczenia po chirurgicznej ocenie stopnia zaawansowania. Wszystkich pacjentek z rakiem jajnika, zwłaszcza wymagających dodatkowego leczenia, należy zachętać do udziału w odpowiednim badaniu klinicznym.

Badania próbek pobranych od pacjentek z pierwotnymi guzami jajnika, jajowodu lub otrzewnej, w tym wymagania w zakresie klasyfikacji pTNM z publikacji AJCC Staging Manual wyd. 8 oraz systemu klasyfikacji zaawansowania FIGO, opisano w protokole badań histopatologicznych i oceny stopnia zaawansowania nowotworu College of American Pathologists (CAP).²³⁰



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Badania molekularne

Po potwierdzeniu raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w badaniu histopatologicznym pacjentek należy skierować na ocenę ryzyka genetycznego oraz przeprowadzić badania pod kątem mutacji komórek linii zarodkowej i mutacji somatycznych (jeśli nie zostały wcześniej przeprowadzone). To zalecenie dotyczące badań w kierunku mutacji zarodkowych i somatycznych ma celowo charakter ogólny, tak aby konsultant genetyczny i onkolog prowadzący mieli swobodę zlecania dowolnych badań molekularnych, które uznają za konieczne, w oparciu o indywidualną ocenę pacjentki i wywiadu rodzinnego w kierunku nowotworów. Badania w kierunku zarodkowych i somatycznych mutacji w genach *BRCA1/2* umożliwiają dokonanie świadomego wyboru leczenia podtrzymującego u osób z chorobą w II–IV stopniu zaawansowania i odpowiedzią całkowitą (CR) lub odpowiedzią częściową (PR) po chemioterapii pierwszego rzutu z zastosowaniem związków platyny, zatem członkowie panelu NCCN uznali, że u pacjentek, które mogą kwalifikować się do leczenia podtrzymującego po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu z zastosowaniem związków platyny, istotne jest ustalenie statusu mutacji *BRCA1/2*. Status rekombinacji homologicznej (np. niedobór rekombinacji homologicznej [HRD] w por. z brakiem zaburzeń rekombinacji homologicznej [HRP]) może dostarczyć informacji na temat skali korzyści z leczenia podtrzymującego inhibitorem PARP u osób bez mutacji *BRCA1/2*. Dodatkowe zalecenia dotyczące badań diagnostycznych, określania stopnia zaawansowania i pierwotnego leczenia raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, patrz OV-1 w wytycznych na stronie <http://www.NCCN.org>.

W związku z dostępnością technologii sekwencjonowania nowej generacji panel rozważał, czy u wszystkich pacjentek należy zalecić wykonanie kompleksowej analizy molekularnej guza. Niektórzy członkowie panelu stwierdzili, że kompleksowe badanie guza może nie być konieczne w przypadku niektórych pacjentek w kontekście leczenia wstępnego,

szczególnie u osób z mutacją zarodkową genów *BRCA1/2* lub innych genach szlaku homologicznej rekombinacji/naprawy DNA. Jednakże niektóre pacjentki (np. bez mutacji *BRCA1/2* lub z nawrotem choroby) mogą czerpać korzyści z bardziej dokładnej analizy molekularnej guza w celu podjęcia świadomych decyzji dotyczących dodatkowych opcji terapii celowanej. Panel uzgodnił, że badania guza mogą być korzystne na wielu etapach przebiegu choroby.

W związku z tym w aktualnych wytycznych zaleca się analizę molekularną guza zarówno na wstępny etapie postępowania, jak i w przypadku nawrotu (OV-B 1 z 3). Celem badań nowotworu na wstępny etapie postępowania jest optymalizacja rozpoznania zmian molekularnych, które mogą dostarczyć informacji na temat interwencji o potwierdzonym korzystnym działaniu na wstępny etapie leczenia, takich jak inhibitory PARP. Zmiany molekularne, które należy zbadać na wstępny etapie postępowania, obejmują status *BRCA1/2*, utrata heterozygotyczności lub status rekombinacji homologicznej przy braku zarodkowych mutacji *BRCA*.

Inne markery molekularne tkanki nowotworowej mogą stanowić kryterium wyboru leczenia przewlekłej lub nawracającej postaci choroby, ale ich badanie nie jest konieczne do momentu wystąpienia oporności na leczenie lub nawrotu. Panel zaleca, aby analiza molekularna guza w przypadku nawrotu obejmowała co najmniej badania w celu zidentyfikowania potencjalnych korzyści z terapii celowanych, które zapewniają korzyści swoiste dla guza lub tumor-agnostyczne. Należą do nich (m.in.): *BRCA1/2*, status HR, niestabilność mikrosatelitarna (MSI), naprawa niedopasowania (MMR), obciążenie mutacjami guza (TMB), *BRAF* i *NTRK*, o ile wcześniejsze badanie nie obejmowało tych markerów. Panel podkreśla, że bardziej kompleksowa analiza guza może być szczególnie istotna w przypadku mniej powszechnych typów histologicznych, w przypadku których dostępne zatwierdzone opcje terapeutyczne są ograniczone. Przed wyborem terapii ogólnoustrojowej w przypadku choroby opornej na leczenie



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

lub nawroto należy przeprowadzić zatwierdzone badania molekularne guza w placówce zatwierdzonej przez CLIA przy użyciu najnowszej dostępnej tkanki nowotworowej.

Leczenie pierwotne

Leczenie pierwotne w przypadku domniemanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej obejmuje zazwyczaj odpowiednią chirurgiczną ocenę stopnia zaawansowania oraz zabieg chirurgiczny zmniejszający masę guza, a następnie u większości (ale nie u wszystkich) chorych chemioterapię ogólnoustrojową.^{13,142,218,581,582} W przypadku niektórych pacjentek we wcześnieym stadium choroby leczenie pierwotne może obejmować wyłącznie zabieg chirurgiczny (po którym następuje obserwacja). Ponadto w przypadku niektórych podtypów histologicznych można rozważyć leczenie adiuwantowe lekami hormonalnymi.

U pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, które nie są dobrymi kandydatami do cytoredukcji natychmiastowej (PDS) z powodu zaawansowanego wieku, złego stanu zdrowia, niskiego stopnia sprawności, chorób współistniejących lub u których istnieje małe prawdopodobieństwo optymalnej cytoredukcji, należy rozważyć NACT z odroczonym zabiegiem chirurgicznym zmniejszającym masę guza (IDS).^{480,583} Nowe dane potwierdzają rosnącą rolę inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika.⁵⁸⁴ W leczenie pierwotne włączono inhibitory PARP jako zalecone przez NCCN opcje leczenia podtrzymującego u wybranych pacjentek po chemioterapii pierwszego rzutu. Poniżej szczegółowo opisano każdą z tych pierwotnych opcji terapeutycznych, w tym opcje leczenia podtrzymującego po chemioterapii pierwszego rzutu.

W przypadku pacjentek z podejrzeniem lub potwierdzeniem raka jajnika, jak opisano powyżej, specjalista w zakresie ginekologii onkologicznej powinien włączyć się w ocenę, czy pacjentka kwalifikuje się do zabiegu chirurgicznego i/lub do leczenia neoadiuwantowego, a także czy zasadne jest przeprowadzenie oceny laparoskopowej w celu określenia wykonalności chirurgicznego zmniejszenia masy guza. W wytycznych

NCCN Guidelines u wszystkich pacjentek zaleca się leczenie objawów i najlepsze leczenie wspomagające. W razie potrzeby pacjentki należy kierować do oceny w ramach opieki paliatywnej (patrz wytyczne NCCN Guidelines dotyczące opieki paliatywnej, dostępne na stronie www.NCCN.org).^{161,585,586}

Pierwotne leczenie chirurgiczne

Na podstawie opublikowanych lepszych wyników zaleca się, aby wyboru najlepszego podejścia chirurgicznego dokonał specjalista w zakresie ginekologii onkologicznej, który powinien też przeprowadzić odpowiedni pierwotny zabieg chirurgiczny.²¹⁹⁻²²¹ U większości pacjentek zalecana jest otwarta laparotomia, ale w pewnych okolicznościach odpowiednie mogą być techniki minimalnie inwazyjne (patrz *Laparotomia otwarta a techniki minimalnie inwazyjne*). Przed zabiegiem chirurgicznym należy pouczyć pacjentki z chorobą zaawansowaną o założeniu portu, jeśli rozważana jest chemioterapia dootrzewnowa (i.p.). Leczenie może ułatwić śródoperacyjna ocena histopatologiczna z wykorzystaniem skrawków zamrożonych, która może zapewnić potwierdzenie rozpoznania i rodzaju nowotworu oraz dostarczyć informacji o rozległości nowotworu. W przypadku wszystkich zabiegów w dokumentacji zabiegu chirurg powinien opisać: 1) rozległość choroby pierwotnej w miednicy, środkowej części jamy brzusznej i górnej części jamy brzusznej przed zmniejszeniem masy guza; 2) wskazanie, czy wykonano resekcję całkowitą lub niepełną; oraz 3) jeśli wykonano resekcję niepełną, ilość i rozmiar choroby resztowej w wyżej wymienionych obszarach po zmniejszeniu masy guza.⁵⁸⁷

W przypadku większości pacjentek z podejrzeniem złośliwego nowotworu jajnika, jajowodu lub pierwotnego nowotworu otrzewnej pierwotny zabieg chirurgiczny powinien obejmować histerektomię (jeśli występuje macica) oraz BSO z kompleksową oceną zaawansowania i zmniejszeniem masy guza, zgodnie ze wskazaniami.^{13,588,589} Jest to zalecane podejście w stadium IA–IV, jeśli optymalna cytoredukcja wydaje się możliwa,



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

pacjentka kwalifikuje się do zabiegu chirurgicznego, a płodność nie stanowi problemu. Szczegółowe informacje przedstawiono w punkcie *Zabieg chirurgiczny zmniejszający masę guza w przypadku nowo rozpoznanej choroby*.

W przypadku pacjentek we wcześnieym stadium choroby, które chcą zachować płodność, rozwiązaniem może być mniej rozległy zabieg chirurgiczny, jak opisano w punkcie *Opcje leczenia oszczędzające płodność w I stadium zaawansowania choroby*.

NACT z IDS należy rozważyć u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, które nie są dobrymi kandydatami do PDS z powodu zaawansowanego wieku, złego stanu zdrowia, niskiego stopnia sprawności, chorób współistniejących, lub u których istnieje małe prawdopodobieństwo optymalnej cytoredukcji.^{480,583} Oczekiwana korzyścią z terapii NACT jest umożliwienie medycznej poprawy stanu zdrowia pacjentki i/lub uzyskanie odpowiedzi klinicznej, która zwiększyłaby prawdopodobieństwo optymalnej cytoredukcji w następstwie IDS.

Pacjentki leczone NACT i IDS powinny również otrzymać pooperacyjną chemioterapię adiuwantową. Patrz punkty *Chemioterapia neoadiuwantowa* i *Odroczony zabieg chirurgiczny zmniejszający masę guza*. Jak opisano w punkcie *Ocena laparoskopowa przed resekcją*, w przypadku niektórych pacjentek z masywną chorobą minimalnie inwazyjna procedura może być odpowiednia do uzyskania materiału biopsijnego w celu potwierdzenia rozpoznania i/lub do badań molekularnych oraz aby ustalić, czy można uzyskać optymalną cytoredukcję.

Laparotomia otwarta a techniki minimalnie inwazyjne

Jeżeli zaleca się wykonanie zabiegu chirurgicznego w ramach pierwotnego leczenia pacjentek z podejrzeniem złośliwego nowotworu jajnika, jajowodu lub pierwotnego nowotworu otrzewnej, w większości przypadków należy zastosować metodę laparotomii otwartej z pionowym

nacięciem jamy brzusznej w linii środkowej. W wytycznych chirurgicznych podkreśla się, że laparotomię otwartą należy stosować u większości pacjentek poddawanych chirurgicznej ocenie stopnia zaawansowania, pierwotnemu lub odroczonemu zabiegowi zmniejszającemu masę guza, bądź też cytoredukcji wtórnej.

Doskonalenie metod małoinwazyjnych i odpowiedni dobór pacjentek są przedmiotem licznych badań i dyskusji.⁵⁹⁰⁻⁶²⁰ Minimalnie inwazyjne techniki powszechnie stosuje się we wcześnieym stadium choroby (lub w podejrzeniu wcześniego stadium choroby), a w niektórych badaniach nie wykazano żadnych różnic w wynikach związanych z leczeniem chirurgicznym, wskaźnikach nawrotów lub przeżywalności u osób, które przeszły minimalnie inwazyjną i otwartą chirurgiczną ocenę stopnia zaawansowania.^{591,593-595,598-600,604,611-614,621-625} W przypadku stwierdzenia objawów przerzutów do węzłów chłonnych lub zlokalizowanego zrakowacenia można wykonać limfadenektomię i całkowite wycięcie części miednicznej otrzewnej przy użyciu technik minimalnie inwazyjnych.⁶⁰⁸ W wytycznych NCCN Guidelines wskazano, że aby osiągnąć cele leczenia chirurgicznego, u wybranych pacjentek we wcześnieym stadium choroby można rozważyć techniki małoinwazyjne, jeśli zabiegi wykonuje doświadczony specjalista w zakresie ginekologii onkologicznej.^{315,588,601,626,627}

W badaniach z udziałem pacjentek poddawanych PDS z powodu zaawansowanej choroby wykazano, że zmniejszenie masy guza i chirurgiczna ocena stopnia zaawansowania jest technicznie wykonalne przy użyciu technik minimalnie inwazyjnych, a przy użyciu podejścia minimalnie inwazyjnego można wykonać histerektomię i jednostronną salpingo-ooforektomię (USO) lub BSO.^{597,602} W kilku badaniach przedstawiono wyniki dotyczące pacjentek, u których po NACT wykonano IDS technikami minimalnie inwazyjnymi.^{603,606,607,609,619} Badania te wykazały, że zabiegi IDS wykonywane metodami minimalnie inwazyjnymi

są bezpieczne, technicznie wykonalne i pozwalają osiągnąć optymalną cytoredukcję; jeżeli dobór pacjentek jest mniej staranny, przeżycie swoiste dla raka może być gorsze (niż w przypadku laparotomii); w przypadku pacjentek z chorobą uogólnioną prawdopodobnie konieczne będzie wykonanie lapartomii techniką otwartą.^{603,606,607,609,619} Według wytycznych NCCN Guidelines u wybranych pacjentek (po NACT) można wykonywać IDS technikami minimalnie inwazyjnymi pod warunkiem, że można uzyskać optymalne zmniejszenie masy guza. Jeśli u pacjentki nie można przeprowadzić optymalnego zmniejszenia masy guza w zabiegach PDS lub IDS technikami minimalnie inwazyjnymi, wówczas należy wykonać zabieg techniką otwartą.

Ocena laparoskopowa przed resekcją

Zabiegi minimalnie inwazyjne (ocena laparoskopowa) można wykonywać u wybranych pacjentek w zaawansowanym stadium choroby, aby ocenić prawdopodobieństwo uzyskania optymalnej cytoredukcji w zabiegu PDS i ustalić, czy NACT może być lepszą opcją leczenia początkowego.⁶²⁸⁻⁶³⁹ W randomizowanym badaniu oceniano, czy ocena laparoskopowa ma wartość predykcyjną uzyskania optymalnej cytoredukcji (choroba resztkowa < 1 cm). Optymalną cytoredukcję uzyskano u 90% (92/102) pacjentek zrandomizowanych do grupy oceny laparoskopowej w porównaniu z 61% (60/99) pacjentek, które zostały zrandomizowane do grupy laparotomii bez oceny laparoskopowej (ryzyko względne [RR], 0,25; 95% CI, 0,13–0,47; $p < 0,001$).⁶³⁴ Ocenę laparoskopową dotyczącą rozległości choroby i wykonalności resekcji często stosowano w dużych prospektynnych badaniach walidujących NACT i IDS; w jednym z tych badań (SCORPION) była to procedura obowiązkowa.^{481-483,639,640}

Opcje leczenia oszczędzające płodność w I stadium zaawansowania choroby

Zachowanie płodności jest dziedziną, która stale się rozwija, i przedmiotem aktywnych badań, w których analizuje się liczne strategie

i wiele czynników swoistych dla pacjentki i przypadku, szczególnie w kontekście nowotworów złośliwych.⁶⁴¹⁻⁶⁴³ Pacjentki, które chcą zachować płodność, należy kierować endokrynologa specjalizującego się w rozrodczości w celu oceny i konsultacji przedoperacyjnej. W dużych badaniach retrospektywnych i metaanalizach wykazano, że w przypadku nabłonkowego raka jajnika w stadium I operacja oszczędzająca płodność w porównaniu z radykalnym zabiegiem chirurgicznym nie wydaje się wpływać niekorzystnie na wskaźniki przeżycia wolnego od choroby (DFS) ani przeżycia całkowitego (OS).⁶⁴⁴⁻⁶⁵³ Co prawda histologia jasnowątkowa wiąże się ze zwiększoną ryzykiem niekorzystnych rokowań,⁶⁵¹ w niektórych badaniach wykazano, że operacja oszczędzająca płodność nie zwiększa ryzyka nawrotu i nie powoduje skrócenia przeżycia w porównaniu z radykalnym zabiegiem chirurgicznym nawet wśród pacjentek z rakiem jasnowątkowym w I stadium zaawansowania.^{645,646,649,650,653} W dużych retrospektywnych badaniach przeprowadzonych wśród pacjentek z nowotworami o granicznej złośliwości w I stopniu zaawansowania stwierdzono, że wskaźniki nawrotów i przeżycia są zbliżone do wartości obserwowanych u pacjentek leczonych z zachowaniem płodności w porównaniu z radykalnym zabiegiem chirurgicznym.⁶⁵⁴⁻⁶⁵⁷ W badaniach retrospektywnych, w tym w analizach wieloczynnikowych, nie potwierdzono, że operacja oszczędzająca wiąże się z gorszymi wynikami (DFS, przeżycie wolne od progresji [PFS], OS) w porównaniu z bardziej rozległymi operacjami u pacjentek z guzami zarodkowymi w stadium I oraz guzami podścieliskowymi ze sznurów płciowych.⁶⁵⁸⁻⁶⁷³ Zabieg chirurgiczny oszczędzający płodność można rozważyć u pacjentek, które chcą zachować płodność, z chorobą we wczesnym stadium i/lub guzami niskiego ryzyka, takimi jak inwazyjne guzy nabłonkowe we wczesnym stadium zaawansowania, zmiany LMP, złośliwe guzy zarodkowe lub złośliwe guzy podścieliskowe ze sznurów płciowych. Można rozważyć zachowanie macicy nawet jeśli nie można oszczędzić przeciwnego jajnika, ponieważ pozwala to na ewentualne zastosowanie w przyszłości.



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

metod wspomaganego rozrodu. U wybranych pacjentek z jednostronnymi guzami w domniemany stadium IA, które chcą zachować płodność, odpowiedni może być zabieg USO (zachowanie macicy i przeciwnego jajnika/jajowodu) oraz kompleksowa chirurgiczna ocena stopnia zaawansowania choroby.⁶⁷⁴⁻⁶⁷⁹ W przypadku pacjentek z guzami w stadium IB, które chcą zachować płodność, można rozważyć BSO (z zachowaniem macicy) i kompleksową chirurgiczną ocenę stopnia zaawansowania choroby. Według danych u około 30% pacjentek (w domniemany wczesnym stadium choroby) po pełnej chirurgicznej ocenie stopnia zaawansowania rozpoznaje się de facto chorobę w stopniu zaawansowanym, zatem u większości pacjentek poddawanych USO lub BSO nadal należy przeprowadzić kompleksową chirurgiczną ocenę stopnia zaawansowania nowotworu, aby wykluczyć utajoną chorobę w wyższym stopniu zaawansowania.^{595,599,600,680-684} W literaturze dotyczącej chirurgii pediatrycznej wskazuje się, że niepełna ocena stopnia zaawansowania nie prowadzi do gorszych wyników (OS), kompleksową ocenę zaawansowania chirurgicznego można zatem pominać u dzieci i młodzieży z klinicznie jawnymi nowotworami złośliwymi z komórek zarodkowych we wczesnym stadium.⁶⁸⁵ W oparciu o wyniki retrospektwnych badań, które wskazują, że niepełna chirurgiczna ocena stopnia zaawansowania może wiązać się ze zwiększym ryzykiem nawrotu, zaleca się wykonywanie kompleksowej oceny stopnia zaawansowania u dorosłych pacjentek ze złośliwymi guzami zarodkowymi jajnika w domniemany stadium I,^{686,687} chociaż inni autorzy nie znaleźli związku między niepełną oceną stopnia zaawansowania a DFS.⁶⁸⁸

Zabieg chirurgiczny zmniejszający masę guza w przypadku nowo rozpoznanej choroby

Zabieg chirurgiczny wykonywany w celu zmniejszenia masy guza uznaje się powszechnie za istotny element leczenia początkowego pacjentek z chorobą w II, III lub IV stopniu zaawansowania klinicznego, a zakres zmniejszenia masy guza niezbędny do uzyskania maksymalnej cytoredukcji

był przedmiotem wielu badań retrospektwnych.^{142,218,221,676,680,689-691} Optymalną cytoredukcję definiuje się jako chorobę resztkową o maksymalnej średnicy lub grubości mniejszej niż 1 cm;^{589,676,692-694} jednakże należy dołożyć wszelkich starań, aby usunąć wszystkie zmiany makroskopowe, ponieważ resekcja do R0 zapewnia lepsze wyniki w zakresie przeżycia.^{689,695} Operacja zmniejszenia masy guza jest standardem leczenia, jednak to zalecenie opiera się na danych retrospektwnych (a zatem nie jest zaleceniem kategorii 1).⁶⁹⁴ U ogólnym ujęciu procedury opisane w tym rozdziale należy uwzględnić w postępowaniu chirurgicznym u pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, aby w sposób wyczerpujący ustalić stopień zaawansowania i uzyskać maksymalne zmniejszenie masy guza, najkorzystniej odpowiednio w postaci resekcji wszystkich widocznych zmian chorobowych i co najmniej choroby resztkowej mniejszej niż 1 cm, jeśli całkowita cytoredukcja nie jest możliwa.⁶⁹⁶⁻⁶⁹⁸ Procedury te dotyczą również wielu LCOC.

W przypadku pacjentek z nowo rozpoznanym nabłonkowym rakiem jajnika, najprawdopodobniej ograniczonym do jajnika lub miednicy, celem operacji jest uzyskanie całkowitej cytoredukcji wszystkich zmian w miednicy oraz ocena w kierunku utajonej choroby w górnej części jamy brzusznej lub przestrzeni zaotrzewnowej. W przypadku pacjentek z nowo zdiagnozowanym inwazyjnym rakiem jajnika obejmującym miednicę i górną część jamy brzusznej, celem zabiegu jest osiągnięcie optymalnej cytoredukcji wszystkich zmian w jamie brzusznej, miednicy i przestrzeni zaotrzewnowej.

Po uzyskaniu dostępu do jamy brzusznej należy wykonać aspirację wodobrzusza lub płukanie otrzewnej w celu wykonania badań cytologicznych otrzewnej. W przypadku oczywistego rozrostu choroby poza jajnikami, ocena cytologiczna próbek płynu puchlinowego i/lub popłuczyn nie wpływa na klasyfikację zaawansowania choroby ani sposób



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

postępowania. W przypadku pacjentek, u których choroba wyraźnie ogranicza się do jajnika lub miednicy, należy uwidoczyć wszystkie powierzchnie otrzewnej, a każdą powierzchnię lub zrosty otrzewnej podejrzane o obecność przerzutów należy wybiórczo wyciąć lub poddać biopsji. W przypadku braku podejrzanych obszarów należy pobrać losową próbkę biopsijną otrzewną z miednicy, bruzd przyokreżniczych i spodu przepony.

Należy wykonać histerektomię i BSO. Chociaż histerektomia jest zalecana u większości pacjentek, USO lub BSO z zachowaniem macicy można rozważyć u wybranych pacjentek z chorobą w stadium IA/IB pragnących zachować płodność (patrz *Opcje leczenia oszczędzające płodność w I stadium zaawansowania choroby*). Podczas usuwania należy dołożyć wszelkich starań, aby utrzymać otorbioną masę w jajniku w stanie nienaruszonym.^{543,598} W przypadku młodych pacjentek, u których występuje nagła menopauza po zabiegu chirurgicznym, można zastosować różne środki wspomagające, aby zmniejszyć uderzenia gorąca i inne objawy oraz potencjalnie obniżyć ryzyko innych ogólnoustrojowych chorób współistniejących, które są bardziej prawdopodobne w przypadku menopauzy chirurgicznej.⁶⁹⁹⁻⁷⁰² Nie wykazano, aby HTZ wpływała niekorzystnie na przeżycie u chorych na nowotwory ginekologiczne przed menopauzą, ale dostępne dane są ograniczone.^{703,704}

W przypadku pacjentek z chorobą wyraźnie ograniczoną do jajnika lub miednicy (domniemany stopień I/II) należy wykonać omentektomię, aby wykluczyć bardziej zaawansowaną chorobę. W przypadku pacjentek z chorobą obejmującą miednicę i górną część jamy brzusznej (stadium III/IV) należy usunąć całą zajętą sieć.

Stosowanie systematycznej limfadenektomii jest kwestią dyskusyjną. W randomizowanym badaniu u pacjentek w przypuszczalnie wczesnym stadium nowotworu wykazano, że systematyczna limfadenektomia

okołoortalna i miedniczna wpłynęła korzystnie na wykrywanie przerzutowych węzłów w porównaniu z pobraniem próbek węzłów (dodateknie węzły wykryte u 9% w por. z 22% pacjentek; $p = 0,007$), ale nie wykazano związku z poprawą PFS ani OS.⁷⁰⁵ Czas operacji i odsetek pacjentek wymagających transfuzji krwi był istotnie wyższy wśród pacjentek, u których wykonano systematyczną limfadenektomię.⁷⁰⁵ Niemniej jednak w metaanalizach obejmujących dane z badań retrospektwnych lub obserwacyjnych wykazano, że systematyczna limfadenektomia poprawia OS u pacjentek we wczesnym stadium choroby, mimo że PFS nie uległ poprawie.^{706,707} Podobnie jak we wspomnianym randomizowanym badaniu kontrolowanym, w innych prospektywnych badaniach z zastosowaniem systematycznej limfadenektomii dodatnie węzły chłonne wykryto u 3% do 14% pacjentek.⁷⁰⁸⁻⁷¹²

Niektóre wczesne badania prospektywne świadczą o tym, że systematyczna limfadenektomia wpływa na poprawę wskaźników przeżycia u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika.^{713,714} We wczesnym międzynarodowym randomizowanym badaniu z udziałem pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium IIIB–IV (o optymalnie zmniejszonej masie guza) wykazano, że systematyczna limfadenektomia wpłynęła na poprawę PFS w porównaniu z wycięciem tylko masywnych węzłów chłonnych, chociaż OS nie uległ poprawie, wydłużył się czas operacji, a więcej pacjentek wymagało transfuzji krwi.⁷¹⁵ W randomizowanym badaniu z udziałem pacjentek z chorobą w stadium IA–IV poddawanych operacji kontrolnej (second-look) odnotowano, że chociaż systematyczna limfadenektomia zwiększyła wykrywalność przerzutów do węzłów chłonnych w porównaniu z resekcją tylko masywnych węzłów (węzły dodatnie wykryte u 24% w por. z 13% pacjentek; $p = 0,02$), jednak nie przełożyło się to na poprawę PFS ani OS w całej populacji badania ani w subpopulacjach według stopnia zaawansowania lub zakresu resekcji.⁷¹⁶ Podobnie jak w innych badaniach,



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

systematyczna limfadenektomia wiązała się z dłuższym czasem operacji, większą utratą krwi i liczbą transfuzji oraz dłuższą hospitalizacją.⁷¹⁶ W najnowszym dużym randomizowanym badaniu (LION, NCT00712218) wykazano, że u pacjentek z rakiem jajnika w stadium IIB–IV, które przeszły makroskopowo całkowitą resekcję i u których stwierdzono ujemne węzły zarówno przed operacją, jak i śródoperacyjnie, limfadenektomia nie poprawiła PFS ani OS i była związana z wyższymi wskaźnikami ciężkich powikłań pooperacyjnych i umieralności w ciągu 60 dni po operacji.⁷¹⁷ Z metaanaliz obejmujących dane z badań retrospektwnych i obserwacyjnych wynika jednak, że systematyczna limfadenektomia poprawia OS u pacjentek z zaawansowaną postacią choroby, mimo że PFS nie ulega poprawie.^{706,707,718-720}

U pacjentek z chorobą ograniczoną do zajętych jajników lub miednicy oraz u osób z bardziej rozsianą chorobą, jeżeli wielkość guzków nowotworowych występujących poza miednicą nie przekracza 2 cm (przypuszczalnie stadium IIIB), zaleca się usunięcie węzłów chłonnych miednicy i okołaortalnych. Dysekcję okołaortalnych węzłów chłonnych należy wykonać poprzez obustronne odcięcie tkanki węzłowej od żyły głównej i aorty przynajmniej do poziomu tętnicy krezkowej dolnej, a najlepiej do poziomu naczyń nerkowych. Preferowaną metodą preparowania węzłów chłonnych miednicy jest usunięcie węzłów chłonnych położonych nad i przednio-bocznio względem naczynia biodrowego wspólnego, położonych nad i przyśrodkowych względem naczyń biodrowych zewnętrznych, położonych nad i przyśrodkowych względem naczyń podżołądkowych oraz z otworu zasłonowego co najmniej przed nerw zasłonowy.⁵⁴¹

W przypadku osób z bardziej rozległą chorobą wykraczającą poza miednicę (guzki > 2 cm), podejrzane i/lub powiększone węzły należy w miarę możliwości usunąć.^{715,721} U tych pacjentek nie jest wymagana systematyczna limfadenektomia węzłów chłonnych ani usunięcie klinicznie

ujemnych węzłów chłonnych, ponieważ uzyskane wyniki nie wpływają na klasyfikację zaawansowania choroby, a wyniki badań randomizowanych (opisanych powyżej) wskazują, że zabieg ten nie wpływa na OS.⁷¹⁵⁻⁷¹⁷

Niektórzy chirurdzy klasyfikują zmniejszanie masy na podstawie liczby zabiegów. Zabiegi, które można rozważyć w celu optymalnej cytoredukcji (we wszystkich stopniach zaawansowania) to: resekcja jelita i/lub appendektomia, stripping przepony lub innych powierzchni otrzewnej, splenektomia, częściowa cystektomia i/lub ureteroneocystostomia, częściowa hepatektomia, częściowa resekcja żołądka, cholecystektomia i/lub pankreatektomia dystalna.^{690,695,722}

Rozległa resekcja przerzutów w górnej części jamy brzusznej w ramach redukcji masy guza jest zalecana u pacjentek, które kwalifikują się do tego zabiegu, ponieważ wiąże się to z poprawą PFS i OS.^{690,695}

Wybrane pacjentki z minimalną chorobą resztową po chirurgicznej cytoredukcji inwazyjnego nabłonkowego raka jajnika lub raka otrzewnej w II i III stadium zaawansowania są kandydatkami do leczenia dootrzewnowego.^{723,724} U tych pacjentek należy rozważyć założenie cewnika dootrzewnowego podczas początkowego zabiegu chirurgicznego.⁵⁸⁸

Postępowanie chirurgiczne w guzach śluzowych

Pierwotne inwazyjne guzy śluzowe jajnika występują rzadko, zatem ważne jest, aby u pacjentek z tymi guzami ustalić lokalizację ogniska pierwotnego. W związku z tym należy dokładnie ocenić górny i dolny odcinek przewodu pokarmowego w celu wykluczenia utajonego guza pierwotnego przewodu pokarmowego z przerzutami do jajnika, przy czym apendektomię należy wykonać wyłącznie u pacjentek z podejrzeniem lub potwierdzeniem śluzowego nowotworu jajnika, jeśli podejrzewa się nieprawidłowości.⁷²⁵⁻⁷²⁷ W tym przypadku prawidłowy wrostek robaczkowy nie wymaga resekcji chirurgicznej.



Postępowanie chirurgiczne w nabłonkowych guzów jajnika (LMP) o granicznej złośliwości

Z danych wynika, że limfadenektomia wiąże się ze wzrostem stopnia zaawansowania nowotworu, podczas gdy inne dane wskazują, że limfadenektomia nie wpływa na OS.⁷²⁸⁻⁷³⁵ Omentektomia i wielokrotne biopsje otrzewnej (najczęstsze miejsca występowania wszczepów do otrzewnej) mogą powodować wzrost stopnia zaawansowania i mogą mieć wpływ na rokowanie,^{734,736-741} chociaż tej zależności nie potwierdzono w niektórych badaniach retrospektywnych.^{729,742-744}

Dodatkowe paliatywne zabiegi chirurgiczne

Pacjentki objawowe mogą odnieść korzyści z dodatkowych zabiegów paliatywnych wykonywanych podczas pierwotnej lub wtórnej operacji cytoredukcyjnej. Decyzje o zastosowaniu zabiegów dodatkowych należy podejmować w porozumieniu z chirurgiem specjalizującym się w ginekologii onkologicznej lub lekarzem znającym wzorce nawrotów raka jajnika. Paliatywne zabiegi chirurgiczne, które mogą być właściwe u wybranych pacjentek, obejmują paracentezę lub założenie na stałe cewnika otrzewnowego, torakocentezę, pleurodezę, wideotorakoskopię lub założenie cewnika opłucnowego, nefrostomię lub użycie stentów moczowodowych, zgłębnika gastrostomijnego, stentów jelitowych lub chirurgiczne usunięcie niedrożności jelit.

Analiza próbek chirurgicznych

Jak opisano w punkcie *Rozpoznanie, badanie histopatologiczne i ocena stopnia zaawansowania*, próbki chirurgiczne należy poddać ocenie histopatologicznej w celu ustalenia/potwierdzenia rozpoznania oraz określenia podtypu histologicznego i stadium zaawansowania. U większości pacjentek właściwe są również badania molekularne; szczegółowe zalecenia, patrz punkt *Badania molekularne* powyżej.

Leczenie pierwotne pacjentek skierowanych z rozpoznaniem po poprzednim zabiegu chirurgicznym

Leczenie pierwotne pacjentek kierowanych z nowo rozpoznanym rakiem jajnika po niedawnym zabiegu chirurgicznym zależy od wyników uzyskanych podczas badań diagnostycznych i oceny przeprowadzonej przez specjalistę w zakresie ginekologii onkologicznej, w tym rodzaju nowotworu, domniemanego stadium zaawansowania i zakresu choroby resztowej. Dalsze chirurgiczne określanie stopnia zaawansowania nie jest konieczne u pacjentek z rakiem nabłonkowym i bez oznak choroby resztowej w trakcie badań diagnostycznych, jeśli planowana jest chemioterapia adiuwantowa. W przypadku wybranych podtypów u pacjentek w stadium IA/IB alternatywą dla chemioterapii adiuwantowej jest obserwacja (Tabela 2). U pacjentek z tymi podtypami i przypuszczalnie w stadium IA/IB (oraz bez oznak choroby resztowej) można rozważyć chirurgiczną ocenę stopnia zaawansowania, jeśli u pacjentki można rozważyć obserwację lub zmniejszenie liczby cykli chemioterapii adiuwantowej. W takich przypadkach możliwa jest obserwacja po pełnej chirurgicznej ocenie stopnia zaawansowania, o ile wyniki potwierdzają stadium IA/IB. Jeśli jednak chirurgiczna ocena stopnia zaawansowania wskazuje na wyższe stadium choroby, zwykle zaleca się chemioterapię adiuwantową, w zależności od konkretnego typu nowotworu. U niektórych pacjentek z domniemanym stopniem zaawansowania IA–IC i bez oznak choroby resztowej w badaniach diagnostycznych można zdecydować się na chirurgiczną ocenę stopnia zaawansowania, aby potwierdzić, czy pacjentka kwalifikuje się do leczenia podtrzymującego po chemioterapii adiuwantowej. Opcje leczenia podtrzymującego bewacyzumabem i inhibitorem PARP są zalecane tylko u pacjentek z chorobą w stadium II–IV, o czym mowa poniżej. W związku z tym chirurgiczną ocenę stopnia zaawansowania należy wziąć pod uwagę szczególnie u pacjentek z podejrzeniem choroby w stadium IA–IC, w celu ustalenia, czy stopień zaawansowania jest wyższy, co tym samym oznacza kwalifikację do i/ lub potrzebę leczenia podtrzymującego.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

W przypadku pacjentek z rakiem nabłonkowym, u których w badaniach diagnostycznych stwierdzono obecność choroby resztkowej, zaleca się operację cytoredukcyjną, jeśli choroba resztkowa wydaje się resekcjona. Po zabiegu cytoredukcyjnym zalecenia dotyczące leczenia adiuwantowego zależą od rodzaju i stopnia zaawansowania nowotworu. Jeśli choroba resztkowa wydaje się być nieresekcyjna, należy stosować NACT i IDS i można rozważyć pooperacyjną chemioterapię adiuwantową (patrz punkty *Chemioterapia neoadiuwantowa* oraz *Odroczony zabieg chirurgiczny zmniejszający masę guza*).

Postępowanie po pierwotnym zabiegu chirurgicznym

W wytycznych NCCN Guidelines dotyczących raka jajnika terapię adiuwantową definiuje się jako leki lub inne formy leczenia uzupełniającego po zabiegu chirurgicznym, mające na celu zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby lub leczenie pierwotne choroby resztkowej, zarówno makroskopowej, jak i mikroskopowej, po cytoredukcji chirurgicznej. Większość pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej po pierwotnym zabiegu chirurgicznym powinna otrzymać adiuwantową chemioterapię ogólnoustrojową. Obserwacja pooperacyjna jest opcją dla wybranych pacjentek z chorobą w I stopniu zaawansowania, w zależności od typu histologicznego i podstadium nowotworu, jak przedstawiono w Tabeli 2. Obserwację uznaje się za opcję postępowania u wybranych grup pacjentek w stadium I albo dlatego, że przeżycie przekracza 90% po zastosowaniu wyłącznie leczenia chirurgicznego, albo ponieważ — w przypadku choroby niskiego ryzyka — w niektórych typach raka nie wykazano, aby chemioterapia adiuwantowa zapewniała wyraźną korzyść kliniczną w porównaniu z samą obserwacją u osób, które przeszły pełną chirurgiczną ocenę stopnia zaawansowania.⁷⁴⁵⁻⁷⁵¹ Ponadto obserwację pooperacyjną należy zasadniczo rozważyć tylko u pacjentek, które przeszły resekcję całkowitą i pełną chirurgiczną ocenę stopnia zaawansowania, aby wykluczyć możliwość klinicznie utajonej choroby,

która skutkowałaby podwyższeniem stopnia zaawansowania.

W przypadku niektórych mniej powszechnych typów raka nabłonkowego (np. śluzowy, endometrialny stopnia 1, wysokozróżnicowany rak surowiczy) nie wykazano korzyści z adiuwantowego leczenia ogólnoustrojowego i dopuszcza się stosowanie obserwacji (Tabela 2). Jeśli analiza próbki biopsycznej lub chirurgicznej wykaże typ raka nienabłonkowego, taki jak guzy podścieliskowe ze sznurów płciowych lub komórek zarodkowych, należy stosować odrębne schematy swoiste dla raków nienabłonkowych (patrz *Rzadziej występujące podtypy raka jajnika: Złośliwe guzy podścieliskowe ze sznurów płciowych oraz Złośliwe nowotwory z komórek zarodkowych w algorytmie*). Rzadziej występujące nowotwory jajnika opisano w punktach poniżej.

W prospektywnych, randomizowanych badaniach analizowano wiele różnych schematów i strategii postępowania pooperacyjnego u pacjentek z nowo rozpoznanym rakiem jajnika. Większość z tych schematów obejmowała chemioterapię dożynłą (i.v.), ale badano również chemioterapię podawaną dootrzewnowo (i.p.), podobnie jak leki celowane i leki zaliczane do innych klas. Najnowsze badania wskazują, że terapia podtrzymująca po pooperacyjnej chemioterapii z wykorzystaniem związków platyny może mieć pozytywny wpływ na PFS u pacjentek z chorobą zaawansowaną, więc coraz częściej stosuje się połączenie terapii podtrzymującej z postępowaniem pooperacyjnym, które zyskuje na znaczeniu.⁷⁵²⁻⁷⁵⁵ Przy wyborze bezpośredniego leczenia pooperacyjnego należy kierować się kryteriami kwalifikacji do leczenia podtrzymującego. Szczegółowe omówienie przedstawiono w punkcie *Opcje po chemioterapii pierwszego rzutu*.

Na podstawie wyników randomizowanych badań fazy III w wytycznych NCCN Guidelines uwzględniono kilka opcji leczenia pooperacyjnego (stosowanych w ciągu 6 tygodni) u pacjentek z zaawansowanymi nowotworami nabłonkowymi: chemioterapię dożynłą z zastosowaniem

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

związków platyny, chemioterapię dożylną/dootrzewnową z zastosowaniem związków platyny i chemioterapię dootrzewnową z zastosowaniem związków platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem, zgodnie z Tabelą 3. Konkretnie opcje i dane uzasadniające w odniesieniu do każdej z tych kategorii leczenia szczegółowo omówiono poniżej. Dane dotyczące choroby w stadium I są bardziej ograniczone i chociaż wytyczne NCCN Guidelines obejmują niektóre opcje chemioterapii dożylnnej z zastosowaniem związków platyny, w I stadium zaawansowania nie

zaleca się chemioterapii dootrzewnowej/dożylniej ani bewacyzumabu (Tabela 2). Opcje dotyczące stadium I omówiono również w kolejnym punkcie. W przypadku niektórych rzadszych typów nowotworów istnieją dodatkowe zalecane opcje leczenia adiuwantowego, w tym dodatkowe opcje chemioterapii, schematy chemioterapia/bewacyzumab (tylko stadium II–IV) oraz terapie hormonalne (Tabela 2 i Tabela 3).Więcej informacji na temat tych opcji można znaleźć w kolejnych punktach dotyczących konkretnych LCOC.

Tabela 2. Zalecane przez NCCN opcje leczenia nowotworów nabłonkowych I stopnia zaawansowania po pierwotnym zabiegu chirurgicznym

Typ nowotworu	Stadium patologiczne^a	Zalecane opcje (kategoria 2A, o ile nie zaznaczono inaczej)		
		Obserwacja	Standardowa dożylna chemioterapia z zastosowaniem związków platyny^b	Inne adiuwantowe leczenie ogólnoustrojowe
Rak surowiczy niskozróżnicowany	Stopień IA/B/C	–	Tak	–
Rak endometrioidalny, stopnia 2	Stadium IA–IB	Tak	Tak	–
Rak endometrioidalny, stopnia 3	Stopień IA/B/C	–	Tak	–
Mięsakorak	Stopień IA/B/C	–	Tak	Karboplatyna/ifosfamid Cisplatyna/ifosfamid Paklitaksel/ifosfamid (kategoria 2B)
Rak jasnoróżowy	Stadium IA	Tak	Tak	–
Rak jasnoróżowy	Stadium IB–IC	–	Tak	–
Rak śluzowy	Stadium IA–IB	Tak	–	–
Rak śluzowy	Stadium IC	Tak	Tak	5-FU/leukoworyna/oksalipatyna Kapecytabina/oksalipatyna
Rak endometrioidalny, stopnia 1	Stadium IA–IB	Tak	–	–
Rak endometrioidalny, stopnia 1	Stadium IC	Tak (kategoria 2B)	Tak	Leczenie hormonalne (kategoria 2B) ^c

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Wysokorznicowany rak surowiczy	Stadium IA–IB	Tak	–	–
Wysokorznicowany rak surowiczy	Stadium IC	Tak (kategoria 2B)	Tak	Leczenie hormonalne (kategoria 2B) ^c

– — niezalecane; FU — fluorouracyl; i.v. — dożylnie.

^a Stadium potwierdzone w pełnej chirurgicznej ocenie stopnia zaawansowania i analizie histopatologicznej.

^b Opcje schematów w przypadku wszystkich typów raka obejmują paklitaksel 175/karboplatynę, docetaksel/karboplatynę, karboplatynę/liposomalną doksorubicynę, jak przedstawiono w Tabeli 8. Nie obejmuje to opcji dla osób w wieku ≥ 70 lat, o niskim stopniu sprawności lub z chorobami współistniejącymi.

^c Do opcji leczenia hormonalnego należą: inhibitory aromatazy (anastrozol, letrozol, eksemestan), octan leuproliu lub tamoksifen.

Tabela 3. Zalecane przez NCCN opcje leczenia choroby w II–IV stopniu zaawansowania po pierwotnym zabiegu chirurgicznym^a

Typ nowotworu	Zalecane opcje (kategoria 2A, o ile nie zaznaczono inaczej)	
	Standardowa dożylna chemioterapia z zastosowaniem związków platyny \pm bewacyzumab ^b	Inne
Niskorznicowany rak surowiczy	Tak	Paklitaksel/cisplatyna i.p./i.v. (wyłącznie stadium III po optymalnej cytoredukcji)
Rak endometrialny, 2/3 stopnia złośliwości	Tak	Paklitaksel/cisplatyna i.p./i.v. (wyłącznie stadium III po optymalnej cytoredukcji)
Mięsakorak	Tak	Paklitaksel/cisplatyna i.p./i.v. (wyłącznie stadium III po optymalnej cytoredukcji) Karboplatyna/ifosfamid Cisplatyna/ifosfamid Paklitaksel/ifosfamid (kategoria 2B)
Rak jasnoróżnicowy	Tak	Paklitaksel/cisplatyna i.p./i.v. (wyłącznie stadium III po optymalnej cytoredukcji)
Rak śluzowy	Tak	5-FU/leukoworyna/oksaliplatyna \pm bewacyzumab (kategoria 2B w przypadku bewacyzumabu) Kapecytabina/oksaliplatyna \pm bewacyzumab (kategoria 2B w przypadku bewacyzumabu)
Wysokorznicowany rak surowiczy	Tak	Leczenie hormonalne (inhibitory aromatazy [anastrozol, letrozol, eksemestan], octan leuproliu, tamoksifen) (kategoria 2B)
Rak endometrialny, stopnia 1	Tak	Leczenie hormonalne (inhibitory aromatazy [anastrozol, letrozol, eksemestan], octan leuproliu, tamoksifen) (kategoria 2B)

FU — fluorouracyl; i.p. — dootrzewnowo; i.v. — dożylnie.

^a Nie obejmuje to opcji dla osób w wieku ≥ 70 lat, o niskim stopniu sprawności lub z chorobami współistniejącymi.

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

^b Paklitaksel 175 / karboplatyna, paklitaksel co tydzień / karboplatyna co tydzień, docetaksel/karboplatyna, karboplatyna / liposomalna doksorubicyna, paklitaksel co tydzień/karboplatyna co 3 tygodnie, paklitaksel/karboplatyna/bewacyzumab + leczenie podtrzymujące bewacyzumabem (ICON-7 i GOG-218), patrz Tabela 4 i Tabela 11.

U wszystkich pacjentek przed rozpoczęciem terapii należy omówić cele leczenia pooperacyjnego oraz kwestie dotyczące wyboru leczenia i postępowania w trakcie leczenia. Należy zachętać pacjentki do udziału w badaniach klinicznych w kontekście wszystkich aspektów diagnostyki i leczenia raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej. Badania wrażliwości/oporności na chemioterapię i/lub inne badania biomarkerów zaproponowano jako istotne dla świadomego podejmowania decyzji związanych z przyszłą chemioterapią w sytuacjach, gdy dostępnych jest wiele równoważnych opcji chemioterapii, ale obecny poziom dowodów nie jest wystarczający, aby zastąpić standardową chemioterapię (kategoria 3). Przed zaleceniem chemioterapii konieczne jest spełnienie wymagań dotyczących prawidłowej czynności narządów i stopnia sprawności.

W trakcie farmakoterapii pacjentki powinny pozostawać pod ścisłą obserwacją i otrzymywać leczenie ewentualnych powikłań. Należy monitorować odpowiednie parametry biochemiczne krwi. Odpowiednie zmniejszenie dawki i modyfikacje chemioterapii należy wprowadzić w zależności od efektów toksycznych i celów terapii. Należy rozważyć schłodzenie skóry głowy, aby zmniejszyć występowanie łysienia u pacjentek otrzymujących chemioterapię, która często powoduje łysienie.⁷⁵⁶

Opcje chemioterapii dożywnej

Porównanie schematów chemioterapii dożywnej w leczeniu pooperacyjnym nowo rozpoznanego raka jajnika było przedmiotem wielu prospektywnych badań randomizowanych. W większości z tych badań nie udało się wykazać istotnych różnic między schematami pod względem punktów końcowych dotyczących skuteczności (np. PFS, OS), ale w wielu z tych badań odnotowano różnice w profilu toksyczności, możliwości ukończenia zaplanowanej terapii i QOL. Z tego powodu w wytycznych NCCN Guidelines zawarto szereg zalecanych opcji pooperacyjnej chemioterapii dożywnej u pacjentek z nowo rozpoznanym nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej. Zalecane przez NCCN opcje chemioterapii dożywnej z zastosowaniem związków platyny w leczeniu podtypu nabłonkowego w stadium II–IV podsumowano w Tabeli 4 wraz z listą badań, w których analizowano te schematy (ostatnia kolumna). W Tabeli 5, Tabeli 6 i Tabeli 7 podsumowano wyniki badań randomizowanych, w których testowano zalecone schematy. Najczęściej stosowany schemat, paklitaksel 175 / karboplatyna, od wielu lat uznaje się za standardową pooperacyjną chemioterapię raka jajnika. Schemat ten był więc przedmiotem licznych badań (Tabela 5, Tabela 6 i Tabela 7). Poniżej podsumowano dane historyczne uzasadniające te opcje.

Tabela 4. Chemioterapia dożywna: Zalecane przez NCCN opcje leczenia wszystkich rodzajów raka nabłonkowego w stadium II–IV^{a, b}

Krótką nazwę schematu	Szczegółowe dawkowanie w cyklu ^c	Długość cyklu, tygodnie	Liczba cykli	Kategoria ^d	Kategoria preferencji	Badania randomizowane
Paklitaksel 175 / karboplatyna	Paklitaksel 175 mg/m ² pc. dożylnie przez 3 godziny, a następnie karboplatyna AUC 5–6 ^e dożylnie przez 30–60 minut w dniu 1	3	6	2A	Preferowany	Patrz Tabele 5 i 6



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Paklitaksel co tydzień/ karboplatyna co tydzień	Paklitaksel 60 mg/m ² pc. dożylnie przez 1 godzinę, a następnie karboplatyna AUC 2 dożylnie przez 30 minut, co tydzień	3	6 (18 tygodni)	2A	Inne zalecane interwencje	MITO-7 ⁷⁵⁷ ICON8 ^{758,759}
Paklitaksel co tydzień / karboplatyna co 3 tygodnie	Paklitaksel ze skróceniem odstępu między cyklami (dose-dense), 80 mg/m ² pc. dożylnie przez 1 godzinę w dniach 1., 8. i 15., a następnie karboplatyna AUC 5–6 ^e dożylnie przez 30–60 minut w dniu 1	3	6	2A	Inne zalecane interwencje	ICON8 ^{758,759} JGOG-3016 ⁷⁶⁰⁻⁷⁶² GOG-0262 ⁷⁶³
Karboplatyna / liposomalna doksorubicyna	Karboplatyna AUC 5 dożylnie przez 30–60 minut + pegylowana liposomalna doksorubicyna 30 mg/m ² pc. dożylnie przez 1 godzinę ^f	4	6	2A	Inne zalecane interwencje	MITO-2 ⁷⁶⁴
Docetaksel/ karboplatyna	Docetaksel 60–75 mg/m ² pc. dożylnie przez 1 godzinę, a następnie karboplatyna AUC 5–6 dożylnie przez 30–60 minut w dniu 1	3	6	2A	Inne zalecane interwencje	SCOTROC1 ⁷⁶⁵

AUC — pole powierzchni pod krzywą; i.v. — dożylnie.

^a Obejmuje niskozróżnicowanego raka surowiczego, raka endometrioidalnego 2/3 stopnia złośliwości, raka jasnoróżkowego; stadium IC tylko w przypadku raków śluzowych, wysokozróżnicowanych raków surowiczych i raków endometrioidalnych 1 stopnia złośliwości.

^b Opcje te są przeznaczone głównie dla pacjentek w wieku ≤ 70 lat, z dobrym stopniem sprawności i bez chorób współistniejących. W przypadku pacjentek w wieku >70 lat, z niskim stopniem sprawności lub z chorobami współistniejącymi, należy zapoznać się z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi omówionymi w punkcie *Opcje dla pacjentek w wieku >70 lub z chorobami współistniejącymi lub niskim stopniem sprawności*.

^c Czasy wlewów mogą wymagać dostosowania u pacjentek z wcześniejszą reakcją(-ami) nadwrażliwości. Patrz *Postępowanie w przypadku reakcji na lek w algorytmie*.

^d Kategoria dowodów i konsensus NCCN.

^e Należy pamiętać, że dawkowanie karboplatyny może zostać zmienione na podstawie zmian w metodologii oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy (patrz informacja FDA dotycząca dawkowania karboplatyny). AUC na poziomie 5 do 6 w przypadku karboplatyny dotyczy leczenia jednoczesnego.

^f W pierwszym cyklu wlew pegylowanej liposomalnej doksorubicyny wykonuje się z prędkością 1 mg/min i należy się upewnić, że u pacjentki nie wystąpiła reakcja.

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Tabela 5. Chemicoterapia dożylna: Badania randomizowane porównujące paklitaksel 175 / karboplatynę^a z innymi skojarzonymi schematami dubletowymi^b

Badanie	Stopień zaawansowania	N^c	Terapia ogólnoustrojowa pierwszego rzutu^d			Skuteczność^e	Bezpieczeństwo/QOL^f
			Dawkowanie w cyklu	Długość cyklu, tygodnie	Liczba cykli		
Holenderskie/duńskie RCT ^{766,767}	IIB–IV	208	Paklitaksel 175 mg/m ² pc. D1 + cisplatyna 75 mg/m ² pc. D1	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> Więcej nudności, wymiotów, neurotoksykości obwodowej Mniej granulocytopenii i małopłytkowości
GOG-158 ^{f, 768}	III	792	Paklitaksel 135 mg/m ² pc. D1 + cisplatyna 75 mg/m ² pc. D1	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> Więcej toksyczności ze strony przewodu pokarmowego, nerek i metabolicznej; Mniej małopłytkowości
AGO-OVAR-3 ⁷⁶⁹⁻⁷⁷¹	IIB–IV	798	Paklitaksel 185 mg/m ² pc. D1 ^g + cisplatyna 75 mg/m ² pc. D1	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> Więcej przypadków nudności/wymiotów, utraty apetytu, zmęczenia i neurotoksykości Mniej toksyczności hematologicznej Gorsza ogólna jakość życia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w roli, funkcjonowanie poznawcze
ChiCTR-TRC-11001333 ⁷⁷²	II–IV	182	Paklitaksel 175 mg/m ² pc. D1 + nedaplatyna 80 mg/m ² pc. D1	3	6	ITT: NS Stadium III–IV: lepsze PFS ($p = 0,02$); NS OS	<ul style="list-style-type: none"> Niższe wskaźniki leukopenii stopnia 3–4

D — dzień (cyklu); GI — dotyczący przewodu pokarmowego; ITT — populacja intent-to-treat; NS — brak istotnej różnicy pomiędzy grupami; QOL — jakość życia; RCT — randomizowane badanie kontrolowane.

^a W każdym z badań jako komparator stosowano następujący schemat: Paklitaksel 175 mg/m² pc. + karboplatyna AUC 5–6, oba w dniu 1., co 3 tygodnie × 6 cykli.

^b Terapie dwulekowe (dublety) nie są zalecane w wytycznych NCCN Guidelines.

^c N oznacza całkowitą liczbę zrandomizowanych pacjentek, w tym pacjentek z grupy kontrolnej leczonych paklitaksem 175 / karboplatyną.

^d Schemat badany w porównaniu z paklitaksem 175 / karboplatyną.

^e Punkty końcowe dotyczące skuteczności w porównaniu z paklitaksem 175 / karboplatyną; NS oznacza brak istotnej różnicy między schematami w zakresie PFS i/lub OS.

^f Toksyczność lub QOL w porównaniu z paklitaksem 175 / karboplatyną.

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Tabela 6. Chemicoterapia dożylna: Badania randomizowane porównujące paklitaksel 175 / karboplatynę^a ze skojarzeniami trójlekowymi/czterolekowymi

Badanie	Stopień zaawansowania	N^b	Terapia ogólnoustrojowa pierwszego rzutu			Skuteczność^d	Bezpieczeństwo/QOL^e
			Dawkowanie w cyklu	Długość cyklu, tygodnie	Liczba cykli		
ICON3 ⁷⁷³	IIC–IV	653	Cyklofosfamid 500 mg/m ² pc. D1 + doksurubicyna 50 mg/m ² pc. D1 + cisplatyna 50 mg/m ² pc. D1	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Wyższe wskaźniki nudności/wymiotów, gorączki • Niższe wskaźniki neuropatii czuciowej
HeCOG RCT ⁷⁷⁴	IIC–IV	247	Paklitaksel 175 mg/m ² pc. D1 + karboplatyna AUC 7 D1, cykle 1, 3, 5 ^h + cisplatyna 75 mg/m ² pc. D1, cykle 2, 4, 6	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Bardziej nasiłone nudności/wymioty
AGO-OCSG RCT ⁷⁷⁵	IIB–IV	1282	Paklitaksel 175 mg/m ² pc. D1 + karboplatyna AUC 5 D1 + epirubicyna 60 mg/m ² pc. D1	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Wyższe wskaźniki nudności/wymiotów, zapalenia błon śluzowych, infekcji i toksyczności hematologicznej stopnia 3–4 • Gorsza QOL
NCT00102375 ⁷⁷⁶	IIB–IV	1308	Paklitaksel 175 mg/m ² pc. D1, cykle 1–6 + karboplatyna AUC 5 D1, cykle 1–6 + topotekan 1,25 mg/m ² pc. D1–5, cykle 7–10	3	≤ 10	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Wyższe wskaźniki toksyczności hematologicznej 3–4 stopnia i zakażeń 3–4 stopnia
GOG-0182-ICON5 ^{777,778}	III–IV	4312	Paklitaksel 175 mg/m ² pc. D1 + karboplatyna AUC 5 D1 + gemcytabina 800 mg/m ² pc. D1	3	8 ⁱ	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Wyższe wskaźniki neutropenii, małopłytkowości, niedokrwistości, gorączki/infekcji, toksyczności wątrobowej, neuropatii obwodowej, toksyczności ze strony przewodu pokarmowego
			Paklitaksel 175 mg/m ² pc. D1 + karboplatyna AUC 5 D1 + pegylowana liposomalna doksurubicyna 30 mg/m ² pc. D1, cykle 1, 3, 5, 7	3	8 ⁱ	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Wyższe wskaźniki neutropenii, małopłytkowości, niedokrwistości, gorączki/infekcji, toksyczności ze strony przewodu pokarmowego
			Paklitaksel 175 mg/m ² pc. D1, cykle 5–8 + karboplatyna AUC 5 D3, cykle 1–4, AUC 6 D1, cykle 5–8 + topotekan 1,25 mg/m ² pc./d D1–3, cykle 1–4	3	8 ⁱ	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Wyższe wskaźniki niedokrwistości, toksyczności wobec wątroby • Niższe wskaźniki neuropatii obwodowej

Badanie	Stopień zaawansowania	N ^b	Terapia ogólnoustrojowa pierwszego rzutu			Skuteczność ^d	Bezpieczeństwo/QOL ^e
			Dawkowanie w cyklu	Długość cyklu, tygodnie	Liczba cykli		
			Paklitaksel 175 mg/m ² pc. D1, cykle 5–8 + karboplatyna AUC 6 D8, cykle 1–4, D1, cykle 5–8 + gemcytabina 1000 mg/m ² pc./d D1, 8, cykle 1–4	3	8 ⁱ	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Wyższe wskaźniki małopłytkowości, niedokrwistości, toksyczności wobec wątroby, toksyczności płucnej • Niższe wskaźniki neuropatii obwodowej
Bolis et al, 2010 ⁷⁷⁹	III–IV	326	Topotekan 1,0 mg/m ² pc. D1–3 + paklitaksel 175 mg/m ² pc. D3 + karboplatyna AUC 5 D3	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Wyższe wskaźniki zmęczenia, niedokrwistość, leukopenii, neutropenii
du Bois et al, 2010 ⁷⁸⁰	I–IV	1742	Paklitaksel 175 mg/m ² pc. D1 + karboplatyna AUC 5 D1 + gemcytabina 800 mg/m ² pc. D1, D8	3	6	Niższa wartość PFS ($p = 0,0044$) NS OS	<ul style="list-style-type: none"> • Wyższe wskaźniki toksyczności hematologicznej stopnia 3–4, zmęczenia • Gorsza QOL
OV-16/ EORTC-55012/ GEICO-0101 ⁷⁸¹	IIB–IV	819	Cisplatyna 50 mg/m ² pc. D1, cykle 1–4 + topotekan 0,75 mg/m ² pc. D 1–5, cykle 1–4 + paklitaksel 175 mg/m ² pc. D1, cykle 5–8 + karboplatyna AUC 5 D1, cykle 5–8	3	8 ^j	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Wyższe wskaźniki toksyczności hematologicznej, incydentów zakrzepowo-zatorowych, nudności, wymiotów i hospitalizacji • Mniej działań nerwowo-czuciowych i reakcji alergicznych
NSGO, EORTC GCG i NCIC CTG ⁷⁸²	IIB–IV	887	Paklitaksel 175 mg/m ² pc. D1 + karboplatyna AUC 5 D1 + epirubicyna 75 mg/m ² pc.	3	6–9	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Wyższe wskaźniki niedokrwistości, gorączki neutropenicznej, stosowania G-CSF, nudności, wymiotów, zapalenia błon śluzowych • Niższe wskaźniki reakcji alergicznych, bólu stawów, bólu mięśni • Gorsza QOL

AUC — pole powierzchni pod krzywą; D — dzień (cyklu); NS — brak istotnych różnic pomiędzy grupami; QOL — jakość życia.

^a W każdym z badań jako komparator stosowano następujący schemat: Paklitaksel 175 mg/m² pc. + karboplatyna AUC 5–6, oba w dniu 1., co 3 tygodnie × 6 cykli.

^b N oznacza całkowitą liczbę zrandomizowanych pacjentek, w tym pacjentek z grupy kontrolnej leczonych paklitaksem 175 / karboplatyną.

^c Schemat badany w porównaniu z paklitaksem 175 / karboplatyną.

^d Punkty końcowe dotyczące skuteczności w porównaniu z paklitaksem 175 / karboplatyną; NS oznacza brak istotnej różnicy między schematami w zakresie PFS i/lub OS.

^e Toksyczność lub QOL w porównaniu z paklitaksem 175 / karboplatyną.

^f Dawka karboplatyny w grupie kontrolnej GOG-158 wynosiła AUC 7,5 (zamiast AUC 5–6).

^g Dawka paklitakselu w grupie kontrolnej w badaniu AGO-OVAR-3 wynosiła 185 mg/m² pc. (zamiast 175 mg/m² pc.).

^h Dawka karboplatyny w grupie kontrolnej HeCOG wynosiła AUC 7 (zamiast AUC 5–6).

ⁱ W badaniu GOG-0182-ICON5 w grupie kontrolnej otrzymującej karboplatynę/paklitaksel również stosowano 8 cykli.

^j W badaniu OV-16 w grupie kontrolnej otrzymującą paklitaksel/karboplatynę również stosowano 8 cykli.

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Tabela 7. Chemicoterapia dożylna: Badania randomizowane porównujące paklitaksel 175 / karboplatynę^a z innymi zalecanymi schematami

Badanie	Stopień zaawansowania	N^b	Terapia ogólnoustrojowa pierwszego rzutu			Skuteczność^d HR [95% CI]	Bezpieczeństwo/QOL^e
			Dawkowanie w cyklu	Długość cyklu, tygodnie	Liczba cykli		
ICON3 ⁷⁷³	IC–IV	943	Karboplatyna AUC $\geq 5^f$ D1	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Niższe wskaźniki alopecji stopnia 3–4, gorączki stopnia 3–4, neuropatii czuciowej stopnia 2–3, neuropatii ruchowej stopnia 3–4
SCOTROC1 ⁷⁶⁵	IC–IV	1077	Docetaksel 75 mg/m ² pc. D1 + karboplatyna AUC 5 D1	3	6 ^g	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Więcej objawów ze strony przewodu pokarmowego, obrzęków obwodowych, reakcji alergicznych, zmian paznokci • Mniej liczne przypadki toksyczności nerwowo-czuciowej i nerwowo-ruchowej, bólu stawów, alopecji, bólu brzucha • QOL: NS łącznie
MITO-2 NCT00326456 ⁷⁶⁴	IC–IV	820	Karboplatyna AUC 5 D1 + pegylowana liposomalna doktorubicyna 30 mg/m ² pc. D1	3	3–6 ⁱ	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Wyższe wskaźniki niedokrwistości, małopłytkowości, toksyczności skórnej, zapalenia jamy ustnej • Niższe wskaźniki neuropatii, alopecji, biegunki • QOL: mniej przypadków biegunki po 3 cyklach i utraty apetytu po 3 cyklach
MITO-7 NCT00660842 ⁷⁵⁷	IC–IV	822	Paklitaksel 60 mg/m ² pc. D1, D8, D15 + karboplatyna AUC 2 D1, D8, D15	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Wyższe wskaźniki toksyczności płucnej • Niższe wskaźniki neutropenii, gorączki neutropenicznej, małopłytkowości, neuropatii, wypadania włosów, wymiotów • Lepsza QOL
JGOG-3016 NCT00226915 ^{760, 761}	II–IV	637	Paklitaksel 80 mg/m ² pc. D1, 8, 15 ^h + karboplatyna AUC 6 D1	3	6	Lepsze PFS: 0,76 [0,62–0,91]; $p = 0,0037$ Lepsze OS: 0,79, [0,63–0,99]; $p = 0,039$	<ul style="list-style-type: none"> • Wyższe wskaźniki niedokrwistości stopnia 3–4 • NS w ogólnej QOL; gorsza QOL w podskali FACT-T
GOG-0262 NCT01167712 ⁷⁶³	II–IV	112	Paklitaksel 80 mg/m ² pc. D1, 8, 15 + karboplatyna AUC 6 D1	3	6	Lepsze PFS: 0,62 [0,40–0,95]; $p = 0,03$	<ul style="list-style-type: none"> • Wyższe wskaźniki niedokrwistości i neuropatii czuciowej • Niższe wskaźniki neutropenii • Gorsza QOL w skali FACT-O TOI
		580	Paklitaksel 80 mg/m ² pc. D1, 8, 15 + karboplatyna AUC 6 D1 + bewacyzumab 15 mg/kg D1, cykle 2–6 ^j	3	6	NS	

ICON8 NCT01654146 ^{758, 759}	IC-IV	1566	Paklitaksel dożylnie 80 mg/m ² pc. D1, D8, D15 + karboplatyna dożylnie AUC 5–6 D1	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Więcej AE stopnia 3–4, w tym niepowikłanej neutropenii, niedokrwistości • Gorsza ogólna QOL
			Paklitaksel dożylnie 80 mg/m ² pc. D1, D8, D15 + karboplatyna dożylnie AUC 2 D1, D8, D15	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Więcej AE stopnia 3–4, w tym niepowikłanej neutropenii, reakcji nadwrażliwości na karboplatynę • Gorsza ogólna QOL

AE — zdarzenie niepożądane; AUC — pole powierzchni pod krzywą; D — dzień (cyklu); NS — brak istotnej różnicy pomiędzy grupami; QOL — jakość życia.

^a O ile nie zaznaczono inaczej, w każdym z wymienionych badań jako komparator stosowano następujący schemat: Paklitaksel 175 mg/m² pc. D1 + karboplatyna AUC 5–6 D1, co 3 tygodnie × 6 cykli.

^b N oznacza całkowitą liczbę zrandomizowanych pacjentek, w tym pacjentek z grupy kontrolnej leczonych paklitaksem 175 / karboplatyną.

^c Schemat w porównaniu z paklitaksem 175 / karboplatyną.

^d Punkty końcowe dotyczące skuteczności w porównaniu z paklitaksem 175 / karboplatyną; NS oznacza brak istotnej różnicy między schematami w zakresie PFS i/lub OS. Współczynnik ryzyka (HR) z 95% przedziałem ufności (CI) i wartością p podano, jeśli występuje istotność statystyczna.

^e Toksyczność lub QOL w porównaniu ze schematem paklitaksel 175 / karboplatyną.

^f W obu grupach w badaniu ICON3 stosowano karboplatynę AUC ≥ 5.

^g W badaniu SCOTROC1 pacjentki z odpowiedzią na leczenie po 6 cyklach mogły kontynuować leczenie karboplatyną w monoterapii przez kolejne 3 cykle.

^h W badaniu JGOG-3016 dawka paklitakselu w grupie kontrolnej wynosiła 180 mg/m² pc. (175 mg/m² pc. w innych badaniach).

ⁱ Pacjentki z dobrą odpowiedzią po 3 cyklach w badaniu MITO-2 mogły przyjąć dodatkowe 3 cykle.

^j W badaniu GOG-0262 osobom, które zdecydowały się na stosowanie bewacyzumabu i przeszły NACT (3 cykle) + IDS + chemioterapię adiuwantową (3 cykle), bewacyzumab podawano w cyklach 2, 5 i 6.

Wyniki wielu wcześniejszych badań wskazywały, że schematy leczenia zawierające związki platyny skutkowały lepszymi wskaźnikami odpowiedzi i PFS (w porównaniu z innymi opcjami chemioterapii).^{783,784} Celem kolejnych badań było ustalenie, które skojarzenia oparte na związkach platyny są najskuteczniejsze i bezpieczne.

Wybór związku platyny

W wielu randomizowanych badaniach porównywano karboplatynę z cisplatyną, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami (przykłady w Tabelach 5 i 6).^{767-770,785-790} We wszystkich badaniach wykazano równoważną skuteczność przy różnicach w profilach toksyczności i QOL. Cisplatyna wiązała się z wyższymi wskaźnikami neurotoksyczności, toksyczności ze strony przewodu pokarmowego (np. nudności, wymioty), toksyczności nerkowej, toksyczności metabolicznej, niedokrwistości i alopecji, podczas gdy karboplatyna wiązała się z wyższymi wskaźnikami

małopłytkowości i granulocytopenii.^{767-770,785-790} W badaniu AGO-OVAR-3 wykazano istotnie lepszą QOL w przypadku podawania karboplatyny/paklitakselu w porównaniu z cisplatyną/paklitaksem, zarówno pod względem ogólnej QOL, jak i w różnych podskalach.^{769,770} W kilku randomizowanych badaniach analizowano naprzemienne stosowanie karboplatyny i cisplatyny co drugi cykl, ale stwierdzono, że skuteczność była podobna, a toksyczność nieco gorsza niż podczas stosowania karboplatyny w każdym cyklu.^{774,790} Na podstawie wyników wszystkich tych badań uznano, że w pooperacyjnej chemioterapii dożylnej u pacjentek z nowo rozpoznanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej zaleca się stosowanie karboplatyny.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Wybór związku niezawierającego platyny (do stosowania w skojarzeniu ze związkami platyny)

U pacjentek z nowo rozpoznanym rakem jajnika badano wiele różnych środków chemioterapeutycznych podawanych w skojarzeniu ze związkami platyny w chemioterapii dożylnej. W dużych randomizowanych badaniach porównywano różne skojarzenia terapii dwulekowej, trójkowej i czterolekowej zawierającej związki platyny z cyklofosfamidem, paklitaksem, docetaksem, topotekanem, doksorubicyną, epirubicyną, gemcytabiną, topotekanem i melfalanem.^{764,765,773,775-777,779-782,791-797}

W badaniach porównujących terapie dwulekowe zawierające związek platyny i cyklofosfamid z paklitaksem wykazano istotnie korzystniejsze wskaźniki odpowiedzi, PFS i OS w terapii paklitaksem.⁷⁹¹⁻⁷⁹³ W związku z tym w terapii skojarzonej zawierającej związki platyny w leczeniu pierwszego rzutu preferuje się podawanie paklitakselu w miejsce cyklofosfamidu. Na podstawie wyników randomizowanych badań, w których wykazano poprawę bezpieczeństwa i QOL w przypadku stosowania karboplatyny/paklitakselu w porównaniu z cisplatyną/paklitaksem (Tabela 5),⁷⁶⁷⁻⁷⁷⁰ skojarzenie karboplatyna/paklitaksel uznano za „standardową” opcję terapii skojarzonej w pooperacyjnej chemioterapii dożylnej pierwszego rzutu u pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej. W późniejszych badaniach to skojarzenie dwulekowe, w szczególności paklitaksel 175 mg/m² pc. plus karboplatyna AUC 5–6, podawane w dniu 1. 21-dniowego cyklu, stosowano w grupach kontrolnych (patrz przykłady w Tabeli 5, Tabeli 6 i Tabeli 7). Ten schemat jest również zalecaną opcją w wytycznych NCCN Guidelines (Tabela 4).

Dwa inne skojarzenia dwulekowe zawierające związek platyny wykazały podobną skuteczność do karboplatyny/paklitakselu, ale różniły się profilami bezpieczeństwa.^{764,765} W badaniu SCOTROC1 wykazano, że w grupach docetaksel/karboplatyna i paklitaksel/karboplatyna uzyskano zbliżone wyniki w zakresie PFS, OS i ogólnej QOL, ale w przypadku

schematu docetaksel/karboplatyna odnotowano niższe wskaźniki neurotoksykości, bólu stawów, bólu mięśni, alopecji i bólu brzucha oraz wyższe wskaźniki innych zdarzeń niepożądanych (AE) (dotyczące przewodu pokarmowego, obrzęki obwodowe, reakcje alergiczne i zmiany paznokci [Tabela 7]).⁷⁶⁵ W badaniu MITO-2 u uczestników przyjmujących skojarzenie pegylowanej liposomalnej doksorubicyny i karboplatyny uzyskano wyższy odsetek odpowiedzi, ale zbliżone do schematu paklitaksel/karboplatyna wskaźniki PFS i OS (Tabela 7).⁷⁶⁴ Skojarzenie pegylowanej liposomalnej doksorubicyny i karboplatyny wiązało się z wyższymi wskaźnikami określonych toksyczności hematologicznych, toksyczności skórnej i zapalenia jamy ustnej, ale neurotoksykość i alopecia występowały rzadziej niż w grupie kontrolnej otrzymującej paklitaksel/karboplatynę.⁷⁶⁴ We wszystkich grupach terapeutycznych uzyskano zbliżone wskaźniki ogólnej jakości życia oraz ocen funkcjonalnych i objawów, a pacjentki przyjmujące skojarzenie pegylowanej liposomalnej doksorubicyny i karboplatyny częściej zgłaszały określone działania toksyczne.⁷⁶⁴ Schemat ten może być zatem przydatny u wybranych pacjentek z wysokim ryzykiem neurotoksykości lub u pacjentek, które chciałyby uniknąć alopecji. Schematy docetaksel/karboplatyna i liposomalna doksorubicyna/karboplatyna są zalecanymi opcjami leczenia według wytycznych NCCN Guidelines (Tabela 4) i można je rozważać u pacjentek z wysokim ryzykiem neuropatii (np. u pacjentek z cukrzycą).⁷⁹⁸

W badaniach randomizowanych, w których badano trójkowe lub czterolekowe schematy zawierające związki platyny, zasadniczo wykazano, że nie zapewniają one poprawy skuteczności, ale wiążą się z bardziej nasiloną toksycznością w porównaniu z dubletami ze związkami platyny^{773,775-777,779-782} lub schematami zawierającymi tylko związek platyny.^{794,795} Przykłady schematów trójkowych i czterolekowych zawierających związki platyny, które porównywano ze standardowym schematem paklitaksel/karboplatyna, przedstawiono w Tabelach 5 i 6.

W jednym z tych badań ustalono, że dodanie gemcytabiny do karboplatyny/paklitakselu faktycznie skutkowało gorszym PFS w porównaniu z samym schematem karboplatyna/paklitaksel (Tabele 5 i 6).⁷⁸⁰

Opcje dawkowania karboplatyny/paklitakselu

Jak już wcześniej wspomniano, w pooperacyjnej terapii skojarzonej karboplatyna/paklitaksel i.v. pierwszego rzutu raka jajnika najczęściej stosuje się dawkowanie paklitaksel 175 mg/m² pc. + karboplatyna AUC 5–6, oba podawane w dniu 1. cyku trwającego 3 tygodnie. W randomizowanych badaniach przedstawionych w Tabeli 7 porównywano różne schematy dawkowania dożylnych schematów karboplatyny i paklitakselu w pooperacyjnym leczeniu pierwszego rzutu raka jajnika.^{757–761,763,799,800} W trzech różnych badaniach randomizowanych (JGOG-3016, GOG-0262 oraz ICON8) analizowano paklitaksel podawany co tydzień w dawce 80 mg/m ze skróceniem przerw pomiędzy cyklami (dose-dense)² w skojarzeniu ze standardowym dawkowaniem karboplatyny (AUC 6, dzień 1., co 3 tygodnie).^{758,760,761,763} Wyniki badania JGOG-3016 wskazują, że ten schemat zapewniał poprawę PFS i OS, a w badaniu GOG-0262 ten schemat wpływał na poprawę PFS (w podgrupie pacjentek leczonych jednocześnie bewacyzumabem); z kolei w badaniu ICON8 nie odnotowano żadnej istotnej poprawy PFS ani OS (Tabela 7). We wszystkich trzech badaniach wśród pacjentek leczonych schematem ze skróceniem przerw pomiędzy cyklami (dose-dense) odnotowano wyższe wskaźniki neutropenii i pogorszenie jakości życia.

W dwóch randomizowanych badaniach (MITO-7 oraz ICON8) porównywano standardowe dawkowanie paklitakselu/karboplatyny, polegające na cotygodniowym podawaniu paklitakselu (w dawce 60 lub 80 mg/m² pc.) i cotygodniowym podawaniu karboplatyny (AUC 2), i nie wykazano żadnych istotnych różnic w zakresie punktów końcowych dotyczących skuteczności.^{757–759} W badaniu MITO-7, w którym testowano

paklitaksel w dawce 60 mg/m² pc., wykazano wyższe wskaźniki toksyczności płucnej, ale niższączęstość występowania neutropenii, gorączki neutropenicznej, małopłytkowości, neuropati, wypadania włosów i wymiotów oraz znaczną poprawę QOL.⁷⁵⁷ W badaniu ICON8, w którym stosowano paklitaksel w dawce 80 mg/m² pc., wykazano wyższe wskaźniki neutropenii i reakcji nadwrażliwości na karboplatynę oraz gorszą ogólną QOL w porównaniu ze standardowym dawkowaniem karboplatyny/paklitakselu.^{758,759} W oparciu o te wyniki uznano, że wśród schematów z dawkowaniem cotygodniowym zalecanym schematem jest paklitaksel co tydzień w dawce 60 mg/m/karboplatyna co tydzień² (w przypadku choroby w stadium II–IV; Tabela 4).

Opcje postępowania w raku nabłonkowym w stadium I

W badaniach randomizowanych, w których oceniano chemioterapię dożylną jako pooperacyjne leczenie pierwszego rzutu raka jajnika, u większości pacjentek występowała choroba w stadium III–IV. Do nowszych badań kwalifikowały się pacjentki z chorobą w stadium II–IV, ale tylko niektóre badania obejmowały pacjentki z wybranymi guzami w stadium I (Tabela 5, Tabela 6 i Tabela 7). W związku z tym lista zalecanych opcji leczenia pacjentek w stadium I jest znacznie krótsza, zgodnie z danymi z Tabeli 8, wraz z wyszczególnieniem badań, w których badano zalecane schematy (ostatnia kolumna). Pacjentki z chorobą w stadium I włączano do badań randomizowanych porównujących podawane dożylnie skojarzenie paklitaksel/karboplatyna (dawkowane standardowo) z karboplatyną w monoterapii (ICON3),⁷⁷³ docetakselem/karboplatyną (SCOTROC1),⁷⁶⁵ pegylowaną liposomalną dokosubicyną/karboplatyną (MITO-2),⁷⁶⁴ oraz podawanym co tydzień skojarzeniem paklitaksel/karboplatyna (MITO-7 oraz ICON8).^{757–759} Pierwsze trzy schematy to zalecane opcje leczenia raka nabłonkowego w I stadium. Podawanie schematu paklitaksel co tydzień/karboplatyna co tydzień jest trudniejsze logistycznie i dlatego schemat stosuje się rzadziej w stadium I ze względu na mniejsze ryzyko nawrotu (w porównaniu



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

z chorobą bardziej zaawansowaną). Pacjentki z chorobą w stadium I włączano też do niektórych badań randomizowanych, w których analizowano schematy trójlekowe i czterolekowe,^{773,780,795,796} jednak

większa toksyczność tych schematów bez oczywistego wpływu na skuteczność sprawia, że opcje te nie są właściwe w stadium I.

Tabela 8. Chemioterapia dożylna: Zalecane schematy we wszystkich typach raka nabłonkowego w stadium I^{a, b}

Krótką nazwę schematu	Szczegółowe dawkowanie w cyklu ^c	Długość cyklu, tygodnie	Liczba cykli	Kategoria ^d	Kategoria preferencji	Badania randomizowane
Paklitaksel 175 / karboplatyna	Paklitaksel 175 mg/m ² pc. dożylnie przez 3 godziny, a następnie karboplatyna AUC 5–6 ^e dożylnie przez 30–60 minut w dniu 1	3	Niskozróżnicowany rak surowiczy: 6 Wszystkie inne: 3	2A	Preferowany	ICON3 ⁷⁷³ GOG-157 ^{801,802} du Bois, 2010 ⁷⁸⁰ SCOTROC1 ⁷⁶⁵ MITO-2 ⁷⁶⁴ MITO-7 ⁷⁵⁷ ICON8 ^{758,759}
Karboplatyna/ liposomalna doksorubicyna	Karboplatyna AUC 5 dożylnie przez 30–60 minut + pegylowana liposomalna doksorubicyna 30 mg/m ² pc. dożylnie przez 1 godzinę ^f	4	Niskozróżnicowany rak surowiczy: 6 Wszystkie inne: 3	2A	Inne zalecane interwencje	MITO-2 ⁷⁶⁴
Docetaksel/karboplatyna	Docetaksel 60–75 mg/m ² pc. dożylnie przez 1 godzinę, a następnie karboplatyna AUC 5–6 dożylnie przez 30–60 minut w dniu 1	3	Niskozróżnicowany rak surowiczy: 6 Wszystkie inne: 3	2A	Inne zalecane interwencje	SCOTROC1 ⁷⁶⁵

AUC — pole powierzchni pod krzywą; i.v. — dożylnie.

^a Obejmuje niskozróżnicowanego raka surowiczego, raka endometrioidalnego 2/3 stopnia złośliwości, raka jasnoróżnicowanego; stadium IC tylko w przypadku raków śluzowych, wysokoróżnicowanych raków surowiczych i raków endometrioidalnych 1 stopnia złośliwości.

^b Opcje te są przeznaczone głównie dla pacjentek w wieku ≤ 70 lat, z dobrym stopniem sprawności i bez chorób współistniejących. W przypadku pacjentek w wieku >70 lat, z niskim stopniem sprawności lub z chorobami współistniejącymi, należy zapoznać się z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi omówionymi w punkcie *Opcje dla pacjentek w wieku >70 lub z chorobami współistniejącymi lub niskim stopniem sprawności*.

^c Czasy wlewów mogą wymagać dostosowania u pacjentek z wcześniejszą reakcją(-ami) nadwrażliwości. Patrz *Postępowanie w przypadku reakcji na lek w algorytmie*.

^d Kategoria dowodów i konsensus NCCN.

^e Należy pamiętać, że dawkowanie karboplatyny może zostać zmienione na podstawie zmian w metodologii oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy (patrz informacja FDA dotycząca dawkowania karboplatyny). AUC na poziomie 5 do 6 w przypadku karboplatyny dotyczy leczenia jednokrotnego.

^f W pierwszym cyklu wlew pegylowanej liposomalnej doksorubicyny wykonuje się z prędkością 1 mg/min i należy się upewnić, że u pacjentki nie wystąpiła reakcja.



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Opcje chemioterapii adiuwantowej u pacjentek w zaawansowanym wieku i/lub z chorobami współistniejącymi

Aduwantową chemioterapię ogólnoustrojową uważa się za niezbędną element postępowania w raku jajnika, raku jajowodu lub pierwotnym raku otrzewnej. U większości pacjentek z rakiem nabłonkowym i chorobą w stadium I leczenie ogólnoustrojowe pierwszego rzutu składa się na ogół z dożylnej (i.v.) chemioterapii z zastosowaniem związków platyny z paklitakselem w dawce 175 mg/m² pc. i karboplatyną z polem powierzchni pod krzywą (AUC) 5–6 podawanym co 3 tygodnie; w wytycznych jest to schemat preferowany. Chemioterapia dożylna zawierająca związki platyny z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu jest również zalecaną opcją leczenia ogólnoustrojowego pierwszego rzutu w stadium II–IV. Dodatkowo zaleca się opcjonalne alternatywne schematy (takie jak chemioterapia dożylna/dootrzewnowa [i.p.] zawierająca związki platyny lub terapia hormonalna), w zależności od podtypu raka, zakresu początkowej operacji i stopnia zaawansowania choroby. Aby uzyskać pełną listę opcji pierwotnego leczenia ogólnoustrojowego zalecanych w przypadku nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, należy zapoznać się z OV-C 5 z 11, OV-C 6 z 11 oraz OV-C 7 z 11 w punkcie *Zasady leczenia ogólnoustrojowego* w wytycznych na stronie <http://www.NCCN.org>.

Niestety pacjentki w zaawansowanym wieku (≥ 70 lat) i/lub chorobami współistniejącymi mogą gorzej tolerować niektóre schematy chemioterapii skojarzonej i w związku z tym przedwcześnie przerywać leczenie.^{771,798,803-805} Na przykład pacjentki w wieku co najmniej 70 lat poddawane terapii opartej na paklitakselu/karboplatynie mogą być narażone na podwyższone ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej, niedokrwistości, biegunki, osłabienia, incydentów zakrzepowo-zatorowych lub nadciśnienia (związanego z bewacyzumabem).^{771,803} Badania wskazują, że ryzyko ciężkiej toksyczności, przerwanie chemioterapii adiuwantowej, a nawet niższych wskaźników przeżycia całkowitego (OS) może być skorelowane

z wiekiem (nawet wśród osób starszych); statusem sprawności funkcjonalnej lub depresją w punkcie wyjściowym (określonym ilościowo z użyciem skali Hospital Anxiety and Depression Scale [HADS]), skali Activities of Daily Living (ADL), skali Instrumental Activities of Daily Living (IADL) oraz skali aktywności społecznej); limfopenią, hipoalbuminemią i równoczesnym przyjmowaniem niektórych leków.⁸⁰⁶⁻⁸¹¹

U pacjentek w wieku ≥ 70 lat i z chorobami współistniejącymi może być zasadne naprzemienne dawkowanie chemioterapii skojarzonej ze względu na brak tolerancji tego leczenia (patrz OV-C 7 z 11). Można na przykład obniżyć dawkę paklitakselu i karboplatyny. Wskazówki dotyczące oceny potencjalnej toksyczności chemioterapii przedstawione w wytycznych NCCN Guidelines dotyczących praktyki klinicznej w zakresie onkologii u osób starszych (dokument dostępny pod adresem <http://www.NCCN.org>).

We wcześniejszych wersjach wytycznych jako opcję u pacjentek w wieku >70 lat i/lub z chorobami współistniejącymi zalecano monoterapię karboplatyną. Chociaż to zalecenie było oparte na dowodach klinicznych z kilku badań,^{773,795,808-810} żadne z tych badań nie było randomizowanym badaniem zaprojektowanym specjalnie do oceny karboplatyny w monoterapii u pacjentek w wieku ≥ 70 lat i/lub pacjentek z chorobami współistnieającymi.

W najnowszym otwartym, randomizowanym badaniu II fazy Elderly Women with Ovarian Cancer (EWOC)-1 oceniano karboplatynę w monoterapii (AUC 5–6, co 3 tygodnie [q3w]) wraz z dwoma innymi schematami skojarzonymi zawierającymi karboplatynę (paklitaksel co tydzień w dawce 60 mg/m² pc. + karboplatyna AUC 2 lub standardowy schemat paklitaksel 175 mg/m² pc. / karboplatyna q3w) u 120 pacjentek w wieku 70 lat lub starszych z rakiem nabłonkowym jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej w stadium III/IV.⁸¹² Jednym z kryteriów włączenia do badania było uzyskanie co najmniej 3 punktów w ocenie według skali Geriatric Vulnerability Score (GVS); GVS to narzędzie



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

opracowane w celu identyfikacji szczególnie wrażliwych pacjentek w wieku ≥ 70 lat z zaawansowanym rakiem jajnika.⁸⁰⁸ Pacjentki, które uzyskały co najmniej 3 punkty w ocenie w skali GVS, prawdopodobnie będą charakteryzować się gorszym przeżyciem, niższymi wskaźnikami ukończenia leczenia i bardziej nasiloną toksycznością.

Dane pochodzące z tego badania wskazują, że w tej populacji pacjentek karboplatyna w monoterapii przynosi znacznie gorsze efekty w porównaniu z karboplatyną podawaną w skojarzeniu.⁸¹² Mediana OS wyniosła 7,4 miesiąca (95% CI, 5,3–32,2) w grupie przyjmującej karboplatynę w monoterapii, podczas gdy w grupie leczonej karboplatyną i paklitaksem podawanymi co tydzień mediana OS wyniosła 17,3 miesiąca (95% CI, 10,8–32,2). W grupie leczonej karboplatyną/paklitaksem co 3 tygodnie nie osiągnięto mediany OS. Wartość HR w odniesieniu do mniej korzystnego przeżycia całkowitego w grupie leczonej karboplatyną w monoterapii w porównaniu z grupą leczoną karboplatyną/paklitaksem co 3 tygodnia wyniosła 2,79 (95% CI, 1,57–4,96; $p < 0,001$). W grupie leczonej karboplatyną w monoterapii odnotowano wyższe niż w grupie otrzymującą terapię skojarzoną z karboplatyną wskaźniki małopłytkowości i niedokrwistości stopnia co najmniej 3. Z kolei w dwóch grupach otrzymujących leczenie skojarzone z karboplatyną zgłoszono wyższy odsetek łagodnych zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, neuropati i alopecji.

Badanie zostało zamknięte z rekomendacji niezależnej komisji ds. monitorowania danych ze względu na mniej korzystne wskaźniki przeżycia w grupie karboplatyny w monoterapii w porównaniu ze schematami leczenia skojarzonego z karboplatyną.⁸¹² W oparciu o te dane panel NCCN nie zaleca już stosowania karboplatyny w monoterapii jako opcji leczenia pacjentek w wieku >70 lat i/lub z chorobami współistniejącymi, ponieważ za standardowy schemat chemioterapii pierwszego rzutu w tej populacji uznaje się leczenie skojarzone z karboplatyną.

Według wytycznych u pacjentek w wieku > 70 lat i/lub z chorobami współistniejącymi zaleca się stosowanie następujących schematów jako opcji (OV-C 7 z 11):

- Paklitaksel 135 mg/m² pc. dożylnie + karboplatyna AUC 5 dożylnie podawane co 21 dni przez 3 do 6 cykli, w zależności od stopnia zaawansowania i podtypu nowotworu⁸¹⁰
- Paklitaksel 60 mg/m² pc. dożylnie, a następnie karboplatyna AUC 2 dożylnie w dniu 1., 8. i 15., z powtórzeniem dawkowania co 21 dni przez 6 cykli^{757,812,813}

Ostatnią z przytoczonych opcji można też rozważyć u pacjentek o niskim stopniu sprawności. Aby uzyskać pełną listę zalecanych opcji pierwotnego leczenia ogólnoustrojowego i dawkowania w przypadku raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, patrz punkt *Zasady leczenia ogólnoustrojowego*.



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Liczba cykli

Zalecenia dotyczące liczby cykli leczenia różnią się w zależności od stadium choroby. Członkowie panelu odbyli wnikliwą dyskusję na temat liczby cykli chemioterapii, które należy zalecać pacjentkom w zaawansowanym stadium choroby. Brak jest dowodów na potwierdzenie, że w przypadku wstępnej chemioterapii wymagane jest więcej niż 6 cykli chemioterapii skojarzonej. We wcześniejszych badaniach randomizowanych wykazano podobne przeżycie u pacjentek leczonych 8 lub 10 cyklami dożyłej chemioterapii adiuwantowej pierwszego rzutu z zastosowaniem związków platyny, ale silniejsze objawy toksyczności w porównaniu do pacjentek, u których zastosowano tylko 5 cykli.^{814,815} W przypadku schematów zalecanych w wytycznych NCCN Guidelines (w pooperacyjnej chemioterapii dożyłej pierwszego rzutu) w większości uzasadniających randomizowanych badań III fazy stosowano 6 cykli terapii (patrz Tabela 5, Tabela 6 i Tabela 7). W niewielu badaniach, w których zastosowano więcej niż 6 cykli,^{776,777,781,782} nie odnotowano lepszych wyników niż w badaniach, w których zastosowano 6 cykli, chociaż porównania między badaniami należy interpretować z pewną ostrożnością. Ponadto w późniejszym z dwóch badaniach wykazujących lepszą skuteczność cisplatyny/paklitakselu w leczeniu pierwszego rzutu w porównaniu z cisplatyną/cyklofosfamidem u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, w którym uwzględniono możliwość kontynuowania leczenia po 6 cyklach do maksymalnie 9 cykli, zaobserwowano mniej korzystne efekty leczenia (niższa wartość PFS i OS) i wyższe wskaźniki neurotoksykości, co sugeruje, że leczenie dłuższe niż 6 cykli prawdopodobnie nie zapewnia dodatkowej korzyści klinicznej.^{791,792} W jednym badaniu randomizowanym (NCT00102375) wykazano, że dodanie 4 cykli topotekanu po 6 cyklach karboplatyny/paklitakselu nie przyniosło ani poprawy w zakresie PFS i OS, ani odpowiedzi u osób z chorobą mierzaną (Tabela 6).⁷⁷⁶ W randomizowanym badaniu III fazy GOG-157 porównano 3 i 6 cykli paklitakselu/karboplatyny w ramach pooperacyjnej dożyłej chemioterapii

pierwszego rzutu u pacjentek wysokiego ryzyka z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium I-II, zdefiniowanym jako stadium IA/IB o 3 stopniu złośliwości lub rak jasnowokomórkowy, bądź stadium IC/II o dowolnym stopniu złośliwości.^{801,802} W przypadku populacji intent-to-treat (ITT) liczba cykli nie miała istotnego wpływu na przeżycie bez nawrotu (RFS) ani OS, podczas gdy u pacjentek przyjmujących 6 cykli odnotowano wyższe wskaźniki neurotoksykości stopnia 3–4, granulocytopenii stopnia 4 i niedokrwistości stopnia 2–4.^{801,802} Po medianie obserwacji wynoszącej 91 miesięcy w analizie eksploracyjnej według typu nowotworu wykazano istotną poprawę RFS u pacjentek z surowiczym typem histologicznym po 6 cyklach w porównaniu z 3 cyklami (HR, 0,30; 95% CI, 0,13–0,72; $p = 0,007$), jednakże efektu tego nie zaobserwowano w odniesieniu do żadnego innego podtypu nowotworu (np. endometrialnego, jasnowokomórkowego, śluzowego), a liczba cykli nie wpływała znacząco na OS w żadnej z tych podgrup.⁸⁰² Na podstawie tych danych w wytycznych NCCN Guidelines zaleca się stosowanie 6 cykli adiuwantowej chemioterapii dożyłej w przypadku niskozróżnicowanego raka surowiczego w stadium I, 3 cykle w przypadku innych raków nabłonkowych w stadium I oraz 6 cykli w przypadku raka nabłonkowego w stadium II–IV (niezależnie od typu nowotworu).

Toksyczność

Wszystkie z tych schematów wykazują odmienne profile toksyczności. Schemat docetaksel/karboplatyna wiąże się ze zwiększoną ryzykiem neutropenii; dożylny schemat paklitaksel/karboplatyna — zwiększoną ryzykiem obwodowej neuropatii czuciowej; a paklitaksel ze skróceniem przerw pomiędzy cyklami (dose-dense) — zwiększoną ryzykiem niedokrwistości i obniżoną QOL.^{760,762,764,765} Należy pamiętać, że nie są dostępne żadne leki przeciwdziałające neuropatii obwodowej wywołanej chemioterapią.⁸¹⁶



Leki celowane

Bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu

W dwóch randomizowanych badaniach III fazy, GOG-0218 i ICON7, testowano bewacyzumab podawany wraz z chemioterapią skojarzoną z pierwszym rzutem opartą na związkach platyny oraz w monoterapii

podtrzymującej po chemioterapii pierwszego rzutu (u pacjentek, u których nie doszło do progresji podczas wstępniego leczenia skojarzeniem chemioterapia + bewacyzumab).⁸¹⁷⁻⁸¹⁹ Schematy i wyniki tych badań przedstawiono w Tabeli 10.

**Discussion
update in
progress**

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Tabela 10. Bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu: Randomizowane badania kontrolowane fazy III

A. Podsumowanie wyników

Badanie	Pacjentki^a	Chemioterapia pierwszego rzutu^b → Leczenie podtrzymujące	n	Obserwacja, mce^c	Medianą PFS (miesiące), HR [95% CI], wartość p^d			Medianą OS (miesiące), HR [95% CI], wartość p^d			AE G3-4	AE G5	AE (PL)^e
GOG-0218 NCT00262847 Burger 2011 ⁸¹⁷	Stadium III, niepełna resekcja (34% ≤ 1 cm, 40% > 1) lub stadium IV (26%) Choroba resztkowa, R0/>0–≤1 cm/>1 cm: ⁵²⁸ 5%/41%/54% Typ nowotworu: 85% surowiczy Stopień złośliwości 3: 73%	Grupa 1: karbo/pakli/placebo → placebo	625	19,4 ^f	10,3			39,3			NR	1,0%	12%
		Grupa 2: karbo/pakli/bew → placebo	623		11,2	0,908	p = 0,16	38,7	1,036	p = 0,76	NR	1,6%	15%
		Grupa 3: karbo/pakli/bew → bew	625		14,1	0,717 ^f	p < 0,001	39,7	0,915 ^f	p = 0,45	NR	2,2%	17%
GCIG ICON7 Perren 2011 ⁸¹⁸ Oza 2015 ⁸¹⁹	Wczesne stadium, pacjentki wysokiego ryzyka (I–IIA i rak jasnonomówkowy lub stopień złośliwości 3; 9%), IIB–IIIB (21%) lub IIIC–IV (70%) Choroba resztkowa, R0/>0–≤1 cm/>1 cm: 48%/24%/26% Typ nowotworu: 69% surowiczy Stopień złośliwości 3: 72%	Grupa 1: karbo/pakli → brak	764	48,6	17,5			58,6			54%	1%	NR
		Grupa 2: karbo/pakli/bew → bew	764	48,8	19,9	0,93 ^g	p = 0,25	58,0	0,99 ^g	p = 0,25	65%	1%	NR

B. Schematy terapeutyczne

Badanie	Leczenie
GOG-0218	Grupa 1: Karboplatyna AUC 6 + paklitaksel 175 mg/m ² pc. dożylnie, co 3 tygodnie × cykle 1–6 Grupa 2: Karboplatyna AUC 6 + paklitaksel 175 mg/m ² pc. dożylnie, co 3 tygodnie × cykle 1–6 + bewacyzumab 15 mg/kg mc. co 3 tygodnie × cykle 2–6 Grupa 3 ^h : Karboplatyna AUC 6 + paklitaksel 175 mg/m ² pc. dożylnie, co 3 tygodnie × cykle 1–6 + bewacyzumab 15 mg/kg mc. co 3 tygodnie × cykle 2–6 → leczenie podtrzymujące bewacyzumabem 15 mg/kg mc. co 3 tygodnie × cykle 7–22
GCIG ICON7	Grupa 1: Karboplatyna AUC 5–6 + paklitaksel 175 mg/m ² pc., co 3 tygodnie × 6 cykli Grupa 2 ^h : Karboplatyna AUC 5–6 + paklitaksel 175 mg/m ² pc., co 3 tygodnie × 6 cykli + bewacyzumab 7,5 m/kg co 3 tygodnie × 5–6 cykli (z pominięciem cyklu 1., jeśli < 4 tygodnie od zabiegu chirurgicznego) → leczenie podtrzymujące bewacyzumabem 7,5 m/kg co 3 tygodnie × 12 cykli

AE — zdarzenie niepożądane; AUC — pole powierzchni pod krzywą; carbo — karboplatyna; bew — bewacyzumab; PL — przerwanie leczenia; G — stopień złośliwości; HR — współczynnik ryzyka; mce — miesiące; NR — nie zgłoszono; OS — przeżycie całkowite; pakli — paklitaksel; PFS — przeżycie bez progresji; RO — brak makroskopowej choroby resztkowej.

^a U wszystkich pacjentek występował potwierdzony w badaniu histopatologicznym nabłonkowy raka jajnika, pierwotny rak otrzewnej lub rak jajowodu.

^b Wszystkie pacjentki leczono chirurgicznie, a następnie otrzymywały chemioterapię.

^c Mediana okresu obserwacji, w miesiącach.

^d HR i wartości p dotyczą porównań z grupą kontrolną (Grupa 1).

^e Pacjentki, które przerwały leczenie z powodu AE.

^f W wielowymiarowej analizie wyników badania GOG-0218 po obserwacji o medianie 73,2 miesiąca potwierdzono istotną różnicę w zakresie PFS pomiędzy grupą 1 i grupą 3 (HR [95% CI], 0,74 [0,65–0,84]; $p < 0,001$) i brak istotnego wpływu na OS (HR [95% CI], 0,87 [0,75–1,0]; $p = 0,053$).⁸²⁰ Wyniki obserwacji długookresowej (o medianie 102,9 miesiąca) potwierdzają brak istotnej różnicy w zakresie OS między grupą kontrolną (mediana OS, 40,8 miesiąca) a grupą 2 (mediana OS, 40,8 miesiąca; HR, 1,06; 95% CI, 0,94–1,20) lub grupą 3 (mediana OS 43,4 miesiąca; HR 0,96; 95% CI 0,85–1,09).⁸²¹ Podobne wyniki uzyskano w analizie eksploracyjnej przeżycia swoistego dla choroby. W analizie w podgrupach nie stwierdzono żadnych zależnych od leczenia różnic w zakresie OS w przypadku pacjentek w III stadium choroby, ale uzyskano interesujące wyniki dotyczące pacjentek w IV stadium choroby. W grupach 1 i 2 nie wykryto istotnej różnicy w zakresie OS, ale w grupie 3 odnotowano istotnie dłuższe OS w porównaniu z grupą 1 (42,8 miesiąca w por. z 32,6 miesiąca; HR 0,75; 95% CI 0,59–0,95).⁸²¹

^g Analiza pierwotna w badaniu GCIG ICON7 po obserwacji o medianie 19,4 miesiąca wykazała poprawę PFS po zastosowaniu bewacyzumabu (HR [95%CI], 0,81 [0,70–0,94]; $p = 0,004$). Zarówno PFS, jak i OS były niewspółmierne, przy czym maksymalne zależne od leczenia różnice w zakresie PFS i OS wynosiły 12–18 miesięcy.⁸¹⁸

^h Schemat zalecany w wytycznych NCCN Guidelines jako opcja dla pacjentek z nowo rozpoznanym stadium II–IV, po operacji cytoredukcyjnej.

Bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu: Skuteczność

W badaniu GOG-0218 odnotowano co prawda podobne wartości PFS u pacjentek leczonych karboplatiną/paklitaksem (grupa 1, kontrola) w porównaniu z pacjentkami, które otrzymywały dodatkowo bewacyzumab w ramach leczenia początkowego (grupa 2, karboplatiną/paklitakslem/bewacyzumab), jednak u pacjentek leczonych karboplatiną/paklitaksem/bewacyzumabem, a następnie leczeniem podtrzymującym bewacyzumabem w monoterapii (grupa 3) uzyskano 3-miesięczną poprawę mediany PFS w porównaniu z grupą kontrolną (patrz Tabela 10A).^{817,820} OS nie różniło się istotnie we wszystkich trzech grupach (Tabela 10A), nawet po długookresowej obserwacji.^{817,820,821} Wpływ leczenia na PFS i OS był nieproporcjonalny w czasie, przy czym największa różnica między grupami wystąpiła po mniej więcej 15 miesiącach, a krzywe Kaplana-Meiera zbiegały się ponownie około 9 miesięcy później. W badaniu ICON7 uzyskano zbliżone wyniki, przy czym w analizie pierwotnej (mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca)

odnotowano dłuższy PFS po zastosowaniu karboplatyny/paklitakselu/bewacyzumabu, a następnie leczenia podtrzymującego bewacyzumabem w monoterapii (grupa 2) w porównaniu z karboplatiną/paklitaksem (grupa 1).⁸¹⁸ Analizy po dłuższym okresie obserwacji (mediana 48,9 miesiąca) nie wykazały jednak żadnych istotnych różnic w zakresie PFS lub OS zależnych od leczenia (Tabela 10A).⁸¹⁹ Wpływ leczenia na te wskaźniki również był nieproporcjonalny w czasie, przy czym zależne od leczenia różnice w PFS i OS wzrastały do wartości maksymalnej między 12. a 18. miesiącem, a następnie krzywe Kaplana-Meiera zbiegały się.⁸¹⁹

Zarówno w badaniu GOG-0218, jak i ICON7, wyniki leczenia początkowego paklitaksem/karboplatiną/bewacyzumabem, po którym zastosowano leczenie podtrzymujące bewacyzumabem w monoterapii (grupa 3 w badaniu GOG-0218, grupa 2 w badaniu ICON7) porównano z grupą kontrolną (tylko paklitaksel/karboplatiną, grupa 1) w różnych podgrupach pacjentek w celu ustalenia, czy istnieją konkretne grupy

pacjentek, które odnoszą korzyści ze stosowania bewacyzumabu. Wyniki obu badań świadczą o tym, że pacjentki z cechami wskazującymi na niekorzystne rokowanie zwykle odnoszą większe korzyści w wyniku uzupełnienia leczenia o bewacyzumab.⁸¹⁷ W analizach danych z badania GOG 0218 wykazano poprawę OS po zastosowaniu bewacyzumabu u pacjentek w stadium IV oraz u pacjentek z wodobrzuszem, kolejną grupą wysokiego ryzyka (w przypadku których istnieje wyższe prawdopodobieństwo niskiego stopnia sprawności, występowania niskoróżnicowanego surowiczego typu histologicznego, wyższej mediany stężenia CA-125 przed leczeniem i suboptimalnej cytoredukcji chirurgicznej).⁸²⁰⁻⁸²² W badaniu ICON7 po obserwacji długookresowej (mediana 48,9 miesiąca) nie stwierdzono co prawda istotnego wpływu bewacyzumabu na PFS ani OS w całej populacji, jednak w analizach w podgrupach zidentyfikowano grupę wysokiego ryzyka, w której bewacyzumab zapewniał poprawę zarówno PFS (mediana PFS w grupie 1 w por. z grupą 2: 10,5 w por. z 16,0 miesięcy; HR, 0,73 [95% CI, 0,61–0,88]; $p = 0,001$), jak i OS (mediana OS w grupie 1 w por. z grupą 2: 30,2 w por. z 39,7 miesiąca; HR, 0,78 [95% CI, 0,63–0,97]; $p = 0,03$).⁸¹⁹ Ta grupa wysokiego ryzyka obejmowała pacjentki w stadium IV, nieoperacyjnym stadium III lub stadium III po suboptimalnej cytoredukcji (choroba resztkowa > 1 cm). Analizy eksploracyjne sugerują, że podczas identyfikacji pacjentek, które mogą odnieść korzyść ze stosowania bewacyzumabu, stadium zaawansowania może być istotniejszym kryterium niż zakres choroby resztkowej.⁸²³ Chociaż badania przeprowadzono na niewielkich populacjach pacjentek, w analizach nie stwierdzono znaczącego wpływu bewacyzumabu na OS w następujących podgrupach: rak jasnoróżnicowy, rak o niskim stopniu zaawansowania i niskoróżnicowany oraz wysokoróżnicowany rak surowiczy.⁸¹⁹

W eksploracyjnej analizie w badaniu GOG-0218, obejmującej 1195 pacjentek z próbami DNA, które można było poddać sekwencjonowaniu, wykazano, że obecność mutacji w genach BRCA1,

BRCA2 lub genach naprawy przez homologiczną rekombinację (HRR) innych niż BRCA była związana z dłuższym PFS i OS w porównaniu do pacjentek bez mutacji w tych genach, nawet po skorygowaniu wyników o leczenie, stadium choroby, zakres choroby resztkowej i stopień sprawności w punkcie początkowym.⁸²⁴ U pacjentek, u których nie stwierdzono mutacji w żadnym z tych genów, dodanie bewacyzumabu (do początkowej chemioterapii i jako leczenie podtrzymujące) wiązało się z poprawą PFS (mediana PFS w grupie 1 w por. z grupą 3: 10,6 w por. z 15,4 miesiąca; HR 0,71; CI 95%, 0,60–0,85; $p = 0,0001$). Wpływ leczenia na PFS nie zaobserwowano w grupie pacjentek z mutacjami w genach BRCA1/2 lub genie HRR innym niż BRCA. Wyniki te są spójne z wynikami innych analiz eksploracyjnych, co wskazuje, że pacjentki o gorszym rokowaniu mogą odnieść największe korzyści ze stosowania bewacyzumabu.⁸²⁴ Niemniej jednak nie stwierdzono żadnej istotnej zależności pomiędzy statusem mutacji a wpływem bewacyzumabu na PFS, więc dane te są niewystarczające, aby uzasadnić stosowanie statusu mutacji do identyfikacji pacjentek, które mogą odnieść korzyści ze stosowania bewacyzumabu w leczeniu pierwszego rzutu i leczeniu podtrzymującym.

Bewacyzumab — bezpieczeństwo stosowania i jakość życia

Z wcześniejszych badań wynika, że toksyczność, która może wystąpić u pacjentek leczonych bewacyzumabem i budzi szczególne obawy, może wymagać interwencji i często prowadzi do przerwania leczenia, obejmuje: ból (stopnia ≥ 2), neutropenię (stopnia ≥ 4), gorączkę neutropeniczną, małopłytkowość, krwawienie (stopnia ≥ 2 ; różne typy), nadciśnienie (stopnia ≥ 2), chorobę zakrzepowo-zatorową (stopnia ≥ 3 , różne typy), zdarzenia żołądkowo-jelitowe (perforacje, ropnie i przetoki), zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii, uszkodzenie nerek i białkomocz (stopnia ≥ 3) oraz rozejście się rany. Zarówno w badaniu GOG-0218, jak i ICON7, w grupie bewacyzumabu częściej występowały następujące rodzaje działań toksycznych: krwawienie, nadciśnienie, białkomocz,



incydenty zakrzepowo-zatorowe (stopnia ≥ 3), perforacja przewodu pokarmowego (stopnia ≥ 3) oraz powikłania gojenia się ran.^{817,818}

W przypadku niektórych z nich różnica między grupami była mniej znacząca niż oczekiwano. Neutropenia występowała z podobną częstością we wszystkich grupach, a zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii wystąpił w badaniu GOG-0218 tylko w grupach leczonych bewacyzumabem.

Dane z badań GOG-0218 i ICON7 wskazują, że większość działań toksycznych występowała w trakcie chemioterapii, chociaż odnotowano kilka niepokojących zdarzeń niepożądanych również podczas fazy leczenia podtrzymującego z zastosowaniem bewacyzumabu, m.in. nadciśnienie, ból o dużym nasileniu, białkomocz i choroba zakrzepowo-zatorowa.⁸¹⁷ Analizy eksploracyjne miały na celu zidentyfikowanie czynników wskazujących na podwyższone ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych z bewacyzumabem.^{825,826} W analizie zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w badaniu GOG-0218 wykazano, że nieswoiste zapalenie jelit (IBD) i resekcja jelita podczas pierwotnej operacji mają związek ze zwiększym ryzykiem perforacji, przetoki, martwicy lub krwotoku stopnia ≥ 2 .⁸²⁵ W kolejnej analizie w badaniu GOG-0218 u pacjentek leczonych bewacyzumabem stwierdzono wyższe wskaźniki ponownej hospitalizacji, a większość ponownych hospitalizacji miało miejsce w ciągu pierwszych 40 dni po operacji, ale po podaniu pierwszego cyklu chemioterapii.⁸²⁶ Inne czynniki związane z wyższymi wskaźnikami ponownej hospitalizacji (we wszystkich grupach terapeutycznych) obejmują wyjściowe stężenie CA-125, stadium choroby, operację obejmującą resekcję jelita, chorobę resztową, wodobrzusze, wysoki wskaźnik masy ciała i niski stopień sprawności. Krótszy czas do rozpoczęcia chemioterapii po zabiegu chirurgicznym wiązał się z wyższymi wskaźnikami ponownej hospitalizacji,⁸²⁶ z kolei czas do rozpoczęcia dłuższy niż 25 dni wiązał się z krótszym OS (we wszystkich grupach terapeutycznych).⁵²⁸

W badaniach GOG-0218 i ICON7 udokumentowano niewielkie, ale statystycznie istotne różnice w ogólnych parametrach QOL między grupami terapeutycznymi. Analizy w badaniu GOG-0218 wykazały, że w trakcie trwania badania we wszystkich grupach poprawiła się jakość życia (wyniki oceny w skali FACT-O TOI uległy poprawie się z ok. 67–68 do ok. 76–68).^{817,827} Wyniki wskazują na nieco gorszą QOL u pacjentek leczonych bewacyzumabem w fazie chemioterapii (wyniki oceny w skali FACT-O TOI są o ≤ 3 punkty niższe niż w przypadku placebo; $p < 0,001$), jednakże różnica ta nie utrzymywała się w fazie leczenia podtrzymującego.^{817,827} Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w wynikach QOL u pacjentek leczonych bewacyzumabem tylko podczas chemioterapii (grupa 2) w porównaniu z pacjentkami leczonymi bewacyzumabem w chemioterapii i leczeniu podtrzymującym (grupa 3),⁸²⁷ co stanowi kolejne potwierdzenie, że leczenie podtrzymujące z zastosowaniem bewacyzumabu nie wpływa na QOL. Zaproponowano, aby wartość graniczna dla klinicznie istotnych różnic w ocenie w skali FACT-O TOI wynosiła 5–7 punktów. QOL w badaniu ICON7 uległa niewielkiej poprawie w obu grupach w trakcie badania, zarówno w fazie chemioterapii, jak i w fazie leczenia podtrzymującego.^{818,828} Jednakże poprawa QOL była na tyle nieznaczna w grupie bewacyzumabu (grupa 2), że w grupie kontrolnej (grupa 1) uzyskano lepsze wyniki oceny QOL w porównaniu z grupą bewacyzumabu (grupa 2) na koniec chemioterapii (tydzień 18; średnia różnica w ocenie w skali QLQ-C30 wynosząca 6,1 pkt; $p < 0,0001$) i na koniec fazy leczenia podtrzymującego (tydzień 54; 6,4 pkt; $p < 0,0001$).⁸²⁸ Chociaż różnice między dwiema grupami (na korzyść placebo) utrzymywały się i były statystycznie istotne, nie jest jasne, czy mają one znaczenie kliniczne, ponieważ próg istotności klinicznej jest przedmiotem dyskusji, a niektórzy twierdzą, że powinien wynosić 10 punktów.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Zalecenia NCCN

Na podstawie wyników badań GOG-0218 i ICON7 w wytycznych NCCN Guidelines uwzględniono schematy zawierające bewacyzumab jako opcje chemioterapii pierwszego rzutu po operacji cytoredukcyjnej (Tabela 11). Zalecane schematy stosowane w tych badaniach składają się z karboplatyny/paklitakselu/bewacyzumabu, a następnie leczenia podtrzymującego bewacyzumabem (Tabela 10B, przypis „h”, i Tabela 11). W obu tych badaniach leczenie przerywano po progresji choroby, więc leczenie podtrzymujące bewacyzumabem w monoterapii zaleca się tylko u osób, u których nie doszło do progresji podczas 6 cykli leczenia karboplatyną/paklitakselem/bewacyzumabem (patrz *Po leczeniu pierwotnym: Leczenie podtrzymujące w punkcie Rak nabłonkowy jajnika / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej w algorytmie*). Biorąc pod uwagę,

że w badaniu GOG-0218 wykazano, że pacjentki leczone w pierwszym rzucie karboplatyną/paklitakselem/bewacyzumabem bez leczenia podtrzymującego bewacyzumabem w monoterapii nie uzyskały lepszych wyników w porównaniu z grupą kontrolną (karboplatyna/paklitaksel), obserwacja nie jest zalecaną opcją dla pacjentek z odpowiedzią lub stabilizacją choroby po ukończeniu schematu pierwszego rzutu zawierającego bewacyzumab (patrz dwie dolne ścieżki w punkcie *Po leczeniu pierwotnym: Leczenie podtrzymujące w algorytmie*). Obecnie nie są dostępne żadne dane, które uzasadniałyby wprowadzenie bewacyzumabu jako terapii podtrzymującej, jeśli bewacyzumab nie był uwzględniony w stosowanych wstępnych schematach pierwotnych (patrz górne ścieżki w puncie *Po leczeniu pierwotnym: Leczenie podtrzymujące w algorytmie*).

update in
progress

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Tabela 11. Zalecane przez NCCN opcje leczenia dożylnego bewacyzumabem/chemioterapią w przypadku stadium II–IV, wszystkie typy raka nabłonkowego^{a, b}

Krótką nazwą schematu	Szczegółowe dawkowanie w cyklu	Długość cyklu, tygodnie	Liczba cykli ^c	Kategoria ^d	Kategoria preferencji	Literatura uzasadniająca
Paklitaksel/karboplatyna/bewacyzumab + leczenie podtrzymujące bewacyzumabem (ICON-7)	Paklitaksel 175 mg/m ² pc. dożylnie przez 3 godziny, a następnie karboplatyna AUC 5–6 dożylnie przez 1 godzinę i bewacyzumab 7,5 mg/kg mc. dożylnie we wlewie trwającym 30–90 minut w dniu 1	3	5–6	2A	Preferowany	ICON-7 Perren 2011 ⁸¹⁸ Oza 2015 ⁸¹⁹
	(Leczenie podtrzymujące) bewacyzumab 7,5 mg/kg mc. dożylnie we wlewie trwającym 30–90 minut w dniu 1	3	≤ 12	BRCA1/2 typu dzikiego lub o nieznanym statusie: 2A ^e Mutacja BRCA1/2: bewacyzumab w monoterapii nie jest zalecany ^f		
Paklitaksel/karboplatyna/bewacyzumab + leczenie podtrzymujące bewacyzumabem (GOG-218)	Paklitaksel 175 mg/m ² pc. dożylnie przez 3 godziny, a następnie karboplatyna AUC 6 dożylnie przez 1 godzinę i bewacyzumab (cykle 2–6) 15 mg/kg mc. dożylnie we wlewie trwającym 30–90 minut w dniu 1	3	6	2A	Preferowany	GOG-0218 Burger 2011 ⁸¹⁷ Tewari, 2019 ⁸²¹
	(Leczenie podtrzymujące) bewacyzumab 15 mg/kg mc. dożylnie we wlewie trwającym 30–90 minut w dniu 1	3	≤ 16	BRCA1/2 typu dzikiego lub o nieznanym statusie: 2A ^e Mutacja BRCA1/2: bewacyzumab w monoterapii nie jest zalecany ^f		

AUC — pole powierzchni pod krzywą; CR — odpowiedź całkowita; i.v. — dożylnie; PR — odpowiedź częściowa.

^a Obejmuje niskozróżnicowanego raka surowiczego, raka endometrioidalnego 2/3 stopnia złośliwości, raka jasnoróżowkowego; stadium IC tylko w przypadku raków śluzowych, wysokozróżnicowanych raków surowiczych i raków endometrioidalnych 1 stopnia złośliwości.

^b Opcje te są przeznaczone głównie dla pacjentek w wieku ≤ 70 lat, z dobrym stopniem sprawności i bez chorób współistniejących. W przypadku pacjentek w wieku >70 lat, z niskim stopniem sprawności lub z chorobami współistniejącymi, należy zapoznać się z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi omówionymi w punkcie *Opcje dla pacjentek w wieku >70 lub z chorobami współistniejącymi lub niskim stopniem sprawności*.

^c Liczba cykli zalecana przez NCCN.

^d Kategoria dowodów i konsensus NCCN.

^e W przypadku pacjentek z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* typu dzikiego lub z nieznanym statusem tych mutacji i CR/PR po chemioterapii w skojarzeniu z bewacyzumabem, opcje leczenia podtrzymującego obejmują bewacyzumab w monoterapii (kategoria 2A) lub bewacyzumab + olaparyb (kategoria 2A). Dalsze informacje, patrz punkt *Opcje po chemioterapii pierwszego rzutu*.

^f W przypadku pacjentek z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* i CR/PR po chemioterapii podawanej w skojarzeniu z bewacyzumabem, opcje leczenia podtrzymującego obejmują: bewacyzumab + olaparyb (kategoria 1), olaparyb w monoterapii (kategoria 2A) lub niraparyb w monoterapii (kategoria 2A). Dalsze informacje, patrz punkt *Opcje po chemioterapii pierwszego rzutu*.

Badanie GOG-0218 nie obejmowało pacjentek w stadium I-II, a badanie ICON7 uwzględniało pacjentki w stadium I-IIA tylko wtedy, gdy zostały uznane za osoby obarczone „wysokim ryzykiem” z powodu słabego zróżnicowania (wysoki stopień złośliwości) lub jasnowokomórkowego typu histologicznego (Tabela 10A). Ze względu na te kryteria włączenia i wyniki analizy w podgrupach sugerujące, że bewacyzumab może być korzystny tylko u pacjentek z bardziej zaawansowaną chorobą, w wytycznych NCCN Guidelines nie uwzględniono schematów zawierających bewacyzumab (w tym leczenia podtrzymującego bewacyzumabem) jako opcji w przypadku choroby w stadium I, gdyż schematy te zaleca się jedynie pacjentkom w stadium II lub wyższym.

W badaniach GOG-0218 i ICON7 uczestniczyły pacjentki głównie z rakiem jajnika, ale także niektóre pacjentki z pierwotnym rakiem otrzewnej lub jajowodu.^{817,818} Badania te obejmowały głównie pacjentki z surowiczym typem histologicznym, ale uczestniczyły w nich też pacjentki z innymi typami raka (tj. śluzowym, jasnowokomórkowym, endometrioidalnym). Dlatego zalecenia NCCN dotyczące stosowania bewacyzumabu w chemioterapii pierwszego rzutu i leczeniu podtrzymującym dotyczą pacjentek z którymkolwiek z tych typów raków nabłonkowych.

Leki biopodobne do bewacyzumabu

We wrześniu 2017 r. pierwszy lek biopodobny do bewacyzumabu, ABP-215, został zatwierdzony przez FDA jako bewacyzumab-awwb, do stosowania w określonych wskazaniach w przypadku wielu nowotworów (tj. rak jelita grubego, niepłaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca [NDRP], glejak, rak neruwkomórkowy, rak szyjki macicy), ale z wyłączeniem jakichkolwiek wskazań w raku jajnika, jajowodu lub pierwotnym raku otrzewnej ze względu na wyłączność regulacyjną.⁸²⁹⁻⁸³¹ Lek ten dopuszczono do obrotu w oparciu o dane wykazujące, że ABP 215 jest wystarczająco strukturalnie i funkcjonalnie podobny do bewacyzumabu w oparciu o testy *in vitro*, testy *in vivo* (modele komórkowe i przedkliniczne), dane farmakokinetyczne u zdrowych dorosłych mężczyzn oraz dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentek z zaawansowanym NDRP.^{829,832-838} Rejestrację w innych typach nowotworów oparto na ekstrapolacji.^{829,839} W 2019 r. decyzją FDA dopuszczono do obrotu inny lek biopodobny do bewacyzumabu, PF-06439535, jako bewacyzumab-bvzr, z tymi samymi wskazaniami co bewacyzumab-awwb.⁸⁴⁰ Decyzję o zatwierdzeniu leku podjęto w oparciu o wykazane podobieństwo strukturalne oraz dane potwierdzające podobieństwo funkcjonalne, w tym badania *in vivo*, badania na zwierzętach, farmakokinetykę u zdrowych osób i pacjentek z NDRP oraz dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

u pacjentek z NDRP.⁸⁴¹⁻⁸⁴⁵ Kilka innych leków biopodobnych do bewacyzumabu jest w trakcie badań.⁸⁴⁶⁻⁸⁶⁰ W oparciu o głosowanie panelowe w wytycznych NCCN Guidelines dotyczących raka jajnika przyjęto, że lek biopodobny zarejestrowany przez FDA jest odpowiednim substytutem bewacyzumabu we wszystkich przypadkach, w których zaleca się stosowanie bewacyzumabu.

Schemat dootrzewnowy/dożylny

Chemioterapię dootrzewnową (i.p.) rozpatrywano jako opcję leczenia raka jajnika w oparciu o założenie, że zlokalizowane podawanie może poprawić skuteczność leczenia, szczególnie w przypadku obecności mikroskopowych przerzutów i zrakowacenia otrzewnej, przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa. Chociaż wyniki mniejszych badań randomizowanych ($n < 120$) wskazywały na brak korzyści klinicznych (tj. wskaźnik odpowiedzi, PFS, OS) schematów i.p./i.v. w porównaniu ze schematami i.v.,^{861,862} w trzech większych badaniach randomizowanych ($n > 400$) porównano schematy i.v. ze schematami i.p./i.v. z zastosowaniem podobnych leków u nowo zdiagnozowanych pacjentek, które wcześniej nie przyjmowały chemioterapii, z chorobą w stadium III i chorobą resztową o wielkości do 1 cm po pierwotnym zabiegu chirurgicznym, i wykazano, że chemioterapia i.p./i.v. zapewniała poprawę PFS i/lub OS przy co najmniej granicznej istotności statystycznej (patrz GOG-104, GOG-114 i GOG-172 w Tabeli 12).^{724,863,864} W jednym randomizowanym badaniu II fazy ($n = 218$) u pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stopniu zaawansowania IIIC–IV z optymalnym zmniejszeniem masy guza również wykazano, że podawanie schematów i.p./i.v. poprawiło PFS i OS w porównaniu ze schematami i.v.^{865,866} Wyniki tych badań wskazują, że podawanie i.p./i.v. znaczco zwiększa ryzyko określonych toksyczności hematologicznych o wysokim stopniu nasilenia

(np. granulocytopenii, leukopenii, neutropenii, małopłytkowości) oraz niektórych toksyczności niehematologicznych (np. toksyczności żołądkowo-jelitowej i metabolicznej, toksyczności nerkowej, bólu brzucha, toksyczności neurologicznej, infekcji, zmęczenia).^{724,863-865,867} Zwiększone ryzyko toksyczności uznano za akceptowalne, biorąc pod uwagę poprawę OS, która w jednym z badań wynosiła ponad rok (16 miesięcy) (Tabela 12).^{724,863,864} Zbiorcze analizy danych z badań GOG-114 i GOG-172 wykazały, że schemat i.p./i.v. był związany z niższym ryzykiem nawrotu w przestrzeni otrzewnowej,⁸⁶⁸ a obserwacja długookresowa (> 10 lat) wykazała istotną korzyść w zakresie PFS ($p = 0,01$) oraz OS ($p = 0,042$), zwłaszcza po skorygowaniu o inne czynniki prognostyczne ($p = 0,003$ dla PFS, $p = 0,002$ dla OS).⁸⁶⁹ Analiza ta wykazała również, że przeżycie ulega poprawie z każdym cyklem chemioterapii i.p.⁸⁶⁹ Chociaż zakres choroby resztowej miał wartość prognostyczną pod względem wyniku leczenia, chemioterapia i.p./i.v. nadal zapewniała korzyści w zakresie PFS, nawet wśród osób z widoczną makroskopowo chorobą resztową ($>0-≤1$ cm).⁸⁶⁹ Na podstawie tych wyników do wytycznych NCCN Guidelines (Tabela 13) dodano opcję i.p./i.v. zbliżoną do schematu stosowanego w badaniu GOG-172, przeznaczoną dla pacjentek z chorobą w stadium III po optymalnej cytoredukcji (choroba resztowa < 1 cm).⁷²⁴ Kobiety z chorobą w stadium II po optymalnej cytoredukcji mogą równieżtrzymać chemioterapię i.p., zgodnie z decyzją panelu NCCN, w której uznano, że wiele schematów badanych u pacjentek w stadium III–IV należy również proponować pacjentkom w stadium II. Pacjentki w stadium II były dopuszczone do udziału w badaniu GOG-0252 oraz w innym (małym) badaniu randomizowanym, chociaż w obu tych badaniach schematy i.p./i.v. nie przyniosły istotnej poprawy PFS ani OS w porównaniu ze schematami i.v.^{862,870} Chemioterapia i.p. nie jest zalecana w stadium I ani w stadium IV.

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

**Tabela 12. Chemicoterapia z zastosowaniem związków platyny — podanie dootrzewnowe/dożylnie w porównaniu z podaniem dożylnym:
Badania randomizowane**

Badanie	Pacjentki^a	Leczenie ogólnoustrojowe pierwszego rzutu^b	n	Mediana (miesiące), HR [95% CI], wartość p^d		AE G5	AE (PL)^e
				PFS	OS		
GOG-0104 ⁸⁶³	Stadium III OC/FTC/PPC: 100%, 0, 0 Rodzaj nowotworu, surowiczy/endometrioidalny/inny: 67%/10%/23% Stopień złośliwości histologicznej nowotworu, 1/2/3: 12%/30%/58% Choroba resztkowa, R0/>0–≤1 cm/>1 cm: 26%/73%/0	i.p./i.v.: Cyklofosfamid 600 mg/m ² pc. dożylnie + cisplatyna 100 mg/m ² pc. dootrzewnowo, co 3 tygodnie × 6 cykli	279	NR	49, 0,76 [0,61– 0,96], p = 0,02	1%	9%
		i.v.: Cyklofosfamid 600 mg/m ² pc. dożylnie + cisplatyna 100 mg/m ² pc. dożylnie, co 3 tygodnie × 6 cykli	267	NR	41	0	5%
GOG-0114 ⁸⁶⁴	Stadium III OC/FTC/PPC: 100%, 0, 0 Rodzaj nowotworu, surowiczy/endometrioidalny/inny: 67%/12%/21% Stopień złośliwości histologicznej nowotworu, 1/2/3: 12%/40%/48% Choroba resztkowa, R0/>0–≤1 cm/>1 cm: 35%/65%/0	i.p./i.v.: Karboplatyna AUC 9 dożylnie co 4 tygodnie × 2 cykle; następnie paklitaksel 135 mg/m ² pc. dożylnie, następnie cisplatyna 100 mg/m ² pc. dootrzewnowo, co 3 tygodnie × 6 cykli	227	18, 0,78, p = 0,01	63; 0,81, p = 0,05	1%	NR
		i.v.: Paklitaksel 135 mg/m ² pc. dożylnie + cisplatyna 75 mg/m ² pc. dożylnie, co 3 tygodnie × 6 cykli	235	22	52	1%	NR
GOG-172 (NCT00003322) ^{724,867}	Stadium III OC/FTC/PPC: 88%, 0, 12% Rodzaj nowotworu, surowiczy/endometrioidalny/inny: 79%/7%/14% Stopień złośliwości histologicznej nowotworu, 1/2/3: 10%/37%/51% Choroba resztkowa, R0/>0–≤1 cm/>1 cm: 63%/37%/0	i.p./i.v.: Paklitaksel 135 mg/m ² pc. dożylnie D1 + cisplatyna 100 mg/m ² pc. dootrzewnowo D2 + paklitaksel 60 mg/m ² pc. dootrzewnowo D8, co 3 tygodnie × 6 cykli	214	23,8, 0,80 [0,64–1,00], p = 0,05	65,6, 0,75 [0,58–0,97], p = 0,03	2,4%	NR
		i.v.: Paklitaksel 135 mg/m ² pc. dożylnie D1 + cisplatyna 75 mg/m ² pc. dożylnie D2, co 3 tygodnie × 6 cykli	215	18,3	49,7	1,9%	NR
GOG-0252 (NCT00951496) ⁸⁷⁰	Stadium II/III/IV: 10%/84%/6% OC/FTC/PPC: NR ^c Rodzaj nowotworu, surowiczy/endometrioidalny/inny: 83%/1%/16%	pakli/karbo bew i.v./i.p.: paklitaksel 80 mg/m ² pc. dożylnie D1, D8, D15 + karboplatyna AUC 6 dootrzewnowo D1, co 3 tygodnie × 6 cykli; + bewacyzumab 15 mg/kg mc. dożylnie co 3 tygodnie × cykle 2–22	518	27,4, 0,925 [0,802–1,07]	78,9, 0,949 [0,799– 1,128]	1,4%	28%

Stopień złośliwości histologicznej nowotworu, 1/2/3: NR/ $\geq 7\%/\geq 72\%$ Choroba resztkowa, R0/>0–≤1 cm/>1 cm: 58%/35%/7%	pakli/cis/bew i.v./i.p.: Paklitaksel 135 mg/m ² pc. dożylnie D1 + cisplatyna 75 mg/m ² pc. dootrzewnowo D2 + paklitaksel 60 mg/m ² pc. dootrzewnowo D8, co 3 tygodnie × 6 cykli; + bewacyzumab 15 mg/kg mc. dożylnie co 3 tygodnie × cykle 2–22	521	26,2, 0,977 [0,847–1,13]	72,9, 1,05 [0,884–1,24]	2,0%	29%
	pakli/karbo/bew i.v.: Paklitaksel 80 mg/m ² pc. dożylnie D1, D8, D15 + karboplatyna AUC 6 dożylnie D1, co 3 tygodnie × 6 cykli; + bewacyzumab 15 mg/kg mc. dożylnie co 3 tygodnie × cykle 2–22	521	24,9	75,5	1,6%	24%

AE — zdarzenie niepożądane; CI — przedział ufności; D — dzień (cyklu); PL — przerwanie leczenia w ramach badania; FTC — rak jajowodu; G — stopień złośliwości; HR — współczynnik ryzyka; i.p. — dootrzewnowo; i.v. — dożylnie; NR — nie zgłoszono; OC — rak jajnika; OS — przeżycie całkowite; PFS — przeżycie bez progresji; PPC — pierwotny rak otrzewnej; R0 — usunięcie całej choroby makroskopowej.

^a Do wszystkich badań włączano nowo zdiagnozowanych, wcześniej nialeczonych/nieleczonych chemioterapią pacjentek z nabłonkowym typem raka.

^b Wszystkie pacjentki leczone chirurgicznie, a następnie otrzymywały chemioterapię.

^c Nie podano odsetków dla każdego typu nowotworu, ale kryteria włączenia do badania dopuszczały OC, FTC i PPC.

^d HR i wartości p dotyczą porównań z grupą kontrolną (schemat i.v.).

^e Pacjentki, które przerwały leczenie z powodu AE.

Tabela 13. Zalecana przez NCCN opcja podawanej dootrzewnowo/dożylnie chemioterapii z zastosowaniem związków platyny w przypadku wybranych typów raka nabłonkowego w stadium II–III^a po optymalnej cytoredukcji^a

Krótka nazwa schematu	Szczegółowe dawkowanie w cyklu	Długość cyklu, tygodnie	Liczba cykli	Kategoria ^c	Kategoria preferencji	Badania z danymi uzasadniającymi
Paklitaksel/cisplatyna i.v./i.p.	Paklitaksel 135 mg/m ² pc. ciągły wlew dożylny podawany przez 3 lub 24 godziny w dniu 1.; + cisplatyna 75–100 mg/m ² pc. dootrzewnowo w dniu 2. po dożylnym wlewie paklitakselu; + paklitaksel 60 mg/m ² pc. dootrzewnowo w dniu 8	3	6	2A	Interwencje użyteczne w wybranych okolicznościach	GOG-0172 ⁷²⁴

i.p. — dootrzewnowo; i.v. — dożylnie.

^a Optymalną cytoredukcję zdefiniowano jako chorobę resztkową < 1 cm.

^b W tym niskozróżnicowany rak surowiczy, rak endometrioidalny 2/3 stopnia złośliwości, rak jasnonokomórkowy.

^c Kategoria dowodów i konsensus NCCN.



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

W dużych badaniach randomizowanych, w których wykazano korzyści po podaniu i.p./i.v., u większości pacjentek występował niskorzóżnicowany surowiczy lub endometrialny typ histologiczny (Tabela 12), nie jest więc jasne, czy pacjentki z LCOC odniosą korzyści z chemioterapii i.p./i.v.

W wytycznych NCCN Guidelines rak jasnowokomórkowy i rakomięsak są jedynymi LCOC, w przypadku których chemioterapia i.p./i.v. jest opcją zalecaną, ponieważ te typy nowotworów wiążą się z wyższym ryzykiem niekorzystnych rokowań.^{6,871-873} Pacjentki z rakomięsakiem nie były włączane do randomizowanych badań oceniających chemioterapię i.p./i.v., ale u 2% do 6% pacjentek występował rak jasnowokomórkowy.^{724,863,864,870}

Badania te obejmowały głównie pacjentek z rakiem jajnika, ale w badaniu GOG-172 u 12% pacjentek rozpoznano pierwotnego raka otrzewnej.

W wytycznych NCCN Guidelines zalecany schemat i.p./i.v. uznaje się za opcję leczenia niezależnie od lokalizacji guza pierwotnego (jajnik, jajowód lub pierwotny rak otrzewnej). Przed podaniem się operacji wszystkie osoby należy informować o korzyściach klinicznych związanych ze skojarzoną chemioterapią i.v. oraz i.p.

Entuzjazm względem chemioterapii i.p./i.v. znacznie osłabł pod wpływem wyników badania GOG-0252, dużego randomizowanego badania z udziałem pacjentek w stadium II/III po resekcji optymalnej (≤ 1 cm) lub w stadium III/IV po resekcji suboptimalnej (> 1 cm) (Tabela 12).⁸⁷⁰ Wyniki wskazują, że w przypadku terapii skojarzonej paklitaksem/karboplatiną/bewacyzumabem podawanie karboplatyny drogą dootrzewnową nie przyniosło poprawy PFS ani OS w porównaniu z podaniem drogą dożylną (Tabela 12).⁸⁷⁰ Schemat paklitaksel/cisplatyna/bewacyzumab podawany i.v./i.p. również nie wpływał na poprawę PFS ani OS w porównaniu z kontrolnym schematem paklitaksel/karboplatiną/bewacyzumab i.v. (Tabela 12).⁸⁷⁰ Wyniki te sugerują, że biorąc pod uwagę korzyści związane z PFS wynikające z dodania bewacyzumabu (podczas chemioterapii i leczenia podtrzymującego), podawanie dootrzewnowe nie poprawia wyników.

W przypadku zalecanego schematu chemioterapii dootrzewnowej (Tabela 13), w badaniu klinicznym (GOG-172) paklitaksel podawano dootrzewnowo przez 24 godziny.⁷²⁴ Nie potwierdzono, że 3-godzinny i 24-godzinny wlew paklitakselu są równoważne, chociaż według doniesień wlew 3-godzinny jest wygodniejszy, lepiej tolerowany i mniej toksyczny.⁸⁷⁴ Należy pamiętać, że we wszystkich badaniach uzasadniających oraz w wytycznych NCCN Guidelines schematy dootrzewnowe obejmują schematy dożylnie, dzięki czemu można również leczyć chorobę ogólnoustrojową.

Schemat paklitaksel/cisplatyna i.p. jest powiązany z leukopenią, infekcją, zmęczeniem, toksycznym działaniem na nerki, dyskomfortem w jamie brzusznej i neurotoksycznością.^{724,863-865,867} W badaniu GOG-172 tylko 42% było w stanie ukończyć 6 cykli leczenia w schemacie i.p.;⁷²⁴ w miarę zdobywania doświadczenia odsetek ten wzrastał w dużych ośrodkach onkologicznych.⁸⁷⁵ Sugerowano, że mniejsza dawka podawanej dootrzewnowo cisplatyny wynoszącej $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$. może wpływać na obniżenie toksyczności.^{874,875} Jednakże chemioterapeutyczna część schematu paklitaksel/cisplatyna/bewacyzumab i.v./i.p. stosowanego w badaniu GOG-0252 była bardzo podobna do schematu paklitaksel/cisplatyna i.v./i.p. stosowanego w badaniu GOG-172, ale stosowano niższą dawkę cisplatyny ($75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$. w por. z $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$.) i nie zaobserwowano poprawy w zakresie PFS/OS względem kontroli (Tabela 12).^{724,870} Nie jest więc jasne, czy schemat chemioterapii i.v./i.p. z niższą dawką cisplatyny zapewnia jakąkolwiek korzyść w porównaniu do samej chemioterapii i.v.

Przed zastosowaniem skojarzonego schematu i.p. oraz i.v. należy poinformować pacjentki o jego zwiększonej toksyczności w porównaniu do samej chemioterapii i.v. (nasilenie: zahamowania czynności szpiku, działań toksycznych na nerki, przewód pokarmowy i wątrobę, bólu brzucha, neuropatii i toksyczności metabolicznej). Pacjentki, u których



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

rozwija się schemat z zastosowaniem cisplatyny i.p. oraz paklitakselu i.p./i.v., powinny mieć prawidłową czynność nerek przed rozpoczęciem leczenia, odpowiedni stopień sprawności i zdrowia ogólnego z uwzględnieniem przyszłych działań toksycznych związanych ze schematem i.p./i.v. oraz żadnych objawów wskazujących na schorzenia, które mogą ulec znaczącemu nasileniu podczas chemioterapii, np. występująca wcześniej neuropatia. Przyczyny przerwania schematu i.p. obejmowały powikłania związane z cewnikiem, nudności/wymioty/odwodnienie i ból brzucha.⁸⁷⁶ Kobiety niezdolne do ukończenia terapii i.p. powinny otrzymać terapię i.v. Powikłania może ograniczyć specjalistyczna opieka pielęgniarska.⁸⁷⁷ Podanie dożylnego nawodnienia przed i po chemioterapii i.p. jest przydatną strategią zapobiegania określonym objawom toksyczności (nudności, wymioty, zaburzenia równowagi elektrolitowej i toksyczność metaboliczna).⁸⁷⁵ Przed otrzymaniem każdego cyklu leczenia z zastosowaniem cisplatyny i.p. oraz po jego otrzymaniu należy podać dożylnie odpowiednią ilość płynów, aby zapobiegać działaniom toksycznym na nerki. Po zakończeniu każdego cyklu pacjentki należy ścisłe monitorować pod kątem zahamowania czynności szpiku, odwodnienia, utraty elektrolitów i działań toksycznych na narządy docelowe (takich jak uszkodzenia nerek i wątroby) oraz wszelkich innych działań toksycznych. Pacjentki wymagają często dożylnego podawania płynów (przez 5–7 dni) w warunkach ambulatoryjnych, aby zapobiec odwodnieniu lub wyeliminować jego skutki.

Chemioterapia neoadiuwantowa

W wytycznych NCCN Guidelines dotyczących raka jajnika *terapia neoadiuwantowa* oznacza leczenie (np. leki i inne terapie), które jest podawane w celu zmniejszenia masy guza przed zabiegiem chirurgicznym. Terapeutyczne korzyści związane z zastosowaniem NACT, a następnie IDS pozostają przedmiotem dyskusji (patrz poniżej).^{480,694,878-885}

W zaawansowanym stadium nabłonkowego raka jajnika, w tym raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, najlepsze wyniki zaobserwowano u pacjentek, których leczenie pierwotne obejmowało całkowitą resekcję wszystkich widocznych zmian chorobowych i chemioterapię skojarzoną.⁸⁶⁸ W związku z tym w wytycznych NCCN Guidelines zaleca się, aby u większości pacjentek z podejrzeniem choroby w zaawansowanym stadium leczenie pierwotne składało się z odpowiedniego chirurgicznego zmniejszenia masy guza oraz chemioterapii ogólnoustrojowej. W przypadku większości pacjentek z podejrzeniem zaawansowanego złośliwego nowotworu jajnika, jajowodu lub pierwotnego nowotworu otrzewnej wstępny zabieg chirurgiczny powinien obejmować histerektomię oraz BSO z kompleksową oceną zaawansowania i zmniejszeniem masy guza, zgodnie ze wskazaniami.^{13,541,588} PDS jest podejściem zalecanym w zaawansowanym stadium choroby, jeśli pacjentka kwalifikuje się do zabiegu chirurgicznego i możliwa wydaje się optymalna cytoredukcja (choroba resztkowa < 1 cm [R1] i najlepiej usunięcie makroskopowych zmian chorobowych [R0]), a płodność nie stanowi problemu. NACT z IDS należy rozważyć u pacjentek w zaawansowanym stadium choroby, które nie są dobrymi kandydatami do PDS z powodu zaawansowanego wieku, złego stanu zdrowia, niskiego stopnia sprawności, chorób współistniejących, lub u których istnieje małe prawdopodobieństwo optymalnej cytoredukcji. Oczekiwana korzyścią z NACT jest umożliwienie medycznej poprawy stanu pacjentki i/lub odpowiedzi klinicznej, która zwiększyłaby prawdopodobieństwo optymalnej cytoredukcji dzięki IDS. Pacjentki leczone NACT i IDS powinny również otrzymać pooperacyjną chemioterapię adiuwantową.

Badania randomizowane porównujące NACT z leczeniem konwencjonalnym

W kilku prospektywnych badaniach randomizowanych porównano podejście NACT (z IDS i chemioterapią pooperacyjną) z leczeniem konwencjonalnym (PDS plus chemioterapia pooperacyjna;

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Tabela 14).^{481-483,639,640} Badania te były ukierunkowane na pacjentki z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej w stadium IIIC–IV według FIGO, którego całkowitą resekcję uznano za mało prawdopodobną. Jak przedstawiono w Tabeli 14, schematy NACT testowane w tych badaniach zwykle składały się z 3–4 cykli chemioterapii wstępnej, następnie IDS w celu uzyskania maksymalnej cytoredukcji, a następnie 3–4 cykli chemioterapii pooperacyjnej. Kilka z tych badań (np.

EORTC 55971,⁴⁸³ SCORPION,⁶³⁹ JCOG0602⁴⁸²) umożliwiała IDS wyłącznie w grupie otrzymującej leczenie neoadiuwantowe u pacjentek z odpowiedzią na leczenie lub stabilizacją choroby po NACT. W grupach kontrolnych w tych badaniach stosowano PDS (z zamiarem maksymalnej cytoredukcji), a następnie pooperacyjną chemioterapię przez łącznie 6 do 8 cykli. Konkretnie schematy chemioterapii stosowane w tych badaniach przedstawiono w Tabeli 15.^{481-483,639,640}

Tabela 14. Randomizowane badania kontrolowane porównujące NACT + IDS z PDS

Badanie	Pacjentki ^a	Grupy terapeutyczne	Grupa A w por. z B			
			n	Wyniki związane z leczeniem chirurgicznym	Medianą PFS/OS, miesiące	Bezpieczeństwo
EORTC 55971 NCIC-CTG OV13 NCT00003636 Faza III Vergote 2010 ⁴⁸³ N = 670	Stadium IIIC, IV według FIGO: 76%, 24% Słabe zróżnicowanie: 41% ^b Kryteria włączenia: Rozpoznanie na podstawie biopsji ^b	Grupa 1: NACT × 3 cykle →IDS, jeśli odpowiedź/SD →Chemioterapia × ≥ 3 cykle →Dozwolona operacja kontrolna typu second-look Grupa 2: PDS →Chemioterapia × 3 cykle →Opcja IDS, jeśli odpowiedź/SD i > 1 cm po PDS →Chemioterapia × ≥ 3 cykle →Dozwolona operacja kontrolna typu second-look	334 w p or. z 36	Czas zabiegu, minuty: mediana 180 w por. z 165 Choroba resztkowa: • R0: 51% w por. z 19% • ≤ 1 cm: 81% w por. z 42% Zgon < 28 dni po operacji: 0,7% w por. z 2,5%	PFS: 12 w por. z 12; NS OS: 30 w por. z 29; $p = 0,01^c$	Okooperacyjne i pooperacyjne (< 28 dni) AE stopnia 3–4 (NCI CTC 2.0): • Krwotok: 4,1% w por. z 7,4% • Zakażenia: 1,7% w por. z 8,1% • Powikłania żylne: 0 w por. z 2,6%
CHORUS ISRCTN74802813 Faza III Kehoe 2015 ⁴⁸¹ N = 550	Stadium IIIC, IV według FIGO: 72%, 16% ^d Słabe zróżnicowanie: 77% Kryteria włączenia: rozpoznanie w badaniu obrazowym, CA-125:CEA > 25 ^d	Grupa 1: NACT × 3 cykle →IDS →Chemioterapia × 3 cykle Grupa 2: PDS →Chemioterapia × 3 cykle →Opcja IDS w przypadku choroby resztkowej > 1 cm po PDS →Chemioterapia × 3 cykle	274 w p or. z 76	Czas zabiegu, minuty: mediana 120 w por. z 120 Choroba resztkowa: • R0: 39% w por. z 17%; $p = 0,0001$ • < 1 cm: 73% w por. z 41%; $p = 0,0001$ Czas hospitalizacji ≤ 14 dni: 93% w por. z 80%; $p < 0,0001$ Zgon < 28 dni po operacji: < 1% w por. z 6%; $p = 0,001$	PFS: 12,0 w por. z 10,7; HR, 0,91 (95% CI, 0,76–1,09) OS: 24,1 w por. z 22,6; HR, 0,87 (95% CI, 0,72–1,05) ^e	AE stopnia 3–4 (CTCAE 3.0): • Po operacji (< 28 dni): 14% w por. z 24%; $p = 0,007$ • W trakcie chemioterapii: 40% w por. z 49%; $p = 0,0654$

Badanie	Pacjentki^a	Grupy terapeutyczne	Grupa A w por. z B			
			n	Wyniki związane z leczeniem chirurgicznym	Mediana PFS/OS, miesiące	Bezpieczeństwo
SCORPION NCT01461850 Faza III Fagotti 2016 ^{39,886} N = 110	Stadium IIIC, IV według FIGO: 89%, 11% ^f Słabe zróżnicowanie: NR ^f Kryteria włączenia: rozpoznanie według S-LPS ^f	Grupa 1: NACT × 3–4 cykle →IDS jeśli odpowiedź/SD →Chemioterapia do łącznie 6 cykli Grupa 2: PDS →Chemioterapia × 6 cykli	55 w p. or. z 55	Czas zabiegu, minuty: mediana 275 w por. z 451; $p = 0,0001$ Choroba resztkowa: <ul style="list-style-type: none">• R0: 58% w por. z 46%; NS• ≤ 1 cm: 85% w por. z 91% Czas hospitalizacji, dni: mediana 6 w por. z 12; $p = 0,0001$ Zgon ≤ 30 dni po operacji: 0 w por. z 4%; NS PDS jest związany z bardziej rozległymi i złożonymi zabiegami oraz utratą krwi ^g	NR	Zdarzenia wtórne do zabiegu chirurgicznego, stopnia 3–4 (system MSKCC): <ul style="list-style-type: none">• ≤ 30 dni po operacji: 6% w por. z 53%; $p = 0,0001$• 1–6 miesięcy po operacji: 0 w por. z 15%; $p = 0,004$• AE związane z chemioterapią, stopnia 3–4 (NCI CTC 2.0): 36% w por. z 43%; NS
JCOG0602 Faza III Onda 2016 ⁴⁸² N = 301	Stadium III, IV według FIGO: 68%, 32% (IIIC NR) Słabe zróżnicowanie: NR Kryteria włączenia: rozpoznanie w badaniu obrazowym i cytologicznym, ^h CA-125 > 200 U/ml, CEA < 20 ng/ml	Grupa 1: NACT × 4 cykle →IDS, jeśli odpowiedź/SD →Chemioterapia × 4 cykle Grupa 2: PDS →Chemioterapia × 4 cykle →Opcja IDS w przypadku choroby resztkowej > 1 cm po PDS ⁱ →Chemioterapia × 4 cykle	152 w p. or. z 149	Czas zabiegu, minuty: mediana 273 w por. z 341; $p < 0,001$ Choroba resztkowa: <ul style="list-style-type: none">• R0: 55% w por. z 31%• < 1 cm: 71% w por. z 63%ⁱ Zgon związany z zabiegiem chirurgicznym: 0 w por. z 0,7%; NS PDS związany z bardziej rozległą operacją i utratą krwi/wodobrzusza ⁱ	NR	AE stopnia 3–4 (CTCAE 3.0): <ul style="list-style-type: none">• Po zabiegu: 5% w por. z 15%; $p = 0,005$• Pierwsza połowa chemioterapii: 18% w por. z 20%; NS• Druga połowa chemioterapii: 12% w por. z 9%; NS
Liu 2017 ⁶⁴⁰ N = 108	Stadium III, IV według FIGO: 68%, 32% Stopień złośliwości 2–3: 55% Kryteria włączenia: rozpoznanie w badaniu obrazowym, CA-125 w surowicy; potwierdzone biopsją LPS lub laparotomią	Grupa 1: NACT i.p./i.v. × 2 cykle →IDS →Chemioterapia i.v. × 6 cykli Grupa 2: PDS →Chemioterapia i.v. × 6–8 cykli	58 w p. or. z 50	Czas operacji, godziny: 2,36 w por. z 3,63; $p < 0,001$ Skuteczna cytoredukcja: 74% w por. z 46%; $p = 0,0054$ PDS związany z większą utratą krwi ($p < 0,001$)	PFS: 26 w por. z 22; NS OS: 62 w por. z 51; NS ^j	Zdarzenia niepożądane związane z chemioterapią (stadium III–IV): NS

Skróty: AE — zdarzenie niepożądane; CA-125 — antygen nowotworowy 125; CEA — antygen karcinoembrionalny (rakowo-płodowy); chemo — chemioterapia; HR — współczynnik ryzyka; i.p. — doostrzchnowo; i.v. — dożylnie; IDS — odroczyony zabieg chirurgiczny zmniejszający masę guza; LPS — zabieg laparoskopowy; MSKCC — Memorial Sloan Kettering Cancer Center; NACT — chemioterapia neoadiuwantowa; NS — bez istotnej różnicy (pomiędzy grupami); NR — nie podano; OS — przeżycie całkowite; PDS — natychmiastowy zabieg chirurgiczny zmniejszający masę guza; PFS — przeżycie wolne od progresji choroby; postop — po operacji; R0 — usunięcie wszystkich makroskopowych zmian chorobowych; SD — stabilizacja choroby; S-LPS — zabieg laparoskopowy z oceną stopnia zaawansowania.

^a Wszystkie badania obejmowały pacjentki z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, w tym następujące typy nowotworów: surowiczy, śluzowy, jasnowkomórkowy, endometrioidalny, niezróżnicowany lub mieszany. Z badania SCORPION wykluczono pacjentki z granicznym typem histologicznym.

^b W badaniu EORTC 55971 u 41% pacjentek nie określono histologicznego stopnia złośliwości. Stopień zaawansowania i rodzaj nowotworu musiały być potwierdzone biopsją (pod kontrolą obrazową lub podczas laparoskopii lub laparotomii). Jeśli próbka z biopsji nie jest dostępna, w pewnych okolicznościach dopuszcza się FNA wykazujące gruczolakoraka: zmiana w miednicy, jajniku, przerzuty poza miednicą > 2 cm, przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych, potwierdzenie stadium IV lub stosunek CA-125:CEA >25. Jeśli stosunek CA-125:CEA w surowicy wynosił ≤ 25, wlew cieniujący z barytu lub kolonoskopia, gastroskopia i mammografia musiały być ujemne.

^c W badaniu EORTC 55971 wartość *p* dla OS wskazywała na co najmniej równoważność. W analizach post hoc w podgrupach nie wykazano zależnej od leczenia różnicy w OS w przypadku żadnej z podgrup ocenianych pod kątem stopnia zaawansowania choroby według FIGO, stopnia sprawności według WHO, typu histologicznego lub obecności/braku płynu opłucnowego.⁴⁸³ Analizy w podgrupach wykazały, że NACT wiązał się z lepszym OS u pacjentek z bardziej rozległą chorobą (stopień zaawansowania IV z największymi przerzutami o średnicy > 45 mm lub stopień zaawansowania IVB), a PDS wiązał się z lepszym OS u pacjentek z mniej rozległą chorobą (stopień zaawansowania III, ≤ 45 mm) przy braku zależnej od leczenia różnicy w OS u pacjentek z pośrednim zakresem choroby (stopień zaawansowania IIIC, > 45 mm lub stopień zaawansowania IVA).^{583,887}

^d Do badania CHORUS włączano pacjentki z podejrzeniem III–IV stopnia zaawansowania choroby według FIGO na podstawie badań obrazowych/klinicznych, ale po operacji tylko w 96% przypadków potwierdzono III–IV stopień zaawansowania; u pozostałych osób stwierdzono II stopień zaawansowania lub stopień zaawansowania choroby nie był znany. W przypadku osób, u których stosunek CA-125 do CEA wynosił < 25 (2%), konieczne było wykluczenie metodami obrazowymi raka przewodu pokarmowego. Tylko u pacjentek w grupie NACT rozpoznanie potwierdzono w badaniu histopatologicznym/cytologicznym przed leczeniem. Metody stosowane do histopatologicznego/cytologicznego potwierdzenia rozpoznania w grupie NACT obejmowały: laparoskopię (16%), biopsję pod kontrolą obrazową (42%) oraz cytologię FNA guza/wysięku (41%).

^e W badaniu CHORUS analiza w podgrupach wykazała, że choroba resztkowa po zabiegu chirurgicznym miała wartość prognostyczną w odniesieniu do OS w obu grupach terapeutycznych. W analizach post-hoc w podgrupach nie wykazano zależnej od leczenia różnicy w OS w żadnej z podgrup ocenianych pod kątem wieku, stopnia zaawansowania nowotworu, wielkości guza (przed operacją), stopnia sprawności lub rodzaju chemioterapii (karboplatyna w monoterapii lub karboplatyna/paklitaksel).

^f W badaniu SCORPION u pacjentek w IV stopniu zaawansowania musiał występować wysięk opłucnowy lub jakiekolwiek resekcje zmiany chorobowe. U wszystkich pacjentek wymagano, aby indeks predykcyjny wynosił 8–12 i nie występowały żadne zmiany retrakcyjne w krezce. Wszystkie pacjentki przeszły S-LPS w celu potwierdzenia histopatologicznego i oceny obciążenia guzem (indeks predykcyjny). Nie podano odsetka pacjentek ze słabo zróżnicowanym typem histologicznym. Jednakże u 97% pacjentek występował II typ histologiczny według Kurmana i Shih,⁸⁸⁸ który obejmuje konwencjonalnego niskozróżnicowanego raka surowiczeego, raka niezróżnicowanego i złośliwe mieszane mezodermalne (mięsakorak).

^g W badaniu SCORPION PDS był skorelowany z wyższym wskaźnikiem zabiegów w górnej części jamy brzusznej (*p* = 0,0001), złożonością zabiegu chirurgicznego (*p* = 0,0001), utratą krwi (*p* = 0,003) oraz czasem pomiędzy zabiegiem chirurgicznym a rozpoczęciem chemioterapii pooperacyjnej (*p* = 0,0001).

^h W badaniu JCOG0602 nie wymagano histopatologicznego potwierdzenia rozpoznania w momencie włączenia do badania. Rozpoznanie opierało się zarówno na badaniu obrazowym, jak i cytologii płynu otrzewnowego, płynu opłucnowego lub płynów pobranych przez punkcję.

ⁱ W badaniu JCOG0602 u pacjentek w grupie kontrolnej zabieg IDS był dozwolony w przypadku choroby resztkowej > 1 cm po PDS i obowiązkowy, jeżeli w PDS nie usunięto macicy, przydatków ani sieci, chyba że stwierdzono PD. IDS wykonano u 49 spośród 128 pacjentek w grupie kontrolnej, które ukończyły pierwsze 4 cykle chemioterapii pooperacyjnej. Efekty zabiegu chirurgicznego przedstawione w tej tabeli obejmują wszystkie wykonane operacje. U pacjentek w grupie PDS odnotowano wyższe wskaźniki limfadenektomii okołoaortalnej i miedniczej (*p* < 0,001, *p* < 0,001), resekcji narządu jamy brzusznej i przerzutów odległych



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

($p = 0,012$, $p = 0,017$) oraz przetoczeń albuminy lub osocza świeżo mrożonego (FFP) / frakcji białkowej osocza (PPF) / albumin ($p < 0,001$, $p < 0,001$).

Stwierdzono też u nich większą utratą krwi/wodobrzusza ($p < 0,001$).

ⁱ W analizie w podgrupach w badaniu Liu i wsp., 2017⁶⁴⁰ wykazano, że wśród pacjentek w grupie NACT następujące czynniki miały znaczenie prognostyczne w odniesieniu do OS: stopień zaawansowania nowotworu (III lub IV), histologiczny stopień złośliwości (stopień 1 lub 2 lub 3), wielkość guza resztkowego (≤ 1 cm lub > 1 cm) i liczba cykli chemioterapii.

Chociaż odnotowano pewną zmienność wyników poszczególnych badań, w ogólnym ujęciu u pacjentek leczonych NACT stwierdzono lepsze wyniki związane z leczeniem chirurgicznym (np. krótszy czas operacji, mniejszą utratą krwi, mniej poważnych powikłań chirurgicznych lub zdarzeń niepożądanych związanych z operacją, krótszy pobyt w szpitalu), mniej rozległe i złożone operacje niezbędne do uzyskania optymalnej cytoredukcji oraz mniejsze ryzyko zgonu po operacji (Tabela 14).^{481-483,639,640} W większości z tych badań wykazano, że NACT zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania optymalnej cytoredukcji i/lub usunięcia wszystkich makroskopowych zmian chorobowych (R0).

Chociaż podejście NACT wiązało się z lepszymi wynikami leczenia chirurgicznego i mniejszą chorobą resztkową po operacji, nie wykazano istotnych różnic w porównaniu z konwencjonalnym podejściem PDS w badaniach, w których zgłaszano wartość PFS i OS (Tabela 14). W przypadku niektórych z tych badań przeprowadzono analizy post hoc w celu ustalenia, czy istnieją podgrupy pacjentek, u których NACT może przynieść poprawę PFS lub OS. Co prawda w analizach w badaniu CHORUS nie udało się rozpoznać żadnych podgrup z zależnymi od leczenia różnicami w PFS lub OS, jednak analizy w badaniu EORTC 55971 i zbiorcza analiza populacji zgodnych z protokołem (PP) z badań EORTC 55971 i CHORUS wykazały, że NACT (z IDS i chemioterapią adiuwantową) może wpływać na poprawę PFS i/lub OS u pacjentek z bardziej rozległą chorobą, z kolei konwencjonalne leczenie (PDS i chemioterapia pooperacyjna) wiązało się z korzystniejszymi wartościami PFS i/lub OS u pacjentek z mniej rozległą chorobą.^{583,887,889}

Co ważne, w niektórych z tych badań (tj. EORTC 55971, CHORUS) mediana PFS i OS dla obu grup terapeutycznych (Tabela 14) była niższa niż zgłaszana w randomizowanych badaniach z udziałem pacjentek poddawanych PDS, a następnie pooperacyjnej chemioterapii i.v. ukierunkowanej na chorobę zaawansowaną (średnia OS wynosiła ok. 50 miesięcy w USA).^{724,890} Chociaż mediana OS w badaniu międzynarodowym jest o 20 miesięcy krótsza niż w badaniach prowadzonych w USA, w których zastosowano standardową sekwencję interwencji terapeutycznych (tj. PDS, a następnie chemioterapia), różnica ta mogła wynikać z doboru do badań NACT pacjentek obarczonych wyższym ryzykiem (badania te nie obejmowały pacjentek w stadium IIIB lub stadiach wcześniejszych).

Dobór pacjentek do NACT

Na podstawie wyników randomizowanych badań przedstawionych w Tabeli 14 w wytycznych NCCN Guidelines zaleca się rozważenie terapii neoadiuwantowej u pacjentek z masywną chorobą, jeżeli optymalna cytoredukcja w wyniku wstępnej operacji chirurgicznej jest mało prawdopodobna. Panel NCCN uznał, że obecnie brak jest wystarczających dowodów na to, aby uzasadnić NACT jako opcję leczenia pacjentek, u których w ocenie specjalisty w zakresie ginekologii onkologicznej istnieje prawdopodobieństwo optymalnej cytoredukcji w wyniku wstępnej operacji chirurgicznej. Kwalifikując pacjentki do NACT z IDS, należy wziąć pod uwagę rodzaj guza pierwotnego i potencjalną odpowiedź na pierwotną chemioterapię. NACT nie jest rozwiązaniem odpowiednim dla pacjentek z nienabłonkowymi typami raka (np. guzami podścieliskowymi ze sznurów płciowych lub nowotworami zarodkowymi).



NACT nie jest odpowiednią opcją dla pacjentek z chorobą w sposób domniemany ograniczoną do jajnika. NACT można również rozważyć u pacjentek, które nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego, takich jak osoby o niskim stopniu sprawności, w nadziei, że zmniejszenie obciążenia guzem może poprawić ich stan, a tym samym zmniejszyć ryzyko okooperacyjne. W co najmniej jednym z randomizowanych badań wymienionych w Tabeli 14 (Liu 2017⁶⁴⁰) wykazano, że wśród pacjentek (w wieku od 60 do 75 lat) z chorobą w III/IV stopniu zaawansowania NACT korzystnie wpłynęła na wskaźnik skutecznej cytoredukcji i inne wyniki związane z leczeniem chirurgicznym (skrócony czas operacji i mniejsza utrata krwi), chociaż — podobnie jak w innych randomizowanych badaniach — nie zaobserwowano poprawy w zakresie PFS ani OS.

Zalecenia NCCN Guidelines dotyczące badań diagnostycznych i doboru pacjentek do NACT są spójne z kryteriami kwalifikacji i protokołami stosowanymi w randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych przedstawionych w Tabeli 14. W tych badaniach ginekolodzy onkologiczni wykonywali oceny przedoperacyjne i operacje zmniejszające masę guza; w niektórych badaniach uwzględniono dodatkowe wymagania, aby upewnić się, że chirurdy dysponują wystarczającym doświadczeniem w wykonywaniu zabiegów.^{481-483,639,640} Panel NCCN ds. Raka Jajnika wskazuje, że ocena wykonywana przez specjalistę w zakresie ginekologii onkologicznej jest istotna z punktu widzenia określenia najwłaściwszej metody uzyskania tkanki do histopatologicznego potwierdzenia rozpoznania oraz określenia rozległości choroby. Zalecenia te są zgodne z zaleceniami SGO i ASCO.⁴⁸⁰

Większość badań przedstawionych w Tabeli 14 wymagała potwierdzenia stopnia zaawansowania i rozpoznania na podstawie badania obrazowego oraz badania histopatologicznego próbki z biopsji lub cytologii płynu otrzewnowego lub płynu opłucnowego. W niektórych badaniach przyjęto dodatkowe kryteria włączenia oparte na stężeniu CA-125 i CEA

w surowicy, a w niektórych wymagano przeprowadzenia dodatkowych testów diagnostycznych, aby wykluczyć inne rodzaje nowotworów złośliwych. W jednym z tych badań (SCORPION) wymagana była laparoskopia w celu oceny rozległości choroby i wykonalności resekcji; laparoskopię często wykorzystywano w innych randomizowanych badaniach przedstawionych w Tabeli 14. W raportach dotyczących kilku z tych badań uwzględniono informację, że w przypadku niektórych pacjentek przypisanie typu histologicznego i stopnia zaawansowania choroby korygowano po wykonaniu biopsji lub oceny laparoskopowej, a niekiedy po operacji zmniejszenia masy guza.^{481-483,639} W wytycznych NCCN Guidelines zaleca się histopatologiczne potwierdzenie rozpoznania i podtypu nowotworu na podstawie analizy tkanki guza. Jeśli nie można wykonać biopsji, można wykonać badanie cytopatologiczne płynu otrzewnowego lub opłucnowego w połączeniu z oznaczeniem stosunku CA-125:CEA > 25.^{478,479,481,891} Chociaż biopsję można wykonać różnymi metodami i z zastosowaniem technik minimalnie inwazyjnych, w celu określenia wykonalności resekcji należy rozważyć ocenę laparoskopową, ponieważ może ona pozwolić na dokładniejszą ocenę możliwości osiągnięcia optymalnej cytoredukcji. Status mutacji zarodkowych i/lub somatycznych w genach BRCA1 i BRCA2 może ułatwić podejmowanie decyzji dotyczących przyszłych opcji leczenia podtrzymującego, zatem wszystkich pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej potwierdzonym w badaniu histopatologicznym należy poddać ocenie ryzyka genetycznego oraz badaniu w kierunku mutacji zarodkowych i somatycznych, o ile badanie takie nie zostało wykonane wcześniej. W przypadku braku mutacji BRCA1/2 można również rozważyć badanie w kierunku niedoboru rekombinacji homologicznej (HRD) jako źródła informacji na temat skali korzyści związanych z leczeniem podtrzymującym inhibitorem PARP po chemioterapii pierwszego rzutu (kategoria 2B). Skierowanie na konsultacje genetyczne nie powinno jednak opóźniać leczenia, ponieważ opóźnienie w rozpoczęciu leczenia



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

wiąże się z gorszymi wynikami.^{528,529} Patrz punkt *Badania molekularne* powyżej.

Opcje schematów dla pacjentek leczonych NACT

W badaniach klinicznych, w których analizowano NACT w połączeniu z IDS i chemioterapią pooperacyjną, stosowano szeroką gamę schematów zawierających związki platyny. We wszystkich randomizowanych badaniach wymienionych w Tabeli 14 stosowano chemioterapię skojarzoną lub monoterapię zawierającą związek platyny (Tabela 15). Inne schematy chemioterapii, które zostały przeanalizowane w prospektywnych badaniach z udziałem pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, przedstawiono w Tabeli 16.⁸⁹²⁻⁸⁹⁷ W większości badań wymienionych w Tabeli 15 i Tabeli 16 pacjentki otrzymywały ten sam schemat chemioterapii zarówno

w przypadku NACT, jak i terapii pooperacyjnej. W żadnym z prospektywnych badań porównujących różne schematy chemioterapii u pacjentek leczonych NACT (tj. PRIMOVAR-1, GEICO 1205/NOVA, ANTHALYA, OV21/PETROC) nie wykazano jak dotąd wyższości któregokolwiek schematu w oparciu o wyniki leczenia chirurgicznego, PFS lub OS (Tabela 16).^{893,895-897} Biorąc pod uwagę fakt, że w badaniach prospektywnych z powodzeniem stosowano wiele różnych schematów oraz wobec braku danych wskazujących, że określone schematy należało wykluczyć lub preferować, w wytycznych NCCN Guidelines zawarto listę opcji, które można zastosować przed zabiegiem chirurgicznym i/lub po zabiegu chirurgicznym u pacjentek leczonych NACT (Tabela 17), w tym wszystkie schematy i.v. zalecane do konwencjonalnego leczenia niskozróżnicowanego raka surowiczego w stopniu zaawansowania II–IV (tj. PDS, a następnie chemioterapia).

update in
progress

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Tabela 15. Schematy chemioterapii neoadiuwantowej analizowane w randomizowanych prospektywnych badaniach porównujacych NACT + IDS z PDS^{a, b}

Badanie	Opcje schematów chemioterapii	Droga	Długość cyklu, tygodnie	Leczone pacjentki, n (% populacji całkowitej)	
				Grupa NACT	Grupa PDS
EORTC 55971 ⁴⁸³	Platyna-taksan, opcje zalecane: <ul style="list-style-type: none">• Paklitaksel 135 mg/m² pc. + cisplatyna 75 mg/m² pc.• Paklitaksel 175 mg/m² pc. + cisplatyna 75 mg/m² pc.• Paklitaksel 175 mg/m² pc. + karboplatyna AUC 5	IV	3	283 (88%)	243 (78%)
	Tylko platyna: <ul style="list-style-type: none">• Cisplatyna ≥ 75 mg/m² pc.• Karboplatyna AUC ≥ 5			20 (6%)	25 (8%)
	Inne			19 (6%)	21 (7%)
CHORUS ⁴⁸¹	Karboplatyna AUC 5–6 + paklitaksel 175 mg/m ² pc.	NR	3	178 (70%)	138 (61%)
	Alternatywne skojarzenie karboplatyny			1 (< 1%)	0
	Karboplatyna AUC 5–6			75 (30%)	89 (39%)
SCORPION ⁶³⁹	Karboplatyna AUC 5 + paklitaksel 175 mg/m ² pc.	IV	3	29 (56%)	31 (61%)
	Karboplatyna AUC 5 + paklitaksel 175 mg/m ² pc. + bewacyzumab			20 (39%)	14 (27%)
	Karboplatyna + paklitaksel			3 (6%)	5 (10%)
	Karboplatyna			0	1 (2%)
JCOG0602 ⁴⁸²	Paklitaksel 175 mg/m ² pc. + karboplatyna AUC 6	IV	3	150	138
Liu 2017 ⁶⁴⁰	Przed IDS: Cisplatyna 75 mg/m ² pc. i.p. + docetaksel 75 mg/m ² pc. i.v.	i.p./i.v.	3	58	0
	Po IDS: Cisplatyna 75 mg/m ² pc. i.v. + docetaksel 75 mg/m ² pc. i.v.			58	50

Skróty: AUC — pole powierzchni pod krzywą; IDS — odroczony zabieg chirurgiczny zmniejszający masę guza; i.p. — dootrzewnowo; i.v. — dożylnie; NACT — chemioterapia neoadiuwantowa; NR — nie podano; PDS — natychmiastowy zabieg chirurgiczny zmniejszający masę guza.

^a Badania przedstawione w Tabeli 14.

^b We wszystkich tych badaniach analizowane były schematy obejmujące NACT, po której wykonywano IDS (w celu uzyskania maksymalnej cytoredukcji), a następnie podawano ogólnoustrojową chemioterapię pooperacyjną (przez wskazaną liczbę cykli). O ile nie określono inaczej, ten sam schemat stosowano zarówno jako chemioterapię neoadiuwantową, jak i chemioterapię pooperacyjną. W niektórych badaniach IDS i/lub chemioterapię pooperacyjną stosowano wyłącznie u pacjentek spełniających określone wymagania.

Tabela 16. Schematy NACT w innych badaniach prospektywnych

Badanie	Stadium III–IV (%)	Schemat chemioterapii ^a	Droga	Długość cyklu (tygodnie)	Liczba cykli		Leczone pacjentki (n)	Choroba resztkowa R0	PFS (mce)	OS (mce)
					Przed IDS	Po IDS				
SWOG S0009 (NCT00008138) Faza II, 1 grupa Tiersten 2009 ⁸⁹²	74/26 ^b	Przed IDS: Paklitaksel 175 mg/m ² pc. + karboplatyna AUC 6 Po IDS: Paklitaksel 175 mg/m ² pc. i.v. dzień 1. + karboplatyna AUC 5 i.p. dzień 1. + paklitaksel 60 mg/m ² pc. i.p. dzień 8.	IV i.p./i.v.	3 4	3 —	— 6	58 ^c	NR	45%	21 32
PRIMOVAR-1 (NCT00551577) Faza II, R Polcher 2009 ⁸⁹³	73/27 ^d	Grupa 1: Karboplatyna AUC 5 + docetaksel 75 mg/m ² pc. Grupa 2: Karboplatyna AUC 5 + docetaksel 75 mg/m ² pc.	IV IV	3 3	3 2	3 4	44	30% 44% (NS)	75% 74% (NS)	12,2 12,5 (NS) 24,1 28,4 (NS)
MITO-16A-MaNGO OV2A (NCT01706120) Faza IV Daniele 2017 ⁸⁹⁴	75/24 ^e	Karboplatyna AUC 5 + paklitaksel 175 mg/m ² pc. + bewacyzumab 15 mg/kg mc.; a następnie bewacyzumab w monoterapii (tylko po IDS)	NR	3	Ok. 3	Do łącznej 6; ≤ 16	74	64%	87%	NR NR
GEICO 1205 / NOVA (NCT01847677) Faza II, R, OL Garcia ASCO 2017 ⁸⁹⁵ Garcia, 2019 ⁸⁹⁸	66/34	Grupa 1: Przed IDS: Karboplatyna AUC 6 + paklitaksel 175 mg/m ² pc. Po IDS: Karboplatyna AUC 6 + paklitaksel 175 mg/m ² pc. + bewacyzumab 15 mg/kg mc.; a następnie bewacyzumab w monoterapii 15 mg/kg mc. Grupa 2: Przed IDS: Karboplatyna AUC 6 + paklitaksel 175 mg/m ² pc. + bewacyzumab 15 mg/kg mc. Po IDS: Karboplatyna AUC 6 + paklitaksel 175 mg/m ² pc. + bewacyzumab 15 mg/kg mc.; a następnie bewacyzumab w monoterapii 15 mg/kg mc.	IV IV	3 3	4 4 ^f	3; ≤ 15 mcy 3; ≤ 15 mcy	33 35	NR NR	64% ^g 66% (NS)	20,1 20,4 (NS) NR
ANTHALYA (NCT01739218) Faza II, OL, R Rouzier 2017 ⁸⁹⁶	70/30 ^d	Grupa 1: Karboplatyna AUC 5 + paklitaksel 175 mg/m ² pc. Grupa 2: Karboplatyna AUC 5 + paklitaksel 175 mg/m ² pc. + bewacyzumab 15 mg/kg mc.;	IV IV	3 3	4 4 ^f	4 4 ^f ; 18	37 58	51% 59%	NR NR	NR NR

		a następnie bevacizumab w monoterapii (tylko po IDS)									
OV21/PETROC (NCT00993655) Faza II, RCT Provencher 2018 ⁸⁹⁷	86/13 ^h	Przed IDS, wszystkie grupy: z zastosowaniem związków platyny, nie podano szczegółowych informacji ⁱ Opcje po IDS: Grupa 1: Paklitaksel 135 mg/m ² pc. i.v. dzień 1. + karboplatyna AUC 5/6 i.v. dzień 1. + paklitaksel 60 mg/m ² pc. i.v. dzień 8. Grupa 2: Paklitaksel 135 mg/m ² pc. i.v. dzień 1. + cisplatyna 75 mg/m ² pc. i.p. dzień 1. + paklitaksel 60 mg/m ² pc. i.p. dzień 8. Grupa 3: Paklitaksel 135 mg/m ² pc. i.v. dzień 1. + karboplatyna AUC 5/6 i.p. dzień 1. + paklitaksel 60 mg/m ² pc. i.p. dzień 8.	IV		3–4 ⁱ	–					
			IV	3	– ⁱ	3	95	– ⁱ	– ⁱ	11,3 ⁱ	38,1 ⁱ
			i.p./i.v.	3	– ⁱ	3	72	– ⁱ	– ⁱ	NR	NR
			i.p./i.v.	3	– ⁱ	3	92	– ⁱ	– ⁱ	12,5 ⁱ (NS)	59,3 ⁱ

AUC — pole powierzchni pod krzywą; IDS — odroczony zabieg chirurgiczny zmniejszający masę guza; i.p. — dootrzewnowo; i.v. — dożylnie; mce — miesiące; NACT — chemioterapia neoadiuantowa; NR — nie podano; NS — brak istotnej różnicy pomiędzy grupami; OL — metoda otwarta; OS — przeżycie całkowite; PFS — przeżycie bez progresji; R — randomizowane; R0 — brak makroskopowej choroby resztkowej; RCT — randomizowane badanie kontrolowane; tydz. — tydzień.

^a We wszystkich tych badaniach oceniano schematy składające się z neoadiuantowej terapii ogólnoustrojowej (podawanej przez wskazaną liczbę cykli [liczba cykli przed IDS]), po której wykonywano IDS (w celu uzyskania maksymalnej cytoredukcji), a następnie podawano pooperacyjne leczenie ogólnoustrojowe (przez wskazaną liczbę cykli [liczba cykli po IDS]). O ile nie określono inaczej, ten sam schemat stosowano zarówno jako chemioterapię neoadiuantową, jak i chemioterapię pooperacyjną, a leki podawano w dniu 1. każdego cyklu. W niektórych badaniach IDS i/lub chemioterapię pooperacyjną stosowano wyłącznie u pacjentek spełniających określone wymagania.

^b W badaniu SWOG S0009 u pacjentek w stadium III musiała występować duża masa w miednicy i/lub masywne zmiany w jamie brzusznej i/lub nowotworowy wysięk opłucnowy; u pacjentek w IV stopniu zaawansowania musiał występować nowotworowy wysięk opłucnowy.

^c W badaniu SWOG S0009 58 pacjentek kwalifikowało się do NACT, a 45 ukończyły NACT. Aby kwalifikować się do IDS, u pacjentki musiało wystąpić obniżenie stężenia CA-125 o ≥ 50%; IDS wykonano u 36 pacjentek. Aby kwalifikować się do pooperacyjnej chemioterapii, pacjentka musiała spełniać kryterium optymalnej redukcji masy guza (< 1 cm i ustąpienie nowotworowego wysięku opłucnowego), więc chemioterapię pooperacyjną podawano zaledwie 26 pacjentkom, a 18 z nich zakończyły leczenie zgodnie z planem. Wskaźnik choroby resztkowej oraz PFS i OS przedstawione w tabeli wyliczono na podstawie całkowitej liczby pacjentek kwalifikujących się do NACT. U pacjentek, które przeszły optymalną redukcję masy guza w zabiegu IDS i przyjmowały pooperacyjną chemioterapię dootrzewnową/dożylną, mediana PFS i OS wyniosła odpowiednio 29 miesięcy i 34 miesiące.

^d PRIMOVAR-1 i ANTHALYA: u wszystkich pacjentek z chorobą w III stopniu zaawansowania stwierdzono stadium IIIC.

^e MITO-16A-MaNGO OV2A: u wszystkich pacjentek z chorobą w III stopniu zaawansowania stwierdzono stadium IIIB/C.

^f W grupie leczonej bevacizumabem w badaniu GEICO 1205/NOVA chemioterapia poprzedzająca IDS obejmowała co najmniej 3 cykle bevacizumabu. W grupie leczonej bevacizumabem w badaniu ANTHALYA chemioterapia obejmowała bevacizumab w cyklach 1–3 i 6–8.

^g W abstrakcie opublikowanym przez ASCO dotyczącym badani GEICO 1205/NOVA zamieszczono informacje o „wskaźniku optymalnych zabiegów chirurgicznych”, ale nie przedstawiono definicji optymalnego zabiegu chirurgicznego.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

^h W badaniu OV21/PETROC: u < 1% i 1% pacjentek występowała choroba w stadium IIB oraz IIC. U wszystkich pacjentek z III stopniem zaawansowania choroby stwierdzono stadium IIIB/C. U wszystkich pacjentek z IV stopniem zaawansowania choroby stwierdzono stadium IVA.

ⁱ W badaniu OV21/PETROC pacjentki musiały przyjąć 3–4 cykle dożyłnej NACT z zastosowaniem związków platyny (szczegółowe informacje na temat schematu nie zostały podane), a następnie optymalny zabieg IDS (< 1 cm); randomizację przeprowadzono po IDS. PFS i OS mierzono od randomizacji. Badanie nie było kompletne, więc nie można było porównać OS.

Discussion
update in
progress

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Tabela 17. Wytyczne NCCN Guidelines dotyczące raka jajnika: Zalecane schematy NACT i chemioterapii adiuwantowej po IDS

Opcje^a		Długość cyklu (tygodnie)	Liczba cykli^b	
			Przed IDS	Po IDS
Schematy dootrzewnowe/dożylnec (tylko leczenie adiuwantowe)				
W przypadku choroby w stadium II–III po optymalnej cytoredukcji: Paklitaksel 135 mg/m ² pc. i.v. w dniu 1.; cisplatyna 75–100 mg/m ² pc. i.p. w dniu 2. po dożylnym podaniu paklitakselu; paklitaksel 60 mg/m ² pc. i.p. w dniu 8.		3	NR	≥ 3
Paklitaksel 135 mg/m ² pc. i.v. w dniu 1., karboplatyna AUC 6 i.p. w dniu 1., paklitaksel 60 mg/m ² pc. i.p. w dniu 8.		3	NR	≥ 3
Schematy dożylnie (neoadiuwantowe i adiuwantowe)				
Paklitaksel 175 mg/m ² pc. + karboplatyna AUC 5–6 w dniu 1.		3	3–6	≥ 3
Paklitaksel 80 mg/m ² pc. ze skróceniem przerw pomiędzy cyklami (dose-dense), w dniach 1., 8. i 15. + karboplatyna AUC 5–6 w dniu 1.		3	3–6	≥ 3
Paklitaksel 60 mg/m ² pc. + karboplatyna AUC 2.		1	3–6	≥ 3
Docetaksel 60–75 mg/m ² pc. + karboplatyna AUC 5–6 w dniu 1.		3	3–6	≥ 3
Karboplatyna AUC 5 + pegylowana liposomalna doksorubicyna 30 mg/m ² pc.		4	3–6	≥ 3
ICON-7: Paklitaksel 175 mg/m ² pc. + karboplatyna AUC 5–6 + bewacyzumab 7,5 mg/kg mc. w dniu 1.		3	3–6 ^d	CT: ≥ 3 Bew: ≤ 15
GOG-218: Paklitaksel 175 mg/m ² pc. + karboplatyna AUC 6 w dniu 1. Począwszy od dnia 1. cyklu 2., bewacyzumab 15 mg/kg mc.		3	3–6 ^d	CT: ≥ 3 Bew: ≤ 22
Schematy dożylnie dla pacjentek w wieku > 70 lat i osób z chorobami współistniejącymi (tylko leczenie adiuwantowe)				
Karboplatyna AUC 5.		3	NR	≥ 3
Paklitaksel 135 mg/m ² pc. + karboplatyna AUC 5.		3	NR	≥ 3
Paklitaksel 60 mg/m ² pc. + karboplatyna AUC 2.		1	NR	≥ 3

AUC — pole powierzchni pod krzywą; bew — bewacyzumab; CT — chemioterapia; IDS — odroczony zabieg chirurgiczny zmniejszający masę guza; i.p. — dootrzewnowo; i.v. — dożylnie; NACT — chemioterapia neoadiuwantowa; NR — schemat niezalecany jako opcja w tych warunkach; post-o — po operacji.

^a Wszystkie wymienione opcje należą do kategorii 2A.

^b We wszystkich schematach zalecanych do stosowania przed IDS preferowane jest wykonanie zabiegu chirurgicznego po 3 cyklach NACT; jednak operację można przeprowadzić po 4–6 cyklach na podstawie oceny klinicznej specjalisty w zakresie ginekologii onkologicznej. Po zabiegu IDS zaleca się łącznie ≥ 6 cykli leczenia, w tym co najmniej 3 cykle leczenia adiuwantowego.

^c Dane dotyczące schematów chemioterapii dootrzewnowej po leczeniu neoadiuwantowym i IDS są ograniczone.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

▫ Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania schematów zawierających bewacyzumab przed IDS ze względu na potencjalne zaburzenia gojenia po operacji. Wstrzymać podawanie bewacyzumabu przez 6 tygodni poprzedzających IDS.

Schematy zawierające bewacyzumab dla pacjentek leczonych NACT

W kilku prospektywnych badaniach sprawdzano, czy dodanie bewacyzumabu do schematów zawierających związki platyny poprawia wyniki u pacjentek leczonych NACT. Wstępne wyniki badań GEICO 1205/NOVA wskazywały, że dodanie bewacyzumabu do standardowego schematu karboplatynu/paklitaksela nie zmieniło znacząco częstości występowania CR w trakcie NACT (przed IDS), wskaźnika „optymalnego zabiegu chirurgicznego” ani PFS, ale zapewniło niższązęczęstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3–4 w grupie leczonej bewacyzumabem (70% w por. z 42%, $p = 0,026$).⁸⁹⁵ W badaniu ALTHALYA zastosowano podobny schemat leczenia karboplatiną/paklitaksem, ale nie stwierdzono żadnej istotnej różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3–5 u pacjentek leczonych z pominięciem bewacyzumabu w porównaniu z pacjentkami leczonymi bewacyzumabem (63% w por. z 62%).⁸⁹⁶ W badaniu ALTHALYA nie wykazano też żadnej różnicy między grupami terapeutycznymi pod względem częstości występowania CR przed IDS, odsetka pacjentek bez makroskopowej choroby resztowej po IDS ani wyników związanych z leczeniem chirurgicznym (czas operacji, długość pobytu w szpitalu, długość pobytu na oddziale intensywnej terapii, częstość przetoczeń krwi i wskaźnik powikłań pooperacyjnych).⁸⁹⁶ Podsumowując, wyniki tych badań wskazują, że chociaż schematy leczenia zawierające związki platyny, które obejmują bewacyzumab, zapewniają akceptowalne bezpieczeństwo dla pacjentek leczonych NACT, konieczne jest zebranie większej ilości danych, aby określić, czy dodanie bewacyzumabu do leczenia ma wpływ na PFS. Wytyczne NCCN Guidelines obejmują dwa schematy zawierające bewacyzumab jako opcje NACT i chemioterapii po IDS (Tabela 17). Należy pamiętać, że we wszystkich prospektywnych badaniach wymienionych w Tabeli 15

i Tabeli 16, które dopuszczały stosowanie bewacyzumabu w warunkach NACT, zastosowano okres wymywania przed (a czasami po) IDS, zwykle trwający co najmniej 28 dni.^{639,894–896} Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania schematów zawierających bewacyzumab przed zabiegiem IDS ze względu na potencjalne zaburzenia gojenia po operacji. Jeśli w ramach schematu leczenia neoadiuwantowego stosuje się bewacyzumab, jego podawanie należy wstrzymać przez co najmniej 6 tygodni poprzedzających IDS.

Schematy dootrzewnowe/dożylne dla pacjentek leczonych NACT

W kilku badaniach analizowano zastosowanie schematów i.p./i.v. u pacjentek leczonych NACT. Zarówno w badaniu SWOG S0009, jak i OV21/PETROC analizowano pooperacyjne schematy i.p./i.v. u pacjentek, u których zastosowano NACT z wykorzystaniem związków platyny, po której nastąpiła optymalna cytoredukcja w następstwie IDS.^{892,897} W badaniu SWOG S0009 wśród pacjentek z co najmniej 50% obniżeniem stężenia CA-125 w trakcie NACT, optymalną cytoredukcją w następstwie IDS (< 1 cm i ustąpienie nowotworowego wysięku opłucnowego) oraz pooperacyjną chemioterapią i.p./i.v., mediana PFS (29 miesięcy) oraz OS (34 miesiące) przedstawiała się korzystnie w porównaniu z wynikami innych badań z zastosowaniem schematów dożylnych (Tabela 16).⁸⁹² Aby ustalić, czy pooperacyjna chemioterapia i.p./i.v. poprawia wyniki w porównaniu ze schematami i.v. wśród pacjentek leczonych NACT, w badaniu OV21/PETROC porównano trzy różne schematy pooperacyjne (Tabela 16) u pacjentek leczonych wcześniej dożylną NACT z zastosowaniem związków platyny (3–4 cykle) i z optymalną cytoredukcją w następstwie IDS.⁸⁹⁷ Chociaż trendy w zakresie wskaźników progresji lub zgonu w ciągu pierwszych 9 miesięcy (od randomizacji) przemawiały na korzyść schematu karboplatynu/paklitaksela i.p./i.v. (grupa 3, 24,5%)



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

w porównaniu ze schematem cisplatyna/paklitaksel i.p./i.v. (grupa 2, 34,7%) lub schematem karboplatyna/paklitaksel i.v. (grupa 1, 38,6%), późniejsze wyniki (medianą okresu obserwacji: 33 miesiące) nie wykazały różnicy w medianie PFS w przypadku schematów i.p./i.v. w porównaniu ze schematem i.v. (Tabela 16). Wskaźnik OS po 2 latach również nie różnił się istotnie (74% w por. z 81% w grupie 1 w por. z grupą 3).⁸⁹⁷

Na podstawie tych wyników w wytycznych NCCN Guidelines uwzględniono zarówno schemat cisplatyna/paklitaksel i.p./i.v., jak i schemat karboplatyna/paklitaksel i.p./i.v. jako opcje leczenia pooperacyjnego u pacjentek, u których zastosowano NACT i IDS (Tabela 17). Biorąc pod uwagę brak poprawy w zakresie wskaźników przeżycia w badaniu OV21/PETROC, konieczne jest zebranie większej ilości danych, aby ustalić, czy pooperacyjna chemioterapia i.p. zapewnia korzyści kliniczne u pacjentek, u których zastosowano dożylną NACT i IDS. Najnowsze wyniki randomizowanego kontrolowanego badania GOG-0252 III fazy również podają w wątpliwość wartość pooperacyjnej chemioterapii i.p. u pacjentek w zaawansowanym stadium choroby poddanych PDS.⁸⁷⁰ Chociaż we wcześniejszych badaniach wykazano poprawę PFS i/lub OS po chemioterapii dootrzewnowej w porównaniu z chemioterapią dożylną,^{724,863,864,868} wyniki badania GOG-0252 nie potwierdzają takiej poprawy.⁸⁷⁰ Jednak w przeciwieństwie do wcześniejszych badań wszystkie schematy stosowane w badaniu GOG-0252 zawierały bevacizumab, który mógł równoważyć efekt podania chemioterapii drogą dootrzewnową.

Liczba cykli chemioterapii przed i po IDS

Przedstawione w Tabeli 16 wyniki randomizowanego badania PRIMOVAR-1 fazy II wskazują, że leczenie 3 lub 2 cyklami NACT nie miało wpływu naczęstość występowania odpowiedzi, stopień cytoredukcji uzyskanej w następstwie IDS, czas operacji, wymagany zakres operacji ani PFS lub OS.⁸⁹³ Niemniej jednak w większości badań

randomizowanych, w których analizowano protokoły NACT, przed IDS stosowano 3 do 4 cykli (Tabela 15 i Tabela 16), zatem wytyczne NCCN Guidelines wskazują, że najkorzystniej poprzedzić IDS 3 do 4 cyklami NACT, chociaż w oparciu o ocenę kliniczną prowadzącego specjalisty w zakresie ginekologii onkologicznej operację można wykonać również po 4 do 6 cyklach NACT.

Po 3–4 cyklach NACT specjalista w zakresie ginekologii onkologicznej powinien zbadać pacjentki w celu określenia prawdopodobieństwa optymalnej cytoredukcji. W przypadku pacjentek, u których wystąpiła odpowiedź na NACT i osiągnięcie optymalnej cytoredukcji jest prawdopodobne, należy przeprowadzić IDS z całkowitą histerektomią/BSO i cytoredukcją. IDS (z całkowitą histerektomią/BSO i cytoredukcją) można rozważyć u osób ze stabilną chorobą po 3 lub 4 cyklach NACT, ale należy również rozważyć 1) zmianę na leczenie ukierunkowane na przewlekłą/nawracającą chorobę; lub 2) leczenie dodatkowymi cyklami NACT (łącznie ≥ 6 cykli), a następnie przeprowadzić ponowną ocenę w celu ustalenia, czy wykonać IDS (z całkowitą histerektomią/BSO i cytoredukcją), czy przejść na leczenie przewlekłą/nawracającą chorobę. Opcja kontynuacji leczenia po 6 cyklach jest zwykle zarezerwowana dla osób, które tolerują terapię, a objawy wskazują na możliwość osiągnięcia odpowiedzi, np. osób, u których stężenie CA-125 nadal spada. Pacjentki, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie NACT, powinny przejść na leczenie ukierunkowane na przewlekłą/nawracającą chorobę.

W większości badań, w których oceniano schematy NACT, stosowano co najmniej 3 cykle chemioterapii adiuwantowej po IDS lub wskazywano, że całkowita liczba cykli powinna wynosić od 6 do 8 (Tabele 14, 15 i 16). W wytycznych NCCN Guidelines zaleca się, aby po IDS zawsze stosować chemioterapię adiuwantową niezależnie od liczby przyjętych cykli NACT. W przypadku wszystkich pacjentek, u których zastosowano NACT wraz

z IDS, po zabiegu IDS zaleca się co najmniej 6 cykli leczenia, w tym co najmniej 3 cykle leczenia adiuwantowego. Pacjentki ze stabilną chorobą, które tolerują leczenie, mogą je kontynuować po przyjęciu 6 cykli.

Odroczony zabieg chirurgiczny zmniejszający masę guza po chemioterapii neoadiuwantowej inwazyjnego nabłonkowego raka jajnika

W analizach danych z wielu prospektywnych badań wykazano, że zakres choroby resztkowej po NACT i IDS miał wartość progностyczną

w odniesieniu do PFS i OS.^{481,483,640,893} Jak przedstawiono w Tabelach 14, 15 i 16, w badaniach tych optymalną cytoredukcję uzyskano u 45% do 91% pacjentek, a wszystkie makroskopowe zmiany chorobowe usunięto całkowicie u 30% do 59% uczestników. W związku z tym należy dołożyć wszelkich starań, aby podczas IDS całkowicie usunąć wszystkie makroskopowe zmiany chorobowe (R0), podobnie jak w przypadku pierwotnego zabiegu zmniejszenia masy guza. Należy dołożyć wszelkich możliwych starań, aby usunąć w całości wszystkie makroskopowe zmiany chorobowe z jamy brzusznej, miednicy i przestrzeni zaotrzewnowej.

Zalecane przez NCCN zabiegi IDS są podobne zabiegów do stosowanych w badaniach wymienionych w Tabeli 14, 15 i 16^{481-483,639,892-894,896} oraz podobne do zabiegów zalecanych w przypadku PDS. Jak wspomniano wcześniej, badania te wymagały udziału doświadczonych specjalistów w zakresie ginekologii onkologicznej, którzy wykonywali ocenę przedoperacyjną i IDS.^{481,483,639,896} Niektórzy członkowie panelu NCCN korzystają z internetowych kalkulatorów ryzyka chirurgicznego, aby określić, czy IDS można bezpiecznie wykonać u pacjentki, która zakwalifikowano do NACT (w miejsce PDS) ze względu na stan zdrowia. Są to na przykład Modified Charlson Comorbidity Index (wynik < 2),⁸⁹⁹⁻⁹⁰³ ASA Physical Classification Status (wynik < 3),⁹⁰⁴⁻⁹⁰⁶ Edmonton Frail Scale (wynik < 3),⁹⁰⁷ oraz kalkulator ryzyka chirurgicznego ACS NSQIP.⁹⁰⁸⁻⁹¹⁰ Zaleca się, aby konsultację i zabieg chirurgiczny przeprowadzał specjalista w zakresie ginekologii onkologicznej. U większości pacjentek,

u których planowany jest odroczony zabieg chirurgiczny zmniejszający masę guza, należy stosować otwartą laparotomię z pionowym cięciem w linii środkowej brzucha. U wybranych pacjentek można przeprowadzić IDS technikami minimalnie inwazyjnymi. U pacjentek, u których nie można przeprowadzić optymalnego zmniejszenia masy guza przy użyciu technik minimalnie inwazyjnych, należy przeprowadzić operację otwartą. Jeśli rozważana jest późniejsza chemioterapia dootrzewnowa (i.p.), przed IDS pacjentki należy pouczyć o założeniu portu.

Odroczone zabiegi zmniejszenia masy guza powinny obejmować wykonanie histerektomii całkowitej oraz BSO wraz z wszechstronną oceną stopnia zaawansowania. Należy uwidoczyć wszystkie powierzchnie otrzewnej, a każdą powierzchnię lub zrosty otrzewnej podejrzaną o obecność przerzutów należy wybiórczo wyciąć lub poddać biopsji. Podejrzaną i/lub powiększoną węzły należy usunąć, jeśli to możliwe. Należy rozważyć usunięcie węzłów chłonnych uznanych za zagrożone przerzutami w momencie początkowego rozpoznania, nawet jeśli obecnie nie wyglądają podejrzanie ani nie są powiększone. Należy wykonać omentektomię, a dodatkowe zabiegi, które można rozważyć to: resekcja jelita i/lub appendektomia, stripping przepony lub innych powierzchni otrzewnej, splenektomia, częściowa cystektomia i/lub ureteroneocystostomia, częściowa hepatektomia, częściowa gastrektomia, cholecystektomia i/lub pankreatektomia dystalna.

Dootrzewnowa chemioterapia w hipertermii prowadzona równolegle do IDS

Chemioterapia dootrzewnowa w hipertermii (HIPEC) to technika, w której chemioterapia jest dostarczana w podgrzewanym roztworze ulegającym perfuzji w przestrzeni otrzewnowej. Podawanie chemioterapii w hipertermii jest uzasadnione tym, że ciepło może zwiększyć penetrację chemioterapii na powierzchni otrzewnej i zwiększyć wrażliwość komórek nowotworowych na chemioterapię poprzez zahamowanie naprawy DNA.⁹¹¹⁻⁹¹³ Obawy dotyczące niedogodności związanych z podaniem



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

i toksyczności związanej z pooperacyjną chemioterapią i.p./i.v. zmotywoły badaczy do ustalenia, czy HIPEC może poprawić bezpieczeństwo i jakość życia pacjentek. Co prawda podnoszenie temperatury ciała niesie ze sobą znaczne ryzyko, opracowano metody podnoszenia temperatury przestrzeni otrzewnowej przy minimalnym wzroście temperatury reszty ciała.

W ostatnich dziesięcioleciach pojawiały się informacje o stosowaniu HIPEC u pacjentek z rakiem jajnika w kilku badań randomizowanych (Tabela 18)⁹¹⁴⁻⁹¹⁷ oraz licznych prospektywnych badaniach nierandomizowanych⁹¹⁸⁻⁹³¹. Metody HIPEC z czasem ewoluowały w kierunku ograniczenia powikłań śród- i pooperacyjnych. W tych prospektywnych badaniach opracowano i przetestowano zarówno „otwarte”, jak i „zamknięte” techniki brzuszne.^{914,915,917-931} Protokoły HIPEC stosowane w tych prospektywnych badaniach zwykle polegały na perfuzji chemioterapii przez 60 lub 90 minut (w zależności od zastosowanego leku i dawki) z użyciem roztworu podgrzewanego do uzyskania temperatury wewnętrz otrzewnej w zakresie od 41°C do 43°C.⁹¹⁴⁻⁹³¹ Czas trwania i bezpieczeństwo operacji cytoredukcyjnych oraz procedur HIPEC różniły się w poszczególnych badaniach, przy czym mediana czasu trwania zabiegu wynosiła od 300 do 600 minut, a mediana długości hospitalizacji wała się od 8 do 24 dni.^{917-924,926-931} Często odnotowywano nadmierną utratę krwi, a w niektórych badaniach transfuzji wymagała ponad połowa pacjentek. Umieralność śród- i pooperacyjna (< 30 dni od zabiegu) wynosiła od 0% do 7%,^{918-925,927} chociaż w większości najnowszych badań nie zgłaszano żadnych zgonów związanych z zabiegiem.⁹²⁹⁻⁹³¹ Wskaźniki powikłań po operacji różnią się w poszczególnych badaniach, przy czym poważne/ciężkie powikłania (< 30 dni od operacji) odnotowano u 9% do 40% pacjentek.^{918-927,929,930} W badaniach prowadzonych w jednym ośrodku wykazano, że wskaźniki powikłań zmniejszyły się w ostatnich latach w porównaniu z okresem, w którym ośrodek ten zaczął przeprowadzać zabiegi cytoredukcji i HIPEC.^{920,932} Częste poważne/ciężkie powikłania

obserwowane w badaniach obejmują różne typy przetok, ropni i zakażeń (np. zakażenie rany, posocznice, zapalenie płuc, zakażenie związane z centralnym dostępem naczyniowym, zakażenie wewnętrzbrzuszne), rozejście się brzegów rany chirurgicznej, perforację jelita, niedrożność jelita, krwotoki, żylną chorobę zakrzepowo-zatorową, zawał mięśnia sercowego, wysięk opłucnowy, odmę opłucnową oraz zaburzenia czynności/niewydolność nerek.^{914,919-923,925,927,928,930,933} W wielu badaniach powikłania wymagały przeprowadzenia dodatkowych zabiegów.^{914,920,921,924,926,927,929,930,933,934}

Biorąc pod uwagę zagrożenia związane z HIPEC, w badaniach prospektywnych skupiono się na stosowaniu HIPEC bezpośrednio po cytoredukcji (w ramach tego samego zabiegu) u pacjentek z licznymi zmianami w jamie otrzewnowej (III–IV stopnia zaawansowania według FIGO w momencie rozpoznania lub nawrotu), szczególnie u pacjentek ze zrakowaceniem otrzewnej, które są narażone na rozsianą mikroskopową chorobę resztkową nawet po resekcji, w efekcie której brak jest widocznych zmian chorobowych. W porównaniu z pooperacyjną terapią i.p., śródoperacyjne podawanie dootrzewnowe może umożliwić lepszą perfuzję przestrzeni otrzewnowej, ponieważ nie doszło jeszcze do powstania zrostów. Pacjentki z mniej uogólnioną chorobą zostały wykluczone z badania, ponieważ prawdopodobieństwo wystąpienia u nich rozsianych zmian mikroskopowych po cytoredukcji jest mniejsze, a zatem potencjalna korzyść prawdopodobnie nie przewyższa ryzyka zabiegu. Pacjentki z odległymi przerzutami rozsianymi poza jamę brzuszną często wykluczano z badań dotyczących HIPEC z powodu obaw, że terapia i.p. nie będzie skuteczna w leczeniu choroby pozaotrzewnowej.

Jedynie w kilku prospektywnych badaniach porównawczych fazy III sprawdzano, czy HIPEC poprawia wyniki u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika (badania te podsumowano w Tabeli 18). W najnowszym i największym (n = 245) z tych badań, M06OVH-OVHIPEC, wykazano, że



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

HIPEC poprawia wskaźniki przeżycia bez nawrotu oraz OS u pacjentek z pierwotnym nabłonkowym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej w III stopniu zaawansowania według FIGO, u których zastosowano NACT z powodu choroby uogólnionej w jamie brzusznej lub suboptimalnego PDS.⁹¹⁷ Chociaż całkowity czas zabiegu cytoredukcji + HIPEC był dłuższy niż zabieg samej cytoredukcji, procedura HIPEC nie wydawała się mieć istotnego wpływu na czas hospitalizacji (mediana, 10 dni w por. z 8 dniami) ani podawanie pooperacyjnej chemioterapii i.v. (tj. czas do rozpoczęcia, wskaźnik ukończenia wszystkich 3 cykli). Co najważniejsze, nie zaobserwowano żadnych różnic we wskaźnikach toksyczności między grupami (toksyczność 3–4 stopnia: 27% w por. z 25%) ani w jakichkolwiek ocenianych parametrach związanych z jakością życia.

Ze względu na te pozytywne wyniki w wytycznych NCCN Guidelines uwzględniono obecnie możliwość rozważenia HIPEC równolegle do IDS u pacjentek z chorobą w III stopniu zaawansowania leczonych NACT. W wytycznych NCCN Guidelines zaleca się HIPEC jako opcję u pacjentek, u których wystąpiła odpowiedź lub stabilizacja choroby po NACT (preferowane są 3 cykle, ale można też stosować 4–6 cykli), oraz aby wszystkie pacjentki leczone NACT i IDS (\pm HIPEC) otrzymywały chemioterapię pooperacyjną, podobnie jak w badaniu, w którym wymagano odpowiedzi lub stabilizacji choroby po 3 cyklach NACT i w którym leczono pacjentki chemioterapią pooperacyjną (3 cykle). Analizy w badaniu M06OVH-OVHIPEC wskazują, że w wielu różnych podgrupach (np. w zależności od wieku, typu nowotworu, wcześniejszego zabiegu chirurgicznego, zakresu choroby, laparoskopii przed zabiegiem chirurgicznym) efekty stosowania HIPEC były spójne. W związku z tym zgodnie z wytycznymi NCCN Guidelines HIPEC można rozważyć u wszystkich pacjentek z chorobą w III stopniu zaawansowania leczonych NACT i IDS, bez żadnych innych kryteriów doboru pacjentek. Co ważne, na podstawie wstępnych wyników z randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego, w którym nie odnotowano poprawy PFS ani OS po

zastosowaniu HIPEC w populacji pacjentek z optymalną cytoredukcją (choroba resztkowa < 1 cm) po PDS lub po NACT + IDS (Tabela 18), uznano, HIPEC nie zaleca się u pacjentek leczonych PDS (bez NACT).⁹¹⁶ Jednak w podgrupie pacjentek leczonych NACT i IDS wykazano tendencję do poprawy PFS i OS pod wpływem HIPEC w obserwacji długookresowej.⁹¹⁶

W większości prospektywnych badań, w których oceniano HIPEC, operację przed HIPEC przeprowadzono w celu uzyskania maksymalnej cytoredukcji (resekcja R0), a postępowanie chirurgiczne obejmowało TAH/BSO, omentektomię oraz szereg innych zabiegów, w zależności od zakresu choroby. W tych badaniach u większości pacjentek osiągnięto optymalną cytoredukcję (choroba resztkowa < 1 cm), co w niektórych badaniach było jednym z kryteriów późniejszego zastosowania HIPEC.^{914,915,917-931} W tych badaniach wskaźniki pełnej cytoredukcji (resekcja R0) mieściły się w zakresie od 50% do 100%,^{918-920,922-928,930,931} a analizy jedno- i wielowymiarowe świadczą o tym, że choroba resztkowa po zmniejszeniu masy guza jest najsilniejszym predyktorem OS.^{918,919,923-925,933,935} W związku z tym NCCN zaleca, aby podjąć wszelkie starania w kierunku uzyskania pełnej cytoredukcji podczas IDS, niezależnie od tego, czy zaplanowano stosowanie HIPEC.

NCCN zaleca stosowanie w ramach HIPEC cisplatyny w dawce 100 mg/m² pc., którą podawano w badaniu M06OVH-OVHIPEC.⁹¹⁷ Co prawda w tym badaniu analizowano tylko jeden schemat w odniesieniu do NACT i pooperacyjnej chemioterapii (karboplatyna, pole powierzchni pod krzywą [AUC] 5–6 + paklitaksel, 175 mg/m² pc. — powierzchni ciała [BSA]), w innych badaniach stosowano różne inne leki i nie ustalono optymalnego sparowania schematów przed- i pooperacyjnych z HIPEC. W wytycznych NCCN Guidelines nie uwzględniono obecnie żadnych ograniczeń w zaleceniach dotyczących HIPEC w zależności od wybranego schematu NACT lub chemioterapii pooperacyjnej.

Tabela 18. Prospektywne badania porównawcze analizujące HIPEC w leczeniu raka jajnika

Badanie	Pacjentki	Grupy terapeutyczne	Metoda i schemat HIPEC	Wyniki związane z leczeniem chirurgicznym/bezpieczeństwem, Grupa A w por. z B	Wyniki dotyczące skuteczności, Grupa A w por. z B
Faza III, bez R Jednośrodkowe Grecja 2003–2009 Spiliotis 2011 ⁹¹⁴	Wznowa po CRS + chemioterapii ogólnoustrojowej Stadium IIIC–IV według FIGO ^a	Grupa A (n = 24): Wtórna CRS →HIPEC →Chemioterapia pooperacyjna Grupa B (n = 24): Wtórna CRS →Chemioterapia pooperacyjna	Technika otwarta Perfuzja przez 90 minut w temp. 42,5°C Cisplatyna 50 mg/m ² pc.	Medianą PCI: 21,2 w por. z 19,8; NS CC-0 lub CC-1: 83% w por. z 66%; <i>p</i> < 0,01 Ciężkie lub łagodne powikłania pooperacyjne, stopnia 2–3: ^b 40% w por. z 20%; <i>p</i> < 0,04	OS, mediana (miesiące): ^c 19,4 w por. z 11,2; <i>p</i> < 0,05
Faza III, RCT Jednośrodkowe Grecja 2006–2013 Spiliotis 2015 ⁹¹⁵	Wznowa po pierwotnej operacji + chemioterapii Stadium IIIC, IV według FIGO ^d : 63%, 37%	Grupa A (n = 60): Wtórna CRS →HIPEC →Chemioterapia pooperacyjna Grupa B (n = 60): Wtórna CRS →Chemioterapia pooperacyjna	Technika otwarta/zamknięta: 66%/33% Perfuzja przez 60 minut w temp. 42,5°C W chorobie wrażliwej na związki platyny (n = 34): • Cisplatyna 100 mg/m ² pc. + paklitaksel 175 mg/m ² pc. W chorobie opornej na związki platyny (n = 26): • Dokosorubicyna 35 mg/m ² pc. + paklitaksel 175 mg/m ² pc. • Dokosorubicyna 35 mg/m ² pc. + mitomycyna 15 mg/m ² pc.	Zakres choroby: • PCI < 5: 12% w por. z 13% • PCI 5 do < 10: 40% w por. z 37% • PCI ≥ 10: 48% w por. z 50% Cytoredukcja: • CC-0: 65% w por. z 55% • CC-1: 20% w por. z 33% • CC-2: 15% w por. z 12%	OS, średnia (miesiące): średnia 26,7 w por. z 13,4; <i>p</i> = 0,006
Faza III, RCT Wieloośrodkowe Korea 2010–2016 Lim ASCO 2017 ⁹¹⁶	Leczenie Stadium III–IV Optymalna CRS (choroba resztkowa < 1 cm)	Grupa A (n = 92): Pierwotna CRS →HIPEC →Chemioterapia pooperacyjna Grupa B (n = 92): Pierwotna CRS →Chemioterapia pooperacyjna	Perfuzja przez 90 minut w temp. 41,5°C Cisplatyna 75 mg/m ² pc.	Zakres operacji: NS Choroba resztkowa: NS Utrata krwi, transfuzja, neutropenia, małopłytkowość: NS Czas hospitalizacji: NS Czas zabiegu (minuty): 487 w por. z 404; <i>p</i> < 0,001 Chorobowość/umieralność pooperacyjna: NS ^e	PFS, wskaźnik 5-letni: 21% w por. z 16%; NS OS, wskaźnik 5-letni: 51% w por. z 49%; NS Pacjentki z NACT: PFS, wskaźnik 2-letni: 37% w por. z 30% OS, wskaźnik 5-letni: 48% w por. z 28%



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Badanie	Pacjentki	Grupy terapeutyczne	Metoda i schemat HIPEC	Wyniki związane z leczeniem chirurgicznym/bezpieczeństwem, Grupa A w por. z B	Wyniki dotyczące skuteczności, Grupa A w por. z B
Faza III, RCT OL M06OVH- OVHIPEC NCT00426257 8 szpitali Holandia 2007–2016 Van driel 2018 ⁹¹⁷	Leczenie Stadium III według FIGO Rozległa choroba brzuszna (90%) lub niepełna pierwotna CRS (choroba resztkowa > 1 cm) (10%)	NACT × 3 cykle ^f → jeśli odpowiedź lub stabilizacja choroby, wówczas: Grupa A (n = 122): Odroczona CRS →Chemioterapia pooperacyjna × 3 cykle ^f Grupa B (n = 123): droczona CRS →HIPEC →Chemioterapia pooperacyjna × 3 cykle ^f	Technika otwarta Perfuzja przez 90 minut w temp. 40°C Cisplatyna 100 mg/m ² pc.	CC-0: 67% w por. z 69% Czas zabiegu (minuty): mediana 192 w por. z 338 Czas hospitalizacji (dni): mediana 8 w por. z 10 AE stopnia 3–4: ^g 25% w por. z 27%; NS Zgon pooperacyjny (n): 1 w por. z 0 Czas od CRS do rozpoczęcia chemioterapii pooperacyjnej (dni): mediana 30 w por. z 33 Ukończone 3 cykle chemioterapii pooperacyjnej: 90% w por. z 94%	Medianą RFS (miesiące): 10,7 w por. z 14,2; HR, 0,66 (95% CI, 0,50–0,87); p = 0,003 Medianą OS (miesiące): 33,9 w por. z 45,7; HR, 0,67 (95% CI, 0,48–0,94); p = 0,02

Skróty: AE — zdarzenie niepożądane; AUC — pole powierzchni pod krzywą; CC — kompletność cytoredukcji; CC-0 — brak choroby resztkowej; CC-1 — guzki resztkowe < 2,5 mm; CC-2 — guzki resztkowe 0,25–2,5 cm; CC-3 — guzki resztkowe > 2,5 cm; CRS — operacja cytoreducyjna; HIPEC — chemioterapia dootrzewnowa w hipertermii; HR — współczynnik ryzyka; NACT — chemioterapia neoadiuwantowa; nie R — nierandomizowany; NS — brak istotnej różnicy (między grupami); OL — otwarta próba; OS — przeżycie całkowite; PCI — wskaźnik zatrakowacenia otrzewnej; PFS — przeżycie bez progresji; RCT — randomizowane badanie kontrolowane; RFS — przeżycie bez nawrotu; SD — stabilizacja choroby.

^a Z badania wykluczono pacjentki z przerutami pozaotrzewnowe (np. pozabrzuszne, miąższowe, masywne zmiany w przestrzeni zaotrzewnowej).

^b Ciężkie lub łagodne powikłania pooperacyjne obejmowały zarówno powikłania związane z operacją, jak i chemioterapią. Stopień 1 zdefiniowano jako brak powikłań; stopień 2 — łagodne powikłania; stopień 3 — poważne powikłania wymagające reoperacji lub przyjęcia do ICR; stopień 4 — zgon w szpitalu.

^c Większy zakres resekcji i niższy PCI były skorelowane z poprawą OS.

^d Wykluczono pacjentki ze zmianami w oplucnej lub przerutami do płuc, > 3 miejscami niedrożności jelit, masywną chorobą w obszarze zaotrzewnowym lub krezki, chorobą pozabrzuszną lub przerutami do narządów trzewnych.

^e Brak różnic w zakresie chorobowości i umieralności z wyjątkiem niedokrwistości (67% w por. z 50%, p = 0,025) i podwyższonego stężenia kreatyniny (15% w por. z 4%, p = 0,026).

^f Schemat NACT i chemioterapii pooperacyjnej: karboplatyna (AUC 5–6) + paklitaksel (175 mg/m² pc.). Randomizację przeprowadzono po NACT, przed odroczoną CRS.

^g In W badaniu M06OVH-OVHIPEC AE stopnia 3–4 zgłaszano w okresie od randomizacji do 6 tygodni po ostatnim cyklu chemioterapii.

Monitorowanie odpowiedzi na ogólnoustrojową terapię adiuwantową

Po zakończeniu chemioterapii pacjentki należy ocenić pod kątem odpowiedzi podczas leczenia i po jego zakończeniu oraz monitorować pod kątem wszelkich późnych powikłań. Rozważyć leczenie objawowe

i najlepszą opiekę wspomagającą oraz, jeśli to konieczne, skierować do oceny w kierunku opieki paliatywnej. Patrz wytyczne NCCN Guidelines dotyczące opieki paliatywnej i wytyczne NCCN Guidelines dotyczące przeżycia (dokumenty są dostępne pod adresem www.NCCN.org).



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Pacjentki, które ukończyły pierwotne leczenie choroby w stadium I (sam zabieg chirurgiczny lub z ogólnoustrojowym leczeniem adiuwantowym), należy monitorować pod kątem nawrotu. Patrz *Zalecenia dotyczące obserwacji* poniżej.

U pacjentek, które ukończyły chemioterapię pooperacyjną w ramach pierwotnego leczenia choroby w stadium II–IV, zaleca się badanie obrazowe zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w celu określenia zakresu choroby, jeśli występuje. Zalecane techniki badań obrazowych to: TK, MRI, PET/TK lub PET (od podstawy czaszki do połowy uda) klatki piersiowej/jamy brzusznej/miednicy. Wszystkie badania obrazowe należy przeprowadzić z użyciem kontrastu, jeżeli nie ma przeciwwskazań do jego zastosowania. Pacjentki z CR bez dowodów na obecność choroby lub z PR mogą kwalifikować się do leczenia podtrzymującego, które opisano w następnego punktu (*Opcje po chemioterapii pierwszego rzutu*). Postępowanie u osób ze stabilną, przetrwałą lub postępującą chorobą, patrz punkt *Leczenie choroby przetrwałej lub nawrotu*.

Opcje po chemioterapii pierwszego rzutu

Po leczeniu początkowym (np. operacja, a następnie chemioterapia) pacjentki powinny przechodzić regularną ponowną ocenę kliniczną. Obserwacja z kontrolą jest zalecana u pacjentek, u których występowała choroba w stadium I w momencie rozpoznania, a obecnie nie stwierdzono u nich żadnych oznak nowej choroby. Zalecenia dotyczące monitorowania w okresie obserwacji podano w punkcie *Monitorowanie/obserwacja (Rak nabłonkowy jajnika / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej w algorytmie)*.

W przypadku pacjentek z chorobą w stadium II–IV w momencie rozpoznania opcje po zabiegu chirurgicznym i chemioterapii zależą od powodzenia tych interwencji. Pacjentki te należy poddać ocenie obrazowej zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w celu określenia zakresu choroby resztowej lub progresji oraz poddać badaniom przesiewowym pod kątem

nowych przerzutów. Badania obrazowe powinny obejmować: TK, MRI, PET/TK lub PET (od podstawy czaszki do połowy uda) klatki piersiowej/jamy brzusznej/miednicy.

U pacjentek z chorobą przetrwałą lub progresją podczas leczenia początkowego należy stosować leczenie drugiego rzutu (patrz *Rak nabłonkowy jajnika / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej: Leczenie choroby przetrwałej lub nawrotu* w algorytmie i punkt *Choroba nawrotowa* poniżej).^{936,937}

W przypadku pacjentek w zaawansowanym stadium choroby (stadia II–IV), które po leczeniu pierwotnym (operacja plus chemioterapia) są w pełnej remisji klinicznej (tj. odpowiedź całkowita [CR], zdefiniowana jako brak definitivenych dowodów na obecność choroby^{936,937}), remisji częściowej (tj. odpowiedź częściowa [PR]) lub stabilizacji choroby, zalecane opcje zależą od zakresu odpowiedzi i rodzaju chemioterapii pierwotnej (patrz *Po leczeniu pierwotnym: Leczenie podtrzymujące* w punkcie *Rak nabłonkowy jajnika / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej w algorytmie*). Zalecenia te były ostatnio kilkukrotnie aktualizowane ze względu na nowe dane z badań klinicznych, przedstawione w Tabelach 19, 20 i 21. Najnowsze dane i ich wpływ na zalecenia omówiono w poniższych punktach.

Leczenie podtrzymujące bewacyzumabem

Jak opisano szczegółowo w punkcie *Bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu*, wyniki badań III fazy GOG-0218 i ICON7 przemawiają za stosowaniem leczenia podtrzymującego bewacyzumabem w monoterapii u pacjentek w II–IV stopniu zaawansowania, u których wystąpiła odpowiedź lub stabilizacja choroby po pooperacyjnej chemioterapii jednym ze schematów karboplatinu/paklitakselu/bewacyzumabu stosowanych w tych badaniach (i zalecanych przez NCCN).^{817–819} Na podstawie tych wyników monoterapia bewacyzumabem była zalecaną opcją leczenia podtrzymującego u pacjentek z chorobą w stopniu II–IV, które osiągnęły

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

CR/PR po pierwotnym leczeniu chirurgicznym i jednym ze schematów zawierających bewacyzumab, zalecanych w leczeniu pierwszego rzutu. Jednakże ze względu na wyniki kolejnych badań wykazujących korzyści ze stosowania inhibitorów PARP, jak opisano poniżej, monoterapia bewacyzumabem nie jest już zalecana u pacjentek z mutacjami w genach *BRCA1/2*, ale nadal jest zalecana jako opcja u pacjentek ze statusem mutacji *BRCA1/2* typu dzikiego lub nieznany (CR/PR po zalecanym schemacie chemioterapii pierwszego rzutu zawierającym bewacyzumab), ponieważ w przypadku takich pacjentek dostępnych jest mniej opcji inhibitorów PARP (patrz Tabela 23).

Leczenie podtrzymujące inhibitorem PARP po pierwotnej chemioterapii

Wykazano aktywność kilku inhibitorów PARP względem nawracającego raka jajnika.^{938–945} Zostały one zarejestrowane przez FDA do stosowania z wielu wskazań w przypadku raka jajnika (podsumowanych w Tabeli 22);

odpowiednie zalecenia można znaleźć w algorytmie wytycznych NCCN Guidelines *Po leczeniu pierwotnym: Leczenie podtrzymujące (OV-5), Leczenie choroby przetrwałej lub nawrotu (OV-7)* oraz *Zasady leczenia ogólnoustrojowego: Akceptowalne sposoby leczenia nawrotu — nabłonkowy rak jajnika (w tym LCOC) / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej (OV-C 7 i 8 z 10)*.

W kilku najnowszych randomizowanych badaniach III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby testowano inhibitorzy PARP jako terapię podtrzymującą u pacjentek z nowo rozpoznanym, potwierdzonym w badaniu histopatologicznym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej w stadium III/IV według FIGO, które przeszły chemioterapię pierwszego rzutu.^{752–755} Charakterystykę populacji pacjentek w tych badaniach podsumowano w Tabeli 20, a wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przedstawiono w Tabeli 19 i Tabeli 21.

Tabela 19. RCT III fazy analizujące inhibitorzy PARP w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii pierwszego rzutu: Skuteczność

Badanie	Terapia podtrzymująca	Obserwacja, mediana (mce)	PFS ^a (grupa A w por. z B)		
			Populacja	3-letnie	HR [95% CI]
SOLO-1 NCT01844986 ⁷⁵²	Grupa A (n = 260): Olaparyb Grupa B (n = 131): Placebo	40,7 w por. z 41,2	Ogółem (wszystkie mutacje <i>BRCA1/2</i>)	60% w por. z 27% ^c	0,30 [0,23–0,41]
PAOLA-1/ ENGOT-OV25, NCT02477644 ⁷⁵³	Grupa A (n = 537): Olaparyb + bewacyzumab Grupa B (n = 269): Placebo + bewacyzumab	22,7 w por. z 24,0	Populacja	Medianą (mce)	HR [95% CI]
			Ogółem	22,1 w por. z 16,6 ^d	0,59 [0,49–0,72]
			Mutacja <i>BRCA1/2</i>	37,2 w por. z 21,7	0,31 [0,20–0,47]
			<i>BRCA1/2-wt/ND</i>	18,9 w por. z 16,0	0,71 [0,58–0,88]
			<i>BRCA1/2-wt, HRD^b</i>	28,1 w por. z 16,6	0,43 [0,28–0,66]
			HRP	16,6 w por. z 16,2	1,00 [0,75–1,35]
	Grupa A (n = 487): Niraparyb	13,8	Populacja	Medianą (mce)	HR [95% CI]

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

PRIMA/ ENGOT-OV26/ GOG-3012, NCT02655016 ⁷⁵⁴	Grupa B (n = 246): Placebo		Ogółem	13,8 w por. z 8,2 ^d	0,62 [0,50–0,76]
			HRD	21,9 w por. z 10,4 ^d	0,43 [0,31–0,59]
			Mutacja <i>BRCA1/2</i>	22,1 w por. z 10,9	0,40 [0,27–0,62]
			<i>BRCA1/2</i> wt, HRD ^b	19,6 w por. z 8,2	0,50 [0,31–0,83]
			HRP	8,1 w por. z 5,4	0,68 [0,48–0,94]
Badanie	Leczenie podtrzymujące → pierwszego rzutu ^e	Obserwacja, mediana (mce)	PFS (grupa A w por. z C)		
VELIA/ GOG-3005 NCT02470585 ⁷⁵⁵	Grupa A (n = 375): Karbo/pakli/pbo → pbo Grupa B (n = 383): Karbo/pakli/weli → pbo Grupa C (n = 382): Karbo/pakli/weli → weli	28	Populacja	Mediania (mce)	HR [95% CI]
			Ogółem	17,3 w por. z 23,5 ^d	0,68 [0,56–0,83]
			Mutacja <i>BRCA1/2</i>	22,0 w por. z 34,0 ^d	0,44 [0,28–0,68]
			<i>BRCA1/2</i> wt	15,1 w por. z 18,2	0,80 [0,64–1,00]
			HRD ^b	20,5 w por. z 31,9 ^d	0,57 [0,43–0,76]
			HRP	11,5 w por. z 15,0	0,81 [0,69–1,09]

Skróty: 2x/d — dwa razy na dobę; CI — przedział ufności; HR — współczynnik ryzyka; HRD — niedobór rekombinacji homologicznej; HRP — brak zaburzeń rekombinacji homologicznej; karbo — karboplatyna; mce — miesiące; ND — nie ustalone (nieznany); NR — nie podano; pak — paklitaksel; pbo — placebo; RCT, randomizowane badanie kontrolowane; weli — weliparyb; wt — typ dziki.

^a Wyniki mierzone od randomizacji (po terapii pierwszego rzutu).

^b W przypadku badań PAOLA-1 i PRIMA status HRD zdefiniowano jako obecność mutacji *BRCA1/2* lub wskaźnik niestabilności genomicznych (GIS) ≥ 42 w oznaczeniu myChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories). W badaniu VELIA status HRD zdefiniowano jako obecność mutacji *BRCA1/2* lub GIS ≥ 33 w oznaczeniu myChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories).

^c $p < 0,0001$.

^d $p < 0,001$.

^e Leczenie pierwszego rzutu trwało 6 cykli, leczenie podtrzymujące — 30 cykli. Dawkę weliparybu w chemioterapii wynosiła 150 mg 2x/d. Leczenie podtrzymujące weliparybem w dawce 300 mg w monoterapii (lub placebo) dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, a następnie weliparybem w dawce 400 mg (lub placebo) dwa razy na dobę przyjmowały tylko pacjentki, które ukończyły 6 cykli leczenia pierwszego rzutu bez progresji.

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Tabela 20. RCT III fazy analizujące inhibitory PARP w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii pierwszego rzutu: Charakterystyka pacjentek^a

Badanie	SOLO-1 ⁷⁵²	PAOLA-1 ⁷⁵³	PRIMA ⁷⁵⁴	VELIA ⁷⁵⁵
Badane leczenie podtrzymujące	Olaparyb w por. z placebo	Bewacyzumab + olaparyb w por. z bewacyzumabem + placebo	Niraparyb w por. z placebo	Weliparyb w por. z placebo
<i>Charakterystyka pacjentek</i>				
• Stadium według FIGO: III, IV	83%, 17%	70%, 30%	65%, 35%	77%, 23%
• Typ nowotworu: Niskozróżnicowany rak surowiczy, niskozróżnicowany rak endometrialny, inny ^b	96%, 2,3%, 1,5%	96%, 2,5%, 1,7%	95%, 2,7%, 2,3%	100%, 0, 0
• Lokalizacja guza pierwotnego: jajnik, pierwotny otrzewnej, jajowód	85%, 8%, 6%	86%, 8%, 6%	80%, 6,4%, 13%	NR
• Status BRCA1/2: mutacja, typ dziki, nieznany	100%, 0, 0	29%, 67%, 4%	30%, NR, NR	26%, 65%, 9%
• Status rekombinacji homologicznej: HRD, HRP, nieznany ^c	100%, 0, 0	48%, 34%, 18%	51%, 34%, 15%	55%, 33%, 12%
<i>Leczenie pierwotne i odpowiedź:</i>				
• Zabieg chirurgiczny: PDS, IDS, brak	62%, 35%, 2%	51%, 42%, 7%	NR, 67%, NR	67%, 28%, 4%
• Makroskopowa choroba resztkowa po operacji (PDS lub IDS): brak, obecna, status nieznany	76%, 19%, 1%	51%, 33%, 0	NR ^d	64%, 30%, 1%
• Leczenie ogólnoustrojowe	Chemioterapia z zastosowaniem związków platyny ^e	Chemioterapia z zastosowaniem związków platyny-taksanu ^f + bewacyzumab	Chemioterapia z zastosowaniem związków platyny ^f	Paklitaksel/karboplatyna/placebo w por. z paklitakselem/karbo platyną/weliparybem
• Cykle leczenia ogólnoustrojowego: 6, 7–9, brak informacji	78%, 21%, 0 ^g	6–9 chemioterapia, 2–3 bewacyzumab ^g	69%, 25%, 6%	6 ^f
• Odpowiedź po leczeniu ogólnoustrojowym: CR, PR ^h	82%, 18%	73%, 27%	69%, 31%	NR
• CA-125 ≤ GGN po leczeniu ogólnoustrojowym	95%	86%	92%	NR

Skróty: CA-125 —抗原 nowotworowy 125; CR — odpowiedź całkowita; HRD — niedobór rekombinacji homologicznej; HRP — brak zaburzeń rekombinacji homologicznej; IDS — odroczony zabieg chirurgiczny zmniejszający masę guza (po leczeniu neoadiuwantowym); NED — brak oznak obecności choroby; NR — nie podano; PDS — natychmiastowy zabieg chirurgiczny zmniejszający masę guza; PR — odpowiedź częściowa; RCT — randomizowane badanie kontrolowane; GGN — góra granica normy.

^a U wszystkich pacjentek występowała nowo zdiagnozowana choroba potwierdzona w badaniu histopatologicznym. Dane wskazują procent całkowej zrandomizowanej populacji (n = 310 w badaniu SOLO-1, 806 w badaniu PAOLA-1, 733 w badaniu PRIMA, 1140 w badaniu VELIA).

^b W badaniu SOLO-1 innymi rodzajami nowotworu były: mieszany endometrialny i surowiczy. W badaniu PAOLA-1 innymi rodzajami nowotworu były: jasnonokomórkowy, niezróżnicowany lub inny; kryteria włączenia dopuszczały raka surowiczeńskiego niskozróżnicowanego, raka endometrialnego niskozróżnicowanego oraz inne nowotwory nieślużowe z niekorzystną mutacją zarodkową genu BRCA1/2. W badaniu PRIMA jednym z kryteriów włączenia do badania była obecność niskozróżnicowanego surowiczeńskiego lub niskozróżnicowanego endometrialnego typu histologicznego, jednak w przypadku 17 pacjentek rodzaj nowotworu udokumentowano jako „inny” bez dalszych wyjaśnień. Jednym z kryteriów włączenia do badania VELIA było histopatologiczne potwierdzenie typu surowiczeńskiego niskozróżnicowanego; nie podano żadnych danych na ten temat.

^c W badaniach PAOLA-1 i PRIMA status HRD zdefiniowano jako obecność mutacji BRCA1/2 lub GIS ≥ 42 w oznaczeniu myChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories). W badaniu VELIA status HRD zdefiniowano jako obecność mutacji BRCA1/2 lub GIS ≥ 33 w oznaczeniu myChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories).

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

^d Kryterium włączenia do badania PRIMA była obecność 1) choroby w stadium III z widocznym guzem resztkowym po pierwotnej operacji; 2) nieoperacyjnej choroby w stadium III; lub 3) jakiekolwiek choroby w stadium IV (choroba resztkowa po zabiegu chirurgicznym nie była wymagana). U 23,1% pacjentek występowała choroba w III stopniu zaawansowania z chorobą resztkową po pierwotnej operacji.

^e W obu grupach stosowano następujące chemoterapeutiki: paklitaksel (98% pacjentek), karboplatyna (91%), cisplatyna (20%), docetaksel (6%) i gemcytabina (< 1%). Inne leki stosowano tylko u < 1% pacjentek w grupie leczonej olaparybem: nab-paklitaksel, doksorubicyna, cyklofosfamid i bewacyzumab.

^f Informacje oparto na kryteriach włączenia, ponieważ dane nie zostały podane.

^g W badaniu SOLO-1 1% pacjentek otrzymała 4 cykle chemioterapii.

^h W badaniach SOLO-1 i PAOLA-1 CR zdefiniowano jako NED w badaniu obrazowym (brak choroby mierzalnej/możliwej do oceny) i CA-125 ≤ GGN. W badaniu SOLO-1 PR zdefiniowano jako zmniejszenie objętości guza o 30% lub NED w badaniu obrazowym oraz CA-125 > GGN. W badaniu PAOLA-1 PR zdefiniowano jako radiologiczne potwierdzenie choroby, nieprawidłowy poziom CA-125 lub oba te czynniki występujące jednocześnie. W badaniu PRIMA CR i PR ustalano na podstawie „oceny badacza”, nie ujawniono szczegółowych kryteriów. W badaniu VELIA nie odnotowano wskaźnika odpowiedzi dla całej populacji, a osiągnięcie odpowiedzi nie było wymagane przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego.

Olaparyb w monoterapii

W badaniu SOLO-1 wykazano istotna poprawę PFS po zastosowaniu olaparybu w monoterapii w por. z placebo w ramach leczenia podtrzymującego u pacjentek z zarodkową lub somatyczną mutacją *BRCA1/2*, u których stwierdzono CR/PR po chemioterapii pierwszego rzutu z zastosowaniem związków platyny (Tabela 19).⁷⁵² Ryzyko progresji lub zgonu było o 70% niższe przy medianie PFS (od randomizacji) wynoszącej 13,8 miesiąca w przypadku placebo, natomiast mediana PFS w przypadku olaparybu nie została osiągnięta po medianie obserwacji wynoszącej 41 miesięcy; dane dotyczące OS również są niekompletne. W późniejszej analizie w podgrupach wykazano, że korzyść w zakresie PFS była istotna niezależnie od typu mutacji *BRCA* (*BRCA1* w por. z *BRCA2*).⁹⁴⁶ Na podstawie wyników badania SOLO-1 w wytycznych NCCN Guidelines uwzględniono monoterapię olaparybem jako opcję leczenia podtrzymującego u pacjentek z mutacją w genie *BRCA1/2* i CR lub PR po zakończeniu leczenia pierwotnego, w tym leczenia chirurgicznego i chemioterapii zawierającej związki platyny (Tabela 23).

Z badania SOLO-1 wykluczono pacjentki, które przyjmowały bewacyzumab w ramach pierwotnej terapii ogólnoustrojowej, zatem skuteczność olaparybu stosowanego w monoterapii po chemioterapii /

pierwotnej terapii bewacyzumabem nie jest znana. Niemniej jednak w wielu analizowanych podgrupach korzyść związana z stosowaniem olaparybu była wymierna i znacząca.^{752,946} Należy pamiętać, że wpływ leczenia podtrzymującego olaparybem na PFS (poprawa o 70%; Tabela 19)⁷⁵² jest znacznie większy niż wpływ na PFS, o którym donoszono w kontekście dodania bewacyzumabu zarówno w leczeniu pierwotnym, jak i podtrzymującym (poprawa o < 30%).^{817,819,820} Krzywe PFS z badania SOLO-1 ilustrują istotną rozbieżność pomiędzy olaparybem w por. z placebo w funkcji czasu trwania badania (mediana okresu obserwacji wynosząca 41 miesięcy),⁷⁵² w odróżnieniu od wyników badań GOG-0218 oraz ICON7, w których wykazano zbieganie się krzywych PFS znacznie wcześniejszej niż po 40 miesiącach, nawet w przypadku grup wysokiego ryzyka, które uzyskiwały największe korzyści ze stosowania bewacyzumabu.^{819,820} Ponadto analiza eksploracyjna w badaniu GOG-0218, przeprowadzona w oparciu o status mutacji genu *BRCA*, sugeruje, że bewacyzumab może nie zapewniać poprawy PFS u pacjentek z mutacjami genów *BRCA1/2*.⁸²⁴ Badanie PAOLA-1 (opisane w następnym punkcie) wskazuje, że olaparyb stosowany w leczeniu podtrzymującym może zapewnić korzyści w zakresie PFS u pacjentek, które otrzymywały bewacyzumab w chemioterapii pierwszego rzutu.⁷⁵³ Z powyższych względów olaparyb w monoterapii jest opcją kategorii 1



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

tylko u pacjentek, które nie otrzymywały bewacyzumabu jako leczenie pierwotne lub jego część, ale jest opcją kategorii 2A dla pacjentek, które wcześniej przyjmowały bewacyzumab, pod warunkiem, że wystąpiła u nich CR lub PR po zakończeniu chemioterapii (Tabela 23). Panel NCCN zamieścił przypis, aby wyjaśnić, że dane dotyczące stosowania olaparybu w monoterapii po chemioterapii pierwszego rzutu zawierającej związki platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem są ograniczone, ale dane z innych podgrup sugerują, że jest to opcja, którą należy rozważyć u tych pacjentek.

Olaparyb + bewacyzumab

W randomizowanym badaniu III fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, PAOLA-1, wykazano znaczną poprawę PFS (HR 0,59) po dodaniu olaparybu (w porównaniu z placebo) do leczenia podtrzymującego bewacyzumabem u pacjentek z CR lub PR po chemioterapii pierwszego rzutu z zastosowaniem związków platyny-taksanu plus bewacyzumab, stosowanych z powodu zaawansowanej choroby (Tabela 19).⁷⁵³ W przeciwieństwie do badania SOLO-1, do badania PAOLA-1 włączano zarówno pacjentki z mutacjami genów *BRCA1/2*, jak i bez tych mutacji. W analizach w podgrupach wykazano, że u pacjentek z mutacjami genu *BRCA1/2* leczenie podtrzymujące olaparybem zmniejszało ryzyko progresji lub zgonu o około 70% (Tabela 19), podobnie jak w badaniu SOLO-1.⁷⁵³ W późniejszej analizie podzielonej wykazano, że korzystny wpływ PFS po dodaniu olaparybu do leczenia podtrzymującego bewacyzumabem był podobny i istotny niezależnie od rodzaju mutacji genu *BRCA* (*BRCA1* w por. z *BRCA2*).⁹⁴⁷ Na podstawie tych wyników leczenie podtrzymujące bewacyzumabem w skojarzeniu z olaparybem uznano za opcję kategorii 1 dla pacjentek, które osiągnęły CR/PR po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu zawierającego bewacyzumab, a bewacyzumab w monoterapii został usunięty jako opcja leczenia podtrzymującego w takich przypadkach.

W badaniu PAOLA-1 wykazano również, że dodanie olaparybu do leczenia podtrzymującego bewacyzumabem prowadziło do mniejszej, ale nadal istotnej poprawy w zakresie PFS u osób z mutacjami genów *BRCA1/2* typu dzikiego lub o nieznany statusie mutacji (Tabela 19).⁷⁵³ Efekt ten był mniej znaczący, zatem w wytycznych NCCN Guidelines uwzględniono skojarzenie olaparyb + bewacyzumab i monoterapię bewacyzumabem jako opcje leczenia podtrzymującego kategorii 2A u pacjentek z mutacją genów *BRCA1/2* typu dzikiego lub o nieznany statusie mutacji, u których występuje CR lub PR po zakończeniu chemioterapii pierwszego rzutu z zastosowaniem skojarzenia związków platyny/bewacyzumabu (Tabela 23).

W badaniu PAOLA-1 populację bez mutacji *BRCA1/2* podzielono w oparciu o wyniki oznaczenia MyChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories), zastrzeżonego oznaczenia tkanki nowotworowej, w którym wykorzystuje się wiele testów molekularnych i łączy kilka parametrów (utratę heterozygotyczności [LOH],⁹⁴⁸ zaburzenia równowagi telomerów alleli [TAI],⁹⁴⁹ oraz znaczne uszkodzenia struktury chromosomów [LST]⁹⁵⁰ w celu ustalenia wskaźnika niestabilności genomu (GIS), wskaźnika zastępczego niedoboru rekombinacji homologicznej.^{951,952} Status niedoboru rekombinacji homologicznej zdefiniowano na podstawie wartości granicznej GIS równej 42, w oparciu o wcześniejsze analizy populacji z rakiem sutka i rakiem jajnika, w których wykazano, że ta wartość graniczna umożliwia rozpoznanie 95% pacjentek z niedoborem *BRCA1/2*, zdefiniowanym jako 1) jedna szkodliwa mutacja w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, z LOH w kopii typu dzikiego; 2) dwie szkodliwe mutacje w tym samym genie; lub 3) metylacja obszaru promotora genu *BRCA1* z LOH w kopii typu dzikiego.⁹⁵³ Wśród populacji bez mutacji *BRCA1/2* korzystny wpływ leczenia podtrzymującego olaparybem na PFS był istotny u osób z niedoborem rekombinacji homologicznej (zgodnie z definicją w zastrzeżonym oznaczeniu), ale nie była istotna u osób, które nie miały niedoboru rekombinacji homologicznej (Tabela 19). Z tego



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

powodu panel NCCN zamieścił następujący przypis dotyczący stosowania leczenia podtrzymującego bewacyzumabem z olaparybem: W przypadku braku mutacji *BRCA1/2* informacji na temat skali korzyści związanych z leczeniem podtrzymującym inhibitorem PARP może dostarczyć status niedoboru rekombinacji homologicznej (HRD) (kategoria 2B).

Wyniki dotyczące OS z badania PAOLA-1 były niekompletne.

Niraparyb w monoterapii

Podobnie jak w badaniu SOLO-1 dotyczącym stosowania olaparybu w monoterapii, w badaniu PRIMA wykazano istotną poprawę w zakresie PFS po zastosowaniu niraparybu (w por. z placebo) w ramach leczenia podtrzymującego u pacjentek z mutacją genu *BRCA1/2*, u których wystąpiła CR/PR po chemioterapii pierwszego rzutu z zastosowaniem związków platyny (Tabela 19).⁷⁵⁴ Na podstawie tych wyników w wytycznych NCCN Guidelines uwzględniono niraparyb w monoterapii jako opcję leczenia podtrzymującego u pacjentek z mutacjami *BRCA1/2*, które ukończyły leczenie pierwotne, w tym leczenie chirurgiczne i leczenie pierwszego rzutu zawierające związki platyny (Tabela 23). W badaniu PRIMA prawdopodobnie nie uczestniczyło wiele pacjentek, które wcześniej przyjmowały bewacyzumab w ramach pierwotnej terapii ogólnoustrojowej, zatem podtrzymujące leczenie niraparybem jest opcją kategorii 1 u pacjentek z mutacją *BRCA1/2*, które otrzymały chemioterapię pierwszego rzutu z zastosowaniem związków platyny bez bewacyzumabu, i opcją kategorii 2A dla pacjentek, które otrzymywały bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią pierwszego rzutu zawierającą związki platyny (Tabela 23).

Obecności mutacji *BRCA1/2* nie uwzględniono w kryteriach włączenia do badania PRIMA, w przeciwieństwie do badania SOLO-1. Badanie PRIMA obejmowało pacjentki, u których nie stwierdzono szkodliwych mutacji w genach *BRCA1/2*, i odnotowano w nim istotną poprawę PFS po zastosowaniu niraparybu (w porównaniu z placebo) w całej populacji. Analiza w podgrupach wskazuje, że wpływ leczenia podtrzymującego

niraparybem na PFS był nadal istotny wśród pacjentek bez mutacji *BRCA1/2* (HR 0,71 [95% CI, 0,58–0,88]), chociaż efekt ten wydaje się mniej znaczący niż u pacjentek z mutacjami *BRCA1/2* (Tabela 19). Na podstawie tych wyników w wytycznych NCCN Guidelines niraparyb w monoterapii uwzględniono jako opcję leczenia podtrzymującego u pacjentek z mutacjami genów *BRCA1/2* typu dzikiego lub z nieznanym statusem mutacji, pod warunkiem, że występuje u nich CR lub PR po zakończeniu pierwotnej chemioterapii zawierającej związki platyny (bez bewacyzumabu) (Tabela 23). Biorąc pod uwagę mniej znaczący wpływ na PFS u pacjentek bez mutacji *BRCA1/2* oraz fakt, że w badaniu PRIMA prawdopodobnie uczestniczyły bardzo niewielkie pacjentki, które przyjmowały bewacyzumab w ramach terapii pierwotnej, niraparyb w monoterapii nie jest zalecaną opcją leczenia podtrzymującego u osób z mutacjami *BRCA1/2* typu dzikiego lub z nieznanym statusem mutacji, które otrzymywały bewacyzumab w terapii pierwotnej (Tabela 23).

Podobnie jak w badaniu PAOLA-1, w badaniu PRIMA grupę pacjentek bez mutacji *BRCA1/2* podzielono na podgrupy z niedoborem rekombinacji homologicznej i brakiem zaburzeń rekombinacji homologicznej w oparciu o wartość graniczną GIS wynoszącą 42 w oznaczeniu MyChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories).⁷⁵⁴ Wykazano, że wpływ niraparybu na PFS (w porównaniu z placebo) był nadal istotny w mniejszej podgrupie pacjentek z niedoborem rekombinacji homologicznej, ale bez mutacji *BRCA1/2*, i był istotny, ale w mniejszym zakresie, w podgrupie z brakiem zaburzeń rekombinacji homologicznej (Tabela 19).⁷⁵⁴ Na podstawie tych wyników panel NCCN zdecydował się zamieścić następujący przypis dotyczący stosowania niraparybu w leczeniu podtrzymującym: w razie braku mutacji *BRCA1/2* informacji na temat skali korzyści z leczenia inhibitorem PARP może dostarczyć status niedoboru rekombinacji homologicznej (kategoria 2B).



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Przedstawiono dane dotyczące OS z analizy okresowej (Tabela 19), ale wyciąganie wniosków z tych wyników uznano za przedwczesne.

Weliparyb

Schemat badania III fazy VELIA był podobny do badań GOG-0218 i ICON7 dotyczących bewacyzumabu, gdyż analizowano w nim, jakie są efekty dodania weliparybu do chemioterapii pierwszego rzutu oraz stosowania weliparybu w monoterapii w późniejszym leczeniu podtrzymującym po zakończeniu chemioterapii.⁷⁵⁵ W badaniu VELIA nie wymagano CR/PR przed leczeniem podtrzymującym; jako kryterium włączenia uwzględniono jednak brak progresji podczas leczenia ogólnoustrojowego pierwszego rzutu (6 cykli) i brak ograniczających toksyczności. Wykazano, że dodanie weliparybu do chemioterapii pierwszego rzutu nie zapewniło istotnej poprawy PFS w porównaniu z samą chemioterapią, jednak uzyskano znaczącą poprawę PFS u osób, które otrzymywały weliparyb w trakcie chemioterapii pierwszego rzutu i jako leczenie podtrzymujące, w porównaniu z osobami, które otrzymywały samą chemioterapię (z placebo w terapii ogólnoustrojowej pierwszego rzutu i leczeniu podtrzymującym; Tabela 19). W analizie w podgrupach wykazano, że korzystny wpływ weliparybu na PFS był najbardziej znaczący u osób z mutacją *BRCA1/2* oraz istotny u pacjentek z niedoborem rekombinacji homologicznej (mutacja *BRCA1/2* lub GIS ≥ 33 w oznaczeniu myChoice CDx), ale wpływ ten był mniejszy i nieistotny w podgrupie bez mutacji *BRCA1/2* oraz w podgrupie z brakiem zaburzeń rekombinacji homologicznej (brak mutacji *BRCA1/2* oraz GIS < 33 ; Tabela 19). Wyniki dotyczące OS były niekompletne.⁷⁵⁵ Weliparyb nie jest zalecany w wytycznych NCCN Guidelines, ponieważ nie jest zarejestrowany przez FDA z jakiegokolwiek wskazania. Niemniej jednak spójność wyników w badaniu VELIA przemawia za stosowaniem inhibitorów PARP jako leczenia podtrzymującego po chemioterapii pierwszego rzutu z zastosowaniem związków platyny i świadczy o tym, że

dodanie inhibitorów PARP do pierwotnej chemioterapii może nie zapewniać istotnych korzyści klinicznych.

Bezpieczeństwo stosowania inhibitorów PARP

W Tabeli 21 podsumowano kluczowe dane dotyczące bezpieczeństwa z czterech badań III fazy, w których analizowano inhibitor PARP jako leczenie podtrzymujące po leczeniu ogólnoustrojowym pierwszego rzutu. We wszystkich badaniach leczenie podtrzymujące inhibitorem PARP wiązało się z wyższymi wskaźnikami częstych niehematologicznych AE, takich jak zmęczenie/astenia, nudności i wymioty (Tabela 21). Niehematologiczne AE był zwykle łagodne i rzadko prowadziły do przerwania leczenia badanym lekiem.⁷⁵²⁻⁷⁵⁵ Leczenie inhibitorem PARP wiązało się też z podwyższonym ryzykiem wystąpienia szeregu hematologicznych AE, takich jak niedokrwistość, neutropenia i małopłytkowość (Tabela 21). Hematologiczne AE były najczęstszymi AE o wysokim stopniu nasilenia (stopień ≥ 3) i najczęstszą przyczyną odstawienia badanego leku z powodu toksyczności.⁷⁵²⁻⁷⁵⁵ Leczenie inhibitorem PARP było również związane z ryzykiem wystąpienia rzadkich ($\leq 2\%$) przypadków zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej,⁷⁵²⁻⁷⁵⁵ o czym wspomniano w dokumentacji FDA.^{954,955} Bewacyzumab wiąże się z ryzykiem nadciśnienia; w badaniu PAOLA-1 nadciśnienie tętnicze było częstym AE oraz częstym AE o wysokim stopniu nasilenia w obu grupach, chociaż nie prowadziło do przerwania leczenia.⁷⁵³ We wszystkich badaniach wskaźniki AE o wysokim stopniu nasilenia (stopień ≥ 3) były wyższe w przypadku monoterapii inhibitorem PARP w leczeniu podtrzymującym w porównaniu z placebo. Niemniej jednak w badaniu PAOLA-1 zaobserwowano jedynie niewielką różnicę pomiędzy grupami pod względem częstości występowania AE stopnia ≥ 3 (Tabela 21), a ciężkie AE wystąpiły u 31% uczestników w każdej grupie,⁷⁵³ co wskazuje, że ryzyko AE o wysokim stopniu nasilenia/ciężkich AE było podobne w przypadku leczenia podtrzymującego bewacyzumabem z olaparybem w por. z leczeniem bez olaparybu. We wszystkich



NCCN Guidelines wersja 2.2023 Rak jajnika

badaniach, również w badaniu PAOLA-1, wskaźniki przerwania leczenia z powodu toksyczności były wyższe w przypadku leczenia podtrzymującego inhibitorem PARP, głównie z powodu hematologicznych zdarzeń niepożądanych.

W badaniach SOLO-1, PAOLA-1, PRIMA i VELIA nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między grupami terapeutycznymi pod względem ocenianych wskaźników QOL związanych ze stanem zdrowia.⁷⁵²⁻⁷⁵⁵

Discussion
update in
progress

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Tabela 21. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem podtrzymującym inhibitorem PARP po terapii ogólnoustrojowej pierwszego rzutu^a

Badanie	SOLO-1 ⁷⁵²	PAOLA-1 ⁷⁵³	PRIMA ⁷⁵⁴	VELIA ⁷⁵⁵
Badane leczenie podtrzymujące	Olaparyb w por. z placebo	Bewacyzumab + olaparyb w por. z bewacyzumabem + placebo	Niraparyb w por. z placebo	Weliparyb w por. z placebo ^b
Dawka inhibitora PARP w leczeniu podtrzymującym	300 mg 2x/d	300 mg 2x/d	300 mg 1x/d ^c	300 mg 2x/d × 2 tygodnie, a następnie 400 mg 2x/d
AE stopnia 5	brak	< 1% w por. z 1%	0,4% w por. z 0,4%	Brak
AE stopnia ≥ 3	39% w por. z 18%	57% w por. z 51%	71% w por. z 19%	45% w por. z 32%
AE prowadzące do odstawienia	12% w por. z 2%	20% w por. z 6%	12,0% w por. z 2,5%	17% w por. z 1%
Częste niehematologiczne zdarzenia AE (> 20%), dowolnego stopnia, przy różnicy ≥ 9% pomiędzy grupami	Nudności: 77% w por. z 38% Zmęczenie/astenia: 63% w por. z 42% Wymiaty: 40% w por. z 15% Biegunka: 34% w por. z 25% Zaparcia: 28% w por. z 19% Zaburzenia smaku: 26% w por. z 4% Zmniejszenie apetytu: 20% w por. z 10%	Nudności: 53% w por. z 22% Zmęczenie/astenia: 53% w por. z 32% Wymiaty: 22% w por. z 11% Nadciśnienie: 46% w por. z 60%	Nudności: 57 w por. z 28% Wymiaty: 22% w por. z 12% Zaparcia: 39% w por. z 19% Ból głowy: 26% w por. z 15% Bezsenność: 25% w por. z 15%	Nudności: 56% w por. z 24% Wymiaty: 34% w por. z 12% Bóle stawów: 16% w por. z 20%
Częste niehematologiczne AE (> 5%), stopnia ≥ 3	Brak	Zmęczenie/astenia: 5% w por. z 1% Nadciśnienie: 19% w por. z 30%	Nadciśnienie: 6% w por. z 1%	Nudności: 5% w por. z 1% Zmęczenie: 6% w por. z 1%
Częste hematologiczne zdarzenia AE (> 20%), dowolnego stopnia, przy różnicy ≥ 9% pomiędzy grupami	Niedokrwistość: 39% w por. z 10% Neutropenia: 23% w por. z 12%	Niedokrwistość: 41% w por. z 10% Limfopenia: 24% w por. z 9%	Niedokrwistość: 63% w por. z 18% Neutropenia: 26% w por. z 7% Zmniejszona liczba neutrofilii: 17% w por. z 2% Małopłytkowość: 46% w por. z 4% Zmniejszona liczba płytek krwi: 28% w por. z 1%	Małopłytkowość: 20% w por. z 5%
Częste hematologiczne AE (> 5%), stopnia ≥ 3	Niedokrwistość: 22% w por. z 2% Neutropenia: 9% w por. z 5%	Niedokrwistość: 17 w por. z < 1% Limfopenia: 7% w por. z 1% Neutropenia: 6% w por. z 3%	Niedokrwistość: 31% w por. z 2% Neutropenia: 13% w por. z 1% Zmniejszona liczba neutrofilii: 8% w por. z 0 Małopłytkowość: 29% w por. z < 1% Zmniejszona liczba płytek krwi: 13% w por. z 0	Niedokrwistość: 7% w por. z 1% Małopłytkowość: 7% w por. z < 1% Neutropenia: 5% w por. z 4%

Skróty: AE — zdarzenie niepożądane; 2x/d — dwa razy na dobę; 1x/d — raz na dobę.

^a Toksyczność podczas interwencji w ramach badania lub do 30 dni po przerwaniu interwencji.

^b AE wyłącznie w fazie leczenia podtrzymującego.

^c Zmiana protokołu dozwolona w przypadku dawki początkowej 200 mg 1x/d u pacjentek o wyjściowej masie ciała < 77 kg, liczbą płytek krwi < 15 000/mm³ lub oba tymi czynnikami.

Zarejestrowane przez FDA wskazania do stosowania leczenia podtrzymującego po leczeniu ogólnoustrojowym pierwszego rzutu

Co prawda 3 inhibitory PARP (olaparyb, rukaparyb i niraparyb) zostały dopuszczone do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u wybranych pacjentek z CR lub PR po chemioterapii zawierającej związki platyny z powodu choroby nawrotowej, jednak olaparyb, niraparyb i olaparyb + bewacyzumab są obecnie jedynymi schematami inhibitorów PARP zarejestrowanymi przez FDA do stosowania w leczeniu podtrzymującym po odpowiedzi na chemioterapię pierwszego rzutu u pacjentek z nowo rozpoznaną zaawansowaną chorobą (Tabela 22).

Zarejestrowane przez FDA wskazania dotyczą pacjentek z zaawansowanym nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które osiągnęły CR/PR po chemioterapii pierwszego rzutu zawierającej związki platyny (Tabela 22). Wskazanie FDA do stosowania olaparybu w monoterapii w tych przypadkach jest

Tabela 22. Zarejestrowane przez FDA wskazania do stosowania bewacyzumabu oraz inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika

Lek Data USPI	Chemioterapia pierwszego rzutu	Leczenie podtrzymujące po chemioterapii pierwszego rzutu	Leczenie nawrotu	Leczenie podtrzymujące po leczenniu nawrotu
Bewacyzumab Wrzesień 2020 r. ⁹⁵⁶	W leczeniu nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, w skojarzeniu z karboplatyną i paklitaksem, a następnie bewacyzumab w monoterapii, w przypadku choroby w stadium III lub IV po wstępnej resekcji chirurgicznej.		W leczeniu nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w skojarzeniu z paklitaksem, pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub topotekanem w przypadku nawrotu choroby opornej na związki platyny u osób, którym podano ≤ 2 schematy chemioterapii.	

ograniczone do osób z szkodliwą mutacją lub podejrzeniem szkodliwej mutacji w genie *BRCA*, a wskazanie FDA do stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu olaparybem w tych warunkach jest ograniczone do osób z niedoborem rekombinacji homologicznej, zdefiniowanym jako szkodliwa mutacja lub podejrzenie szkodliwej mutacji w genie *BRCA* i/lub niestabilność genetyczna, mierzona przy użyciu zarejestrowanej przez FDA diagnostyki towarzyszącej. Weliparyb nie jest aktualnie zarejestrowany przez FDA.

Leczenie podtrzymujące bewacyzumabem w monoterapii jest zarejestrowane przez FDA na tym etapie dla pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej w stadium III–IV, po resekcji chirurgicznej i terapii skojarzonej karboplatyna/paklitaksel/bewacyzumab (Tabela 22).

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Lek Data USPI	Chemicoterapia pierwszego rzutu	Leczenie podtrzymujące po chemioterapii pierwszego rzutu	Leczenie nawrotu	Leczenie podtrzymujące po leczeniu nawrotu
Niraparyb Kwiecień 2020 r. ⁹⁵⁴	Brak	W leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentek z zaawansowanym nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których występuje CR lub PR po chemicoterapii pierwszego rzutu zawierającej związki platyny.	<p>Leczenie dorosłych pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których stosowano co najmniej 3 wcześniejsze schematy chemicoterapii, a nowotwór jest powiązany ze statusem HRD-dodatnim zdefiniowanym jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szkodliwa mutacja lub podejrzenie szkodliwej mutacji genu <i>BRCA</i>,^a lub • niestabilność genomu^a, oraz u których doszło do progresji w ciągu > 6 miesięcy po odpowiedzi na ostatnią chemicoterapię zawierającą związki platyny. 	W leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentek z nawracającym nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których występuje CR lub PR po chemicoterapii zawierającej związki platyny.
Olaparyb Maj 2020 r. ⁹⁵⁵	Brak	<p>W leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentek z zaawansowanym rakiem nabłonka jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością szkodliwych mutacji lub podejrzeniem szkodliwych zarodkowych lub somatycznych mutacji genów <i>BRCA</i>^b, u których występuje CR lub PR po chemicoterapii pierwszego rzutu z zastosowaniem związków platyny.</p> <p>W skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentek z zaawansowanym nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których występuje CR lub PR po chemicoterapii pierwszego rzutu zawierającej związki platyny i u których rak jest związany z dodatnim statusem HRD określonym przez:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szkodliwą mutację lub podejrzenie szkodliwej mutacji genów <i>BRCA</i>^b i/lub • niestabilność genomu^b 	<p>W leczeniu dorosłych pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika i szkodliwą mutacją lub podejrzeniem szkodliwej mutacji zarodkowej genów <i>BRCA</i>^b, które przyjmowały co najmniej 3 wcześniejsze rzuty chemicoterapii.</p>	W leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentek z nawracającym nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których występuje CR lub PR po chemicoterapii zawierającej związki platyny.

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Lek Data USPI	Chemioterapia pierwszego rzutu	Leczenie podtrzymujące po chemioterapii pierwszego rzutu	Leczenie nawrotu	Leczenie podtrzymujące po leczeniu nawrotu
Rukaparyb Październik 2020 r. ⁹⁵⁷	Brak	Brak	W leczeniu dorosłych pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej związanym ze szkodliwą mutacją <i>BRCA</i> ^c (zarodkową i/lub somatyczną), które przyjmowały co najmniej 2 wcześniejsze rzuty chemiczne.	W leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentek z nawracającym nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których występuje CR lub PR po chemicznej zawierającej związki platyny.

Skróty: CR — odpowiedź całkowita; HRD — niedobór rekombinacji homologicznej; PR — odpowiedź częściowa; USPI — amerykańska wersja ChPL.

^a Pacjentki do terapii należy kwalifikować w oparciu o wynik uzyskany przy użyciu zarejestrowanej przez FDA diagnostyki towarzyszącej dla niraparybu.

^b Pacjentki do terapii należy kwalifikować w oparciu o wynik uzyskany przy użyciu zarejestrowanej przez FDA diagnostyki towarzyszącej dla olaparybu.

^c Pacjentki do terapii należy kwalifikować w oparciu o wynik uzyskany przy użyciu zarejestrowanej przez FDA diagnostyki towarzyszącej dla rukaparybu.

Zalecenia NCCN dotyczące leczenia podtrzymującego po chemioterapii pierwotnej

Zalecane przez NCCN opcje leczenia, w tym opcje leczenia podtrzymującego, u pacjentek po pierwotnej operacji i leczeniu ogólnoustrojowym, które ukończyły terapię podstawową, podsumowano w Tabeli 23. Zalecane opcje zależą od stadium choroby, leków stosowanych w pierwotnej terapii ogólnoustrojowej, odpowiedzi na leczenie pierwotne oraz statusu mutacji *BRCA1/2*. W Tabeli 23 wskazano również, które opcje leczenia podtrzymującego zalecane przez NCCN są zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym przez FDA, a także opcje zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym przez FDA, które nie są zalecane w wytycznych NCCN Guidelines. Rozbieżności między zaleceniami NCCN a wskazaniami zarejestrowanymi przez FDA są zaznaczone na żółto. W Tabeli 23 przedstawiono badania, z których pochodzą dane potwierdzające opcje leczenia podtrzymującego. Jak przedstawiono w Tabeli 23, istnieje kilka kluczowych rozbieżności między dokumentacją FDA a zaleceniami w wytycznych NCCN Guidelines.

- 1) Zarejestrowane przez FDA wskazanie do leczenia podtrzymującego bewacyzumabem jest ograniczone do pacjentek z chorobą w stadium III–IV, podczas gdy w wytycznych NCCN Guidelines jest to opcja postępowania w przypadku choroby w stadium II. Uzasadnienie omówiono poniżej w punkcie *Dobór pacjentek do leczenia podtrzymującego, stopień zaawansowania choroby*.
- 2) Zarejestrowane przez FDA wskazanie do leczenia podtrzymującego bewacyzumabem nie jest kwalifikowane na podstawie statusu mutacji *BRCA1/2*. Z kolei w wytycznych NCCN Guidelines leczenie podtrzymujące bewacyzumabem w monoterapii jest ograniczone do osób bez mutacji *BRCA1/2*. Uzasadnienie omówiono powyżej w punkcie *Olaparyb + bewacyzumab*.
- 3) W zarejestrowanym przez FDA wskazaniu do leczenia podtrzymującego z zastosowaniem skojarzenia olaparybu i bewacyzumabu nie określono wymogu wcześniejszego

stosowania bewacyzumabu, podczas gdy w wytycznych NCCN Guidelines ta opcja leczenia jest ograniczona do pacjentek, które wcześniej przyjmowały bewacyzumab, ze względu na brak danych z prospektywnych badań randomizowanych, na podstawie których można by było stwierdzić, że leczenie podtrzymujące bewacyzumabem zapewnia jakiekolwiek korzyści kliniczne u pacjentek, które nie otrzymywały wcześniej bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią z zastosowaniem związków platyny.

- 4) Zarejestrowane przez FDA wskazanie do stosowania leczenia podtrzymującego skojarzeniem olaparybu i bewacyzumabu ogranicza się do pacjentek z mutacjami *BRCA1/2* lub niestabilnością genomu, prawdopodobnie na podstawie wyników analizy w podgrupach w badaniu PAOLA-1, w której wykazano brak korzyści w zakresie PFS u osób bez niedoboru rekombinacji homologicznej. W wytycznych NCCN uwzględniono jako opcję skojarzone leczenie podtrzymujące olaparybem i bewacyzumabem niezależnie od statusu niedoboru rekombinacji homologicznej, skupiając się na korzyściach w zakresie PFS obserwowanych w większej podgrupie pacjentek bez mutacji *BRCA1/2*.

(niepodzielonej według statusu niedoboru rekombinacji homologicznej).

- 5) Zarejestrowane przez FDA wskazanie do leczenia podtrzymującego niraparybem nie jest ograniczone statusem mutacji *BRCA1/2* ani tym, czy bewacyzumab był podawany w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą związki platyny. Jednak w wytycznych NCCN Guidelines niraparyb jest opcją leczenia podtrzymującego tylko u tych pacjentek po zastosowaniu bewacyzumabu w ramach terapii pierwotnej, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Uzasadnienie opisano w punkcie *Niraparyb w monoterapii* powyżej.

Przy ustalaniu, czy pacjentka kwalifikuje się do leczenia podtrzymującego po leczeniu pierwszego rzutu, oraz przy wyborze zalecanych opcji leczenia podtrzymującego, należy uwzględnić kryteria kwalifikacji i charakterystykę populacji pacjentek włączonych do badań uzasadniających opcje leczenia podtrzymującego. Poniżej opisano kryteria wyboru terapii podtrzymującej.

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Tabela 23. Zalecenia NCCN dotyczące leczenia podtrzymującego po chemioterapii pierwszego rzutu^a

Stadium patologiczne	Status BRCA1/2	Pierwotne leczenie ogólnoustrojowe^b	Odpowiedź na leczenie pierwotne	Zalecane opcje	Kategoria	Wskazanie FDA^e	Badanie uzasadniające (i odwołania)
Dowolny	Dowolny	Dowolny	SD/PD	Leczenie choroby przetrwałej lub nawrotu	2A	Nd.	Nd.
Stadium I	Dowolny	Dowolny	CR/PR	Obserwacja	2A	Nd.	Nd.
Stadium II–IV	Mutacja	Chemioterapia z zastosowaniem związków platyny	CR	Obserwacja	2A	Nd.	Nd.
			CR/PR	Olaparyb	1	Tak	SOLO-1 ⁷⁵²
				Bewacyzumab + olaparyb	NR	Tak	Ekstrapolacja z badania PAOLA-1 ⁷⁵³
				Niraparyb	1	Tak	PRIMA ⁷⁵⁴
				Bewacyzumab	NR	Tylko w stadium III–IV	GOG-0218, ⁸¹⁷ ICON7 ^{818,819}
Stadium II–IV	Mutacja	Chemioterapia z zastosowaniem związków platyny + bewacyzumab	CR/PR	Olaparyb ^d	2A	Tak	Ekstrapolacja z badań SOLO-1 ⁷⁵² i PAOLA-1 ⁷⁵³
				Bewacyzumab + olaparyb	1	Tak	PAOLA-1 ⁷⁵³
				Niraparyb ^d	2A	Tak	Ekstrapolacja z badania PRIMA ⁷⁵⁴
				Obserwacja	2A	Nd.	Nd.
Stadium II–IV	Typ dziki lub nieznany status	Chemioterapia z zastosowaniem związków platyny	CR	Bewacyzumab + olaparyb	NR	Tak w przypadku pacjentek z niestabilnością genomu	Ekstrapolacja z badania PAOLA-1 ⁷⁵³
				Niraparyb ^c	2A	Tak	PRIMA ⁷⁵⁴
				Leczenie choroby przetrwałej lub nawrotu	2A	Nd.	Nd.
			SD/PD	Bewacyzumab	2A	Tylko w stadium III–IV	GOG-0218, ⁸¹⁷ ICON7 ^{818,819}
Stadium II–IV	Typ dziki lub nieznany status	Chemioterapia z zastosowaniem związków platyny + bewacyzumab	CR/PR	Bewacyzumab + olaparyb ^c	2A	Tylko w przypadku pacjentek z niestabilnością genomu	PAOLA-1 ⁷⁵³
				Niraparyb	NR	Tak	Ekstrapolacja z badania PRIMA ⁷⁵⁴

CR — pełna remisja/odpowiedź kliniczna, bez oznak obecności choroby; Nd. — nie dotyczy; PD — progresja choroby; PR — częściowa remisja/odpowiedź; NR — niezalecane przez NCCN; SD — stabilizacja choroby.

^aOpcje przedstawione w tej tabeli dotyczą pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej po leczeniu pierwotnym zgodnie z zaleceniami w wytycznych NCCN Guidelines z zastosowaniem: 1) wstępnego zabiegu chirurgicznego oraz adiuwantowej terapii ogólnoustrojowej; lub 2) NACT, IDS i pooperacyjnego adiuwantowego leczenia ogólnoustrojowego.

^bZalecane opcje leczenia podtrzymującego dotyczą osób po pierwotnym leczeniu ogólnoustrojowym według schematu zalecanego przez NCCN. Patrz *Zasady leczenia ogólnoustrojowego Schematy pierwotnego leczenia ogólnoustrojowego* w algorytmie, aby uzyskać informacje na temat opcji.

^cW przypadku braku mutacji *BRCA1/2* informacji na temat skali korzyści związanych z leczeniem podtrzymującym inhibitorem PARP może dostarczyć status niedoboru rekombinacji homologicznej (HRD) (kategoria 2B).

^dDane dotyczące jednoskładnikowego leczenia podtrzymującego z zastosowaniem inhibitora PARP (olaparyb lub niraparyb) po leczeniu pierwszego rzutu z zastosowaniem bewacyzumabu u pacjentek z mutacją *BRCA1/2* są ograniczone. Niemniej jednak jednoskładnikowe leczenie inhibitorem PARP można rozważyć w zależności od wielkości korzyści leczenia podtrzymującego z zastosowaniem inhibitora PARP w innych podgrupach.

^eW kolumnie ze wskazaniami FDA przedstawiono opcje zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym przez FDA.

Dobór pacjentek do leczenia podtrzymującego

Diagnoza i rodzaj nowotworu

Zgodnie z informacjami w Tabeli 20, do badań oceniających inhibitory PARP stosowane w leczeniu podtrzymującym po leczeniu ogólnoustrojowym pierwszego rzutu włączono pacjentki z nowo rozpoznanym, potwierdzonym w badaniu histopatologicznym rakiem jajnika, pierwotnym rakiem otrzewnej lub rakiem jajowodu. Wszystkie wskazania FDA dotyczące olaparybu, olaparybu + bewacyzumabu i niraparybu dotyczą nowotworów wywodzących się z którejkolwiek z tych lokalizacji pierwotnych (Tabela 22).

Chociaż u większości pacjentek biorących udział w badaniach, w których oceniano leczenie podtrzymujące inhibitorem PARP po leczeniu pierwotnym, występował niskozróżnicowany surowiczy typ histologiczny (95%–100%), w kilku z tych badań (tj. SOLO-1, PAOLA-1, PRIMA) uczestniczył niewielki odsetek pacjentek z endometrioidalnym niskozróżnicowanym typem histologicznym (2,3%–2,7%) i niewielki odsetek pacjentek z innymi typami raka (1,5%–2,3%; Tabela 20). Zalecane w wytycznych NCCN Guidelines opcje leczenia podtrzymującego dotyczą pacjentek z niskozróżnicowanym rakiem

surowiczym lub z rakiem endometrioidalnym o 2/3 stopniu złośliwości. Nie jest jasne, czy te terapie podtrzymujące są odpowiednie dla pacjentek z mniej powszechnymi typami nabłonkowego raka jajnika (tj. mięsakorakiem, rakiem jasnoróżnicowanym, rakiem śluzowym, rakiem endometrioidalnym 1 stopnia złośliwości, wysokozróżnicowanym rakiem surowiczym). Wszystkie wskazania FDA do stosowania inhibitorów PARP w tym przypadku dotyczą raka „nabłonkowego” (Tabela 22).

Stopień zaawansowania choroby

Do badań oceniających leczenie podtrzymujące inhibitorem PARP po leczeniu pierwszego rzutu włączano wyłącznie pacjentki w stadium III–IV według FIGO, przy czym u większości pacjentek występowała choroba w stadium III (65%–83%; patrz Tabela 20). Przypadki choroby w stadium II w momencie wstępniego rozpoznania są rzadkie, zwłaszcza wśród pacjentek po pełnej chirurgicznej ocenie stopnia zaawansowania. W związku z tym istnieje niewiele danych i małe prawdopodobieństwo przyszłych badań dotyczących zasadności stosowania inhibitorów PARP jako leczenia podtrzymującego po zakończeniu pierwotnego leczenia choroby w stadium II. Z tego powodu panel NCCN zdecydował, że opcje leczenia podtrzymującego inhibitorem PARP (tj. olaparyb, niraparyb, olaparyb +

bewacyzumab) u pacjentek po chemioterapii pierwszego rzutu są zalecane w przypadku choroby w stadium III–IV i należy je również rozważyć u pacjentek z chorobą w stadium II, pamiętając, że dane potwierdzające zasadność tej opcji w stadium II są ograniczone. Te opcje leczenia podtrzymującego nie są zalecane u pacjentek z chorobą w stadium I (Tabela 23). Wskazania FDA dotyczące olaparybu, olaparybu + bewacyzumabu i niraparybu jako opcji leczenia podtrzymującego po chemioterapii pierwszego rzutu dotyczą pacjentek z „zaawansowaną” chorobą, która nie została jednoznacznie zdefiniowana (Tabela 22).

Schematy chemioterapii pierwszego rzutu z badań GOG-0218 i ICON7, z zastosowaniem związków platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem, a następnie bewacyzumabu w monoterapii w charakterze leczenia podtrzymującego są zalecane w wytycznych NCCN Guidelines jako opcje w stadium III–IV, a panel NCCN zaleca, aby rozważać je też u pacjentek z chorobą w stadium II. Nie są zalecane w stadium I. Rozważając stosowanie tych opcji w stadium II, należy uwzględnić fakt, że w badaniu GOG-0218 ujęto tylko stadium III–IV,⁸¹⁷ i pomimo tego, że w badaniu ICON7 uczestniczyły pacjentki z chorobą w stadium I/II wysokiego ryzyka, to w analizach podrzednych wykazano, że największe korzyści ze stosowania bewacyzumabu wystąpiły wśród pacjentek z bardziej zaawansowaną postacią choroby, a ponadto nie stwierdzono żadnego istotnego wpływu bewacyzumabu na OS u pacjentek we wcześniejszym stadium choroby.⁸¹⁹ Odrośne zarejestrowane przez FDA wskazanie do stosowania karboplatyny/paklitakselu/bewacyzumabu, a następnie bewacyzumabu w monoterapii dotyczy choroby w stadium III–IV (Tabela 22).

Status mutacji BRCA1/2

Status mutacji BRCA1/2 jest istotny z punktu widzenia wyboru leczenia podtrzymującego u pacjentek z chorobą w stadium II–IV i odpowiedzią na leczenie pierwotne, zatem w wytycznych NCCN Guidelines zaleca się wykonanie badań przesiewowych w kierunku mutacji BRCA1 i BRCA2 na

wcześniejszym etapie diagnostyki i leczenia pierwotnego. Ocenę ryzyka genetycznego i test w kierunku BRCA1/2 należy wykonać natychmiast po potwierdzeniu rozpoznania w badaniu histopatologicznym, wykonując ocenę tkanki nowotworowej. Skierowanie do konsultacji genetycznej nie powinno opóźniać rozpoczęcia pierwotnej chemioterapii, ponieważ dłuższy niż zalecaný odstęp pomiędzy zabiegiem chirurgicznym a rozpoczęciem chemioterapii wiąże się z gorszymi rokowaniami,^{528,958} a leczenie podtrzymujące możliwe rozpocząć po zakończeniu chemioterapii pierwszego rzutu z zastosowaniem związków platyny, która trwa (co najmniej) 18 tygodni. W wytycznych NCCN Guidelines zaleca się, aby oznaczenia statusu mutacji BRCA wykonywać przy użyciu testu zarejestrowanego przez FDA lub innego zarejestrowanego oznaczenia w placówce zatwierzonej przez CLIA.

Niedobór rekombinacji homologicznej

Istnieje zgoda co do tego, że obecność szkodliwej zarodkowej lub somatycznej mutacji w genach BRCA1 lub BRCA2 decyduje o poziomie niedoboru rekombinacji homologicznej, który jest klinicznie istotny przy wyborze terapii dla pacjentek z rakiem jajnika. Dla pacjentek z rakiem jajnika, u których *nie* występuje szkodliwa mutacja ani podejrzenie szkodliwej mutacji w genach BRCA1 lub BRCA2, zaproponowano różne markery i parametry molekularne w celu określenia, czy nowotwór jest związany z klinicznie istotnym poziomem niedoboru rekombinacji homologicznej. W badaniach PAOLA-1, PRIMA i VELIA zastosowano różne metody i wartości graniczne.^{753–755} Schemat testowany w badaniu PRIMA zapewnił poprawę w zakresie PFS (w porównaniu z kontrolą) nawet w podgrupach pacjentek bez zaburzeń rekombinacji homologicznej (HRP), jednak wyników tych nie potwierdzono w badaniach PAOLA-1 lub VELIA (Tabela 19), nie ma zatem pewności, czy oznaczenia i wartości graniczne stosowane do przypisania niedoboru rekombinacji homologicznej w tych badaniach należy wykorzystywać do wyboru leczenia podtrzymującego po leczeniu pierwszego rzutu. Jest to

przedmiotem aktualnych badań, w związku z tym panel NCCN nie jest w stanie sformułować żadnej konkretnej metody określania niedoboru rekombinacji homologicznej u pacjentek z rakiem jajnika, u których nie występuje mutacja *BRCA1/2*.

Leczenie pierwotne

Wszystkie cztery badania dotyczące leczenia podtrzymującego inhibitorem PARP po leczeniu pierwotnym obejmowały zarówno pacjentki, u których stosowano PDS, a następnie chemioterapię adiuwantową, jak również pacjentki po NACT z IDS oraz chemioterapii adiuwantowej (Tabela 20). W badaniach, w których podano dane dotyczące rodzajów operacji pierwotnych (tj. SOLO-1, PAOLA-1, VELIA), ponad połowa pacjentek przeszła PDS, u większości pozostałych pacjentek wykonano NACT i IDS, a tylko bardzo nieliczne pacjentki nie przeszły żadnej operacji pierwotnej ($\leq 7\%$; Tabela 20). U ponad połowy populacji w tych trzech badaniach wykonano zabieg chirurgiczny, w następstwie którego nie stwierdzono żadnej makroskopowej choroby resztkowej po zabiegu (Tabela 20). W badaniach SOLO-1 i PAOLA-1 analizy w podgrupach wykazały istotną korzyść w zakresie PFS po leczeniu podtrzymującym inhibitorem PARP niezależnie od rodzaju operacji pierwotnej (PDS w por. z IDS) oraz niezależnie od obecności lub braku makroskopowej choroby resztkowej po operacji pierwotnej.^{753,946} W analizach w podgrupach w badaniu VELIA stwierdzono korzyści w zakresie PFS związane ze stosowaniem weliparybu niezależnie od rodzaju operacji pierwotnej (PDS w por. z IDS).⁷⁵⁵

W przeciwieństwie do pozostałych trzech badań, do badania PRIMA mogły kwalifikować się pacjentki w stadium III, jeżeli choroba była nieoperacyjna lub z widoczną chorobą resztkową po operacji pierwotnej. W związku z tym prawdopodobnie w badaniu tym uczestniczyła większa liczba pacjentek poddanych IDS (w por. z PDS), zatem znacznie mniejszy odsetek populacji przeszedł zabieg chirurgiczny, w następstwie którego

nie występowały zmiany makroskopowe. W przypadku badania PRIMA nie przedstawiono czytelnych danych dotyczących operacji pierwotnych ani zakresu choroby resztkowej po zabiegu. Raport z badania PRIMA nie zawierał analiz w podgrupach według rodzaju zabiegu chirurgicznego lub choroby resztkowej po zabiegu, ale wykazano, że korzyści w zakresie PFS związana z leczeniem podtrzymującym niraparybem były istotne zarówno u pacjentek po NACT, jak i u osób, u których nie stosowano NACT.⁷⁵⁴

W badaniach SOLO-1, PAOLA-1 i PRIMA większość pacjentek przeszła co najmniej 6 cykli chemioterapii zawierającej związki platyny w ramach leczenia pierwotnego (Tabela 20). W badaniach SOLO-1 i PAOLA-1 dozwolone były zarówno schematy dożylnie, jak i dootrzewnowe/dożylnie.^{752,753} W wytycznych NCCN Guidelines wszystkie schematy i.v. oraz i.p./i.v. zalecane w ramach pierwotnej chemioterapii neoadiuwantowej/adiuantowej u pacjentek z niskozróżnicowanym rakiem surowiczym lub endometrialnym w stadium II–IV obejmują 6 cykli skojarzonej chemioterapii zawierającej związki platyny (patrz Zasady leczenia ogólnoustrojowego: Schematy pierwotnego leczenia ogólnoustrojowego w algorytmie).

Do badań SOLO-1, PAOLA-1 i PRIMA kwalifikowano pacjentki z CR lub PR przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego, a u większości z nich uzyskano CR po pierwotnym leczeniu ogólnoustrojowym, chociaż przyjęto różne definicje CR i PR (Tabela 20). Analizy w podgrupach w badaniach SOLO-1 i PRIMA wskazują, że korzyść w zakresie PFS po zastosowaniu jednoskładnikowego leczenia podtrzymującego inhibitorem PARP była istotna niezależnie od nasilenia odpowiedzi (CR w por. z PR) po leczeniu ogólnoustrojowym pierwszego rzutu.^{752,754} W badaniu VELIA nie wymagano CR lub PR po pierwotnej chemioterapii jako kryterium otrzymywania leczenia podtrzymującego weliparybem i nie podano wskaźnika odpowiedzi dla całej populacji.⁷⁵⁵



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Zaleczenia NCCN dotyczące leczenia podtrzymującego bewacyzumabem oraz inhibitorami PARP dotyczą pacjentek z CR (brak objawów choroby) lub PR po chirurgicznym zmniejszeniu masy guza i chemioterapii, w tym pacjentek po PDS, a następnie chemioterapii adiuwantowej oraz pacjentek po NACT, IDS i chemioterapii adiuwantowej. Leczenie podtrzymujące nie jest zalecane u pacjentek z progresją choroby lub stabilizacją choroby po leczeniu pierwotnym; u takich pacjentek należy stosować opcje leczenia choroby nawrotowej, które przedstawiono w punkcie *Leczenie choroby przetrwałej lub nawrotu* w punkcie *Rak nabłonkowy jajnika / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej* w algorytmie.

Leczenie podtrzymujące, które nie jest już zalecane

Leczenie podtrzymujące paklitakselem

Paklitaksel stosowano jako opcję terapeutyczną po remisji u pacjentek z chorobą w stadium II–IV i CR po leczeniu pierwszego rzutu na podstawie wyników randomizowanego badania GOG-178. U pacjentek z CR po pierwszych 5–6 cyklach leczenia skojarzonego związkami platyny z paklitaksem stwierdzono utrzymującą się poprawę zakresie PFS (22 w por. z 14 miesiącami; $p = 0,006$) przy braku istotnej poprawy pod względem OS u osób, które przyjmowały 12 dodatkowych cykli paklitakselu w porównaniu z 3 dodatkowymi cyklami paklitakselu.^{959,960} Dłuższe leczenie podtrzymujące paklitakselem wiązało się z wyższym odsetkiem neuropatii stopnia 2–3 i bólu stopnia 3.⁹⁶⁰ Nowsze wyniki z randomizowanych badań III fazy wskazują, że u pacjentek z CR po chemioterapii pierwszego rzutu z zastosowaniem związków platyny/taksanu leczenie podtrzymujące paklitakselem (w porównaniu z obserwacją) nie zapewniło poprawy PFS ani OS i było związane z wyższą częstością występowania toksyczności ze strony przewodu pokarmowego i neurotoksyczności.^{961,962} W związku z tym w wytycznych NCCN Guidelines nie uwzględnia się już paklitakselu jako opcji leczenia podtrzymującego po chemioterapii pierwotnej.

Leczenie podtrzymujące pazopanibem

Pazopanib zalecano uprzednio jako opcję leczenia po remisji u pacjentek w stadium II–IV choroby w klinicznej CR po chemioterapii pierwszego rzutu. Zalecenie to było oparte na randomizowanym badaniu III fazy AGO-OVAR 16, w którym wykazano poprawę PFS po zastosowaniu pazopanibu w por. z placebo (17,9 w por. z 12,3 miesiąca; HR, 0,77; 95% CI, 0,64–0,91; $p = 0,0021$) u pacjentek w stadium II–IV według FIGO bez oznak progresji choroby lub choroby przetrwałej (> 2 cm) po zabiegu chirurgicznym oraz chemioterapii z zastosowaniem związków platyny i taksanu (≥ 5 cykli).^{963,964} Pazopanib stanowił zalecenie kategorii 2B w przypadku leczenia po remisji, ponieważ FDA nie zarejestrowała tego wskazania,⁹⁶⁵ nie stwierdzono wydłużenia OS, a profil bezpieczeństwa budził wątpliwości.⁹⁶⁴ Wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania AGO-OVAR 16 wskazywały, że pazopanib wiązał się ze znacznie wyższymi wskaźnikami niektórych toksyczności stopnia 3–4, w tym nadciśnienia, neutropenii, toksyczności związanego z wątrobą, biegunki, zmęczenia, małopłytkowości i erytrodystezji dloniowo-podeszwowej, a wiele z tych działań toksycznych przełożyło się na wyższy wskaźnik przerwania leczenia (wskaźniki przerwania z powodu AE związane z pazopanibem w porównaniu z grupą kontrolną: 33,3% w por. z 5,6%).⁹⁶³ Według najnowszej analizy w badaniu AGO-OVAR 16 leczenie podtrzymujące pazopanibem wiązało się z gorszą jakością życia, często z powodu uporczywej biegunki.⁹⁵⁸ W instytucjach członkowskich NCCN pazopanib w leczeniu podtrzymującym po pierwotnej chemioterapii raka jajnika stosuje się rzadko lub wcale. Panelu NCCN zatwierdził usunięcie pazopanibu po remisji jako opcji leczenia podtrzymującego po chemioterapii pierwszego rzutu.

Reakcje na lek

Zasadniczo każdy lek może wywołać zdarzenia niepożądane podczas wlewu, które można sklasyfikować jako reakcje na wlew lub reakcje alergiczne. Reakcje te mogą wystąpić podczas wlewu lub po zakończeniu



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

wlewu (nawet kilka dni później).⁹⁶⁶⁻⁹⁷⁰ Do leków stosowanych w ginekologii onkologicznej, które dość często powodują reakcje niepożądane, należą: karboplatyna, cisplatyna, docetaksel, liposomalna doksorubicyna, oksaliplatyna i paklitaksel.⁹⁷⁰ Reakcje na lek mogą wystąpić po podaniu tych leków dożylnie lub dootrzewnowo.⁹⁷¹ Większość z tych reakcji na lek to łagodne reakcje na wlew, ale mogą wystąpić cięższe reakcje nadwrażliwości (alergiczne) i zagrażające życiu reakcje anafilaktyczne.⁹⁷¹⁻⁹⁷⁴

Do objawów (łagodnych) reakcji na wlew należą: uderzenia gorąca, wysypka, gorączka, ucisk w klatce piersiowej, łagodne zmiany ciśnienia krwi, bóle pleców i dreszcze (Tabela 24). Reakcje niepożądane związane z taksanami (tj. docetaksem, paklitaksem) oraz lekami biologicznymi są przeważnie reakcjami na wlew i są często spowodowane przez nośnik paklitakselu, Cremophor EL (obecnie występujący pod nazwą Kolliphor EL — przyp. tłum.). Reakcje te występują zazwyczaj w pierwszych kilku cyklach leczenia (choć można je zaobserwować podczas dowolnego wlewu, niezależnie od liczby podanych wcześniej cykli).⁹⁷⁵ Łagodne reakcje na wlew występują często w terapii paklitaksem (u 27% pacjentek), ale liposomalna doksorubicyna,⁹⁷⁶ docetaksel, a nawet leki na bazie platyny również mogą wywoływać łagodne reakcje niepożądane.

Reakcje alergiczne (np. rzeczywiste reakcje na lek) są częstsze w przypadku pochodnych platyny, takich jak karboplatyna (16% pacjentek), cisplatyna i oksaliplatyna,^{975,977} i charakteryzują się tendencją do występowania po ponownej ekspozycji na lek lub, rzadziej, po

ukończeniu początkowej chemioterapii (tj. po 6 cyklu z zaplanowanych 6 infuzji).⁹⁷⁴ Do objawów reakcji alergicznych należą: wysypka, obrzęk, spłycone oddechu (skurcz oskrzeli), omdlenia lub stany przedomldeniowe, ból w klatce piersiowej, tachykardia, uogólniona pokrzywka/świąd, zmiany ciśnienia krwi, nudności, wymioty, dreszcze, zmiany czynności jelit oraz, niekiedy, poczucie zagrożenia (Tabela 24). Objawy reakcji alergicznej mogą nadal występować po zatrzymaniu infuzji i/lub po podjęciu interwencji terapeutycznych. Pacjentki, które są bardziej narażone na wystąpienie reakcji nadwrażliwości (alergicznej), to pacjentki poddawane ponownemu rozpoczęciu stosowania leku po okresie braku ekspozycji i po wielu cyklach stosowania leku podczas pierwszej i kolejnych ekspozycji;^{978,979} pacjentki, którym lek podawany jest dożylnie, a nie doustnie lub dootrzewnowo; pacjentki z alergią na inne leki; i pacjentki, u których wcześniej wystąpiła reakcja. Ciężkie reakcje alergiczne obejmują reakcje, które powodują duszność, zmiany ciśnienia krwi wymagające leczenia oraz objawy ze strony żołądka i jelit (np. nudności, wymioty). Anafilaksja to rzadki typ bardzo ciężkiej reakcji alergicznej, która może wystąpić w związku z podaniem pochodnych platyny i taksanów (oraz, rzadziej, innych leków). Może ona powodować wstrząs kardiogenny i może zagrażać życiu.^{972,973,980} Zagrażające życiu reakcje alergiczne, takie jak anafilaksja, odróżniają się od innych ciężkich reakcji ostrym początkiem, uogólnioną pokrzywką, zaburzeniami oddechowymi i ciężką hipotensją (Tabela 24).

Tabela 24. Reakcje na lek: Objawy

Nasilenie reakcji	Łagodne (infuzja)		Ciężkie (alergiczne)		Zagrażająca życiu (alergiczna)	
	Lek powodujący reakcję	Pochodna platyny	Związek niezawierający platyny ^a	Pochodna platyny	Związek niezawierający platyny ^a	Pochodna platyny
Objawy						
Uderzenia gorąca	x	x				
Skórne						
Wysypka	x	x				
Świad	x	x				
Uogólniona pokrywka					x	x
Ból w klatce piersiowej, jamie brzusznej, miednicy lub plecach		x		x		x
Dotyczące układu oddechowego						
Spłycone oddechu, duszność			x	x		
Zaburzenia oddechowe					x	x
Dotyczące układu sercowo-naczyniowego						
Wymagające leczenia zmiany ciśnienia krwi			x	x		
Ciężka hipotensja					x	x
Objawy dotyczące przewodu pokarmowego (np. nudności, wymioty)			x	x	x	x
Ostry początek					x	x
Poczucie zagrożenia / niepokój / złe przeczucia				x		x
Objawy często szybko ustępują po zatrzymaniu infuzji	x	x				

BP — ciśnienie krwi (ang. blood pressure); GI — dotyczący przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal); Tx — leczenie (ang. treatment).

^a Taksan, liposomalna dokosorubicyna lub leki biologiczne.

Przygotowanie do ewentualnej reakcji na lek

Pacjentki oraz najbliższe im osoby należy poinformować o możliwości wystąpienia reakcji na lek. Należy też objaśnić objawy przedmiotowe i podmiotowe takiej reakcji. Pacjentki należy poinstruować, aby zgłaszały wszystkie objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji na lek, szczególnie występujące po opuszczeniu placówki medycznej (takie jak występująca z opóźnieniem wysypka). Personel medyczny powinien być przygotowany

na możliwość wystąpienia reakcji na lek przy każdej infuzji leku. Należy spisać reguły postępowania umożliwiające niezwłoczną interwencję w razie ciężkiej reakcji na lek, a miejsce prowadzenia terapii należy wyposażyć w odpowiedni sprzęt medyczny na wypadek reakcji zagrażającej życiu.⁹⁸⁰ Pacjentkom, u których podczas lub wkrótce po zakończeniu prowadzenia chemioterapii z zastosowaniem jakiegokolwiek leku wystąpi hipotensja (skurczowe ciśnienie krwi < 90 mm Hg), wraz

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

z innymi objawami podmiotowymi reakcji alergicznej/nadwrażliwości lub bez takich objawów, należy podać epinefrynę (domięśniowo; 0,3 ml roztworu 1 mg/ml/Eipen). W przypadku nagłego zatrzymania krążenia należy postępować zgodnie ze standardową procedurą resuscytacji (zaawansowane sercowo-naczyniowe podtrzymywanie funkcji życiowych [ang. advanced cardiovascular life support, ACLS]).

Postępowanie w przypadku reakcji na lek

Przedstawiono algorytmy postępowania w przypadku łagodnych, ciężkich i zagrażających życiu reakcji (podsumowane w Tabeli 25).⁹⁸¹ Te algorytmy postępowania w przypadku reakcji na leki są również przydatne dla pacjentek z innymi nowotworami ginekologicznymi (np. rakiem szyjki macicy, sromu i macicy), które otrzymują karboplatynę, cisplatynę, docetaksel, liposomalną dokosorubicynę, oksaliplatynę lub paklitaksel. Zalecenia dotyczące postępowania zależą od nasilenia reakcji i rodzaju leku, który ją wywołał (pochodne platyny w por. ze związkami niezawierającymi platyny [taksan, dokosorubicyna liposomalna lub środki bioterapeutyczne]; patrz Tabela 25). Zazwyczaj infuzję należy przerwać u pacjentek, u których wystąpiła reakcja. Jednym wyjątkiem od tej reguły jest to, że łagodne reakcje na infuzję występujące podczas pierwszej ekspozycji na pochodną platynę można opanować poprzez zmniejszenie

Tabela 25. Reakcje na lek: Postępowanie

Nasilenie reakcji	Łagodne (infuzja)		Ciężkie (alergiczne)		Zagrażająca życiu (alergiczna)	
Lek powodujący reakcję	Pochodna platyny	Związek niezawierający platyny ^a	Pochodna platyny	Związek niezawierający platyny ^a	Pochodna platyny	Związek niezawierający platyny ^a
Wczesniejsza ekspozycja	0	≥ 1	≥ 0	≥ 0	≥ 0	≥ 0
Zalecenie dotyczące infuzji						
Zmniejszyć szybkość infuzji	x					
Zatrzymać infuzję		x	x	x	x	x
Zalecane leczenie						
Przeciwhistaminowy bloker receptora H1 (np. difenhydramina lub hydroksyzyna)	x	x	x	x	x	x



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Blokery receptora H2 (np. cymetydyna, famotydyna)				x	x	x	x
Kortykosteroidy (np. metyloprednizolon, hydrokortyzon, deksametazon)		W razie potrzeby		x	x	x	x
Epinefryna domięśniowo		W razie potrzeby		W razie potrzeby	W razie potrzeby	x	x
Tlen				x	x	x	x
Leki rozszerzające oskrzela w nebulizacji				x	x	x	x
Bolus soli fizjologicznej						W razie potrzeby	

IM — domięśniowo (ang. intramuscular).

^a Taksan, liposomalna doksurubicyna lub leki biologiczne.

Wznowienie podawania i desensytyzacja

Zalecenia dotyczące wznowienia podawania i desensytyzacji zależą od liczby i nasilenia wcześniejszych reakcji. U pacjentek, u których wystąpiły łagodne reakcje na lek, mogą pojawić się bardziej poważne reakcje nawet przy powolnej infuzji leku.⁹⁷⁵ Dlatego w przypadku pacjentek, u których wystąpiła reakcja na pochodną platyny, należy rozważyć konsultację z alergologiem (lub wykwalifikowanym lekarzem lub ginekologiem onkologicznym) w celu wykonania testów skórnnych oraz oceny uczulenia i ryzyka dalszych, cięższych reakcji.^{975,981,986,987} Testy skórne są związane z wynikami fałszywie ujemnymi.^{988,989} W przypadku wcześniejszej łagodnej reakcji na infuzję po pierwszej ekspozycji na pochodną platyny lub związek niezawierający platyny można podjąć próbę wznowienia podawania, jeśli nie budzi to obaw pacjentki, lekarza i personelu pielęgniarskiego, pacjentka została odpowiednio poinformowana, parametry życiowe pozostają stabilne, w klinice dostępny jest sprzęt ratunkowy, a pacjentka otrzymała premedykację lekiem przeciwhistaminowym blokującym receptory H1, kortykosteroidy (np. metyloprednizolon, hydrokortyzon, deksametazon) i blokery receptora H2 (np. cymetydyna, famotydyna).⁹⁹⁰⁻⁹⁹³ W przypadku wznowienia stosowania środków niezawierających platyny po łagodnej reakcji na pierwszą ekspozycję należy zastosować mniejszą szybkość infuzji. Zazwyczaj

infuzję taksanu można wznowić z dużo mniejszą szybkością, którą następnie można powoli zwiększać, na ile jest to tolerowane zgodnie z oceną lekarza prowadzącego terapię.^{975,994} W wielu placówkach obowiązują standardy opieki pielęgniarskiej określające, jak prowadzić dalszą infuzję leku, jeśli u pacjentki wcześniej wystąpiła reakcja na infuzję.

Należy pamiętać, że wznowienie podawania z zastosowaniem powolnej infuzji nie jest tym samym co desensytyzacja. Desensytyzacja jest procesem zmniejszania prawdopodobieństwa wystąpienia u pacjentki reakcji w odpowiedzi na alergen. Można ją rozważyć u pacjentek, u których występują niepożądane reakcje na lek.^{970,994-996} W przypadku pacjentek z reakcjami alergicznymi należy zapoznać się z opublikowanymi różnymi protokołami desensytyzacji.^{967,970,987,994,995,997-1001} Aby zmaksymalizować bezpieczeństwo, pacjentki mogą zostać poddane desensytyzacji na oddziale intensywnej terapii.^{970,998} Prawie wszystkie pacjentki ukończyły protokół desensytyzacji z jedynie łagodnymi reakcjami przełomowymi (około 90%).^{970,999,1001-1003} W przypadku pacjentek, u których wystąpiła więcej niż jedna łagodna reakcja lub jakiekolwiek ciężkie lub zagrażające życiu reakcje — takie jak zmiany ciśnienia krwi, duszność, tachykardia, rozległa pokrzywka, anafilaksja lub niedotlenienie — nie należy wznowiać stosowania danego środka, chyba



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

że pod nadzorem i po uzyskaniu porady alergologa lub specjalisty posiadającego doświadczenie w zakresie desensytyzacji. U pacjentek z więcej niż jedną łagodną reakcją na środek niezawierający platyny należy rozważyć zmianę leku na paklitaksel (związany z albuminami) ze względu na konieczność medyczną (tj. reakcję nadwrażliwości)^{1004,1005} lub na docetaksel; jednak nie ma danych na poparcie korzyści wynikających z zamiany taksanów. Występowały reakcje krzyżowe, które zagrażały życiu. Niektóre reakcje na paklitaksel mogą wystąpić z powodu rozcieńca. W takiej sytuacji zmiana na paklitaksel związany z albuminami może zmniejszyć przyszłe ryzyko. W przypadku pacjentek z nadwrażliwością na pochodne platyny dane sugerują, że wznowienie leczenia pochodnymi platyny spowodowało reakcje nadwrażliwości u około jednej trzeciej pacjentek, chociaż żadna nie była ciężka (stopień ≥ 3), a przeżycie było lepsze w porównaniu z pacjentkami, u których zmieniono leczenie na środki niezawierające platyny.¹⁰⁰⁶

W razie podejrzenia łagodnej reakcji alergicznej oraz jeśli ponowne podanie leku jest właściwe, pacjentki należy poddać desensytyzacji przed wznowieniem chemioterapii, nawet jeśli objawy ustąpiły.⁹⁶⁸ Pacjentki należy poddawać desensytyzacji przed każdą infuzją, jeśli wcześniej wystąpiła u nich reakcja na lek.⁹⁹⁴⁻⁹⁹⁶ Dane sugerują, że przedłużony schemat infuzji i zastosowanie premedykacji mogą zmniejszyć liczbę reakcji nadwrażliwości na karboplatynę.^{978,1007}

Radioterapia

Radioterapia całej jamy brzusznej jest rzadko stosowana w przypadku raka nabłonkowego jajnika, pierwotnego raka otrzewnej i jajowodu w instytucjach członkowskich NCCN. Nie uwzględniono jej jako zalecenia terapeutycznego w wytycznych NCCN Guidelines dotyczących leczenia raka jajnika. Paliatywna miejscowa radioterapia stanowi opcję kontrolowania objawów u pacjentek z chorobą nawrotową (patrz *Rak nabłonkowy jajnika / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej: leczenie*

choroby przewlekłej lub nawrotu — algorytm).¹⁰⁰⁸⁻¹⁰¹² Pacjentki poddawane radioterapii miednicy są podatne na rozwój zwężenia pochwy, co może prowadzić do zaburzenia czynności seksualnych.¹⁰¹³ Rozszerzacz pochwy mogą być stosowane w celu zapobiegania lub leczenia zwężenia pochwy. Stosowanie rozszerzacza można rozpoczęć od 2 do 4 tygodni po zakończeniu radioterapii i można go stosować bezterminowo.¹⁰¹⁴

Zalecenia dotyczące obserwacji

Nawrót choroby może zostać zidentyfikowany na podstawie objawów klinicznych (np. ból w miednicy, utrata wagi), wyników badań biochemicznych (tj. podwyższone stężenie markera CA-125) i/lub obrazowania. Po wykonaniu pierwotnej operacji i zastosowaniu chemioterapii u pacjentek ze wszystkimi stadium raka jajnika (lub rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej), u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, standardowym zaleceniem jest obserwacja w celu monitorowania pod kątem nawrotu choroby. Zalecenia dotyczące monitorowania są opisane w algorytmie i dotyczą również niektórych LCOC (patrz *Rak nabłonkowy jajnika / raka jajowodu / pierwotny rak otrzewnej: Monitorowanie/obserwacja* w algorytmie). TK, MRI, FDG-PET/TK, FDG-PET (od podstawy czaszki do połowy uda) klatki piersiowej / jamy brzusznej / miednicy oraz RTG klatki piersiowej mogą zostać zlecone, jeśli istnieją wskazania kliniczne; jeśli nie ma przeciwwskazań, badanie obrazowe należy wykonać z kontrastem.¹⁰¹⁵⁻¹⁰¹⁸ Pacjentki należy poinformować o przedmiotowych i podmiotowych objawach wskazujących na nawrót choroby (takich jak ból w miednicy, wzdęcia, szybkie osiąganie uczucia sytości, zaparcia, utrata wagi i zmęczenie). Pacjentki, którzy przeszły operację zachowującą płodność, powinny być monitorowane za pomocą badań USG jamy brzusznej i miednicy, jeśli jest to wskazane; po urodzeniu ostatniego planowanego dziecka należy rozważyć zabieg wtórny (kategoria 2B). W przypadku aktualizacji z 2017 r. (wersja 1) panel



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

NCCN Panel dodał zalecenie dotyczące długoterminowej opieki zdrowotnej (patrz wytyczne NCCN Guidelines dotyczące przeżycia, dostępne na stronie www.NCCN.org).

Jeśli stężenie markera CA-125 jest znacząco podwyższone, wówczas zaleca się pomiar stężenia markera CA-125 lub innych markerów nowotworowych. W wielośrodkowym badaniu prowadzonym w Europie oceniano wykorzystanie stężenia markera CA-125 w kontekście monitorowania nawrotu raka jajnika po leczeniu pierwotnym.^{1019,1020} Dane sugerują, że wcześnie leczenie nawrotów (na podstawie wykrywalnych stężeń markera CA-125 u pacjentek bezobjawowych) nie jest związane z wydłużeniem przeżycia, ale jest związane z pogorszeniem jakości życia.¹⁰²¹ Zgodnie z zaleceniami SGO wykorzystanie pomiaru stężenia markera CA-125 na potrzeby nadzoru jest opcjonalne.¹⁰¹⁷ Panel NCCN Panel uważa, że to prowadzone w Europie badanie miało ograniczenia, a pacjentki powinny omówić wady i zalety monitorowania stężenia markera CA-125 z lekarzem prowadzącym. Ponadto wydaje się, że pacjentki niechętnie rezygnują z monitorowania.¹⁰²² Inni autorzy omówili to badanie bardziej szczegółowo.^{385,1023,1024}

Postępowanie w przypadku rosnącego stężenia markera CA-125

Postępowanie z pacjentami w całkowitej remisji klinicznej jest nieco kontrowersyjne; obejmuje to pacjentki, u których stwierdzono podwyższenie stężenia markera CA-125 (podczas rutynowego monitorowania i obserwacji), ale bez przedmiotowych lub podmiotowych objawów nawrotu choroby (np. bólu miednicy, wzdęć, zaparć), po ujemnej ocenie obejmującej badanie miednicy oraz TK klatki piersiowej / jamy brzusznej / miednicy.¹⁰²⁵ Pacjentki, które nigdy nie otrzymywały chemioterapii (tj. niepoddawane chemioterapii) powinny być leczone zgodnie z zaleceniami dla nowo zdiagnozowanych pacjentek, powinny przejść odpowiednie kliniczne badania obrazowe i zabieg chirurgiczny

zmniejszający masę guza oraz powinny być leczone zgodnie z wcześniejszym opisem (patrz *Rak nabłonkowy jajnika / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej: Leczenie pierwotne — algorytm*).

Leczenie nawrotu odnosi się do leków, radioterapii lub innego leczenia, które stosuje się w celu zmniejszenia masy guza, opanowania objawów lub poprawy długości i/lub jakości życia u pacjentek z nawrotem choroby. Po udokumentowaniu podwyższonego stężenia markera CA-125 (tj. nawrotu biochemicznego) mediana czasu do nawrotu klinicznego wynosi od 2 do 6 miesięcy. Dane sugerują, że natychmiastowe leczenie nawrotu biochemicznego nie jest korzystne; dlatego natychmiastowe leczenie jest zalecением kategorii 2B w wytycznych NCCN Guidelines.¹⁰¹⁹ Po nawrocie biochemicznym zalecane opcje obejmują włączenie do badania klinicznego, opóźnienie leczenia (tj. obserwację) do momentu wystąpienia objawów klinicznych lub natychmiastowe leczenie (kategoria 2B) (patrz *Rak nabłonkowy jajnika / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej: leczenie choroby przewlekłej lub nawrotu — algorytm*). Ponieważ tamoksafen i inne środki hormonalne aktywne mają określony wskaźnik odpowiedzi u pacjentek z nawrotem choroby, u których doszło do progresji po chemicoterapii z zastosowaniem pochodnych platyny,¹⁰²⁶ środki te są często podawane pacjentkom, u których tylko wzrost stężenia markera CA-125¹⁰²⁷ świadczy o progresji nowotworu.¹⁰²⁸ Tamoksafen, inne leki hormonalne lub inny rodzaj leczenia nawrotu są akceptowalnymi zaleceniami dla tej sytuacji klinicznej (kategoria 2B dla wszystkich).

Nawrót choroby

Rokowanie jest złe 1) u pacjentek, u których doszło do progresji po 2 kolejnych schematach chemicoterapii bez uzyskania korzyści klinicznej (występuje u nich postać oporna);¹⁰²⁹ lub 2) u pacjentek, u których choroba powraca w okresie krótszym niż 6 miesięcy (postać oporna na pochodne platyny). Należy pamiętać, że progresja jest zwykle



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

definiowana za pomocą kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumor, RECIST).^{936,937} Członkowie panelu podkreślili znaczenie badań klinicznych w identyfikacji środków czynnych w tej grupie pacjentek.^{1030,1031}

Ponieważ występująca u nich choroba była oporna na pierwotny schemat leczenia indukcyjnego, generalnie nie zaleca się ponownego leczenia pochodną platyny lub paklitaksemem. Chociaż członkowie panelu nie zalecają ponownego leczenia pochodnymi platyny, zdają sobie sprawę, że zmiana schematu stosowania paklitakselu może wywołać reakcje wtórne.^{1032,1033} Przed podaniem jakiegokolwiek leku stosowanego w leczeniu nawrotu lekarz powinien poznać metabolizm tego leku i upewnić się, że pacjentka kwalifikuje się do jego podania (np. że stan czynności jej nerek lub wątroby jest odpowiedni). Przy wyborze chemioterapii pooperacyjnej należy kierować się oceną kliniczną.

Opcje dla pacjentek z chorobą oporną na pochodne platyny lub dla pacjentek w stadium II do IV choroby, u których uzyskano częściową odpowiedź na leczenie, obejmują badanie kliniczne, leczenie nawrotu (patrz *Zasady terapii ogólnoustrojowej: Akceptowalne sposoby leczenia nawrotu nabłonkowego raka jajnika [w tym LCOC] / jajowodu / pierwotnego raka otrzewnej — algorytm*),¹⁰³⁴ i/lub najlepsze leczenie podtrzymujące (patrz dokument NCCN Guidelines dotyczący opieki paliatywnej, dostępny pod adresem www.NCCN.org). Chociaż opieka paliatywna jest odpowiednia na wielu etapach choroby, ocena pod kątem opieki paliatywnej jest szczególnie wskazana u osób z chorobą -oporną na pochodne platyny, które mogą otrzymywać ciągłe leczenie ogólnoustrojowe. Pacjentki, u których nawrót nastąpił po 6 lub więcej miesiącach od rozpoczęcia chemioterapii, określa się mianem *wrażliwych na pochodne platyny*.^{1035,1036} Chemioterapia skojarzona z zastosowaniem pochodnych platyny przez łącznie 6 cykli jest preferowana w przypadku pierwszego nawrotu (kategoria 1) u pacjentek z chorobą platynowrażliwą (patrz *Nabłonkowy rak jajnika / rak jajowodu /*

pierwotny rak otrzewnej: Leczenie choroby uporczywej lub nawrotu — algorytm); możliwe są również inne metody leczenia nawrotu.^{1036,1037} Możliwe schematy omówiono w kolejnym punkcie (patrz *Akceptowalne metody leczenia nawrotu w tej dyskusji*).

Pacjentki z rakiem jajnika będą często poddawane ponownemu leczeniu wieloma cyklami leczenia nawrotów. Należy zachować ostrożność u pacjentek, które otrzymują wielokrotne sekwencyjne cykle chemioterapii, ponieważ może u nich wystąpić nadmierna toksyczność i mogą one nie tolerować dawek stosowanych w leczeniu pierwszego rzutu w przypadku nawrotu; dlatego przy dobrze dawkach należy kierować się oceną kliniczną (patrz *Zasady terapii ogólnoustrojowej — algorytm*). W algorytmie podsumowano potencjalne dodatkowe procedury opieki paliatywnej, chirurgicznej i/lub wspomagającej dla wybranych pacjentek (patrz *Zasady zabiegu chirurgicznego — algorytm*).¹⁰³⁸⁻¹⁰⁴³ Wtórną operację cytoredukcyjną można rozważyć u pacjentek, u których nastąpił nawrót (tj. nawrót radiograficzny i/lub kliniczny) po długim okresie bez choroby (6 miesięcy lub więcej).^{694,1044-1049} Metaanaliza sugeruje, że przeżycie wzrasta u pacjentek z chorobą nawrotową, u których doszło do całkowitego zmniejszenia masy guza.⁶⁹⁶ Nie ustalono czasu trwania okresu wolnego od choroby, chociaż członkowie panelu zgodzili się, że powinien on wynosić co najmniej 6 miesięcy, zanim rozpocznie się rozważanie operacji.^{588,1050}

Chociaż testy oporności na chemioterapię i/lub inne testy biomarkerów są stosowane w niektórych instytucjach członkowskich NCCN, aby pomóc w wyborze chemioterapii w sytuacjach, gdy dostępnych jest wiele równoważnych opcji chemioterapii; aktualny poziom dowodów (kategoria 3) nie jest wystarczający do zastąpienia chemioterapii standardowej.^{1051,1052} Panel NCCN uważa, że testy *in vitro* wrażliwości na chemioterapię w celu wybrania schematu chemioterapii w przypadku nawrotu choroby nie powinny być zalecane (kategoria 3) ze

względzie na brak oczywistej skuteczności takiego podejścia. ASCO nie zaleca również stosowania testów wrażliwości i oporności na chemioterapię, chyba że odbywa się to w warunkach badania klinicznego.¹⁰⁵³ Należy pamiętać, że zalecenie kategorii 3 odzwierciedla zdecydowaną niezgodę na interwencję. Co najmniej 3 różne instytucje członkowskie NCCN muszą wyrazić zgodę na ujęcie interwencji w kategorii 3. W przeciwnym razie nie będzie ona uwzględniona.

Niezależnie od tego, który schemat został wybrany początkowo, po 2–4 cyklach chemioterapii (w zależności od leku) należy dokonać ponownej oceny, aby ustalić, czy pacjentki odniosły korzyści z tego leczenia. Pacjentki z pierwotną progresją w momencie zakończenia 2 kolejnych schematów chemioterapii, przy braku dowodów potwierdzających korzyści kliniczne, mogą nie odnieść korzyści z dodatkowego leczenia.¹⁰²⁹ Decyzje dotyczące propozycji opieki wspomagającej, dodatkowego leczenia lub badań klinicznych należy podejmować w sposób wysoce zindywidualizowany. Miejscowa radioterapia może również być skuteczną formą leczenia paliatywnego, jeśli jej zasięg jest dostosowany do konkretnych, powodujących objawy miejsc zmienionych chorobowo.^{1008,1009}

Akceptowalne metody leczenia nawrotu

Według panelu NCCN Panel nie należy obecnie zalecać żadnego środka leczniczego w monoterapii jako leczenia z wyboru w przypadku nawrotu raka jajnika. Niektóre schematy i środki są preferowane na podstawie opinii ekspertów głównie ze względu na mniejszą toksyczność i/lub nieznacznie większą skuteczność (patrz *Zasady leczenia ogólnoustrojowego: Akceptowalne sposoby leczenia nawrotu — nabłonkowy rak jajnika (w tym LCOC) / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej — algorytm*).⁸⁷⁷ Dane z metaanalizy dotyczącej chemioterapii stosowanej w nawrocie raka jajnika opublikowano w 2007 r.¹⁰³⁵ Leczenie nawrotu odnosi się do terapii (np. leków, radioterapii lub innych form

leczenia) stosowanej przy nawrocie raka w celu łagodzenia objawów i wydłużenia lub poprawy jakości życia w przypadku występowania klinicznych, biochemicznych lub radiograficznych dowodów na nawrót raka po leczeniu początkowym.

Preferowane sposoby leczenia

Konsensus panelu NCCN Panel dotyczący leczenia nawrotu choroby zestawiono w postaci algorytmu (patrz *Zasady leczenia ogólnoustrojowego: Akceptowalne sposoby leczenia nawrotu — nabłonkowy rak jajnika (w tym LCOC) / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej — algorytm*). W przypadku nawrotu nowotworu platynowrażliwego zaleca się prowadzenie chemioterapii skojarzonej z zastosowaniem pochodnych platyny (kategoria 1) przez łącznie 6 cykli (patrz *Nabłonkowy rak jajnika / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej: leczenie choroby przewlekłej lub nawrotu — algorytm*).^{1035,1036} U pacjentek z chorobą platynowrażliwą, które nie tolerują leczenia skojarzonego, preferowanym lekiem stosowanym w monoterapii jest karboplatyna lub cisplatyna.^{1036,1054,1055} Do preferowanych skojarzonych sposobów leczenia nawrotu choroby platynowrażliwej należą: karboplatyna/paklitaksel (kategoria 1),¹⁰³⁶ karboplatyna / liposomalna doksorubicyna (kategoria 1),¹⁰⁵⁶⁻¹⁰⁵⁸ karboplatyna/paklitaksel cotygodniowo,⁷⁶⁰ karboplatyna/paklitaksel związany z albuminami (w przypadku nadwrażliwości na taksan), karboplatyna/docetaksel,^{1059,1060} karboplatyna/gemcytабina (wykazano poprawę PFS),^{1036,1054,1055} cisplatyna/gemcytабina lub karboplatyna/gemcytабina/bewacyzumab.¹⁰⁵⁴

Zalecenie kategorii 1 dotyczące karboplatyny / liposomalnej doksorubicyny oparto na najnowszych danych i pełnym konsensusie panelu.^{1056,1057,1061-1064} Leczenie z zastosowaniem karboplatyny / liposomalnej doksorubicyny jest równoważne do karboplatyny/paklitakselu, ale charakteryzuje się innym profilem toksyczności. Leczenie z zastosowaniem karboplatyny / liposomalnej doksorubicyny jest lepiej tolerowane; pacjentki częściej



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

przerywają leczenie karboplatyną/paklitaksem niż karboplatyną / liposomalną doksorubicyną. Inne schematy skojarzone, w tym zawierające bewacyzumab, omówiono w kolejnych akapitach. Na potrzeby aktualizacji w 2017 roku (wersja 1) panel NCCN Panel dodał zalecenie (kategoria 2A) dotyczące karboplatyny / paklitakselu związanego z albuminami do stosowania w leczeniu nawrotu u pacjentek z chorobą platynowrażliwą i potwierdzoną nadwrażliwością na taksan. Zgodnie ze wstępными danymi z badania fazy II, dotyczącego karboplatyny/nab-paklitakselu u pacjentek z chorobą platynowrażliwą, ogólny wskaźnik odpowiedzi wyniósł 79%, natomiast wskaźnik odpowiedzi całkowitej (CR) wyniósł 39% (15/38).¹⁰⁶⁵ W przeprowadzonym niedawno badaniu dotyczącym stosowania karboplatyny / paklitakselu związanego z albuminami u pacjentek z guzami ginekologicznymi uczestniczyły 22 pacjentki z rakiem jajnika. Schemat ten był dobrze tolerowany, a u żadnej pacjentki nie wystąpiła reakcja nadwrażliwości.¹⁰⁰⁵

W przypadku choroby platynopornej preferowane są leki lub schematy niezawierające pochodnych platyny (tj. docetaksel, doustny etopozyd, gemcytabina, podawany cotygodniowo paklitaksel z pazopanibem lub bez pazopanibu, liposomalna doksorubicyna z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, podawany cotygodniowo paklitaksel/bewacyzumab, topotekan z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu); zazwyczaj prowadzi się monoterapię sekwencyjną.^{943,1066} W badaniu fazy II (MITO-11) oceniono cotygodniowe podawanie paklitakselu z pazopanibem lub bez pazopanibu pacjentkom z platynopornym rakiem jajnika, przy czym oporność mogła występować od początku leczenia lub powstać w jego trakcie.¹⁰⁶⁶ Na podstawie uzyskanych danych wykazano, że nastąpiło wydłużenie PFS w grupie otrzymującej paklitaksel/pazopanib w porównaniu do grupy przyjmującej sam paklitaksel (mediana 6,35 miesiąca [95% CI: 5,36–11,02] w porównaniu do 3,49 miesiąca [2,01–5,66]; HR = 0,42 [95% CI: 0,25–0,69]; $p = 0,0002$). Schematy skojarzone z zastosowaniem bewacyzumabu

(badanie AURELIA) opisano w dalszej części tej sekcji (patrz *bewacyzumab* w sekcji Dyskusja). W przypadku choroby platynopornej terapia skojarzona nie jest preferowana w stosunku do monoterapii. Na potrzeby aktualizacji w 2017 roku (wersja 2) panel NCCN Panel wyjaśnił ten punkt, dodając przypis ze stwierdzeniem, że panel zaleca skojarzone schematy leczenia z zastosowaniem pochodnych platyny w przypadku nawrotów, szczególnie pierwszych, choroby platynowrażliwej.

Wskaźnik odpowiedzi na stosowane leki jest zbliżony: topotekan, 20%;¹⁰⁶⁷ gemcytabina, 19%;^{1068,1069} liposomalna doksorubicyna, 26%;^{1068–1070} doustny etopozyd, 27%.¹⁰⁷¹ U pacjentek z chorobą platynoporną wskaźnik odpowiedzi na docetaksel wynosi 22%, a na podawany cotygodniowo paklitaksel — 21%.^{1032,1072,1073} Dane przedstawione w raportach sugerują, że topotekan podawany cotygodniowo jest mniej toksyczny niż stosowany w schemacie codziennym.^{1074,1075} Wykazano, że chemioterapia paliatywna łagodzi objawy u pacjentek z chorobą platynoporną.¹⁰⁷⁶

Inne potencjalnie skuteczne środki

Do innych potencjalnie skutecznych środków należą: altretamina, kapecytabina, cyklofosfamid, doksorubicyna, ifosfamid, irynotekan, melfalan, oksaliplatyna, paklitaksel, nanocząsteczkowy paklitaksel związany z albuminami (nab-paklitaksel), pemetreksed i winorelbina (patrz *Zasady leczenia ogólnoustrojowego: Akceptowalne sposoby leczenia nawrotu — nabłonkowy rak jajnika (w tym LCOC) / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej — algorytm*).^{1073,1077–1081} Ogólny wskaźnik odpowiedzi na nab-paklitaksel wynosi 64%.¹⁰⁸² Wskaźnik odpowiedzi na winorelbinę wynosi 20%.^{1083,1084} Wskaźnik odpowiedzi na altretaminę wynosi 14%,¹⁰⁸⁵ a na ifosfamid — 12%,¹⁰⁸⁶ jednak dostępnych jest mniej informacji dotyczących ich stosowania u pacjentek z chorobą oporną na paklitaksel. U pacjentek z chorobą platynoporną wskaźnik odpowiedzi na pemetreksed wynosi 21%.^{1032,1072,1073}



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

U odpowiednio dobranych pacjentek można stosować w monoterapii paklitaksel, nab-paklitaksel i oksaliplatynę.^{959,1036,1072,1087} Kapecytabina wykazuje działanie, gdy choroba okazała się oporna na platynę i taksany.¹⁰⁸⁸ Można też stosować inne środki alkilujące, w tym cyklofosfamid i melfalan.^{783,791} Dodatkowo leczenie hormonalne tamoksyfenem lub innymi środkami, w tym inhibitorami aromatazy (takimi jak anastrozol i letrozol), octanem leuprolidu lub octanem megestrolu, stanowi nadal przydatną opcję terapeutyczną u pacjentek, które nie tolerują lub nie wykazują odpowiedzi na schematy cytostatyczne.¹⁰⁸⁹⁻¹⁰⁹⁵ Obecnie prowadzone są badania dotyczące nowych środków umożliwiających leczenie choroby platynoopornej.¹⁰⁹⁶ Według panelu NCCN Panel zalecana jest również monoterapia z zastosowaniem pazopanibu (kategoria 2B). Jest to potencjalnie skuteczne leczenie celowane nawrotu u pacjentek, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie początkowe.¹⁰⁹⁷ W badaniu fazy II z udziałem 36 pacjentek ogólny wskaźnik odpowiedzi wynosił 18%, przy podwyższeniu parametrów ALT i AST stopnia 3 u kilku pacjentek (8%).

Bewacyzumab

Na podstawie badań fazy II członkowie panelu uznali, że stosowany w monoterapii bewacyzumab jest preferowaną opcją u pacjentek z nawrotem choroby (szczególnie gdy występuje u nich wodobrzusze), co odzwierciedla zalecenie kategorii 2A dotyczące stosowania bewacyzumabu w monoterapii u pacjentek zarówno z chorobą platynowrażliwą, jak i platynooporną.^{542,943,1098,1099} Wskaźnik odpowiedzi przy stosowaniu bewacyzumabu w monoterapii wynosi około 20%,^{542,1098,1100-1103} przy czym lek ten może powodować nadciśnienie, zakrzepicę tętniczą lub perforację jelita. Stosowanie schematów skojarzonych zawierających bewacyzumab lub bewacyzumabu w monoterapii jest przeciwwskazane u pacjentek obarczonych zwiększym ryzykiem perforacji przewodu pokarmowego.^{825,1104} Na potrzeby aktualizacji w 2017 roku (wersja 2) panel NCCN Panel dodał

przypis z informacją, że dane dotyczące skuteczności bewacyzumabu w leczeniu nawrotu (stosowanego w monoterapii lub terapii skojarzonej) u pacjentek wcześniej leczonych bewacyzumabem są ograniczone. Panel NCCN Panel dodał kolejny przypis, aby wyjaśnić, że stosowanie bewacyzumabu można kontynuować jako monoterapię podtrzymującą do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, jeśli u pacjentek występuje odpowiedź na początkowe schematy leczenia nawrotu z zastosowaniem chemioterapii/bewacyzumabu, opisane w poniższych akapitach (patrz *Zasady leczenia ogólnoustrojowego: Akceptowalne sposoby leczenia nawrotu — nabłonkowy rak jajnika (w tym LCOC) / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej — algorytm*).

W kilku randomizowanych badaniach fazy III oceniano skojarzone leczenie nawrotu raka jajnika z zastosowaniem bewacyzumabu (tj., AURELIA, OCEANS).^{1104,1105} W badaniu AURELIA oceniano skojarzone leczenie z zastosowaniem bewacyzumabu i chemioterapii — liposomalnej doksorubicyny, podawanego cotygodniowo paklitakselu lub topotekanu — w porównaniu do stosowania samej chemioterapii u pacjentek z zaawansowanym platynoopornym rakiem jajnika. U pacjentek otrzymujących bewacyzumab/chemioterapię pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie bez progresji (PFS) wynoszące 6,7 miesiąca w porównaniu do 3,4 miesiąca w przypadku samej chemioterapii. Mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 16,6 miesiąca w grupie przyjmującej bewacyzumab/chemioterapię w porównaniu do 13,3 miesiąca w przypadku samej chemioterapii, przy czym współczynnik ryzyka (HR) dotyczący OS wynosił 0,85 (95% CI: 0,66–1,08; $p < 0,174$). Z bewacyzumabem częściej związane było występowanie nadciśnienia i białkomoczu (≥ 2 stopnia). Perforacja przewodu pokarmowego wystąpiła u 2,2% pacjentek z grupy przyjmującej bewacyzumab. Na podstawie wyników uzyskanych w badaniu AURELIA panel NCCN Panel



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

zaleca stosowanie następujących schematów skojarzonych u pacjentek z nawrotem platynoopornego raka jajnika: podawany cotygodniowo paklitaksel / bewacyzumab, liposomalna doksorubicyna / bewacyzumab oraz topotekan/bewacyzumab.^{1104,1106}

W randomizowanym badaniu fazy III (OCEANS) oceniano stosowanie karboplatyny/gemcytabiny w połączeniu z bewacyzumabem i bez bewacyzumabu u pacjentek z nawrotem platynowrażliwego raka jajnika, które wcześniej nie otrzymywały bewacyzumabu. W badaniu OCEANS nastąpiło wydłużenie PFS u pacjentek z grupy otrzymującej chemioterapię/bewacyzumab w porównaniu do samej chemioterapii (12,4 w porównaniu do 8,4 miesiąca, $p < 0,0001$).¹¹⁰⁵ Końcowa analiza czasu przeżycia nie wykazała wydłużenia OS w grupie otrzymującej chemioterapię/bewacyzumab w porównaniu do grupy otrzymującej samą chemioterapię (bewacyzumab/chemioterapia: 33,6 miesiąca; sama chemioterapia: 32,9 miesiąca; HR = 0,95; $p = 0,65$).¹¹⁰⁷ Perforacja przewodu pokarmowego wystąpiła u 2 pacjentek z grupy otrzymującej chemioterapię/bewacyzumab. Jedna pacjentka z grupy otrzymującej chemioterapię/bewacyzumab zmarła wskutek krwotoku śródczaszkowego. Na potrzeby aktualizacji w 2017 roku panel NCCN Panel zmienił zalecenie dotyczące karboplatyny/gemcytabiny/bewacyzumabu na kategorię 2A (z kategorii 2B) na podstawie doświadczenia klinicznego. Jednak przy zaleceniach priorytet mają schematy skojarzone kategorii 1 w porównaniu do tego schematu zawierającego bewacyzumab. Schemat z zastosowaniem karboplatyny/gemcytabiny/bewacyzumabu nie jest zalecany u pacjentek zagrożonych perforacją przewodu pokarmowego.

W przeprowadzonym niedawno randomizowanym badaniu fazy III (GOG-0213) oceniano skojarzone leczenie nawrotu z zastosowaniem karboplatyny/paklitakselu/bewacyzumabu u pacjentek z nawrotem platynowrażliwego raka jajnika.¹¹⁰⁸ U pacjentek otrzymujących

chemioterapię/bewacyzumab mediana OS nieznacznie wzrosła w porównaniu do samej chemioterapii (42,2 miesiąca [95% CI: 37,7–46,2] w porównaniu do 37,3 miesiąca (32,6–39,7) (HR = 0,829; 95% CI: 0,683–1,005; $p = 0,056$). U większości pacjentek w obu grupach wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (AE) stopnia 3 lub cięższego. W grupie pacjentek otrzymujących chemioterapię/bewacyzumab było to 96% (317/325) w porównaniu do 86% (282/332) w grupie otrzymującej samą chemioterapię, przy czym najczęstszymi AE były: nadciśnienie, zmęczenie i białkomocz. W grupie otrzymującej bewacyzumab doszło do dziewięciu (3%) zgonów związanych z leczeniem w porównaniu do 2 (1%) zgonów w grupie otrzymującej samą chemioterapię. Na potrzeby aktualizacji w 2017 roku panel NCCN Panel dodał karboplatynę/paklitaksel/bewacyzumab jako potencjalnie skuteczny schemat leczenia na podstawie wyników tego badania.

Inhibitory PARP

Olaparyb

Dane sugerują, że olaparyb (AZD2281), który jest inhibitorem PARP, wykazuje skuteczność u wybranych pacjentek (u osób z mutacjami *BRCA1* i *BRCA2* wskaźniki odpowiedzi są wyższe niż u osób z wynikami ujemnymi pod względem *BRCA*), szczególnie z chorobą platynowrażliwą.^{938–943} Jeśli choroba jest platynooporna, przy czym oporność mogła występować od początku leczenia lub powstać w jego trakcie, obserwuje się niższe wskaźniki odpowiedzi na olaparyb.^{939,941} W badaniu oceniającym działanie olaparybu u osób z nawrotowym, zaawansowanym rakiem jajnika ogólny wskaźnik odpowiedzi wynosił 34% (CR = 2% oraz PR = 32%).^{1109,1110} Olaparyb został zatwierdzony przez FDA do stosowania u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, które otrzymały wcześniej co najmniej 3 linie chemioterapii i u których występuje mutacja *BRCA* linii zarodkowej.^{1110,1111} Według panelu NCCN Panel monoterapia z zastosowaniem olaparybu jest zalecana, na podstawie wyników tego badania i zatwierdzenia FDA, w leczeniu

nawrotu u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika (platynowrażliwym lub platynoopornym), które otrzymały co najmniej 3 linie chemioterapii oraz u których występuje mutacja *BRCA* linii zarodkowej (wykryta w teście zatwierdzonym przez FDA lub innym zatwierdzonym testem wykonanym w placówce zatwierzonej przez CLIA).¹¹¹²

W przeprowadzonym niedawno randomizowanym badaniu fazy III (SOLO2/ENGOT-Ov21) oceniano stosowanie olaparybu (tabletek) w leczeniu podtrzymującym osób ($n = 295$) z platynowrażliwym niskozróżnicowanym rakiem surowiczym i mutacjami *BRCA*, które otrzymały co najmniej 2 linie chemioterapii. Do badania włączono także pacjentki z niskozróżnicowanym rakiem endometrialnym, pierwotnym rakiem otrzewnej lub rakiem jajowodu.⁹⁴⁴ Dane wykazały, że mediana PFS była znacznie większa u pacjentek otrzymujących olaparyb (19,1 miesiąca [95% CI: 16,3–25,7]) w porównaniu do otrzymujących placebo (5,5 miesiąca [5,2–5,8]; HR = 0,30 [95% CI: 0,22–0,41], $p < 0,0001$). Poważne AE występowały u większej liczby pacjentek otrzymujących leczenie podtrzymujące z zastosowaniem olaparybu (18% [35/195]) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (8% [8/99]). Do najczęstszych ciężkich AE (stopnia 3 lub cięższych) należały: niedokrwistość (19% [38/195] w grupie otrzymującej olaparyb w porównaniu do 2% [2/99] w grupie otrzymującej placebo), zmęczenie lub astenia (4% [8/195] w porównaniu do 2% [2/99]) oraz neutropenia (5% [10/195] w porównaniu do 4% [4/99]). W grupie otrzymującej olaparyb jedna pacjentka (1%) zmarła wskutek AE (ostrej białaczki szpikowej) związanego z leczeniem. Olaparyb (w tabletach) został niedawno zatwierdzony przez FDA jako leczenie podtrzymujące u pacjentek z nawrotem nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na chemioterapię z zastosowaniem pochodnych platyny.

Na potrzeby aktualizacji w 2017 roku (wersja 3) panel NCCN Panel zalecił, na podstawie tego badania (SOLO2/ENGOT-Ov21) i zatwierdzenia FDA, rozważenie olaparybu (w tabletach) jako leczenia podtrzymującego u kobiet z rakiem jajnika, które otrzymały co najmniej 2 linie chemioterapii.⁹⁴⁴ Należy zwrócić uwagę na fakt, że zmieniono postać farmaceutyczną olaparybu z kapsułek (jako postaci zatwierzonej początkowo przez FDA) na tabletki we wskazaniach do stosowania w leczeniu podtrzymującym i leczeniu nawrotów. Olaparybu w tabletach (100 mg i 150 mg) nie należy zastępować olaparybem w kapsułkach (50 mg) ze względu na różnice w dawkowaniu i biodostępności tych postaci farmaceutycznych.

Rukaparyb

Rukaparyb również jest doustnym inhibitorem PARP.¹¹¹³ W przeprowadzonym niedawno badaniu fazy II (ARIEL2) oceniano stosowanie rukaparybu w leczeniu nawrotu choroby u pacjentek z platynowrażliwym rakiem jajnika.¹¹¹⁴ Nastąpiło wydłużenie okresu PFS u pacjentek ($n = 40$) z mutacjami *BRCA* (12,8 miesiąca [95% CI: 9,0–14,7]) w porównaniu z typem dzikim ($n = 70$) (5,2 miesiąca [95% CI: 3,6–5,5]) (HR = 0,27; 95% CI: 0,16–0,44, $p < 0,0001$). U pacjentek przyjmujących rukaparyb występowały poważne AE: niedrożność jelita cienkiego (10 [5%] spośród 204 pacjentek), progresja nowotworu złośliwego (10 [5%]) i niedokrwistość (9 [4%]). W trakcie badania 3 pacjentki zmarły (2 wskutek progresji choroby, a jedna z powodu posocznicy i progresji choroby), przy czym zgonów nie zgłoszono jako związanych z leczeniem. Na podstawie tego badania i zatwierdzenia FDA panel NCCN Panel zaleca stosowanie rukaparybu w monoterapii do leczenia nawrotów u pacjentek z platynowrażliwym lub platynoopornym rakiem jajnika, które leczono wcześniej z zastosowaniem co najmniej 2 linii chemioterapii i u których występują mutacje *BRCA* (wykryte zgodnie z wcześniejszym opisem).^{1114,1115} Według panelu NCCN Panel rukaparyb jest preferowany u pacjentek z chorobą platynooporną,



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

ponieważ w ich przypadku dostępnych jest mniej właściwych opcji leczenia. Według analizy zbiorczej zgłoszony ogólny wskaźnik odpowiedzi na rukaparyb wynosił 66% (52/79; 95% CI: 54–76) w przypadku choroby platynowrażliwej oraz 25% (5/20; 95% CI: 9–49) w przypadku choroby platynoopornej.¹¹¹³ W przeprowadzonym niedawno badaniu fazy I–II zgłoszony wskaźnik odpowiedzi wynosił 59,5% u pacjentek z chorobą platynowrażliwą i mutacjami BRCA, które otrzymały od 2 do 4 cykli leczenia.¹¹¹³

Niraparyb

Niraparyb jest kolejnym doustnym inhibitorem PARP 1/2.¹¹¹⁶ W badaniu fazy III (NOVA) oceniano stosowanie niraparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z platynowrażliwym rakiem jajnika, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie nawrotu.¹¹¹⁶ Na potrzeby aktualizacji w 2017 roku (wersja 1) panel NCCN Panel dodał zalecenie, aby powtórzyć przeprowadzone wcześniej badania obrazowe w celu oceny odpowiedzi. Dane wykazały, że niraparyb wydłużał okres PFS w porównaniu do placebo, niezależnie od tego, czy u pacjentek występowała mutacja BRCA. U pacjentek bez mutacji BRCA w linii zarodkowej, które otrzymywały niraparyb, nastąpiło wydłużenie okresu PFS (12,9 miesiąca w porównaniu do 3,8 miesiąca). U pacjentek z mutacją BRCA w linii zarodkowej nastąpiło większe przedłużenie okresu PFS (21,0 w porównaniu do 5,5 miesiąca) (HR = 0,27; 95% CI: 0,17–0,41). U pacjentek przyjmujących niraparyb do często zgłaszanych AE stopnia 3 lub 4 należały: trombocytopenia (33,8%), niedokrwistość (25,3%) i neutropenia (19,6%). Na potrzeby aktualizacji w 2017 roku (wersja 1) panel NCCN Panel zalecił, na podstawie wyników tego badania i zatwierdzenia FDA, niraparyb do stosowania w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z chorobą platynowrażliwą, które otrzymały co najmniej 2 linie leczenia z zastosowaniem pochodnych platyny i u których wystąpiła CR lub PR na ostatnią linię leczenia nawrotu.^{1116,1117}

Rzadziej występujące podtypy raka jajnika

Do chorób LCOC należą: mięsakoraki (MMMT), rak jasnoróżowy, rak śluzowy, wysokorzóżnicowany (stopnia G1) surowiczy/endometrioidalny rak nabłonkowy, guzy nabłonkowe o granicznej złośliwości, złośliwe guzy podścieliskowe ze sznurów płciowych oraz złośliwe guzy z komórek zarodkowych.¹³⁹ W pełnej klasyfikacji histologicznej raka jajnika według WHO opisano różne rodzaje chorób LCOC (patrz *Klasyfikacja histologiczna WHO — algorytm*).¹ Do oceny stopnia zaawansowania choroby LCOC używany jest również system oceny stopnia zaawansowania raka jajnika AJCC/FIGO (patrz *Ocena stopnia zaawansowania: Tabela 1* i inne tabele oceny stopnia zaawansowania w obrębie algorytmu). Według członków panelu określenie ścieżek, które mogłyby służyć jako cele terapeutyczne w chorobach LCOC, jest istotne ze względu na możliwości zastosowania nowych i nowatorskich sposobów leczenia.¹³⁹ Jednak ograniczona dostępność danych na temat tych typów histologicznych wynika z ich rzadkiego występowania, a zebranie danych prospektywnych będzie się wiązało z trudnościami. Obecnie najbardziej odpowiednim sposobem leczenia mogą być badania kliniczne w przypadku kwalifikujących się pacjentek lub zindywidualizowane plany leczenia w przypadku pacjentek, które nie kwalifikują się do badań. Różne schematy chemioterapii i.v. oraz i.v. / i.p. stosowane w niskorzóżnicowanym surowiczym raku jajnika można również zalecić w przypadku pacjentek z chorobą LCOC, jednak zalecenia te mają jedynie kategorię 2A ze względu na ograniczone dane.

Zalecana diagnostyka

Pacjentki mogątrzymać poradnictwo w instytucji członkowskiej NCCN w zakresie zaleceń i leczenia niezdiagnozowanej masy w obrębie miednicy lub postępowania w związku ze złośliwym guzem jajnika, którego poddano wcześniej biopsji. Wiele takich pacjentek odwiedza instytucje członkowskie NCCN po wcześniejszym zabiegu chirurgicznym przeprowadzonym w innej instytucji. U pacjentek z niezdiagnozowaną



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

histologicznie masą w obrębie miednicy należy przeprowadzić ocenę i określić stopień zaawansowania choroby zgodnie z opisem w algorytmie (patrz *Nabłonkowy rak jajnika / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej: Diagnostyka — algorytm*). Rozpoznania choroby LCOC dokonuje się często dopiero po operacji w związku z podejrzana masą w obrębie miednicy (patrz *Nabłonkowy rak jajnika / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej: Leczenie pierwotne — algorytm*). Z tego względu diagnostyka choroby LCOC przebiega tak samo, jak w przypadku innych typów raka jajnika oprócz tego, że oznacza się markery nowotworowe i przeprowadza inne badania w celu określenia konkretnej histopatologii (patrz *Nabłonkowy rak jajnika / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej: Diagnostyka — algorytm*). Do markerów nowotworowych należą: CA-125, inhibina, beta-hCG, alfa-fetoproteina i antygen rakowo-płodowy (CEA). U pacjentek w wieku poniżej 35 lat, u których występuje masa w obrębie miednicy, należy oznaczyć stężenie AFP, aby dokonać oceny pod kątem guzów z komórek zarodkowych i wykluczyć ciążę.⁴³³⁻⁴³⁵ Zaleca się ocenę przewodu pokarmowego pod kątem histologii raka śluzowego, aby ustalić, czy pierwotny, utajony nowotwór przewodu pokarmowego nie spowodował przerzutów do jajników.⁵²⁷ U pacjentek, które chcieliby zachować płodność, zaleca się śródoperacyjną ocenę zamrożonych wycinków (patrz następna sekcja).

Zabieg chirurgiczny

W przeciwieństwie do niskozróżnicowanego surowiczego, nabłonkowego raka jajnika lub MMMT, inne choroby LCOC ujawniają się u wielu pacjentek we wczesnym stadium. Niektóre guzy mogą być ograniczone do jednego jajnika. W takich przypadkach u części pacjentek rozważa się operację zachowującą płodność, którą można przeprowadzić laparoskopowo (patrz *Zasady dotyczące zabiegu chirurgicznego — algorytm*).^{675,676,679,1118-1122} Operację zachowującą płodność można przeprowadzić (gdy jest to technicznie wykonalne), jeśli wyniki śródoperacyjnej oceny zamrożonych wycinków są dodatnie pod

względem guzów we wczesnym stadium i/lub guzów niskiego ryzyka (tj. złośliwych guzów z komórek zarodkowych, guzów nabłonkowych o granicznej złośliwości, nabłonkowych guzów jajnika w I stadium klinicznym, guzów śluzowych w I stadium klinicznym lub guzów podścieliskowe ze sznurów płciowych w I stadium klinicznym).^{675,676,679,1119-1122} U pacjentek, które nie mają potrzeby zachowania płodności lub u których występuje: nabłonkowy rak jajnika w II, III lub IV stadium klinicznym, guz podścieliskowe ze sznurów płciowych w II, III lub IV stadium klinicznym albo MMMT, należy przeprowadzić kompleksową śródoperacyjną ocenę stopnia zaawansowania choroby zgodnie z wytycznymi dotyczącymi raka jajnika (patrz *Zasady dotyczące zabiegu chirurgicznego — algorytm*).

Po rozpoznaniu guza LCOC pacjentki można skierować do instytucji członkowskiej NCCN. Zalecenia dotyczące początkowego zabiegu chirurgicznego zależą od konkretnego rozpoznania histologicznego. Często u pacjentek przeprowadzona została już kompleksowa ocena stopnia zaawansowania choroby (zgodnie ze standardami śródoperacyjnej oceny stopnia zaawansowania choroby GOG) oraz wykonano zabieg chirurgiczny w celu cytoredukcji guza. W niektórych przypadkach pacjentki są kierowane po przeprowadzeniu *niekompletnej* oceny stopnia zaawansowania choroby (tj. bez naruszenia macicy i/lub przydatków, bez usunięcia sieci, bez udokumentowania wyników śródoperacyjnej oceny stadium choroby).

Rak jasnoróżnicowany

Raki jasnoróżnicowane są uznawane za guzy niskozróżnicowane. Występują częściej niż inne choroby LCOC.⁵⁶² Większość raków jasnoróżnicowanych jest ujemna pod względem WT1 i receptorów estrogenowych.⁵⁶² W wytycznych NCCN Guidelines zamieszczono algorytm postępowania w przypadku raków jasnoróżnicowanych (patrz *Rzadziej występujące podtypy raka jajnika: Rak jasnoróżnicowy jajnika*).



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

i *Klasyfikacja histologiczna WHO — algorytm*).¹ Ponieważ raka jasnowkomórkowego rozpoznaje się zazwyczaj u pacjentek po analizie histopatologicznej preparatu chirurgicznego, diagnostykę pod kątem podejrzanych lub wyczuwalnych mas w obrębie miednicy przeprowadza się przed zabiegiem chirurgicznym, zgodnie z opisem w algorytmie (patrz *Nabłonkowy rak jajnika / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej: Diagnostyka — algorytm*).

Leczenie pierwotne tych pacjentek obejmuje zabieg wtórny z kompleksową oceną stopnia zaawansowania choroby, po którym następuje leczenie pooperacyjne (patrz *Rzadziej występujące podtypy raka jajnika: Rak jasnowkomórkowy jajnika — algorytm*).¹¹²³ Operacja zachowująca płodność nie jest zalecana w przypadku raka jasnowkomórkowego w stadiach od IA do C. Wykazano, że limfadenektomia pozwala wydłużyć czas przeżycia.¹¹²⁴ System oceny stopnia zaawansowania niskozróżnicowanego surowiczego raka jajnika i pierwotnego raka otrzewnej jest też stosowany względem raków jasnowkomórkowych (patrz *Ocena stopnia zaawansowania: Tabela 1 — algorytm*).⁵⁴⁷ Zespół Lynch jest powiązany z ryzykiem wystąpienia raków endometrialnych, jasnowkomórkowych i surowiczych brodawkowatych.¹¹²⁵⁻¹¹²⁷ U pacjentek z chorobą w stadium od IA do IC jako leczenie pooperacyjne zaleca się standardowe schematy i.v. takson-karboplatyna (z paklitakselem lub docetakselem) stosowane w przypadku niskozróżnicowanego surowiczego raka jajnika.¹¹²⁴ U pacjentek z jednostronnymi guzami jasnowkomórkowymi o granicznej złośliwości możliwymi opcjami są operacja zachowująca płodność i/lub obserwacja/monitorowanie (patrz *Rzadziej występujące podtypy raka jajnika: Nabłonkowe guzy jajnika o granicznej złośliwości [o niskim potencjale złośliwości] w algorytmie*). U pacjentek z rakiem jasnowkomórkowym w stadium od II do IV jako leczenie pooperacyjne stosuje się standardowe schematy stosowane w nabłonkowym raku jajnika (np. i.v. karboplatyna z paklitaksem, docetaksem lub

liposomalną doksorubicyną). U pacjentek z zaawansowanym rakiem jasnowkomórkowym rokowanie jest złe.^{1123,1124} Dane sugerują równoważność 6 lub 3 cykli chemioterapii pooperacyjnej w przypadku pacjentek z rakiem jasnowkomórkowym.^{802,1128}

Raki śluzowe

Guzy śluzowe są nietypowe, ponieważ mogą to być bardzo duże masy torbielowe wypełniające potencjalnie jamę brzuszną i miednicę. Taki obraz choroby często sugeruje histologię raka śluzowego. U pacjentek rak śluzowy jajnika jest często rozpoznawany we wcześniejszym stadium i wiąże się z dobrym rokowaniem; 5-letni okres DFS wynosi w przybliżeniu od 80% do 90%.^{527,1129} Guzy śluzowe częściej występują u pacjentek w młodszym wieku (20–40 lat) niż niskozróżnicowany surowiczy rak jajnika. W wytycznych NCCN Guidelines zamieszczono algorytm postępowania w przypadku raka śluzowego (patrz *Rzadziej występujące podtypy raka jajnika: Rak śluzowy jajnika i Klasyfikacja histologiczna WHO — algorytm*).¹ Na potrzeby aktualizacji w 2017 roku (wersja 1) panel NCCN Panel dodał zalecenie operacji zachowującej płodność, jeśli jeszcze jej nie przeprowadzono, u wybranych pacjentek z chorobą w stadium od IA do C.

Rozpoznanie raka śluzowego u pacjentek dokonuje się często dopiero po operacji w związku z podejrzana masą w obrębie miednicy (patrz *Nabłonkowy rak jajnika / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej: Leczenie pierwotne — algorytm*). Z tego względu początkowa diagnostyka jest taka sama jak przy innych typach raka jajnika (patrz *Nabłonkowy rak jajnika / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej: Diagnostyka — algorytm*). Leczenie pierwotne tych pacjentek obejmuje zabieg wtórny z kompleksową oceną stopnia zaawansowania choroby, po którym następuje leczenie pooperacyjne lub obserwacja (patrz *Rzadziej występujące podtypy raka jajnika: Rak śluzowy jajnika — algorytm*).⁵²⁷ U pacjentek z podejrzewanymi lub potwierdzonymi

śluzowymi guzami jajnika zaleca się również appendektomię podczas pierwotnego zabiegu chirurgicznego. U wybranych pacjentek z guzami śluzowymi w stadium I możliwą opcję stanowi operacja zachowująca płodność (patrz *Rzadziej występujące podtypy raka jajnika: Nabłonkowe guzy jajnika o granicznej złośliwości [o niskim potencjale złośliwości]* — algorytm). System oceny stopnia zaawansowania choroby stosowany w przypadku niskozróżnicowanego surowiczego, nabłonkowego raka jajnika i pierwotnego raka otrzewnej jest też używany względem raków śluzowych (patrz *Ocena stopnia zaawansowania: Tabela 1* — algorytm).⁵⁴⁷

Dodatkowa diagnostyka obejmuje ocenę przewodu pokarmowego i stężenia CEA u pacjentek z histologią raka śluzowego w celu ustalenia, czy występuje utajony pierwotny nowotwór przewodu pokarmowego, który spowodował przerzuty do jajników, czy też pierwotny rak śluzowy jajników (patrz *Nabłonkowy rak jajnika / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej: Diagnostyka* — algorytm).⁵²⁷ Przerzuty do jajników występują częściej, natomiast pierwotne guzy śluzowe jajnika są rzadkie; trudno jest rozróżnić gruczolakoraki powodujące przerzuty do jajników i pierwotne raki śluzowe.⁵⁷⁴⁻⁵⁷⁶ Przydatne może być barwienie immunologiczne PAX8.⁵⁷⁴

Zaleca się pooperacyjną obserwację i monitorowanie pacjentek z guzami śluzowymi w stadium IA lub IB, ponieważ większość z tych nowotworów jest łagodna lub o granicznej złośliwości.^{527,562} U pacjentek z rakami śluzowymi w stadium IC do opcji pooperacyjnych należą: 1) obserwacja; 2) karboplatyna i.v. z paklitakselem lub docetakselem; 3) 5-FU/leukoworyna/oksaliplatyna, schemat GI) lub 4) kapecytabina/oksaliplatyna (schemat GI).⁵²⁷ Niektórzy lekarze uważają, że schematy GI są odpowiednie, ponieważ raki śluzowe jajnika są podobne do guzów GI (przewodu pokarmowego).¹¹³⁰ U pacjentek z rakami śluzowymi w stadium II–IV do opcji pooperacyjnych należą:

1) chemioterapia z zastosowaniem schematów dla nabłonkowego raka

jajnika (np. karboplatyna i.v. z paklitakselem, docetakselem lub liposomalną doksorubicyną); 2) 5-FU/leukoworyna/oksaliplatyna (schemat GI) lub 3) kapecytabina/oksaliplatyna (schemat GI). Na potrzeby aktualizacji w 2017 roku (wersja 1) panel NCCN Panel dodał zalecenia dotyczące leczenia nawrotu raka śluzowego: 1) 5-FU/leukoworyna/oksaliplatyna z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu (kategoria 2B dla bewacyzumabu) lub 2) kapecytabina/oksaliplatyna.

Discussion
Initiate in
progress



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Wysokorzóżnicowany rak surowiczy

Wysokorzóżnicowany rak surowiczy jest podtypem raka surowicznego, który jest uznawany za odmienny pod względem histopatologii od często rozpoznawanego niskorzóżnicowanego raka surowicznego. Nowotwór ten stanowi mniej niż 5% przypadków wszystkich nabłonkowych raków jajnika.^{139,1131} Wysokorzóżnicowany rak surowiczy charakteryzuje się łagodną lub umiarkowaną atypią jądroową oraz maksymalnie 12 mitozami na 10 dużych pól widzenia (ang. high-powered fields, HPF), natomiast niskorzóżnicowany rak surowiczy charakteryzuje się wyraźną atypią jądroową i więcej niż 12 mitozami na 10 HPF.^{560,1131,1132} Dodatkowo w przypadku wysokorzóżnicowanego raka surowicznego często identyfikuje się mutacje aktywujące w szlaku kinaz aktywowanych mitogenami (ang. mitogen-activated protein kinase, MAPK), które nie występują w niskorzóżnicowanym raku surowiczym. Z kolei mutacje TP53 są zazwyczaj związane z niskorzóżnicowanym, ale nie z wysokorzóżnicowanym rakiem surowiczym.¹¹³³⁻¹¹³⁸ Wysokorzóżnicowany rak surowiczy wiąże się z wolniejszym przebiegiem choroby i ujawnia się w młodszym wieku niż niskorzóżnicowany rak surowiczy, jednak jest też często bardziej zaawansowany w momencie rozpoznania.^{560,579,1132,1139} Około 60% przypadków wysokorzóżnicowanego raka surowicznego (w porównaniu do 2% przypadków niskorzóżnicowanego raka surowicznego) wiąże się też z guzami surowiczymi o granicznej złośliwości (o niskim potencjale złośliwości).⁵⁶⁰ Ze względu na te różnice pacjentki z wysokorzóżnicowanym rakiem surowiczym leczy się zasadniczo inaczej niż pacjentki z niskorzóżnicowanym rakiem surowiczym, jak opisano poniżej.

Leczenie pierwotne

Leczenie pierwotne wysokorzóżnicowanego raka surowicznego obejmuje zabieg wtórny z kompleksową oceną stopnia zaawansowania choroby, po czym prowadzone jest leczenie adiuwantowe lub obserwacja.⁵⁷⁹

Zazwyczaj rozpoznania wysokorzóżnicowanego raka surowicznego dokonuje się na podstawie kompleksowego badania histopatologicznego po początkowym zabiegu chirurgicznym. System oceny stopnia zaawansowania niskorzóżnicowanego surowicznego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej jest też stosowany względem wysokorzóżnicowanego raka surowicznego.⁵⁴⁷ Wysokorzóżnicowany rak surowiczy często wykazuje słabą odpowiedź na chemioterapię w porównaniu do niskorzóżnicowanego raka surowicznego.¹¹⁴⁰ Z tego względu chemioterapia neoadiuwantowa jest w mniejszym stopniu preferowana u pacjentek z wysokorzóżnicowanym rakiem surowiczym.⁵⁷⁹

Zalecenia dotyczące leczenia adiuwantowego są stratyfikowane w wytycznych według stopnia zaawansowania choroby (patrz LCOC-6). Pooperacyjna obserwacja jest zaleceniem kategorii 2A u pacjentek z chorobą w stadium IA i IB oraz kategorii 2B u pacjentek z chorobą w stadium IC. U pacjentek z chorobą w stadium IC lub II-IV zaleca się kilka opcji adiuwantowego leczenia ogólnoustrojowego, w tym schematy zawierające paklitaksel / pochodne platyny, jednak dane dotyczące stosowania schematów leczenia ogólnoustrojowego u pacjentek z wysokorzóżnicowanym rakiem surowiczym są, ogólnie rzecz biorąc, ograniczone.

Pacjentki z wysokorzóżnicowanym rakiem surowiczym mogą również odnieść korzyści z podtrzymującego leczenia hormonalnego stosowanego po chemioterapii adiuwantowej. W badaniu uwzględniającym analizę bazy danych zaobserwowano, że u pacjentek z wysokorzóżnicowanym rakiem surowiczym w stadium II-IV, które otrzymywały podtrzymujące leczenie hormonalne po zakończeniu pierwotnego zabiegu chirurgicznego w celu cytoredukcji guza i pierwszej linii chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, okres przeżycia bez progresji (ang. progression-free survival, PFS) był dłuższy niż u pacjentek, które nie otrzymały podtrzymującego leczenia hormonalnego (mediana PFS = 64,9



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

w porównaniu do 26,4 miesiąca; $p < 0,001$).¹¹⁴¹ Większość pacjentek objętych badaniem otrzymywała letrozol (54,3%), natomiast mniejszy odsetek — tamoksafen (28,6%). Na podstawie tych danych podtrzymujące leczenie hormonalne (letrozol, anastrozol, eksemestan, octan leuprolidu lub tamoksafen) uznano w wytycznych za zalecenie kategorii 2B.

Kolejną możliwością leczenia tych pacjentek jest zastąpienie adiuwantowej chemioterapii adiuwantowym leczeniem hormonalnym.¹¹⁴² Jednak ponieważ nie ma danych prospektywnych, które potwierdzałyby wybór tej opcji, stanowi ona kategorię 2B zaleceń w wytycznych. Obecnie jest prowadzone randomizowane badanie dotyczące stosowania chemioterapii z zastosowaniem paklitakselu/karboplatyny, po której następuje podtrzymujące leczenie hormonalne w porównaniu do stosowania samego leczenia hormonalnego u pacjentek z wysokozróżnicowanym rakiem surowiczym.¹¹⁴³

Monitorowanie/obserwacja w przypadku nawrotu choroby

Niestety u pacjentek z wysokozróżnicowanym rakiem surowiczym, szczególnie w zaawansowanym stadium choroby, może dojść do jej nawrotu. Z tego względu niezbędne jest ciągłe monitorowanie takich pacjentek. Zgodnie z wytycznymi zalecane jest monitorowanie pod kątem ewentualnego nawrotu wysokozróżnicowanego raka surowicznego poprzez wizyty kontrolne co 2 do 4 miesięcy przez 2 lata, następnie co 3 do 6 miesięcy przez 3 lata, następnie po upływie 5 lat co rok (patrz LCOC-7). Podczas tych wizyt należy przeprowadzić badanie fizyczne, w tym badanie miednicy. Zalecane są badania molekularne guza, jeśli nie wykonano ich przedtem. Ponieważ istnieją ograniczone zatwierdzone możliwości leczenia wysokozróżnicowanego raka surowicznego, szczególnie przydatne mogą być bardziej kompleksowe badania genetyczne pod kątem mutacji somatycznych. Zalecane są również badania obrazowe i pełna morfologia krwi / profil biochemicalny stosownie do wskazań klinicznych. Należy ocenić stężenie markera CA-

125 lub innych markerów nowotworowych, jeśli początkowo były podwyższone. Pacjentki należy skierować na ocenę genetycznych czynników ryzyka, jeśli nie została wcześniej przeprowadzona. Zalecenia dotyczące długookresowej opieki w celu zapewnienia dobrego samopoczucia pacjentek, które były leczone ze względu na wysokozróżnicowanego raka surowicznego, zawierają wytyczne NCCN Guidelines dotyczące przeżycia (www.NCCN.org).

Leczenie nawrotu

W wytycznych NCCN Guidelines zalecanych jest kilka możliwości leczenia pacjentek z nawrotem wysokozróżnicowanego raka surowicznego (patrz LCOC-7). Można rozważyć wtórną cytoredukcję u pacjentek z długim okresem wolnym od choroby, widocznymi w badaniach obrazowych wyodrębnionymi masami, a nie rakiem rozsianym i/lub niedrożnością jelit. Kolejną opcją odpowiednią dla tej populacji pacjentek jest leczenie ogólnoustrojowe. Jednak w wytycznych podkreślono, że nie ma określonej standardowej kolejności stosowania leków w nawrocie choroby. Z tego względu przed rozpoczęciem leczenia ogólnoustrojowego każdą pacjentkę należy ocenić w indywidualny sposób, uwzględniając wcześniejsze terapie, obciążenie chorobą, profil molekularny nowotworu oraz względną skuteczność i profil toksyczności planowanego leczenia. Do zalecanych rodzajów ogólnoustrojowego leczenia nawrotu choroby u tej populacji pacjentek należy chemioterapia (jeśli jej wcześniej nie stosowano) i leczenie hormonalne.^{579,1144}

Jednak, zgodnie z doniesieniami, w przypadku nawrotu wysokozróżnicowany rak surowiczy może charakteryzować się większą opornością na chemioterapię niż niskozróżnicowany rak surowiczy.¹¹⁴⁵ Z tego względu wciąż istnieje zapotrzebowanie na skuteczne możliwości leczenia ogólnoustrojowego wysokozróżnicowanego raka surowicznego. Co istotne, wyniki przeprowadzonych niedawno badań sugerują, że w nawrotowym wysokozróżnicowanym raku surowicznym aktywność



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

wykazują inhibitory MEK. W otwartym, randomizowanym badaniu fazy II/III oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trametynibu, inhibitora MEK1/2, w porównaniu do pięciu standardowych sposobów leczenia (ang. standard-of-care options, SOC) z zastosowaniem: paklitakselu, pegylowanej liposomalnej doksorubicyny, topotekanu, letrozolu lub tamoksyfenu u 260 pacjentek z nawrotem wysokorzóżnicowanego raka surowiczego.¹¹⁴⁶ Mediana przeżycia bez progresji wynosiła 13,0 miesięcy w grupie przyjmującej trametynib w porównaniu do 7,2 miesiąca w grupie otrzymującej standardowe leczenie ($HR = 0,48$; 95% CI: 0,36–0,64; $p < 0,0001$). Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) w grupie otrzymującej trametynib wynosił 26%, czyli znaczco więcej niż w grupie SOC, w której odnotowano ORR na poziomie 6% ($p < 0,0001$). Najczęściej zgłasiane zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 w grupie otrzymującej trametynib to: wysypka skórnna, niedokrwistość, nadciśnienie, biegunka, nudności i zmęczenie. Ze względu na lepsze wyniki leczenia z zastosowaniem trametynibu, jest ono zalecane przez panel NCCN Panel jako opcję kategorii 2A u pacjentek z nawrotem wysokorzóżnicowanego raka surowiczego.

Skuteczność i bezpieczeństwo innego inhibitora MEK1/2, binimetynibu, oceniono w badaniu otwartym fazy III z udziałem 303 pacjentek z nawrotem wysokorzóżnicowanego raka surowiczego.¹¹⁴⁷ Pacjentki przydzielono losowo do grupy otrzymującej binimetynib lub do grupy otrzymującej wybraną przez lekarza chemioterapię (ang. physician's choice chemotherapy, PCC): pegylowaną liposomalną doksorubicynę, paklitaksel lub topotekan. Mediana PFS w grupie otrzymującej binimetynib wyniosła 9,1 miesiąca w porównaniu do 10,6 miesiąca w grupie PCC ($HR = 1,21$; 95% CI: 0,79–1,86; $p = 0,807$). Z tego względu pierwszorzędowy punkt końcowy badania dotyczący PFS nie został spełniony zgodnie z zaślepioną niezależną oceną centralną (ang. blinded independent central review, BICR). Jednak wyniki ilościowe

w grupie otrzymującą binimetynib były lepsze w porównaniu do grupy PCC pod względem określonych punktów końcowych, takich jak PFS w ocenie lokalnych badaczy (12,5 miesiąca w grupie otrzymującą binimetynib w porównaniu do 11,6 miesiąca w grupie PCC) oraz ORR według BICR (16% w grupie otrzymującą binimetynib w porównaniu do 13% w grupie PCC). Dodatkowo dane dotyczące parametrów PFS i ORR uzyskane z analizy post hoc sugerują, że odpowiedź na binimetynib może być związana z obecnością mutacji KRAS. Na podstawie tych danych panel NCCN Panel zaleca leczenie z zastosowaniem binimetynibu jako opcję kategorii 2B u pacjentek z nawrotem wysokorzóżnicowanego raka surowiczego.

Niedawno stała się dostępna nowa możliwość leczenia pacjentek z nawrotem wysokorzóżnicowanego raka surowiczego z mutacją BRAF V600E. W czerwcu 2022 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła w przyspieszonej procedurze selektywny inhibitor BRAF, dabrafenib, w połączeniu z trametynibem do stosowania w leczeniu osób dorosłych i dzieci (w wieku od 6 lat) z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi guzami litymi z mutacją BRAF V600E, u których nastąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu oraz u których nie ma zadowalających innych możliwości leczenia.^{1148–1150} Zatwierdzenie to oparto na kilku badaniach. Jednym z nich było otwarte, jednoramienne badanie fazy II NCI-MATCH (podprotokół H), w którym oceniano stosowanie dabrafenibu w połączeniu z trametynibem u chorych z guzami litymi, chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których nastąpiła progresja po co najmniej jednej linii leczenia standardowego.¹¹⁵¹ Spośród 29 osób uwzględnionych w analizie pierwotnej pięć chorowało na wysokorzóżnicowanego raka surowicznego, a jedna na śluzowo-brodawkowatego surowicznego gruczolakoraka otrzewnej. ORR w całej populacji wynosił 38%, natomiast PFS — 11,4 miesiąca. W szczególności korzyść kliniczną zaobserwowano u 6 pacjentek z pierwotnym rakiem ginekologicznym: u 5 pacjentek



osiągnięto odpowiedź częściową (ang. partial response PR) (> 12 miesięcy u 3 pacjentek), natomiast u 1 pacjentki występowała stabilna choroba (ang. stable disease, SD) przez 8 miesięcy po leczeniu. Na podstawie tych wyników dodano leczenie skojarzone z zastosowaniem dabrafenibu i trametynibu do wytycznych jako opcję leczenia nawrotu kategorii 2A u pacjentek z guzami *BRAF* V600E-dodatnimi (w tym z wysokorzóżnicowanym rakiem surowiczym).

Oprócz opisanych powyżej możliwości można rozważyć inne akceptowalne ogólnoustrojowe sposoby leczenia nawrotu wymienione w sekcji *Zasady leczenia ogólnoustrojowego wytycznych* (patrz OV-C 8 z 11 oraz OV-C 9 z 11, dostępne na stronie internetowej <http://www.NCCN.org>). Włączenie do badania klinicznego i obserwacja to inne zalecane opcje u pacjentek z nawrotem wysokorzóżnicowanego raka surowiczego.

W odpowiedzi na dostępność nowatorskich sposobów leczenia nawrotu wysokorzóżnicowanego raka surowiczego panel NCCN Panel opracował nową stronę algorytmu z zaleceniami dotyczącymi postępowania w przypadku nawrotu tego podtypu raka — aby uzyskać więcej informacji, patrz LCOC-7.

Rak nabłonkowy endometrium

Opracowanie sekcji w toku



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Złośliwe guzy z komórek zarodkowych

Do tych guzów złośliwych należą rozrodczaki, niedojrzałe potworniaki, guzy zarodkowe i guzy zatoki endodermalnej (pęcherzyka żółtkowego) (patrz *Rzadziej występujące podtypy raka jajnika: Złośliwe guzy z komórek zarodkowych i Klasyfikacja histologiczna WHO — algorytm*).¹ Występują one przeważnie u młodszych kobiet. Często choroba zostaje rozpoznana w stadium I, a mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi od 16 do 20 lat.^{428,1152} Guzy z komórek zarodkowych są najczęściej występującymi guzami jajnika w tej grupie wiekowej.⁴⁷⁰ Zalecana diagnostyka może obejmować badania czynności płuc, jeśli rozważaną opcją leczenia jest bleomycyna (patrz *Nabłonkowy rak jajnika / rak jajowodu / pierwotny rak otrzewnej: Diagnostyka — algorytm*).^{433,1153} U młodych kobiet (< 35 lat) z masą w obrębie miednicy stężenia AFP mogą wskazywać na obecność guzów z komórek zarodkowych.⁴³³⁻⁴³⁵ Jednak należy także wykluczyć ciążę. Czynnikiem ryzyka występowania guzów z komórek zarodkowych jest dysgenezja gonad.⁴⁷⁰ Rokowanie w przypadku złośliwych guzów z komórek zarodkowych jest znakomite.¹¹⁵⁴ Po odpowiednim leczeniu 5-letnie przeżycie przekracza 85%.^{1152,1155,1156}

dodatkowe

Operacja zachowująca płodność jest zalecana u kobiet, które chcą zachować płodność, niezależnie od stadium choroby (patrz *Rzadziej występujące podtypy raka jajnika: Złośliwe guzy z komórek zarodkowych — algorytm*).^{428,679,1156-1159} Zabieg chirurgiczny u dzieci lub młodzieży może się różnić od przeprowadzanego u osób dorosłych (patrz *Zasady dotyczące zabiegu chirurgicznego — algorytm*). U dzieci lub młodzieży z guzami z komórek zarodkowych we wczesnym stadium można pominąć kompleksową ocenę stopnia zaawansowania choroby.^{685,1160} Zabieg wtórny z kompleksową oceną stopnia zaawansowania choroby jest zalecany jako początkowy zabieg chirurgiczny u pacjentek, które nie wymagają zachowania płodności

(patrz *Rzadziej występujące podtypy raka jajnika: Złośliwe guzy z komórek zarodkowych — algorytm*).⁴⁷⁰ System oceny stopnia zaawansowania niskozróżnicowanego surowiczego raka jajnika i pierwotnego raka otrzewnej jest też stosowany względem złośliwych guzów z komórek zarodkowych (patrz *Ocena stopnia zaawansowania: Tabela 1 — algorytm*).⁵⁴⁷ Po kompleksowej śródoperacyjnej ocenie stopnia zaawansowania choroby zaleca się obserwację i monitorowanie pacjentek z rozrodczakiem w stadium I lub potworniakiem niedojrzałym w stadium I, stopnia G1.¹¹⁶¹ Jeśli u pacjentek przeprowadzono niekompletną śródoperacyjną ocenę stopnia zaawansowania choroby, zalecane opcje zależą od typu guza, wyników badań obrazowych oraz wyników badań markerów (np. AFP, beta-HCG), wieku pacjentki oraz tego, czy pacjentka chce zachować płodność (patrz *Rzadziej występujące podtypy raka jajnika: Złośliwe guzy z komórek zarodkowych — algorytm*). Pacjentki, które zdecydowały się na operację zachowującą płodność, należy monitorować, przeprowadzając w razie konieczności badania USG. Po urodzeniu ostatniego planowanego dziecka należy rozważyć zabieg wtórny (kategoria 2B).

Po zabiegu chirurgicznym u pacjentek z rozrodczakiem w stadium I lub niedojrzałym potworniakiem w stadium I, stopnia G1, zaleca się, na podstawie raportów europejskich i pediatrycznych, obserwację i nadzór.^{448,450,451,1162} U dzieci lub młodzieży z wybranymi guzami w stadium IA lub IB można rozważyć obserwację lub chemioterapię (patrz *Rzadziej występujące podtypy raka jajnika: Złośliwe guzy z komórek zarodkowych — algorytm*).^{428,448,1162-1165} U pacjentek ze złośliwymi rozrodczakami lub niedojrzałymi potworniakami w stadiach od II do IV zaleca się chemioterapię pooperacyjną (patrz *Zasady leczenia ogólnoustrojowego: Schematy leczenia ogólnoustrojowego — złośliwe guzy z komórek zarodkowych / podścieliskowe ze sznurów płciowych — algorytm*).

Chemioterapię pooperacyjną przez 3 do 4 cykli z zastosowaniem bleomycyny / etopozydu / cisplatyny (BEP) (kategorią 2B w przypadku 3 cykli, w odróżnieniu od 4 cykli) zaleca się w następujących sytuacjach: 1) dowolne stadium guzów zarodkowych lub guzów zatoki endodermalnej; 2) stadia od II do V rozrodczaka lub 3) stadium I, stopnia od G2 do G3, lub stadium od II do IV niedojrzałego potworniaka (patrz *Zasady leczenia ogólnoustrojowego: Schematy leczenia ogólnoustrojowego — złośliwe guzy z komórek zarodkowych / podścieliskowe ze sznurów płciowych — algorytm*).^{1153,1166-1168}

W przypadku rozważania bleomycyny zaleca się przeprowadzenie testów czynności płuc.^{1153,1155} Schemat BEP obejmujący 4 cykle jest zalecany (kategorią 2A) jako schemat standardowy. Chociaż większość lekarzy unika stosowania 3-tygodniowego schematu BEP, niektórzy uważają, że 3-tygodniowy schemat BEP (3 cykle) może być korzystny u pacjentek z chorobą niskiego ryzyka lub w stadium 1, jest to jednak zalecenie kategorii 2B. W celu identyfikacji guzów niskiego ryzyka można zastosować kryteria opracowane przez instytucję Memorial Sloan Kettering Cancer Center.^{444,448,1169-1175} U wybranych pacjentek z rozrodczakiem w stadium od IB do III, u których niezbędne jest zminimalizowanie działań toksycznych, można zastosować 3 cykle etopozydu/karboplatyny (karboplatyna 400 mg/m² pc. [AUC = ok. 5–6] w dniu 1 plus etopozyd 120 mg/m² pc. w dniach 1–3 co 4 tygodnie przez 3 cykle).¹¹⁷⁶ Zmniejszenie lub opóźnienia dawki nie są zalecane, nawet jeśli wystąpi neutropenia.

Zalecenia dotyczące nadzoru w przypadku guzów z komórek zarodkowych opisano w algorytmie (patrz *Nadzór w przypadku złośliwych guzów z komórek zarodkowych oraz guzów podścieliskowe ze sznurów płciowych — algorytm*).¹⁰¹⁷ Pacjentki, u których osiągnięto całkowitą odpowiedź kliniczną po chemioterapii, należy poddać klinicznej obserwacji co 2 do 4 miesiące, oznaczając przy tym stężenia AFP i beta-HCG (jeśli były początkowo podwyższone), przez 2 lata.

U pacjentek z nieprawidłowymi stężeniami markerów i stwierdzonym nawrotem choroby dostępne są następujące opcje (kategorią 2B): 1) chemioterapia wysokodawkowa¹¹⁷⁷ lub 2) rozważenie dodatkowej chemioterapii (patrz *Zasady leczenia ogólnoustrojowego: Schematy leczenia ogólnoustrojowego — złośliwe guzy z komórek zarodkowych / podścieliskowe ze sznurów płciowych — algorytm*). Zdecydowanie zaleca się skierowanie tych pacjentek do wysokospecjalistycznej placówki medycznej w celu konsultacji dotyczącej możliwości przeszczepu komórek macierzystych i zastosowania terapii potencjalnie zapewniającej wyleczenie. Kilka opisów przypadków sugeruje, że u pacjentek, które otrzymały chemioterapię ze względu na guzy z komórek zarodkowych, może później wystąpić zespół rosnącego potworniaka.¹¹⁷⁸⁻¹¹⁸¹

Choroba resztkowa lub nawrót

U pacjentek, u których w obrazowaniu radiograficznym wykryto dowody na występowanie guza resztkowego (po zabiegu chirurgicznym i chemioterapii), ale stężenia AFP i beta-HCG są prawidłowe, należy rozważyć resekcję chirurgiczną guza. Inną możliwość stanowi obserwacja i monitorowanie. Ustalając częstotliwość przeprowadzania badań obrazowych, należy kierować się oceną kliniczną.¹¹⁸² Dalsze możliwości zależą od stwierdzonych wyników: resztkowy nowotwór złośliwy, łagodny potworniak lub tkanka martwicza (patrz *Leczenie nawrotu / choroby przewlekłej w przypadku złośliwych guzów z komórek zarodkowych — algorytm*). W przypadku pacjentek ze stwierdzoną chorobą resztkową i trwale podwyższonym stężeniem AFP i/lub beta-HCG po pierwszej linii chemioterapii zalecenia obejmują schemat TIP (paklitaksel, ifosfamid, cisplatyna)¹¹⁸³ lub chemioterapię wysokodawkową. Zdecydowanie zaleca się skierowanie do wysokospecjalistycznej placówki medycznej w celu zastosowania terapii potencjalnie zapewniającej wyleczenie.¹¹⁸⁴ Prowadzone są mniejsze serie, jednak nie ma większych badań u dorosłych pacjentek.

Pacjentki z nawrotem lub resztkowym nowotworem złośliwym po wielu schematach chemioterapii można leczyć, stosując terapię przeznaczoną do nawrotów (patrz *Zasady leczenia ogólnoustrojowego: Akceptowalne schematy leczenia ogólnoustrojowego — Złośliwe guzy z komórek zarodkowych / podścieliskowe ze sznurów płciowych — algorytm*), w tym potencjalnie zapewniającą wyleczenie chemioterapię wysokodawkową lub schemat TIP. Do innych schematów należą: VAC (winkrystyna, daktynomycyna, cyklofosfamid), VeIP (winblastyna, ifosfamid, cisplatyna), VIP (etopozyd, ifosfamid, cisplatyna), cisplatyna/etopozyd, docetaksel/karboplatyna, paklitaksel/karboplatyna, paklitaksel/gemcytabina, paklitaksel/ifosfamid, docetaksel, paklitaksel, radioterapia lub tylko opieka wspomagająca.^{1171,1184-1188} Tych schematów leczenia nawrotu (patrz *Zasady leczenia ogólnoustrojowego: Schematy leczenia ogólnoustrojowego — Złośliwe guzy z komórek zarodkowych / podścieliskowe ze sznurów płciowych — algorytm*) nie można uogólnić dla wszystkich guzów o rzadkiej histologii. Z tego względu pacjentki należy skierować do wysokospecjalistycznej placówki medycznej w celu leczenia.

Złośliwe guzy podścieliskowe ze sznurów płciowych

Złośliwe guzy podścieliskowe ze sznurów płciowych są rzadkie i obejmują ziarniszczaki (najczęściej) i guzy z komórek Sertoliego-Leydiga. Zazwyczaj wiążą się z dobrym rokowaniem.^{660,1189} U większości pacjentek ziarniszczaki ujawniają się we wczesnym stadium choroby, a jej przebieg jest zazwyczaj powolny.⁶⁵⁹ Pełna klasyfikacja histologiczna raka jajnika według WHO uwzględnia różne rodzaje guzów podścieliskowe ze sznurów płciowych. Istotne jest określenie, czy taki guz jest łagodny, czy też złośliwy (patrz *Klasyfikacja histologiczna WHO: Guzy podścieliskowe ze sznurów płciowych — algorytm*).¹ System oceny stopnia zaawansowania niskorzóżnicowanego surowiczego raka jajnika i pierwotnego raka otrzewnej jest też stosowany

względem guzów podścieliskowe ze sznurów płciowych (patrz *Ocena stopnia zaawansowania: Tabela 1 — algorytm*).⁵⁴⁷

Pacjentki z guzami podścieliskowe ze sznurów płciowych w stadium IA lub IC, które chcą zachować płodność, należy poddać operacji zachowującej płodność (patrz *Rzadziej występujące podtypy raka jajnika: Złośliwe guzy podścieliskowe ze sznurów płciowych — algorytm*).^{658,659,1190,1191} Chociaż kompleksowa ocena stopnia zaawansowania choroby jest zalecana u wszystkich pozostałych pacjentek, można pominąć limfadenektomię w przypadku guzów ograniczonych zasadniczo do jajnika.¹¹⁹² U pacjentek, które zdecydowały się na operację zachowującą płodność, należy rozważyć zabieg wtórny (kategoria 2B) po urodzeniu ostatniego planowanego dziecka. Opcje pooperacyjne w wytycznych NCCN Guidelines to zalecenia kategorii 2B (patrz *Rzadziej występujące podtypy raka jajnika: Złośliwe guzy podścieliskowe ze sznurów płciowych — algorytm*).¹¹⁹⁰ U pacjentek z guzami wysokiego ryzyka w stadium I (rozerwanie guza, stadium 1C, guz słabo zróżnicowany oraz rozmiar guza > 10–15 cm⁴⁶⁷) do zaleceń pooperacyjnych (wszystkie mają kategorię 2B) należy obserwacja lub rozważenie chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.¹¹⁹³ Obserwację zaleca się u pacjentek ze stwierdzeniem w ocenie śródoperacyjnej guza niskiego ryzyka w stadium I (tj. bez cech wysokiego ryzyka) (patrz *Nadzór w przypadku złośliwych guzów z komórkami zarodkowymi oraz guzy podścieliskowe ze sznurów płciowych — algorytm*). U obserwowanych pacjentek z ziarniszczakami można monitorować stężenia inhibiny, jeśli początkowo były podwyższone (kategoria 2B). U pacjentek z guzami w stadium od II do IV do zalecanych opcji (wszystkie mają kategorię 2B) należą radioterapia w przypadku ograniczonej choroby lub chemioterapia z zastosowaniem pochodnych platyny (preferowane są schematy BEP lub paklitaksel/karboplatyna).¹¹⁹⁴⁻¹¹⁹⁷



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Zalecenia dotyczące nadzoru złośliwych guzów podścieliskowe ze sznurów płciowych przedstawiono w postaci algorytmu. Bazują one na zaleceniach SGO (patrz *Nadzór w przypadku złośliwych guzów z komórek zarodkowych oraz guzów podścieliskowe ze sznurów płciowych — algorytm*).¹⁰¹⁷ W przypadku ziarniszczaków zalecaną jest przedłużony nadzór, ponieważ mogą one nawrócić po latach (np. po 30 latach).^{660,1158,1189,1198} W przypadku pacjentek z guzami w stadium od II do IV, u których nastąpił nawrót kliniczny, do możliwych opcji należą badanie kliniczne lub leczenie nawrotu (patrz *Zasady leczenia ogólnoustrojowego: Schematy leczenia ogólnoustrojowego — złośliwe guzy z komórek zarodkowych / podścieliskowe ze sznurów płciowych — algorytm*).^{1198,1201} Cytotoksyczne leczenie nawrotu może obejmować stosowanie: docetakselu, paklitakselu, paklitakselu/ifosfamidu, paklitakselu/karboplatyny i VAC. Hormonalne leczenie nawrotu obejmuje stosowanie: inhibitorów aromatazy, leuprolidu i tamoksyfenu. Należy zwrócić uwagę, że w przypadku pacjentek z ziarniszczakami możliwą opcję stanowi stosowanie w monoterapii bewacyzumabu lub leuprolidu.^{1201,1202} Można też rozważyć wtórną operację cytoredukcyjną. Korzystna może też być miejscowa radioterapia paliatywna.

Miesakoraki (złośliwe quzy mieszane Müllera)

MMMT to rzadkie guzy wiążące się ze złym rokowaniem. To najbardziej agresywne guzy w tym algorytmie.¹²⁰³⁻¹²⁰⁶ Obecnie większość histopatologów uznaje guzy MMMT za wariant słabozróżnicowanego nabłonkowego raka jajnika (rak metaplastyczny).⁵⁶⁶ Pacjentki z guzami MMMT nie kwalifikują się do operacji zachowującej płodność niezależnie od wieku czy stadium choroby. System oceny stopnia zaawansowania raka jajnika i pierwotnego raka otrzewnej jest też stosowany względem guzów MMMT (patrz *Ocena stopnia zaawansowania: Tabela 1 — algorytm*).^{547,1205}

U pacjentek z guzami MMMT zalecane jest optymalne chirurgiczne zmniejszenie masy guza (patrz *Zasady dotyczące zabiegu chirurgicznego — algorytm*).^{1205,1207-1209} Po zakończeniu śródoperacyjnej oceny stopnia zaawansowania choroby u pacjentek z guzami MMMT w stadium od I do IV zalecanych jest kilka schematów chemioterapii pooperacyjnej. Pacjentki z guzami MMMT w stadium od I do IV lub nawrotem choroby można leczyć, stosując te same schematy pierwotnej chemioterapii, co zalecane w przypadku nabłonkowego raka jajnika. Na potrzeby aktualizacji w 2017 roku (wersja 1) panel zdecydował, że te schematy chemioterapii są opcjami preferowanymi (patrz *Zasady leczenia ogólnoustrojowego: Schematy pierwotnego leczenia ogólnoustrojowego w algorytmie*).^{566,1210-1215} Przykładowo schemat i.v. z zastosowaniem karboplatyny oraz paklitakselu, docetakselu lub liposomalnej doksorubicyny jest zalecany u pacjentek z guzami MMMT w stadium I-IV. U wybranych pacjentek z guzami MMMT można zastosować schemat chemioterapii i.p. opisany na potrzeby leczenia raka jajnika. Do innych zalecanych opcji chemioterapii pooperacyjnej należą: cisplatyna/ifosfamid (kategoria 2A), karboplatyna/ifosfamid (kategoria 2A) oraz ifosfamid/paklitaksel (kategoria 2B).^{566,1203,1210,1216} W przypadku guzów MMMT, po zakończeniu leczenia, obowiązują również zalecenia nadzoru i obserwacji dotyczące nabłonkowego raka jajnika.

Guzy nabłonkowe o granicznej złośliwości (o niskim potencjale złośliwości)

Rozpoznanie

Guzy nabłonkowe o granicznej złośliwości są guzami rzadkimi. Leczy się je inaczej niż raki niskoróżnicowane (patrz *Rzadziej występujące podtypy raka jajnika: Nabłonkowe guzy jajnika o granicznej złośliwości [o niskim potencjale złośliwości] w algorytmie*).^{1118,1217} Pięcioletnie przeżycie przekracza 80%.¹²¹⁸ W przeciwieństwie do pacjentek z faktycznie inwazyjnym rakiem jajnika, kobiety z guzami nabłonkowymi



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

o granicznej złośliwości są zazwyczaj młodsze, choroba jest u nich często rozpoznawana w stadium I oraz kwalifikują się one do operacji zachowującej płodność.^{1219,1220} Guz o granicznej złośliwości to pierwotna zmiana nabłonkowa o cechach cytologicznych sugerujących złośliwość, jednak bez faktycznej inwazji, o powolnym przebiegu klinicznym oraz dobrym rokowaniu.^{1221,1222}

Terminologia określająca guzy nabłonkowe o granicznej złośliwości (zwane również guzami LMP lub atypowymi guzami proliferacyjnymi) zmieniła się na przestrzeni lat.⁵⁶² W protokołach CAP dotyczących raka z lat 2016 i 2017 w odniesieniu do raka jajnika używane jest określenie „o granicznej złośliwości”, natomiast nie jest używany termin LMP.^{1223,1224} Guzy nabłonkowe o granicznej złośliwości to zazwyczaj guzy surowicze lub śluzowe, ale mogą również wystąpić inne podtypy histologiczne (patrz *Klasyfikacja histologiczna WHO — algorytm*).^{1,1118}

Charakterystyczną cechą patologiczną typowego nabłonkowego raka jajnika jest identyfikacja wszczepów otrzewnowych, które mikroskopowo i/lub makroskopowo naciekają otrzewną. Guz nabłonkowy o granicznej złośliwości może w dużej mierze przypominać raka inwazyjnego. Jednak podczas oceny mikroskopowej nie stwierdza się dowodów na faktyczną inwazję guzków nowotworowych, chociaż rzadko inwazyjne wszczepy (które pozostają zgodne z rozpoznaniem zmian nabłonkowych o granicznej złośliwości) mogą zostać zidentyfikowane mikroskopowo przez histopatologa.

dodatkowe

Pierwotnym leczeniem guzów nabłonkowych o granicznej złośliwości jest zabieg chirurgiczny, w tym standardowy zabieg chirurgiczny zmniejszający masę guza stosowany w raku jajnika lub operacja zachowująca płodność, w zależności od oceny chirurgicznej i innych czynników (patrz *Rzadziej występujące podtypy raka jajnika*):

Nabłonkowe guzy jajnika o granicznej złośliwości [o niskim potencjale złośliwości]

złośliwości] w algorytmie).¹²²⁵ Wytyczne dotyczące leczenia guzów nabłonkowych o granicznej złośliwości zależą od ich charakterystyki histologicznej i klinicznej, wieku pacjentki¹²²⁰ oraz ewentualnej obecności inwazyjnych wszczepów. Pacjentki powinny ocenić ginekolog onkologiczny. W instytucjach członkowskich NCCN można poddać ocenie początkowej pacjentki z niezdiagnozowanymi nieprawidłowymi masami w obrębie miednicy lub z ustalonym rozpoznaniem guza nabłonkowego o granicznej złośliwości. Członkowie panelu NCCN Panel są mniej skłonni do zalecania agresywnej terapii po zabiegu chirurgicznym. Jedną z kilku możliwości jest obserwacja.^{1118,1226} Chociaż w odniesieniu do guzów nabłonkowych o granicznej złośliwości stosowany jest system oceny stopnia zaawansowania nabłonkowego raka jajnika, w wytycznych NCCN Guidelines zapotrzebowanie na leczenie pooperacyjne ustala się w zależności od obecności inwazyjnych wszczepów (patrz *Rzadziej występujące podtypy raka jajnika: Nabłonkowe guzy jajnika o granicznej złośliwości [o niskim potencjale złośliwości] w algorytmie*).

Pacjentki z guzem nabłonkowym o granicznej złośliwości, które chcą zachować płodność, można poddać operacji ograniczonej do USO (z zachowaniem macicy, jajnika po stronie kontralateralnej i jajowodu po stronie kontralateralnej) z resekcją choroby resztowej.^{675,676,1227} U wybranych pacjentek opcję stanowi zabieg BSO z zachowaniem macicy. Jeśli pacjentka nie wymaga operacji zachowującej płodność, zaleca się standardowy zabieg chirurgiczny stosowany w raku jajnika (TAH, BSO i zmniejszenie masy guza stosownie do potrzeb) z resekcją choroby resztowej. W danych nie wykazano wydłużenia czasu przeżycia po limfadenektomii i omentektomii przeprowadzanych w leczeniu guza nabłonkowego o granicznej złośliwości, jednak występuje wzrost stopnia zaawansowania.^{728,1228} W zależności od przypadku można rozważyć ocenę węzłów chłonnych.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

U pacjentek ze stwierdzonymi guzami nabłonkowymi o granicznej złośliwości, u których przeprowadzono wcześniej niekompletny zabieg chirurgiczny i/lub niekompletną ocenę stopnia zaawansowania choroby podczas początkowej laparotomii, zalecenia zależą od ewentualnej obecności inwazyjnych wszczepów oraz chęci zachowania płodności (patrz ścieżka po uprzedniej niekompletnej resekcji chirurgicznej w sekcji *Rzadziej występujące podtypy raka jajnika: Nabłonkowe guzy jajnika o granicznej złośliwości [o niskim potencjale złośliwości]* w algorytmie).

U pacjentek, które chcą zachować płodność, należy przeprowadzić operację oszczędzającą płodność i resekcję choroby resztowej.

Niektórzy lekarze uważają, że pojawienie się wszczepów o charakterze inwazyjnym na powierzchni otrzewnej u pacjentek z nabłonkowymi guzami o granicznej złośliwości wiąże się z mniej korzystnymi rokowaniami; dlatego w przypadku tych pacjentek można rozważyć chemioterapię pooperacyjną z wykorzystaniem tych samych schematów co w wysokozróżnicowanym surowiczym nabłonkowym raku jajnika (stopnia G1) (patrz *Rzadziej występujące podtypy raka jajnika: Nabłonkowe guzy jajnika o granicznej złośliwości [o niskim potencjale złośliwości]* w algorytmie).^{1219,1220,1229}

W leczeniu pooperacyjnym zaleca się karboplatynę z docetaksem lub paklitaksem dożylnie. Korzyści wynikające z chemioterapii zarówno w podaniu dootrzewnowym, jak i dożylnym u pacjentek z nabłonkowymi guzami o granicznej złośliwości są kontrowersyjne. Znaczenie wszczepów o charakterze inwazyjnym wciąż jest przedmiotem badań.^{1118,1230} Nie wykazano korzyści chemioterapii pooperacyjnej u pacjentek bez mikroskopowych wszczepów o charakterze inwazyjnym.¹²³¹ Choć wszystkie pacjentki mogą zostać objęte obserwacją, to dla pacjentek z wszczepami o charakterze inwazyjnym obserwacja stanowi zalecenie kategorii 3, a dla pacjentek bez wszczepów charakterze inwazyjnym jest to zalecenie kategorii 2B (patrz *Rzadziej występujące podtypy raka jajnika: Nabłonkowe guzy jajnika o granicznej złośliwości [o niskim potencjale złośliwości]* w algorytmie).

Obserwacja

Zalecenia dotyczące leczenia po operacji zależą od obecności lub nieobecności wszczepów o charakterze inwazyjnym. Leczenie początkowe pacjentek z wszczepami o charakterze inwazyjnym może obejmować te same schematy chemioterapeutyczne co w wysokozróżnicowanym surowiczym nabłonkowym raku jajnika (stopnia G1) lub obserwację (kategoria 3) (patrz *Rzadziej występujące podtypy raka jajnika: Nabłonkowe guzy jajnika o granicznej złośliwości [o niskim potencjale złośliwości]* w algorytmie).¹²³⁰ Pacjentki bez wszczepów o charakterze inwazyjnym mogą być obserwowane (kategoria 2B) i monitorowane (patrz *Monitorowanie/obserwacja* w części *Rzadziej występujące podtypy raka jajnika: Nabłonkowe guzy jajnika o granicznej złośliwości [o niskim potencjale złośliwości]* w algorytmie).^{1219,1232} Pacjentki, które zdecydowały się na operację zachowującą płodność, powinny być monitorowane z wykorzystaniem badań ultrasonograficznych, jeśli to konieczne. Po urodzeniu przez pacjentkę ostatniego planowanego dziecka można rozważyć zabieg wtórny (kategoria 2B).¹¹¹⁸

Nawrót

W momencie nawrotu klinicznego zaleca się w razie potrzeby ocenę chirurgiczną i zmniejszenie masy guza. Pacjentki z wysokozróżnicowanym rakiem inwazyjnym lub wszczepami o charakterze inwazyjnym naciekającymi z nabłonkowych guzów jajnika o granicznej złośliwości mogą być leczone z zastosowaniem tych samych zaleceń, co w wysokozróżnicowanym (stopnia G1) surowiczym nabłonkowym raku jajnika; pacjentki z niskoróżnicowanymi wszczepami o charakterze inwazyjnym mogą być leczone z zastosowaniem tych samych zaleceń, co w nabłonkowym raku jajnika (patrz *Leczenie nawrotu* w części *Rzadziej występujące podtypy raka jajnika: Nabłonkowe guzy jajnika o granicznej złośliwości [o niskim potencjale złośliwości]* w algorytmie).



złośliwości) w algorytmie). Zaleca się obserwację chorych z rakiem nieinwazyjnym.

Podsumowanie

W Stanach Zjednoczonych rak jajnika pochodzenia nabłonkowego jest przyczyną największej liczby zgonów spośród wszystkich nowotworów ginekologicznych oraz piątą w kraju najczęstszą przyczyną zgonów u kobiet z powodu nowotworów. Ponad 70% pacjentek zgłasza się z zaawansowaną chorobą nowotworową. W literaturze nie potwierdza się konieczności przeprowadzania rutynowych badań przesiewowych w kierunku raka jajnika w populacji ogólnej, więc rutynowe badania przesiewowe nie są obecnie zalecane przez specjalistyczne stowarzyszenia lekarzy. W niniejszych wytycznych NCCN Guidelines omówiony został nabłonkowy rak jajnika oraz LCOC, w tym mięsakoraki (guzy jajnika typu MMMT), rak jasnokomórkowy, rak śluzowy, wysokoróżnicowany rak surowiczy/rak endometrioidalny pochodzenia nabłonkowego, guzy nabłonkowe o granicznej złośliwości (znanie również jako guzy typu LMP), złośliwe guzy podścieliskowe ze sznurów płciowych, złośliwe guzy z komórek zarodkowych. Lечение w przypadku pierwotnego raka otrzewnej oraz raka jajowodu jest takie samo jak w przypadku raka jajnika pochodzenia nabłonkowego.

Pełna klasyfikacja histologiczna raka jajnika według WHO uwzględnia różne rodzaje chorób LCOC. Według członków panelu określenie ścieżek, które mogłyby służyć jako cele terapeutyczne w chorobach LCOC, jest istotne ze względu na możliwości zastosowania nowych i nowatorskich sposobów leczenia. Jednak ograniczona dostępność danych na temat tych typów histologicznych wynika z ich rzadkiego występowania, a zebranie danych prospektywnych będzie się wiązało z trudnościami. Obecnie najbardziej odpowiednim sposobem leczenia mogą być badania kliniczne w przypadku kwalifikujących się pacjentek

lub zindywidualizowane plany leczenia w przypadku pacjentek, które nie kwalifikują się do badań.

Większość raków jajnika, w tym LCOC, diagnozuje się na podstawie analizy histopatologicznej próbki pobranej z biopsji lub preparatu chirurgicznego. W związku z opisanyimi w publikacjach lepszymi wynikami leczenia zaleca się (kategoria 1), aby pierwotną operację wykonał ginekolog onkologiczny. Leczenie pierwotne w przypadku domniemanego raka jajnika obejmuje odpowiednią chirurgiczną ocenę stopnia zaawansowania oraz zabieg chirurgiczny zmniejszający masę guza, a następnie u większości (ale nie u wszystkich) pacjentek chemioterapię ogólnoustrojową. U pacjentek z chorobą nowotworową w II, III lub IV stadium zaawansowania jako leczenie początkowe zalecany jest zabieg chirurgiczny zmniejszający masę guza. U większości pacjentek leczenie początkowe powinno obejmować histerektomię, BSO oraz zmniejszenie masy guza. Zabiegi, które można rozważyć celem optymalnego chirurgicznego zmniejszenia masy guza, to: radykalna limfadenektomia międnicza, resekcja jelita i/lub appendektomia, limfadenektomia, peritonektomia kupoł przepony lub innych powierzchni otrzewnej, splenektomia, częściowa hepatektomia, częściowa gastrektomia lub częściowa cystektomia i/lub ureteroneocystostomia, cholecystektomia i/lub pankreatektomia dystalna. Większość chorych poddawana jest histerektomii z obustronnym usunięciem jajników i jajowodów (BSO), omentektomii i limfadenektomii podejrzanych/powiększonych węzłów chłonnych. Pacjentki z minimalną chorobą resztkową po chirurgicznym zmniejszeniu masy inwazyjnego guza w II i III stadium zaawansowania raka jajnika pochodzenia nabłonkowego lub raka otrzewnej są kandydatkami do leczenia dootrzewnowego. U tych pacjentek należy rozważyć założenie cewnika dootrzewnowego podczas początkowego zabiegu chirurgicznego. U pacjentek z optymalnie zmniejszoną objętością guza w III stadium zaawansowania, które leczone były schematem



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

dootrzewnowym, mediana czasu przeżycia wyniosła 65,6 miesięcy. U pacjentek otrzymujących paklitaksel/karboplatynę co tydzień w schemacie ze skróceniem przerw pomiędzy cyklami mediana przeżycia całkowitego wyniosła 100,5 miesięcy.

Jednostronne usunięcie jajnika i jajowodu (z zachowaniem macicy i jajnika po stronie kontralateralnej) wraz z kompleksową śródoperacyjną oceną stopnia zaawansowania choroby może być odpowiednie u młodej pacjentki, która chce zachować płodność w przypadku wybranych jednostronnych guzów w I stopniu zaawansowania (stopnia 1A oraz 1C, ale nie 1B) i/lub guzów jajnika o niskiej złośliwości (tj. guzów we wczesnym stadium zaawansowania, stopnia G1; guzów o granicznej złośliwości). W przypadku pacjentek z guzami w stadium IB, które chcą zachować płodność, zalecany jest zabieg BSO (z zachowaniem macicy) i kompleksowa śródoperacyjna ocena stopnia zaawansowania choroby.

Większość pacjentek z rakiem jajnika pochodzenia nabłonkowego otrzymuje pooperacyjną chemioterapię ogólnoustrojową. Rozważanie interwencji z zakresu opieki paliatywnej jest wskazane na kilku etapach przebiegu choroby. Zalecenia dotyczące początkowego pierwotnego leczenia ogólnoustrojowego obejmują opcje podania dożylnego z podaniem dootrzewnowym lub bez niego. Wszystkie schematy (łącznie ze skojarzoną chemioterapią dożylną/dootrzewnową) mogą być wykorzystane w leczeniu raka pochodzenia nabłonkowego, pierwotnego raka otrzewnej oraz raka jajowodu; w przypadku niektórych LCOC zalecane są wybrane schematy. U pacjentek z rozległą chorobą w III do IV stadium zaawansowania lub u kandydatek wysokiego ryzyka do zabiegu chirurgicznego można rozważyć chemioterapię neoadiuwantową (ang. neoadjuvant chemotherapy, NACT) (kategoria 1); przed podaniem NACT oceny powinien dokonać ginekolog onkologiczny.

Wytyczne NCCN Guidelines zalecają leczenie objawów, najlepsze leczenie wspomagające i długofalową opiekę w zakresie dobrego

samopoczucia; w razie potrzeby pacjentki powinny być kierowane do oceny w ramach opieki paliatywnej. Pacjentki należy poinformować o przedmiotowych i podmiotowych objawach wskazujących na nawrót choroby takich jak ból w miednicy, wzdęcia, szybkie osiąganie uczucia sytości, zaparcia, utrata wagi i zmęczenie. Nawrót choroby może zostać zidentyfikowany na podstawie objawów klinicznych (np. ból w miednicy, utrata wagi), wyników badań biochemicznych (tj. podwyższone stężenie markera CA-125) i/lub obrazowania. Wytyczne NCCN Guidelines zalecają szereg różnych schematów i leków w leczeniu nawrotów choroby; niektóre z nich oznaczono jako schematy preferowane. Pacjentki z rakiem jajnika będą często poddawane ponownemu leczeniu wieloma cyklami leczenia nawrotów. Pacjentki, u których nawrót nastąpił po 6 lub więcej miesiącach od rozpoczęcia chemioterapii, określa się mianem *wrażliwych na pochodne platyny*. Natomiast pacjentki, u których nawrót choroby wystąpił przed upływem 6 miesięcy, określa się mianem *opornych na pochodne platyny*. Chemioterapia skojarzona oparta na pochodnych platyny jest preferowana u pacjentek z nowotworem platynowrażliwym, w szczególności w przypadku pierwszego nawrotu. W przypadku choroby opornej na platynę preferowane są schematy lub leki niezawierające pochodnych platyny. Niektóre uzupełnienia z 2017 r. obejmują: 1) karboplatynę/liposomalną doksorubicynę w leczeniu pierwszego rzutu; 2) niraparyb i olaparyb w leczeniu podtrzymującym i 3) rukaparyb, karboplatynę/paklitaksel związaną z albuminami i karboplatynę/paklitaksel/bewacyzumab w leczeniu nawrotów.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Zalecane piśmiennictwo

Alberts DS, Green S, Hannigan EV, et al. Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: final report by the Southwest Oncology Group of a phase III randomized trial in stages III and IV ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:706-717. &

Armstrong D, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43. &

Bell J, Brady MF, Young RC, et al. 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. *Semin Oncol* 2006;102:432-439.

Bertoni-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S55-60.

Brown J, Friedlander M, Backes FJ, et al. Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) consensus review for ovarian germ cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S48-54.

Cristea M, Han E, Salmon L, Morgan RJ. Practical considerations in ovarian cancer chemotherapy. *Ther Adv Med Oncol* 2010;2:175-187.

Committee on the State of the Science in Ovarian Cancer. Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care, Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2016 by the National Academy of Sciences. All rights reserved; 2016.

Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC-IV epithelial ovarian cancer. *Semin Oncol* 2006;103:1083-1090.

Fader AN, Rose PG. Role of surgery in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:2873-2883. &

Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007;109:221-227.

Gourley C, Farley J, Provencher DM, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian and primary peritoneal low-grade serous carcinomas. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S9-13.

Harter P, Gershenson D, Lhomme C, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (borderline ovarian tumors). *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S5-8.

Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1331-1338.

Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition. WHO/IARC Classification of Tumours. Vol. 6. Lyon: IARC Publications; 2014.

Ledermann JA, Luvero D, Shafer A, et al. Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) consensus review for mucinous ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S14-9.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, et al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. Br J Cancer 2011;21:951-963.

Okamoto A, Glasspool RM, Mabuchi S, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for clear cell carcinoma of the ovary. Int J Gynecol Cancer 2014;24(9 Suppl 3):S20-5.

Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2003;21:3194-3200. &

Ray-Coquard I, Brown J, Harter P, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian sex cord stromal tumors. Int J Gynecol Cancer 2014;24(9 Suppl 3):S42-7.

Swenerton K, Jeffrey J, Stuart G, et al. Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 1992;10:718-726. &

Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant Chemotherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst 2003;95:105-112.

Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. Semin Oncol 2006;100:27-32. &

Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. N Engl J Med 1990;322:1021-1027. &

Pozycje piśmiennictwa oznaczone symbolem „&” zostały wykorzystane jako podstawa do stworzenia algorytmów.



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Piśmiennictwo

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition. WHO/IARC Classification of Tumours. Vol. 6. Lyon: IARC Publications; 2014. Available at: <https://www.iarc.fr/news-events/iarc-publications-who-classification-of-tumours-of-female-reproductive-organs-fourth-edition/>.
2. Chan JK, Cheung MK, Husain A, et al. Patterns and progress in ovarian cancer over 14 years. *Obstet Gynecol* 2006;108:521-528. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16946210>.
3. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 10:x111-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22987944>.
4. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin* 2011;61:183-203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21521830>.
5. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72:7-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35020204>.
6. Peres LC, Cushing-Haugen KL, Kobel M, et al. Invasive epithelial ovarian cancer survival by histotype and disease stage. *J Natl Cancer Inst* 2019;111:60-68. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29718305>.
7. Park HK, Ruterbusch JJ, Cote ML. Recent Trends in Ovarian Cancer Incidence and Relative Survival in the United States by Race/Ethnicity and Histologic Subtypes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:1511-1518. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28751475>.
8. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/.

9. Stewart SL, Harewood R, Matz M, et al. Disparities in ovarian cancer survival in the United States (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. *Cancer* 2017;123 Suppl 24:5138-5159. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29205312>.
10. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. Accessed
11. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol* 2016;34:2888-2898. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27325851>.
12. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000;19:3-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10883018>.
13. Fleming GF, Seidman J, Lengyel E, et al. Epithelial ovarian cancer. In: Chi DS, Berchuck A, D. D, eds. *Principles and practice of gynecologic oncology*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2017:611-705.
14. Skold C, Bjorge T, Ekbom A, et al. Preterm delivery is associated with an increased risk of epithelial ovarian cancer among parous women. *Int J Cancer* 2018;143:1858-1867. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29737528>.
15. Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the Associations Between Duration of Oral Contraceptive Use and Ovarian, Endometrial, Breast, and Colorectal Cancers. *JAMA Oncol* 2018;4:516-521. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29346467>.
16. Jareid M, Thalabard JC, Aarflot M, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use is associated with a decreased risk of ovarian and endometrial cancer, without increased risk of breast cancer. Results from the NOWAC Study. *Gynecol Oncol* 2018;149:127-132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29482839>.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

17. Iversen L, Fielding S, Lidegaard O, et al. Association between contemporary hormonal contraception and ovarian cancer in women of reproductive age in Denmark: prospective, nationwide cohort study. *BMJ* 2018;362:k3609. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30257920>.
18. Gaitskell K, Green J, Pirie K, et al. Histological subtypes of ovarian cancer associated with parity and breastfeeding in the prospective Million Women Study. *Int J Cancer* 2018;142:281-289. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28929490>.
19. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:580 e581-580 e589. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28188769>.
20. Sung HK, Ma SH, Choi JY, et al. The Effect of Breastfeeding Duration and Parity on the Risk of Epithelial Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Prev Med Public Health* 2016;49:349-366. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27951628>.
21. McGuire V, Hartge P, Liao LM, et al. Parity and Oral Contraceptive Use in Relation to Ovarian Cancer Risk in Older Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:1059-1063. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27197274>.
22. Huang Z, Gao Y, Wen W, et al. Contraceptive methods and ovarian cancer risk among Chinese women: A report from the Shanghai Women's Health Study. *Int J Cancer* 2015;137:607-614. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25556333>.
23. Gay GM, Lim JS, Chay WY, et al. Reproductive factors, adiposity, breastfeeding and their associations with ovarian cancer in an Asian cohort. *Cancer Causes Control* 2015;26:1561-1573. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26342607>.
24. Chowdhury R, Sinha B, Sankar MJ, et al. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015;104:96-113. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26172878>.
25. Li DP, Du C, Zhang ZM, et al. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 40 epidemiological studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:4829-4837. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24998548>.
26. Feng LP, Chen HL, Shen MY. Breastfeeding and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *J Midwifery Womens Health* 2014;59:428-437. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25066743>.
27. Mørch LS, Lokkegaard E, Andreasen AH, et al. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009;302:298-305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19602689>.
28. Mørch LS, Lokkegaard E, Andreasen AH, et al. Hormone therapy and different ovarian cancers: a national cohort study. *Am J Epidemiol* 2012;175:1234-1242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22517811>.
29. Lin HW, Tu YY, Lin SY, et al. Risk of ovarian cancer in women with pelvic inflammatory disease: a population-based study. *Lancet Oncol* 2011;12:900-904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21835693>.
30. Lokkegaard ECL, Mørch LS. Tibolone and risk of gynecological hormone sensitive cancer. *Int J Cancer* 2018;142:2435-2440. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29349823>.
31. Stewart LM, Spilsbury K, Jordan S, et al. Risk of high-grade serous ovarian cancer associated with pelvic inflammatory disease, parity and breast cancer. *Cancer Epidemiol* 2018;55:110-116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29935395>.
32. Del Pup L, Peccatori FA, Levi-Setti PE, et al. Risk of cancer after assisted reproduction: a review of the available evidences and guidance



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

to fertility counselors. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2018;22:8042-8059.
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30536354>.

33. Rasmussen CB, Kjaer SK, Albieri V, et al. Pelvic Inflammatory Disease and the Risk of Ovarian Cancer and Borderline Ovarian Tumors: A Pooled Analysis of 13 Case-Control Studies. Am J Epidemiol 2017;185:8-20. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27941069>.

34. Rasmussen CB, Jensen A, Albieri V, et al. Is Pelvic Inflammatory Disease a Risk Factor for Ovarian Cancer? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2017;26:104-109. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27672055>.

35. Zhou Z, Zeng F, Yuan J, et al. Pelvic inflammatory disease and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis. Cancer Causes Control 2017;28:415-428. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28342087>.

36. Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer, Beral V, Gaitskell K, et al. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. Lancet 2015;385:1835-1842. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25684585>.

37. Risch HA, Howe GR. Pelvic inflammatory disease and the risk of epithelial ovarian cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1995;4:447-451. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7549798>.

38. Shen CC, Hu LY, Yang AC, et al. Risk of uterine, ovarian and breast cancer following pelvic inflammatory disease: a nationwide population-based retrospective cohort study. BMC Cancer 2016;16:839. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27809870>.

39. Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, et al. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. Endocr Relat Cancer 2013;20:251-262. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23404857>.

40. Bethea TN, Palmer JR, Adams-Campbell LL, Rosenberg L. A prospective study of reproductive factors and exogenous hormone use in relation to ovarian cancer risk among Black women. Cancer Causes Control 2017;28:385-391. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28025764>.

41. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, et al. Pelvic inflammatory disease and risk of ovarian cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996;5:667-669. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8824371>.

42. van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM, et al. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. Hum Reprod 2011;26:3456-3465. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22031719>.

43. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. Cochrane Database Syst Rev 2019;6:CD008215. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31207666>.

44. Williams CL, Jones ME, Swerdlow AJ, et al. Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991-2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation. BMJ 2018;362:k2644. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29997145>.

45. Reigstad MM, Storeng R, Myklebust TA, et al. Cancer Risk in Women Treated with Fertility Drugs According to Parity Status-A Registry-based Cohort Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2017;26:953-962. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28108444>.

46. Stewart LM, Holman CD, Finn JC, et al. In vitro fertilization is associated with an increased risk of borderline ovarian tumours. Gynecol Oncol 2013;129:372-376. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23385152>.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

47. Foong KW, Bolton H. Obesity and ovarian cancer risk: A systematic review. *Post Reprod Health* 2017;23:183-198. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28720017>.
48. Huang T, Tworoger SS, Willett WC, et al. Associations of early life and adulthood adiposity with risk of epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 2019;30:303-309. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30576422>.
49. Liu Z, Zhang TT, Zhao JJ, et al. The association between overweight, obesity and ovarian cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45:1107-1115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26491203>.
50. Dixon SC, Nagle CM, Thrift AP, et al. Adult body mass index and risk of ovarian cancer by subtype: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol* 2016;45:884-895. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27401727>.
51. Faber MT, Kjaer SK, Dehlendorff C, et al. Cigarette smoking and risk of ovarian cancer: a pooled analysis of 21 case-control studies. *Cancer Causes Control* 2013;24:989-1004. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23456270>.
52. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian C, Beral V, Gaitskell K, et al. Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28,114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2012;13:946-956. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22863523>.
53. Gram IT, Lukanova A, Brill I, et al. Cigarette smoking and risk of histological subtypes of epithelial ovarian cancer in the EPIC cohort study. *Int J Cancer* 2012;130:2204-2210. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21678398>.
54. Tworoger SS, Gertig DM, Gates MA, et al. Caffeine, alcohol, smoking, and the risk of incident epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2008;112:1169-1177. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18213613>.
55. Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, et al. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;103:1122-1129. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17005245>.
56. Kadry Taher M, Farhat N, Karyakina NA, et al. Critical review of the association between perineal use of talc powder and risk of ovarian cancer. *Reprod Toxicol* 2019;90:88-101. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31472245>.
57. Gabriel IM, Vitonis AF, Welch WR, et al. Douching, Talc Use, and Risk for Ovarian Cancer and Conditions Related to Genital Tract Inflammation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019;28:1835-1844. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31455671>.
58. Penninkilampi R, Eslick GD. Perineal Talc Use and Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Epidemiology* 2018;29:41-49. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28863045>.
59. Berge W, Mundt K, Luu H, Boffetta P. Genital use of talc and risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2018;27:248-257. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28079603>.
60. Gonzalez NL, O'Brien KM, D'Aloisio AA, et al. Douching, Talc Use, and Risk of Ovarian Cancer. *Epidemiology* 2016;27:797-802. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27327020>.
61. Cramer DW, Vitonis AF, Terry KL, et al. The Association Between Talc Use and Ovarian Cancer: A Retrospective Case-Control Study in Two US States. *Epidemiology* 2016;27:334-346. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26689397>.
62. Houghton SC, Reeves KW, Hankinson SE, et al. Perineal powder use and risk of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014;106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25214560>.
63. Terry KL, Karageorgi S, Shvetsov YB, et al. Genital powder use and risk of ovarian cancer: a pooled analysis of 8,525 cases and 9,859



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

controls. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013;6:811-821. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23761272>.

64. Crawford L, Reeves KW, Luisi N, et al. Perineal powder use and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 2012;23:1673-1680. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22875750>.

65. Merritt MA, Green AC, Nagle CM, et al. Talcum powder, chronic pelvic inflammation and NSAIDs in relation to risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 2008;122:170-176. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17721999>.

66. Chen Y, Wu PC, Lang JH, et al. Risk factors for epithelial ovarian cancer in Beijing, China. *Int J Epidemiol* 1992;21:23-29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1544753>.

67. Jervis S, Song H, Lee A, et al. Ovarian cancer familial relative risks by tumour subtypes and by known ovarian cancer genetic susceptibility variants. *J Med Genet* 2014;51:108-113. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24277755>.

68. Poole EM, Merritt MA, Jordan SJ, et al. Hormonal and reproductive risk factors for epithelial ovarian cancer by tumor aggressiveness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:429-437. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23307531>.

69. Soegaard M, Frederiksen K, Jensen A, et al. Risk of ovarian cancer in women with first-degree relatives with cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:449-456. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19266357>.

70. Moghadasi S, Meeks HD, Vreeswijk MP, et al. The BRCA1 c. 5096G>A p.Arg1699Gln (R1699Q) intermediate risk variant: breast and ovarian cancer risk estimation and recommendations for clinical management from the ENIGMA consortium. *J Med Genet* 2018;55:15-20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28490613>.

71. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan B, et al. Age-specific ovarian cancer risks among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Gynecol Oncol* 2018;150:85-91. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29793803>.

72. Girardi F, Barnes DR, Barrowdale D, et al. Risks of breast or ovarian cancer in BRCA1 or BRCA2 predictive test negatives: findings from the EMBRACE study. *Genet Med* 2018;20:1575-1582. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29565421>.

73. Lilyquist J, LaDuca H, Polley E, et al. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. *Gynecol Oncol* 2017;147:375-380. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28888541>.

74. Kurian AW, Hughes E, Handorf EA, et al. Breast and Ovarian Cancer Penetrance Estimates Derived From Germline Multiple-Gene Sequencing Results in Women. *JCO Precision Oncology* 2017;1:1-12. Available at: <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/PO.16.00066>.

75. Kuchenbaecker KB, McGuffog L, Barrowdale D, et al. Evaluation of Polygenic Risk Scores for Breast and Ovarian Cancer Risk Prediction in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst* 2017;109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28376175>.

76. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* 2017;317:2402-2416. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28632866>.

77. Brohet RM, Velthuizen ME, Hogervorst FB, et al. Breast and ovarian cancer risks in a large series of clinically ascertained families with a high proportion of BRCA1 and BRCA2 Dutch founder mutations. *J Med Genet* 2014;51:98-107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24285858>.

78. Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, et al. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

predispositions. *Gynecol Oncol* 2015;136:3-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25238946>.

79. Rebbeck TR, Mitra N, Wan F, et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA* 2015;313:1347-1361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25849179>.

80. Milne RL, Osorio A, Cajal TR, et al. The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain. *Clin Cancer Res* 2008;14:2861-2869. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18451254>.

81. Antoniou AC, Cunningham AP, Peto J, et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. *Br J Cancer* 2008;98:1457-1466. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349832>.

82. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25:1329-1333. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416853>.

83. Ryan NAJ, Morris J, Green K, et al. Association of Mismatch Repair Mutation With Age at Cancer Onset in Lynch Syndrome: Implications for Stratified Surveillance Strategies. *JAMA Oncol* 2017;3:1702-1706. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28772289>.

84. Ryan NAJ, Evans DG, Green K, Crosbie EJ. Pathological features and clinical behavior of Lynch syndrome-associated ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2017;144:491-495. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28065618>.

85. Helder-Woolderink JM, Blok EA, Vasen HF, et al. Ovarian cancer in Lynch syndrome: a systematic review. *Eur J Cancer* 2016;55:65-73. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26773421>.

86. Bonadonna V, Bonaiti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch

syndrome. *JAMA* 2011;305:2304-2310. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642682>.

87. Watson P, Vasen HFA, Mecklin JP, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008;123:444-449. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398828>.

88. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999;81:214-218. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10188721>.

89. Suszynska M, Klonowska K, Jasinska AJ, Kozlowski P. Large-scale meta-analysis of mutations identified in panels of breast/ovarian cancer-related genes - Providing evidence of cancer predisposition genes. *Gynecol Oncol* 2019;153:452-462. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30733081>.

90. Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppala TT, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genet Med* 2020;22:15-25. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31337882>.

91. Karimi M, von Salome J, Aravidis C, et al. A retrospective study of extracolonic, non-endometrial cancer in Swedish Lynch syndrome families. *Hered Cancer Clin Pract* 2018;16:16. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30386444>.

92. Lu HM, Li S, Black MH, et al. Association of Breast and Ovarian Cancers With Predisposition Genes Identified by Large-Scale Sequencing. *JAMA Oncol* 2019;5:51-57. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30128536>.

93. Ramus SJ, Song H, Dicks E, et al. Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26315354>.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

94. Rafnar T, Gudbjartsson DF, Sulem P, et al. Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer. *Nat Genet* 2011;43:1104-1107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21964575>.
95. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol* 2016;2:482-490. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26720728>.
96. Castera L, Harter V, Muller E, et al. Landscape of pathogenic variations in a panel of 34 genes and cancer risk estimation from 5131 HBOC families. *Genet Med* 2018;20:1677-1686. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29988077>.
97. Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 2011;43:879-882. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21822267>.
98. Loveday C, Turnbull C, Ruark E, et al. Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 2012;44:475-476; author reply 476. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22538716>.
99. Song H, Dicks E, Ramus SJ, et al. Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population. *J Clin Oncol* 2015;33:2901-2907. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26261251>.
100. Thompson ER, Rowley SM, Sawyer S, et al. Analysis of RAD51D in ovarian cancer patients and families with a history of ovarian or breast cancer. *PLoS One* 2013;8:e54772. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23372765>.
101. Arvai KJ, Roberts ME, Torene RI, et al. Age-adjusted association of homologous recombination genes with ovarian cancer using clinical exomes as controls. *Hered Cancer Clin Pract* 2019;17:19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31341520>.
102. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, et al. Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. *J Clin Oncol* 2020;38:674-685. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31841383>.
103. Velazquez C, Esteban-Cardenosa EM, Lastra E, et al. A PALB2 truncating mutation: Implication in cancer prevention and therapy of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Breast* 2019;43:91-96. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30521987>.
104. Song H, Dicks EM, Tyrer J, et al. Population-based targeted sequencing of 54 candidate genes identifies PALB2 as a susceptibility gene for high-grade serous ovarian cancer. *J Med Genet* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32546565>.
105. da Costa ESCS, Cury NM, Brotto DB, et al. Germline variants in DNA repair genes associated with hereditary breast and ovarian cancer syndrome: analysis of a 21 gene panel in the Brazilian population. *BMC Med Genomics* 2020;13:21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32039725>.
106. Kurian AW, Ward KC, Howlader N, et al. Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2019;37:1305-1315. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30964716>.
107. Arts-de Jong M, de Bock GH, van Asperen CJ, et al. Germline BRCA1/2 mutation testing is indicated in every patient with epithelial ovarian cancer: a systematic review. *Eur J Cancer* 2016;61:137-145. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27209246>.
108. Song H, Cicek MS, Dicks E, et al. The contribution of deleterious germline mutations in BRCA1, BRCA2 and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population. *Hum Mol Genet* 2014;23:4703-4709. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24728189>.
109. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012;30:2654-2663. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22711857>.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

110. Zhang S, Royer R, Li S, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121:353-357. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324516>.
111. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1694-1706. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17148771>.
112. Koczkowska M, Krawczynska N, Stukan M, et al. Spectrum and Prevalence of Pathogenic Variants in Ovarian Cancer Susceptibility Genes in a Group of 333 Patients. *Cancers (Basel)* 2018;10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30441849>.
113. Harter P, Hauke J, Heitz F, et al. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PLoS One* 2017;12:e0186043. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29053726>.
114. Plaskocinska I, Shipman H, Drummond J, et al. New paradigms for BRCA1/BRCA2 testing in women with ovarian cancer: results of the Genetic Testing in Epithelial Ovarian Cancer (GTEOC) study. *J Med Genet* 2016;53:655-661. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27208206>.
115. Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU, et al. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD012464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30141832>.
116. Xiao YL, Wang K, Liu Q, et al. Risk Reduction and Survival Benefit of Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in Hereditary Breast Cancer: Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Breast Cancer* 2019;19:e48-e65. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30470623>.
117. Marchetti C, De Felice F, Palaia I, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC Womens Health* 2014;14:150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25494812>.
118. Reitsma W, de Bock GH, Oosterwijk JC, et al. Support of the 'fallopian tube hypothesis' in a prospective series of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. *Eur J Cancer* 2013;49:132-141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22921157>.
119. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:80-87. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19141781>.
120. Sherman ME, Piedmonte M, Mai PL, et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy: primary results from Gynecologic Oncology Group Trial GOG-0199. *J Clin Oncol* 2014;32:3275-3283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199754>.
121. Finch AP, Lubinski J, Moller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2014;32:1547-1553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24567435>.
122. Manchanda R, Abdelraheim A, Johnson M, et al. Outcome of risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA carriers and women of unknown mutation status. *BJOG* 2011;118:814-824. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21392246>.
123. Powell CB, Chen LM, McLennan J, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:846-851. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670699>.
124. Domchek SM, Friebel TM, Garber JE, et al. Occult ovarian cancers identified at risk-reducing salpingo-oophorectomy in a prospective cohort of BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124:195-203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20180014>.



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

125. Lamb JD, Garcia RL, Goff BA, et al. Predictors of occult neoplasia in women undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1702-1709. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16731090>.
126. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008;26:1331-1337. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18268356>.
127. Harmsen MG, Piek JMJ, Bulten J, et al. Peritoneal carcinomatosis after risk-reducing surgery in BRCA1/2 mutation carriers. *Cancer* 2018;124:952-959. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29315498>.
128. Mingels MJ, van Ham MA, de Kievit IM, et al. Mullerian precursor lesions in serous ovarian cancer patients: using the SEE-Fim and SEE-End protocol. *Mod Pathol* 2014;27:1002-1013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24309326>.
129. Stanciu PI, Ind TEJ, Barton DPJ, et al. Development of Peritoneal Carcinoma in women diagnosed with Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma (STIC) following Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy (RRSO). *J Ovarian Res* 2019;12:50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31128592>.
130. Blok F, Dasgupta S, Dinjens WNM, et al. Retrospective study of a 16year cohort of BRCA1 and BRCA2 carriers presenting for RRSO: Prevalence of invasive and in-situ carcinoma, with follow-up. *Gynecol Oncol* 2019;153:326-334. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30894273>.
131. Van der Hoeven NMA, Van Wijk K, Bonfrer SE, et al. Outcome and Prognostic Impact of Surgical Staging in Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma: A Cohort Study and Systematic Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2018;30:463-471. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29691126>.
132. Labidi-Galy SI, Papp E, Hallberg D, et al. High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube. *Nat Commun* 2017;8:1093. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29061967>.
133. Kar T, Kar A, Dhal I, et al. Serous Tubal Carcinogenesis: The Recent Concept of Origin of Ovarian, Primary Peritoneal and Fallopian Tube High-Grade Serous Carcinoma. *J Obstet Gynaecol India* 2017;67:432-441. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29162958>.
134. Zakhour M, Danovitch Y, Lester J, et al. Occult and subsequent cancer incidence following risk-reducing surgery in BRCA mutation carriers. *Gynecol Oncol* 2016;143:231-235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27623252>.
135. Mittal N, Srinivasan R, Gupta N, et al. Secretory cell outgrowths, p53 signatures, and serous tubal intraepithelial carcinoma in the fallopian tubes of patients with sporadic pelvic serous carcinoma. *Indian J Pathol Microbiol* 2016;59:481-488. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27721278>.
136. Malmberg K, Klynning C, Floter-Radestad A, Carlson JW. Serous tubal intraepithelial carcinoma, chronic fallopian tube injury, and serous carcinoma development. *Virchows Arch* 2016;468:707-713. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27003156>.
137. Patrono MG, Iniesta MD, Malpica A, et al. Clinical outcomes in patients with isolated serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC): A comprehensive review. *Gynecol Oncol* 2015;139:568-572. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26407480>.
138. Kuhn E, Kurman RJ, Shih IM. Ovarian cancer is an imported disease: fact or fiction? *Curr Obstet Gynecol Rep* 2012;1:1-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22506137>.
139. Committee on the State of the Science in Ovarian Cancer Research, Board on Health Care Services, Institute of Medicine, et al. *Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2016.



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

140. National Institutes of Health. A Study to Compare Two Surgical Procedures in Women With BRCA1 Mutations to Assess Reduced Risk of Ovarian Cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04251052>. Accessed Dec 10, 2020.
141. Fotopoulou C, Hall M, Cruickshank D, et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer guidelines: recommendations for practice. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017;213:123-139. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28457647>.
142. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24 Suppl 6:vi24-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24078660>.
143. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ovarian Cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer. Vol. Clinical guideline [CG122]. Cardiff, Wales: National Collaborating Centre for Cancer; 2011.
144. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. Cancer 2007;109:221-227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17154394>.
145. Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, et al. Combining a symptoms index with CA 125 to improve detection of ovarian cancer. Cancer 2008;113:484-489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18615684>.
146. Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL, et al. SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. Gynecol Oncol 2010;119:7-17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20692025>.
147. American Congress of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 477: the role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 2011;117:742-746. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343791>.
148. Ore RM, Baldwin L, Woolum D, et al. Symptoms Relevant to Surveillance for Ovarian Cancer. Diagnostics (Basel) 2017;7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28335512>.
149. Lim AW, Mesher D, Gentry-Maharaj A, et al. Predictive value of symptoms for ovarian cancer: comparison of symptoms reported by questionnaire, interview, and general practitioner notes. J Natl Cancer Inst 2012;104:114-124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22247022>.
150. Rossing MA, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, Weiss NS. Predictive value of symptoms for early detection of ovarian cancer. J Natl Cancer Inst 2010;102:222-229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110551>.
151. Clarke-Pearson DL. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. N Engl J Med 2009;361:170-177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19587342>.
152. Gilbert L, Basso O, Sampalis J, et al. Assessment of symptomatic women for early diagnosis of ovarian cancer: results from the prospective DOvE pilot project. Lancet Oncol 2012;13:285-291. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22257524>.
153. Goff BA, Agnew K, Neradilek MB, et al. Combining a symptom index, CA125 and HE4 (triple screen) to detect ovarian cancer in women with a pelvic mass. Gynecol Oncol 2017;147:291-295. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28860006>.
154. Urban RR, Smith A, Agnew K, et al. Evaluation of a Validated Biomarker Test in Combination With a Symptom Index to Predict Ovarian Malignancy. Int J Gynecol Cancer 2017;27:233-238. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27870706>.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

155. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011;305:2295-2303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642681>.
156. Pinsky PF, Yu K, Kramer BS, et al. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15years follow-up. *Gynecol Oncol* 2016;143:270-275. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27615399>.
157. Committee on Gynecologic Practice, Society of Gynecologic Oncology. Committee Opinion No. 716: The Role of the Obstetrician-Gynecologist in the Early Detection of Epithelial Ovarian Cancer in Women at Average Risk. *Obstet Gynecol* 2017;130:e146-e149. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28832487>.
158. Expert Panel on Women's Imaging, Pandharipande PV, Lowry KP, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) Ovarian Cancer Screening. *J Am Coll Radiol* 2017;14:S490-S499. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29101987>.
159. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;319:595-606. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29450530>.
160. Committee Opinion No. 716 Summary: The Role of the Obstetrician-Gynecologist in the Early Detection of Epithelial Ovarian Cancer in Women at Average Risk. *Obstet Gynecol* 2017;130:664-665. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28832478>.
161. Rimel BJ, Burke WM, Higgins RV, et al. Improving quality and decreasing cost in gynecologic oncology care. Society of Gynecologic Oncology recommendations for clinical practice. *Gynecol Oncol* 2015;137:280-284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25735256>.
162. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25581023>.
163. Moyer VA, Force USPST. Screening for ovarian cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157:900-904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22964825>.
164. Brown DL, Andreotti RF, Lee SI, et al. ACR appropriateness criteria(c) ovarian cancer screening. *Ultrasound Q* 2010;26:219-223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21084936>.
165. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:945-956. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707054>.
166. Pinsky PF, Zhu C, Skates SJ, et al. Potential effect of the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) on the mortality outcome of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) trial. *Int J Cancer* 2013;132:2127-2133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23065684>.
167. Marchetti C, De Felice F, Perniola G, et al. Screening program in ovarian cancer: A logical step in clinical management? A meta-analysis. *Curr Probl Cancer* 2018;42:235-240. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29433824>.
168. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1207-1210. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10217079>.
169. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009;10:327-340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19282241>.



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

170. Partridge E, Kreimer AR, Greenlee RT, et al. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2009;113:775-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19305319>.
171. Menon U, Talaat A, Rosenthal AN, et al. Performance of ultrasound as a second line test to serum CA125 in ovarian cancer screening. *BJOG* 2014;121 Suppl 7:35-39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25488086>.
172. Lu KH, Skates S, Bevers TB, et al. A prospective U.S. ovarian cancer screening study using the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 15):Abstract 5003. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/5003.
173. Barrett J, Jenkins V, Farewell V, et al. Psychological morbidity associated with ovarian cancer screening: results from more than 23,000 women in the randomised trial of ovarian cancer screening (UKCTOCS). *BJOG* 2014;121:1071-1079. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24865441>.
174. Jenkins V, Fallowfield L, Langridge C, et al. Psychosocial Factors Associated With Withdrawal From the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening After 1 Episode of Repeat Screening. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:1519-1525. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26222482>.
175. Andersen MR, Drescher CW, Zheng Y, et al. Changes in cancer worry associated with participation in ovarian cancer screening. *Psychooncology* 2007;16:814-820. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17225260>.
176. Blyuss O, Burnell M, Ryan A, et al. Comparison of Longitudinal CA125 Algorithms as a First-Line Screen for Ovarian Cancer in the General Population. *Clin Cancer Res* 2018;24:4726-4733. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30084833>.
177. Sharma A, Burnell M, Gentry-Maharaj A, et al. Quality assurance and its impact on ovarian visualization rates in the multicenter United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:228-235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26095052>.
178. Menon U, Ryan A, Kalsi J, et al. Risk Algorithm Using Serial Biomarker Measurements Doubles the Number of Screen-Detected Cancers Compared With a Single-Threshold Rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. *J Clin Oncol* 2015;2062-2071. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25964255>.
179. Stott W, Gentry-Maharaj A, Ryan A, et al. Audit of transvaginal sonography of normal postmenopausal ovaries by sonographers from the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *F1000Res* 2018;7:1241. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30345030>.
180. Sharma A, Apostolidou S, Burnell M, et al. Risk of epithelial ovarian cancer in asymptomatic women with ultrasound-detected ovarian masses: a prospective cohort study within the UK collaborative trial of ovarian cancer screening (UKCTOCS). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:338-344. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22911637>.
181. Fortner RT, Schock H, Le Cornet C, et al. Ovarian cancer early detection by circulating CA125 in the context of anti-CA125 autoantibody levels: Results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2018;142:1355-1360. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29159934>.
182. Anderson GL, McIntosh M, Wu L, et al. Assessing lead time of selected ovarian cancer biomarkers: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:26-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20042715>.
183. Valentin L, Jurkovic D, Van Calster B, et al. Adding a single CA 125 measurement to ultrasound imaging performed by an experienced examiner does not improve preoperative discrimination between benign



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

and malignant adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:345-354. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19585547>.

184. Urban RR, Pappas TC, Bullock RG, et al. Combined symptom index and second-generation multivariate biomarker test for prediction of ovarian cancer in patients with an adnexal mass. *Gynecol Oncol* 2018;150:318-323. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29929922>.

185. Teh BH, Yong SL, Sim WW, et al. Evaluation in the predictive value of serum human epididymal protein 4 (HE4), cancer antigen 125 (CA 125) and a combination of both in detecting ovarian malignancy. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2018;35. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30063463>.

186. Shimada K, Matsumoto K, Mimura T, et al. Ultrasound-based logistic regression model LR2 versus magnetic resonance imaging for discriminating between benign and malignant adnexal masses: a prospective study. *Int J Clin Oncol* 2018;23:514-521. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29236181>.

187. Salim E, Zubairi AM, Danish SH, Ali U. Diagnostic Accuracy of Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) in Post-Menopausal Patients with Ovarian Mass. *J Coll Physicians Surg Pak* 2018;28:440-444. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29848419>.

188. Timmerman D, Van Calster B, Testa A, et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:424-437. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26800772>.

189. Akinwunmi BO, Babic A, Vitonis AF, et al. Chronic Medical Conditions and CA125 Levels among Women without Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018;27:1483-1490. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30237250>.

190. Skates SJ, Greene MH, Buys SS, et al. Early Detection of Ovarian Cancer using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm with Frequent CA125 Testing in Women at Increased Familial Risk - Combined Results from Two Screening Trials. *Clin Cancer Res* 2017;23:3628-3637. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28143870>.

191. Rosenthal AN, Fraser LSM, Philpott S, et al. Evidence of Stage Shift in Women Diagnosed With Ovarian Cancer During Phase II of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study. *J Clin Oncol* 2017;35:1411-1420. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28240969>.

192. Lai T, Kessel B, Ahn HJ, Terada KY. Ovarian cancer screening in menopausal females with a family history of breast or ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2016;27:e41. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27102249>.

193. Rosenthal AN, Fraser L, Manchanda R, et al. Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule. *J Clin Oncol* 2013;31:49-57. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213100>.

194. Hermsen BB, Olivier RI, Verheijen RH, et al. No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers; an observational follow-up study. *Br J Cancer* 2007;96:1335-1342. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17426707>.

195. Skates SJ, Mai P, Horick NK, et al. Large prospective study of ovarian cancer screening in high-risk women: CA125 cut-point defined by menopausal status. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:1401-1408. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21893500>.

196. Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, et al. Use of a Symptom Index, CA125, and HE4 to predict ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;116:378-383. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945742>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

197. Zhang R, Pu W, Zhang S, et al. Clinical value of ALU concentration and integrity index for the early diagnosis of ovarian cancer: A retrospective cohort trial. *PLoS One* 2018;13:e0191756. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29401471>.
198. Wilson AL, Moffitt LR, Duffield N, et al. Autoantibodies against HSF1 and CCDC155 as Biomarkers of Early-Stage, High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018;27:183-192. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29141850>.
199. Kobayashi M, Sawada K, Nakamura K, et al. Exosomal miR-1290 is a potential biomarker of high-grade serous ovarian carcinoma and can discriminate patients from those with malignancies of other histological types. *J Ovarian Res* 2018;11:81. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30219071>.
200. Chen F, Shen J, Wang J, et al. Clinical analysis of four serum tumor markers in 458 patients with ovarian tumors: diagnostic value of the combined use of HE4, CA125, CA19-9, and CEA in ovarian tumors. *Cancer Manag Res* 2018;10:1313-1318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29861641>.
201. Russell MR, Graham C, D'Amato A, et al. A combined biomarker panel shows improved sensitivity for the early detection of ovarian cancer allowing the identification of the most aggressive type II tumours. *Br J Cancer* 2017;117:666-674. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28664912>.
202. Widschwenter M, Zikan M, Wahl B, et al. The potential of circulating tumor DNA methylation analysis for the early detection and management of ovarian cancer. *Genome Med* 2017;9:116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29268796>.
203. Gschwantler-Kaulich D, Weingartshofer S, Rappaport-Furhauser C, et al. Diagnostic markers for the detection of ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers. *PLoS One* 2017;12:e0189641. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29244844>.
204. Fortner RT, Damms-Machado A, Kaaks R. Systematic review: Tumor-associated antigen autoantibodies and ovarian cancer early detection. *Gynecol Oncol* 2017;147:465-480. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28800944>.
205. Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, et al. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? *Clin Chem Lab Med* 2011;49:521-525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21288178>.
206. Molina R, Escudero JM, Auge JM, et al. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumour Biol* 2011;32:1087-1095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21863264>.
207. Jacob F, Meier M, Caduff R, et al. No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. *Gynecol Oncol* 2011;121:487-491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420727>.
208. Yurkovetsky Z, Skates S, Lomakin A, et al. Development of a multimarker assay for early detection of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2159-2166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368574>.
209. Visintin I, Feng Z, Longton G, et al. Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:1065-1072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258665>.
210. Cramer DW, Bast RC, Jr., Berg CD, et al. Ovarian cancer biomarker performance in prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial specimens. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:365-374. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21372036>.
211. Mai PL, Wentzensen N, Greene MH. Challenges related to developing serum-based biomarkers for early ovarian cancer detection. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:303-306. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21372029>.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

212. Ueland FR, Desimone CP, Seamon LG, et al. Effectiveness of a multivariate index assay in the preoperative assessment of ovarian tumors. *Obstet Gynecol* 2011;117:1289-1297. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606739>.
213. Bristow RE, Smith A, Zhang Z, et al. Ovarian malignancy risk stratification of the adnexal mass using a multivariate index assay. *Gynecol Oncol* 2013;128:252-259. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23178277>.
214. Longoria TC, Ueland FR, Zhang Z, et al. Clinical performance of a multivariate index assay for detecting early-stage ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:78 e71-79. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24055582>.
215. Bristow RE, Hodeib M, Smith A, et al. Impact of a multivariate index assay on referral patterns for surgical management of an adnexal mass. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:581 e581-588. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23942039>.
216. Goodrich ST, Bristow RE, Santoso JT, et al. The effect of ovarian imaging on the clinical interpretation of a multivariate index assay. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:65 e61-65 e11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24530816>.
217. FDA 510(k) K081754: Substantial Equivalence Determination Decision Summary for Ovarian Adnexal Mass Assessment Score Test System (OVA1 Test); 2009. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K081754.pdf.
218. Bristow RE, Chang J, Ziogas A, Anton-Culver H. Adherence to treatment guidelines for ovarian cancer as a measure of quality care. *Obstet Gynecol* 2013;121:1226-1234. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23812456>.
219. Giede KC, Kieser K, Dodge J, Rosen B. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. *Gynecol Oncol* 2005;99:447-461. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126262>.
220. Earle CC, Schrag D, Neville BA, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:172-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16449677>.
221. du Bois A, Quinn M, Thigpen T, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). *Ann Oncol* 2005;16 Suppl 8:vii7-viii12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16239238>.
222. Visvanathan K, Shaw P, May BJ, et al. Fallopian tube lesions in women at high risk for ovarian cancer: A multicenter study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30232083>.
223. Yates MS, Meyer LA, Deavers MT, et al. Microscopic and early-stage ovarian cancers in BRCA1/2 mutation carriers: building a model for early BRCA-associated tumorigenesis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:463-470. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21278312>.
224. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2007;25:3985-3990. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761984>.
225. Finch A, Shaw P, Rosen B, et al. Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol* 2006;100:58-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137750>.
226. Olivier RI, van Beurden M, Lubsen MA, et al. Clinical outcome of prophylactic oophorectomy in BRCA1/BRCA2 mutation carriers and events during follow-up. *Br J Cancer* 2004;90:1492-1497. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15083174>.
227. Salazar H, Godwin AK, Daly MB, et al. Microscopic benign and invasive malignant neoplasms and a cancer-prone phenotype in



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

prophylactic oophorectomies. J Natl Cancer Inst 1996;88:1810-1820. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8961970>.

228. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. Am J Surg Pathol 2006;30:230-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434898>.

229. Laokulrath N, Warnnissorn M, Chuangsawanich T, Hanamornroongruang S. Sectioning and extensively examining the fimbriated end (SEE-FIM) of the fallopian tube in routine practices, is it worth the effort? J Obstet Gynaecol Res 2019;45:665-670. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30506766>.

230. Movahedi-Lankarani S, Krishnamurti U, Bell DA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary tumors of the ovary, Fallopian tube, or peritoneum. Version 1.1.1.0: College of American Pathologists; 2020. Available at: <https://documents.cap.org/protocols/cp-femalereproductive-ovaryfallopian-20-1110.pdf>.

231. Movahedi-Lankarani S, Krishnamurti U, Bell DA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary tumors of the ovary, Fallopian tube, or peritoneum. Version 1.1.0.0: College of American Pathologists; 2018. Available at: <https://documents.cap.org/protocols/cp-femalereproductive-ovary-fallopian-18protocol-1100.pdf>.

232. Movahedi-Lankarani S, Krishnamurti U, Bell DA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary tumors of the ovary, Fallopian tube, or peritoneum. Version 1.0.0.0: College of American Pathologists; 2017. Available at: <https://documents.cap.org/protocols/cp-ovary-fallopian-tube-peritoneum-2017-v1000.pdf>.

233. Bhyan SB, Wee Y, Liu Y, et al. Integrative analysis of common genes and driver mutations implicated in hormone stimulation for four cancers in women. PeerJ 2019;7:e6872. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31205821>.

234. Zheng G, Yu H, Kanerva A, et al. Familial Ovarian Cancer Clusters with Other Cancers. Sci Rep 2018;8:11561. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30069056>.

235. Lavie O, Ben-Arie A, Segev Y, et al. BRCA germline mutations in women with uterine serous carcinoma--still a debate. Int J Gynecol Cancer 2010;20:1531-1534. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119368>.

236. Biron-Shental T, Drucker L, Altaras M, et al. High incidence of BRCA1-2 germline mutations, previous breast cancer and familial cancer history in Jewish patients with uterine serous papillary carcinoma. Eur J Surg Oncol 2006;32:1097-1100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16650962>.

237. Lavie O, Hornreich G, Ben-Arie A, et al. BRCA germline mutations in Jewish women with uterine serous papillary carcinoma. Gynecol Oncol 2004;92:521-524. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14766242>.

238. Kim H, Choi DH, Park W, et al. The association between non-breast and ovary cancers and BRCA mutation in first- and second-degree relatives of high-risk breast cancer patients: a large-scale study of Koreans. Hered Cancer Clin Pract 2019;17:1. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30622657>.

239. de Jonge MM, Mooyaart AL, Vreeswijk MP, et al. Linking uterine serous carcinoma to BRCA1/2-associated cancer syndrome: A meta-analysis and case report. Eur J Cancer 2017;72:215-225. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28049106>.

240. Segev Y, Iqbal J, Lubinski J, et al. The incidence of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations: an international prospective cohort study. Gynecol Oncol 2013;130:127-131. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23562522>.

241. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage C. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2002;94:1358-1365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12237281>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

242. Duffy DL, Antill YC, Stewart CJ, et al. Report of Endometrial Cancer in Australian BRCA1 and BRCA2 mutation-positive Families. *Twin Res Hum Genet* 2011;14:111-118. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21425892>.
243. Lee YC, Milne RL, Lheureux S, et al. Risk of uterine cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Eur J Cancer* 2017;84:114-120. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28802188>.
244. Levine DA, Lin O, Barakat RR, et al. Risk of endometrial carcinoma associated with BRCA mutation. *Gynecol Oncol* 2001;80:395-398. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11263938>.
245. Streff H, Profato J, Ye Y, et al. Cancer Incidence in First- and Second-Degree Relatives of BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Oncologist* 2016;21:869-874. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27306910>.
246. Beiner ME, Finch A, Rosen B, et al. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;104:7-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16962648>.
247. Laitman Y, Michaelson-Cohen R, Levi E, et al. Uterine cancer in Jewish Israeli BRCA1/2 mutation carriers. *Cancer* 2019;125:698-703. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30489631>.
248. Saule C, Mouret-Fourme E, Briaux A, et al. Risk of Serous Endometrial Carcinoma in Women With Pathogenic BRCA1/2 Variant After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy. *J Natl Cancer Inst* 2018;110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28954295>.
249. Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, et al. Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations. *JAMA Oncol* 2016;2:1434-1440. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27367496>.
250. Reitsma W, Mourits MJ, de Bock GH, Hollema H. Endometrium is not the primary site of origin of pelvic high-grade serous carcinoma in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Mod Pathol* 2013;26:572-578. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23080033>.
251. Niskakoski A, Pasanen A, Porkka N, et al. Converging endometrial and ovarian tumorigenesis in Lynch syndrome: Shared origin of synchronous carcinomas. *Gynecol Oncol* 2018;150:92-98. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29716739>.
252. Rossi L, Le Frere-Belda MA, Laurent-Puig P, et al. Clinicopathologic Characteristics of Endometrial Cancer in Lynch Syndrome: A French Multicenter Study. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:953-960. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28525912>.
253. Rambau PF, Duggan MA, Ghatare P, et al. Significant frequency of MSH2/MSH6 abnormality in ovarian endometrioid carcinoma supports histotype-specific Lynch syndrome screening in ovarian carcinomas. *Histopathology* 2016;69:288-297. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26799366>.
254. Kast K, Dobberschutz C, Sadowski CE, et al. Prevalence of Lynch syndrome in unselected patients with endometrial or ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2016;294:1299-1303. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27535758>.
255. Walsh CS, Blum A, Walts A, et al. Lynch syndrome among gynecologic oncology patients meeting Bethesda guidelines for screening. *Gynecol Oncol* 2010;116:516-521. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034658>.
256. Troisi R, Bjorge T, Gissler M, et al. The role of pregnancy, perinatal factors and hormones in maternal cancer risk: a review of the evidence. *J Intern Med* 2018;283:430-445. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29476569>.
257. Siristatidis C, Sergentanis TN, Kanavidis P, et al. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer--a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19:105-123. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23255514>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

258. Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, et al. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2013;1:514. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24423062>.
259. Harvey LFB, Abramson VG, Alvarez J, et al. Surgical Findings and Outcomes in Premenopausal Breast Cancer Patients Undergoing Oophorectomy: A Multicenter Review From the Society of Gynecologic Surgeons Fellows Pelvic Research Network. *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25:111-115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28821472>.
260. Nair N, Schwartz M, Guzzardi L, et al. Hysterectomy at the time of risk-reducing surgery in BRCA carriers. *Gynecol Oncol Rep* 2018;26:71-74. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30364812>.
261. Bogani G, Tagliabue E, Signorelli M, et al. Assessing the Risk of Occult Cancer and 30-day Morbidity in Women Undergoing Risk-reducing Surgery: A Prospective Experience. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:837-842. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28479170>.
262. Kucera E, Holub Z, Svobodova G. Laparoscopic oophorectomy either with or without hysterectomy for early breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007;28:294-296. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17713096>.
263. Chen LM, Yang KY, Little SE, et al. Gynecologic cancer prevention in Lynch syndrome/hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *Obstet Gynecol* 2007;110:18-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17601891>.
264. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:261-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421367>.
265. Obermair A, Youlden DR, Baade PD, Janda M. The impact of risk-reducing hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy on survival in patients with a history of breast cancer--a population-based data linkage study. *Int J Cancer* 2014;134:2211-2222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127248>.
266. Manchanda R, Menon U. Setting the Threshold for Surgical Prevention in Women at Increased Risk of Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:34-42. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29252925>.
267. Long Roche KC, Abu-Rustum NR, Nourmoussavi M, Zivanovic O. Risk-reducing salpingectomy: Let us be opportunistic. *Cancer* 2017;123:1714-1720. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28334425>.
268. Gan C, Chenoy R, Chandrasekaran D, et al. Persistence of fimbrial tissue on the ovarian surface after salpingectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:425 e421-425 e416. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28610900>.
269. Tschernichovsky R, Goodman A. Risk-Reducing Strategies for Ovarian Cancer in BRCA Mutation Carriers: A Balancing Act. *Oncologist* 2017;22:450-459. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28314837>.
270. Ayres C, Ratnayake G, McNally O, Quinn M. Challenging Salpingectomy as a Risk-Reducing Measure for Ovarian Cancer: Histopathological Analysis of the Tubo-Ovarian Interface in Women Undergoing Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:703-707. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28399030>.
271. The American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 620: Salpingectomy for ovarian cancer prevention. *Obstet Gynecol* 2015;125:279-281. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25560145>.
272. Oliver Perez MR, Magrina J, Garcia AT, Jimenez Lopez JS. Prophylactic salpingectomy and prophylactic salpingoophorectomy for adnexal high-grade serous epithelial carcinoma: A reappraisal. *Surg*



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Oncol 2015;24:335-344. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26690823>.

273. Falconer H, Yin L, Gronberg H, Altman D. Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. J Natl Cancer Inst 2015;107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25628372>.

274. Gaitskell K, Green J, Pirie K, et al. Tubal ligation and ovarian cancer risk in a large cohort: Substantial variation by histological type. Int J Cancer 2016;138:1076-1084. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378908>.

275. Hartmann LC, Lindor NM. The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer. N Engl J Med 2016;374:454-468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26840135>.

276. Polcher M, Hauptmann S, Fotopoulou C, et al. Opportunistic salpingectomies for the prevention of a high-grade serous carcinoma: a statement by the Kommission Ovar of the AGO. Arch Gynecol Obstet 2015;292:231-234. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25914073>.

277. Parker WH, Feskanich D, Broder MS, et al. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. Obstet Gynecol 2013;121:709-716. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23635669>.

278. Kenkhuis MJ, de Bock GH, Elferink PO, et al. Short-term surgical outcome and safety of risk reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers. Maturitas 2010;66:310-314. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20409655>.

279. Meeuwissen PA, Seynaeve C, Brekelmans CT, et al. Outcome of surveillance and prophylactic salpingo-oophorectomy in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. Gynecol Oncol 2005;97:476-482. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15863147>.

280. Bacha OM, Gregoire J, Grondin K, et al. Effectiveness of risk-reducing salpingo-oophorectomy in preventing ovarian cancer in a high-

risk French Canadian population. Int J Gynecol Cancer 2012;22:974-978. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22740003>.

281. Hall E, Finch A, Jacobson M, et al. Effects of bilateral salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual functioning among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. Gynecol Oncol 2019;152:145-150. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30414741>.

282. Vermeulen RFM, Beurden MV, Kieffer JM, et al. Hormone replacement therapy after risk-reducing salpingo-oophorectomy minimises endocrine and sexual problems: A prospective study. Eur J Cancer 2017;84:159-167. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28818705>.

283. Chapman JS, Powell CB, McLennan J, et al. Surveillance of survivors: follow-up after risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA 1/2 mutation carriers. Gynecol Oncol 2011;122:339-343. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21531449>.

284. Challberg J, Ashcroft L, Laloo F, et al. Menopausal symptoms and bone health in women undertaking risk reducing bilateral salpingo-oophorectomy: significant bone health issues in those not taking HRT. Br J Cancer 2011;105:22-27. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21654687>.

285. Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. J Clin Oncol 2006;24:3576-3582. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16877724>.

286. Madalinska JB, Hollenstein J, Bleiker E, et al. Quality-of-life effects of prophylactic salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening among women at increased risk of hereditary ovarian cancer. J Clin Oncol 2005;23:6890-6898. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16129845>.



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

287. Collins E, Strandell A, Granasen G, Idahl A. Menopausal symptoms and surgical complications after opportunistic bilateral salpingectomy, a register-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220:85 e81-85 e10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30321526>.
288. Chan JL, Senapati S, Johnson LNC, et al. Risk factors for sexual dysfunction in BRCA mutation carriers after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Menopause* 2019;26:132-139. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30020253>.
289. Arts-de Jong M, DeJong CAJ, Hermens RP, et al. High demoralization in a minority of oophorectomized BRCA1/2 mutation carriers influences quality of life. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2018;39:96-104. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28279121>.
290. Tucker PE, Saunders C, Bulsara MK, et al. Sexuality and quality of life in women with a prior diagnosis of breast cancer after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Breast* 2016;30:26-31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27592287>.
291. Tucker PE, Bulsara MK, Salfinger SG, et al. Prevalence of sexual dysfunction after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2016;140:95-100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26545955>.
292. Tucker PE, Bulsara MK, Salfinger SG, et al. The effects of pre-operative menopausal status and hormone replacement therapy (HRT) on sexuality and quality of life after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Maturitas* 2016;85:42-48. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26857878>.
293. Johansen N, Liavaag AH, Tanbo TG, et al. Sexual activity and functioning after risk-reducing salpingo-oophorectomy: Impact of hormone replacement therapy. *Gynecol Oncol* 2016;140:101-106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26597462>.
294. Finch A, Metcalfe KA, Chiang JK, et al. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation. *Gynecol Oncol* 2011;121:163-168. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21216453>.
295. Robson M, Hensley M, Barakat R, et al. Quality of life in women at risk for ovarian cancer who have undergone risk-reducing oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2003;89:281-287. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12713992>.
296. Nathorst-Boos J, von Schoultz B, Carlstrom K. Elective ovarian removal and estrogen replacement therapy--effects on sexual life, psychological well-being and androgen status. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1993;14:283-293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8142982>.
297. Heiniger L, Butow PN, Coll J, et al. Long-term outcomes of risk-reducing surgery in unaffected women at increased familial risk of breast and/or ovarian cancer. *Fam Cancer* 2015;14:105-115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25283514>.
298. Marchetti C, De Felice F, Boccia S, et al. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;132:111-115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30447915>.
299. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, et al. Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among BRCA1 Mutation Carriers. *JAMA Oncol* 2018;4:1059-1065. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29710224>.
300. Birrer N, Chinchilla C, Del Carmen M, Dizon DS. Is Hormone Replacement Therapy Safe in Women With a BRCA Mutation?: A Systematic Review of the Contemporary Literature. *Am J Clin Oncol* 2018;41:313-315. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26840041>.
301. Vermeulen RFM, Beurden MV, Korse CM, Kenter GG. Impact of risk-reducing salpingo-oophorectomy in premenopausal women.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Climacteric 2017;20:212-221. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28509627>.

302. Siyam T, Ross S, Campbell S, et al. The effect of hormone therapy on quality of life and breast cancer risk after risk-reducing salpingo-oophorectomy: a systematic review. BMC Womens Health 2017;17:22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28320467>.

303. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol 2005;23:7804-7810. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16219936>.

304. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, et al. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. Menopause 2018;25:1275-1285. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30358723>.

305. Rocca WA, Gazzuola-Rocca L, Smith CY, et al. Accelerated Accumulation of Multimorbidity After Bilateral Oophorectomy: A Population-Based Cohort Study. Mayo Clin Proc 2016;91:1577-1589. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27693001>.

306. Garcia C, Lyon L, Conell C, et al. Osteoporosis risk and management in BRCA1 and BRCA2 carriers who undergo risk-reducing salpingo-oophorectomy. Gynecol Oncol 2015;138:723-726. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26086567>.

307. Michelsen TM, Tonstad S, Pripp AH, et al. Coronary heart disease risk profile in women who underwent salpingo-oophorectomy to prevent hereditary breast ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2010;20:233-239. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20169665>.

308. Parker WH, Broder MS, Chang E, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. Obstet Gynecol 2009;113:1027-1037. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19384117>.

309. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. Neurology 2008;70:200-209. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761549>.

310. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. Neurology 2007;69:1074-1083. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761551>.

311. Expert Panel on Women's Imaging, Atri M, Alabousi A, et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Clinically Suspected Adnexal Mass, No Acute Symptoms. J Am Coll Radiol 2019;16:S77-S93. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31054761>.

312. Glanc P, Benacerraf B, Bourne T, et al. First International Consensus Report on Adnexal Masses: Management Recommendations. J Ultrasound Med 2017;36:849-863. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28266033>.

313. Sadowski EA, Rockall AG, Maturen KE, et al. Adnexal lesions: Imaging strategies for ultrasound and MR imaging. Diagn Interv Imaging 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30177450>.

314. Expert Panel on Women's Imaging, Kang SK, Reinhold C, et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Staging and Follow-Up of Ovarian Cancer. J Am Coll Radiol 2018;15:S198-S207. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29724422>.

315. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, et al. Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. Curr Oncol 2012;19:e244-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22876153>.

316. Pereira PN, Sarian LO, Yoshida A, et al. Accuracy of the ADNEX MR scoring system based on a simplified MRI protocol for the assessment of adnexal masses. Diagn Interv Radiol 2018;24:63-71. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29467113>.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

317. Forstner R, Thomassin-Naggara I, Cunha TM, et al. ESUR recommendations for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an update. *Eur Radiol* 2017;27:2248-2257. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27770228>.
318. Foti PV, Attina G, Spadola S, et al. MR imaging of ovarian masses: classification and differential diagnosis. *Insights Imaging* 2016;7:21-41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26671276>.
319. Anthoulakis C, Nikoloudis N. Pelvic MRI as the "gold standard" in the subsequent evaluation of ultrasound-indeterminate adnexal lesions: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2014;132:661-668. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24183731>.
320. Yamamoto Y, Oguri H, Yamada R, et al. Preoperative evaluation of pelvic masses with combined 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;102:124-127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423470>.
321. Castellucci P, Perrone AM, Picchio M, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. *Nucl Med Commun* 2007;28:589-595. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17625380>.
322. Risum S, Hogdall C, Loft A, et al. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer--a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;105:145-149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229460>.
323. Meys EM, Kaijser J, Kruitwagen RF, et al. Subjective assessment versus ultrasound models to diagnose ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016;58:17-29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26922169>.
324. Akturk E, Dede M, Yenen MC, et al. Comparison of nine morphological scoring systems to detect ovarian malignancy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015;36:304-308. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26189258>.
325. Abbas AM, Zahran KM, Nasr A, Kamel HS. A new scoring model for characterization of adnexal masses based on two-dimensional gray-scale and colour Doppler sonographic features. *Facts Views Vis Obgyn* 2014;6:68-74. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25009729>.
326. Van Holsbeke C, Van Calster B, Valentijn L, et al. External validation of mathematical models to distinguish between benign and malignant adnexal tumors: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *Clin Cancer Res* 2007;13:4440-4447. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17671128>.
327. Van Holsbeke C, Van Calster B, Bourne T, et al. External validation of diagnostic models to estimate the risk of malignancy in adnexal masses. *Clin Cancer Res* 2012;18:815-825. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22114135>.
328. Shetty J, Saradha A, Pandey D, et al. IOTA Simple Ultrasound Rules for Triage of Adnexal Mass: Experience from South India. *J Obstet Gynaecol India* 2019;69:356-362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31391744>.
329. Nunes N, Ambler G, Foo X, et al. Prospective evaluation of IOTA logistic regression models LR1 and LR2 in comparison with subjective pattern recognition for diagnosis of ovarian cancer in an outpatient setting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51:829-835. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28976616>.
330. Nohuz E, De Simone L, Chene G. Reliability of IOTA score and ADNEX model in the screening of ovarian malignancy in postmenopausal women. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29709594>.
331. Tongsong T, Wanapirak C, Tantipalakorn C, Tinnangwattana D. Sonographic Diagnosis of Tubal Cancer with IOTA Simple Rules Plus



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Pattern Recognition. Asian Pac J Cancer Prev 2017;18:3011-3015.
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29172273>.

332. Piovano E, Cavallero C, Fuso L, et al. Diagnostic accuracy and cost-effectiveness of different strategies to triage women with adnexal masses: a prospective study. Ultrasound Obstet Gynecol 2017;50:395-403. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27706929>.

333. Knafel A, Banas T, Nocun A, et al. The Prospective External Validation of International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Simple Rules in the Hands of Level I and II Examiners. Ultraschall Med 2016;37:516-523. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26126150>.

334. Alcazar JL, Pascual MA, Graupera B, et al. External validation of IOTA simple descriptors and simple rules for classifying adnexal masses. Ultrasound Obstet Gynecol 2016;48:397-402. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26748432>.

335. Ruiz de Gauna B, Rodriguez D, Olartecoechea B, et al. Diagnostic performance of IOTA simple rules for adnexal masses classification: a comparison between two centers with different ovarian cancer prevalence. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2015;191:10-14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26066289>.

336. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. BMJ 2010;341:c6839. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21156740>.

337. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;31:681-690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18504770>.

338. Stukan M, Badocha M, Ratajczak K. Development and validation of a model that includes two ultrasound parameters and the plasma D-dimer level for predicting malignancy in adnexal masses: an

observational study. BMC Cancer 2019;19:564. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31185938>.

339. Sayasneh A, Wynants L, Preisler J, et al. Multicentre external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training. Br J Cancer 2013;108:2448-2454. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23674083>.

340. Kaijser J, Van Gorp T, Van Hoorde K, et al. A comparison between an ultrasound based prediction model (LR2) and the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) to assess the risk of malignancy in women with an adnexal mass. Gynecol Oncol 2013;129:377-383. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23360924>.

341. Timmerman D, Van Calster B, Testa AC, et al. Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: a temporal and external validation study by the IOTA group. Ultrasound Obstet Gynecol 2010;36:226-234. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20455203>.

342. Ma FH, Li YA, Liu J, et al. Role of proton MR spectroscopy in the differentiation of borderline from malignant epithelial ovarian tumors: A preliminary study. J Magn Reson Imaging 2019;49:1684-1693. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30353967>.

343. Zhuang Y, Wang T, Zhang G. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging (DWI) Parameters in Benign and Malignant Ovarian Tumors with Solid and Cystic Components. J Coll Physicians Surg Pak 2019;29:105-108. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30700345>.

344. Ma X, Huang X, Chen C, Ding Y. A Preliminary Report Requiring Continuation of Research to Confirm Fallopian Tube Adenocarcinoma: A Non-Experimental, Non-Randomized, Cross-Sectional Study. Med Sci Monit 2018;24:5301-5308. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30059956>.

345. Yin B, Li W, Cui Y, et al. Value of diffusion-weighted imaging combined with conventional magnetic resonance imaging in the



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

diagnosis of thecomas/fibrothecomas and their differential diagnosis with malignant pelvic solid tumors. *World J Surg Oncol* 2016;14:5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26744173>.

346. Fathi Kazerooni A, Nabil M, Haghigat Khah H, et al. ADC-derived spatial features can accurately classify adnexal lesions. *J Magn Reson Imaging* 2018;47:1061-1071. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28901638>.

347. Zhang H, Zhang GF, He ZY, et al. Prospective evaluation of 3T MRI findings for primary adnexal lesions and comparison with the final histological diagnosis. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289:357-364. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934242>.

348. Malek M, Oghabian Z, Tabibian E, et al. Comparison of Qualitative (Time Intensity Curve Analysis), Semi-Quantitative, and Quantitative Multi-Phase 3T DCEMRI Parameters as Predictors of Malignancy in Adnexal. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019;20:1603-1611. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31244278>.

349. Mitchell DG, Javitt MC, Glanc P, et al. ACR appropriateness criteria staging and follow-up of ovarian cancer. *J Am Coll Radiol* 2013;10:822-827. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24183551>.

350. Iyer VR, Lee SI. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:311-321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20093590>.

351. American Congress of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses. *Obstet Gynecol* 2007;110:201-214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17601923>.

352. Nam EJ, Yun MJ, Oh YT, et al. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. *Gynecol Oncol* 2010;116:389-394. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19926121>.

353. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1912-1920. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18682935>.

354. Pfannenberg C, Konigsrainer I, Aschoff P, et al. (18)F-FDG-PET/CT to select patients with peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1295-1303. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19252950>.

355. Yoshida Y, Kurokawa T, Kawahara K, et al. Incremental benefits of FDG positron emission tomography over CT alone for the preoperative staging of ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:227-233. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14684544>.

356. Moore RG, Blackman A, Miller MC, et al. Multiple biomarker algorithms to predict epithelial ovarian cancer in women with a pelvic mass: Can additional makers improve performance? *Gynecol Oncol* 2019;154:150-155. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30992143>.

357. Oranratantanaphan S, Wanishpongpan S, Termrungruanglert W, Triratanachat S. Assessment of Diagnostic Values among CA-125, RMI, HE4, and ROMA for Cancer Prediction in Women with Nonfunctional Ovarian Cysts. *Obstet Gynecol Int* 2018;2018:7821574. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30402106>.

358. Lycke M, Kristjansdottir B, Sundfeldt K. A multicenter clinical trial validating the performance of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm and risk of malignancy index. *Gynecol Oncol* 2018;151:159-165. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30149898>.

359. Liest AL, Omran AS, Mikiver R, et al. RMI and ROMA are equally effective in discriminating between benign and malignant gynecologic tumors: A prospective population based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30216407>.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

360. Abdalla N, Piorkowski R, Bachanek M, et al. Does the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Provide Better Diagnostic Performance Than HE4 and CA125 in the Presurgical Differentiation of Adnexal Tumors in Polish Women? *Dis Markers* 2018;2018:5289804. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29849823>.
361. Zapardiel I, Gorostidi M, Ravaggi A, et al. Utility of human epididymis protein 4 serum marker for the detection of adnexal malignancy: a multicentric prospective study. *Eur J Cancer Prev* 2017;26:346-350. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27116243>.
362. Shen F, Lu S, Peng Y, et al. Performance of ROMA based on Architect CA 125 II and HE4 values in Chinese women presenting with a pelvic mass: A multicenter prospective study. *Clin Chim Acta* 2017;471:119-125. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28549533>.
363. Dolgun ZN, Kabaca C, Karateke A, et al. The Use of Human Epididymis 4 and Cancer Antigen 125 Tumor Markers in the Benign or Malignant Differential Diagnosis of Pelvic or Adnexal Masses. *Balkan Med J* 2017;34:156-162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28418343>.
364. Yildirim N, Dikmen Y, Terek MC, et al. Do preoperative serum vascular endothelial growth factor and migration-inhibitory factor predict the nature of the adnexal masses? A prospective-controlled trial. *J Obstet Gynaecol* 2016;36:533-537. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26758243>.
365. Al Musalhi K, Al Kindi M, Al Aisary F, et al. Evaluation of HE4, CA-125, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) and Risk of Malignancy Index (RMI) in the Preoperative Assessment of Patients with Adnexal Mass. *Oman Med J* 2016;31:336-344. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27602187>.
366. Zhang P, Wang C, Cheng L, et al. Comparison of HE4, CA125, and ROMA Diagnostic Accuracy: A Prospective and Multicenter Study for Chinese Women With Epithelial Ovarian Cancer. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e2402. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26717395>.
367. Moore RG, Hawkins DM, Miller MC, et al. Combining clinical assessment and the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm for the prediction of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2014;135:547-551. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25449569>.
368. Romagnolo C, Leon AE, Fabricio AS, et al. HE4, CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools for ovarian cancer in patients with a pelvic mass: An Italian multicenter study. *Gynecol Oncol* 2016;141:303-311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26801941>.
369. Moore RG, Miller MC, Disilvestro P, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet Gynecol* 2011;118:280-288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21775843>.
370. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112:40-46. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18851871>.
371. Im SS, Gordon AN, Buttin BM, et al. Validation of referral guidelines for women with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 2005;105:35-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625139>.
372. Abdurrahman HA, Jawad AK, Alalaf SK. Preoperative assessment of ovarian tumors using a modified multivariate index assay. *J Ovarian Res* 2018;11:41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29843758>.
373. Coleman RL, Herzog TJ, Chan DW, et al. Validation of a second-generation multivariate index assay for malignancy risk of adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:82 e81-82 e11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26970494>.



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

374. FDA 510(k) K150588: Substantial Equivalence Determination Decision Summary for Ovarian Adnexal Mass Assessment Score Test System (OVA1 Next Generation); 2016. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K150588.pdf.

375. FDA 510(k) K103358: Substantial Equivalence Determination Decision Summary for Ovarian Adnexal Mass Assessment Score Test System (ROMA); 2011. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K103358.pdf.

376. American College of Obstetricians Gynecologists' Committee on Practice Bulletins. Practice Bulletin No. 174: Evaluation and Management of Adnexal Masses. *Obstet Gynecol* 2016;128:e210-e226. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776072>.

377. Suh DH, Chang SJ, Song T, et al. Practice guidelines for management of ovarian cancer in Korea: a Korean Society of Gynecologic Oncology Consensus Statement. *J Gynecol Oncol* 2018;29:e56. Available at:

378. Westwood M, Ramaekers B, Lang S, et al. Risk scores to guide referral decisions for people with suspected ovarian cancer in secondary care: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2018;22:1-264. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30165935>.

379. Ware Miller R, Smith A, DeSimone CP, et al. Performance of the American College of Obstetricians and Gynecologists' ovarian tumor referral guidelines with a multivariate index assay. *Obstet Gynecol* 2011;117:1298-1306. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555961>.

380. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Br J Cancer* 2011;104:863-870. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21304524>.

381. Juretzka MM, Barakat RR, Chi DS, et al. CA125 level as a predictor of progression-free survival and overall survival in ovarian cancer

patients with surgically defined disease status prior to the initiation of intraperitoneal consolidation therapy. *Gynecol Oncol* 2007;104:176-180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16996584>.

382. Krivak TC, Tian C, Rose GS, et al. A Gynecologic Oncology Group Study of serum CA-125 levels in patients with stage III optimally debulked ovarian cancer treated with intraperitoneal compared to intravenous chemotherapy: an analysis of patients enrolled in GOG 172. *Gynecol Oncol* 2009;115:81-85. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19596139>.

383. Hawkins RE, Roberts K, Wiltshaw E, et al. The prognostic significance of the half-life of serum CA 125 in patients responding to chemotherapy for epithelial ovarian carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1395-1399. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2620051>.

384. Hawkins RE, Roberts K, Wiltshaw E, et al. The clinical correlates of serum CA125 in 169 patients with epithelial ovarian carcinoma. *Br J Cancer* 1989;60:634-637. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2803938>.

385. Karam AK, Karlan BY. Ovarian cancer: the duplicity of CA125 measurement. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:335-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368726>.

386. Santillan A, Garg R, Zahurak ML, et al. Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA-125 levels within the normal range. *J Clin Oncol* 2005;23:9338-9343. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16361633>.

387. Wilder JL, Pavlik E, Straughn JM, et al. Clinical implications of a rising serum CA-125 within the normal range in patients with epithelial ovarian cancer: a preliminary investigation. *Gynecol Oncol* 2003;89:233-235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12713985>.

388. Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P. Serum tumor marker CA 125 for monitoring ovarian cancer during follow-up. *Scand J Clin Lab*



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Invest 2002;62:177-188. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12088336>.

389. Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, Lambert HE. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. Ann Oncol 1996;7:361-364. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8805927>.

390. Bridgewater JA, Nelstrop AE, Rustin GJ, et al. Comparison of standard and CA-125 response criteria in patients with epithelial ovarian cancer treated with platinum or paclitaxel. J Clin Oncol 1999;17:501-508. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080591>.

391. Rustin GJ, Marples M, Nelstrop AE, et al. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. J Clin Oncol 2001;19:4054-4057. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11600607>.

392. Fehm T, Heller F, Kramer S, et al. Evaluation of CA125, physical and radiological findings in follow-up of ovarian cancer patients. Anticancer Res 2005;25:1551-1554. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16033059>.

393. Menzel C, Dobert N, Hamscho N, et al. The influence of CA 125 and CEA levels on the results of (18)F-deoxyglucose positron emission tomography in suspected recurrence of epithelial ovarian cancer. Strahlenther Onkol 2004;180:497-501. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15292970>.

394. Nishimura H, Tashiro M, Hamaguchi K, et al. Significance of the serum CA125 level in recurrent ovarian cancer. Asia Oceania J Obstet Gynaecol 1992;18:37-43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1320853>.

395. Gadducci A, Cosio S, Carpi A, et al. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. Biomed Pharmacother 2004;58:24-38. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14739059>.

396. Vergote I, Rustin GJ, Eisenhauer EA, et al. Re: new guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [ovarian cancer]. Gynecologic Cancer Intergroup. J Natl Cancer Inst 2000;92:1534-1535. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10995813>.

397. Wang Q, Wu Y, Zhang H, et al. Clinical Value of Serum HE4, CA125, CA72-4, and ROMA Index for Diagnosis of Ovarian Cancer and Prediction of Postoperative Recurrence. Clin Lab 2019;65. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30969083>.

398. Shen ZY, Shen AJ, Yang SL, Wu MF. Combination of Sonographic Morphology Score and Tumor Markers for Detecting Postoperative Recurrent Pelvic Ovarian Carcinoma: Compared With MRI Assessment. Ultrasound Q 2019;35:45-53. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30672869>.

399. Lakshmanan M, Kumar V, Chaturvedi A, et al. Role of serum HE4 as a prognostic marker in carcinoma of the ovary. Indian J Cancer 2019;56:216-221. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31389384>.

400. Furrer D, Gregoire J, Turcotte S, et al. Performance of preoperative plasma tumor markers HE4 and CA125 in predicting ovarian cancer mortality in women with epithelial ovarian cancer. PLoS One 2019;14:e0218621. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31220149>.

401. Yuan C, Li R, Yan S, Kong B. Prognostic value of HE4 in patients with ovarian cancer. Clin Chem Lab Med 2018;56:1026-1034. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29420303>.

402. Mi D, Zhang Y. Diagnostic and prognostic value of HE4 in female patients with primary peritoneal carcinoma. Int J Biol Markers 2018;17:24600818796595. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30238835>.

403. Chudecka-Glaz A, Cymbaluk-Ploska A, Wezowska M, Menkiszak J. Could HE4 level measurements during first-line chemotherapy predict response to treatment among ovarian cancer patients? PLoS One



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

2018;13:e0194270. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29584739>.

404. Chen L, Yang X, Abasi X, et al. The diagnostic, prediction of postoperative recurrence and prognostic value of HE4 in epithelial ovarian cancer. *J BUON* 2018;23:428-432. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29745088>.

405. Cao H, You D, Lan Z, et al. Prognostic value of serum and tissue HE4 expression in ovarian cancer: a systematic review with meta-analysis of 90 studies. *Expert Rev Mol Diagn* 2018;18:371-383. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29569984>.

406. Vallius T, Hynnen J, Auranen A, et al. Postoperative human epididymis protein 4 predicts primary therapy outcome in advanced epithelial ovarian cancer. *Tumour Biol* 2017;39:1010428317691189. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28218038>.

407. Capriglione S, Luvero D, Plotti F, et al. Ovarian cancer recurrence and early detection: may HE4 play a key role in this open challenge? A systematic review of literature. *Med Oncol* 2017;34:164. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28825178>.

408. Scaletta G, Plotti F, Luvero D, et al. The role of novel biomarker HE4 in the diagnosis, prognosis and follow-up of ovarian cancer: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17:827-839. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28756722>.

409. Karlsen MA, Fago-Olsen C, Hogdall E, et al. A novel index for preoperative, non-invasive prediction of macro-radical primary surgery in patients with stage IIIC-IV ovarian cancer-a part of the Danish prospective pelvic mass study. *Tumour Biol* 2016;37:12619-12626. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27440204>.

410. Steffensen KD, Waldstrom M, Brandslund I, et al. Identification of high-risk patients by human epididymis protein 4 levels during follow-up of ovarian cancer. *Oncol Lett* 2016;11:3967-3974. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27313725>.

411. Shen Y, Li L. Serum HE4 superior to CA125 in predicting poorer surgical outcome of epithelial ovarian cancer. *Tumour Biol* 2016;37:14765-14772. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27629144>.

412. Nassir M, Guan J, Luketina H, et al. The role of HE4 for prediction of recurrence in epithelial ovarian cancer patients-results from the OVCAD study. *Tumour Biol* 2016;37:3009-3016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26419591>.

413. Innao P, Pothisuan M, Pengsa P. Does Human Epididymis Protein 4 (HE4) Have a Role in Prediction of Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17:4483-4486. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27797265>.

414. Vallius T, Hynnen J, Auranen A, et al. Serum HE4 and CA125 as predictors of response and outcome during neoadjuvant chemotherapy of advanced high-grade serous ovarian cancer. *Tumour Biol* 2014;35:12389-12395. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25190018>.

415. Piovano E, Attamante L, Macchi C, et al. The role of HE4 in ovarian cancer follow-up: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:1359-1365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25054447>.

416. Braicu EI, Chekerov R, Richter R, et al. HE4 expression in plasma correlates with surgical outcome and overall survival in patients with first ovarian cancer relapse. *Ann Surg Oncol* 2014;21:955-962. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24217786>.

417. Angioli R, Plotti F, Capriglione S, et al. Can the preoperative HE4 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 2013;128:579-583. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23220563>.

418. Kong SY, Han MH, Yoo HJ, et al. Serum HE4 level is an independent prognostic factor in epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1707-1712. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21833668>.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

419. Trudel D, Tetu B, Gregoire J, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) and ovarian cancer prognosis. *Gynecol Oncol* 2012;127:511-515. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22967799>.
420. Chudecka-Glaz A, Rzepka-Gorska I, Wojciechowska I. Human epididymal protein 4 (HE4) is a novel biomarker and a promising prognostic factor in ovarian cancer patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2012;33:382-390. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23091895>.
421. Schummer M, Drescher C, Forrest R, et al. Evaluation of ovarian cancer remission markers HE4, MMP7 and Mesothelin by comparison to the established marker CA125. *Gynecol Oncol* 2012;125:65-69. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22155417>.
422. Plotti F, Capriglione S, Terranova C, et al. Does HE4 have a role as biomarker in the recurrence of ovarian cancer? *Tumour Biol* 2012;33:2117-2123. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22875782>.
423. Steffensen KD, Waldstrom M, Brandslund I, Jakobsen A. Prognostic impact of prechemotherapy serum levels of HER2, CA125, and HE4 in ovarian cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1040-1047. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21738039>.
424. Paek J, Lee SH, Yim GW, et al. Prognostic significance of human epididymis protein 4 in epithelial ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158:338-342. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21683503>.
425. Ferraro S, Robbiano C, Tosca N, et al. Serum human epididymis protein 4 vs. carbohydrate antigen 125 in ovarian cancer follow-up. *Clin Biochem* 2018;60:84-90. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30125544>.
426. Aarenstrup Karlsen M, Hogdall C, Nedergaard L, et al. HE4 as a predictor of adjuvant chemotherapy resistance and survival in patients with epithelial ovarian cancer. *APMIS* 2016;124:1038-1045. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27859687>.
427. Kaijser J, Van Belle V, Van Gorp T, et al. Prognostic value of serum HE4 levels and risk of ovarian malignancy algorithm scores at the time of ovarian cancer diagnosis. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:1173-1180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24987915>.
428. Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:2938-2943. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617525>.
429. Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:3-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28372871>.
430. Loh AH, Gee KW, Chua JH. Diagnostic accuracy of preoperative alpha-fetoprotein as an ovarian tumor marker in children and adolescents: not as good as we thought? *Pediatr Surg Int* 2013;29:709-713. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23653236>.
431. Chow SN, Yang JH, Lin YH, et al. Malignant ovarian germ cell tumors. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;53:151-158. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8735296>.
432. Murugaesu N, Schmid P, Dancey G, et al. Malignant ovarian germ cell tumors: identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment. *J Clin Oncol* 2006;24:4862-4866. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17050871>.
433. Gregory JJ, Jr., Finlay JL. Alpha-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin: their clinical significance as tumour markers. *Drugs* 1999;57:463-467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235686>.
434. Schneider DT, Calaminus G, Reinhard H, et al. Primary mediastinal germ cell tumors in children and adolescents: results of the German cooperative protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. *J Clin Oncol* 2000;18:832-839. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10673525>.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

435. Kawai M, Furuhashi Y, Kano T, et al. Alpha-fetoprotein in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1990;39:160-166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1699854>.
436. Madenci AL, Vandewalle RJ, Dieffenbach BV, et al. Multicenter pre-operative assessment of pediatric ovarian malignancy. *J Pediatr Surg* 2019;54:1921-1925. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30867096>.
437. Capito C, Arnaud A, Hameury F, et al. Dysgerminoma and gonadal dysgenesis: the need for a new diagnosis tree for suspected ovarian tumours. *J Pediatr Urol* 2011;7:367-372. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21402494>.
438. Lim FK, Chanrachakul B, Chong SM, Ratnam SS. Malignant ovarian germ cell tumours: experience in the National University Hospital of Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1998;27:657-661. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9919335>.
439. Heifetz SA, Cushing B, Giller R, et al. Immature teratomas in children: pathologic considerations: a report from the combined Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1115-1124. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9737245>.
440. de la Motte Rouge T, Pautier P, Genestie C, et al. Prognostic significance of an early decline in serum alpha-fetoprotein during chemotherapy for ovarian yolk sac tumors. *Gynecol Oncol* 2016;142:452-457. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27401840>.
441. Frazier AL, Hale JP, Rodriguez-Galindo C, et al. Revised risk classification for pediatric extracranial germ cell tumors based on 25 years of clinical trial data from the United Kingdom and United States. *J Clin Oncol* 2015;33:195-201. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452439>.
442. Mann JR, Raafat F, Robinson K, et al. The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2000;18:3809-3818. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11078494>.
443. Frazier AL, Rumcheva P, Olson T, et al. Application of the adult international germ cell classification system to pediatric malignant non-seminomatous germ cell tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:746-751. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18085675>.
444. Saxman SB, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indiana University experience. *J Clin Oncol* 1998;16:702-706. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469360>.
445. Lopes LF, Macedo CR, Aguiar Sdos S, et al. Lowered Cisplatin Dose and No Bleomycin in the Treatment of Pediatric Germ Cell Tumors: Results of the GCT-99 Protocol From the Brazilian Germ Cell Pediatric Oncology Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2016;34:603-610. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26729441>.
446. Mandai M, Konishi I, Koshiyama M, et al. Ascitic positive cytology and intraperitoneal metastasis in ovarian dysgerminoma. *J Obstet Gynaecol Res* 1996;22:89-94. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8624900>.
447. Schwartz PE, Morris JM. Serum lactic dehydrogenase: a tumor marker for dysgerminoma. *Obstet Gynecol* 1988;72:511-515. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3405571>.
448. Billmire DF, Cullen JW, Rescorla FJ, et al. Surveillance after initial surgery for pediatric and adolescent girls with stage I ovarian germ cell tumors: report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014;32:465-470. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24395845>.
449. Pashankar F, Frazier AL, Krailo M, et al. Treatment of refractory germ cell tumors in children with paclitaxel, ifosfamide, and carboplatin:



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

A report from the Children's Oncology Group AGCT0521 study. Pediatr Blood Cancer 2018;65:e27111. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29697191>.

450. Marina NM, Cushing B, Giller R, et al. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study. J Clin Oncol 1999;17:2137-2143. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561269>.

451. Cushing B, Giller R, Ablin A, et al. Surgical resection alone is effective treatment for ovarian immature teratoma in children and adolescents: a report of the pediatric oncology group and the children's cancer group. Am J Obstet Gynecol 1999;181:353-358. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10454682>.

452. Zhang X, Shen D, Wang Y. Detection of the DICER1 hotspot mutation alongside immunohistochemical analysis may provide a better diagnostic measure for ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. Pathol Res Pract 2018;214:1370-1375. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30072170>.

453. Kitamura S, Abiko K, Matsumura N, et al. Adult granulosa cell tumors of the ovary: a retrospective study of 30 cases with respect to the expression of steroid synthesis enzymes. J Gynecol Oncol 2017;28:e31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28541629>.

454. Haltia UM, Hallamaa M, Tapper J, et al. Roles of human epididymis protein 4, carbohydrate antigen 125, inhibin B and anti-Mullerian hormone in the differential diagnosis and follow-up of ovarian granulosa cell tumors. Gynecol Oncol 2017;144:83-89. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27871721>.

455. Lim D, Oliva E. Ovarian sex cord-stromal tumors: an update in recent molecular advances. Pathology 2018;50:178-189. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29275930>.

456. Rabban JT, Zaloudek CJ. A practical approach to immunohistochemical diagnosis of ovarian germ cell tumors and sex

cord-stromal tumors. Histopathology 2013;62:71-88. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23240671>.

457. Kondi-Pafiti A, Grapsa D, Kairi-Vassilatou E, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 21 cases. Eur J Gynaecol Oncol 2010;31:94-98. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20349790>.

458. Koulouris CR, Penson RT. Ovarian stromal and germ cell tumors. Semin Oncol 2009;36:126-136. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332247>.

459. Jamieson S, Fuller PJ. Management of granulosa cell tumour of the ovary. Curr Opin Oncol 2008;20:560-564. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19106661>.

460. McCluggage WG, Young RH. Ovarian sertoli-leydig cell tumors with pseudoendometrioid tubules (pseudoendometrioid sertoli-leydig cell tumors). Am J Surg Pathol 2007;31:592-597. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17414107>.

461. McCluggage WG, Young RH. Immunohistochemistry as a diagnostic aid in the evaluation of ovarian tumors. Semin Diagn Pathol 2005;22:3-32. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16512597>.

462. Farkkila A, Koskela S, Bryk S, et al. The clinical utility of serum anti-Mullerian hormone in the follow-up of ovarian adult-type granulosa cell tumors--A comparative study with inhibin B. Int J Cancer 2015;137:1661-1671. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25808251>.

463. Brown J, Brady WE, Schink J, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in recurrent sex cord-stromal ovarian tumors: results of a phase 2 trial of the Gynecologic Oncology Group. Cancer 2014;120:344-351. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24166194>.

464. Kottarakathil VD, Antony MA, Nair IR, Pavithran K. Recent advances in granulosa cell tumor ovary: a review. Indian J Surg Oncol 2013;4:37-47. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24426698>.



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023 Rak jajnika

465. Lyubimova NV, Beyshembaev AM, Kushlinskiy DN, et al. Granulosa cell tumors of the ovary and inhibin B. Bull Exp Biol Med 2011;150:635-638. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22235403>.
466. Mom CH, Engelen MJ, Willemse PH, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. Gynecol Oncol 2007;105:365-372. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306349>.
467. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. J Clin Oncol 2003;21:1180-1189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637488>.
468. Burton ER, Brady M, Homesley HD, et al. A phase II study of paclitaxel for the treatment of ovarian stromal tumors: An NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 2016;140:48-52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26616224>.
469. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24882434>.
470. Brown J, Friedlander M, Backes FJ, et al. Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) consensus review for ovarian germ cell tumors. Int J Gynecol Cancer 2014;24:S48-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341580>.
471. Nolen BM, Lokshin AE. Protein biomarkers of ovarian cancer: the forest and the trees. Future Oncol 2012;8:55-71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149035>.
472. Hogdall EV, Christensen L, Kjaer SK, et al. Protein expression levels of carcinoembryonic antigen (CEA) in Danish ovarian cancer patients: from the Danish 'MALOVA'ovarian cancer study. Pathology 2008;40:487-492. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18604735>.
473. Tamakoshi K, Kikkawa F, Shibata K, et al. Clinical value of CA125, CA19-9, CEA, CA72-4, and TPA in borderline ovarian tumor. Gynecol Oncol 1996;62:67-72. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8690294>.
474. Tholander B, Taube A, Lindgren A, et al. Pretreatment serum levels of CA-125, carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, and placental alkaline phosphatase in patients with ovarian carcinoma: influence of histological type, grade of differentiation, and clinical stage of disease. Gynecol Oncol 1990;39:26-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2227570>.
475. Tholander B, Taube A, Lindgren A, et al. Pretreatment serum levels of CA-125, carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, and placental alkaline phosphatase, in patients with ovarian carcinoma, borderline tumors, or benign adnexal masses: relevance for differential diagnosis. Gynecol Oncol 1990;39:16-25. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2227569>.
476. Lenehan PM, Dembo AJ, Miceli PN, et al. Clinical correlations of carcinoembryonic antigen in post-operative patients with epithelial ovarian cancer. Tumour Biol 1986;7:389-405. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3576083>.
477. Fioretti P, Gadducci A, Ferdeghini M, et al. Combined evaluation of some tumor associated antigens in the monitoring of integrated surgical and chemotherapeutic treatment of epithelial ovarian cancer. Eur J Gynaecol Oncol 1986;7:200-205. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3465535>.
478. Buamah PK, Rake MO, Drake SR, Skillen AW. Serum CA 12-5 concentrations and CA 12-5/CEA ratios in patients with epithelial ovarian cancer. J Surg Oncol 1990;44:97-99. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2355747>.
479. Yedema CA, Kenemans P, Wobbes T, et al. Use of serum tumor markers in the differential diagnosis between ovarian and colorectal adenocarcinomas. Tumour Biol 1992;13:18-26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1589694>.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

480. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecol Oncol* 2016;143:3-15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27650684>.
481. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26002111>.
482. Onda T, Satoh T, Saito T, et al. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Eur J Cancer* 2016;64:22-31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27323348>.
483. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943-953. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818904>.
484. Casper S, van Nagell JR, Jr., Powell DF, et al. Immunohistochemical localization of tumor markers in epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:154-158. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6202143>.
485. Song T, Lee DH, Jung YW, et al. Elevated Preoperative CA125 or CA19-9 in Borderline Ovarian Tumors: Could It Be Suggestive of Advanced Stage or a Poor Prognosis? *Gynecol Obstet Invest* 2018;83:45-51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28571024>.
486. Tanaka YO, Okada S, Satoh T, et al. Differentiation of epithelial ovarian cancer subtypes by use of imaging and clinical data: a detailed analysis. *Cancer Imaging* 2016;16:3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26873307>.
487. Cho HY, Kyung MS. Serum CA19-9 as a predictor of malignancy in primary ovarian mucinous tumors: a matched case-control study. *Med Sci Monit* 2014;20:1334-1339. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25073801>.
488. Engelen MJ, de Brujin HW, Hollema H, et al. Serum CA 125, carcinoembryonic antigen, and CA 19-9 as tumor markers in borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2000;78:16-20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10873403>.
489. Kudoh K, Kikuchi Y, Kita T, et al. Preoperative determination of several serum tumor markers in patients with primary epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47:52-57. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9852392>.
490. Kelly PJ, Archbold P, Price JH, et al. Serum CA19.9 levels are commonly elevated in primary ovarian mucinous tumours but cannot be used to predict the histological subtype. *J Clin Pathol* 2010;63:169-173. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20154039>.
491. Santotoribio JD, Garcia-de la Torre A, Canavate-Solano C, et al. Cancer antigens 19.9 and 125 as tumor markers in patients with mucinous ovarian tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2016;37:26-29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27048105>.
492. Gadducci A, Ferdeghini M, Prontera C, et al. The concomitant determination of different tumor markers in patients with epithelial ovarian cancer and benign ovarian masses: relevance for differential diagnosis. *Gynecol Oncol* 1992;44:147-154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1312052>.
493. Fioretti P, Gadducci A, Ferdeghini M, et al. Correlation of CA125 and CA19-9 serum levels with clinical course and second-look findings in patients with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1987;28:278-283. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3479380>.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

494. Fioretti P, Gadducci A, Ferdeghini M, et al. The concomitant determination of different serum tumor markers in epithelial ovarian cancer: relevance for monitoring the response to chemotherapy and follow-up of patients. *Gynecol Oncol* 1992;44:155-160. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1544592>.
495. Uccella S, Mele MC, Quagliozi L, et al. Assessment of preoperative nutritional status using BIA-derived phase angle (PhA) in patients with advanced ovarian cancer: Correlation with the extent of cytoreduction and complications. *Gynecol Oncol* 2018;149:263-269. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29550182>.
496. Feng Z, Wen H, Ju X, et al. The preoperative prognostic nutritional index is a predictive and prognostic factor of high-grade serous ovarian cancer. *BMC Cancer* 2018;18:883. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30200903>.
497. Conrad LB, Awdeh H, Acosta-Torres S, et al. Pre-operative core muscle index in combination with hypoalbuminemia is associated with poor prognosis in advanced ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2018;117:1020-1028. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29409111>.
498. Kumar A, Torres ML, Cliby WA, et al. Inflammatory and Nutritional Serum Markers as Predictors of Peri-operative Morbidity and Survival in Ovarian Cancer. *Anticancer Res* 2017;37:3673-3677. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28668859>.
499. Langstraat C, Cliby WA. Considerations in the surgical management of ovarian cancer in the elderly. *Curr Treat Options Oncol* 2013;14:12-21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23197271>.
500. Geisler JP, Linnemeier GC, Thomas AJ, Manahan KJ. Nutritional assessment using prealbumin as an objective criterion to determine whom should not undergo primary radical cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007;106:128-131. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466363>.
501. Alphs HH, Zahurak ML, Bristow RE, Diaz-Montes TP. Predictors of surgical outcome and survival among elderly women diagnosed with ovarian and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:1048-1053. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16876237>.
502. Gupta D, Lis CG, Vashi PG, Lammersfeld CA. Impact of improved nutritional status on survival in ovarian cancer. *Support Care Cancer* 2010;18:373-381. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19484479>.
503. Laky B, Janda M, Bauer J, et al. Malnutrition among gynaecological cancer patients. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:642-646. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17021596>.
504. Santoso JT, Cannada T, O'Farrel B, et al. Subjective versus objective nutritional assessment study in women with gynecological cancer: a prospective cohort trial. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:220-223. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15086719>.
505. Fuchs-Tarlovsky V, Alvarez-Altamirano K, Turquie-Sacal D, et al. Nutritional status and body composition are already affected before oncology treatment in ovarian cancer. *Asia Pac J Clin Nutr* 2013;22:426-430. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23945413>.
506. Torres ML, Hartmann LC, Cliby WA, et al. Nutritional status, CT body composition measures and survival in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013;129:548-553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23523419>.
507. Yim GW, Eoh KJ, Kim SW, et al. Malnutrition Identified by the Nutritional Risk Index and Poor Prognosis in Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma. *Nutr Cancer* 2016;68:772-779. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044606>.
508. Kathiresan AS, Brookfield KF, Schuman SI, Lucci JA, 3rd. Malnutrition as a predictor of poor postoperative outcomes in gynecologic cancer patients. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:445-451. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20803205>.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

509. Rinninella E, Fagotti A, Cintoni M, et al. Skeletal muscle mass as a prognostic indicator of outcomes in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:654-663. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32241875>.
510. Purcell SA, Elliott SA, Kroenke CH, et al. Impact of Body Weight and Body Composition on Ovarian Cancer Prognosis. *Curr Oncol Rep* 2016;18:8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26769113>.
511. Nordhausen K, Solass W, Demtroeder C, et al. Cachexia-anorexia syndrome in patients with peritoneal metastasis: an observational study. *Pleura Peritoneum* 2016;1:57-63. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30911608>.
512. Mardas M, Jamka M, Madry R, et al. Dietary habits changes and quality of life in patients undergoing chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Support Care Cancer* 2015;23:1015-1023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25270849>.
513. Aust S, Knogler T, Pils D, et al. Skeletal Muscle Depletion and Markers for Cancer Cachexia Are Strong Prognostic Factors in Epithelial Ovarian Cancer. *PLoS One* 2015;10:e0140403. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26457674>.
514. Asher V, Lee J, Bali A. Preoperative serum albumin is an independent prognostic predictor of survival in ovarian cancer. *Med Oncol* 2012;29:2005-2009. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735143>.
515. Miao Y, Li S, Yan Q, et al. Prognostic Significance of Preoperative Prognostic Nutritional Index in Epithelial Ovarian Cancer Patients Treated with Platinum-Based Chemotherapy. *Oncol Res Treat* 2016;39:712-719. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27855385>.
516. Dai Y, Liu M, Lei L, Lu S. Prognostic significance of preoperative prognostic nutritional index in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e21840. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32957308>.
517. Santoso JT, Canada T, Latson B, et al. Prognostic nutritional index in relation to hospital stay in women with gynecologic cancer. *Obstet Gynecol* 2000;95:844-846. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10831978>.
518. Baker JP, Detsky AS, Wesson DE, et al. Nutritional assessment: a comparison of clinical judgement and objective measurements. *N Engl J Med* 1982;306:969-972. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6801515>.
519. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:779-785. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12122555>.
520. Hirsch S, de Obaldia N, Petermann M, et al. Subjective global assessment of nutritional status: further validation. *Nutrition* 1991;7:35-37; discussion 37-38. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1802183>.
521. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. [Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1984;85:1001-1005. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6438478>.
522. Chantragawee C, Achariyapota V. Utilization of a Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment in Detecting a Malnourished Status in Gynecologic Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17:4401-4404. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27797251>.
523. Komura N, Mabuchi S, Yokoi E, et al. Prognostic significance of the pretreatment prognostic nutritional index in patients with epithelial ovarian cancer. *Oncotarget* 2019;10:3605-3613. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31217896>.
524. Aletti GD, Garbi A, Messori P, et al. Multidisciplinary approach in the management of advanced ovarian cancer patients: A personalized approach. Results from a specialized ovarian cancer unit. *Gynecol Oncol*



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

2017;144:468-473. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28117100>.

525. Urbano-Ruiz A, Soares JM, Jr., da Motta EV, et al. When to perform palliative surgery in the treatment of ovarian cancer: a brief review. Eur J Gynaecol Oncol 2013;34:532-534. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24601045>.

526. Schorge JO, Bradford LS, Del Carmen MG. Primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: Is it the past, present, or future? Clin Adv Hematol Oncol 2011;9:912-918. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22252659>.

527. Ledermann JA, Luvero D, Shafer A, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for mucinous ovarian carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2014;24:S14-19. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341574>.

528. Tewari KS, Java JJ, Eskander RN, et al. Early initiation of chemotherapy following complete resection of advanced ovarian cancer associated with improved survival: NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. Ann Oncol 2016;27:114-121. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26487588>.

529. Timmermans M, van der Aa MA, Lalising RI, et al. Interval between debulking surgery and adjuvant chemotherapy is associated with overall survival in patients with advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 2018;150:446-450. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30001834>.

530. Wilailak S, Chan KK, Chen CA, et al. Distinguishing benign from malignant pelvic mass utilizing an algorithm with HE4, menopausal status, and ultrasound findings. J Gynecol Oncol 2015;26:46-53. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25310857>.

531. Nohuz E, De Simone L, Chene G. Reliability of IOTA score and ADNEX model in the screening of ovarian malignancy in postmenopausal women. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2019;48:103-107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29709594>.

532. Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, et al. 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. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25320247>.

533. Al-Asadi JN, Al-Maliki SK, Al-Dahhhan F, et al. The accuracy of risk malignancy index in prediction of malignancy in women with adnexal mass in Basrah, Iraq. Niger J Clin Pract 2018;21:1254-1259. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30297555>.

534. Dora SK, Dandapat AB, Pande B, Hota JP. A prospective study to evaluate the risk malignancy index and its diagnostic implication in patients with suspected ovarian mass. J Ovarian Res 2017;10:55. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28806987>.

535. Abdulrahman GO, Jr., McKnight L, Lutchman Singh K. The risk of malignancy index (RMI) in women with adnexal masses in Wales. Taiwan J Obstet Gynecol 2014;53:376-381. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25286794>.

536. Karlsen MA, Sandhu N, Hogdall C, et al. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. Gynecol Oncol 2012;127:379-383. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22835718>.

537. Hakansson F, Hogdall EV, Nedergaard L, et al. Risk of malignancy index used as a diagnostic tool in a tertiary centre for patients with a pelvic mass. Acta Obstet Gynecol Scand 2012;91:496-502. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22229703>.

538. Yamamoto Y, Yamada R, Oguri H, et al. Comparison of four malignancy risk indices in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;144:163-167. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19327881>.

539. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, et al. The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstet Gynecol* 1999;93:448-452. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10074998>.
540. Dearing AC, Aletti GD, McGree ME, et al. How relevant are ACOG and SGO guidelines for referral of adnexal mass? *Obstet Gynecol* 2007;110:841-848. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906018>.
541. Whitney CW, Spiro N. Gynecologic Oncology Group surgical procedures manual. Philadelphia: Gynecologic Oncology Group; 2010.
542. Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. In: DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (Cancer Principles and Practice of Oncology), 10th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:1075-1099.
543. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001;357:176-182. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11213094>.
544. Young RH. From Krukenberg to today: the ever present problems posed by metastatic tumors in the ovary. Part II. *Adv Anat Pathol* 2007;14:149-177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17452813>.
545. Lee KR, Young RH. The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary: gross and histologic findings in 50 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:281-292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12604884>.
546. Kim KA, Park CM, Lee JH, et al. Benign ovarian tumors with solid and cystic components that mimic malignancy. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:1259-1265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15100129>.
547. Amin M, Greene F, Edge S. AJCC Staging Manual, 8th edition: Springer International Publishing; 2017:1-1024.
548. Meinholt-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293:695-700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26894303>.
549. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology* 2011;43:420-432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21716157>.
550. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York: Springer; 2010.
551. Kobel M, Kaloger SE, Huntsman DG, et al. Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2010;29:203-211. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20407318>.
552. Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, et al. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol* 2004;23:41-44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14668549>.
553. Rechsteiner M, Zimmermann AK, Wild PJ, et al. TP53 mutations are common in all subtypes of epithelial ovarian cancer and occur concomitantly with KRAS mutations in the mucinous type. *Exp Mol Pathol* 2013;95:235-241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23965232>.
554. Vereczkey I, Serester O, Dobos J, et al. Molecular characterization of 103 ovarian serous and mucinous tumors. *Pathol Oncol Res* 2011;17:551-559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21136228>.
555. Reade CJ, McVey RM, Tone AA, et al. The fallopian tube as the origin of high grade serous ovarian cancer: review of a paradigm shift. *J*



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Obstet Gynaecol Can 2014;36:133-140. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518912>.

556. Zeppernick F, Meinholt-Heerlein I. The new FIGO staging system for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. Arch Gynecol Obstet 2014;290:839-842. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25082067>.

557. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynaecol Obstet 2014;124:1-5. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24219974>.

558. Vang R, Shih Ie M, 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. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19700937>.

559. Malpica A, Deavers MT, Tornos C, et al. Interobserver and intraobserver variability of a two-tier system for grading ovarian serous carcinoma. Am J Surg Pathol 2007;31:1168-1174. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17667538>.

560. Malpica A, Deavers MT, Lu K, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. Am J Surg Pathol 2004;28:496-504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15087669>.

561. Meinholt-Heerlein I, Bauerschlag D, Hilpert F, et al. Molecular and prognostic distinction between serous ovarian carcinomas of varying grade and malignant potential. Oncogene 2005;24:1053-1065. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15558012>.

562. McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, et al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). Mod Pathol 2015;28:1101-1122. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26089092>.

563. Jin Z, Ogata S, Tamura G, et al. Carcinosarcomas (malignant mullerian mixed tumors) of the uterus and ovary: a genetic study with special reference to histogenesis. Int J Gynecol Pathol 2003;22:368-373. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501818>.

564. Kounelis S, Jones MW, Papadaki H, et al. Carcinosarcomas (malignant mixed mullerian tumors) of the female genital tract: comparative molecular analysis of epithelial and mesenchymal components. Hum Pathol 1998;29:82-87. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9445138>.

565. Menon S, Deodhar K, Rekhi B, et al. Clinico-pathological spectrum of primary ovarian malignant mixed mullerian tumors (OMMMT) from a tertiary cancer institute: A series of 27 cases. Indian J Pathol Microbiol 2013;56:365-371. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24441223>.

566. Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. Int J Gynecol Cancer 2014;24:S55-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341582>.

567. Gotoh O, Sugiyama Y, Takazawa Y, et al. Clinically relevant molecular subtypes and genomic alteration-independent differentiation in gynecologic carcinosarcoma. Nat Commun 2019;10:4965. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31672974>.

568. Pang A, Carbini M, Moreira AL, Maki RG. Carcinosarcomas and Related Cancers: Tumors Caught in the Act of Epithelial-Mesenchymal Transition. J Clin Oncol 2018;36:210-216. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29220296>.

569. Thompson L, Chang B, Barsky SH. Monoclonal origins of malignant mixed tumors (carcinosarcomas). Evidence for a divergent histogenesis. Am J Surg Pathol 1996;20:277-285. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8772780>.

570. Zhao S, Bellone S, Lopez S, et al. Mutational landscape of uterine and ovarian carcinosarcomas implicates histone genes in epithelial-



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

mesenchymal transition. Proc Natl Acad Sci U S A 2016;113:12238-12243. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27791010>.

571. Assem H, Rambau PF, Lee S, et al. High-grade Endometrioid Carcinoma of the Ovary: A Clinicopathologic Study of 30 Cases. Am J Surg Pathol 2018;42:534-544. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29309296>.

572. Madore J, Ren F, Filali-Mouhim A, et al. Characterization of the molecular differences between ovarian endometrioid carcinoma and ovarian serous carcinoma. J Pathol 2010;220:392-400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19967725>.

573. Yamashita Y, Nagasaka T, Naiki-Ito A, et al. Napsin A is a specific marker for ovarian clear cell adenocarcinoma. Mod Pathol 2015;28:111-117. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24721826>.

574. Bruls J, Simons M, Overbeek LI, et al. A national population-based study provides insight in the origin of malignancies metastatic to the ovary. Virchows Arch 2015;467:79-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25894432>.

575. McCluggage WG, Wilkinson N. Metastatic neoplasms involving the ovary: a review with an emphasis on morphological and immunohistochemical features. Histopathology 2005;47:231-247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16115224>.

576. de Waal YR, Thomas CM, Oei AL, et al. Secondary ovarian malignancies: frequency, origin, and characteristics. Int J Gynecol Cancer 2009;19:1160-1165. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19823050>.

577. Strickland S, Wasserman JK, Giassi A, et al. Immunohistochemistry in the diagnosis of mucinous neoplasms involving the ovary: the added value of SATB2 and biomarker discovery through protein expression database mining. Int J Gynecol Pathol 2016;35:191-208. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26535987>.

578. Mackay HJ, Brady MF, Oza AM, et al. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2010;20:945-952. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20683400>.

579. Gourley C, Farley J, Provencher DM, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian and primary peritoneal low-grade serous carcinomas. Int J Gynecol Cancer 2014;24:S9-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341587>.

580. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020;70:7-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31912902>.

581. Erickson BK, Martin JY, Shah MM, et al. Reasons for failure to deliver National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-adherent care in the treatment of epithelial ovarian cancer at an NCCN cancer center. Gynecol Oncol 2014;133:142-146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24517876>.

582. Bristow RE, Chang J, Ziogas A, et al. Impact of National Cancer Institute Comprehensive Cancer Centers on ovarian cancer treatment and survival. J Am Coll Surg 2015;220:940-950. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25840536>.

583. van Meurs HS, Tajik P, Hof MH, et al. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial. Eur J Cancer 2013;49:3191-3201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23850170>.

584. Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, et al. PARP inhibitors in the management of ovarian cancer: ASCO guideline. J Clin Oncol 2020;38:3468-3493. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32790492>.

585. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

- clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017;35:96-112. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28034065>.
586. Hay CM, Lefkowitz C, Crowley-Matoka M, et al. Strategies for introducing outpatient specialty palliative care in gynecologic oncology. *J Oncol Pract* 2017;13:e712-e720. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28763259>.
587. Cliby WA, Powell MA, Al-Hammadi N, et al. Ovarian cancer in the United States: contemporary patterns of care associated with improved survival. *Gynecol Oncol* 2015;136:11-17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25449311>.
588. Schorge JO, Eisenhauer EE, Chi DS. Current surgical management of ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012;26:93-109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22244664>.
589. Whitney CW, Spires N. Gynecologic Oncology Group surgical procedures manual. Philadelphia: Gynecologic Oncology Group; 2009.
590. Ulrich U, Paulus W, Schneider A, Keckstein J. Laparoscopic surgery for complex ovarian masses. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000;7:373-380. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10924632>.
591. Chi DS, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The safety and efficacy of laparoscopic surgical staging of apparent stage I ovarian and fallopian tube cancers. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1614-1619. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15902166>.
592. Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy in surgical staging of early-stage ovarian and fallopian tubal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2012-2019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18437497>.
593. Park JY, Bae J, Lim MC, et al. Laparoscopic and laparotomic staging in stage I epithelial ovarian cancer: a comparison of feasibility and safety. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:1202-1209. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18284455>.
594. Medeiros LR, Rosa DD, Bozzetti MC, et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO Stage I ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD005344. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843688>.
595. Colomer AT, Jimenez AM, Bover Barcelo MI. Laparoscopic treatment and staging of early ovarian cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 2008;15:414-419. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18539090>.
596. Ghezzi F, Cromi A, Bergamini V, et al. Should adnexal mass size influence surgical approach? A series of 186 laparoscopically managed large adnexal masses. *BJOG* 2008;115:1020-1027. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18651883>.
597. Nezhat FR, DeNoble SM, Liu CS, et al. The safety and efficacy of laparoscopic surgical staging and debulking of apparent advanced stage ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers. *JSLS* 2010;14:155-168. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20932362>.
598. Covens AL, Dodge JE, Lacchetti C, et al. Surgical management of a suspicious adnexal mass: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012;126:149-156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22522189>.
599. Brockbank EC, Harry V, Kolomainen D, et al. Laparoscopic staging for apparent early stage ovarian or fallopian tube cancer. First case series from a UK cancer centre and systematic literature review. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:912-917. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23721765>.
600. Park HJ, Kim DW, Yim GW, et al. Staging laparoscopy for the management of early-stage ovarian cancer: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:58 e51-58. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23583213>.
601. Gouy S, Belghiti J, Uzan C, et al. Accuracy and reproducibility of the peritoneal cancer index in advanced ovarian cancer during laparoscopy



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

- and laparotomy. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1699-1703. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24100589>.
602. Fanning J, Kesterson J, Benton A, et al. Laparoscopy-assisted supracervical hysterectomy for ovarian cancer: cervical recurrence. *JSL* 2014;18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25392621>.
603. Favero G, Macerox N, Pfiffer T, et al. Oncologic concerns regarding laparoscopic cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy. *Oncology* 2015;89:159-166. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25968072>.
604. Lu Q, Qu H, Liu C, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy in surgical staging of apparent early ovarian cancer: 13-year experience. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3655. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27196468>.
605. Li T, Tan J, Cohen P. A novel surgical technique for the large ovarian cystic mass - combined mini-laparotomy and laparoscopy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2016;37:766-770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29943917>.
606. Gueli Alletti S, Petrillo M, Vizzielli G, et al. Minimally invasive versus standard laparoscopic interval debulking surgery in ovarian neoplasm: A single-institution retrospective case-control study. *Gynecol Oncol* 2016;143:516-520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27769526>.
607. Gueli Alletti S, Bottoni C, Fanfani F, et al. Minimally invasive interval debulking surgery in ovarian neoplasm (MISSION trial-NCT02324595): a feasibility study. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:503 e501-503 e506. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26529370>.
608. Gallotta V, Ghezzi F, Vizza E, et al. Laparoscopic management of ovarian cancer patients with localized carcinomatosis and lymph node metastases: results of a retrospective multi-institutional series. *J Minim Invasive Gynecol* 2016;23:590-596. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26872630>.
609. Tozzi R, Gubbala K, Majd HS, Campanile RG. Interval laparoscopic en-bloc resection of the pelvis (L-EnBRP) in patients with stage IIIC-IV ovarian cancer: description of the technique and surgical outcomes. *Gynecol Oncol* 2016;142:477-483. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27450637>.
610. Bogani G, Borghi C, Ditto A, et al. Impact of surgical route in influencing the risk of lymphatic complications after ovarian cancer staging. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:739-746. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28347880>.
611. Bogani G, Borghi C, Leone Roberti Maggiore U, et al. Minimally invasive surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:552-562. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28223182>.
612. Melamed A, Keating NL, Clemmer JT, et al. Laparoscopic staging for apparent stage I epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:50 e51-50 e12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27567562>.
613. Gallotta V, Cicero C, Conte C, et al. Robotic versus laparoscopic staging for early ovarian cancer: a case-matched control study. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:293-298. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27856387>.
614. Ditto A, Bogani G, Martinelli F, et al. Minimally invasive surgical staging for ovarian carcinoma: a propensity-matched comparison with traditional open surgery. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:98-102. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27702704>.
615. Radosa JC, Radosa MP, Schweitzer PA, et al. Report of the survey on current opinions and practice of German Society for Gynecologic Endoscopy (AGE) members regarding the laparoscopic treatment of ovarian malignancies. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297:1255-1264. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29520665>.
616. Ceccaroni M, Roviglione G, Bruni F, et al. Laparoscopy for primary cytoreduction with multivisceral resections in advanced ovarian cancer:

prospective validation. "The times they are a-changin"? Surg Endosc 2018;32:2026-2037. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29052073>.

617. Jochum F, Vermel M, Faller E, et al. Three and five-year mortality in ovarian cancer after minimally invasive compared to open surgery: a systematic review and meta-analysis. J Clin Med 2020;9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32759715>.

618. Gueli Alletti S, Capozzi VA, Rosati A, et al. Laparoscopy vs. laparotomy for advanced ovarian cancer: a systematic review of the literature. Minerva Med 2019;110:341-357. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31124636>.

619. Cardenas-Goicoechea J, Wang Y, McGorray S, et al. Minimally invasive interval cytoreductive surgery in ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. J Robot Surg 2019;13:23-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29992404>.

620. Behbehani S, Suarez-Salvador E, Buras M, et al. Mortality rates in laparoscopic and robotic gynecologic oncology surgery: a systemic review and meta-analysis. J Minim Invasive Gynecol 2019;26:1253-1267 e1254. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31279137>.

621. Lecuru F, Desfeux P, Camatte S, et al. Impact of initial surgical access on staging and survival of patients with stage I ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2006;16:87-94. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16445616>.

622. Bogani G, Cromi A, Serati M, et al. Laparoscopic and open abdominal staging for early-stage ovarian cancer: our experience, systematic review, and meta-analysis of comparative studies. Int J Gynecol Cancer 2014;24:1241-1249. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25054448>.

623. Gallotta V, Fagotti A, Fanfani F, et al. Laparoscopic surgical management of localized recurrent ovarian cancer: a single-institution experience. Surg Endosc 2014;28:1808-1815. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24414460>.

624. Minig L, Saadi J, Patrono MG, et al. Laparoscopic surgical staging in women with early stage epithelial ovarian cancer performed by recently certified gynecologic oncologists. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016;201:94-100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27086268>.

625. Xiong W, Cao LL, Jiang LP, et al. [Clinical comparative analysis of comprehensive laparoscopic and laparotomic staging of early-stage epithelial ovarian cancer]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2017;52:103-109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28253573>.

626. Liu CS, Nagarsheth NP, Nezhat FR. Laparoscopy and ovarian cancer: a paradigm change in the management of ovarian cancer? J Minim Invasive Gynecol 2009;16:250-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19321390>.

627. Mori KM, Neubauer NL. Minimally invasive surgery in gynecologic oncology. ISRN Obstet Gynecol 2013;2013:312982. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23997959>.

628. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecol 2008;199:642 e641-646. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801470>.

629. Fagotti A, Fanfani F, Vizzielli G, et al. Should laparoscopy be included in the work-up of advanced ovarian cancer patients attempting interval debulking surgery? Gynecol Oncol 2010;116:72-77. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19846211>.

630. Rutten MJ, Gaarenstroom KN, Van Gorp T, et al. Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer patients (LapOvCa-trial): a multicentre randomized controlled study. BMC Cancer 2012;12:31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22264278>.

631. Fagotti A, Vizzielli G, Fanfani F, et al. Introduction of staging laparoscopy in the management of advanced epithelial ovarian, tubal and peritoneal cancer: impact on prognosis in a single institution



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

experience. *Gynecol Oncol* 2013;131:341-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23938372>.

632. 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 e461-462 e411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23891632>.

633. Vizzielli G, Costantini B, Tortorella L, et al. Influence of intraperitoneal dissemination assessed by laparoscopy on prognosis of advanced ovarian cancer: an exploratory analysis of a single-institution experience. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3970-3977. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24849521>.

634. Rutten MJ, van Meurs HS, van de Vrie R, et al. Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2017;35:613-621. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28029317>.

635. Tomar TS, Nair RP, Sambasivan S, et al. Role of laparoscopy in predicting surgical outcomes in patients undergoing interval cytoreduction surgery for advanced ovarian carcinoma: A prospective validation study. *Indian J Cancer* 2017;54:550-555. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29798957>.

636. van de Vrie R, van Meurs HS, Rutten MJ, et al. Cost-effectiveness of laparoscopy as diagnostic tool before primary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2017;146:449-456. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28645428>.

637. Fleming ND, Nick AM, Coleman RL, et al. Laparoscopic surgical algorithm to triage the timing of tumor reductive surgery in advanced ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2018;132:545-554. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30095787>.

638. Greggi S, Falcone F, Scaffa C, et al. Evaluation of surgical resection in advanced ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: laparoscopic assessment. A European Network of

Gynaecological Oncology Trial (ENGOT) group survey. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:819-824. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32354792>.

639. Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer* 2016;59:22-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26998845>.

640. Liu EL, Mi RR, Wang DH, et al. Application of combined intraperitoneal and intravenous neoadjuvant chemotherapy in senile patients with advanced ovarian cancer and massive ascites. *Eur J Gynaecol Oncol* 2017;38:209-213. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29953782>.

641. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *N Engl J Med* 2018;378:400-401. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29365297>.

642. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36:1994-2001. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29620997>.

643. Schuring AN, Fehm T, Behringer K, et al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part I: Indications for fertility preservation. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297:241-255. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29177593>.

644. Liu D, Cai J, Gao A, et al. Fertility sparing surgery vs radical surgery for epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of overall survival and disease-free survival. *BMC Cancer* 2020;20:320. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32293358>.

645. Nasioudis D, Mulugeta-Gordon L, McMinn E, et al. Fertility sparing surgery for patients with FIGO stage I clear cell ovarian carcinoma: a



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

database analysis and systematic review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1372-1377. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32847998>.

646. Yoshihara M, Kajiyama H, Tamauchi S, et al. Prognostic factors and effects of fertility-sparing surgery in women of reproductive age with ovarian clear-cell carcinoma: a propensity score analysis. *J Gynecol Oncol* 2019;30:e102. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31576693>.

647. Kajiyama H, Yoshihara M, Tamauchi S, et al. Fertility-Sparing surgery for young women with ovarian endometrioid carcinoma: a multicenteric comparative study using inverse probability of treatment weighting. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X* 2019;4:100071. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31517302>.

648. Hedback NE, Karlsen MA, Hogdall CK, Rosendahl M. Survival of selected patients with ovarian cancer treated with fertility-sparing surgery. *Reprod Biomed Online* 2018;37:71-76. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29685481>.

649. Nasioudis D, Chapman-Davis E, Frey MK, et al. Could fertility-sparing surgery be considered for women with early stage ovarian clear cell carcinoma? *J Gynecol Oncol* 2017;28:e71. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28758377>.

650. Melamed A, Rizzo AE, Nitecki R, et al. All-cause mortality after fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2017;130:71-79. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28594773>.

651. Jiang X, Yang J, Yu M, et al. Oncofertility in patients with stage I epithelial ovarian cancer: fertility-sparing surgery in young women of reproductive age. *World J Surg Oncol* 2017;15:154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28806962>.

652. Fruscio R, Ceppi L, Corso S, et al. Long-term results of fertility-sparing treatment compared with standard radical surgery for early-stage

epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2016;115:641-648. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27537385>.

653. Crafton SM, Cohn DE, Llamocca EN, et al. Fertility-sparing surgery and survival among reproductive-age women with epithelial ovarian cancer in 2 cancer registries. *Cancer* 2020;126:1217-1224. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31774553>.

654. Park JY, Kim DY, Kim JH, et al. Surgical management of borderline ovarian tumors: The role of fertility-sparing surgery. *Gynecol Oncol* 2009;113:75-82. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19171373>.

655. Song T, Choi CH, Park HS, et al. Fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors: oncologic safety and reproductive outcomes. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:640-646. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543929>.

656. Sun H, Chen X, Zhu T, et al. Age-dependent difference in impact of fertility preserving surgery on disease-specific survival in women with stage I borderline ovarian tumors. *J Ovarian Res* 2018;11:54. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29958541>.

657. Johansen G, Dahm-Kahler P, Staf C, et al. Reproductive and obstetrical outcomes with the overall survival of fertile-age women treated with fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors in Sweden: a prospective nationwide population-based study. *Fertil Steril* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32977941>.

658. Zhang M, Cheung MK, Shin JY, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary--an analysis of 376 women. *Gynecol Oncol* 2007;104:396-400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030354>.

659. Lee IH, Choi CH, Hong DG, et al. Clinicopathologic characteristics of granulosa cell tumors of the ovary: a multicenter retrospective study. *J Gynecol Oncol* 2011;22:188-195. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21998762>.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

660. Mangili G, Ottolina J, Gadducci A, et al. Long-term follow-up is crucial after treatment for granulosa cell tumours of the ovary. *Br J Cancer* 2013;109:29-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23756859>.
661. Neeyalavira V, Suprasert P. Outcomes of malignant ovarian germ-cell tumors treated in Chiang Mai University Hospital over a nine year period. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:4909-4913. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24998562>.
662. Shim SH, Lee SJ, Kim DY, et al. A long-term follow-up study of 91 cases with ovarian granulosa cell tumors. *Anticancer Res* 2014;34:1001-1010. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24511046>.
663. Nasioudis D, Chapman-Davis E, Frey MK, et al. Management and prognosis of ovarian yolk sac tumors; an analysis of the National Cancer Data Base. *Gynecol Oncol* 2017;147:296-301. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28803748>.
664. Turkmen O, Karalok A, Basaran D, et al. Fertility-sparing surgery should be the standard treatment in patients with malignant ovarian germ cell tumors. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2017;6:270-276. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28085535>.
665. Bergamini A, Ferrandina G, Candiani M, et al. Laparoscopic surgery in the treatment of stage I adult granulosa cells tumors of the ovary: results from the MITO-9 study. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:766-770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29576462>.
666. Bergamini A, Cormio G, Ferrandina G, et al. Conservative surgery in stage I adult type granulosa cells tumors of the ovary: results from the MITO-9 study. *Gynecol Oncol* 2019;154:323-327. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31189500>.
667. Wang D, Cao D, Jia C, et al. Analysis of oncologic and reproductive outcomes after fertility-sparing surgery in apparent stage I adult ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2018;151:275-281. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30219238>.
668. Boyraz G, Durmus Y, Cicin I, et al. Prognostic factors and oncological outcomes of ovarian yolk sac tumors: a retrospective multicentric analysis of 99 cases. *Arch Gynecol Obstet* 2019;300:175-182. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30982145>.
669. Hu T, Fang Y, Sun Q, et al. Clinical management of malignant ovarian germ cell tumors: a 26-year experience in a tertiary care institution. *Surg Oncol* 2019;31:8-13. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31446304>.
670. Yang ZJ, Liu ZC, Wei RJ, Li L. An analysis of prognostic factors in patients with ovarian malignant germ cell tumors who are treated with fertility-preserving surgery. *Gynecol Obstet Invest* 2016;81:1-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25967958>.
671. Nasioudis D, Mastroyannis SA, Latif NA, Ko EM. Trends in the surgical management of malignant ovarian germcell tumors. *Gynecol Oncol* 2020;157:89-93. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32008791>.
672. Yang ZJ, Wei RJ, Li L. [Prognostic factors analysis in patients with ovarian malignant germ cell tumor treated with fertility-preserving surgery]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2012;47:898-904. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23324188>.
673. Chan JK, Tewari KS, Waller S, et al. The influence of conservative surgical practices for malignant ovarian germ cell tumors. *J Surg Oncol* 2008;98:111-116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18563734>.
674. Schlaerth AC, Chi DS, Poynor EA, et al. Long-term survival after fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1199-1204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19823055>.
675. Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol* 2002;87:1-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12468335>.



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

676. Fader AN, Rose PG. Role of surgery in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:2873-2883. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617518>.
677. Wright JD, Shah M, Mathew L, et al. Fertility preservation in young women with epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2009;115:4118-4126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19670446>.
678. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194858>.
679. Gershenson DM. Treatment of ovarian cancer in young women. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55:65-74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22343230>.
680. Stier EA, Barakat RR, Curtin JP, et al. Laparotomy to complete staging of presumed early ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1996;87:737-740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8677077>.
681. Soper JT, Johnson P, Johnson V, et al. Comprehensive restaging laparotomy in women with apparent early ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1992;80:949-953. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1333065>.
682. Schreuder HW, Pattij TO, Zweemer RP, et al. Increasing experience in laparoscopic staging of early ovarian cancer. *Gynecol Surg* 2012;9:89-96. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22408578>.
683. Hengeveld EM, Zusterzeel PLM, Lajer H, et al. The value of surgical staging in patients with apparent early stage epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2019;154:308-313. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31230820>.
684. Babayeva A, Braicu EI, Grabowski JP, et al. Clinical outcome after completion surgery in patients with ovarian cancer: the charite experience. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:1491-1497. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30095708>.
685. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. *J Pediatr Surg* 2004;39:424-429; discussion 424-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017564>.
686. Mangili G, Sigismonti C, Lorusso D, et al. The role of staging and adjuvant chemotherapy in stage I malignant ovarian germ cell tumors (MOGTs): the MITO-9 study. *Ann Oncol* 2017;28:333-338. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27803008>.
687. Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Significance of the complete surgical staging of stage I malignant ovarian germ cell tumors. *Ann Surg Oncol* 2016;23:2982-2987. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27112586>.
688. Wang D, Zhu S, Jia C, et al. Role of staging surgery and adjuvant chemotherapy in adult patients with apparent stage I pure immature ovarian teratoma after fertility-sparing surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:664-669. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32179695>.
689. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248-1259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870167>.
690. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:1083-1090. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890277>.
691. 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



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

(GINECO). Cancer 2009;115:1234-1244. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189349>.

692. Chang SJ, Bristow RE. Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: redefining 'optimal' residual disease. Gynecol Oncol 2012;125:483-492. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22366151>.

693. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, et al. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2011;CD007565. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21833960>.

694. Schorge JO, Garrett LA, Goodman A. Cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: quo vadis? Oncology (Williston Park) 2011;25:928-934. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22010391>.

695. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. Gynecol Oncol 2009;114:26-31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395008>.

696. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. Gynecol Oncol 2009;112:265-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18937969>.

697. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. Obstet Gynecol 2006;107:77-85. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394043>.

698. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The effect of maximal surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 2008;108:276-281. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18063020>.

699. Eeles RA, Morden JP, Gore M, et al. Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: results of the AHT randomized trial. J Clin Oncol 2015;33:4138-4144. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26417001>.

700. The American Congress of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 126: Management of gynecologic issues in women with breast cancer. Obstet Gynecol 2012;119:666-682. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22353976>.

701. Barton DL, Loprinzi C, Gostout B. Current management of menopausal symptoms in cancer patients. Oncology (Williston Park) 2002;16:67-72, 74; discussion 75-66, 79-80. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11831612>.

702. Jenkins MR, Sikon AL. Update on nonhormonal approaches to menopausal management. Cleve Clin J Med 2008;75 Suppl 4:S17-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18697262>.

703. Guidozzi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial. Cancer 1999;86:1013-1018. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10491528>.

704. Eeles RA, Tan S, Wiltshaw E, et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer. BMJ 1991;302:259-262. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1998789>.

705. Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. Br J Cancer 2006;95:699-704. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16940979>.

706. Chiyoda T, Sakurai M, Satoh T, et al. Lymphadenectomy for primary ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. J Gynecol Oncol 2020;31:e67. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32808497>.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

707. Gu HF, Zhou Y, Li YX, et al. [Prognostic significance of systematic retroperitoneal lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer: a Meta-analysis]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2016;96:3020-3025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27760666>.

708. Ditto A, Martinelli F, Reato C, et al. Systematic para-aortic and pelvic lymphadenectomy in early stage epithelial ovarian cancer: a prospective study. Ann Surg Oncol 2012;19:3849-3855. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22707110>.

709. Svolgaard O, Lidegaard O, Nielsen ML, et al. Lymphadenectomy in surgical stage I epithelial ovarian cancer. Acta Obstet Gynecol Scand 2014;93:256-260. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24447203>.

710. Oshita T, Itamochi H, Nishimura R, et al. Clinical impact of systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy for pT1 and pT2 ovarian cancer: a retrospective survey by the Sankai Gynecology Study Group. Int J Clin Oncol 2013;18:1107-1113. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23073623>.

711. Lago V, Minig L, Fotopoulou C. Incidence of lymph node metastases in apparent early-stage low-grade epithelial ovarian cancer: a comprehensive review. Int J Gynecol Cancer 2016;26:1407-1414. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465900>.

712. Desteli GA, Gultekin M, Usubutun A, et al. Lymph node metastasis in grossly apparent clinical stage Ia epithelial ovarian cancer: Hacettepe experience and review of literature. World J Surg Oncol 2010;8:106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21114870>.

713. Scarabelli C, Gallo A, Zarrelli A, et al. Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: potential benefit on survival. Gynecol Oncol 1995;56:328-337. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7705665>.

714. Scarabelli C, Gallo A, Visentin MC, et al. Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy in advanced ovarian cancer patients with

no residual intraperitoneal disease. Int J Gynecol Cancer 1997;7:18-26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12795800>.

715. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst 2005;97:560-566. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15840878>.

716. Dell' Anna T, Signorelli M, Benedetti-Panici P, et al. Systematic lymphadenectomy in ovarian cancer at second-look surgery: a randomised clinical trial. Br J Cancer 2012;107:785-792. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22864456>.

717. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. N Engl J Med 2019;380:822-832. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30811909>.

718. du Bois A, Reuss A, Harter P, et al. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. J Clin Oncol 2010;28:1733-1739. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194855>.

719. Kim HS, Ju W, Jee BC, et al. Systematic lymphadenectomy for survival in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. Int J Gynecol Cancer 2010;20:520-528. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20686371>.

720. Zhou J, Shan G, Chen Y. The effect of lymphadenectomy on survival and recurrence in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. Jpn J Clin Oncol 2016;46:718-726. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27272175>.

721. Aletti GD, Powless C, Bakkum-Gamez J, et al. Pattern of retroperitoneal dissemination of primary peritoneum cancer: basis for rational use of lymphadenectomy. Gynecol Oncol 2009;114:32-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19361840>.



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

722. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, et al. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol* 2007;106:69-74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17397910>.
723. Gourley C, Walker JL, Mackay HJ. Update on intraperitoneal chemotherapy for the treatment of epithelial ovarian cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:143-151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27249695>.
724. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394300>.
725. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27889016>.
726. Feigenberg T, Covens A, Ghorab Z, et al. Is routine appendectomy at the time of primary surgery for mucinous ovarian neoplasms beneficial? *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1205-1209. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835504>.
727. Lin JE, Seo S, Kushner DM, Rose SL. The role of appendectomy for mucinous ovarian neoplasms. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:46 e41-44. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23117124>.
728. Winter WE, 3rd, Kucera PR, Rodgers W, et al. Surgical staging in patients with ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 2002;100:671-676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12383532>.
729. Jung HJ, Park JY, Kim DY, et al. Low value of staging in detecting extraovarian occult metastasis in mucinous borderline ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1780-1783. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32928923>.
730. Qian XQ, Hua XP, Wu JH, et al. Clinical Predictors of Recurrence and Prognostic Value of Lymph Node Involvement in the Serous Borderline Ovarian Tumor. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:279-284. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29194193>.
731. Lou T, Yuan F, Feng Y, et al. The safety of fertility and ipsilateral ovary procedures for borderline ovarian tumors. *Oncotarget* 2017;8:115718-115729. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29383195>.
732. Chen X, Fang C, Zhu T, et al. Identification of factors that impact recurrence in patients with borderline ovarian tumors. *J Ovarian Res* 2017;10:23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28376898>.
733. Ureyen I, Karalok A, Tasçi T, et al. The Factors Predicting Recurrence in Patients With Serous Borderline Ovarian Tumor. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:66-72. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26512785>.
734. Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, et al. Restaging surgery for women with borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Cancer* 2004;100:1145-1151. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15022280>.
735. Bourdel N, Huchon C, Abdel WC, et al. Borderline ovarian tumors: French guidelines from the CNGOF. Part 2. Surgical management, follow-up, hormone replacement therapy, fertility management and preservation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020;101966. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33144266>.
736. Trillsch F, Mahner S, Vettorazzi E, et al. Surgical staging and prognosis in serous borderline ovarian tumours (BOT): a subanalysis of the AGO ROBOT study. *Br J Cancer* 2015;112:660-666. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25562434>.
737. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, et al. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer*



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023 Rak jajnika

2013;49:1905-1914. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490647>.

738. Querleu D, Papageorgiou T, Lambaudie E, et al. Laparoscopic restaging of borderline ovarian tumours: results of 30 cases initially presumed as stage IA borderline ovarian tumours. BJOG 2003;110:201-204. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12618166>.

739. Camatte S, Morice P, Thoury A, et al. Impact of surgical staging in patients with macroscopic "stage I" ovarian borderline tumours: analysis of a continuous series of 101 cases. Eur J Cancer 2004;40:1842-1849. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15288285>.

740. Kristensen GS, Schleidemann D, Mogensen O, Jochumsen KM. The value of random biopsies, omentectomy, and hysterectomy in operations for borderline ovarian tumors. Int J Gynecol Cancer 2014;24:874-879. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24844221>.

741. Lin PS, Gershenson DM, Bevers MW, et al. The current status of surgical staging of ovarian serous borderline tumors. Cancer 1999;85:905-911. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10091769>.

742. Gungorduk K, Asicioglu O, Braicu EI, et al. The Impact of Surgical Staging on the Prognosis of Mucinous Borderline Tumors of the Ovaries: A Multicenter Study. Anticancer Res 2017;37:5609-5616. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28982877>.

743. Bendifallah S, Nikpayam M, Ballester M, et al. New Pointers for Surgical Staging of Borderline Ovarian Tumors. Ann Surg Oncol 2016;23:443-449. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26442919>.

744. Menczer J, Chetrit A, Sadetzki S, National Israel Ovarian Cancer G. The effect of hysterectomy on survival of patients with borderline ovarian tumors. Gynecol Oncol 2012;125:372-375. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22366596>.

745. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. N Engl J Med 1990;322:1021-1027. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2181310>.

746. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2009;CD004706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588360>.

747. Hogberg T, Glimelius B, Nygren P, Care SB-gSCoTAiH. A systematic overview of chemotherapy effects in ovarian cancer. Acta Oncol 2001;40:340-360. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11441940>.

748. Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chromic phosphate (32P). G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. Ann Oncol 1995;6:887-893. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8624291>.

749. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst 2003;95:105-112. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12529343>.

750. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. J Natl Cancer Inst 2003;95:113-125. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12529344>.

751. Trope C, Kaern J, Hogberg T, et al. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

ploidy as prognostic instrument. Ann Oncol 2000;11:281-288. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811493>.

752. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 2018;379:2495-2505. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30345884>.

753. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. N Engl J Med 2019;381:2416-2428. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31851799>.

754. Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 2019;381:2391-2402. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31562799>.

755. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. N Engl J Med 2019;381:2403-2415. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31562800>.

756. Fehr MK, Welter J, Sell W, et al. Sensor-controlled scalp cooling to prevent chemotherapy-induced alopecia in female cancer patients. Curr Oncol 2016;23:e576-e582. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28050147>.

757. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, et al. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582486>.

758. Clamp AR, James EC, McNeish IA, et al. Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8): primary progression free survival analysis results from a GCIQ phase 3 randomised controlled

trial. Lancet 2019;394:2084-2095. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31791688>.

759. Blagden SP, Cook AD, Poole C, et al. Weekly platinum-based chemotherapy versus 3-weekly platinum-based chemotherapy for newly diagnosed ovarian cancer (ICON8): quality-of-life results of a phase 3, randomised, controlled trial. Lancet Oncol 2020;21:969-977. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32615110>.

760. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2009;374:1331-1338. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767092>.

761. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, et al. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23948349>.

762. Harano K, Terauchi F, Katsumata N, et al. Quality-of-life outcomes from a randomized phase III trial of dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin compared with conventional paclitaxel and carboplatin as a first-line treatment for stage II-IV ovarian cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group Trial (JGOG3016). Ann Oncol 2014;25:251-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356636>.

763. Chan JK, Brady MF, Penson RT, et al. Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. N Engl J Med 2016;374:738-748. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26933849>.

764. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. J Clin Oncol 2011;29:3628-3635. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844495>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

765. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1682-1691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15547181>.
766. Neijt JP, Engelholm SA, Witteveen PO, et al. Paclitaxel (175 mg/m² over 3 hours) with cisplatin or carboplatin in previously untreated ovarian cancer: an interim analysis. *Semin Oncol* 1997;24:S15-36-S15-39. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9346220>.
767. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3084-3092. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10963636>.
768. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860964>.
769. du Bois A, Luck HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1320-1329. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12953086>.
770. Greimel ER, Bjelic-Radisic V, Pfisterer J, et al. Randomized study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group comparing quality of life in patients with ovarian cancer treated with cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel. *J Clin Oncol* 2006;24:579-586. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446330>.
771. Hilpert F, du Bois A, Greimel ER, et al. Feasibility, toxicity and quality of life of first-line chemotherapy with platinum/paclitaxel in elderly patients aged >or=70 years with advanced ovarian cancer--a study by the AGO OVÄR Germany. *Ann Oncol* 2007;18:282-287. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082513>.
772. Li L, Zhuang Q, Cao Z, et al. Paclitaxel plus nedaplatin vs. paclitaxel plus carboplatin in women with epithelial ovarian cancer: a multi-center, randomized, open-label, phase III trial. *Oncol Lett* 2018;15:3646-3652. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29467885>.
773. International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet* 2002;360:505-515. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241653>.
774. Aravantinos G, Fountzilas G, Kosmidis P, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus alternating carboplatin and cisplatin for initial treatment of advanced ovarian cancer: long-term efficacy results: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. *Ann Oncol* 2005;16:1116-1122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928071>.
775. du Bois A, Weber B, Rochon J, et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol* 2006;24:1127-1135. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505432>.
776. Pfisterer J, Weber B, Reuss A, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a Gynecologic Cancer Intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1036-1045. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16882940>.
777. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224846>.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

778. Olawaiye AB, Java JJ, Krivak TC, et al. Does adjuvant chemotherapy dose modification have an impact on the outcome of patients diagnosed with advanced stage ovarian cancer? An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2018;151:18-23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30135020>.

779. Bolis G, Scarfone G, Raspagliesi F, et al. Paclitaxel/carboplatin versus topotecan/paclitaxel/carboplatin in patients with FIGO suboptimally resected stage III-IV epithelial ovarian cancer a multicenter, randomized study. *Eur J Cancer* 2010;46:2905-2912. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20673626>.

780. du Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard AC, et al. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4162-4169. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20733132>.

781. Hoskins P, Vergote I, Cervantes A, et al. Advanced ovarian cancer: phase III randomized study of sequential cisplatin-topotecan and carboplatin-paclitaxel vs carboplatin-paclitaxel. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1547-1556. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20937992>.

782. Lindemann K, Christensen RD, Vergote I, et al. First-line treatment of advanced ovarian cancer with paclitaxel/carboplatin with or without epirubicin (TEC versus TC)--a gynecologic cancer intergroup study of the NSGO, EORTC GCG and NCIC CTG. *Ann Oncol* 2012;23:2613-2619. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22539562>.

783. Wadler S, Yeap B, Vogl S, Carbone P. Randomized trial of initial therapy with melphalan versus cisplatin-based combination chemotherapy in patients with advanced ovarian carcinoma: initial and long term results--Eastern Cooperative Oncology Group Study E2878. *Cancer* 1996;77:733-742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8616766>.

784. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients

with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2000;18:106-115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10623700>.

785. Alberts DS, Green S, Hannigan EV, et al. Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: final report by the Southwest Oncology Group of a phase III randomized trial in stages III and IV ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:706-717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1569443>.

786. Hannigan EV, Green S, Alberts DS, et al. Results of a Southwest Oncology Group phase III trial of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. *Oncology* 1993;50 Suppl 2:2-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8233297>.

787. Swenerton K, Jeffrey J, Stuart G, et al. Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1992;10:718-726. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1569444>.

788. Taylor AE, Wiltshaw E, Gore ME, et al. Long-term follow-up of the first randomized study of cisplatin versus carboplatin for advanced epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:2066-2070. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7931475>.

789. Meerpohl HG, Sauerbrei W, Kuhnle H, et al. Randomized study comparing carboplatin/cyclophosphamide and cisplatin/cyclophosphamide as first-line treatment in patients with stage III/IV epithelial ovarian cancer and small volume disease. German Ovarian Cancer Study Group (GOCA). *Gynecol Oncol* 1997;66:75-84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9234925>.

790. Skarlos DV, Aravantinos G, Kosmidis P, et al. Paclitaxel with carboplatin versus paclitaxel with carboplatin alternating with cisplatin as first-line chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer: preliminary results of a Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Semin Oncol*



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

1997;24:S15-57-S15-61. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9346224>.

791. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7494563>.

792. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:699-708. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10793106>.

793. Piccart MJ, Bertelsen K, Stuart G, et al. Long-term follow-up confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamide-cisplatin combination in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13 Suppl 2:144-148. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14656271>.

794. Skarlos DV, Aravantinos G, Kosmidis P, et al. Carboplatin alone compared with its combination with epirubicin and cyclophosphamide in untreated advanced epithelial ovarian cancer: a Hellenic co-operative oncology group study. *Eur J Cancer* 1996;32A:421-428. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8814685>.

795. ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. ICON Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study. *Lancet* 1998;352:1571-1576. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9843101>.

796. Wils J, van Geuns H, Stoot J, et al. Cyclophosphamide, epirubicin and cisplatin (CEP) versus epirubicin plus cisplatin (EP) in stage Ic-IV ovarian cancer: a randomized phase III trial of the Gynecologic Oncology Group of the Comprehensive Cancer Center Limburg. *Anticancer Drugs* 1999;10:257-261. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10327029>.

797. Mabus V, Wandt H, Frickhofen N, et al. Phase III trial of high-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support compared with standard dose chemotherapy for first-line treatment of advanced ovarian cancer: intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT. *J Clin Oncol* 2007;25:4187-4193. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698804>.

798. Hershman DL, Till C, Wright JD, et al. Comorbidities and risk of chemotherapy-induced peripheral neuropathy among participants 65 years or older in Southwest Oncology Group Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2016;34:3014-3022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27325863>.

799. Spriggs DR, Brady MF, Vaccarello L, et al. Phase III randomized trial of intravenous cisplatin plus a 24- or 96-hour infusion of paclitaxel in epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2007;25:4466-4471. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906207>.

800. Banerjee S, Rustin G, Paul J, et al. A multicenter, randomized trial of flat dosing versus intrapatient dose escalation of single-agent carboplatin as first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer: an SGCTG (SCOTROC 4) and ANZGOG study on behalf of GCIG. *Ann Oncol* 2013;24:679-687. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23041585>.

801. Bell J, Brady MF, Young RC, et al. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860852>.

802. Chan JK, Tian C, Fleming GF, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010;116:301-306. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945740>.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

803. Selle F, Colombo N, Korach J, et al. Safety and Efficacy of Extended Bevacizumab Therapy in Elderly (>/=70 Years) Versus Younger Patients Treated for Newly Diagnosed Ovarian Cancer in the International ROSiA Study. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:729-737. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29498983>.

804. Fairfield KM, Murray K, Lucas FL, et al. Completion of adjuvant chemotherapy and use of health services for older women with epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:3921-3926. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911719>.

805. Falandry C, Savoye AM, Stefani L, et al. EWOC-1: A randomized trial to evaluate the feasibility of three different first-line chemotherapy regimens for vulnerable elderly women with ovarian cancer (OC): A GCIG-ENGOT-GINECO study. *J Clin Oncol* 2019;37:5508-5508. Available at:

https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5508.

806. Freyer G, Geay JF, Touzet S, et al. Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: a GINECO study. *Ann Oncol* 2005;16:1795-1800. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093275>.

807. Tredan O, Geay JF, Touzet S, et al. Carboplatin/cyclophosphamide or carboplatin/paclitaxel in elderly patients with advanced ovarian cancer? Analysis of two consecutive trials from the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *Ann Oncol* 2007;18:256-262. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082510>.

808. Falandry C, Weber B, Savoye AM, et al. Development of a geriatric vulnerability score in elderly patients with advanced ovarian cancer treated with first-line carboplatin: a GINECO prospective trial. *Ann Oncol* 2013;24:2808-2813. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24061628>.

809. Tinquaut F, Freyer G, Chauvin F, et al. Prognostic factors for overall survival in elderly patients with advanced ovarian cancer treated with

chemotherapy: Results of a pooled analysis of three GINECO phase II trials. *Gynecol Oncol* 2016;143:22-26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27045777>.

810. von Gruenigen VE, Huang HQ, Beumer JH, et al. Chemotherapy completion in elderly women with ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer - An NRG oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2017;144:459-467. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28089376>.

811. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011;29:3457-3465. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810685>.

812. Falandry C, Rousseau F, Mouret-Reynier MA, et al. Efficacy and Safety of First-line Single-Agent Carboplatin vs Carboplatin Plus Paclitaxel for Vulnerable Older Adult Women With Ovarian Cancer: A GINECO/GCIG Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021;7:853-861. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33885718>.

813. Pignata S, Breda E, Scambia G, et al. A phase II study of weekly carboplatin and paclitaxel as first-line treatment of elderly patients with advanced ovarian cancer. A Multicentre Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-5) study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;66:229-236. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243011>.

814. Hakes TB, Chalas E, Hoskins WJ, et al. Randomized prospective trial of 5 versus 10 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992;45:284-289. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1612505>.

815. Lambert HE, Rustin GJ, Gregory WM, Nelstrop AE. A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. A North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1997;8:327-333. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9209661>.



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

816. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32:1941-1967. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733808>.
817. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2473-2483. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204724>.
818. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2484-2496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204725>.
819. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26115797>.
820. Ferriss JS, Java JJ, Bookman MA, et al. Ascites predicts treatment benefit of bevacizumab in front-line therapy of advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers: an NRG Oncology/GOG study. *Gynecol Oncol* 2015;139:17-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26216729>.
821. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, et al. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:2317-2328. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31216226>.
822. Burger RA, Enserro D, Tewari KS, et al. Final overall survival (OS) analysis of an international randomized trial evaluating bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced ovarian cancer: A NRG oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG) study (abstract). *J Clin Oncol* 2018;36:abstr 5517. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5517.
823. Gonzalez Martin A, Oza AM, Embleton AC, et al. Exploratory outcome analyses according to stage and/or residual disease in the ICON7 trial of carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab for newly diagnosed ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2019;152:53-60. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30449719>.
824. Norquist BM, Brady MF, Harrell MI, et al. Mutations in homologous recombination genes and outcomes in ovarian carcinoma patients in GOG 218: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Clin Cancer Res* 2018;24:777-783. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29191972>.
825. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Risk factors for GI adverse events in a phase III randomized trial of bevacizumab in first-line therapy of advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2014;32:1210-1217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637999>.
826. Duska LR, Java JJ, Cohn DE, Burger RA. Risk factors for readmission in patients with ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal carcinoma who are receiving front-line chemotherapy on a clinical trial (GOG 218): an NRG oncology/gynecologic oncology group study (ADS-1236). *Gynecol Oncol* 2015;139:221-227. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26335594>.
827. Monk BJ, Huang HQ, Burger RA, et al. Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013;128:573-578. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219660>.
828. Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14:236-243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23333117>.

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

829. Thomas M, Thatcher N, Goldschmidt J, et al. Totality of evidence in the development of ABP 215, an approved bevacizumab biosimilar. *Immunotherapy* 2019;11:1337-1351. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31556762>.
830. Amgen Inc. Prescribing information: bevacizumab-awwb injection, for intravenous use. 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761028s000lbl.pdf. Accessed Oct 2020.
831. Amgen Inc. Prescribing information: bevacizumab-awwb injection, for intravenous use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761028s004lbl.pdf. Accessed Oct 2020.
832. Seo N, Polozova A, Zhang M, et al. Analytical and functional similarity of Amgen biosimilar ABP 215 to bevacizumab. *MAbs* 2018;10:678-691. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29553864>.
833. Thatcher N, Goldschmidt JH, Thomas M, et al. Efficacy and Safety of the Biosimilar ABP 215 Compared with Bevacizumab in Patients with Advanced Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MAPLE): A Randomized, Double-blind, Phase III Study. *Clin Cancer Res* 2019;25:2088-2095. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30617139>.
834. Markus R, Chow V, Pan Z, Hanes V. Correction to: A phase I, randomized, single-dose study evaluating the pharmacokinetic equivalence of biosimilar ABP 215 and bevacizumab in healthy adult men. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;81:419. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29159475>.
835. Hanes V, Chow V, Pan Z, Markus R. A randomized, single-blind, single-dose study to assess the pharmacokinetic equivalence of the biosimilar ABP 215 and bevacizumab in healthy Japanese male subjects. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;82:899-905. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30269275>.
836. Markus R, Chow V, Pan Z, Hanes V. A phase I, randomized, single-dose study evaluating the pharmacokinetic equivalence of biosimilar ABP 215 and bevacizumab in healthy adult men. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;80:755-763. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28864922>.
837. Thatcher N, Goldschmidt JH, Thomas M, et al. Correction: Efficacy and Safety of the Biosimilar ABP 215 Compared with Bevacizumab in Patients with Advanced Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MAPLE): A Randomized, Double-blind, Phase III Study. *Clin Cancer Res* 2019;25:3193. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31092617>.
838. Born TL, Huynh Q, Mathur A, et al. 489P - Functional Similarity Assessment Results Comparing Bevacizumab to Biosimilar Candidate Abp 215. *Annals of Oncology* 2014;25:iv163. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419519093>.
839. Melosky B, Reardon DA, Nixon AB, et al. Bevacizumab biosimilars: scientific justification for extrapolation of indications. *Future Oncol* 2018;14:2507-2520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29690784>.
840. Pfizer Inc. Prescribing information: bevacizumab-bvzr injection, for intravenous use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761099s000lbl.pdf. Accessed Oct 2020.
841. Knight B, Rassam D, Liao S, Ewesuedo R. A phase I pharmacokinetics study comparing PF-06439535 (a potential biosimilar) with bevacizumab in healthy male volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;77:839-846. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26984210>.
842. Socinski MA, Von Pawel J, Kasahara K, et al. A comparative clinical study of PF-06439535, a candidate bevacizumab biosimilar, and reference bevacizumab, in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36:109-109.



Available at:

https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.109.

843. Reinmuth N, Bryl M, Bondarenko I, et al. PF-06439535 (a Bevacizumab Biosimilar) Compared with Reference Bevacizumab (Avastin((R))), Both Plus Paclitaxel and Carboplatin, as First-Line Treatment for Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *BioDrugs* 2019;33:555-570. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31338773>.

844. Li CSW, Sweeney K, Cronenberger C. Population pharmacokinetic modeling of PF-06439535 (a bevacizumab biosimilar) and reference bevacizumab (Avastin((R))) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2020;85:487-499. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31768697>.

845. Peraza MA, Rule KE, Shiue MHI, et al. Nonclinical assessments of the potential biosimilar PF-06439535 and bevacizumab. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018;95:236-243. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29574193>.

846. Advani S, Biswas G, Sinha S, et al. A Prospective, Randomized, Multiple-Dose, Multi-Center, Comparative Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Immunogenicity of a biosimilar Bevacizumab (Test product, Hetero) and Reference Medicinal Product (Bevacizumab, Roche) in Patients of Metastatic Colorectal Cancer. *J Assoc Physicians India* 2018;66:55-59. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31331137>.

847. Arvinte T, Palais C, Poirier E, et al. Part 2: Physicochemical characterization of bevacizumab in 2mg/mL antibody solutions as used in human i.v. administration: Comparison of originator with a biosimilar candidate. *J Pharm Biomed Anal* 2019;176:112802. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31446298>.

848. Arvinte T, Palais C, Poirier E, et al. Part 1: Physicochemical characterization of bevacizumab in undiluted 25mg/mL drug product solutions: Comparison of originator with a biosimilar candidate. *J Pharm*

Biomed Anal 2019;175:112742. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31344647>.

849. Cho SH, Han S, Ghim JL, et al. A Randomized, Double-Blind Trial Comparing the Pharmacokinetics of CT-P16, a Candidate Bevacizumab Biosimilar, with its Reference Product in Healthy Adult Males. *BioDrugs* 2019;33:173-181. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30850957>.

850. Liu YN, Huang J, Guo C, et al. A randomized, double-blind, single-dose study to evaluate the biosimilarity of QL1101 with bevacizumab in healthy male subjects. *Cancer Chemother Pharmacol* 2020;85:555-562. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31907645>.

851. Park D, Kim J, Yun J, Park SJ. Evaluation of the Physico-Chemical and Biological Stability of SB8 (Aybintio), a Proposed Biosimilar to Bevacizumab, Under Ambient and In-Use Conditions. *Adv Ther* 2020;37:4308-4324. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32816233>.

852. Reck M, Luft A, Bondarenko I, et al. A phase III, randomized, double-blind, multicenter study to compare the efficacy, safety, pharmacokinetics, and immunogenicity between SB8 (proposed bevacizumab biosimilar) and reference bevacizumab in patients with metastatic or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2020;146:12-18. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32502923>.

853. Rezvani H, Mortazavizadeh SM, Allahyari A, et al. Efficacy and Safety of Proposed Bevacizumab Biosimilar BE1040V in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Phase III, Randomized, Double-blind, Noninferiority Clinical Trial. *Clin Ther* 2020;42:848-859. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32334845>.

854. Romera A, Peredpaya S, Shparyk Y, et al. Bevacizumab biosimilar BEVZ92 versus reference bevacizumab in combination with FOLFOX or FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol*



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

Hepatol 2018;3:845-855. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30262136>.

855. Singh I, Patel R, Patel A, Jose V. A randomized, double-blind, parallel-group, singledose, pharmacokinetic bioequivalence study of INTP24 and bevacizumab in healthy adult men. *Cancer Chemother Pharmacol* 2020;86:193-202. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32627073>.

856. Wang J, Qi L, Liu L, et al. A Phase I, Randomized, Single-Dose Study Evaluating the Biosimilarity of TAB008 to Bevacizumab in Healthy Volunteers. *Front Pharmacol* 2019;10:905. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31474863>.

857. Wu X, Wynne C, Xu C, et al. A Global Phase I Clinical Study Comparing the Safety and Pharmacokinetics of Proposed Biosimilar BAT1706 and Bevacizumab (Avastin(R)) in Healthy Male Subjects. *BioDrugs* 2019;33:335-342. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31016568>.

858. Yang Y, Wu B, Huang L, et al. Biosimilar candidate IBI305 plus paclitaxel/carboplatin for the treatment of non-squamous non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2019;8:989-999. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32010577>.

859. Yu C, Zhang F, Xu G, et al. Analytical Similarity of a Proposed Biosimilar BVZ-BC to Bevacizumab. *Anal Chem* 2020;92:3161-3170. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31983199>.

860. Zhang H, Zhu X, Wei H, et al. A phase I, randomized, double-blinded, single-dose study evaluating the pharmacokinetic equivalence of the biosimilar IBI305 and bevacizumab in healthy male subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2019;57:167-174. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30663977>.

861. Kirmani S, Braly PS, McClay EF, et al. A comparison of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy for the initial treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;54:338-344. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8088611>.

862. Gadducci A, Carnino F, Chiara S, et al. Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *Gynecol Oncol* 2000;76:157-162. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10637064>.

863. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335:1950-1955. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8960474>.

864. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001-1007. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181662>.

865. Shi T, Jiang R, Yu J, et al. Addition of intraperitoneal cisplatin and etoposide to first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer: a randomised, phase 2 trial. *Br J Cancer* 2018;119:12-18. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29899395>.

866. Shi T, Jiang R, Pu H, et al. Survival benefits of dose-dense early postoperative intraperitoneal chemotherapy in front-line therapy for advanced ovarian cancer: a randomised controlled study. *Br J Cancer* 2019;121:425-428. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31383985>.

867. Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2006;100:27-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16368440>.



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023 Rak jajnika

868. Landrum LM, Java J, Mathews CA, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer treated with intraperitoneal chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013;130:12-18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23578540>.
869. Tewari D, Java JJ, Salani R, et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2015;33:1460-1466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25800756>.
870. Walker JL, Brady MF, Wenzel L, et al. Randomized trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy plus bevacizumab in advanced ovarian carcinoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2019;37:1380-1390. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31002578>.
871. Fujiwara K, Sakuragi N, Suzuki S, et al. First-line intraperitoneal carboplatin-based chemotherapy for 165 patients with epithelial ovarian carcinoma: results of long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 2003;90:637-643. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13678738>.
872. Oliver KE, Brady WE, Birrer M, et al. An evaluation of progression free survival and overall survival of ovarian cancer patients with clear cell carcinoma versus serous carcinoma treated with platinum therapy: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group experience. *Gynecol Oncol* 2017;147:243-249. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28807367>.
873. Seidman JD, Vang R, Ronnett BM, et al. Distribution and case-fatality ratios by cell-type for ovarian carcinomas: a 22-year series of 562 patients with uniform current histological classification. *Gynecol Oncol* 2015;136:336-340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25528497>.
874. Barlin JN, Dao F, Bou Zgheib N, et al. Progression-free and overall survival of a modified outpatient regimen of primary intravenous/intraperitoneal paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125:621-624. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446622>.
875. Landrum LM, Hyde J, Jr., Mannel RS, et al. Phase II trial of intraperitoneal cisplatin combined with intravenous paclitaxel in patients with ovarian, primary peritoneal and fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol* 2011;122:527-531. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664657>.
876. Zeimet AG, Reimer D, Radl AC, et al. Pros and cons of intraperitoneal chemotherapy in the treatment of epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res* 2009;29:2803-2808. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19596965>.
877. Cristea M, Han E, Salmon L, Morgan RJ. Practical considerations in ovarian cancer chemotherapy. *Ther Adv Med Oncol* 2010;2:175-187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21789133>.
878. Gadducci A, Cosio S, Zizioli V, et al. Patterns of recurrence and clinical outcome of patients with stage IIIC to stage IV epithelial ovarian cancer in complete response after primary debulking surgery plus chemotherapy or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery: an Italian Multicenter Retrospective Study. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:28-36. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27870700>.
879. Leary A, Cowan R, Chi D, et al. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: the debate continues. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:153-162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27249696>.
880. Chi DS, Bristow RE, Armstrong DK, Karlan BY. Is the easier way ever the better way? *J Clin Oncol* 2011;29:4073-4075. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21931018>.
881. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy is the better treatment option in some patients with stage IIIC to IV ovarian



cancer. J Clin Oncol 2011;29:4076-4078. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21931032>.

882. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. N Engl J Med 2004;351:2489-2497. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15590951>.

883. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med 1995;332:629-634. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7845426>.

884. Colombo PE, Mourregot A, Fabbro M, et al. Aggressive surgical strategies in advanced ovarian cancer: a monocentric study of 203 stage IIIC and IV patients. Eur J Surg Oncol 2009;35:135-143. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18289825>.

885. Rauh-Hain JA, Rodriguez N, Growdon WB, et al. Primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy in stage IV ovarian cancer. Ann Surg Oncol 2012;19:959-965. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21994038>.

886. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). Int J Gynecol Cancer 2020;30:1657-1664. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33028623>.

887. Tajik P, van de Vrie R, Zafarmand MH, et al. The FIGO Stage IVA Versus IVB of Ovarian Cancer: Prognostic Value and Predictive Value for Neoadjuvant Chemotherapy. Int J Gynecol Cancer 2018;28:453-458. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29324537>.

888. Kurman RJ, Shih Ie M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. Am J Surg Pathol

2010;34:433-443. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20154587>.

889. Vergote I, Coens C, Nankivell M, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. Lancet Oncol 2018;19:1680-1687. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30413383>.

890. Chi DS, Musa F, Dao F, et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). Gynecol Oncol 2012;124:10-14. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917306>.

891. Sorensen SS, Mosgaard BJ. Combination of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen can improve ovarian cancer diagnosis. Dan Med Bull 2011;58:A4331. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22047929>.

892. Tiersten AD, Liu PY, Smith HO, et al. Phase II evaluation of neoadjuvant chemotherapy and debulking followed by intraperitoneal chemotherapy in women with stage III and IV epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: Southwest Oncology Group Study S0009. Gynecol Oncol 2009;112:444-449. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138791>.

893. Polcher M, Mahner S, Ortmann O, et al. Neoadjuvant chemotherapy with carboplatin and docetaxel in advanced ovarian cancer--a prospective multicenter phase II trial (PRIMOVAR). Oncol Rep 2009;22:605-613. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19639211>.

894. Daniele G, Lorusso D, Scambia G, et al. Feasibility and outcome of interval debulking surgery (IDS) after carboplatin-paclitaxel-bevacizumab (CPB): A subgroup analysis of the MITO-16A-MaNGO OV2A phase 4 trial. Gynecol Oncol 2017;144:256-259. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27993479>.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

895. Garcia YG, Juan AD, Mendiola C, et al. Phase II randomized trial of neoadjuvant (NA) chemotherapy (CT) with or without bevacizumab (Bev) in advanced epithelial ovarian cancer (EOC) (GEICO 1205/NOVA TRIAL) [abstract]. *J Clin Oncol* 2017;35:Abstract 5508. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5508.
896. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27914243>.
897. Provencher DM, Gallagher CJ, Parulekar WR, et al. OV21/PETROC: a randomized Gynecologic Cancer Intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 2018;29:431-438. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29186319>.
898. Garcia Garcia Y, de Juan Ferre A, Mendiola C, et al. Efficacy and safety results from GEICO 1205, a randomized phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab for advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:1050-1056. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31263024>.
899. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1245-1251. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7722560>.
900. Suidan RS, Leitao MM, Jr., Zivanovic O, et al. Predictive value of the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index on perioperative complications and survival in patients undergoing primary debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;138:246-251. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26037900>.
901. Dion L, Mimoun C, Nyangoh Timoh K, et al. Ovarian Cancer in the Elderly: Time to Move towards a More Logical Approach to Improve Prognosis-A Study from the FRANCOGYN Group. *J Clin Med* 2020;9:1339. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32375360>.
902. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-383. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716>.
903. Laure de D. L'indice de co-morbidité de Charlson. *Annales de Gérontologie* 2009;2:159-160. Available at: https://www.jle.com/en/revues/age-e-docs/lindice_de_co_morbidite_de_charlson_283047/article.phtml.
904. Hurwitz EE, Simon M, Vinta SR, et al. Adding Examples to the ASA-Physical Status Classification Improves Correct Assignment to Patients. *Anesthesiology* 2017;126:614-622. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28212203>.
905. Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS. A review of ASA physical status - historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia* 2019;74:373-379. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30648259>.
906. ASA House of Delegates/Executive Committee. ASA Physical Status Classification System: American Society of Anesthesiologists; 2019. Available at: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>.
907. Rolfsen DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, et al. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing* 2006;35:526-529. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757522>.
908. American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program © 2007 - 2020. All Rights Reserved. ACS NSQIP Surgical Risk Calculator. 2020. Available at: <https://riskcalculator.facs.org/RiskCalculator/PatientInfo.jsp>. Accessed Oct 22, 2020.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

909. Patankar S, Burke WM, Hou JY, et al. Risk stratification and outcomes of women undergoing surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;138:62-69. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25976399>.
910. Lawson EH, Hall BL, Louie R, et al. Association between occurrence of a postoperative complication and readmission: implications for quality improvement and cost savings. *Ann Surg* 2013;258:10-18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23579579>.
911. van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FA, et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer* 1998;34:148-154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9624250>.
912. Panteix G, Beaujard A, Garbit F, et al. Population pharmacokinetics of cisplatin in patients with advanced ovarian cancer during intraperitoneal hyperthermia chemotherapy. *Anticancer Res* 2002;22:1329-1336. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12168946>.
913. Ohno S, Siddik ZH, Kido Y, et al. Thermal enhancement of drug uptake and DNA adducts as a possible mechanism for the effect of sequencing hyperthermia on cisplatin-induced cytotoxicity in L1210 cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;34:302-306. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8033297>.
914. Spiliotis J, Vaxevanidou A, Sergouniotis F, et al. The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of recurrent advanced ovarian cancer: a prospective study. *J BUON* 2011;16:74-79. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21674853>.
915. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1570-1575. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25391263>.
916. Lim MC, Chang S-J, Yoo HJ, et al. Randomized trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in women with primary advanced peritoneal, ovarian, and tubal cancer. *2017;35:5520-5520*. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5520.
917. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:230-240. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29342393>.
918. Cotte E, Glehen O, Mohamed F, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemo-hyperthermia for chemo-resistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. *World J Surg* 2007;31:1813-1820. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17629740>.
919. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008;113:315-325. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18473354>.
920. Fagotti A, Costantini B, Vizzielli G, et al. HIPEC in recurrent ovarian cancer patients: morbidity-related treatment and long-term analysis of clinical outcome. *Gynecol Oncol* 2011;122:221-225. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543112>.
921. Lim MC, Kang S, Choi J, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after extensive cytoreductive surgery in patients with primary advanced epithelial ovarian cancer: interim analysis of a phase II study. *Ann Surg Oncol* 2009;16:993-1000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19169758>.
922. Deraco M, Kusamura S, Virzi S, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: multi-institutional phase-II trial. *Gynecol Oncol* 2011;122:215-220. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21665254>.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

923. Ansaloni L, Agnoletti V, Amadori A, et al. Evaluation of extensive cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:778-785. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22572845>.

924. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Van Belle S, et al. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in women with heavily pretreated recurrent ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2352-2359. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20039210>.

925. Tentes AA, Kakolyris S, Kyziridis D, Karamveri C. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *J Oncol* 2012;2012:358341. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22481924>.

926. Gonzalez Bayon L, Steiner MA, Vasquez Jimenez W, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma: upfront therapy, at first recurrence, or later? *Eur J Surg Oncol* 2013;39:1109-1115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23870278>.

927. Coccolini F, Campanati L, Catena F, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer: a multicenter prospective observational study. *J Gynecol Oncol* 2015;26:54-61. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25376916>.

928. Gouy S, Ferron G, Glehen O, et al. Results of a multicenter phase I dose-finding trial of hyperthermic intraperitoneal cisplatin after neoadjuvant chemotherapy and complete cytoreductive surgery and followed by maintenance bevacizumab in initially unresectable ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2016;142:237-242. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27246305>.

929. Manzanedo I, Pereira F, Perez-Viejo E, et al. Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with primary or secondary cytoreductive surgery in the treatment of advanced epithelial

ovarian cancer. *Minerva Ginecol* 2017;69:119-127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27415829>.

930. Paris I, Cianci S, Vizzielli G, et al. Upfront HIPEC and bevacizumab-containing adjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Hyperthermia* 2018;35:370-374. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30300042>.

931. Lee YJ, Lee JY, Cho MS, et al. Incorporation of paclitaxel-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced-stage ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery: a protocol-based pilot study. *J Gynecol Oncol* 2019;30:e3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30479087>.

932. Fagotti A, Paris I, Grimolizzi F, et al. Secondary cytoreduction plus oxaliplatin-based HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2009;113:335-340. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19345401>.

933. Massari R, Barone M, Basilico R, et al. Peritonectomy and hyperthermic chemotherapy in patients with advanced or recurrent epithelial ovarian cancer: a single center cohort study. *Minerva Chir* 2014;69:17-26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24675243>.

934. Montori G, Coccolini F, Fugazzola P, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian and gastrointestinal peritoneal carcinomatosis: results from a 7-year experience. *J Gastrointest Oncol* 2018;9:241-253. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29755762>.

935. Ba M, Long H, Zhang X, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Perfusion Chemotherapy and Cytoreductive Surgery for Controlling Malignant Ascites From Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:1571-1579. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30814200>.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

936. Nishino M, Jagannathan JP, Ramaiya NH, Van den Abbeele AD. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:281-289. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20651182>.

937. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>.

938. Suh DH, Lee KH, Kim K, et al. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2014. *J Gynecol Oncol* 2015;26:156-167. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25872896>.

939. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet Oncol* 2011;12:852-861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21862407>.

940. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010;376:245-251. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20609468>.

941. Fong PC, Yap TA, Boss DS, et al. Poly(ADP)-ribose polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. *J Clin Oncol* 2010;28:2512-2519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20406929>.

942. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22452356>.

943. Elit L, Hirte H. Palliative systemic therapy for women with recurrent epithelial ovarian cancer: current options. *Onco Targets Ther*

2013;6:107-118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23459506>.

944. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1274-1284. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28754483>.

945. Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *Br J Cancer* 2018;119:1075-1085. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30353045>.

946. DiSilvestro P, Colombo N, Scambia G, et al. Efficacy of maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer with a BRCA mutation: subgroup analysis findings from the SOLO1 trial. *J Clin Oncol* 2020;JCO2000799. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32749942>.

947. Lorusso D, Lotz J-P, Harter P, et al. Maintenance olaparib plus bevacizumab (bev) after platinum-based chemotherapy plus bev in patients (pts) with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer (HGOC): Efficacy by BRCA1 or BRCA2 mutation in the phase III PAOLA-1 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:6039-6039. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6039.

948. Abkevich V, Timms KM, Hennessy BT, et al. Patterns of genomic loss of heterozygosity predict homologous recombination repair defects in epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2012;107:1776-1782. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23047548>.

949. Birkbak NJ, Wang ZC, Kim JY, et al. Telomeric allelic imbalance indicates defective DNA repair and sensitivity to DNA-damaging agents. *Cancer Discov* 2012;2:366-375. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22576213>.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

950. Popova T, Manie E, Rieunier G, et al. Ploidy and large-scale genomic instability consistently identify basal-like breast carcinomas with BRCA1/2 inactivation. *Cancer Res* 2012;72:5454-5462. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22933060>.

951. Timms KM, Abkevich V, Hughes E, et al. Association of BRCA1/2 defects with genomic scores predictive of DNA damage repair deficiency among breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res* 2014;16:475. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25475740>.

952. Marquard AM, Eklund AC, Joshi T, et al. Pan-cancer analysis of genomic scar signatures associated with homologous recombination deficiency suggests novel indications for existing cancer drugs. *Biomark Res* 2015;3:9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26015868>.

953. Telli ML, Timms KM, Reid J, et al. Homologous recombination deficiency (HRD) score predicts response to platinum-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22:3764-3773. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26957554>.

954. TESARO, Inc. Prescribing information: niraparib capsules, for oral use. 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208447s015s017lbl.pdf. Accessed April 2020.

955. AstraZeneca. Prescribing information: olaparib tablets, for oral use 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208558s014lbl.pdf. Accessed May 2020.

956. Genentech, Inc. Prescribing information: bevacizumab injection, for intravenous use. 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125085s334lbl.pdf. Accessed Oct 14, 2020.

957. Clovis Oncology, Inc. Prescribing information: rucaparib tablets, for oral use. 2020. Available at:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/209115s008lbl.pdf. Accessed Oct 2020.

958. Friedlander M, Rau J, Lee CK, et al. Quality of life in patients with advanced epithelial ovarian cancer (EOC) randomized to maintenance pazopanib or placebo after first-line chemotherapy in the AGO-OVAR 16 trial. Measuring what matters-patient-centered end points in trials of maintenance therapy. *Ann Oncol* 2018;29:737-743. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29267856>.

959. Markman M, Liu PY, Wilczynski S, et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2003;21:2460-2465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829663>.

960. Markman M, Liu PY, Moon J, et al. Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m²) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel: follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial. *Gynecol Oncol* 2009;114:195-198. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19447479>.

961. Pecorelli S, Favalli G, Gadducci A, et al. Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the After-6 protocol 1. *J Clin Oncol* 2009;27:4642-4648. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704064>.

962. Copeland LJ, Brady MF, Burger RA, et al. A phase III trial of maintenance therapy in women with advanced ovarian/fallopian tube/peritoneal cancer after a complete clinical response to first-line therapy: An NRG oncology study (abstract). *Gynecologic Oncology* 2017;145:219. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.504>.



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

963. du Bois A, Floquet A, Kim JW, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:3374-3382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225436>.
964. Vergote I, du Bois A, Floquet A, et al. Overall survival results of AGO-OVAR16: A phase 3 study of maintenance pazopanib versus placebo in women who have not progressed after first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2019;155:186-191. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31519320>.
965. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Prescribing information: pazopanib tablets, for oral use 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022465s024s025lbl.pdf. Accessed July 9, 2018.
966. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, et al. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1259-1266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19910036>.
967. Boulanger J, Boursiquot JN, Cournoyer G, et al. Management of hypersensitivity to platinum- and taxane-based chemotherapy: cepo review and clinical recommendations. *Curr Oncol* 2014;21:e630-641. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25089112>.
968. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy* 2010;65:1357-1366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20716314>.
969. Romano A, Torres MJ, Castells M, et al. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:S67-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354502>.
970. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:574-580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502492>.
971. Dizon DS, Sabbatini PJ, Aghajanian C, et al. Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development of a carboplatin allergy. *Gynecol Oncol* 2002;84:378-382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11855873>.
972. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med* 2006;47:373-380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16546624>.
973. Manivannan V, Decker WW, Stead LG, et al. Visual representation of National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for anaphylaxis. *Int J Emerg Med* 2009;2:3-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19390910>.
974. Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 1999;17:1141-1145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561172>.
975. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007;12:601-609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522249>.
976. Gabizon AA. Pegylated liposomal doxorubicin: metamorphosis of an old drug into a new form of chemotherapy. *Cancer Invest* 2001;19:424-436. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405181>.
977. Navo M, Kunthur A, Badell ML, et al. Evaluation of the incidence of carboplatin hypersensitivity reactions in cancer patients. *Gynecol Oncol* 2006;103:608-613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797060>.
978. Jerzak KJ, Deghan Manshadi S, Ng P, et al. Prevention of carboplatin-induced hypersensitivity reactions in women with ovarian cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2018;24:83-90. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27856924>.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

979. Tai YH, Tai YJ, Hsu HC, et al. Risk Factors of Hypersensitivity to Carboplatin in Patients with Gynecologic Malignancies. *Front Pharmacol* 2017;8:800. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29163180>.

980. Oswalt ML, Kemp SF. Anaphylaxis: office management and prevention. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:177-191, vi. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17493497>.

981. Markman M, Zanotti K, Peterson G, et al. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. *J Clin Oncol* 2003;21:4611-4614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14673050>.

982. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, et al. Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015;132:S444-464. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26472995>.

983. Neumar RW, Shuster M, Callaway CW, et al. Part 1: Executive Summary: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015;132:S315-367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26472989>.

984. Simons FE, Ardusso LR, Bilo MB, et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:389-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22744267>.

985. Simons FE, Ardusso LR, Bilo MB, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2011;4:13-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23268454>.

986. Zanotti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, et al. Carboplatin skin testing: a skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to

carboplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19:3126-3129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408510>.

987. Bruchim I, Goldberg A, Fishman A, Confino-Cohen R. Carboplatin hypersensitivity: evaluation and successful desensitization protocol. *Immunotherapy* 2014;6:905-912. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25313569>.

988. Gomez R, Harter P, Luck HJ, et al. Carboplatin hypersensitivity: does introduction of skin test and desensitization reliably predict and avoid the problem? A prospective single-center study. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1284-1287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19823066>.

989. Patil SU, Long AA, Ling M, et al. A protocol for risk stratification of patients with carboplatin-induced hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:443-447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099941>.

990. Mach CM, Lapp EA, Weddle KJ, et al. Adjunct Histamine Blockers as Premedications to Prevent Carboplatin Hypersensitivity Reactions. *Pharmacotherapy* 2016;36:482-487. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26990212>.

991. Koul A, Forsland EL, Bjurberg M. Prophylactic 3-hour graduated infusion schedule minimizes risk of carboplatin hypersensitivity reactions - A prospective study. *Gynecol Oncol* 2018;148:363-367. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29208369>.

992. Yanaranop M, Chaithongwongwatthana S. Intravenous versus oral dexamethasone for prophylaxis of paclitaxel-associated hypersensitivity reaction in patients with primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer: A double-blind randomized controlled trial. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016;12:289-299. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27098551>.

993. Pasternak AL, Link NA, Richardson CM, Rose PG. Effect of Prophylactic Extended-Infusion Carboplatin on Incidence of Hypersensitivity Reactions in Patients with Ovarian, Fallopian Tube, or



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023 Rak jajnika

Peritoneal Carcinomas. Pharmacotherapy 2016;36:723-730. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27196693>.

994. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. Gynecol Oncol 2005;99:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16054201>.

995. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. Gynecol Oncol 2004;95:370-376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15491759>.

996. Markman M, Hsieh F, Zanotti K, et al. Initial experience with a novel desensitization strategy for carboplatin-associated hypersensitivity reactions: carboplatin-hypersensitivity reactions. J Cancer Res Clin Oncol 2004;130:25-28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14564516>.

997. Banerji A, Lax T, Guyer A, et al. Management of hypersensitivity reactions to Carboplatin and Paclitaxel in an outpatient oncology infusion center: a 5-year review. J Allergy Clin Immunol Pract 2014;2:428-433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25017531>.

998. Li Q, Cohn D, Waller A, et al. Outpatient rapid 4-step desensitization for gynecologic oncology patients with mild to low-risk, moderate hypersensitivity reactions to carboplatin/cisplatin. Gynecol Oncol 2014;135:90-94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25110329>.

999. Takase N, Matsumoto K, Onoe T, et al. 4-step 4-h carboplatin desensitization protocol for patients with gynecological malignancies showing platinum hypersensitivity: a retrospective study. Int J Clin Oncol 2015;20:566-573. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25030546>.

1000. LaVigne K, Hyman DM, Zhou QC, et al. A Randomized Trial of Prophylactic Extended Carboplatin Infusion to Reduce Hypersensitivity

Reactions in Recurrent Ovarian Cancer. Int J Gynecol Cancer 2018;28:1176-1182. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29757876>.

1001. Kendirlihan R, Gumusburun R, Cerci P, et al. Rapid Drug Desensitization with Chemotherapeutics (Platins, Taxanes, and Others): A Single-Center Retrospective Study. Int Arch Allergy Immunol 2019;179:114-122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30893688>.

1002. Vetter MH, Khan A, Backes FJ, et al. Outpatient desensitization of patients with moderate (high-risk) to severe platinum hypersensitivity reactions. Gynecol Oncol 2019;152:316-321. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30503265>.

1003. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, et al. Safety, Costs, and Efficacy of Rapid Drug Desensitizations to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies. J Allergy Clin Immunol Pract 2016;4:497-504. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26895621>.

1004. Parisi A, Palluzzi E, Cortellini A, et al. First-line carboplatin/nab-paclitaxel in advanced ovarian cancer patients, after hypersensitivity reaction to solvent-based taxanes: a single-institution experience. Clin Transl Oncol 2020;22:158-162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31041717>.

1005. Maurer K, Michener C, Mahdi H, Rose PG. Universal tolerance of nab-paclitaxel for gynecologic malignancies in patients with prior taxane hypersensitivity reactions. J Gynecol Oncol 2017;28:e38. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28541630>.

1006. Narui C, Tanabe H, Shapiro JS, et al. Readministration of Platinum Agents in Recurrent Ovarian Cancer Patients Who Developed Hypersensitivity Reactions to Carboplatin. In Vivo 2019;33:2045-2050. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31662536>.

1007. O'Cearbhail R, Zhou Q, Iasonos A, et al. The prophylactic conversion to an extended infusion schedule and use of premedication to prevent hypersensitivity reactions in ovarian cancer patients during



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

carboplatin retreatment. *Gynecol Oncol* 2010;116:326-331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19944454>.

1008. Corn BW, Lanciano RM, Boente M, et al. Recurrent ovarian cancer. Effective radiotherapeutic palliation after chemotherapy failure. *Cancer* 1994;74:2979-2983. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7525039>.

1009. Tinger A, Waldron T, Peluso N, et al. Effective palliative radiation therapy in advanced and recurrent ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1256-1263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11728685>.

1010. Smith SC, Koh WJ. Palliative radiation therapy for gynaecological malignancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:265-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11358401>.

1011. Yan J, Milosevic M, Fyles A, et al. A hypofractionated radiotherapy regimen (0-7-21) for advanced gynaecological cancer patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23:476-481. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482082>.

1012. Teckie S, Makker V, Tabar V, et al. Radiation therapy for epithelial ovarian cancer brain metastases: clinical outcomes and predictors of survival. *Radiat Oncol* 2013;8:36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23414446>.

1013. Huffman LB, Hartenbach EM, Carter J, et al. Maintaining sexual health throughout gynecologic cancer survivorship: A comprehensive review and clinical guide. *Gynecol Oncol* 2016;140:359-368. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26556768>.

1014. Brand AH, Do V, Stenlake A. Can an educational intervention improve compliance with vaginal dilator use in patients treated with radiation for a gynecological malignancy? *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:897-904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22552831>.

1015. Fulham MJ, Carter J, Baldey A, et al. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: A prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. *Gynecol Oncol* 2009;112:462-468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19150121>.

1016. Risum S, Hogdall C, Markova E, et al. Influence of 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography on recurrent ovarian cancer diagnosis and on selection of patients for secondary cytoreductive surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:600-604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19509556>.

1017. Salani R, Backes FJ, Fung MF, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:466-478. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21752752>.

1018. Bhosale P, Peungjesada S, Wei W, et al. Clinical utility of positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of suspected recurrent ovarian cancer in the setting of normal CA-125 levels. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:936-944. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20683399>.

1019. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010;376:1155-1163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888993>.

1020. Rustin G, van der Burg M, Griffin C, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer. *Lancet* 2011;377:380-381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277438>.

1021. Miller RE, Rustin GJ. How to follow-up patients with epithelial ovarian cancer. *Curr Opin Oncol* 2010;22:498-502. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498597>.

1022. Markman M, Petersen J, Belland A, Burg K. CA-125 monitoring in ovarian cancer: patient survey responses to the results of the



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

MRC/EORTC CA-125 Surveillance Trial. Oncology 2010;78:1-2.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20215782>.

1023. Morris RT, Monk BJ. Ovarian cancer: relevant therapy, not timing, is paramount. Lancet 2010;376:1120-1122. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888975>.

1024. Bast RC, Jr. CA 125 and the detection of recurrent ovarian cancer: a reasonably accurate biomarker for a difficult disease. Cancer 2010;116:2850-2853. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564390>.

1025. Lindemann K, Kristensen G, Mirza MR, et al. Poor concordance between CA-125 and RECIST at the time of disease progression in patients with platinum-resistant ovarian cancer: analysis of the AURELIA trial. Ann Oncol 2016;27:1505-1510. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27407100>.

1026. Hatch KD, Beecham JB, Blessing JA, Creasman WT. Responsiveness of patients with advanced ovarian carcinoma to tamoxifen. A Gynecologic Oncology Group study of second-line therapy in 105 patients. Cancer 1991;68:269-271. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2070324>.

1027. Van Der Velden J, Gitsch G, Wain GV, et al. Tamoxifen in patients with advanced epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 1995;5:301-305. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11578494>.

1028. Markman M, Webster K, Zanotti K, et al. Use of tamoxifen in asymptomatic patients with recurrent small-volume ovarian cancer. Gynecol Oncol 2004;93:390-393. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15099951>.

1029. Griffiths RW, Zee YK, Evans S, et al. Outcomes after multiple lines of chemotherapy for platinum-resistant epithelial cancers of the ovary, peritoneum, and fallopian tube. Int J Gynecol Cancer 2011;21:58-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21178570>.

1030. Rodriguez-Freixinos V, Mackay HJ, Karakasis K, Oza AM. Current and emerging treatment options in the management of advanced ovarian cancer. Expert Opin Pharmacother 2016;17:1063-1076. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26918413>.

1031. An MW, Han Y, Meyers JP, et al. Clinical utility of metrics based on tumor measurements in phase II trials to predict overall survival outcomes in phase III trials by using resampling methods. J Clin Oncol 2015;33:4048-4057. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26503199>.

1032. Markman M, Blessing J, Rubin SC, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2006;101:436-440. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16325893>.

1033. Sharma R, Graham J, Mitchell H, et al. Extended weekly dose-dense paclitaxel/carboplatin is feasible and active in heavily pre-treated platinum-resistant recurrent ovarian cancer. Br J Cancer 2009;100:707-712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19223898>.

1034. Markman M, Rothman R, Hakes T, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. J Clin Oncol 1991;9:389-393. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1999708>.

1035. Fung-Kee-Fung M, Oliver T, Elit L, et al. Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer. Curr Oncol 2007;14:195-208. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938703>.

1036. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12826431>.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

1037. Raja FA, Counsell N, Colombo N, et al. Platinum versus platinum-combination chemotherapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis using individual patient data. *Ann Oncol* 2013;24:3028-3034. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24190964>.
1038. Courtney A, Nemcek AA, Jr., Rosenberg S, et al. Prospective evaluation of the PleurX catheter when used to treat recurrent ascites associated with malignancy. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:1723-1731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18951041>.
1039. Iyengar TD, Herzog TJ. Management of symptomatic ascites in recurrent ovarian cancer patients using an intra-abdominal semi-permanent catheter. *Am J Hosp Palliat Care* 2002;19:35-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12171424>.
1040. Brooks RA, Herzog TJ. Long-term semi-permanent catheter use for the palliation of malignant ascites. *Gynecol Oncol* 2006;101:360-362. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16499957>.
1041. White J, Carolan-Rees G. PleurX peritoneal catheter drainage system for vacuum-assisted drainage of treatment-resistant, recurrent malignant ascites: a NICE Medical Technology Guidance. *Appl Health Econ Health Policy* 2012;10:299-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22779402>.
1042. Roeland E, von Gunten CF. Current concepts in malignant bowel obstruction management. *Curr Oncol Rep* 2009;11:298-303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19508835>.
1043. Baron TH. Interventional palliative strategies for malignant bowel obstruction. *Curr Oncol Rep* 2009;11:293-297. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19508834>.
1044. Salani R, Santillan A, Zahurak ML, et al. Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors and survival outcome. *Cancer* 2007;109:685-691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17219441>.
1045. Harter P, Heitz F, Mahner S, et al. Surgical intervention in relapsed ovarian cancer is beneficial: pro. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 10:x33-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24265400>.
1046. Schorge JO, Wingo SN, Bhore R, et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;108:123-127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19892337>.
1047. Shih KK, Chi DS. Maximal cytoreductive effort in epithelial ovarian cancer surgery. *J Gynecol Oncol* 2010;21:75-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20613895>.
1048. Eisenkop SM, Friedman RL, Sjöström NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000;88:144-153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10618617>.
1049. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. *Br J Cancer* 2005;92:1026-1032. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15770211>.
1050. Chi DS, McCaughtry K, Diaz JP, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106:1933-1939. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16572412>.
1051. Matsuo K, Eno ML, Im DD, et al. Clinical relevance of extent of extreme drug resistance in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2010;116:61-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19840886>.
1052. Karam AK, Chiang JW, Fung E, et al. Extreme drug resistance assay results do not influence survival in women with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009;114:246-252. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19500821>.



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

1053. Burstein HJ, Mangu PB, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of chemotherapy sensitivity and resistance assays. *J Clin Oncol* 2011;29:3328-3330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788567>.
1054. Rose PG. Gemcitabine reverses platinum resistance in platinum-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15 Suppl 1:18-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839954>.
1055. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16966687>.
1056. Lawrie TA, Bryant A, Cameron A, et al. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD006910. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835762>.
1057. Wagner U, Marth C, Largillier R, et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer* 2012;107:588-591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22836511>.
1058. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498395>.
1059. Strauss HG, Henze A, Teichmann A, et al. Phase II trial of docetaxel and carboplatin in recurrent platinum-sensitive ovarian, peritoneal and tubal cancer. *Gynecol Oncol* 2007;104:612-616. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17069876>.
1060. Kushner DM, Connor JP, Sanchez F, et al. Weekly docetaxel and carboplatin for recurrent ovarian and peritoneal cancer: a phase II trial. *Gynecol Oncol* 2007;105:358-364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17258800>.
1061. Gladieff L, Ferrero A, De Rauglaudre G, et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in partially platinum-sensitive ovarian cancer patients: results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial. *Ann Oncol* 2012;23:1185-1189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21976386>.
1062. Gibson JM, Alzghari S, Ahn C, et al. The role of pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncologist* 2013;18:1022-1031. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23881990>.
1063. Staropoli N, Ciliberto D, Botta C, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in the management of ovarian cancer: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Cancer Biol Ther* 2014;15:707-720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24658024>.
1064. Mahner S, Meier W, du Bois A, et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in very platinum-sensitive ovarian cancer patients: results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial. *Eur J Cancer* 2015;51:352-358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25534295>.
1065. Benigno BB, Burrell MO, Daugherty P, Hernandez P. A phase II nonrandomized study of nab-paclitaxel plus carboplatin in patients with recurrent platinum-sensitive ovarian or primary peritoneal cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28:Abstract 5011. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.5011.
1066. Pignata S, Lorusso D, Scambia G, et al. Pazopanib plus weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone for platinum-resistant or platinum-refractory advanced ovarian cancer (MITO 11): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:561-568. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25882986>.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

1067. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:1-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15385103>.

1068. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281662>.

1069. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602086>.

1070. Markman M. Pegylated liposomal doxorubicin: appraisal of its current role in the management of epithelial ovarian cancer. *Cancer Manag Res* 2011;3:219-225. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21792330>.

1071. Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:405-410. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469322>.

1072. Rose PG, Blessing JA, Ball HG, et al. A phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003;88:130-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586591>.

1073. Miller DS, Blessing JA, Krasner CN, et al. Phase II evaluation of pemetrexed in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian or primary peritoneal carcinoma: a study of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27:2686-2691. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332726>.

1074. Sehouli J, Stengel D, Harter P, et al. Topotecan weekly versus conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: a randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:242-248. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115872>.

1075. Herzog TJ, Sill MW, Walker JL, et al. A phase II study of two topotecan regimens evaluated in recurrent platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study (GOG 146Q). *Gynecol Oncol* 2011;120:454-458. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168198>.

1076. Friedlander ML, Stockler M, O'Connell R, et al. Symptom burden and outcomes of patients with platinum resistant/refractory recurrent ovarian cancer: a reality check: results of stage 1 of the gynecologic cancer intergroup symptom benefit study. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:857-864. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24844219>.

1077. Matsumoto K, Katsumata N, Yamanaka Y, et al. The safety and efficacy of the weekly dosing of irinotecan for platinum- and taxanes-resistant epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;100:412-416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16298422>.

1078. Bolis G, D'Incalci M, Gramellini F, Mangioni C. Adriamycin in ovarian cancer patients resistant to cyclophosphamide. *Eur J Cancer* 1978;14:1401-1402. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/738344>.

1079. de Palo GM, de Lena M, Di Re F, et al. Melphalan versus adriamycin in the treatment of advanced carcinoma of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1975;141:899-902. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1103333>.

1080. Dieras V, Bougnoux P, Petit T, et al. Multicentre phase II study of oxaliplatin as a single-agent in cisplatin/carboplatin +/- taxane-pretreated ovarian cancer patients. *Ann Oncol* 2002;13:258-266. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11886003>.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

1081. Hubbard SM, Barkes P, Young RC. Adriamycin therapy for advanced ovarian carcinoma recurrent after chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 1978;62:1375-1377. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/688281>.
1082. Teneriello MG, Tseng PC, Crozier M, et al. Phase II evaluation of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in platinum-sensitive patients with recurrent ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1426-1431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224848>.
1083. Rothenberg ML, Liu PY, Wilczynski S, et al. Phase II trial of vinorelbine for relapsed ovarian cancer: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;95:506-512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581954>.
1084. Bajetta E, Di Leo A, Biganzoli L, et al. Phase II study of vinorelbine in patients with pretreated advanced ovarian cancer: activity in platinum-resistant disease. *J Clin Oncol* 1996;14:2546-2551. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8823334>.
1085. Alberts DS, Jiang C, Liu PY, et al. Long-term follow-up of a phase II trial of oral altretamine for consolidation of clinical complete remission in women with stage III epithelial ovarian cancer in the Southwest Oncology Group. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:224-228. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15086720>.
1086. Markman M, Hakes T, Reichman B, et al. Ifosfamide and mesna in previously treated advanced epithelial ovarian cancer: activity in platinum-resistant disease. *J Clin Oncol* 1992;10:243-248. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1732425>.
1087. Ferrandina G, Ludovisi M, De Vincenzo R, et al. Docetaxel and oxaliplatin in the second-line treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a phase II study. *Ann Oncol* 2007;18:1348-1353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470449>.
1088. Wolf JK, Bodurka DC, Verschraegen C, et al. A phase II trial of oral capecitabine in patients with platinum--and taxane--refractory ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2006;102:468-474. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16516276>.
1089. Yokoyama Y, Mizunuma H. Recurrent epithelial ovarian cancer and hormone therapy. *World J Clin Cases* 2013;1:187-190. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24303498>.
1090. Markman M, Iseminger KA, Hatch KD, et al. Tamoxifen in platinum-refractory ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Ancillary Report. *Gynecol Oncol* 1996;62:4-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8690289>.
1091. Rao GG, Miller DS. Hormonal therapy in epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6:43-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16375643>.
1092. Papadimitriou CA, Markaki S, Siapkaras J, et al. Hormonal therapy with letrozole for relapsed epithelial ovarian cancer. Long-term results of a phase II study. *Oncology* 2004;66:112-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15138362>.
1093. Bowman A, Gabra H, Langdon SP, et al. CA125 response is associated with estrogen receptor expression in a phase II trial of letrozole in ovarian cancer: identification of an endocrine-sensitive subgroup. *Clin Cancer Res* 2002;8:2233-2239. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12114425>.
1094. del Carmen MG, Fuller AF, Matulonis U, et al. Phase II trial of anastrozole in women with asymptomatic mullerian cancer. *Gynecol Oncol* 2003;91:596-602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14675683>.
1095. Ramirez PT, Schmeler KM, Milam MR, et al. Efficacy of letrozole in the treatment of recurrent platinum- and taxane-resistant high-grade cancer of the ovary or peritoneum. *Gynecol Oncol* 2008;110:56-59. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18457865>.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

1096. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al. Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:4015-4022. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26351349>.

1097. Friedlander M, Hancock KC, Rischin D, et al. A phase II, open-label study evaluating pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;119:32-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20584542>.

1098. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:5165-5171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024863>.

1099. Emile G, Chauvenet L, Tigaud JM, et al. A clinical experience of single agent bevacizumab in relapsing ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013;129:459-462. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23474345>.

1100. Bidus MA, Webb JC, Seidman JD, et al. Sustained response to bevacizumab in refractory well-differentiated ovarian neoplasms. *Gynecol Oncol* 2006;102:5-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697451>.

1101. Wright JD, Hagemann A, Rader JS, et al. Bevacizumab combination therapy in recurrent, platinum-refractory, epithelial ovarian carcinoma: A retrospective analysis. *Cancer* 2006;107:83-89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16736514>.

1102. Simpkins F, Belinson JL, Rose PG. Avoiding bevacizumab related gastrointestinal toxicity for recurrent ovarian cancer by careful patient screening. *Gynecol Oncol* 2007;107:118-123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17658587>.

1103. Hall M, Gourley C, McNeish I, et al. Targeted anti-vascular therapies for ovarian cancer: current evidence. *Br J Cancer*

2013;108:250-258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23385789>.

1104. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637997>.

1105. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529265>.

1106. Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:1309-1316. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687829>.

1107. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;139:10-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26271155>.

1108. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28438473>.

1109. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25366685>.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

1110. Butler T, Maravent S, Boisselle J, et al. A review of 2014 cancer drug approvals, with a look at 2015 and beyond. *P T* 2015;40:191-205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25798040>.
1111. Deeks ED. Olaparib: first global approval. *Drugs* 2015;75:231-240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25616434>.
1112. Kim G, Ison G, McKee AE, et al. FDA approval summary: olaparib monotherapy in patients with deleterious germline BRCA-mutated advanced ovarian cancer treated with three or more lines of chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2015;21:4257-4261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26187614>.
1113. Kristeleit R, Shapiro GI, Burris HA, et al. A phase I-II study of the oral PARP inhibitor rucaparib in patients with germline BRCA1/2-mutated ovarian carcinoma or other solid tumors. *Clin Cancer Res* 2017;23:4095-4106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28264872>.
1114. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:75-87. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908594>.
1115. Balasubramaniam S, Beaver JA, Horton S, et al. FDA Approval Summary: Rucaparib for the treatment of patients with deleterious BRCA mutation-associated advanced ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28751443>.
1116. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154-2164. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717299>.
1117. Scott LJ. Niraparib: first global approval. *Drugs* 2017;77:1029-1034. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28474297>.
1118. Fischerova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. *Oncologist* 2012;17:1515-1533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23024155>.
1119. Ayhan A, Celik H, Taskiran C, et al. Oncologic and reproductive outcome after fertility-saving surgery in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24:223-232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12807228>.
1120. Zanetta G, Bonazzi C, Cantu M, et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2001;19:1015-1020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181664>.
1121. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:2917-2931. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16651642>.
1122. Lai CH, Chang TC, Hsueh S, et al. Outcome and prognostic factors in ovarian germ cell malignancies. *Gynecol Oncol* 2005;96:784-791. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15721426>.
1123. Okamoto A, Glasspool RM, Mabuchi S, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S20-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341576>.
1124. Magazzino F, Katsaros D, Ottaiano A, et al. Surgical and medical treatment of clear cell ovarian cancer: results from the multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO) 9 retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1063-1070. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21633300>.
1125. Nakonechny QB, Gilks CB. Ovarian Cancer in Hereditary Cancer Susceptibility Syndromes. *Surg Pathol Clin* 2016;9:189-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27241103>.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

1126. Lu KH, Daniels M. Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention. *Fam Cancer* 2013;12:273-277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23765559>.

1127. Chui MH, Ryan P, Radigan J, et al. The histomorphology of Lynch syndrome-associated ovarian carcinomas: toward a subtype-specific screening strategy. *Am J Surg Pathol* 2014;38:1173-1181. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25025451>.

1128. Prendergast EN, Holzapfel M, Mueller JJ, et al. Three versus six cycles of adjuvant platinum-based chemotherapy in early stage clear cell ovarian carcinoma - A multi-institutional cohort. *Gynecol Oncol* 2017;144:274-278. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27979319>.

1129. Massad LS, Gao F, Hagemann I, Powell M. Clinical outcomes among women with mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Obstet Invest* 2016;81:411-415. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26583769>.

1130. Sato S, Itamochi H, Kigawa J, et al. Combination chemotherapy of oxaliplatin and 5-fluorouracil may be an effective regimen for mucinous adenocarcinoma of the ovary: a potential treatment strategy. *Cancer Sci* 2009;100:546-551. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19154404>.

1131. Prat J, D'Angelo E, Espinosa I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. *Hum Pathol* 2018;80:11-27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29944973>.

1132. Bodurka DC, Deavers MT, Tian C, et al. Reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2-tier system: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 2012;118:3087-3094. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22072418>.

1133. Jones S, Wang TL, Kurman RJ, et al. Low-grade serous carcinomas of the ovary contain very few point mutations. *J Pathol*

2012;226:413-420. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22102435>.

1134. Wong KK, Tsang YT, Deavers MT, et al. BRAF mutation is rare in advanced-stage low-grade ovarian serous carcinomas. *Am J Pathol* 2010;177:1611-1617. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20802181>.

1135. Cheasley D, Nigam A, Zethoven M, et al. Genomic analysis of low-grade serous ovarian carcinoma to identify key drivers and therapeutic vulnerabilities. *J Pathol* 2021;253:41-54. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32901952>.

1136. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011;474:609-615. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21720365>.

1137. Patch AM, Christie EL, Etemadmoghadam D, et al. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature* 2015;521:489-494. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26017449>.

1138. Gershenson DM, Sun CC, Westin SN, et al. The genomic landscape of low-grade serous ovarian/peritoneal carcinoma and its impact on clinical outcomes. *Gynecol Oncol* 2022;165:560-567. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35606067>.

1139. Gershenson DM, Sun CC, Lu KH, et al. Clinical behavior of stage II-IV low-grade serous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 2006;108:361-368. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16880307>.

1140. Cobb LP, Sun CC, Iyer R, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of low-grade serous carcinoma of the ovary and peritoneum: Further evidence of relative chemoresistance. *Gynecol Oncol* 2020;158:653-658. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32709538>.

1141. Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, et al. Hormonal maintenance therapy for women with low-grade serous cancer of the



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

ovary or peritoneum. *J Clin Oncol* 2017;35:1103-1111. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28221866>.

1142. Fader AN, Bergstrom J, Jernigan A, et al. Primary cytoreductive surgery and adjuvant hormonal monotherapy in women with advanced low-grade serous ovarian carcinoma: Reducing overtreatment without compromising survival? *Gynecol Oncol* 2017;147:85-91. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28768570>.

1143. NRG-GY019: A Randomized Phase III, Two-Arm Trial of Paclitaxel/Carboplatin/Maintenance Letrozole Versus Letrozole Monotherapy in Patients with Stage II-IV, Primary Low-Grade Serous Carcinoma of the Ovary or Peritoneum. Available at: <https://www.nrgoncology.org/Clinical-Trials/Protocol/nrg-gy019>. Accessed May 25, 2022.

1144. Gershenson DM, Sun CC, Iyer RB, et al. Hormonal therapy for recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecol Oncol* 2012;125:661-666. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22406638>.

1145. Gershenson DM, Sun CC, Bodurka D, et al. Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. *Gynecol Oncol* 2009;114:48-52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19361839>.

1146. Gershenson DM, Miller A, Brady WE, et al. Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. *Lancet* 2022;399:541-553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35123694>.

1147. Monk BJ, Grisham RN, Banerjee S, et al. MILO/ENGOT-ov11: Binimetinib Versus Physician's Choice Chemotherapy in Recurrent or Persistent Low-Grade Serous Carcinomas of the Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneum. *J Clin Oncol* 2020;38:3753-3762. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32822286>.

1148. FDA grants accelerated approval to dabrafenib in combination with trametinib for unresectable or metastatic solid tumors with BRAF V600E mutation. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-dabrafenib-combination-trametinib-unresectable-or-metastatic-solid>. Accessed July 1, 2022.

1149. Prescribing information: dabrafenib capsules, for oral use. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/202806s022lbl.pdf. Accessed July 1, 2022.

1150. Prescribing information: trametinib tablets, for oral use. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/204114s024lbl.pdf. Accessed July 1, 2022.

1151. Salama AKS, Li S, Macrae ER, et al. Dabrafenib and Trametinib in Patients With Tumors With BRAF(V600E) Mutations: Results of the NCI-MATCH Trial Subprotocol H. *J Clin Oncol* 2020;38:3895-3904. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32758030>.

1152. Mangili G, Sigismondi C, Gadducci A, et al. Outcome and risk factors for recurrence in malignant ovarian germ cell tumors: a MITO-9 retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1414-1421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21795985>.

1153. Gershenson DM, Morris M, Cangir A, et al. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1990;8:715-720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1690272>.

1154. Gershenson DM, Frazier AL. Conundrums in the management of malignant ovarian germ cell tumors: Toward lessening acute morbidity and late effects of treatment. *Gynecol Oncol* 2016;143:428-432. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27569583>.

1155. Zanagnolo V, Sartori E, Galleri G, et al. Clinical review of 55 cases of malignant ovarian germ cell tumors. *Eur J Gynaecol Oncol*



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

2004;25:315-320. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15171308>.

1156. Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, Hacker NF. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer* 2000;89:391-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10918171>.

1157. Vazquez I, Rustin GJ. Current controversies in the management of germ cell ovarian tumours. *Curr Opin Oncol* 2013;25:539-545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23942298>.

1158. Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D. Germ cell tumors of the ovary. *Cancer Treat Rev* 2008;34:427-441. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378402>.

1159. Tangir J, Zelberman D, Ma W, Schwartz PE. Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 2003;101:251-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576247>.

1160. Mahdi H, Swensen RE, Hanna R, et al. Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary. *Br J Cancer* 2011;105:493-497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21772335>.

1161. Mangili G, Scarfone G, Gadducci A, et al. Is adjuvant chemotherapy indicated in stage I pure immature ovarian teratoma (IT)? A multicentre Italian trial in ovarian cancer (MITO-9). *Gynecol Oncol* 2010;119:48-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20599258>.

1162. Patterson DM, Murugaesu N, Holden L, et al. A review of the close surveillance policy for stage I female germ cell tumors of the ovary and other sites. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:43-50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466047>.

1163. Billmire DF, Krailo M, Rodriguez-Galindo C, Frazier AL. Reply to G. Mangili et al and C. Lhomme et al. *J Clin Oncol* 2014;32:2816-2817. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071123>.

1164. Lhomme C, Leary A, Uzan C, et al. Adjuvant chemotherapy in stage I ovarian germ cell tumors: should indications and treatment modalities be different in young girls and adults? *J Clin Oncol* 2014;32:2815-2816. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071130>.

1165. Mangili G, Sigismondi C, Lorusso D, Pignata S. Surveillance policy for stage IA malignant ovarian germ cell tumors in children and young adults. *J Clin Oncol* 2014;32:2814-2815. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071128>.

1166. Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT, et al. The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide, and cisplatin in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2005;97:489-496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15863149>.

1167. Williams S, Blessing JA, Liao SY, et al. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994;12:701-706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512129>.

1168. Kang H, Kim TJ, Kim WY, et al. Outcome and reproductive function after cumulative high-dose combination chemotherapy with bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) for patients with ovarian endodermal sinus tumor. *Gynecol Oncol* 2008;111:106-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18656249>.

1169. Xiao H, Mazumdar M, Bajorin DF, et al. Long-term follow-up of patients with good-risk germ cell tumors treated with etoposide and cisplatin. *J Clin Oncol* 1997;15:2553-2558. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9215824>.

1170. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998;16:1287-1293.
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552027>.

1171. Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial. *Cancer* 2003;97:1869-1875.
Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673712>.

1172. Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol* 1997;15:1844-1852. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164194>.

1173. Toner GC, Stockler MR, Boyer MJ, et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ-cell tumours: a randomised trial. *Australian and New Zealand Germ Cell Trial Group. Lancet* 2001;357:739-745. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253966>.

1174. Bamias A, Aravantinos G, Kastriotis I, et al. Report of the long-term efficacy of two cycles of adjuvant bleomycin/etoposide/cisplatin in patients with stage I testicular nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): a risk adapted protocol of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Urol Oncol* 2011;29:189-193. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362863>.

1175. Dimopoulos MA, Papadimitriou C, Hamilos G, et al. Treatment of ovarian germ cell tumors with a 3-day bleomycin, etoposide, and cisplatin regimen: a prospective multicenter study. *Gynecol Oncol* 2004;95:695-700. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581984>.

1176. Williams SD, Kauderer J, Burnett AF, et al. Adjuvant therapy of completely resected dysgerminoma with carboplatin and etoposide: a

trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2004;95:496-499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581952>.

1177. Reddy Ammakanavar N, Matei D, Abonour R, Einhorn LH. High-dose chemotherapy for recurrent ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2015;33:226-227. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452440>.

1178. Shibata K, Kajiyama H, Kikkawa F. Growing teratoma syndrome of the ovary showing three patterns of metastasis: a case report. *Case Rep Oncol* 2013;6:544-549. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24348391>.

1179. Matsushita H, Arai K, Fukase M, et al. Growing teratoma syndrome of the ovary after fertility-sparing surgery and successful pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2010;69:221-223. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20068327>.

1180. Amsalem H, Nadjari M, Prus D, et al. Growing teratoma syndrome vs chemotherapeutic retroconversion: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2004;92:357-360. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14751185>.

1181. Djordjevic B, Euscher ED, Malpica A. Growing teratoma syndrome of the ovary: review of literature and first report of a carcinoid tumor arising in a growing teratoma of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1913-1918. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18043048>.

1182. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-2284. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18046031>.

1183. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:6549-6555. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170162>.



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

1184. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 2007;357:340-348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17652649>.
1185. Loehrer PJ, Sr., Gonin R, Nichols CR, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:2500-2504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9667270>.
1186. Hinton S, Catalano P, Einhorn LH, et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002;20:1859-1863. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919245>.
1187. Nichols CR, Roth BJ, Loehrer PJ, et al. Salvage chemotherapy for recurrent germ cell cancer. *Semin Oncol* 1994;21:102-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7992061>.
1188. Slayton RE, Park RC, Silverberg SG, et al. Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary. A Gynecologic Oncology Group Study (a final report). *Cancer* 1985;56:243-248. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2988740>.
1189. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:2944-2951. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617526>.
1190. Ray-Coquard I, Brown J, Harter P, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian sex cord stromal tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S42-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341579>.
1191. Wolf J, Brown J. Management of stromal tumors of the ovary. *ASCO Educational Book* 2008:225-228. Available at:
1192. Brown J, Sood AK, Deavers MT, et al. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecol Oncol* 2009;113:86-90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19162310>.
1193. Schneider DT, Calaminus G, Wessalowski R, et al. Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Clin Oncol* 2003;21:2357-2363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12805338>.
1194. Park JY, Jin KL, Kim DY, et al. Surgical staging and adjuvant chemotherapy in the management of patients with adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2012;125:80-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22210469>.
1195. Gurumurthy M, Bryant A, Shanbhag S. Effectiveness of different treatment modalities for the management of adult-onset granulosa cell tumours of the ovary (primary and recurrent). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD006912. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24753008>.
1196. Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, Roth LM. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999;72:131-137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10021290>.
1197. Pautier P, Gutierrez-Bonnaire M, Rey A, et al. Combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin for the treatment of advanced ovarian granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:446-452. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18494093>.
1198. Teoh D, Freedman R, Soliman PT. Nearly 30 years of treatment for recurrent granulosa cell tumor of the ovary: a case report and review of the literature. *Case Rep Oncol* 2010;3:14-18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20740152>.
1199. Alhilli MM, Long HJ, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN. Aromatase inhibitors in the treatment of recurrent ovarian granulosa cell tumors: brief report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res*



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

2012;38:340-344. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22136798>.

1200. Korach J, Perri T, Beiner M, et al. Promising effect of aromatase inhibitors on recurrent granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:830-833. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19574768>.

1201. Fishman A, Kudelka AP, Tresukosol D, et al. Leuprolide acetate for treating refractory or persistent ovarian granulosa cell tumor. *J Reprod Med* 1996;41:393-396. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8799913>.

1202. Tao X, Sood AK, Deavers MT, et al. Anti-angiogenesis therapy with bevacizumab for patients with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2009;114:431-436. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524286>.

1203. Pacaut C, Bourmaud A, Rivoirard R, et al. Uterine and ovary carcinomas: outcome, prognosis factors, and adjuvant therapy. *Am J Clin Oncol* 2015;38:272-277. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23751320>.

1204. George EM, Herzog TJ, Neugut AI, et al. Carcinosarcoma of the ovary: natural history, patterns of treatment, and outcome. *Gynecol Oncol* 2013;131:42-45. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838036>.

1205. del Carmen MG, Birrer M, Schorge JO. Carcinosarcoma of the ovary: a review of the literature. *Gynecol Oncol* 2012;125:271-277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22155675>.

1206. Mano MS, Rosa DD, Azambuja E, et al. Current management of ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:316-324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17362309>.

1207. Jernigan AM, Fader AN, Nutter B, et al. Ovarian carcinosarcoma: effects of cytoreductive status and platinum-based chemotherapy on

survival. *Obstet Gynecol Int* 2013;2013:490508. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23781249>.

1208. Chun KC, Kim JJ, Kim DY, et al. Optimal debulking surgery followed by paclitaxel/platinum chemotherapy is very effective in treating ovarian carcinosarcomas: a single center experience. *Gynecol Obstet Invest* 2011;72:208-214. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21968161>.

1209. Brown E, Stewart M, Rye T, et al. Carcinosarcoma of the ovary: 19 years of prospective data from a single center. *Cancer* 2004;100:2148-2153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15139057>.

1210. Silasi DA, Illuzzi JL, Kelly MG, et al. Carcinosarcoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:22-29. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17451459>.

1211. Duska LR, Garrett A, Eltabbakh GH, et al. Paclitaxel and platinum chemotherapy for malignant mixed mullerian tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2002;85:459-463. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12051874>.

1212. Inthasorn P, Beale P, Dalrymple C, Carter J. Malignant mixed mullerian tumour of the ovary: prognostic factor and response of adjuvant platinum-based chemotherapy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43:61-64. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12755351>.

1213. Rauh-Hain JA, Growdon WB, Rodriguez N, et al. Carcinosarcoma of the ovary: a case-control study. *Gynecol Oncol* 2011;121:477-481. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420726>.

1214. Leiser AL, Chi DS, Ishill NM, Tew WP. Carcinosarcoma of the ovary treated with platinum and taxane: the memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Gynecol Oncol* 2007;105:657-661. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17395252>.

1215. Loizzi V, Cormio G, Camporeale A, et al. Carcinosarcoma of the ovary: analysis of 13 cases and review of the literature. *Oncology*



NCCN Guidelines wersja 2.2023

Rak jajnika

2011;80:102-106. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21677454>.

1216. Rutledge TL, Gold MA, McMeekin DS, et al. Carcinosarcoma of the ovary-a case series. *Gynecol Oncol* 2006;100:128-132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16213011>.

1217. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch* 2012;460:237-249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22322322>.

1218. Barakat RR, Benjamin I, Lewis JL, Jr., et al. Platinum-based chemotherapy for advanced-stage serous ovarian carcinoma of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1995;59:390-393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8522261>.

1219. Leake JF, Currie JL, Rosenshein NB, Woodruff JD. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1992;47:150-158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1468692>.

1220. Barnhill DR, Kurman RJ, Brady MF, et al. Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995;13:2752-2756. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595734>.

1221. Prat J, De Nictolis M. Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1111-1128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12218568>.

1222. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, et al. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol* 2007;25:2928-2937. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617524>.

1223. Gilks B, Movahedi-Lankarani S, Baker PM, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the ovary or

Fallopian tube: Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition: College of American Pathologists; 2016. Available at:

1224. Movahedi-Lankarani S, Krishnamurti U, Bell DA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary tumors of the ovary, fallopian tube, or peritoneum. Protocol web posting date: June 2017: College of American Pathologists; 2017. Available at:

1225. Harter P, Gershenson D, Lhomme C, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (borderline ovarian tumors). *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S5-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341581>.

1226. Burger CW, Prinsen HM, Baak JP, et al. The management of borderline epithelial tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:181-197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11240673>.

1227. Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, et al. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21697684>.

1228. Wingo SN, Knowles LM, Carrick KS, et al. Retrospective cohort study of surgical staging for ovarian low malignant potential tumors. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:e20-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16647891>.

1229. Gershenson DM, Silva EG. Serous ovarian tumors of low malignant potential with peritoneal implants. *Cancer* 1990;65:578-585. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2297647>.

1230. Shih KK, Zhou QC, Aghajanian C, et al. Patterns of recurrence and role of adjuvant chemotherapy in stage II-IV serous ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol* 2010;119:270-273. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20719369>.



1231. Sutton GP, Bundy BN, Omura GA, et al. Stage III ovarian tumors of low malignant potential treated with cisplatin combination therapy (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1991;41:230-233.
Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1869100>.

1232. Kennedy AW, Hart WR. Ovarian papillary serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors). A long-term follow-up study, including patients with microinvasion, lymph node metastasis, and transformation to invasive serous carcinoma. *Cancer* 1996;78:278-286.
Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8674004>.

Discussion
update in
progress