




Kliničke smjernice za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka jajnika, jajovoda i potrbušnice

Clinical guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of patients with ovarian cancer, Fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer

Branka Petrić Miše¹ , Višnja Matković², Ingrid Belac Lovasić³, Ana Fröbe^{4,6}, Tihana Boraska Jelavić^{1,7}, Kristina Katić², Ivana Canjko⁵, Snježana Tomić⁸, Ante Čorušić², Damir Babić⁹, Herman Haller¹⁰, Deni Karelović¹¹, Mari Perić¹², Dinka Šundov⁸, Goran Vujić², Blanka Jakšić⁴, Eduard Vrdoljak¹

¹ Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split

² Klinika za ženske bolesti i porode, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

³ Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

⁴ Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

⁵ Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek

⁶ Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

⁷ Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, Sveučilište u Splitu, Split

⁸ Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split

⁹ Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

¹⁰ Klinika za ženske bolesti i porode, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

¹¹ Klinika za ženske bolesti i porode, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split

¹² Zavod za intervencijsku i dijagnostičku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split

Deskriptori

EPITELNI KARCINOM JAJNIKA – dijagnoza, patologija, liječenje; TUMORI JAJNIKA – dijagnoza, patologija, liječenje; TUMORI JAJOVODA – dijagnoza, patologija, liječenje; TUMORI POTRBUŠNICE – dijagnoza, patologija, liječenje; PRAĆENJE BOLESNIKA; SMJERNICE – standardi; HRVATSKA

Descriptors

CARCINOMA, OVARIAN EPITHELIAL – diagnosis, pathology, therapy; OVARIAN NEOPLASMS – diagnosis, pathology, therapy; FALLOPIAN TUBE NEOPLASMS – diagnosis, pathology, therapy; PERITONEAL NEOPLASMS – diagnosis, pathology, therapy; AFTERCARE; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC – standards; CROATIA

Adresa za dopisivanje:

Doc. prim. dr. sc. Branka Petrić Miše,
<https://orcid.org/0000-0001-6922-4019>
Klinika za onkologiju i radioterapiju,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split,
Spinčićeva ulica 1, 21000 Split,
e-pošta: brapemi@gmail.com
Primljeno 22. listopada 2020.,
prihvaćeno 17. svibnja 2021.

SAŽETAK. Rak jajnika i jajovoda, odnosno adneksa, i primarni rak potrbušnice jest šesta po učestalosti zloćudna bolest žena i najsmrtonosniji ginekološki tumor u Hrvatskoj. Histološki je rak jajnika, jajovoda i potrbušnice najčešće epitelno podrijetla, i to seroznog podtipa. Rjeđi su različiti neepitelni tumori jajnika kao i presadnice u jajniku. Posebnu skupinu čine karcinomi niskog zloćudnog potencijala označeni neinvazivnošću, klinički indolentnim tijekom i dobrom prognozom. Klinički su karcinomi u ranim stadijima razvoja uglavnom asimptomatski, tako da se najčešće dijagnosticiraju u kasnijim, uznapredovalim stadijima bolesti. Dijagnoza se potvrđuje patohistološkim nalazom, a iznimno nalazom citološkog bloka nakon provedene dijagnostičke obrade. O liječenju i praćenju bolesnica odlučuje multidisciplinarni tim uzimajući u obzir osobitosti bolesnice (dob, opće stanje i komorbiditete) kao i obilježja samog tumora (stadij bolesti, histološki tip i stupanj zloćudnosti tumora, status homologne rekombinacije, odnosno gena BRCA 1 i 2 kao i odgovor na prethodno liječenje i popratnu toksičnost ako se radi o povratu bolesti). Liječenje primarnog raka jajnika, jajovoda i potrbušnice temelji se na kirurškom liječenju, sistemskoj primjeni kemoterapije, imunoterapije, ciljane terapije i hormonske terapije kao i suportivno-simptomatskih mjera tijekom cijelog liječenja. Terapijski pristup se razlikuje kod rjeđih neepitelnih histoloških tipova ovih tumora jer se češće dijagnosticiraju u ranim stadijima bolesti, imaju indolentniji tijek, drugačiju biologiju bolesti kao i osjetljivost na sistemsko liječenje. U tekstu koji slijedi predstavljene su obnovljene i nadopunjene kliničke upute s ciljem standardizacije postupaka i kriterija postavljanja dijagnoze, liječenja te praćenja bolesnica s rakom jajnika, jajovoda i potrbušnice u Hrvatskoj. Prvo izdanje smjernica za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica s rakom jajnika objavljeno je 2013. godine.¹

SUMMARY. Ovarian and fallopian tube cancer, i.e., adnexal tumours, and primary peritoneal cancer is the sixth most common female cancer and the deadliest gynecologic tumor in Croatia. Histologically, these tumors are most commonly of epithelial origin, a serous subtype. Less common are various non-epithelial ovarian malignancies, as well as ovarian metastases. A special group consists of epithelial carcinomas of low malignant potential characterized by non-invasiveness, clinically indolent course, and good prognosis. Clinically, these cancers are generally asymptomatic in early stages, and therefore usually diagnosed in later, advanced stages. The diagnosis is confirmed by pathological examination, or exceptionally by cell block cytology finding after the completion of diagnostic procedures. Multidisciplinary team makes treatment and follow-up decisions, taking into account patients' (age, general condition, and comorbidities) and tumor characteristics (stage of disease, histological type and grade, homologous recombination status or BRCA gene 1 and 2 status, as well as the response and toxicity to previous treatment in case of relapse). The treatment of primary ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer is based on surgical procedures, systemic administration of chemotherapy, immunotherapy, targeted therapy and hormone therapy, as well as symptomatic-supportive measures throughout the whole treatment. Treatment approach differs in less frequent non-epithelial histological types of these tumors because they are commonly diagnosed in early stages of the disease, have a more indolent course, different disease biology and sensitivity to systemic treatment. The following text presents the updated and supplemented clinical guidelines in order to

standardize procedures and criteria for diagnosis, management, treatment and monitoring of patients with ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer in Croatia. The first edition of the guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of patients with ovarian cancer was published in 2013.¹

Incidencija

Incidencija raka jajnika i jajovoda 2017. godine u Hrvatskoj iznosila je 21, a drugih nespecificiranih ginekoloških sijela 3,2 na 100.000 žena.² Te godine oboljelo je 449 žena, a umrlo 330 žena od raka jajnika i jajovoda odnosno adneksa u Hrvatskoj.² Rak jajnika i jajovoda odnosno adneksa na 6. je mjestu po učestalosti zloćudnih bolesti u žena u Hrvatskoj (4%) te prvi po smrtnosti od ginekoloških tumora.²

Dijagnoza

Postavlja se na temelju patohistološke potvrde bolesti najčešće tijekom dijagnostičko-terapijskog operativnog zahvata (laparotomija, laparoskopija).³ Dijagnoza raka jajnika, jajovoda i potrbušnice može se postaviti na temelju biopsije tumora pod kontrolom UZV-a (ultrazvuka) / MSCT-a (višeslojne kompjutorizirane tomografije) širokom iglom, citološke dijagnoze (citološka analiza ascitesa/pleuralnog izljeva u vidu citološkog bloka, citološka analiza materijala dobivenog aspiracijom limfnog čvora tankom iglom) kada su u suglasju s tom dijagnozom nalazi kliničke, biokemijske (tumorski biljezi) i radiološke obrade, odnosno kada se zbog proširenosti bolesti (stadij IV) i općeg stanja bolesnice (prema procjeni MDT-a da bolesnica nije kandidat za operativno temeljenu dijagnostiku) takav način dijagnostike definira kao optimalan.³

Patologija

Većinu, oko 90% primarnih zloćudnih tumora jajnika, jajovoda i potrbušnice čine tumori podrijetla pokrovnog epitela – karcinomi. Riječ je o heterogenoj bolesti koja se razlikuje po epidemiologiji, genetskim čimbenicima rizika, prekursorskim lezijama, molekularnim osobitostima, osjetljivosti na sistemsko liječenje i prognozi. Dijagnostički postupci, način liječenja i praćenja navedenih karcinoma razlikuju se od neepitelnih tumora podrijetla zametnih stanica i stanica strome spolnog tračka koji čine manje od 10% tumora jajnika.^{4,5} Najčešći podtip karcinoma jajnika jest serozni karcinom jajnika visokog gradusa. Rjeđi su se-

rozni karcinom jajnika niskog gradusa, mucinozni, endometrioidni i karcinom svijetlih stanica, te vrlo rijetki karcinosarkomi i seromucinozni karcinomi.^{4,5} Oko 50% bolesnica sa seroznim karcinomom jajnika, jajovoda i potrbušnice visokog stupnja zloćudnosti ima defekt homologne rekombinacije. Najčešći razlog tomu su mutacije gena BRCA (*Breast Cancer*) 1 i/ili 2.^{6,7} Oko 20% bolesnica sa seroznim karcinomom jajnika, jajovoda i potrbušnice visokog stupnja zloćudnosti ima mutaciju gena BRCA 1 i/ili 2, i zbog toga izrazitu osjetljivost na spojeve platine i inhibitore PARP, tako da bi bolesnice s tim podtipom karcinoma trebalo testirati na spomenute gene (I, A).^{6,7} Granično maligni tumori jajnika (*borderline* tumori) jesu tumori niskog zloćudnog potencijala, karakterizirani proliferacijom epitela s blažim citološkim atipijama, bez stromalne invazije pa ih označava klinički indolentan tijekom i dobra prognoza.^{4,5}

Postoperativni patološki nalaz treba biti strukturirano napisan i sadržavati informacije o: tipu kirurškog zahvata, integritetu uzorka, smještaju tumora, kapsuli jajnika (intaktna, rupturirana) i serozi jajovoda, nalažu tumora na površini jajnika i/ili jajovoda, veličini tumora, histološkom tipu tumora, histološkom gradu su tumora, postojanju implantata (vrijedi samo za serozne i seromucinozne *borderline* tumore), zahvaćenosti drugih tkiva i/ili organa (specificirati lokaciju i veličinu peritonealnih tumorskih depozita), odgovoru tumora na neoadjuvantno liječenje zasnovanom na pregledu omentuma (primjenjivo za serozne karcinome visokoga gradusa), statusu limfnih čvorova (lokacija, broj s presadnicama/broj izoliranih, navesti veličinu najvećeg tumorskog depozita), statusu hormonskih receptora (ER) (III, B) (Razina dokaza i stupanj preporuke – **Dodatak 1**), statusu BRCA 1 i 2 (I, A) te statusu homologne rekombinacije (III, A) kod bolesnica sa seroznim tumorima visokog stupnja zloćudnosti stadija III–IV te statusu MSI kod endometrioidnih i svijetlostaničnih karcinoma jajnika.^{8,9} Patološki nalaz treba dopuniti citološkom analizom ascitesa ili ispirka potrbušnice.

Dijagnostički postupci u bolesnica s rakom jajnika, jajovoda i potrbušnice

Dijagnostički postupci koji su potrebni za postavljanje dijagnoze i stadija bolesti jesu: anamneza i fizikalni pregled, ginekološki pregled, transvaginalni / transabdominalni ultrazvuk¹⁰, kompletna krvna slika (KKS), diferencijalna krvna slika (DKS), biokemijske pretrage krvi, tumorski biljezi: karcinomski antigen 125 (CA

Inicijalni plan, cilj i strategiju liječenja bolesnica oboljelih od raka jajnika, jajovoda i potrbušnice mora donijeti multidisciplinarni tim (MDT) koji se sastoji od ginekologa, patologa, radiologa, onkologa i medicinske sestre, po potrebi urologa i abdominalnog kirurga. Bilo bi poželjno da u MDT-u sudjeluju molekularni biolozi, citolozi, fizijatri, psiholozi, nutricionisti i socijalni radnici. Liječenje se može započeti i bez sastanka MDT-a isključivo u hitnim stanjima. Pisanje ovih smjernica nije financijski potpomognuto.

TABLICA 1. KLASIFIKACIJA RAKA JAJNIKA, JAJOVODA I POTRBUŠNICE TNM I FIGO
 TABLE 1. TNM AND FIGO CLASSIFICATION FOR CANCER OF OVARY, FALLOPIAN TUBE, AND PERITONEUM

| TNM kategorije / TNM category | FIGO stadiji / FIGO stage | |
|-------------------------------|---------------------------|--|
| TX | | Prisutnost primarnog tumora se ne može procijeniti / Primary tumor cannot be assessed |
| T0 | | Nema dokaza postojanja primarnog tumora / No evidence of primary tumor |
| T1 | I | Tumor ograničen na jajnik/e ili jajovod/e / Tumor limited to the ovaries (one or both) or fallopian tubes |
| T1a | IA | Tumor ograničen na jedan jajnik (kapsula intaktna) ili jajovod; bez tumora na površini jajnika ili jajovoda, bez zloćudnih stanica u ascitesu ili ispirku potrbušnice / Tumor limited to one ovary; capsule intact, no tumor on ovarian surface; no malignant cells in ascites or peritoneal washings |
| T1b | IB | Tumor ograničen na oba jajnika (kapsula intaktna) ili jajovoda; bez tumora na površini jajnika ili jajovoda; bez zloćudnih stanica u ascitesu ili ispirku potrbušnice / Tumor limited to both ovaries; capsules intact, no tumor on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in ascites or peritoneal washings |
| T1c | IC IC1 IC2 IC3 | Tumor ograničen na jedan ili oba jajnika, s jednom od sljedećih osobitosti: / Tumor limited to one or both ovaries with any of the subcategories below: IC1 Kirurški rasap / Surgical spill IC2 Ruptura kapsule prije operacije ili tumor na površini jajnika ili jajovoda / Capsule ruptured before surgery or tumor on ovarian or fallopian tube surface IC3 Zloćudne stanice u ascitesu ili ispirku potrbušnice / Malignant cells in ascites or peritoneal washings |
| T2 | II | Tumor zahvaća jedan ili oba jajnika ili jajovoda sa širenjem na tkivo zdjelice ili primarni karcinom potrbušnice / Tumor involves one or both ovaries or fallopian tubes with pelvic extension below pelvic brim or primary peritoneal cancer |
| T2a | IIA | Širenje i/ili implantati u/na maternicu i/ili jajovod/e i/ili jajnike / Extension and/or implants on the uterus and/or tubes and/or ovaries |
| T2b | IIB | Širenje i/ili implantati na drugo tkivo zdjelice / Extension to and/or implants in other pelvic tissues |
| T3 | III | Tumor zahvaća jedan ili oba jajnika ili jajovoda ili primarni karcinom potrbušnice, s mikroskopski potvrđenim presadnicama potrbušnice izvan zdjelice i/ili presadnicama u retroperitonealnim (zdjeličnim i/ili paraaortalnim) limfnim čvorovima / Tumor involves one or both ovaries or fallopian tubes with microscopically confirmed peritoneal metastases outside the pelvis and/or retroperitoneal lymph node involvement |
| T3a | IIIA2 | Mikroskopske izvanzdjelične presadnice potrbušnice s presadnicama u retroperitonealne limfne čvorove ili bez njih / Microscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis with or without positive retroperitoneal lymph nodes |

125), beta humani korionski gonadotropin (β -hCG), alfa fetoprotein (AFP), laktat dehidrogenaza (LDH), inhibin^{10,11,12}, UZV i MSCT trbuha i zdjelice^{13,14}, radio-loška snimka (RTG) torakalnih organa, odnosno MSCT torakalnih organa u slučaju suspektnog RTG-nalaza ili kliničke simptomatologije. Magnetska rezonancija (MR) zdjelice ili pozitronska emisijska tomografija (PET) nisu rutinske dijagnostičke pretrage. Koriste se ako prethodno navedena slikovna dijagnostika nije dostatna, odnosno dovoljno jasna (V, B).¹⁵ U dijagnostičke postupke spadaju citološka punkcija patološki povećanih i/ili UZ suspektnih perifernih limfnih čvo-

rova, ascitesa, pleuralnog izljeva, kao i kirurško defini-ranje stadija bolesti (stupnja proširenosti, stupnjevanje) u skladu sa stupnjevanjem FIGO (franc. *Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique*) koje detaljno utvrđuje proširenost bolesti (tablica 1).¹⁶

Kirurška procjena stupnja proširenosti bolesti zahtijeva laparotomiju i pažljiv pregled cijele trbušne šupljine (V, B).¹⁷ Također, procjena stupnja proširenosti bolesti može se napraviti i laparoskopski (optimalan pristup kod bolesti kojima je slikovnom dijagnostikom definiran granično operabilan tumor), s ciljem definicije mogućnosti provođenja primarne citoredukcije

| TNM kategorije / TNM category | FIGO stadiji / FIGO stage | |
|--|---------------------------|--|
| T3b | IIIB | Makroskopske presadnice potrbušnice izvan zdjelice 2 cm i manje u najvećoj protežnosti s presadnicama u retroperitonealne limfne čvorove ili bez njih / Macroscopic peritoneal metastases beyond the pelvis 2 cm or less in greatest dimension with or without positive retroperitoneal lymph nodes |
| T3c | IIIC | Makroskopske presadnice potrbušnice izvan zdjelice veće od 2 cm u najvećoj protežnosti s presadnicama u retroperitonealne limfne čvorove ili bez njih (uključuje širenje tumora na kapsulu jetre ili slezene bez parenhimnog zahvaćanja jetre i/ili slezene) / Macroscopic peritoneal metastases beyond the pelvis >2 cm in greatest dimension including extension to liver capsule or spleen without parenchymal involvement of those organs and with or without positive retroperitoneal lymph nodes |
| Udaljene presadnice (M) / Distant metastases | | |
| M0 | | Bez udaljenih presadnica / No distant metastasis |
| M1 | IV | Udaljene presadnice, uključujući citološki pozitivan pleuralni izljev, presadnice u organe izvan trbuha (uključujući preponske limfne čvorove i limfne čvorove izvan trbušne šupljine) i transmuralno zahvaćanje crijeva / Distant metastases including cytology-positive pleural effusion; liver or splenic parenchymal involvement; extra-abdominal organ involvement including inguinal lymph nodes; transmural intestinal involvement |
| M1a | IVA | Citološki pozitivan pleuralni izljev / Pleural effusion with positive cytology |
| M1b | IVB | Parenhimne presadnice jetre i/ili slezene, presadnice u organe izvan trbuha (uključujući preponske limfne čvorove i limfne čvorove izvan trbušne šupljine), transmuralno zahvaćanje crijeva / Liver or splenic parenchymal metastases; metastases to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside the abdominal cavity); transmural involvement of intestine |
| Regionalni limfni čvorovi (N) / Regional lymph nodes | | |
| NX | | Status limfnih čvorova ne može se procijeniti / Regional lymph nodes cannot be assessed |
| N0 | | Regionalni limfni čvorovi nisu zahvaćeni / No regional lymph node metastasis |
| | N0(i+) | Izolirane tumorske stanice u regionalnom limfnom čvoru/čvorovima ne veće od 0,2 mm / Isolated tumor cells in regional lymph node(s) ≤0.2 mm |
| N1 | IIIA1 | Histološki potvrđene presadnice samo u retroperitonealnim limfnim čvorovima (zdjelični i/ili paraaortalni) / Positive (histologically confirmed) retroperitoneal lymph nodes |
| N1a | IIIA1i | Presadnice ≤10 mm u najvećoj protežnosti / Metastases ≤10 mm in greatest dimension |
| N1b | IIIA1ii | Presadnice > 10 mm u najvećoj protežnosti / Metastases more than 10 mm in greatest dimension |

pri incijalnoj prezentaciji bolesti, odnosno definiranja potrebe za neoadjuvantnim liječenjem. Sastoji se od totalne abdominalne histerektomije (TAH) i bilateralne salpingo-ooforektomije (BSO), biopsije potrbušnice, ošita, parakoličnih prostora, zdjelice potrbušnice, kompletne ili selektivne zdjelice i paraaortalne limfadenektomije, infrakolične omentektomije, ispirka trbušne šupljine s određenih regija (područja ošita, desne i lijeve strane trbušne šupljine i zdjelice), te apendektomije kod mucinoznih tumora.^{17,18} S ciljem optimalne kirurške citoredukcije u obzir dolaze i radikalniji postupci: radikalna disekcija organa zdjelice,

resekcija crijeva, splenektomija, resekcija jetre, koleci-stektomija, parcijalna gastrektomija i cistektomija, distalna pankreatektomija te drugi zahvati po procjeni operatera.¹⁷ Kompletna disekcija klinički urednih retroperitonealnih limfnih čvorova u sklopu kirurškog stupnjevanja bolesti kod uznapredovalog karcinoma jajnika (FIGO stadiji III, IV), kod kojih je postignuta optimalna citoredukcija, nije pokazala dobit u preživljenju, a povećala je postoperativni morbiditet, pa se u navedenim okolnostima može izbjeći (V, B).¹⁹ Kirurški stupnjevanje neepitelnih tumora jajnika ne zahtijeva rutinsku kompletnu limfadenektomiju, već samo di-

sekciju povećanih limfnih čvorova.^{20,21} U izabranih bolesnica mlađe životne dobi s ranim stadijem karcinoma jajnika, a koje žele zadržati fertilitet, može se napraviti i unilateralna salpingo-ooforektomija bez histerektomije, ali je i dalje nužno kompletno kirurško stupnjevanje; nakon poroda se može napraviti abdominalna histerektomija i kontralateralna salpingo-ooforektomija (IV, B).^{22,23} Mladim bolesnicama, posebno adolescenticama s tumorima zametnih stanica i stromalnim tumorima spolnog tračka jajnika koje žele zadržati plodnost, a tumor je ograničen samo na jedan jajnik, savjetuje se učiniti unilateralnu ooforektomiju, bez histerektomije i rutinskih biopsija kontralateralnog jajnika ukoliko je on makroskopski uredan.²⁴

Liječenje raka jajnika

Odluka o liječenju i praćenju bolesnica donosi se na multidisciplinarnom timu uvažavajući osobitosti bolesnice (dob, opće stanje, komorbiditete) te obilježja samog tumora (stadij bolesti, histološki tip i gradus tumora, status homologne rekombinacije, odnosno status gena BRCA kao i odgovor i popratnu toksičnost na prethodno liječenje ako se radi o povratu bolesti). Principi liječenja primarnog karcinoma jajnika, jajovoda i potrbušnice su identični. Rjeđi histološki tipovi raka jajnika (tumori zametnih stanica i stanica spolnog tračka – specijalizirane strome jajnika) češće se dijagnosticiraju u ranim stadijima bolesti, imaju indolentniji tijek i različitu biologiju bolesti te se terapijske opcije razlikuju od onih pokrovnog epitela jajnika.

Liječenje raka pokrovnog epitela jajnika

Prvolinijsko liječenje ranog stadija bolesti, FIGO I

Primarno liječenje ranog karcinoma jajnika i jajovoda jest maksimalna citoredukcija tumora i potpuno kirurško stupnjevanje s ciljem određivanja točnog stupnja proširenosti bolesti i kompletne, R0 resekcije tumora.²⁵ Adjuvantna kemoterapija se ne savjetuje kod ranog stadija karcinoma jajnika s niskim rizikom povrata bolesti. Tumori niskog rizika povrata bolesti su: FIGO IA serozni karcinom, niskog gradusa i FIGO IA dobro i srednje diferencirani endometrioidni i mucinozni karcinom (gradus 1 i 2) (II, A).^{7,26,27} U određenoj skupini bolesnica s ranim karcinomom jajnika (karcinom svijetlih stanica FIGO IA/IB, endometrioidni i mucinozni karcinom FIGO IB gradusa 1 i 2, serozni karcinom FIGO IB niskog gradusa) dobiti adjuvantne kemoterapije je upitna pa se savjetuje individualni pristup za svaku bolesnicu (individualna procjena odnosa koristi i štete od ordinirane sistemne terapije) (III, C).^{7,26,27} Adjuvantna kemoterapija je indicirana kod bolesnica s visokim rizikom povrata bolesti, odnosno slabo diferenciranim karcinomima jajnika i jajovoda FIGO IC (gradus 3) neovisno o histološkom podtipu.^{7,26,28,29} Indicirana je adjuvantna kemoterapija

temeljena na platini (preferencijalno kombinacija cisplatina ili karboplatina s paklitakselom) kroz 3–6 ciklusa (II, A) ili monokemoterapija karboplatinom, 6 ciklusa (I, A). Za serozne karcinome visokog gradusa kao i za karcinome FIGO stadija IC neovisno o histološkom podtipu, savjetuje se 6 ciklusa kemoterapije (I, A).^{7,28,29,30,31}

Prvolinijsko liječenje uznapredovalih stadija bolesti, FIGO II – IV

Primarno liječenje uznapredovalog karcinoma jajnika, jajovoda i potrbušnice jest maksimalna citoredukcija tumora i kirurško stupnjevanje s ciljem određivanja točnog stupnja proširenosti bolesti (I, A). Nakon toga slijedi kemoterapija temeljena na platini (I, A). Optimalni citoredukcijski zahvat definira se kao potpuno odstranjenje svih vidljivih tumorskih promjena (R0 resekcija). Takav zahvat rezultira boljim ukupnim preživljenjem i predstavlja neovisan prognostički čimbenik za uznapredovali karcinom jajnika, jajovoda i potrbušnice (IV, A).^{7,17,32,33} Optimalna citoredukcija ponekad nije moguća zbog jako proširene bolesti (difuzna infiltracija korijena mezenterija, želuca, dvanaesterca i/ili gušterače, karcinomatosa tankog crijeva, multiple jetrene/plućne/moždane presadnice, neresektibilni limfni čvorovi) (III, A) te visoke životne dobi, lošeg općeg stanja i izražene komorbidnosti bolesnice. Zbog toga je, a s ciljem odabira optimalne strategije u liječenju za svaku bolesnicu, neobično važan detaljan predoperativni dijagnostički postupak (MSCT, MR, PET, dijagnostička laparoskopija) (III, C), njegova analiza i definiranje odluke na multidisciplinarnom timu (IV, A).³⁴ Kod bolesnica s uznapredovalim stadijem III (IIIB i IIIC) i stadijem IV bolesti kod kojih nije moguća optimalna citoredukcija (R0) savjetuje se primijeniti neoadjuvantnu kemoterapiju koju slijedi intervalna citoredukcija (I, A).^{35,36,37} Intravenski kemoterapijski protokoli s trodnevnom aplikacijom kombinacije karboplatina ili cisplatina s paklitakselom (TC protokol) (6 ciklusa) jesu terapijska osnovica liječenja ovih bolesnica dugi niz godina (I, A).³⁶ Gusta primjena kemoterapije, tzv. *dose-dense* kemoterapija prihvatljiva je prvolinijska terapijska opcija jer je jednako vrijedna glede preživljenja, a potencijalno bolje podnošljiva od standardne trodnevne aplikacije (I, B).^{39,40} Dodatak inhibitora angiogeneze (bevacizumaba) prvolinijskoj kemoterapiji temeljenoj na platini (*TC protocol*), te potom nastavak liječenja bevacizumabom u terapiji održavanja produžuje preživljenje do napredovanja bolesti i podiže stopu odgovora u liječenju bolesnica sa suboptimalnom resekcijom karcinoma jajnika, jajovoda i potrbušnice stadija III i IV koji nemaju defekt homologne rekombinacije, odnosno mutacije gena BRCA 1 i/ili 2. Terapija bevacizumabom se ordinira u trodnevnim intervalima maksimalno 15 mjeseci, odnosno do progresije bolesti i/ili

neprihvatljive toksičnosti (I, A).^{41,42,43} Dodatak inhibitora PARP (olapariba, nirapariba) u terapiji održavanja nakon odgovora na prvolinijsku kemoterapiju temeljenu na platini (TC protokol) neovisno o statusu primarne/intervalne citoredukcije statistički i klinički značajno produžuje preživljenje do napredovanja bolesti kod bolesnica s uznapredovalim karcinomima jajnika, jajovoda i potrbušnice (stadija III i IV) koji imaju defekt homologne rekombinacije, odnosno mutacije gena BRCA 1 i/ili 2. Peroralna terapija olaparibom primjenjuje se dvije godine, a niraparibom tri godine (kod bolesnica s kompletnim odgovorom na liječenje), odnosno do progresije bolesti i/ili neprihvatljive toksičnosti (kod bolesnica s ostatnom bolešću) (I, A).^{42,45,46} Intraperitonealna kemoterapija u kombinaciji s intravenoznom nakon kompletne makroskopske resekcije stadija III rezultira boljim ukupnim preživljenjem u odnosu na intravensku kemoterapiju, ali često uz cijenu veće pojavnosti ozbiljne toksičnosti. Stoga, intraperitonealna kemoterapija nije standard u svakodnevnoj kliničkoj praksi u prvolinijskom liječenju uznapredovalog karcinoma jajnika, jajovoda i potrbušnice (I, A).^{47,48} Hipertermijska intraperitonealna kemoterapija (HIPEC) nije standard u svakodnevnoj kliničkoj praksi u prvolinijskom liječenju uznapredovalog karcinoma jajnika, jajovoda i potrbušnice (I, A).^{49,50}

Liječenje povrata bolesti

Način liječenja povrata bolesti definira: razdoblje od zadnjeg ciklusa kemoterapije temeljene na platini do potvrde povrata bolesti, histološki tip tumora i stupanj diferencijacije tumora, prisutnost patogene mutacije gena BRCA 1 i/ili 2 i status homologne rekombinacije, opseg povrata bolesti kroz prisutnost/odsutnost znakova i simptoma povrata bolesti (ascites, pleuralni izljev, bol, opće stanje), vrsta, broj i učinkovitost te inducirana toksičnost prethodnih linija kemoterapije, vrsta i učinkovitost ciljane terapije (bevacizumab, inhibitori PARP), dob, opće stanje te prisutna komorbidnost bolesnice, status ostatne bolesti kod primarne/intervalne citoredukcije.⁵¹ Kirurško liječenje povrata bolesti potrebno je razmotriti kod bolesnica s prvim recidivom kod kojih se odlukom multidisciplinarnog tima predmnijeva kompletna resekcija (R0). To su bolesnice s dugim slobodnim intervalom nakon provedenoga prvolinijskog liječenja, pozitivnim indeksom AGO (dobro opće stanje, polučena R0 kod primarne/intervalne citoredukcije, odsutnost ascitesa) te one s izoliranim operabilnim recidivom. Nakon operacije slijedi sistemsko liječenje (I, A).^{52,53,54} Najčešći izbor liječenja povrata bolesti jest primjena sistemske kemoterapije, izbor koje najviše ovisi o vremenu proteklom od zadnjeg ciklusa kemoterapije temeljene na platini. Kemoterapija temeljena na spojevima platine osnova je liječenja povrata bolesti kod bolesnica koje su odgovorile, a potom recidivirale najranije nakon 6 mjeseci od

zadnjeg ciklusa prvolinijske kemoterapije te nemaju apsolutne/relativne kontraindikacije za ponovnu primjenu soli platine. Polikemoterapija temeljena na platini (kombinacija s paklitakselom) rezultira boljim preživljenjem u usporedbi sa samom platinom (I, A). Ordinira se 6 ciklusa kemoterapije temeljene na platini, budući da daljnja ordinacija ne daje dobit, a akumulira toksičnost (V, B).^{55,56} Alternativni polikemoterapijski protokol u cilju potencijalnog smanjenja neurotoksičnosti kao specifične nuspojave kombinacije platine i paklitaksela jest kombinacija karboplatina s gemcitabinom.⁵⁶ Dodatak inhibitora angiogeneze (bevacizumaba) kod platina-osjetljivog povrata bolesti navedenoj drugolinijskoj polikemoterapiji (soli platine uz paklitaksel/gemcitabin) konkomitantno, a potom u terapiji održavanja produžava razdoblje do napredovanja bolesti i podiže stopu odgovora na liječenje (I, A). Bevacizumab se primjenjuje do progresije bolesti i/ili neprihvatljive toksičnosti (V, B).^{56,57} Terapija održavanja inhibitorima PARP (olaparib, niraparib, ruka-parib) nakon odgovora na kemoterapiju temeljenu na platini, kod bolesnica s platina-osjetljivim recidivom jajnika, jajovoda i potrbušnice kod kojih postoji defekt homologne rekombinacije definiran kroz mutacije gena BRCA 1/2 i /ili gubitak heterozigotnosti (LOH) produžuje vrijeme do napredovanja bolesti i odgađa sistemno liječenje za istu (I, A). Inhibitori PARP se primjenjuju do progresije bolesti i/ili neprihvatljive toksičnosti (III, A).^{58,59,60,61} Bolesnice koje ne odgovore na prvolinijsku kemoterapiju ili nakon odgovora imaju jako brz povrat bolesti nisu kandidati za kemoterapiju temeljenu na platini. Liječenje se tada sastoji od sekvencijske primjene monokemoterapije drugim citostaticima kao što su: topotekan, pegilirani liposomalni doksorubicin, etopozid, tjedni paklitaksel, docetaksel, doksorubicin, ifosfamid, gemcitabin, 5-fluorouracil, kapecitabin, vinorelbin. Liječenje se provodi do progresije bolesti, odnosno neprihvatljive toksičnosti (V, B). Kombinacija tjednog paklitaksela (preporučljiv za kombinaciju), topotekana i pegiliranog doksorubicina s bevacizumabom, konkomitantno, a potom u terapiji održavanja povećava kvalitetu života i stopu odgovora, i produžuje vrijeme do napredovanja bolesti (I, A).^{62,63} HIPEC uz citoreduktivnu kirurgiju nije prihvatljiva terapijska opcija u liječenju povrata bolesti (IV, A).⁷ Hormonska terapija je indicirana kod hormon-pozitivnog (izraženi estrogenski i/ili progesteronski receptori) platina-rezistentnog povrata bolesti i to kroz primjenu tamoksifena, aromataznih inhibitora ili megastrol acetata (II, B).⁶⁴ Indicirano je rano uključivanje simptomatsko-suportivne terapije u liječenju povrata bolesti (III, A).⁶⁵ U slučaju intestinalne opstrukcije uzrokovane povratom bolesti, a ovisno o općem stanju bolesnice, opsegu i lokalizaciji povrata bolesti te odgovoru na kemoterapijsko liječenje, treba razmisliti i o palijativnom kirurškom zahvatu (V, A).^{66,67,68}

Praćenje bolesnica tijekom i nakon završetka onkološkog liječenja

Radi procjene odgovora na kemoterapiju potrebno je svaka dva mjeseca (nakon tri ciklusa) ponoviti dijagnostičku morfološku i biokemijsku obradu, i to samo kod bolesnica s postoperativno utvrđenom ostatnom bolešću kao i kod inoperabilne, metastatske i recidivirajuće bolesti. Liječenje inoperabilne, metastatske i recidivirajuće bolesti traje do postizanja kompletnog odgovora, progresije/povrata bolesti i/ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Ne postoje dokazi koji demonstriraju da standardizirano rutinsko praćenje bolesnica nakon primarnoga onkološkog liječenja poboljšava ishode liječenja povrata bolesti.^{69,70} Ipak, postoje preporuke da se nakon završenoga primarnog liječenja bolesnice kontroliraju svaka 3 do 4 mjeseca prve dvije godine, svakih 6 mjeseci tijekom treće do pete godine, te nakon toga jedanput godišnje (II, A). Praćenje se može individualizirati ovisno o prognostičkim pokazateljima i ordiniranim terapijskim modalitetima (II, C).^{71,72,73} Kontrolni pregled podrazumijeva anamnezu, klinički pregled, ginekološki pregled (uz ultrazvuk zdjelice), nalaze KKS, DKS i biokemijskih pretraga krvi, CA 125 (kod seroznih tumora s inicijalno povišenom vrijednošću markera), te slikovnu dijagnostiku ovisno o kliničkoj indikaciji (II, A).^{71,72,73} Neobično je važno educirati bolesnice o mogućim simptomima povrata bolesti i o potrebi da se u slučaju njihove pojave hitno jave na pregled onkologu/ginekologu. Tumorski biljeg CA 125 koristan je u praćenju odgovora na liječenje ako je inicijalno bio povišen (II, A).^{7,73,74} Biokemijska progresija bolesti podrazumijeva porast CA 125 2–3 puta iznad gornje granice vrijednosti uz dinamiku rasta u dva odvojena mjerenja s vremenskim odmakom.^{39,74} U slučaju biokemijske progresije bolesti ili pojave kliničkih znakova i simptoma bolesti, savjetuje se učiniti slikovnu dijagnostiku (UZ, MSCT torakalnih organa/trbuha i zdjelice, odnosno iznimno PET u dvojbjenim situacijama) (III, A).^{71,72,73} Početak onkološkog liječenja isključivo temeljem povišene razine CA 125, bez kliničkih znakova povrata/progresije bolesti, ne savjetuje se jer ne mijenja (ne poboljšava) ishode liječenja, a umanjuje kvalitetu života (II, B).⁷⁵

Liječenje bolesnica s granično malignim (*borderline*) tumorima jajnika

Primarno liječenje je operativni zahvat s maksimalnim odstranjenjem tumora te kompletnim kirurškim stupnjevanjem (II, A). Limfadenektomija nije indicirana (IV, B). Poželjno je učiniti apendektomiju samo kod mucinoznog *borderline* tumora, osobito ako je crvuljak makroskopski izmijenjen (V, A).^{76,77,78} *Borderline* tumori, osim onih seroznog tipa, uglavnom su jednostrani, stadija I, stoga je unilateralna salpingo-ooforektomija s uzorkovanjem potrbušnice i citološ-

kom analizom ispirka preporučeno kirurško liječenje, osobito kod bolesnica mlađe životne dobi koje žele sačuvati plodnost (III, A).^{77,79} Serozni *borderline* tumori, za razliku od mucinoznih, imaju agresivniju biologiju jer se javljaju bilateralno u 15–25% slučajeva te se šire po potrbušnici u 15–40% slučajeva.⁸⁰ Kod menopausalnih žena *borderline* tumori se liječe obostranom salpingo-ooforektomijom i histerektomijom, uzorkovanjem potrbušnice i citološkim ispirkom iste. Kod mladih žena može se savjetovati pošteđni kirurški zahvat s očuvanjem maternice, kontralateralnog jajnika i jajovoda radi očuvanja plodnosti (III, A).⁷⁷ U slučaju patohistološke potvrde neinvazivnih implantata savjetuje se samo redovito praćenje bolesnica (II, B), a u slučaju invazivnih implantata, posebno kod seroznog *borderline* tumora (serozni peritonealni karcinom niskog gradusa prema SZO-u) ili praćenje ili eventualna primjena kemoterapije kao kod ranog stadija epitelnog raka jajnika (III, B).^{80,81,82} Kod pojave recidiva treba napraviti kiruršku evaluaciju i citoredukciju tumora, odnosno kompletno kirurško stupnjevanje ukoliko isto nije napravljeno pri prvom operativnom zahvatu. Nakon toga slijedi praćenje, a u slučaju pojave invazivnih implantata u obzir dolazi kemoterapija kao kod ranog stadija epitelnih karcinoma jajnika.

Liječenje zloćudnih tumora jajnika podrijetla spolnih stanica i spolnog tračka – specijalizirane strome jajnika

Najčešći zloćudni tumori zametnih stanica jajnika (germinativni tumori) su disgerminomi, nezreli teratomi, embrionalni tumori i tumori žumanjčane vreće (*yolk sac*) tumori. Javljaju se uglavnom kod djevojčica, adolescentica i mlađih žena, i to u ranom stadiju bolesti. Imaju dobru prognozu, petogodišnje preživljenje je veće od 85%.^{83,84}

Liječenje zloćudnih tumora zametnih stanica jajnika – rani stadij (FIGO I)

Primarno liječenje je kirurško – maksimalna citoredukcija i procjena stupnja proširenosti bolesti (II, A). To se savjetuje ženama koje su završile s reproduktivnom funkcijom ili ne žele rađati. Mladim ženama, posebno djevojčicama i adolescenticama koje žele zadržati plodnost, savjetuje se pošteđni zahvat bez stupnjevanja (II, A).^{85,86} Adjuvantna kemoterapija temeljena na platini savjetuje se u svim slučajevima osim kod disgerminoma stadija I i nezrelog teratoma stadija I, niskog stupnja zloćudnosti (gradus 1) (II, A).⁸⁷ Kemoterapija izbora je BEP protokol (bleomicin, etopozid, cisplatin) kroz tri ciklusa, a u odabраних bolesnica s disgerminomom stadija IB do III kojima se želi izbjeći toksičnost (prvenstveno plućna od bleomicina) može se ordinirati kemoterapija po PE (karboplatin, etopozid) protokolu kroz tri ciklusa (II, B).^{88,89}

Liječenje zloćudnih tumora zametnih stanica – uznapredovala (FIGO II–IV) i recidivirajuća bolest

Primarno liječenje uznapredovale i recidivirajuće bolesti jest kirurško (maksimalna citoredukcija i stupnjevanje) (II, A) koje slijedi adjuvantna kemoterapija temeljena na platini (II, B).^{85,88} Makroskopski vidljiv tumor treba nastojati u cijelosti kirurški odstraniti, ali s obzirom na visoku kemosenzitivnost ovih tumora nije potrebno raditi ekstenzivne kirurške zahvate. Kemoterapija izbora je BEP protokol kroz 3 ciklusa nakon potpune resekcije tumora, odnosno 4–5 ciklusa nakon nepotpune resekcije tumora (s izostavljanjem bleomicina radi moguće plućne toksičnosti u drugom dijelu kemoterapije).⁹⁰ Bolesnice s nepotpuno odstranjenim tumorima zametnih stanica koji su inicijalno posjedovali teratomske elemente mogu imati kliničku korist od *second-look* laparotomije (II, A).⁹¹ Ukoliko nakon završetka inicijalne terapije i dalje na slikovnim pretragama postoji ostatni tumor, s urednim vrijednostima tumorskih biljega AFP i β hCG, moguće opcije su pažljivo praćenje bolesnica ili kirurška resekcija tumora. Slikovna dijagnostika pomaže u donošenju odluke.⁹² Drugolinijska terapija izbora je TIP protokol (paklitaksel, ifosfamid, cisplatin) ili visokodozna kemoterapija praćenom transplantacijom perifernih matičnih stanica, sukladno odluci MDT-a, a temeljeno na individualnoj procjeni za svaku bolesnicu (II, B).^{93,94} U slučaju ostatne ili recidivirajuće bolesti nakon više kemoterapijskih protokola savjetuje se nastavak liječenja slijedećim kemoterapijskim protokolima: VIP (etopozid, ifosfamid, cisplatin), VeIP (vinblastin, ifosfamid, cisplatin), VAC (vinkristin, daktinomycin, ciklofosfamid), PE (cisplatin, etopozid), paklitaksel/gemcitabin, paklitaksel/ifosfamid, paklitaksel ili docetaksel s karpoblatinom. Korisna je i radioterapija te provođenje suportivno-simptomatskih mjera (II, B).^{95–99}

Liječenje zloćudnih tumora spolnog tračka jajnika – specijalizirane strome jajnika – rani stadij (FIGO stadij I)

Najčešći zloćudni tumori podrijetla spolnog tračka – specijalizirane strome jajnika jesu granulozna stanični tumori i Sertoli-Leydigovi stanični tumori. Najčešće se javljaju u mlađoj životnoj dobi, u ranom stadiju bolesti te često imaju indolentan tijek.¹⁰⁰ Primarno liječenje je kirurško – maksimalna citoredukcija i stupnjevanje (II, A). Navedeni terapijski pristup savjetuje se ženama koje su završile s reproduktivnom funkcijom ili ne žele rađati. Mladim ženama, posebno djevojčicama i adolescenticama koje žele zadržati plodnost, savjetuje se poštedni zahvat bez stupnjevanja (II, A).^{101,102} Zloćudni tumori spolnog tračka – specijalizirane strome jajnika stadija I i niskog rizika nakon operacije ne trebaju adjuvantnu kemoterapiju, nego kliničko praćenje (II, A).¹⁰² Zloćudni tumori spolnog tračka – specijalizirane

strome jajnika stadija I i visokog rizika (IC stadij, ruptura tumora, tumor veći od 10–15 cm, visoki mitotski indeks) ili srednjeg rizika (prisutnost heterolognih elemenata) mogu se klinički pratiti ili im se može ordinirati adjuvantna kemoterapija temeljena na platini (II, A).^{103,104} Preferencijalni protokoli adjuvantne kemoterapije su: TC, PE ili BEP protokol; alternativni protokoli su CAP (ciklofosfamid, doksorubicin, cisplatin) te monoterapija platinom.^{105,106}

Liječenje zloćudnih tumora spolnog tračka – specijalizirane strome jajnika – uznapredovala (FIGO II–IV) i recidivirajuća bolest

Primarno liječenje uznapredovalih i recidivirajućih zloćudnih tumora spolnog tračka – specijalizirane strome jajnika jest kirurško-maksimalna citoredukcija i stupnjevanje. Nakon operacije slijedi adjuvantna kemoterapija temeljena na platini; najčešće po TC, PE ili BEP protokolu (II, A).¹⁰⁶ Recidivirajući i rezidualni tumori mogu se liječiti hormonskom terapijom (tamoksifen, inhibitori aromataze ili antagonisti gonadotropinskih receptora), kemoterapijom po PE, TC, CAP, VAC, PVB (cisplatin, vinblastin, bleomicin) protokolu kao i kombinacijom paklitaksela i ifosfamida (II, B).^{106–108} Moguća opcija liječenja granulozna – staničnih recidivirajućih tumora jest i primjena imunoterapije bevacizumabom.¹⁰⁹

Praćenje bolesnica sa zloćudnim tumorima zametnih stanica i spolnog tračka – specijalizirane strome jajnika

Odgovor na liječenje se prati određivanjem tumorskih biljega (AFP, β hCG, LDH, inhibin) i slikovnom dijagnostikom (UZ trbuha i zdjelice, MSCT torakalnih organa, trbuha i zdjelice) (II, A). Praćenje bolesnica sa zloćudnim tumorima zametnih stanica nakon završenog primarnog liječenja provodi se svaka 3–4 mjeseca prve dvije godine, svakih 6 mjeseci sljedeće 3 godine, a potom jedanput godišnje (II, A).⁷³ Kontrolni pregledi se sastoje od anamneze i fizikalnog pregleda, uključujući ginekološki pregled, određivanje razine tumorskih biljega (AFP, β hCG, LDH, inhibin) u prve četiri godine, a kasnije prema kliničkoj indikaciji.⁷³ Ukoliko su tumorski biljezi kod tumora zametnih stanica inicijalno bili uredni, tada se u prve dvije godine bolesnice prate radiološkim pretragama (RTG torakalnih organa, MSCT torakalnih organa/trbuha i zdjelice ili MR trbuha i zdjelice) (II, A).⁷³ Praćenje bolesnica sa zloćudnim stromalnim tumorima spolnog tračka jajnika savjetuje se svakih 4–6 mjeseci prve dvije godine, a od treće godine svakih 6 mjeseci doživotno (II, A).⁷³ Kontrole se sastoje od anamneze i fizikalnog pregleda, uključujući ginekološki pregled, eventualno određivanja tumorskog biljega (inhibin), te slikovne dijagnostike ovisno o kliničkoj indikaciji (II, A).⁷³ Bolesnice je po-

trebno educirati o simptomima povrata ili napredovanja bolesti kako bi se u takvom slučaju što hitnije javile na pregled.

Liječenje zloćudnoga miješanog Müllerovog tumora jajnika – MMT (karcinosarkoma)

Zloćudni miješani Müllerovi tumori jajnika agresivna su bolest s lošom prognozom. MMT predstav-

ljaju varijantu slabo diferenciranog karcinoma jajnika.^{110,111} Primarno liječenje MMT-a neovisno o stadiju i dobi bolesnice jest kirurško-maksimalna citoredukcija i stupnjevanje. Nakon operacije slijedi adjuvantna kemoterapija temeljena na platini, cisplatin/karboplatin s ifosfamidom (II, A) ili karboplatin s paklitakselom (II, B).^{112,113} Liječe se i prate na isti način kao i karcinomi jajnika, jajovoda i potrbušnice.^{112,113}

Dodatak 1 / Appendix 1

Razina dokaza / Levels of evidence

- I. Dokazi iz barem jednoga velikog randomiziranog, kontroliranog ispitivanja dobre metodološke kvalitete (niski potencijal za pristranost) ili metaanaliza dobro provedenih randomiziranih ispitivanja bez heterogenosti. / Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity.
- II. Mala randomizirana ispitivanja ili velika randomizirana ispitivanja sa sumnjom na pristranost (niska metodološka kvaliteta) ili metaanaliza takvih pokusa ili ispitivanja s pokazanom heterogenosti. / Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity.
- III. Prospektivne kohortne studije. / Prospective cohort studies.
- IV. Retrospektivne kohortne studije. / Retrospective cohort studies or case-control studies.
- V. Studije bez kontrolne skupine, izvješća o slučaju, mišljenja stručnjaka. / Studies without control group, case reports, expert opinions.

Stupanj preporuke / Grades of recommendation

- A. Snažan dokaz o djelotvornosti sa značajnom kliničkom koristi, snažna preporuka. / Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended.
- B. Snažan ili umjeren dokaz za učinkovitost, ali s ograničenom kliničkom koristi, općenita preporuka. / Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended.
- C. Nedostatni dokazi o učinkovitosti ili koristi ne nadilaze rizik od nedostataka (nuspojave, troškovi...), po izboru. / Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc), optional.
- D. Umjereni dokazi protiv djelotvornosti ili nepovoljnih ishoda, općenito se ne preporučuje. / Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended.
- E. Snažan dokaz protiv djelotvornosti ili nepovoljnih ishoda, nikada se ne preporučuje. / Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended.

LITERATURA

1. Vrdoljak E, Haller H, Čorušić A, Boraska Jelavić T, Matković V, Strinić T i sur. Kliničke upute za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka jajnika Hrvatskoga onkološkog društva i Hrvatskog društva za ginekološku onkologiju i opstetriciju Hrvatskoga liječničkog zbora te Hrvatskoga ginekološko-onkološkog društva. Liječ Vjesn. 2013;135(9–10): 235–241.
2. Incidencija raka u Hrvatskoj 2017. Registar za rak Republike Hrvatske. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; Bilten br 42. 2020.
3. Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. U: DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, ur. DeVita, Hellman, and Rosenbergs Cancer: Principles & Practice of Oncology (Cancer Principles and Practice of Oncology), 10. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014, str. 1075–1099.
4. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: A review with emphasis on the new developments and pathogenesis. *Pathology*. 2011; 43:420–432.
5. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO classification of tumours of female reproductive organs. Lyon: IARC Press; 2014, str. 12–86.
6. Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discov*. 2015 Nov;5(11):1137–54.
7. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I i sur. ESMO-ESGO consensus conference

- recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol.* 2019;30(5):672–705.
8. Movahedi-Lankarani S, Krishnamurti U, Bell DA, Birdsong GG, Biscotti CV, Chapman CN *i sur.* Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Tumors of the Ovary, Fallopian Tube, or Peritoneum: Based on AJCC/IUCC TNM, 8. izd. Northfield: College of American Pathologists; 2017.
 9. Böhm S, Faruqi A, Said I, Lockley M, Brockbank E, Jeyarajah A *i sur.* Chemotherapy Response Score: Development and Validation of a System to Quantify Histopathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(22):2457–63.
 10. Skates SJ, Greene MH, Buys SS, Mai PL, Brown P, Piedmonte M *i sur.* 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(14):3628–37.
 11. Gregory JJ, Finlay JL. Alpha-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin: their clinical significance as tumour markers. *Drugs.* 1999;57:463–467.
 12. Cooke I, O'Brien M, Charnock FM, Groome N, Ganesan TS. Inhibin as a marker for ovarian cancer. *Br J Cancer.* 1995; 71(5):1046–50.
 13. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van Holsbeke C *i sur.* Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstetr Gynecol.* 2008; 31(6):681–90.
 14. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, Elit LM, Le T, Devries-Aboud M *i sur.* Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. *Curr Oncol.* 2012;19(4):e244–57.
 15. Risum S, Høgdall C, Loft A, Berthelsen AK, Høgdall E, Nedergaard L *i sur.* The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer—a prospective study. *Gynecol Oncol.* 2007; 105(1):145–9.
 16. Prat J. Abridged republication of FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Cancer.* 2015;121:3435–43.
 17. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, Du Bois A *i sur.* 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(1):69–74.
 18. Schorge JO, Eisenhauer EE, Chi DS. Current surgical management of ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012;26:93–109.
 19. Harter P, Sehoul J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C *i sur.* A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med.* 2019; 380(9):822–32.
 20. Brown J, Sood AK, Deavers MT, Milojevic L, Gershenson DM. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecol Oncol.* 2009;113(1):86–90.
 21. Mahdi H, Swensen RE, Hanna R. Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary. *Br J Cancer.* 2011;105(4):493.
 22. Zanetta G, Chiari S, Rota S, Bratina G, Maneo A, Torri V *i sur.* Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstetr Gynaecol.* 1997;104(9): 1030–5.
 23. Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, Yaegashi N, Ishiko O, Kodama S, *i sur.* Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1727–32.
 24. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, Cushing B, London W, Schlatter M *i sur.* Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. *J Pediatr Surg.* 2004;39(3): 424–9; discussion 424–9.
 25. Park HJ, Kim DW, Yim GW, Nam EJ, Kim S, Kim YT. Staging laparoscopy for the management of early-stage ovarian cancer: a metaanalysis. *Am J Obstetr Gynecol.* 2013;209(1):58. e1–8.
 26. Lawrie TA, Winter-Roach BA, Heus P, Kitchener HC. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(12): CD004706.
 27. Collinson F, Qian W, Fossati R, Lissoni A, Williams C, Parmar M *i sur.* Optimal treatment of early-stage ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2014;25(6):1165–71.
 28. Chan JK, Tian C, Fleming GF, Monk BJ, Herzog TJ, Kapp DS *i sur.* 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(3):301–6.
 29. Bakkum-Gamez JN, Richardson DL, Seamon LG, Aletti GD, Powless CA, Keeney GL *i sur.* Is there a high-risk subgroup of stage I epithelial ovarian cancer that is most likely to benefit from 6 versus 3 cycles of adjuvant chemotherapy? *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20(7):1125–31.
 30. Bell J, Brady MF, Young RC, Lage J, Walker JL, Look KY *i sur.* 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(3):432–9.
 31. Colombo N, Guthrie D, Chiari S, Parmar M, Qian W, Swart AM *i sur.* International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(2):125–32.
 32. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2011 (8):CD007565.
 33. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer. A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer.* 2009;115(6):1234–1244.
 34. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D *i sur.* European Society of Gynaecologic Oncology Quality Indicators for Advanced Ovarian Cancer Surgery. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(7):1354–63.
 35. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N *i sur.* Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in

- stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(10):943–53.
36. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T *i sur.* Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;386(9990):249–57.
 37. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL *i sur.* Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2016; 34(28):3460–73.
 38. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA *i sur.* 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(17):3194–200.
 39. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E *i sur.* 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(10):1020–6.
 40. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S *i sur.* 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(4):396–405.
 41. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H *i sur.* Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2473–83.
 42. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G *i sur.* A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2484–96.
 43. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E *i sur.* 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(8):928–36.
 44. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M *i sur.* Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(26):2495–505.
 45. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Péro D, González-Martín A, Sevela P *i sur.* Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25: maintenance olaparib with bevacizumab in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy and bevacizumab as standard of care. *Ann Oncol.* 2019;30(5):851–934.
 46. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR *i sur.* Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2391–402.
 47. Armstrong D, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S *i sur.* Phase III randomized trial of intravenous cisplatin and paclitaxel versus an intensive regimen of intravenous paclitaxel, intraperitoneal cisplatin and intraperitoneal paclitaxel in stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *N Engl J Med* 2006;354:34–43.
 48. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Gynaecological Cancer Group* 2011; DOI: 10.1002/14651858.CD005340.pub3.
 49. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM *i sur.* Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(3):230–40.
 50. Chiva L, Lapuente F, Castellanos T, Alonso S, Gonzalez-Martin A. What Should We Expect After a Complete Cytoreduction at the Time of Interval or Primary Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer? *Ann Surg Oncol.* 2016;23(5): 1666–73.
 51. McGee J, Bookman M, Harter P, Marth C, McNeish I, Moore KN *i sur.* Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference: individualized therapy and patient factors. *Ann Oncol.* 2017;28(4):702–10.
 52. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2009; 112:265–74.
 53. Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S *i sur.* Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESK-TOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(12):1702–10.
 54. Coleman R, Enserro D, Spirtos NM, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK *i sur.* A phase III randomized controlled trial of secondary surgical cytoreduction (SSC) followed by platinum-based combination chemotherapy (PBC), with or without bevacizumab (B) in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer (PSOC): a NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *J Clin Oncol.* 2018; 36(15_Suppl): 5501.
 55. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB *i sur.* 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(9375):2099–106.
 56. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ *i sur.* 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(29):4699–707.
 57. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A *i sur.* 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(17):2039–45.
 58. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G *i sur.* Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a pre-planned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):852–61.
 59. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM *i sur.* 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(9):1274–1284.
 60. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A *i sur.* 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(10106):1949–61.
61. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A i sur. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(22):2154–64.
 62. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G i sur. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(13):1302–8.
 63. Poveda AM, Selle F, Hilpert F, Reuss A, Savarese A, Vergote I i sur. Bevacizumab Combined With Weekly Paclitaxel, Pegylated Liposomal Doxorubicin, or Topotecan in Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: Analysis by Chemotherapy Cohort of the Randomized Phase III AURELIA Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3836–8.
 64. Lindemann K, Gibbs E, Åvall-Lundqvist E, dePont Christensen R, Woie K, Kalling M i sur. Chemotherapy vs tamoxifen in platinum-resistant ovarian cancer: a phase III, randomised, multicentre trial (Ovarisist). *Br J Cancer*. 2017;116(4):455–63.
 65. Basch E, Pugh SL, Dueck AC, Mitchell SA, Berk L, Fogh S, i sur. Feasibility of Patient Reporting of Symptomatic Adverse Events via the Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) in a Chemoradiotherapy Cooperative Group Multicenter Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(2):409–18.
 66. Perri T, Korach J, Ben-Baruch G, Jakobson-Setton A, Ben-David Hogen L, Kalfon S i sur. Bowel obstruction in recurrent gynecologic malignancies: defining who will benefit from surgical intervention. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(7):899–904.
 67. Kucukmetin A, Naik R, Galaal K, Bryant A, Dickinson HO. Palliative surgery versus medical management for bowel obstruction in ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(7):CD007792.
 68. Cousins SE, Tempest E, Feuer DJ. Surgery for the resolution of symptoms in malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; (1): CD002764.
 69. Clarke T, Galaal K, Bryant A, Naik R. Evaluation of follow-up strategies for patients with epithelial ovarian cancer following completion of primary treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (9): CD006119.
 70. Geurts SM, van Altena AM, de Vegt F, Tjan-Heijnen VC, Masseur LF, van Dijck JA i sur. No supportive evidence for clinical benefit of routine follow-up in ovarian cancer: a Dutch multicenter study. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(4):647–53.
 71. Fotopoulou C, Hall M, Cruickshank D, Gabra H, Ganesan R, Hughes C i sur. 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.
 72. Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM. 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(1):3–10.
 73. Vrdoljak E, Petrić Miše B, Boraska Jelavić T, Tomić S, Šundov D, Strikić A. Optimal follow up for ovarian cancer patients. *MEMO*. 2015;8:57–61.
 74. Wang F, Ye Y, Xu X, Zhou X, Wang J, Chen X. CA-125-indicated asymptomatic relapse confers survival benefit to ovarian cancer patients who underwent secondary cytoreduction surgery. *J Ovarian Res*. 2013;6(1):14.
 75. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC i sur. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1155–63.
 76. Bendifallah S, Nikpayam M, Ballester M, Uzan C, Fauvet R, Morice P i sur. New Pointers for Surgical Staging of Borderline Ovarian Tumors. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(2):443–9.
 77. Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Mangioni C. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2001;19(10):2658–64.
 78. Cheng A, Li M, Kanis MJ, Xu Y, Zhang Q, Cui B i sur. Is it necessary to perform routine appendectomy for mucinous ovarian neoplasms? A retrospective study and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2017;144(1):215–22.
 79. Dewilde K, Moerman P, Leunen K, Amant F, Neven P, Vergote I. Staging with Unilateral Salpingo-Oophorectomy and Expert Pathological Review Result in No Recurrences in a Series of 81 Intestinal-Type Mucinous Borderline Ovarian Tumors. *Gynecol Obstetr Invest*. 2018;83(1):65–9.
 80. Uzan C, Kane A, Rey A, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Outcomes after conservative treatment of advanced-stage serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol*. 2010;21(1):55–60.
 81. Leake JF, Currie JL, Rosenshein NB, Woodruff JD. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol*. 1992;47(2):150–8.
 82. Gershenson DM, Silva EG. Serous ovarian tumors of low malignant potential with peritoneal implants. *Cancer*. 1990;65:578–85.
 83. Mangili G, Sigismondi C, Gadducci A, Cormio G, Scollo P, Tateo S i sur. Outcome and risk factors for recurrence in malignant ovarian germ cell tumors: a MITO-9 retrospective study. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(8):1414–21.
 84. Zanagnolo V, Sartori E, Galleri G, Pasinetti B, Bianchi U. Clinical review of 55 cases of malignant ovarian germ cell tumors. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2004;25(3):315–20.
 85. Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2007;25:2938–43.
 86. 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;143:428–32.
 87. Mangili G, Scarfone G, Gadducci A, Sigismondi C, Ferrandina G, Scibilia G i sur. 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(1):48–52.
 88. Gershenson DM, Morris M, Cangir A, Kavanagh JJ, Stringer CA, Edwards CL i sur. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol*. 1990;8(4):715–20.
 89. Williams SD, Kauderer J, Burnett AF, Lentz SS, Aghajanian C, Armstrong DK. Adjuvant therapy of completely resected dysgerminoma with carboplatin and etoposide: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 2004;95(3):496–9.
 90. Williams SD, Blessing JA, Hatch KD, Homesley HD. Chemotherapy of advanced dysgerminoma: trials of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol*. 1991;9(11):1950–5.

91. Williams SD, Blessing JA, DiSaia PJ, Major FJ, Ball HG 3rd, Liao SY. Second-look laparotomy in ovarian germ cell tumors: the gynecologic oncology group experience. *Gynecol Oncol.* 1994;52(3):287–91.
92. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography-an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007;357:2277–84.
93. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, Bajorin D, Marion S, Sheinfeld J i sur. 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(27):6549–55.
94. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, Brames MJ, Perkins SM, Abonour R. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med.* 2007;357(4):340–8.
95. Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, Nichols CR, David Crawford E, Vogelzang N i sur. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial. *Cancer.* 2003;97(8):1869–75.
96. Loehrer PJ Sr, Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol.* 1998;16(7):2500–4.
97. Hinton S, Catalano P, Einhorn LH, Loehrer PJ Sr, Kuzel T, Vaughn D i sur. 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(7):1859–63.
98. Nichols CR, Roth BJ, Loehrer PJ, Williams SD, Einhorn LH. Salvage chemotherapy for recurrent germ cell cancer. *Semin Oncol.* 1994;21(5 Suppl 12):102–8.
99. Slayton RE, Park RC, Silverberg SG, Shingleton H, Creasman WT, Blessing JA. 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(2):243–8.
100. Lee IH, Choi CH, Hong DG, Song JY, Kim YJ, Kim KT i sur. Clinicopathologic characteristics of granulosa cell tumors of the ovary: a multicenter retrospective study. *J Gynecol Oncol.* 2011;22(3):188–95.
101. Wolf J, Brown J. Management of stromal tumors of the ovary. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2008:225–8.
102. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol.* 2007;25(20):2944–51.
103. Schneider DT, Calaminus G, Wessalowski R, Pathmanathan R, Selle B, Sternschulte W i sur. Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Clin Oncol.* 2003;21(12):2357–63.
104. Park JY, Jin KL, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR i sur. Surgical staging and adjuvant chemotherapy in the management of patients with adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol.* 2012;125(1):80–6.
105. 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(2):131–7.
106. Pautier P, Gutierrez-Bonnaire M, Rey A, Sillet-Bach I, Chevreau C, Kerbrat P i sur. Combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin for the treatment of advanced ovarian granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18(3):446–52.
107. 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 Obstetr Gynaecol Res.* 2012;38:340–4.
108. Fishman A, Kudelka AP, Tresukosol D, Edwards CL, Freedman RS, Kaplan AL i sur. Leuprolide acetate for treating refractory or persistent ovarian granulosa cell tumor. *J Reprod Med.* 1996;41(6):393–6.
109. Tao X, Sood AK, Deavers MT, Schmeler KM, Nick AM, Coleman RL i sur. Anti-angiogenesis therapy with bevacizumab for patients with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol.* 2009;114(3):431–6.
110. Pacaut C, Bourmaud A, Rivoirard R, Moriceau G, Guy JB, Collard O i sur. Uterine and ovary carcinosarcomas: outcome, prognosis factors, and adjuvant therapy. *Am J Clin Oncol.* 2015;38(3):272–7.
111. Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, Leitao MM, Powell MA, Poveda A i sur. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S55–60.
112. Jernigan AM, Fader AN, Nutter B, Rose P, Tseng JH, Escobar PF. Ovarian carcinosarcoma: effects of cytoreductive status and platinum-based chemotherapy on survival. *Obstetr Gynecol Int.* 2013;2013:490508.
113. 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;105:657–61.