

Ewelina Kojs-Pasińska^{1,2}, Bożena Cybulska-Stopa^{1,2}, Krzysztof Koper^{3,4},
Konrad Dziobek⁴, Marek Dziechciowski⁴, Agnieszka Chamier-Ciemińska⁴,
Joanna Streb^{1,2}, Piotr J. Wysocki^{1,2}, Łukasz Wicherek⁴

Received: 15.12.2016

Accepted: 20.12.2016

Published: 30.12.2016

Znaczenie neoadiuwantowej chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka jajnika u chorych geriatrycznych

The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of advanced ovarian cancer in geriatric patients

¹ Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, Kraków, Polska

² Oddział Kliniczny Onkologii, Szpital Uniwersytecki, Kraków, Polska

³ Oddział Chemioterapii, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka, Bydgoszcz, Polska

⁴ Katedra i Klinika Onkologii, Radioterapii i Ginekologii Onkologicznej, Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Bydgoszcz, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Łukasz Wicherek, Katedra i Klinika Onkologii, Radioterapii i Ginekologii Onkologicznej Collegium Medicum UMK, ul. dr Izabeli Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, e-mail: lukasz.wicherek@cm.umk.pl

¹ Department of Oncology, Jagiellonian University, Medical College, Kraków, Poland

² Department of Clinical Oncology, University Hospital, Kraków, Poland

³ Department of Chemotherapy, Prof. Franciszek Łukaszczyk Oncology Center, Bydgoszcz, Polska

⁴ Department of Oncology, Radiotherapy and Oncological Gynecology, Collegium Medicum, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Bydgoszcz, Poland

Correspondence: Professor Łukasz Wicherek, MD, PhD, Department of Oncology, Radiotherapy and Oncological Gynecology, Collegium Medicum, Nicolaus Copernicus University in Toruń, dr Izabeli Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, Poland, e-mail: lukasz.wicherek@cm.umk.pl

Streszczenie

Rak jajnika coraz częściej dotyka kobiety starsze, a ponad połowa zachorowań występuje u pacjentek w wieku powyżej 65 lat. Niestety starsze chore z rozpoznaniem raka jajnika częściej otrzymują mniej agresywne leczenie onkologiczne niż chore młodsze – mowa tu nie tylko o ograniczeniu zakresu zabiegów chirurgicznych, lecz także o mniej intensywnej chemioterapii. Wynika to z wielu czynników, takich jak stopień sprawności i wydolności poszczególnych narządów oraz często znaczna liczba schorzeń współistniejących. Wielochorobowość jest typowa dla osób w podeszłym wieku, co wpływa na kwalifikację do leczenia onkologicznego i na jego wyniki w tej grupie chorych. Wyniki terapii raka jajnika u pacjentek geriatrycznych są jeszcze bardziej niezadowolające niż u pacjentek młodszych. Ograniczenie leczenia chirurgicznego, opóźnienie kolejnych cykli lub redukcja dawek chemioterapii nierzadko są nieuzasadnione i wynikają z obawy przed wystąpieniem powikłań. Opcją postępowania może być wdrożenie w tej grupie chemioterapii neoadiuwantowej z następowym zabiegiem operacyjnym. Ten rodzaj leczenia skojarzonego jest związany z mniejszą liczbą powikłań pooperacyjnych, co może zwiększać prawdopodobieństwo otrzymania pełnego leczenia adiuwantowego. Decyzja o rozpoczęciu postępowania od chemioterapii neoadiuwantowej niejako przesądza również o ograniczeniu zakresu późniejszego zabiegu chirurgicznego, ale w pewnych okolicznościach można ten fakt wykorzystać w planie terapeutycznym i dzięki chemioterapii neoadiuwantowej umożliwić leczenie chirurgiczne. Rozpoczynając terapię u osób starszych, należy uwzględnić ocenę geriatryczną ich stanu zdrowia w procesie interdyscyplinarnej kwalifikacji do leczenia skojarzonego.

Słowa kluczowe: rak jajnika, chemioterapia neoadiuwantowa, pierwotny zabieg cytoredukcyjny, chore w podeszłym wieku, geriatryka onkologiczna

Abstract

It is increasingly common for ovarian cancer to affect older women, with over half of all cases involving patients aged 65 years and older. Unfortunately, elderly patients with ovarian malignancy tend to be treated less aggressively than younger patients, with less extensive surgery and less intensive chemotherapy regimens. This is due to a variety of factors, such as overall medical fitness and the function of specific organs. Moreover, multiple morbidities are typical for geriatric patients and affect their eligibility for certain forms of cancer therapy as well as their treatment outcomes, which are commonly less satisfactory than in younger patients. Additionally, for fear of complications, treating physicians sometimes limit the extent of the

necessary surgery, or adjust chemotherapy doses, even though such a course of management tends to be largely misguided. One available management option is neoadjuvant chemotherapy followed by a surgical treatment known as interval debulking surgery. This type of combination therapy is associated with fewer postoperative complications, thus increasing the patient's chances of receiving a full course of adjuvant treatment. The decision to begin treatment with neoadjuvant chemotherapy tends to restrict later surgical therapy; however, under certain circumstances, this therapy can be a valid therapeutic option and, in fact, facilitate surgery. Prior to initiating therapy in elderly patients, their eligibility for combination therapy must be evaluated and the geriatric assessment of their performance and condition must be considered during the course of interdisciplinary preoperative management.

Key words: ovarian cancer, neoadjuvant chemotherapy, primary cytoreductive surgery, geriatric patients, geriatric oncology

WSTĘP

W przypadku zachorowań na raka jajnika mediana wieku wynosi około 64 lat, a ponad 45% pacjentek ukończyło 65. rok życia (21,3% – od 65 do 74 lat, 15,9% – od 75 do 84 lat, 8% – po 84. roku życia)⁽¹⁾. W ostatnich latach zachorowalność nieznacznie się zmniejszyła, nie dotyczy to jednak kobiet po 65. roku życia, u których nadal notuje się wzrost zachorowań^(1,2). Rosnąca liczba przypadków raka jajnika u starszych chorych powoduje, że do leczenia kwalifikowane są pacjentki, które z racji wieku mają różny stopień sprawności ogólnej i wydolności poszczególnych narządów oraz często znaczną liczbę chorób współistniejących. Wielochorobowość i polipragmatyzja są typowymi zjawiskami u osób w wieku podeszłym, co może stanowić problem w kwalifikacji do standardowego leczenia onkologicznego – szczególnie w przypadkach, w których o wyborze proponowanej strategii decydują wiek i ocena przewidywanej długości życia. Konsekwencją nadmiernej ostrożności terapeutycznej może być wdrożenie suboptymalnego postępowania leczniczego, uniemożliwiającego uzyskanie zakładanych efektów klinicznych. Coraz większe zainteresowanie wzbudzają obecnie ocena wyników leczenia u chorych geriatrycznych i organizacja procesu terapeutycznego w tej szczególnej populacji⁽³⁾. Zaobserwowano, iż wraz z wiekiem pogarszają się wyniki leczenia pacjentek z rakiem jajnika, mimo że tolerancja terapii w tej grupie jest nadal dobra. Gorsza odpowiedź na leczenie wydaje się wynikać głównie z wydłużenia przerw w procesie terapeutycznym, a negatywny wpływ na całkowite przeżycie ma przede wszystkim opóźnienie kolejnych cykli chemioterapii. U starszych chorych obserwuje się często redukcję dawek leków onkologicznych; wpływ tego zjawiska na ostateczny wynik leczenia jest wciąż badany. Pacjentki w podeszłym wieku mają niestety większe trudności z dostępem do ośrodków zapewniających odpowiednio wysoki poziom leczenia chirurgicznego, a pogarszające się wraz z wiekiem ostateczne wyniki terapii są uwarunkowane głównie przez czynniki natury organizacyjnej⁽³⁻⁵⁾. Poprawa wyników leczenia chorych z rakiem jajnika jest celem wielu działań podejmowanych w środowisku ginekologów i onkologów. Można ją osiągnąć m.in. poprzez ułatwienie dostępu do optymalnego leczenia chirurgicznego o maksymalnie radykalnym założeniu^(6,7).

INTRODUCTION

Median age for ovarian cancer is approximately 64 years, with 45% of patients over 65 years old (21.3% are 65 to 74 years old, 15.9% – 75 to 84 years old, and 8% – over 84 years old). Even though in recent years a slight decrease has been noted in the overall incidence of the disease, women over 65 years of age have remained unaffected, with incidence rising^(1,2). This growing incidence of ovarian cancer in elderly women means that treatment options are decided for patients who, due to their age, have different levels of medical fitness and function of specific organs. Additionally, multiple morbidities and polypharmacy are common problems related to old age, hence the eligibility of geriatric patients for standard cancer therapy may be problematic, particularly in cases where age and survival prognosis are the decisive factors in choosing a treatment strategy. An overly careful approach could result in suboptimal treatment, precluding the desired clinical outcomes.

Lately, interest in treatment protocols, therapeutic outcomes, and the organization of cancer-related health care for geriatric patients has increased⁽³⁾. Despite good therapy tolerance in this age group, therapeutic outcomes in ovarian cancer patients have been observed to deteriorate with age. This inferior response to treatment seems to be the effect of intervals in the therapeutic process, and the inferior overall survival (OS) rate is primarily caused by delaying subsequent chemotherapy cycles. Elderly patients have been known to receive reduced cancer medication doses, and the effects of this on outcomes are still being researched. Additionally, the elderly tend to have more limited access to adequately specialized surgical treatment centers, and the inferior therapy outcomes in older patients seem primarily due to the suboptimal organization of the treatment process⁽³⁻⁵⁾.

Many gynecologists and oncologists have been focusing on improving treatment outcomes in ovarian cancer patients. Providing easier access to optimal surgical treatment based on a maximally radical approach can bring about improvement^(6,7). It must be stressed, however, that the outcomes of such a course of management largely depend on the breadth of experience of the therapeutic team in charge of the treatment. The experience of the surgeon performing

Należy jednak podkreślić, że wyniki takiego postępowania zależą w głównej mierze od doświadczenia interdyscyplinarnego zespołu terapeutycznego prowadzącego leczenie. Znaczący wpływ na ostateczny wynik ma również doświadczenie lekarza operującego, a szczególnie odpowiednio wysoka sprawność w operacjach obejmujących górne piętra jamy brzusznej. Nie do przecenienia jest także umiejętność prowadzenia leczenia systemowego po zabiegach wielonarządowej resekcji, ponieważ w tych przypadkach można zaobserwować nakładanie się powikłań typowych dla chemioterapii i powikłań wynikających z rozległego zabiegu chirurgicznego⁽⁸⁾.

Decyzja o wykonaniu zabiegu wielonarządowej resekcji u osoby powyżej 75. roku życia powinna podlegać daleko idącej indywidualizacji. Według Aletti i wsp. znaczne zaawansowanie choroby lub stopień IV oraz wiek powyżej 75 lat w połączeniu ze złym stanem ogólnym albo hypoalbuminemią (albuminy <3 g/dl) związane są z wysoką śmiertelnością okołoperacyjną i złym rokowaniem, dlatego tacy pacjenci nie powinni być kwalifikowani do zabiegu operacyjnego⁽⁹⁾. Lee i wsp., definiując kryteria kwalifikacji do wtórnej cytoredukcji, wskazali, że wiek 55–70 lat należy do kluczowych czynników decydujących o jej wykonaniu (inne to wynik w skali ECOG <2, wielkość ogniska raka <5 cm, czas remisji między kolejnymi cyklami leczenia – *progression-free interval*, PFI >12 miesięcy, CA-125 <100 U/l, jedno ognisko raka)^(10–12). Z kolei Tian i wsp. oraz grupa AGO-OVAR przy kwalifikacji do wtórnej cytoredukcji nie uznają wieku za istotny warunek powodzenia zabiegu operacyjnego^(13–15). Coraz więcej chorych na raka jajnika ma ukończone 75 lat i stosowanie kryterium wieku jako warunku kwalifikacji do radykalnego leczenia skojarzonego, którego podstawą jest zabieg całkowitej cytoredukcji wraz z uzupełniającą chemioterapią, nie ma uzasadnienia. Ostatnio wskazuje się, że osoby powyżej 70. roku życia mogą odnieść wymierną korzyść w leczeniu raka jajnika dzięki wykonaniu u nich zabiegu chirurgicznego nawet z zastosowaniem dootrzewnowej chemioterapii w hipertermii, a ten rodzaj chemioterapii jest związany ze znaczną liczbą powikłań pooperacyjnych⁽¹⁶⁾. Pacjentki w podeszłym wieku nadal mają jednak trudności z dostępem do odpowiednio zaawansowanego leczenia chirurgicznego⁽³⁾.

Pewną szansą na uzyskanie kompromisu w kwalifikacji do leczenia skojarzonego u chorych geriatrycznych jest zastosowanie neoadiuwantowej chemioterapii z następowym zabiegiem operacyjnym (*neoadjuvant chemotherapy*, NACT + *interval debulking surgery*, IDS)⁽³⁾. Zgodnie z ostatnio prezentowanymi wynikami różnych badań chemioterapia neoadiuwantowa nie ma bezpośredniego wpływu na wydłużenie całkowitego przeżycia, ale w pewnych okolicznościach u chorych po NACT częściej uzyskuje się całkowitą cytoredukcję i obserwuje znacznie mniej powikłań⁽¹⁷⁾. Dane dotyczące liczby powikłań po NACT są wciąż kontrowersyjne i można znaleźć różne wyniki badań – zarówno potwierdzające powyższą tezę, jak i jej przeczące^(18–20). Grupa chorych na raka jajnika jest bardzo heterogenna, a liczba powikłań

the procedure, particularly his or her skill level in performing surgeries involving the upper abdominal cavity, is crucially important. Additionally, the team must be proficient in handling the complex systemic treatment after procedures involving multiple organ resection where complications related to both chemotherapy and an extensive surgical procedure usually overlap⁽⁸⁾.

The decision to perform a multiple resection surgery in a patient over 75 years old must be based on individual assessment. According to Aletti *et al.*, advanced or stage IV cancer and age greater than 75 years combined with poor general health or hypoalbuminemia (albumins <3 g/dL) are associated with a high perioperative mortality rate and poor prognosis. Such patients should therefore be considered ineligible for surgical treatment⁽⁹⁾. Lee *et al.* have identified age between 55 and 70 years as one of the crucial criteria (other factors include ECOG <2, tumors <5 cm, progression-free interval, PFI >12 months, CA-125 <100 U/L, and single cancer focus) for secondary cytoreductive surgery^(8,10–12). Tian *et al.* and the AGO-OVAR group, on the other hand, do not consider age to be a significant determinant of the success of surgical therapy^(13–15). With a growing number of ovarian cancer patients now 75 years or older, applying the age criterion for radical combination therapy based on complete cytoreduction and auxiliary chemotherapy cannot be justified. According to the latest reports, patients over 70 years old may largely benefit from surgical therapy, even extending it to include hyperthermic intraperitoneal chemotherapy which has been known to be associated with a considerable number of adverse postoperative events⁽¹⁶⁾. In addition, older patients tend to have limited access to optimal surgical treatment⁽³⁾.

Combination therapy comprising neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery (NACT + IDS) may be perceived as a compromise⁽³⁾. According to various recent studies, neoadjuvant chemotherapy does not directly contribute to longer OS, yet under certain circumstances when patients who have undergone NACT, complete cytoreduction is facilitated at the cost of considerably fewer adverse events⁽¹⁷⁾. As conflicting study results have been published, some supporting the above statement and others opposing it, the data related to the number of complications following NACT remains controversial^(18–20). Ovarian cancer patients are a highly heterogeneous group, and the number of complications is representative of numerous factors related to a given patient's course of treatment and her general medical condition. Even though ambiguity on this issue seems inevitable, the hands-on experience of surgeons performing multiple organ resections in their day-to-day practice seems to suggest that complications (both in terms of their occurrence and severity) are largely conditioned by the time of the surgical procedure. NACT may render the surgical procedure easier, thus shortening its duration. The above information should therefore be carefully considered when enrolling patients over 75 years old for combination therapy.

to wypadkowa wielu czynników związanych z leczeniem i stanem pacjentki. Prawdopodobnie nie ma możliwości, by jednoznacznie rozstrzygnąć tę kwestię, niemniej doświadczenia lekarzy wykonujących na co dzień zabiegi wielonarządowej resekcji wskazują, że do kluczowych czynników wpływających na ryzyko wystąpienia i nasilenia powikłań należy czas trwania zabiegu operacyjnego. Zastosowanie NACT może ułatwić procedurę operacyjną, a tym samym skrócić czas wykonywania zabiegu cytoredukcyjnego. Dlatego wydaje się słuszne, aby kwalifikując chore w wieku powyżej 75 lat do leczenia skojarzonego, umiejętnie wykorzystać te obserwacje.

MAKSYMALNA CYTOREDUKCJA JAKO STANDARD LECZENIA CHORYCH NA RAKA JAJNIKA

Standardem leczenia raka jajnika jest zabieg operacyjny, który powinien polegać na całkowitej resekcji ognisk raka⁽²¹⁾. Brakuje niestety jednoznacznych kryteriów określających nieresekcyjność zmian i systematyzujących podejmowanie decyzji o odstąpieniu od kontynuacji zabiegu operacyjnego. Ostateczny zakres zabiegu cytoredukcyjnego nadal wydaje się zależeć przede wszystkim od indywidualnego doświadczenia operującego lekarza lub całego interdyscyplinarnego zespołu^(18,22). Wśród proponowanych kryteriów odstąpienia od zabiegu operacyjnego można wymienić: masywne wodobrzusze i/lub wysięk opłucnowy, obecność litego zrostu pomiędzy ścianą jelita a siecią, naciek na śledzionę i grzbiet trzustki, naciek nowotworowy na krezkę wzdłuż pnia tętnicy krezkowej górnej lub skracający krezkę jelita, naciek nowotworowy we wnętrzu wątroby albo rozległe zajęcie torebki wątroby, konieczność wykonania więcej niż dwóch zespołów w obrębie przewodu pokarmowego oraz konieczność resekcji więcej niż połowy jelita cienkiego⁽¹⁴⁾. We wszystkich tych przypadkach alternatywną drogą postępowania jest zastosowanie NACT, a następnie wykonanie interwałowego zabiegu cytoredukcyjnego – IDS. Nie ma jednak żadnej pewności, że NACT doprowadzi do stanu, w którym będzie można osiągnąć całkowitą cytoredukcję, a wiele z wymienionych przeciwwskazań staje się względnych w przypadku kwalifikacji do zabiegu przez chirurga lub ginekologa onkologa, który ma znaczne doświadczenie w leczeniu chirurgicznym pacjentek z rakiem jajnika⁽²³⁾.

Obecnie można zaobserwować dwa przeciwstawne trendy w postępowaniu u chorych na zaawansowanego raka jajnika. Część wiodących ośrodków rekomenduje pierwotne leczenie chirurgiczne z adiuwantową chemioterapią (*primary debulking surgery* – PDS – *followed by systemic chemotherapy*)⁽²⁴⁾, a pozostałe – postępowanie składające się z neoadiuwantowej chemioterapii z interwałowym leczeniem chirurgicznym (NACT + IDS)^(19,20). Bristow i wsp. wykazali, że zastosowanie neoadiuwantowej chemioterapii i interwałowego leczenia chirurgicznego pozwala osiągnąć całkowite przeżycie na poziomie tylko 30–36 miesięcy,

MAXIMAL CYTOREDUCTIVE SURGERY AS THE STANDARD OF OVARIAN CANCER TREATMENT

The standard for ovarian cancer management is complete removal of grossly-evident tumors (this represents the maximal surgical effort)⁽²¹⁾. However, there are no clear “respectability” criteria or guidelines about when surgery should be discontinued. The ultimate extent of cytoreductive surgery still seems to depend on the scope of experience of both the operating surgeon and the entire interdisciplinary team^(18,22). The following criteria have been suggested: massive ascites and/or peritoneal effusion, the presence of solid bowel/omental adhesions, the infiltration of the spleen and the back of the pancreas, infiltration of the mesentery along the trunk of the superior mesenteric artery (or one shortening the intestinal mesentery), and infiltration of the hepatic hilum or massive involvement of the liver capsule, as well as the need to either perform more than two fusions within the gastric tract or to remove more than half of the small intestine⁽¹⁴⁾. In all these cases, NACT followed by IDS is the alternative course of management. Applying NACT, however, does not warrant complete debulking during surgery, whereas many of the above counter-indications are viewed as relevant to considering patients for surgery with a surgeon or gynecologic oncologist well-experienced in the surgical treatment of ovarian cancer⁽²³⁾.

Currently, there seem to be two opposing trends in the management of advanced ovarian cancer. Some of the leading oncology centers recommend primary debulking surgery (PDS) followed by systemic chemotherapy (adjuvant chemotherapy)⁽²⁴⁾, whereas others recommend NACT followed by IDS (NACT + IDS)^(19,20). Bristow *et al.* have demonstrated that NACT + IDS facilitates OS in as little as 30–36 months, whereas optimal primary surgery (residual disease <1 cm) requires 45–66 months⁽¹⁸⁾. On the other hand, Aletti *et al.* have suggested that NACT does not translate into superior therapeutic outcomes⁽²⁵⁾. Meta-analysis of four studies related to neoadjuvant chemotherapy of ovarian cancer, including those by Kehoe *et al.*, Vergote *et al.*, Rose *et al.*, and van der Burg *et al.*^(20,26–28), showed no differences in either progression-free survival (PFS) or OS between groups of patients treated with NACT + IDS compared with PDS⁽¹⁷⁾. In two of these studies^(20,26), however, neoadjuvant chemotherapy led to greater cytoreduction success. In the study by Vergote *et al.*, OS was comparable in the PDS vs. NACT + IDS group, amounting to 29 and 30 months, respectively⁽²⁰⁾. In 80% of FIGO stage IIIC and IV ovarian cancer patients treated with NACT, cytoreduction at the level <1 cm was achieved, compared to only 42% of those who underwent PDS. The OS and PFS results from this study raised substantial controversy, as other reports seem to suggest that OS and PFS in analogical groups of patients receiving surgical treatment may be in fact longer⁽²⁴⁾. According to the study by Vergote *et al.*, it could have been the advancement of the disease that affected the

a jeżeli w czasie pierwotnego zabiegu operacyjnego doprowadzi się do odpowiedniego poziomu cytoredukcji (pozostawienie zmian resztkowych mniejszych niż 1 cm), można osiągnąć całkowite przeżycie na poziomie 45–66 miesięcy⁽¹⁸⁾. Aletti i wsp. zasugerowali, iż zastosowanie NACT nie przynosi wymiernych korzyści, jeśli chodzi o wyniki leczenia⁽²⁵⁾.

W metaanalizie czterech badań dotyczących chemioterapii neoadiuwantowej u chorych na raka jajnika – Kehoe i wsp., Vergote'a i wsp., Rose'a i wsp. oraz van der Burg i wsp.^(20,26–28) – nie wykazano różnic ani w czasie wolnym od progresji choroby (*progression-free survival*, PFS), ani w całkowitym czasie przeżycia (*overall survival*, OS) między grupami chorych leczonymi NACT + IDS vs PDS⁽¹⁷⁾. Jednak w dwóch z tych badań^(20,26) po zastosowaniu chemioterapii neoadiuwantowej uzyskano wyższy stopień cytoredukcji. W badaniu Vergote'a i wsp. całkowite przeżycie było porównywalne w grupach PDS vs NACT + IDS i wyniosło odpowiednio 29 i 30 miesięcy⁽²⁰⁾. U 80% chorych z rakiem jajnika w stopniu zaawansowania IIIC i IV po NACT osiągnięto cytoredukcję do poziomu mniej niż 1 cm, z kolei w grupie pierwotnie operowanych udało się to tylko w 42% przypadków. Wyniki dotyczące czasu całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji wzbudziły wiele kontrowersji, gdyż doniesienia z innych badań wskazują, że OS i PFS w analogicznych grupach operowanych pacjentek mogą być dłuższe⁽²⁴⁾. Niewykluczone, iż stopień zaawansowania choroby w badaniu Vergote'a i wsp. wpłynął na ostateczny wynik, ponieważ aż 61,6% kobiet z grupy PDS miało ogniska w otrzewnej większe niż 10 cm, a 74% – większe niż 5 cm⁽²⁰⁾. Vergote i wsp. sugerowali, że NACT powinno rozważać się jako opcję terapeutyczną głównie u chorych w stopniu zaawansowania IIIC i IV, natomiast wydaje się ona nieuzasadniona przy raku jajnika w niższym stopniu zaawansowania⁽²⁰⁾. Odrębną kwestią jest fakt, że po NACT obserwowano mniej powikłań. Śmiertelność okołoperacyjna była zdecydowanie mniejsza w grupie po NACT (0,7% chorych) niż w grupie z PDS (2,5% chorych). Infekcje wnikające przebieg pooperacyjny obserwowano odpowiednio u 1,7% i 8,1% pacjentek, a powikłania krwotoczne – odpowiednio u 4,1% i 7,4%^(19,20). Powyższe obserwacje można uwzględnić w procesie kwalifikacji do leczenia chirurgicznego pacjentek w wieku podeszłym ze współistniejącymi dodatkowymi czynnikami ryzyka.

U osób w wieku powyżej 70 lat chorobę częściej rozpoznaje się w wyższym stopniu zaawansowania. Sabatier i wsp., analizując grupę blisko 600 pacjentek z rakiem jajnika, zaobserwowali, że IV stopień zaawansowania występował u 20% kobiet powyżej 70. roku życia i tylko u 13% poniżej 70. roku życia⁽²⁹⁾. W tym badaniu u starszych chorych znamienne rzadziej uzyskiwano całkowitą cytoredukcję (odpowiednio 37% i 58%). W tej grupie niestety częściej redukowano dawki leków lub liczbę cykli chemioterapii – dotyczyło to nawet 67% chorych powyżej 70. roku życia. Wiek był w tym badaniu niezależnym czynnikiem ryzyka wpływającym na wynik leczenia. Pacjentki powyżej

final outcomes, since as many as 61.6% of women from the PDS group had tumors in the peritoneal cavity larger than 10 cm, and 74% had tumors larger than 5 cm⁽²⁰⁾. Vergote *et al.* have suggested that NACT should be considered a therapeutic option mainly for patients with stage IIIC and IV cancer, as it seems inappropriate for patients with earlier stage ovarian cancer⁽²⁰⁾. That fewer complications were noted following NACT itself constitutes an issue. Additionally, the perioperative mortality rate was significantly lower in the NACT group (0.7% of patients) than in the PDS group (2.5%). Postoperative infections occurred in 1.7% and 8.1% of patients, respectively, and hemorrhaging complications in 4.1% and 7.4%, respectively^(19,20). The findings may be considered in the course of the preoperative assessment of geriatric patients with additional risk factors.

In women over 70 years old, ovarian cancer is typically diagnosed at a more advanced stage. Sabatier *et al.* analyzed a group of nearly 600 patients with ovarian cancer, finding stage IV cancer in 20% of women over 70 years old, but in only 13% of women under 70⁽²⁹⁾. Complete cytoreduction was achieved significantly less often in older patients in that study (37% vs. 58%, respectively); 67% of patients over 70 years old were under-treated in this group, with their medication dosage or the number of treatment cycles reduced. In that study, the patient's age was an independent risk factor affecting the therapeutic outcome. OS was significantly shorter for the patients over 70 years old (26.2 vs. 65.2 months, respectively). In these patients suboptimal treatment options, such as non-radical surgery and lower chemotherapy dosing, are more commonly employed, potentially leading to shorter OS. To address this problem, the authors have called for broader interdisciplinary cooperation during the preoperative assessment of geriatric ovarian cancer patients⁽²⁹⁾.

NUMBER OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY CYCLES

A study by Bristow *et al.* showed OS to be inversely proportional to the number of chemotherapy cycles received prior to surgery. In cases where more than 3 chemotherapy cycles were applied, each additional cycle between 3 and 6 shortened OS by 4 months⁽¹⁸⁾. Based on the analysis of 22 studies (involving 834 FIGO stage IIIC and IV ovarian cancer cases), Bristow *et al.* found that, compared with primary debulking surgery, NACT did not contribute to superior therapeutic outcomes⁽¹⁸⁾. According to the authors, the number of neoadjuvant chemotherapy cycles should be kept to a reasonable minimum. Colombo *et al.* discussed a group of 220 patients, comprising 147 women who were operated on following NACT, while the remaining ones were operated on prior to receiving adjuvant chemotherapy⁽³⁰⁾. No differences in terms of OS were found, yet this applied only to patients who received no more than 4 cycles of neoadjuvant chemotherapy before surgery. In patients who received more than 4 cycles, OS was significantly shorter.

70. roku życia miały znamienne krótszy czas całkowitego przeżycia (odpowiednio 26,2 i 65,2 miesiąca). U chorych powyżej 70. roku życia częściej sięga się po nieoptymalne leczenie (nieradykalna chirurgia, zredukowane dawki chemioterapeutyków), co może skutkować skróceniem całkowitego przeżycia. Autorzy sugerują, że jednym z właściwych sposobów postępowania jest pogłębienie interdyscyplinarnej współpracy podczas kwalifikacji chorych na raka jajnika w podeszłym wieku⁽²⁹⁾.

LICZBA CYKLI CHEMIOTERAPII NEOADIUWANTOWEJ

W badaniu Bristowa i wsp. długość całkowitego przeżycia była odwrotnie proporcjonalna do liczby cykli chemioterapii zastosowanych przed zabiegiem operacyjnym. W przypadku przekroczenia trzech cykli każdy dodatkowy cykl między trzecim a szóstym skracał OS o cztery miesiące⁽¹⁸⁾. Bristow i wsp. na podstawie analizy 22 badań (obejmujących 834 przypadki raka jajnika w stopniu zaawansowania IIIC i IV według FIGO) zaobserwowali, że zastosowanie NACT nie wpływa na poprawę wyników leczenia w porównaniu z pierwotnym leczeniem chirurgicznym⁽¹⁸⁾. Według autorów liczba cykli chemioterapii neoadiuwantowej powinna być ograniczona do minimum. Colombo i wsp. przedstawili grupę 220 chorych, wśród których 147 było operowanych dopiero po zastosowaniu NACT, a pozostałe – przed rozpoczęciem adiuwantowej chemioterapii⁽³⁰⁾. Nie zaobserwowano różnic między tymi grupami pod względem czasu całkowitego przeżycia. Brak różnic dotyczył jednak tylko pacjentek, u których neoadiuwantowa chemioterapia ograniczona była do czterech cykli przed zabiegiem operacyjnym. U chorych, które otrzymały powyżej czterech cykli, odnotowano znamienne skrócenie OS. Czynnikiem decydującym o ostatecznym wyniku leczenia nie było zastosowanie NACT, lecz osiągnięcie całkowitej cytoredukcji w czasie zabiegu interwałowego lub pierwotnego. Całkowita cytoredukcja wpływała na wydłużenie OS zarówno w przypadku PDS, jak i po zastosowaniu NACT – dlatego tak istotne są organizacja leczenia chorych na raka jajnika i poprawa dostępu do doświadczonego zespołu operującego już na etapie pierwszego zabiegu. Gdy nie ma możliwości, by pierwszy zabieg operacyjny wykonywał chirurg z doświadczeniem w leczeniu raka jajnika, należy rozważyć schemat NACT + IDS. Analogicznie jest w przypadku pacjentek powyżej 75. roku życia, u których spodziewać się można wystąpienia powikłań po zabiegu operacyjnym. Powikłania te mogłyby bowiem opóźnić chemioterapię adiuwantową lub doprowadzić do odstąpienia od chemioterapii uzupełniającej.

Gdy zastosuje się chemioterapię neoadiuwantową i nie przekroczy granicy od trzech do czterech kursów przed zabiegiem, zyskuje się czas potrzebny na przygotowanie pacjentki do operacji (około sześciu tygodni). Jest to niezmiernie ważne zwłaszcza przy kwalifikacji do leczenia chorych geriatrycznych obciążonych chorobami

The study identified complete cytoreduction during interval or primary debulking surgery, not NACT, as the decisive determinant of the therapeutic outcome. Complete cytoreduction led to longer OS in cases of both PDS and interval debulking surgery following NACT. This highlights the importance of well-organized ovarian cancer therapy and improved access to experienced surgical teams already at the stage of the initial surgery. Whenever the initial surgery cannot be performed by a specialist well-experienced in ovarian cancer surgery, NACT + IDS protocol should be considered. A similar principle should be applied in the case of patients over 75 years old in whom postoperative complications, potentially delaying or even preventing adjuvant chemotherapy may be expected.

Neoadjuvant chemotherapy (not exceeding 3–4 cycles administered prior to surgery) allows enough time for adequate preoperative management (approximately 6 weeks). This is crucial, especially in geriatric patients with comorbidities, as it provides time for various disorders and deficiencies (e.g., the patient's nutritional status) to be dealt with, and a sufficiently specialized surgical team in a tertiary referral hospital arranged for. NACT will not replace the relevant experience of the operating surgeon, yet chemotherapy in such cases is justified, as it facilitates a better-organized course of treatment. NACT may also be utilized during preoperative management at a high-reference treatment center, if ovarian cancer is incidentally diagnosed during laparotomy or exploratory laparoscopy⁽²⁵⁾.

TIME TO CHEMOTHERAPY – DOES IT AFFECT PROGNOSIS?

The interval of time between primary surgery and the initiation of chemotherapy is known as time to chemotherapy (TTC). Complications following extensive cytoreductive surgery are commonly believed to delay adjuvant treatment as theoretically they affect the efficacy of the therapy. However, the results of numerous studies indicate that, unless adjuvant chemotherapy is begun more than 6 weeks after surgery, OS is not adversely affected. It is recommended, however, that chemotherapy be initiated up to 4 weeks after surgery. Assessment of the impact of TTC on OS showed the adverse effect to be especially evident in those patients in whom effective cytoreduction proved impossible. Multifactor analysis of the impact of TTC on OS confirmed that the removal of all grossly-evident tumors during surgery is the key determinant^(31–33).

GERIATRIC OVARIAN CANCER PATIENTS – DIFFICULTIES IN OPTIMAL TREATMENT ELIGIBILITY ASSESSMENT

Treatment comprising extensive surgery and chemotherapy is inevitably associated with complications. The majority of patients may be effectively treated, yet the therapeutic team should possess adequate experience not only in

dotatkowymi – można wtedy wyrównać dotychczasowe zaburzenia i niedobory (np. żywieniowe), a także zebrać odpowiednio doświadczony zespół chirurgów w ośrodku o wysokiej referencyjności. NACT nie zastąpi doświadczenia lekarza operującego, natomiast wykorzystanie chemioterapii jest zasadne, gdyż pozwala ona lepiej zorganizować proces terapeutyczny. Można również wykorzystać NACT w przygotowaniu do zabiegu w ośrodku referencyjnym o dużym doświadczeniu, jeżeli rozpoznano raka jajnika okazjonalnie w czasie laparotomii lub laparoskopii zwiadowczej⁽²⁵⁾.

CZAS DO ROZPOCZĘCIA CHEMIOTERAPII – CZY WPŁYWA NA POPRAWĘ ROKOWANIA?

Odstęp czasowy między pierwotnym zabiegiem a rozpoczęciem chemioterapii określa się jako czas do chemioterapii (*time to chemotherapy*, TTC). Powszechnie uważa się, że powikłania po rozległym zabiegu cytoredukcyjnym mogą opóźnić rozpoczęcie leczenia adiuwantowego, co teoretycznie mogłoby mieć wpływ na skuteczność terapii. Niemniej wyniki wielu badań wskazują, że jeżeli chemioterapia adiuwantowa rozpocznie się do sześciu tygodni po zabiegu operacyjnym, to nie obserwuje się niekorzystnego wpływu na czas całkowitego przeżycia. Najlepiej jednak chemioterapię rozpocząć do czterech tygodni po zabiegu operacyjnym. Oceniając wpływ TTC na całkowite przeżycie, wykazano, że negatywny skutek jest szczególnie widoczny u chorych, u których nie udało się przeprowadzić efektywnej cytoredukcji. Kluczowe znaczenie prognostyczne w odniesieniu do OS, potwierdzone w wieloczynnikowej analizie przy okazji oceny TTC, ma usunięcie w czasie zabiegu operacyjnego wszystkich widocznych ognisk raka^(31–33).

CHOROBA NA RAKA JAJNIKA W WIEKU PODESZŁYM – TRUDNOŚCI W KWALIFIKACJI DO OPTIMALNEGO LECZENIA

Powikłania są nieuniknionym elementem leczenia, którego podstawę stanowią rozległy zabieg operacyjny i chemioterapia. Zdecydowana większość chorych może być skutecznie leczona, jednak zespół terapeutyczny powinien nie tylko charakteryzować się umiejętnością wykonania zabiegu cytoredukcyjnego, lecz także mieć doświadczenie w leczeniu powikłań infekcyjnych lub niewydolności wielonarządowych, typowych dla pacjentów w podeszłym wieku. Kluczem do powodzenia terapii u starszych chorych jest odpowiednia kwalifikacja do zabiegu operacyjnego i chemioterapii. Całościowa ocena geriatryczna (*comprehensive geriatric assessment*, CGA) może być użytecznym narzędziem do oceny ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań po zastosowaniu chemioterapii u chorych w podeszłym wieku^(3,34,35). CGA powinna obejmować takie zagadnienia,

cytoreductive surgery, but also in addressing the postoperative infections and multiple organ dysfunction (MOF) typical of elderly patients. The key to successful treatment in this age group is proper eligibility assessment for surgical treatment and chemotherapy. Comprehensive geriatric assessment (CGA) may be a useful tool for predicting the risk of serious complications from chemotherapy in geriatric patients^(3,34,35). CGA should address issues as diverse as existing comorbidities, the patient's mobility, living conditions, potential dementia, and nourishment. According to the International Society of Geriatric Oncology (SIOG), CGA should be introduced as standard practice in eligibility assessment for combination therapy⁽³⁶⁾.

There is no clear reference scale, however, that can allow surgeons to estimate the risk of complications in the perioperative period in elderly patients treated for cancer. Preoperative Assessment of Cancer in the Elderly (PACE) is the result of attempts to develop such a scale^(37,38). This assessment comprises such tools as Activities of Daily Living (ADL) and Instrumental Activities of Daily Living (IADL) checklists, Mini-Mental State Examination (MMSE) used to assess cognitive functions (such as orientation, registration, attention, recall and language use) and screen for dementia, Geriatric Depression Scale (GDS) aimed at the assessment of the patient's emotional well-being, and performance status score (Karnofsky score). The CARG 11-point toxicity score and G8 questionnaire (based on 8 questions) are tools used to calculate chemotherapy toxicity risk for geriatric patients⁽³⁾.

ASA physical status classification system may also prove helpful in assessing the patient's eligibility for extensive surgery. In their study, Aletti *et al.* analyzed a group of 576 patients diagnosed with stage IIIC and IV ovarian cancer and concluded that stage IV cancer was an ASA preoperative evaluation criterion for abandoning surgery⁽⁹⁾. This is potentially helpful in selecting the group of patients who should be offered a less intensive treatment regimen. Another useful tool in the preoperative management of patients scheduled for complete cytoreduction surgery that can help predict the success of the procedure is a comorbidity evaluation. Suidan *et al.* have demonstrated the value of the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI) in determining the patient's eligibility for cytoreduction⁽³⁹⁾. From 567 FIGO stage IIIB–IV ovarian cancer patients, 48% fell into ACCI category I, and the remaining 52% into the three subsequent categories. The percentage of patients in whom optimal cytoreduction (residual disease <1 cm) or complete cytoreduction (no residual disease) was achieved was inversely correlated with ACCI. However, even when the patients were divided into groups according to the complexity of the applied surgical treatment as suggested by Aletti *et al.*, no correlation was found between ACCI and the number of complications. Additionally, the OS and PFS were significantly superior in the low ACCI group vs. the highest ACCI group (OS was 65.3 vs. 42.3 months; PFS was 20.3 vs. 15.4 months).

jak choroby współistniejące, wydolność ruchowa, warunki życia, zakres otępienia i poziom odżywienia. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) zaleca wprowadzenie oceny geriatrycznej do codziennej praktyki przed kwalifikacją do leczenia skojarzonego⁽³⁶⁾.

Brakuje natomiast skali, która pozwalałaby oszacować ryzyko wystąpienia powikłań w okresie okołoperacyjnym u osób starszych leczonych z powodu choroby nowotworowej. Podjęto więc próby stworzenia skali oceniającej przedoperacyjnie ryzyko rozwoju powikłań u chorych w podeszłym wieku (Preoperative Assessment of Cancer in the Elderly, PACE)^(37,38). Zawiera ona m.in. takie instrumenty, jak ADL (Activities of Daily Living) – skala oceny podstawowych czynności życia codziennego, IADL (Instrumental Activities of Daily Living) – skala oceny złożonych czynności życia codziennego, ocena funkcji poznawczych (orientacja, zapamiętywanie, koncentracja, pamięć świeża, funkcje językowe) – MMSE (Mini-Mental State Examination), ocena stanu emocjonalnego – Geriatryczna Skala Oceny Depresji (Geriatric Depression Scale, GDS), ocena sprawności – skala Karnofsky'ego. CARG (11-punktowy model oceny) lub G8 (formularz zawierający 8 pytań) to narzędzia oceny geriatrycznej umożliwiające właściwą kwalifikację do chemioterapii⁽³⁾.

W kwalifikacji do rozległego zabiegu operacyjnego pomocna może okazać się także anestezyjologiczna skala oceny ryzyka powikłań okołoperacyjnych – ASA. Aletti i wsp. w swojej pracy przeanalizowali grupę 576 pacjentek z rozpoznaniem raka jajnika w stopniu IIIC i IV; stwierdzili, że stopień IV w przedoperacyjnej klasyfikacji ASA powinien być kryterium odstąpienia od zabiegu operacyjnego⁽⁹⁾. Jest to potencjalnie pomocne w wyselekcjonowaniu grupy chorych, którym zaproponuje się leczenie o mniejszej intensywności. Innym narzędziem użytecznym w przygotowaniu do zabiegu całkowitej cytoredukcji jest ocena stopnia wielochorobowości, mogąca pozwolić na przewidywanie powodzenia takiej operacji. Suidan i wsp. wykazali przydatność skali ACCI (Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index) w kwalifikacji do zabiegu cytoredukcyjnego⁽³⁹⁾. Wśród 567 chorych na raka jajnika w stopniu od IIIB do IV według FIGO 48% osób było w pierwszej grupie według skali ACCI, a pozostałe 52% – w trzech kolejnych. Wraz ze wzrostem indeksu w skali ACCI malał odsetek pacjentek, u których doprowadzono do optymalnej cytoredukcji (ogniska mniejsze niż 1 cm), i odsetek tych, u których uzyskano całkowitą cytoredukcję (bez choroby resztkowej). Indeks ACCI nie korelował natomiast z liczbą powikłań, nawet gdy chore podzielono na grupy zgodne ze stopniem złożoności zastosowanego leczenia chirurgicznego według propozycji Alettiego i wsp. OS i PFS są znamienne lepsze w grupie z niskim indeksem ACCI w porównaniu z najwyższym (OS – 65,3 vs 42,3 miesiąca; PFS – 20,3 vs 15,4 miesiąca).

Jak wynika z dotychczasowych badań, sam wiek chorej nie może być przeciwwskazaniem nawet do rozległego zabiegu cytoredukcyjnego i chemioterapii. To stan pacjentki,

According to the available study results, the patient's age should not be the sole factor counter-indicating even extensive cytoreductive surgery and chemotherapy. Instead, the patient's condition, the level of function of specific organs, and the presence of comorbidities should play the decisive role in choosing between standard and alternative cancer treatments.

SUMMARY

Among oncologists and gynecologic oncology specialists, controversies about the effect of neoadjuvant therapy on the number of complications following secondary cytoreduction compared with primary surgery tend to prevail, often leading to a misguided belief that the administration of chemotherapy prior to the surgical attempt facilitates cytoreduction. Neoadjuvant chemotherapy allows for the surgery to take place at a tertiary-referral care center. It also allows enough time to arrange for a well-experienced surgical team to perform the procedure, increasing the chances for the optimum surgical effort (i.e., the removal of all grossly-evident tumors). On the other hand, chemotherapy is inevitably linked with an increased risk of hemorrhagic disorders, and thus can seriously interfere with the time-costly multiple organ resection procedure. The misguided belief in chemotherapy rendering surgery easier arises mostly from confusion about the desired extent of cytoreduction in ovarian cancer patients. When the procedure must be restricted to partial cytoreduction – that is, hysterectomy, salpingo-oophorectomy, and omentectomy – neoadjuvant chemotherapy renders this goal easier to achieve. When, however, following the latest recommendations, the goal is the maximal surgical effect (60% of advanced ovarian cancer cases) – that is, the surgery involves the entire abdominal cavity, including the retroperitoneal space, the upper quadrants of the abdomen, and resection within the digestive tract – too many neoadjuvant chemotherapy cycles may, in fact, compromise the success of the surgery. Hence, the decision to pursue NACT should take into account that it is an initial step in the course of a complex staged therapy. While it constitutes a viable alternative for PDS, the two strategies cannot be considered equally valid management options in all cases. The decision to begin therapy with NACT may restrict the extent of later surgical treatment. In certain cases, such as in geriatric patients, this can be part of the therapeutic plan and applying NACT first can make surgery possible. In selecting patients over 70 years old for combination therapy surgeons should thus take into account their geriatric assessment findings. This will allow for improved therapeutic outcomes and fewer complications.

Conflict of interest

The authors claim no financial or personal links to other persons or organizations that could adversely affect the content of this publication or claim rights thereto.

wydolność wielonarządowa i obecność chorób dodatkowych powinny decydować o kwalifikacji do standardowego leczenia onkologicznego bądź o jej braku.

PODSUMOWANIE

Kontrowersje wokół wpływu neoadiuwantowej chemioterapii na liczbę powikłań po zabiegu wtórnej cytoredukcji w porównaniu z pierwotnym zabiegiem operacyjnym utrwały się w świadomości onkologów i ginekologów onkologicznych. Doprowadziło to do mylnego przekonania, że chemioterapia poprzedzająca zabieg ułatwia jego wykonanie. Zastosowanie chemioterapii neoadiuwantowej z pewnością pozwala zaplanować przeprowadzenie zabiegu operacyjnego w referencyjnym ośrodku. Daje również czas na zorganizowanie doświadczonego zespołu chirurgicznego, co zwiększa szanse na optymalne leczenie operacyjne, czyli na usunięcie wszystkich widocznych ognisk raka. Jednocześnie chemioterapia nieuchronnie zwiększa ryzyko zaburzeń krzepnięcia, co może wymiennie utrudnić bezpieczne wykonanie czasochłonnego zabiegu wielonarządowej resekcji. Wspomniane mylne przekonanie, że chemioterapia ułatwia wykonanie zabiegu, wynika głównie z nieporozumienia co do zakresu pożądanej cytoredukcji w leczeniu raka jajnika. Gdy zabieg ograniczony zostaje do częściowej cytoredukcji i jego celem jest usunięcie macicy, przydatków oraz sieci, to po zastosowaniu neoadiuwantowej chemioterapii ów cel z pewnością będzie łatwiejszy do osiągnięcia. Gdy natomiast – zgodnie z najnowszymi wskazaniami – cel zabiegu operacyjnego stanowi resekcja wszystkich widocznych ognisk raka (co dotyczy 60% przypadków zaawansowanego raka jajnika), czyli zabieg ma objąć całą jamę brzuszną, z uwzględnieniem przestrzeni zaotrzewnowej, górnych kwadrantów jamy brzusznej i resekcji w obrębie przewodu pokarmowego, to podanie zbyt wielu kursów chemioterapii przed zabiegiem utrudni jego skuteczne wykonanie. Dlatego decydując się na wdrożenie NACT, należy pamiętać, że jest to pierwszy krok złożonego postępowania terapeutycznego. Wprawdzie stanowi ono alternatywę dla postępowania opartego na PDS, ale nie można obu tych strategii uznawać za równoważne lub wymienne. Decyzja o rozpoczęciu terapii od NACT niejako przesądza również o ograniczeniu zakresu późniejszego leczenia chirurgicznego. W pewnych okolicznościach – tak jak u osób starszych – można ten fakt wykorzystać w planie terapeutycznym i dzięki NACT umożliwić leczenie chirurgiczne. W przypadku chorych po 70. roku życia należy uwzględnić ocenę geriatryczną ich stanu zdrowia w interdyscyplinarnej kwalifikacji do leczenia skojarzonego, co z pewnością poprawi wyniki terapii i ograniczy liczbę powikłań.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

1. SEER Stat Fact Sheets: Ovarian Cancer. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>.
2. Krajowy Rejestr Nowotworów. Jajnik (C56). Available from: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-jajnika-c56>.
3. Dumas L, Ring A, Butler J *et al.*: Improving outcomes for older women with gynaecological malignancies. *Cancer Treat Rev* 2016; 50: 99–108.
4. Joseph N, Clark RM, Dizon DS *et al.*: Delay in chemotherapy administration impacts survival in elderly patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 137: 401–405.
5. Kurtz JE, Kaminsky MC, Floquet A *et al.*: Gynecologic Cancer Intergroup: Ovarian cancer in elderly patients: carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in late relapse: a Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) CALYPSO sub-study. *Ann Oncol* 2011; 22: 2417–2423.
6. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E *et al.*: Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115: 1234–1244.
7. Chang SJ, Bristow RE, Chi DS *et al.*: Role of aggressive surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2015; 26: 336–342.
8. Bristow RE, Chang J, Zogas 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.
9. Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A *et al.*: Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol Oncol* 2011; 120: 23–28.
10. Lee CK, Lord S, Grunewald T *et al.*: Impact of secondary cytoreductive surgery on survival in patients with platinum sensitive recurrent ovarian cancer: analysis of the CALYPSO trial. *Gynecol Oncol* 2015; 136: 18–24.
11. Lee CK, Simes RJ, Brown C *et al.*: A prognostic nomogram to predict overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 937–943.
12. Lee CK, Simes RJ, Brown C *et al.*: Prognostic nomogram to predict progression-free survival in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Br J Cancer* 2011; 105: 1144–1150.
13. Harter P, du Bois A, Hahmann M *et al.*: Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Committee; AGO Ovarian Cancer Study Group: Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1702–1710.
14. Harter P, Sehouli J, Reuss A *et al.*: Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 289–295.
15. Tian WJ, Chi DS, Sehouli J *et al.*: A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 597–604.
16. Delotte J, Arias T, Guerin O *et al.*: Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of recurrent ovarian cancer in elderly women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94: 435–439.
17. Zeng LJ, Xiang CL, Gong YZ *et al.*: Neoadjuvant chemotherapy for patients with advanced epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 35914.
18. Bristow RE, Eisenhauer EL, Santillan A *et al.*: Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 480–490.
19. Vergote I, Tropé 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.

20. Vergote I, Tropé CG, Amant F *et al.*: European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group: Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 943–953.
21. 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.
22. Chang SJ, Bristow RE, Ryu HS: Prognostic significance of systematic lymphadenectomy as part of primary debulking surgery in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 126: 381–386.
23. Aletti GD, Gostout BS, Podratz KC *et al.*: Ovarian cancer surgical resectability: relative impact of disease, patient status, and surgeon. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 33–37.
24. Chi DS, Bristow RE, Armstrong DK *et al.*: Is the easier way ever the better way? *J Clin Oncol* 2011; 29: 4073–4075.
25. Aletti GD, Bristow RE, Chi D *et al.*: There is nothing new under the sun. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3520.
26. 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.
27. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF *et al.*: Gynecologic Oncology Group: Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004; 351: 2489–2497.
28. 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.
29. Sabatier R, Calderon B Jr, Lambaudie E *et al.*: Prognostic factors for ovarian epithelial cancer in the elderly: a case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 815–822.
30. Colombo PE, Labaki M, Fabbro M *et al.*: Impact of neoadjuvant chemotherapy cycles prior to interval surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 135: 223–230.
31. Aletti GD, Long HJ, Podratz KC *et al.*: Is time to chemotherapy a determinant of prognosis in advanced-stage ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2007; 104: 212–216.
32. Hofstetter G, Concin N, Braicu I *et al.*: The time interval from surgery to start of chemotherapy significantly impacts prognosis in patients with advanced serous ovarian carcinoma – analysis of patient data in the prospective OVCAD study. *Gynecol Oncol* 2013; 131: 15–20.
33. Alexander M, Beattie-Manning R, Blum R *et al.*: Guidelines for timely initiation of chemotherapy: a proposed framework for access to medical oncology and haematology cancer clinics and chemotherapy services. *Intern Med J* 2016; 46: 964–969.
34. 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.
35. Kanesvaran R, Li H, Koo KN *et al.*: Analysis of prognostic factors of comprehensive geriatric assessment and development of a clinical scoring system in elderly Asian patients with cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3620–3627.
36. Wildiers H, Heeren P, Puts M *et al.*: International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2595–2603.
37. PACE participants; Audisio RA, Pope D, Ramesh HS *et al.*: Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 65: 156–163.
38. Pope D, Ramesh H, Gennari R *et al.*: Pre-Operative Assessment of Cancer in the Elderly (PACE): a comprehensive assessment of underlying characteristics of elderly cancer patients prior to elective surgery. *Surg Oncol* 2006; 15: 189–197.
39. 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.

Errata

W artykule pt. „Czynnik podobny do czynnika wzrostu naskórka z domeną 7 (Egfl7) nowym potencjalnym celem terapeutycznym w ginekologii onkologicznej” („Epidermal growth factor-like domain-containing protein 7 (Egfl7) as a new potential target for therapy in gynecologic oncology”) autorstwa Karoliny Król i Jacka Jana Sznurkowskiego [*Curr Gynecol Oncol* 2016, 14 (3), p. 162–167] pominięto następującą informację dotyczącą źródła finansowania publikacji:

Źródło finansowania

Badanie zostało sfinansowane z funduszy Narodowego Centrum Nauki – grant nr 4410 2012/07/B/NZ5/00018.

Funding/Support and role of the sponsor

The study was financed from the funds of the National Science Centre – grant No. 4410 2012/07/B/NZ5/00018.