

Πρωτοπαθής καρκίνος ωοθηκών: πρωτογενής
κυτταρομείωση έναντι εισαγωγικής χημειοθεραπείας και
ενδιάμεσης κυτταρομείωσης

Διπλωματική Εργασία,
ΠΜΣ «Χειρουργική Ογκολογία»

Νικόλαος Γιαλελής
Α.Μ.: 20201222

Επιβλέπων Καθηγητής: Δημήτριος Θεοδώρου



Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
Αθήνα, 2022

Περάτωση: Ιούνιος 2022
Παρουσίαση: Νοέμβριος 2022

Περίληψη

Στην παρούσα εργασία διερευνάται βιβλιογραφικά η θέση της εισαγωγικής (αλλιώς, νεοεπικουρικής) χημειοθεραπείας κατά την αρχική αντιμετώπιση του προχωρημένου σταδίου πρωτοπαθούς καρκίνου ωοθηκών στις γυναίκες. Πρώτα παρουσιάζονται τα προαπαιτούμενα σύγχρονα δεδομένα περί της συγκεκριμένης κακοήθους οντότητας του ανθρώπινου γυναικολογικού αναπαραγωγικού συστήματος, τα οποία αφορούν την ιστολογική ταξινόμηση και σταδιοποίηση, την επιδημιολογία και γενετική, την διάγνωση και αντιμετώπιση. Έπειτα, τίθεται το κεντρικό ερώτημα της παρούσας εργασίας, δηλαδή η ενδεχόμενη υπεροχή της θεραπευτικής στρατηγικής της ενδιάμεσης κυτταρομείωσης κατόπιν εισαγωγικής χημειοθεραπείας (και ενδεχομένως ακολουθούμενη από επικουρική χημειοθεραπεία σε τρίτο βήμα), έναντι της αντίστοιχης της καθιερωμένης πρωτογενούς κυταρομείωσης ακολουθούμενης από επικουρική χημειοθεραπεία, σε σχέση με την επιβίωση, τις περιεγχειρητικές επιπλοκές και την ποιότητα ζωής. Ακολουθεί ανασκόπηση μελετών που συγκρίνουν τις δύο αυτές θεραπευτικές στρατηγικές κατά την πρώτη διάγνωση. Τέλος, παρουσιάζονται κριτήρια με βάση τα οποία προτείνεται η επιλογή ασθενών για την αντιμετώπιση με το κατάλληλο θεραπευτικό πλάνο.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος ωοθηκών, προχωρημένο στάδιο, εισαγωγική (νεοεπικουρική) χημειοθεραπεία, πρωτογενής κυτταρομείωση, ενδιάμεση κυτταρομείωση, επικουρική χημειοθεραπεία, θεραπευτική στρατηγική, επιβίωση, περιεγχειρητική επιπλοκή, ποιότητα ζωής, επιλογή ασθενών, αλγόριθμος διαλογής.

Abstract

In the present work, the position of neoadjuvant chemotherapy in the initial treatment of advanced-stage primary ovarian cancer in women is reviewed in the literature. First, the prerequisite current data on the specific malignant entity of the human gynecological reproductive system are presented, which concern the histological classification and staging, epidemiology and genetics, diagnosis and treatment. Next, the central question of the present work is posed, namely the possible superiority of the treatment strategy of interval debulking surgery after neoadjuvant chemotherapy (possibly followed by adjuvant chemotherapy in a third step), over the corresponding established one of primary debulking surgery followed by adjuvant chemotherapy, regarding the survival, the perioperative complications and the quality of life. A review, of studies comparing these two treatment strategies at first diagnosis, follows. Finally, criteria are presented, based on which patients are selected for treatment with the appropriate therapeutic plan.

Keywords: ovarian cancer, advanced stage, neoadjuvant chemotherapy, primary debulking surgery, interval debulking surgery, adjuvant chemotherapy, treatment strategy, survival, perioperative complication, quality of life, patient selection, triage algorithm

Περιεχόμενα

Περίληψη	iii
Περιεχόμενα	vi
I Καρκίνος ωοθηκών	1
1 Πρωτοπαθής εστία και ονοματολογία	3
1.1 Συμμετοχή ωαγωγών και περιτοναίου	3
1.2 Παθολογοανατομία	4
1.2.1 Ιστολογική ταξινόμηση	4
1.2.2 Διαβάθμιση κακοήθειας επιθηλιακών όγκων	6
1.3 Σταδιοποίηση	6
2 Επιδημιολογία και γενετική	8
2.1 Επιδημιολογικά στοιχεία	8
2.2 Γονότυποι	8
3 Διαλογή και διάγνωση	10
3.1 Δοκιμασίες διαλογής	10
3.2 Διαγνωστική προσέγγιση	10
4 Αντιμετώπιση	12
4.1 Πρωτογενές χειρουργείο	12
4.1.1 Λαπαροτομία σταδιοποίησης	12
4.1.2 Πρωτογενής κυτταρομείωση	13
4.2 Επιχειρητική χημειοθεραπεία	13
4.2.1 Χημειοθεραπεία αρχικού σταδίου	13
4.2.2 Χημειοθεραπεία προχωρημένου σταδίου	14
4.2.3 Αγωγή συντήρησης	14
4.3 Δευτερογενές χειρουργείο	14
4.3.1 Λαπαροτομία δεύτερης ματιάς	15
4.3.2 Δευτερογενής κυτταρομείωση	15
4.4 Επιτήρηση	15
4.5 Χημειοθεραπεία υποτροπής	15
II Εισαγωγική χημειοθεραπεία προ κυτταρομείωσης	17
5 Θεραπευτική στρατηγική	19
5.1 Εισαγωγή της εισαγωγικής χημειοθεραπείας	19
5.2 Το δίλημμα	19
6 Δημοσιευμένες συγκριτικές μελέτες	21
6.1 EORTC 55971/NCIC OV13	21
6.2 CHORUS	22
6.3 JCOG0602	22
6.4 SCORPION	23

7	Συνδυασμένη ανάλυση αποτελεσμάτων	24
7.1	Μετανάλυση του 2020	24
7.2	Μετανάλυση του 2021	24
8	Επιλογή ασθενών για εισαγωγική χημειοθεραπεία	25
8.1	Κριτήρια	25
8.2	Αλγόριθμοι	26
9	Αναμένοντας αποτελέσματα	28
	Βιβλιογραφία	29

Μέρος Ι
Καρκίνος ωοθηκών

Κεφάλαιο 1

Πρωτοπαθής εστία και ονοματολογία

1.1 Συμμετοχή ωαγωγών και περιτοναίου

Ήδη από το 2014, η ειδική επιτροπή της Διεθνούς Ομοσπονδίας Γυναικολόγων και Μαιευτήρων (Federation of International Gynaecologists and Obstetricians (FIGO)) για την Γυναικολογική Ογκολογία δημοσίευσε το αναθεωρημένο της σύστημα σταδιοποίησης για τον καρκίνο ωοθηκών, έτσι ώστε να συμπεριληφθούν ο καρκίνος ωοθηκών, ωαγωγών και περιτοναίου σε ένα σύστημα [160]. Συγκεκριμένα, υπήρξαν - μεταξύ άλλων - οι εξής ουσιαστικές αλλαγές ανά στάδιο [88]:

I. Προσθήκη όγκων ωαγωγών.

II. Προσθήκη (πρωτοπαθών) όγκων περιτοναίου. Σημειώνεται ότι ενώ δεν υπάρχει επίσημη σταδιοποίηση για τον καρκίνο περιτοναίου, το σύστημα σταδιοποίησης της FIGO δεν προβλέπει την ύπαρξη καρκίνου περιτοναίου σταδίου I [15].

III. Προσθήκη όγκων τόσο ωαγωγών όσο και περιτοναίου.

Η προαναφερθείσα σταδιοποίηση παρουσιάζεται αναλυτικότερα στην αντίστοιχη ενότητα (βλ. §1.3).

Κάτι τέτοιο είχε σαν συνέπεια τον επαναπροσδιορισμό της ογκολογικής οντότητας του καρκίνου ωοθηκών σε *καρκίνο ωοθηκών, ωαγωγών και περιτοναίου*. Μάλιστα, όπου είναι δυνατόν να καθοριστεί η πρωτοπαθής εστία (δηλαδή είτε οι ωοθήκες, είτε οι ωαγωγοί, είτε το περιτόναιο), τότε εξειδικεύεται αντίστοιχα και η ονοματολογία, ενώ όταν κάτι τέτοιο είναι αδύνατον να συμβεί, τότε η οντότητα αυτή χαρακτηρίζεται ως ακαθόριστης πρωτοπαθούς εστίας [14, 15].

Η παραπάνω αλλαγή ήταν ουσιαστική και βασίστηκε σε ιστολογικά, μοριακά και γενετικά στοιχεία που αφορούν κακοήθεις όγκους από επιφανειακά επιθηλιακά κύτταρα, όπως φαίνεται παρακάτω:

- Έχει εκτιμηθεί ότι έως και το 80% των υψηλού βαθμού κακοήθειας ορωδών καρκινωμάτων ωοθηκών ή περιτοναίου ενδεχομένως να προέρχεται από το κροσσωτό πέρας των ωαγωγών [96, 26, 105, 43, 27, 9], ενώ ένα άλλο μέρος πιστεύεται ότι προέρχεται από συνιστώσες του δευτερεύοντος συστήματος Müller [51]. Αυτή η θεώρηση έχει οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι η επίπτωση του καρκίνου ωαγωγών έχει ενδεχομένως υποεκτιμηθεί σημαντικά [15].
- Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά και η κλινική συμπεριφορά των καρκινωμάτων ωαγωγών είναι ίδια με τα αντίστοιχα των καρκινωμάτων ωοθηκών [14].
- Τα ορώδη καρκινώματα περιτοναίου έχουν τα ίδια παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά και την ίδια βιολογική συμπεριφορά και απόκριση στην χημειοθεραπεία, με τα αντίστοιχα καρκινώματα ωαγωγών και ωοθηκών [14].

Σημειώνεται, ωστόσο, ότι αν και αποτελούν την πλειοψηφία, οι επιθηλιακοί καρκίνοι (δηλαδή τα καρκινώματα) είναι μονάχα μια υποπερίπτωση των κακοήθειών που προέρχονται από κύτταρα ωοθηκών. Περισσότερα και αναλυτικότερα περί της ταξινόμησης με βάση τον ιστολογικό τύπο και τον βαθμό κακοήθειας παρουσιάζονται στην αντίστοιχη ενότητα (βλ. §1.2).

1.2 Παθολογοανατομία

Η τελευταία (εν έτει 2020) πέμπτη προτεινόμενη ταξινόμηση των όγκων του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization (WHO)) [140], που αφορούν τους όγκους ωοθηκών και περιτοναίου, είναι εν πολλοίς η ίδια με την προηγούμενη (εν έτει 2014) τέταρτη [104], ενώ αυτή που αφορά τους όγκους ωαγωγών έχει απλοποιηθεί.

Σημειώνεται ότι για πρώτη φορά το ορώδες καρκίνωμα διαχωρίζεται κατά την τέταρτη ταξινόμηση. Έτσι προκύπτει το χαμηλού και το υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδες καρκίνωμα - όπου η συγκεκριμένη διαβάθμιση κακοήθειας ακολουθεί μια τροποποιημένη εκδοχή του καθιερωμένου τριτοτάξιου συστήματος της FIGO - τα οποία αντιπροσωπεύουν δύο τελείως διαφορετικές ογκολογικές οντότητες (ως προς μορφολογία, την παθογένεση, το μοριακό αποτύπωμα και την πρόγνωση), παρά διαβαθμίσεις της ίδιας [104, 140, 14].

1.2.1 Ιστολογική ταξινόμηση

Η ιστολογική ταξινόμηση των όγκων ωοθηκών, ωαγωγών και περιτοναίου έχει πλέον ως εξής [140]:

Όγκοι ωοθηκών

- Επιθηλιακοί και μεσεγχυματικοί όγκοι
 - Επιθηλιακοί
 - * Ορώδεις
 - Καλοήθεις
 - Οριακού βαθμού κακοήθειας
 - Κακοήθεις (χαμηλού και υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδες καρκίνωμα)
 - * Βλεννώδεις
 - Καλοήθεις
 - Οριακού βαθμού κακοήθειας
 - Κακοήθεις
 - * Ενδομητριοειδής
 - Καλοήθεις
 - Οριακού βαθμού κακοήθειας
 - Κακοήθεις
 - * Διαυγοκυτταρικοί
 - Καλοήθεις
 - Οριακού βαθμού κακοήθειας
 - Κακοήθεις
 - * Οροβλεννώδεις
 - Καλοήθεις
 - Οριακού βαθμού κακοήθειας
 - Κακοήθεις
 - * Brenner (μεταβατικών κυττάρων)
 - Καλοήθεις όγκοι
 - Όγκοι οριακού βαθμού κακοήθειας
 - Κακοήθεις όγκοι
 - * Άλλα καρκινώματα
 - Μεσονεφρικόμορφο αδενοκαρκίνωμα
 - Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα
 - Αποδιαφοροποιημένο καρκίνωμα
 - Καρκινοσάρκωμα
 - Αδενοκαρκίνωμα μικτών κυττάρων
 - Μεσεγχυματικοί
 - * Ενδομητριοειδή στρωματικά σαρκώματα
 - χαμηλού βαθμού κακοήθειας
 - υψηλού βαθμού κακοήθειας
 - * Λείων μυών
 - Λειομύωμα
 - Λειομυοσάρκωμα
 - Αβέβαιου κακοήθους δυναμικού
 - * Μύζωμα
 - Μικτός επιθηλιακός και μεσεγχυματικός
 - * Αδενοσάρκωμα
- Γεννητικών κυττάρων, γεννητικής ταινίας και στρώματος
 - Γεννητικών κυττάρων
 - * Τερατώματα
 - Καλόηθες
 - Ανώριμο
 - * Μονοδερματικά τερατώματα και στρωματικού τύπου όγκοι από δερμοειδείς κύστες
 - Ωοθηκική βρογχοκήλη (καλοήθης και κακοήθης)
 - Στρωματικό καρκινοειδές
 - Τεράτωμα με κακοήθη εξαλλαγή
 - Κυστικό τεράτωμα
 - * Δυσγερίνωμα
 - * Λεχιθικού ασκού
 - * Εμβρυονικό καρκίνωμα
 - * Χοριοκαρκίνωμα
 - * Μικτός γεννητικών κυττάρων
 - Γεννητικής ταινίας
 - * Κοκκιοκυτταρικοί
 - Ενηλίκου
 - Ανηλίκου
 - * Κυττάρων Sertoli
 - * Με δακτυλιοειδή σωληνάκια
 - Στρώματος
 - * Ίνωμα
 - * Κυτταρικό ίνωμα

- * Θήκωμα
- * Ωχρινοποιημένο θήκωμα
- * Ινοσάρκωμα
- * Σκληρωτικός
- * Δίκην δακτυλιδίου-σφραγίδας
- * Μικροκυστικός
- * Κυττάρων Leydig
- * Στεροειδών κυττάρων
 - Καλοήθης
 - Κακοήθης
- Μικτοί γεννητικής ταινίας και στρώματος
 - * Κυττάρων Sertoli-Leydig
 - Καλά διαφοροποιημένος
 - Μετρίως διαφοροποιημένος
 - Πτωχά διαφοροποιημένος
 - Δικτυόμορφος
 - * Γεννητικής ταινίας και στρώματος
 - * Γυνανδροβλάστωμα
- Μικτοί γεννητικών κυττάρων, στρώματος και γεννητικής ταινίας
 - * Γοναδοβλάστωμα
 - Ανατομικό
 - Αδιαφοροποίητου γοναδικού ιστού

- * Αταξινόμητος
- Διάφοροι
 - Ωθητικού δικτύου
 - * Αδένωμα
 - * Αδenoκαρκίνωμα
 - Wolff
 - Στερεός ψευδοθηλώδης
 - Μικροκυτταρικοί
 - * Υπερασβεστιαμικός τύπος
 - * Μεγαλοκυτταρική παραλλαγή
 - Wilms
- Ογκόμορφες αλλοιώσεις
 - Κύστη ωοθυλακίου
 - Ωχρο σωματίο
 - Μεγάλη μονήρης ωχρινοποιημένη κύστη ωοθήκης
 - Υπερθήκωση
 - Ωχρίνωμα κύησης
 - Στρωματική υπερπλασία και υπερθήκωση
 - Ινωμάτωση και μαζικό οίδημα
 - Υπερπλασία κυττάρων Leydig
- Δευτεροπαθείς (μεταστατικοί) (στις ωοθήκες)

Όγκοι ωαγωγών

- Επιθηλιακοί
 - Ορώδεις
 - * Καλοήθης
 - Αδενοίνωμα
 - * Οριακού βαθμού κακοήθειας
 - * Κακοήθης
 - Υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδες καρκίνωμα
 - Ενδομητριοειδές αδenoκαρκίνωμα
 - Καρκινοσάρκωμα
- Μικτός επιθηλιακός και μεσεγχυματικός
 - Αδenoσάρκωμα
- Γεννητικών κυττάρων

- Τερατώματα
 - * Όριμο
 - * Ανώριμο

- Ογκόμορφες αλλοιώσεις
 - Παρασαλπγγική κύστη
 - Υπερπλασία ωαγωγού
 - Απόστημα εξαρτήματος
 - Οζώδης ισθμική σαλπγγίτιδα
 - Μεταπλαστική θηλώδης αλλοίωση
 - Οζίδιο πλακουντιακής άλω
 - Βλεννώδης μεταπλασία
 - Ενδοσαλπγγίωση

Όγκοι περιτοναίου

- Μεσοθηλιακοί
 - Καλοήθεις
 - * Αδenoματoειδής
 - * Καλά διαφοροποιημένο θηλώδες μεσοθηλίωμα
 - Κακοήθεις
 - * Επιθηλιοειδές μεσοθηλίωμα
 - * Σαρχοματoειδές μεσοθηλίωμα
 - * Διφασικό μεσοθηλίωμα
- Επιθηλιακοί (τύπου Müller)

- Ορώδεις
 - * Οριακού βαθμού κακοήθειας
 - * Κακοήθεις
 - Χαμηλού βαθμού κακοήθειας ορώδες καρκίνωμα
 - Υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδες καρκίνωμα
- Μεσεγχυματικοί
 - Λειομυμάτωση περιτοναϊκής διασποράς
 - Κοιλιακή ινωμάτωση

- Ασβεστοποιών ινώδης
- Στρωματικός του γαστρεντερικού
- Μονήρεις ινώδεις
 - * Λιποποιών (λιπωματώδης)
 - * Με πληθώρα γιγαντοκυττάρων
 - * Αποδιαφοροποιημένος
 - * Κακοήθης
- Ενδομητριοειδή στρωματικά σαρκώματα
 - * χαμηλού βαθμού κακοήθειας
 - * υψηλού βαθμού κακοήθειας
- Δεσμοπλαστικός μικρών σφαιροκυττάρων
- Ογκόμορφες αλλοιώσεις
 - Μεσοθηλιακή υπερπλασία
 - Έγκλειστη κύστη περιτοναίου
 - Μεταπλασία μεταβατικών κυττάρων
 - Ενδοσαλπγγίωση
 - Ιστιοκυτταρικό οζίδιο
 - Έκτοπος φθαρτός
 - Σπλήνωση
 - Δευτεροπαθείς (μεταστατικοί) (στο περιτόναιο)
 - Καρκινώματα
 - Σαρκώματα
 - Ψευδομύζωμα περιτοναίου
 - Γλοιωματώση

1.2.2 Διαβάθμιση κακοήθειας επιθηλιακών όγκων

Οι επιθηλιακοί όγκοι των ωοθηκών και των ωαγωγών ταξινομούνται περαιτέρω με βάση την ιστολογική διαβάθμιση κακοήθειας, η οποία μπορεί να συσχετιστεί με την πρόγνωση, ενώ τονίζεται ότι οι μη επιθηλιακοί όγκοι δεν διαβαθμίζονται [15]. Ανάλογα με τον τύπο των επιθηλιακών κυττάρων που εμπλέκονται, δύο τέτοια συστήματα χρησιμοποιούνται:

1. Για τα μη ορώδη καρκινώματα, η διαβάθμιση ταυτίζεται με την αντίστοιχη που χρησιμοποιείται για την μήτρα, αποτελεί μέτρο κυτταρικής διαφοροποίησης (αρχιτεκτονική, πυρηνική ατυπία κτλ), είναι τριτοτάξια και έχει ως εξής:

GX. Αδυναμία εκτίμησης.

G1. Καλά διαφοροποιημένο.

G2. Μέτρια διαφοροποιημένο.

G3. Πτωχά διαφοροποιημένο.

Τα καλά διαφοροποιημένα εμφανίζουν μεγαλύτερη σταθερότητα, ενώ τα πτωχά διαφοροποιημένα συμπεριφέρονται επιθετικά.

2. Τα ορώδη καρκινώματα διαβαθμίζονται, ανάλογα με την βιολογία τους, με βάση ένα δευτεροτάξιο σύστημα [17], ως εξής:

HGSC. Τα υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδη καρκινώματα είναι πτωχά διαφοροποιημένα, χαρακτηρίζονται με το ακρωνύμιο SET (solid, endometrioid-like, and transitional (στερεά, ενδομητριοειδόμορφα και μεταβατικά)) και φέρουν υψηλής συχνότητας μεταλλάξεις στο γονίδιο TP53 [170, 87, 182]. Τα περισσότερα μέτρια διαφοροποιημένα ορώδη καρκινώματα φέρουν μεταλλάξεις του γονιδίου TP53 και πρέπει να συγκαταλέγονται με τα υψηλού βαθμού κακοήθειας [8, 170, 87, 182, 17].

LGSC. Τα χαμηλού βαθμού κακοήθειας ορώδη καρκινώματα εμφανίζουν μεγαλύτερη σταθερότητα, συχνά σχετίζονται τους οριακής κακοήθειας ή άτυπους ορώδεις όγκους, συχνά φέρουν μεταλλάξεις στα γονίδια BRAF, KRAS και TP53 [8, 182, 17].

1.3 Σταδιοποίηση

Όπως έχει αναφερθεί (βλ. §1.1), το σύστημα σταδιοποίησης της FIGO υπέστη σημαντικές τροποποιήσεις το 2014 και έκτοτε παραμένει ως έχει [15]. Παρατίθεται σε συνδυασμό με την TNM ταξινόμηση της Ένωσης για Διεθνή Έλεγχο του Καρκίνου (Union for International Cancer Control (UICC)).

Άλλες βασικές αλλαγές του συστήματος αυτού σε σχέση με τα παλαιότερα αφορούν - εκτός της συμπερίληψη των πρωτοπαθών εστιών στους ωαγωγούς και στο περιτόναιο - την λεμφαδενική συμμετοχή, τον τύπο των απομακρυσμένων μεταστάσεων (διακρίνονται οι αληθείς απομακρυσμένες μεταστάσεις από την υπεζωχοτική συλλογή) και την ιατρογενή ρήξη (χειρουργική διασπορά) που συμπεριλαμβάνεται πλέον στην σταδιοποίηση [88].

Σημειώνεται ότι, για τους όγκους των γεννητικών κυττάρων της ωοθήκης, αν και η σταδιοποίηση αυτή ισχύει κανονικά, φαίνεται ωστόσο να είναι πιο χρήσιμη η σταδιοποίηση που χρησιμοποιείται για τους αντίστοιχους όγκους του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος [15].

Στάδιο I: Ο όγκος περιορίζεται στις ωοθήκες ή στους ωαγωγούς	T1 ◊ N0 ◊ M0
IA: Ο όγκος περιορίζεται στην μία ωοθήκη (άθικτη κάψα) ή στον έναν ωαγωγό. Δεν υπάρχει όγκος στην εξωτερική επιφάνεια της ωοθήκης ή του ωαγωγού. Δεν υπάρχουν κακοήθη κύτταρα στον ασκίτη ή στα περιτοναϊκά εκπλύματα.	T1a ◊ N0 ◊ M0
IB: Ο όγκος εντοπίζεται και στις δύο ωοθήκες (άθικτη κάψα) ή στους δύο ωαγωγούς. Δεν υπάρχει όγκος στην εξωτερική επιφάνεια των ωοθηκών ή των ωαγωγών. Δεν υπάρχουν κακοήθη κύτταρα στον ασκίτη ή στα περιτοναϊκά εκπλύματα.	T1b ◊ N0 ◊ M0
IC: Ο όγκος περιορίζεται σε μία ή και τις δύο ωοθήκες ή ωαγωγούς, με κάποιο από τα ακόλουθα:	
IC1: Χειρουργική διασπορά.	T1c1 ◊ N0 ◊ M0
IC2: Ρήξη της κάψας προεγχειρητικά ή παρουσία όγκου στην επιφάνεια των ωοθηκών ή των ωαγωγών.	T1c2 ◊ N0 ◊ M0
IC3: Κακοήθη κύτταρα στον ασκίτη ή στα περιτοναϊκά εκπλύματα.	T1c3 ◊ N0 ◊ M0
Στάδιο II: Ο όγκος περιλαμβάνει μία ή και τις δύο ωοθήκες ή ωαγωγούς με πυελική επέκταση (κάτω από το πυελικό χείλος) ή πρωτοπαθής καρκίνος περιτοναίου	T2 ◊ N0 ◊ M0
IIA: Επέκταση ή/και εμφυτεύσεις στην μήτρα ή/και στους ωαγωγούς ή/και στις ωοθήκες.	T2a ◊ N0 ◊ M0
IIB: Επέκταση σε άλλους πυελικούς ενδοπεριτοναϊκούς ιστούς.	T2b ◊ N0 ◊ M0
Στάδιο III: Ο όγκος περιλαμβάνει μία ή και τις δύο ωοθήκες ή ωαγωγούς, ή πρωτοπαθής καρκίνος περιτοναίου με κυτταρολογικά ή ιστολογικά διαπιστωμένη διασπορά στο περιτόναιο εκτός της πυέλου ή/και μετάσταση σε οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες.	T1-3 ◊ N0-1 ◊ M0
IIIA1: Θετικοί οπισθοπεριτοναϊκοί λεμφαδένες μόνο (κυτταρολογικά ή ιστολογικά διαπιστευμένοι):	T1/2 ◊ N1 ◊ M0
IIIA1(i): Μετάσταση μέγιστης διάστασης μικρότερης ή ίσης του 1cm .	
IIIA1(ii): Μετάσταση μέγιστης διάστασης μεγαλύτερης του 1cm.	
IIIA2: Μικροσκοπική εξωπυελική (πάνω από το πυελικό χείλος) περιτοναϊκή συμμετοχή, με ή χωρίς θετικούς οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες.	T3a2 ◊ N0/1 ◊ M0
IIIB: Μακροσκοπική περιτοναϊκή μετάσταση πάνω από το πυελικό χείλος μέγιστης διάστασης μικρότερης ή ίσης των 2cm, με ή χωρίς μετάσταση στους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες.	T3b ◊ N0/1 ◊ M0
IIIC: Μακροσκοπική περιτοναϊκή μετάσταση πάνω από το πυελικό χείλος μέγιστης διάστασης μεγαλύτερης των 2cm, με ή χωρίς μετάσταση στους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες (περιλαμβάνει και επέκταση του όγκου στην κάψα του ήπατος και του σπλήνα χωρίς παρεγχυματική συμμετοχή κανενός από τα δύο όργανα).	T3c ◊ N0/1 ◊ M0
Στάδιο IV: Απομακρυσμένες μεταστάσεις εξαιρούμενων των περιτοναϊκών μεταστάσεων	Κάθε T και N ◊ M1
IVA: Υπεζωκοτική συλλογή με θετική κυτταρολογική.	
IVB: Παρεγχυματικές μεταστάσεις και μεταστάσεις σε εξωκοιλιακά όργανα (συμπεριλαμβανομένων των βουβωνικών λεμφαδένων και των λεμφαδένων εκτός της κοιλιακής κοιλότητας).	

Κεφάλαιο 2

Επιδημιολογία και γενετική

2.1 Επιδημιολογικά στοιχεία

Σε σχέση με τις λοιπές κακοήθειες του γυναικολογικού αναπαραγωγικού συστήματος (τραχήλου, μήτρας, αιδοίου και κόλπου), οι ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών εμφανίζουν τους υψηλότερους δείκτες θνησιμότητας [188]. Υπάρχουν γεωγραφικές αποκλίσεις στην επίπτωση, καθώς η Βόρεια Αμερική, η κεντρική και ανατολική Ευρώπη και η νοτιοανατολική Ασία εμφανίζουν υψηλά ποσοστά, ενώ χαμηλά είναι τα ποσοστά στην υποσαχάρια Αφρική και την δυτική Ασία [188]. Ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος είναι το υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδες καρκίνωμα [25]. Ωστόσο, εμφανίζονται αποκλίσεις συναρτήσει της ηλικίας, καθώς στις ηλικίες κάτω των είκοσι ετών οι όγκοι των γεννητικών κυττάρων είναι επικρατέστεροι, ενώ οι οριακής κακοήθειας όγκοι τυπικά εμφανίζονται σε γυναίκες κατά την τέταρτη και την πέμπτη δεκαετία ζωής τους, δηλαδή μια δεκαετία ωριότερα από την ηλικία εμφάνισης διηθητικών επιθηλιακών καρκίνων των ωοθηκών [15].

Στις περισσότερες χώρες στις οποίες είναι διαθέσιμα δεδομένα επί μακρόν, παρατηρείται μια σταδιακή μείωση στην επίπτωση σε περιοχές με παραδοσιακά υψηλά ποσοστά [25]. Η παρατηρούμενη μείωση αυτή αποδίδεται κυρίως στην ευρεία χρήση των από του στόματος αντισυλληπτικά χάπια, τα οποία έχουν μακροπρόθεσμη προστατευτική δράση έναντι του καρκίνου ωοθηκών μετά από πολυετή χορήγηση [25]. Ως προστατευτικοί παράγοντες έχουν επίσης αναφερθεί ο μεγάλος αριθμός τεκνοποίησης, η πρώτη τεκνοποίηση σε μικρή ηλικία, η εμμηνόπαυση σε μικρή ηλικία και ο θηλασμός [188, 15].

Αντίθετα, γυναίκες που δεν έχουν τεκνοποιήσει έχουν διπλάσια πιθανότητα να αναπτύξουν την νόσο [15]. Επίσης, η μετεμμηνόπαυσιακή θεραπεία ορμονικής αποκατάστασης που βασίζεται στην χορήγηση αμιγώς οιστρογόνων ή σε συνδυασμό με προγεστερόνη, αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου ωοθηκών [141, 52]. Έχουν πλέον εδραιωθεί ως παράγοντες κινδύνου οι γενετικές μεταλλάξεις και τα κληρονομούμενα καρκινικά σύνδρομα τα οποία αντιπροσωπεύουν και τις πιο σημαντικές προδιαθεσικές αιτίες για την ανάπτυξη καρκίνου ωοθηκών [180], και παρουσιάζονται αναλυτικότερα στην αντίστοιχη ενότητα (βλ. §2.2). Άλλοι, αμφιλεγόμενοι και μη επιβεβαιωμένοι, παράγοντες κινδύνου αποτελούν το κάπνισμα [130, 126, 53], τα ανδρογόνα [126], η δίαιτα [126] και η σκόνη τάλκη [126, 16, 62, 148].

2.2 Γονότυποι

Οι κληρονομούμενοι παράγοντες κινδύνου εμπλέκονται σε περίπου 20% των περιπτώσεων καρκίνου ωοθηκών, ωαγωγών και περιτοναίου [116, 184, 169, 127, 31].

Η πλειοψηφία των κληρονομικών καρκίνων ωοθηκών οφείλονται σε παθογόνες μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1 και BRCA2. Τουλάχιστον το 15% των γυναικών με υψηλού βαθμού κακοήθειας μη βλεννώδων καρκίνων ωοθηκών φέρουν γεννητικές μεταλλάξεις στα παραπάνω γονίδια και σχεδόν 40% αυτών των γυναικών δεν έχουν θετικό κληρονομικό ιστορικό καρκίνου μαστών ή ωοθηκών. Από την άλλη, οι γυναίκες που φέρουν τέτοιες μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και BRCA2 έχουν κατά περίπου 20% – 50% και 10% – 20%, αντίστοιχα, μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου ωοθηκών, ωαγωγών και περιτοναίου, με αυτούς τους καρκίνους να εμφανίζονται τυπικά σε πιο νεαρή ηλικία από την αντίστοιχη για τους σποραδικούς καρκίνους [184, 169, 127, 31].

Σπανιότερα εμφανίζονται μεταλλάξεις σε άλλα γονίδια που σχετίζονται με την εμφάνιση καρκίνου ωοθηκών, ωαγωγών και περιτοναίου, όπως είναι τα CHEK2, ATM, MRE11A, MSH-2/6, MLH1, NBN, PMS6, MUTYH, TP53, STK11 το σύμπλοκο που σχετίζεται με το BRCA1 και τα γονίδια

του μονοπατιού τ-ου/ης BRCA2/αναμίας Fanconi (όπως είναι τα BRIP1, BARD1, PALB2, RAD50, RAD51-C/D, κ.α.) [208, 80, 138, 174, 218].

Κληρονομούμενες είναι και οι μεταλλάξεις που σχετίζονται με σύνδρομο Lynch τύπου II. Γυναίκες που φέρουν τέτοιες μεταλλάξεις έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διάφορων τύπων καρκίνου όπως κόλου, ενδομητρίου και ωοθηκών, με τον τελευταίο να είναι τυπικά ενδομητριοειδής ή διαυγοκυτταρικός [174].

Γυναίκες με θετικό οικογενειακό ιστορικό επιθηλιακού καρκίνου ωοθηκών, ωαγωγών και περιτοναίου, ιδιαίτερα όταν υπάρχει επιβεβαιωμένη γεννητική μετάλλαξη στα γονίδια BRCA, συμβουλεύονται να προχωρήσουν σε αμφοτερόπλευρη αφαίρεση των εξαρτημάτων τους μετά την ολοκλήρωση της τεκνοποίησης [15]. Όλες οι γυναίκες που είναι ύποπτες ότι φέρουν μια γεννητική μετάλλαξη στα γονίδια BRCA, βάσει του θετικού οικογενειακού ιστορικού, ή της μικρής ηλικίας διάγνωσης, ή του μη επιθηλιακού ιστολογικού τύπου υψηλής κακοήθειας της νόσου, ή της καταγωγής τους (π.χ., Εβραίοι Ασkenάζι), πρέπει να υποβάλλονται σε γενετικό έλεγχο [15]. Το ίδιο ισχύει και για γυναίκες με θετικό οικογενειακό ιστορικό συνδρόμου Lynch τύπου II [15].

Κεφάλαιο 3

Διαλογή και διάγνωση

3.1 Δοκιμασίες διαλογής

Η ανίχνευση της νόσου σε αρχικό στάδιο είναι απαραίτητη για την μείωση των υψηλών ποσοστών θνησιμότητας. Ωστόσο, κάτι τέτοιο είναι δύσκολο λόγω της έλλειψης αξιόπιστων βιοδεικτών και παθογνωμονικών συμπτωμάτων μέχρι ο όγκος να φθάσει σε προχωρημένο στάδιο [60]. Μέχρι τώρα, δεν υπάρχουν αποτελεσματικές δοκιμασίες διαλογής που να μειώνουν την θνησιμότητα του καρκίνου των ωοθηκών, ωαγωγών και περιτοναίου [15]. Μελέτες που αφορούσαν την χρήση του CA125, του υπερηχογραφήματος πυέλου, και της αμφίχειρης γυναικολογικής εξέτασης, οι οποίες τελέστηκαν σε γυναίκες τόσο στον γενικό πληθυσμό [24, 84, 128], όσο και στον πληθυσμό υψηλού κινδύνου [78, 211], δεν έφτασαν σε ένα αποδεκτό επίπεδο ευαισθησίας και ειδικότητας. Ο χαμηλός επιπολασμός της νόσου και η έλλειψη αξιόπιστων δοκιμασιών διαλογής ενδεχομένως να οδηγήσουν σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα και άρα σε περιττές παρεμβάσεις [15].

3.2 Διαγνωστική προσέγγιση

Στα αρχικά στάδια, ο καρκίνος ωοθηκών, ωαγωγών και περιτοναίου δεν σχετίζεται με κάποια ειδική κλινική συμπτωματολογία, συνεπώς η διάγνωση του συνήθως καθυστερεί. Τα συμπτώματα είναι ύπουλα και η διάρκειά τους δεν διαφέρει μεταξύ ασθενών με αρχικού και προχωρημένου σταδίου νόσο [12, 107]. Αυτό ίσως και να αντανακλά την διαφορετική βιολογική συμπεριφορά των ποικίλων ιστολογικών τύπων, καθώς, για παράδειγμα, ο καλά διαφοροποιημένος ορώδης, ο βλεννώδης, ο ενδομητριοειδής και ο διφυλοκυτταρικός καρκίνος εμφανίζονται συνήθως στα αρχικά στάδια, ενώ ο υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδης καρκίνος εμφανίζεται τις περισσότερες φορές στο στάδιο ΙΙΙ λόγω ταχείας εξάπλωσης και υψηλού κακοήθους δυναμικού [15]. Ήπια συμπτώματα όπως αυτά των γαστρεντερικών διαταραχών, ουρογεννητικών λοιμώξεων και καλοήθων ωοθηκικών αλλοιώσεων όπως κύστεων, τερατωμάτων και ινωμάτων, ενδεχομένως να εμφανιστούν και σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών [71]. Ωστόσο, σε αντίθεση με τις καλοήθεις νόσους, τα συμπτώματα από την κακοήθη νόσο εμμένουν και χειροτερεύουν με την πάροδο του χρόνου [71]. Γενικά, μέτρια και οξεία συμπτώματα σχετίζονται με την εξάπλωση της νόσου σε παρακείμενες ανατομικές περιοχές. Στην συμπτωματολογία αυτή συγκαταλέγονται η πυελική συμφόρηση, ο κοιλιακός και ο πυελικός πόνος, η επιτακτική και η συχνή έπειξη για ούρηση, οι διαταραχές του καταμήνιου κύκλου, η δυσπαρευνία, ο πόνος στην μέση, η δυσκοιλιότητα και η δυσπεψία, η κόπωση και η απώλεια μάζας σώματος [12, 107, 135, 71]. Καθώς η νόσος επεκτείνεται, η κοιλιακή συμφόρηση και διάταση λόγω του ασχίτη γενικά επιδεινώνεται και ενδεχομένως να οδηγήσει σε συμπτωματολογία από το αναπνευστικό λόγω της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης ή τη διαπίδυσης υγρού εντός της υπεζωχοτικής κοιλότητας [71, 15]. Η ανώμαλη κολπική αιμόρροια αποτελεί ασύνηθες σύμπτωμα [71, 15]. Η σωστή αυτοαξιολόγηση των παραπάνω συμπτωμάτων από τους ασθενείς μπορεί να οδηγήσει στην έγκαιρη διάγνωση και θεραπευτική παρέμβαση [172].

Οι ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών περιορισμένο στις ωοθήκες και τους ωαγωγούς κατά την αρχική διάγνωση, έχουν πολύ καλή πρόγνωση [216, 196, 40, 13]. Ωστόσο, περίπου τα δύο τρίτα όλων των επιθηλιακών καρκίνων ωοθηκών, ωαγωγών και περιτοναίου είναι σταδίου ΙΙΙ και ΙV κατά την διάγνωση, με δυσμενέστερη πρόγνωση [15].

Ένα λεπτομερές ατομικό και οικογενειακό ιστορικό πρέπει να λαμβάνεται για να διαπιστωθεί η πιθανή ύπαρξη παραγόντων κινδύνου. Στην συνέχεια, πρέπει να τελειάει μια πλήρης φυσική εξέταση, συμπεριλαμβανομένων των μαστών, της πυέλου και του ορθού [14, 60].

Προ του χειρουργείου, πρέπει η ασθενής να ακτινογραφείται με απλή ακτινογραφία θώρακος για τον έλεγχο τυχόν υπεζωχοτικής συλλογής και να εκτελείται υπολογιστική τομογραφία κοιλίας και πυέλου για να προσδιοριστεί η έκταση της ενδοκοιλιακής νόσου. Ωστόσο, εν απουσία εξω-πυελικής/κοιλιακής νόσου, η ακτινογράφηση δεν αντικαθιστά την χειρουργική σταδιοποίηση με λαπαροτομία.

Ειδικοί καρκινικοί δείκτες, συμπεριλαμβανομένου του CA125 και του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA), πρέπει να εκτιμώνται [14]. Υψηλά επίπεδα του CA125 είναι συχνά παθολογικά του επιθηλιακού καρκίνου ωοθηκών, ωαγωγών και περιτοναίου. Μέτρηση δεικτών όπως η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) και η α-φετοπρωτεΐνη (AFP) εκτελείται υποχρεωτικά για τον αποκλεισμό όγκων γεννητικών κυττάρων σε νεαρές ασθενείς με πυελική μάζα ή ύποπτη μεγέθυνση μιας ωοθήκης [15].

Μεταστάσεις στις ωοθήκες από γαστρικό καρκίνο και καρκίνο του κόλου ενδεχομένως να μιμούνται πρωτοπαθή καρκίνο, κάτι όμως που διαλευχάινεται με την μέτρηση των επιπέδων των CEA και CA19-9, τα οποία είναι αυξημένα σε αυτή την δευτεροπαθή νόσο. Επιπλέον, τα επίπεδα του CA125 είναι 25 φορές μεγαλύτερα των αντιστοίχων του CEA, τότε η διάγνωση τείνει προς την πρωτοπαθή νόσο, χωρίς ωστόσο να αποκλείεται η δευτεροπαθής [181].

Η σύγχρονη μαστογραφία πρέπει επίσης να εκτιμάται καθώς οι ασθενείς είναι συχνά στην ηλικιακή ομάδα εμφάνισης καρκίνου μαστών. Κολονοσκόπηση ενδείκνυται όταν τα συμπτώματα είναι τέτοια ώστε να απαιτείται ο αποκλεισμός καρκίνου κόλου [14]. Συνοπτικά, η παρακάτω λίστα παραγόντων καταδεικνύουν την παρουσία κακοήθειας:

- Ηλικία ασθενούς (μικρή για κακοήθειες γεννητικών κυττάρων και μεγάλη για επιθηλιακών).
- Αμφοτερόπλευρη εντόπιση στα εξαρτήματα.
- Ακίνητος κλινικά όγκος.
- Παρουσία ασκίτη.
- Σύνθετη δομή κατά την υπερηχογραφική εξέταση, ιδιαίτερα στις στερεές περιοχές.
- Ευρήματα από την αξονική τομογραφία παθολογικά μεταστατικών εστιών.
- Αυξημένα επίπεδα καρκινικών δεικτών.

Κεφάλαιο 4

Αντιμετώπιση

4.1 Πρωτογενές χειρουργείο

Έως σήμερα, το χειρουργείο αποτελεί τον χρυσό κανόνα για την αντιμετώπιση του καρκίνου των ωοθηκών, ωαγωγών και περιτοναίου [60]. Η ωοθηκεκτομή και η εξαρτηματεκτομή χρησιμοποιούνται τόσο για την σταδιοποίηση, όσο και για την κυτταρομείωση ή ακόμα και την θεραπεία των αρχικού σταδίου όγκων που περιορίζονται στις ωοθήκες [123, 205]. Στην περίπτωση των προχωρημένου σταδίου όγκων, το ανοικτό χειρουργείο χρησιμοποιείται με σκοπό την εκτενή κυτταρομείωση, η οποία στοχεύει στην εξάλειψη των καρκινικών εστιών πάχους μεγαλύτερου του 1cm [76, 178], και σε αυτή την περίπτωση αναφέρεται ότι έχει επιτευχθεί η βέλτιστη κυτταρομείωση. Μάλιστα, η μέγιστη διάμετρος της υπολειπόμενης νόσου κατόπιν κυτταρομείωσης επηρεάζει την πρόγνωση [75, 20, 14].

4.1.1 Λαπαροτομία σταδιοποίησης

Η επιμελής σταδιοποιητική λαπαροτομία είναι σημαντικό μέρος την αρχικής διαχείρισης. Έτσι, στην περίπτωση υποψίας κακοήθειας η λαπαροτομία πρέπει να εκτελείται, και αν δεν υπάρχει ορατή ή ψηλαφητή μεταστατική εστία, τα ακόλουθα βήματα πρέπει να εκτελούνται για την ορθή σταδιοποίηση της νόσου [10, 46, 185, 14]:

1. Σχολαστική εκτίμηση όλων των περιτοναϊκών επιφανειών.
2. Συλλογή τυχόν περιτοναϊκού ή ασκίτικού υγρού και αποστολή δείγματος προς κυτταρολογική εξέταση. Αν δεν υπάρχει, πρέπει να εκτελεστούν πλύσεις περιτοναϊκής κοιλότητας και το υλικό να αποσταλεί για κυτταρολογική εξέταση.
3. Υποκοιλική επιπλεκτομή.
4. Επιλεκτική λεμφαδενεκτομή πυελικών και παρααορτικών λεμφαδένων, τουλάχιστον ομόπλευρα αν η κακοήθεια είναι μονόπλευρη.
5. Βιοψία και εκτομή κάθε ύποπτης αλλοίωσης, μάζας και προσκόλλησης.
6. Τυχαίες περιτοναϊκές βιοψίες φυσιολογικών επιφανειών, συμπεριλαμβανομένων των υποδιαφραγματικών (σίγουρα της δεξιάς), της κυστικής πτυχής, τον χώρο του Douglas, την δεξιά και αριστερή παρακοιλιακή αύλακα και αμφοτέρων των πυελικών πλάγιων τοιχωμάτων.
7. Ολική κοιλιακή υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων, στις περισσότερες περιπτώσεις. Αν ο πρωτοπαθής όγκος περιορίζεται στην ωοθήκη, πρέπει να ελέγχεται για καψική ρήξη.
8. Σκωληροειδεκτομή για το βλεννώδες καρκίνωμα, αν η σκωληροειδής απόφυση φαίνεται μη φυσιολογική.

Στις νεαρές γυναίκες που επιθυμούν διατήρηση της γονιμότητας και ο όγκος είναι περιορισμένος στην μία ωοθήκη, η επιλογή του συντηρητικού χειρουργείου με διατήρηση της μήτρας και της ετερόπλευρης ωοθήκης, πρέπει λαμβάνεται υπόψη κατόπιν ενημέρωσης των ασθενών [217], και ειδικότερα αυτό το θεραπευτικό σενάριο θα πρέπει να ακολουθείται στην περίπτωση κοκκιοκυτταρικών όγκων [175, 41]. Συντηρητικό χειρουργείο πρέπει εκτελείται και στην περίπτωση κακοήθειας από γεννητικά κύτταρα οποιουδήποτε σταδίου, λόγω της πολύ καλής ανταπόκρισής τους σε χημειοθεραπευτικά

σχήματα [15]. Σημειώνεται ότι σε ένα συντηρητικό χειρουργείο δεν συνιστάται η λήψη κωνοειδούς βιοψίας από την υγιή ωοθήκη καθώς υπάρχει κίνδυνος απώλειας της γονιμότητας, κάτι που αναιρεί τον ίδιο τον σκοπό ενός τέτοιου χειρουργείου [15].

Η κλινική εκτίμηση είναι σημαντική κατά την προσέγγιση πυελικής μάζας σε νεαρή γυναίκα αναπαγωγικής ηλικίας. Αν η υποψία κακοήθειας είναι ισχυρή, τότε η ανοικτή λαπαροτομία είναι ενδεδειγμένη. Σε αντίθετη περίπτωση, και ειδικότερα όταν τα επίπεδα των καρκινικών δεικτών (συμπεριλαμβανομένων και των hCG και AFP) είναι εντός φυσιολογικού εύρους τιμών, η λαπαροσκόπηση ενδεχομένως να είναι καταλληλότερη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, βιοψία πρέπει να αποστέλλεται για διεγχειρητική ιστολογική εξέταση [15].

4.1.2 Πρωτογενής κυτταρομείωση

Όπως έχει αναφερθεί, σε ένα μεγάλο μέρος των ασθενών με πρωτοπαθή νόσο η διάγνωση τίθεται σε αρκετά προχωρημένο στάδιο. Κάτι τέτοιο μπορεί να επηρεάσει την γενική κατάσταση υγείας της ασθενούς, και ειδικότερα την κατάσταση απόδοσής της και την καταλληλότητά της για χειρουργείο. Ωστόσο, όπως επίσης έχει αναφερθεί, σημαντικός προγνωστικός παράγοντας είναι όγκος της υπολειπόμενης νόσου κατόπιν κυτταρομείωσης. Άρα, ασθενείς με νόσο προχωρημένου σταδίου, των οποίων η κατάσταση της υγείας τους το επιτρέπει, πρέπει γενικά να υποβάλλονται σε πρωτογενή λαπαροτομία για ολική κοιλιακή υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων, επιπλεκτομή και μέγιστη δυνατή κυτταρομείωση [75, 20, 178, 76, 14]. Κάτι τέτοιο ενδεχομένως να απαιτεί τμηματική εντερεκτομή, και περιστασιακά, μερική ή ολική εκτομή και άλλων οργάνων. Η εκτομή κλινικά αρνητικών λεμφαδένων κατά την διάρκεια κυτταρομείωσης δεν αυξάνει ούτε την επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου ούτε την ολική επιβίωση και δεν πρέπει να εκτελείται [77].

Επιλεγμένοι ασθενείς με ιστολογικά αποδεδειγμένη νόσο προχωρημένου σταδίου και που ενδεχομένως να μην είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για πρωτογενές χειρουργείο, ίσως να πρέπει να λάβουν κύκλους εισαγωγικής χημειοθεραπείας πριν την ενδιάμεση - πλέον - κυτταρομείωση και την επιπρόσθετη επικουρική χημειοθεραπεία, κάτι που θα μελετηθεί αναλυτικά στο αντίστοιχο μέρος της παρούσας εργασίας (βλ. §II).

4.2 Επικουρική χημειοθεραπεία

Ο συνδυασμός της χειρουργικής και της αντικαρκινικής φαρμακολογικής αντιμετώπισης είναι η καλύτερη θεραπευτική επιλογή του καρκίνου ωοθηκών, ωαγωγών και περιτοναίου σε προχωρημένο στάδιο παρά σε αρχικό [15, 60]. Κατά την πάροδο των χρόνων, διάφοροι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί. Χάρη στην εξέλιξη της αντικαρκινικής φαρμακολογίας, είναι πλέον εφικτή η αποτελεσματική αντιμετώπιση των διάφορων ιστολογικών τύπων και διαβαθμίσεων της νόσου, η οποία συνεισφέρει στην βελτίωση τόσο της ποιότητας όσο του και του προσδόκιμου ζωής των ασθενών [59, 179], παρόλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Παρακάτω περιγράφεται την χρήση αυτών των παραγόντων.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα ζητήματα που αφορούν την εισαγωγική χημειοθεραπεία ως εναλλακτική της πρωτογενούς κυτταρομείωσης στην νόσο προχωρημένου σταδίου, μελετάται στο αντίστοιχο μέρος της παρούσας εργασίας (βλ. §III).

4.2.1 Χημειοθεραπεία αρχικού σταδίου

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν την χρήση επικουρικής χημειοθεραπείας για το *in situ* καρκίνωμα ωοθηκών και ωαγωγών και δεν πρέπει να προτείνεται [214, 14]. Η πρόγνωση των ασθενών με επαρκώς σταδιοποιημένους όγκους σταδίου I-A/B, και ειδικότερα για καλά και μέτρια διαφοροποιημένα καρκινώματα, είναι καλή και η επικουρική θεραπεία δεν προσφέρει επιπλέον όφελος οπότε δεν ενδείκνυται [196, 15]. Επικουρική χημειοθεραπεία βασιζόμενη στην πλατίνη δίνεται στις περισσότερους ασθενείς σταδίου IC και πέρα, καθώς και στις ασθενείς με πτωχά διαφοροποιημένα καρκινώματα οποιουδήποτε σταδίου [15], ενδεχομένως με εξαιρέσεις ανάλογα αν είναι σταδίου I [13, 28]. Για παράδειγμα, υπάρχουν ενστάσεις για το αν πρέπει να δίνεται επικουρική χημειοθεραπεία σε ασθενείς με πτωχά διαφοροποιημένο καρκίνωμα σταδίου I-A/B οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε ενδεδειγμένη χειρουργική σταδιοποίηση [196].

4.2.2 Χημειοθεραπεία προχωρημένου σταδίου

Ασθενείς με νόσο προχωρημένου σταδίου πρέπει να λαμβάνουν επικουρική χημειοθεραπεία κατόπιν της κυτταρομείωσης [1, 14].

Ο αποδεκτός κανόνας είναι έξι κύκλοι συνδυαστικής χημειοθεραπείας μιας πλατίνης (καρβοπλατίνη ή σισπλατίνη) και μιας ταξάνης (πακλιταξέλη ή δοσιταξέλη) [125, 198, 68, 147, 18]. Η δοσιταξέλη προτιμάται, με αντίστοιχα αποτελέσματα, σε ασθενείς με σοβαρή αλλεργική αντίδραση στην πακλιταξέλη ή που έχουν αναπτύξει πρώιμη νευροπάθεια, καθώς είναι λιγότερο νευροτοξική αλλά περισσότερο μυελοκατασταλτική [197, 156]. Σε ασθενείς που δεν ανέχονται την συνδυαστική χημειοθεραπεία λόγω συννοσηροτήτων, αδυναμίας, ή προχωρημένης ηλικίας, η ενδοφλέβια μονοθεραπεία με καρβοπλατίνη είναι μια εναλλακτική, η αποτελεσματικότητά της οποίας ωστόσο έχει δεχτεί κριτική [58].

Η συνιστώμενες δόσεις και το χρονοδιάγραμμα για ενδοφλεβίως χορηγούμενη χημειοθεραπεία είναι καρβοπλατίνη με αρχική δόση $AUC = 5/6 \frac{\text{mg}\cdot\text{h}}{\text{L}}$ και πακλιταξέλη $175 \frac{\text{mg}}{\text{m}^2}$, κάθε τρεις εβδομάδες για έξι κύκλους, ενώ έχουν προταθεί πολλές τροποποιήσεις [91, 90, 157, 66, 36, 35, 14].

Αν και από κάποιες μελέτες έχει συσχετιστεί η ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία με αυξημένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου και ολική επιβίωση σε επιλεγμένες ασθενείς με νόσο σταδίου III που έχουν υποβληθεί σε βέλτιστη κυτταρομείωση, η τεχνική αυτή δεν έχει ακόμα παγκοσμίως εδραιωθεί λόγω ανησυχιών που σχετίζονται με την αυξημένη τοξικότητα, με προβλήματα που αφορούν τον χρησιμοποιούμενο καθετήρα και λόγω σκεπτικισμού απέναντι στα πραγματικά οφέλη της [3, 121, 7, 83].

Η εισαγωγή των αντικαρκινικών στοχευμένων θεραπειών φαίνεται να βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής, και συγκεκριμένα η προσθήκη αναστολέων της αγγειογένεσης όπως η μεβεσιζουμάμπη στο σχήμα επικουρικής χημειοθεραπείας ενδεχομένως να ωφελεί [152, 23, 146, 111, 191, 120, 97].

Έχει προταθεί, επίσης, η εισαγωγή των αναστολέων πρωτεϊνών PARP στο χημειοθεραπευτικό σχήμα πρώτης γραμμής [42, 114, 86, 11, 166, 72], καθώς και ανοσοθεραπεία μέσω αναστολέων σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού [113, 34, 206, 112, 131, 161].

Κάποιες ειδικές περιπτώσεις αποτελούν - λόγω σπανιότητας - οι κακοήθεις όγκοι των γεννητικών κυττάρων και ειδικότερα το δυσγερίνωμα, καθώς και της γεννητικής ταινίας και ειδικότερα ο κακοήθης κοκκιοκυταρικός όγκος, για τις οποίες τα θεραπευτικά σχήματα τροποποιούνται. Συγκεκριμένα, οι κακοήθεις όγκοι των γεννητικών κυττάρων είναι εξαιρετικά ευάλωτοι σε χημειοθεραπευτικά σχήματα βασισμένα στην πλατίνη [14] και για το δυσγερίνωμα χρησιμοποιείται το σχήμα ετοποσίδης και σισπλατίνης $100 \frac{\text{mg}}{\text{m}^2}$ και $100 \frac{\text{mg}}{\text{m}^2}$, αντίστοιχα, ανά ημέρα για πέντε ημέρες κάθε τρεις εβδομάδες για τρεις κύκλους, με προαιρετικούς διάφορους συνδυασμούς μπλεομυκίνης [44, 165], ενώ έχει προταθεί η αντικατάσταση της σισπλατίνης με καρβοπλατίνη [210, 176]. Όσον αφορά τον κοκκιοκυταρικό όγκο δεν υπάρχουν στοιχεία που να επιβεβαιώνουν αν η επικουρική βελτιώνει τα αποτελέσματα του χειρουργείου για τους όγκους σταδίου I και ποιο είναι το κατάλληλο σχήμα [15]. Χρησιμοποιείται ευρέως, αλλά εμπειρικά, σχήμα ετοποσίδης, σισπλατίνης και μπλεομυκίνης [175, 22, 151], ωστόσο έχει προταθεί τόσο η μείωση της δόσης - λόγω τοξικότητας - της μπλεομυκίνης [81], όσο και η αντικατάσταση του σχήματος με καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη [22], με ή χωρίς μεβεσιζουμάμπη [21, 167].

4.2.3 Αγωγή συντήρησης

Κατόπιν της ολοκλήρωσης του επικουρικού χημειοθεραπευτικού σχήματος, οι ασθενείς ενδεχομένως να υποτροπιάσουν. Μάλιστα, σχεδόν το 80% των γυναικών με προχωρημένου σταδίου νόσο, που έχουν ανταποκριθεί στην χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής, τελικά υποτροπιάζουν [15]. Έτσι, στην περίπτωση μερικής ή πλήρους ανταπόκρισης, οι ασθενείς μπορούν να λάβουν χημειοθεραπεία συντήρησης με τα ίδια φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν για θεραπεία πρώτης γραμμής, και ενδεχομένως με προσθήκη άλλων, με σκοπό να αυξηθεί η επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου [164, 79]. Δεν έχει φανεί, ωστόσο, να παίζει ρόλο η άμεση εκκίνηση της χημειοθεραπείας συντήρησης στην μείωση του ποσοστού υποτροπής [30].

Φάρμακα που έχουν, επίσης, προταθεί για αυτόν το σκοπό είναι - μεταξύ άλλων - οι αναστολείς των πρωτεϊνών PARP [109, 110, 129, 42, 114, 163, 132, 47, 158] και οι αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού [113, 34, 206, 112, 131, 161].

4.3 Δευτερογενές χειρουργείο

Το ίδιο σκεπτικό πίσω από ένα δευτερογενές χειρουργείο ισχύει και για ένα τριτογενές ή ακόμα και για ένα τεταρτογενές, που δεν είναι άλλο από τον χειρουργικό έλεγχο των υποτροπών.

4.3.1 Λαπαροτομία δεύτερης ματιάς

Η λαπαροτομία (ή λαπαροσκόπηση) δεύτερης ματιάς χρησιμοποιούνταν παλιότερα σε ασθενείς χωρίς κλινική επιβεβαίωση ύπαρξης νόσου κατόπιν πέρατος του χημειοθεραπευτικού σχήματος πρώτης γραμμής, με σκοπό να καθοριστεί η ανταπόκριση στην αγωγή. Αυτή η διαδικασία είχε αξία σε επίπεδο πρόγνωσης, ωστόσο φάνηκε ότι δεν επηρεάζει την επιβίωση και δεν συνιστάται πλέον [49].

4.3.2 Δευτερογενής κυτταρομείωση

Η δευτερογενής κυτταρομείωση ορίζεται ως το πρώτο κυτταρομειωτικό χειρουργείο κατόπιν πέρατος του χημειοθεραπευτικού σχήματος πρώτης γραμμής. Έχει φανεί ότι οι ασθενείς ωφελούνται από αυτή την πρακτική, ιδίως σε επίπεδο ολική επιβίωσης, αν το διάστημα ελεύθερο νόσου είναι ικανοποιητικά εκτενές, καθώς επίσης αν η μακροσκοπική νόσος μπορεί να αφαιρεθεί στην ολότητά της, κάτι που συνήθως συμβαίνει σε ασθενείς με μονήρη υποτροπή [37, 50]. Συγκεκριμένα, ασθενείς διάστημα ελεύθερο νόσου μεγαλύτερο των 12/24 μηνών, καθώς και αυτοί με μόνο 1/2 εστίες νόσου, φαίνονται να ωφελούνται τα μέγιστα [190, 33].

4.4 Επιτήρηση

Ο στόχος της επιτήρησης περιλαμβάνει κυρίως την έγκαιρη αναγνώριση και κατάλληλη διαχείριση των παρενεργειών της θεραπείας, καθώς και τον έγκαιρο εντοπισμό των συμπτωμάτων και των σημείων υποτροπιάζουσας νόσου. Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες που βασίζονται σε μελέτες σχετικά με την κατάλληλη επιτήρηση των ασθενών κατόπιν πέρατος της επικουρικής χημειοθεραπείας. Επίσης, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η εντατική κλινική παρακολούθηση, κατόπιν πέρατος της επικουρικής χημειοθεραπείας, μιας ασυμπτωματικής ασθενούς με υποτροπιάζουσα νόσο, βελτιώνει την ολική επιβίωση ή την ποιότητα ζωής [15]. Εμπειρικά, για ένα έτος κατόπιν θεραπείας οι ασθενείς παρακολουθούνται κλινικοεργαστηριακά και απεικονιστικά ανά τρίμηνο, με σταδιακή αύξηση των μεσοδιαστημάτων ανά τέσσερις με έξι μήνες κατόπιν διαίτας και στην συνέχεια ανά έτος κατόπιν πενταετίας [15].

Αν και κατά την συνήθη πρακτική τα επίπεδα του CA125 μετρούνται τακτικά σε ασθενείς επιθηλιακού καρκίνου ωοθηκών, ωαγωγών και περιτοναίου, εντούτοις υπάρχει σκεπτικισμός σχετικά με το κλινικό όφελος που προσφέρει από μόνη της η αύξηση των επιπέδων του δείκτη αυτού ως αιτία έναρξης χημειοθεραπευτικού σχήματος δεύτερης γραμμής [173]. Για τους όγκους γεννητικών κυττάρων, σε όλους τους ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθείται η ανταπόκριση τους στην θεραπεία μέσω της αξιολόγησης των δεικτών AFP και hCG. Μάλιστα, η επιτήρηση ασθενών με δυσгерμίνωμα ακολουθεί την αντίστοιχη των αρρένων με σεμίνωμα [45, 150], εν απουσία συστηματικής μελέτης επί του ζητήματος [15]. Όσον αφορά τους όγκους γεννητικής ταινίας και συγκεκριμένα τους κοκκιοκυτταρικούς όγκους, στους ασθενείς με υψηλά επίπεδα INHBB ή/και AMH κατά την αρχική διάγνωση, φαίνεται αυτοί οι ίδιοι δείκτες να είναι αξιόπιστοι για τον εντοπισμό υπολειμματικής ή υποτροπιάζουσας νόσου κατά την διάρκεια της επιτήρησης [106], ενώ δεν υπάρχουν στοιχεία για την υπεροχή του ενός έναντι του άλλου [67].

4.5 Χημειοθεραπεία υποτροπής

Σχετικά με τους επιθηλιακούς καρκίνους, για την πρόγνωση και την πρόβλεψη της ανταπόκρισης σε επακόλουθη χημειοθεραπεία χρησιμοποιείται τόσο το διάστημα ελεύθερο νόσου όσο και το «διάστημα ελεύθερο πλατίνης», το οποίο ορίζεται ως το διάστημα της διακοπής του αρχικού θεραπευτικού σχήματος βασιζόμενο στην πλατίνη μέχρι την υποτροπή ή την πρόοδο της νόσου [122, 65]. Σε ασθενείς των οποίων η νόσος θεωρείται ευαίσθητη στην πλατίνη έχει φανεί ότι ο συνδυασμός καρβοπλατίνης και πακλιταξέλης υπερέρχει της μονοθεραπείας με καρβοπλατίνη [149], ενώ σε ασθενείς με νευροτοξικότητα μπορεί να αντικατασταθεί η πακλιταξέλη με γεμισιταμίνη ή λιποσωμική δοξορουμπικίνη [154, 153, 207]. Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη νόσο ανθεκτική στην πλατίνη, υπάρχουν εναλλακτικές όπως η λιποσωμική δοξορουμπικίνη, η τοποτεκάνη, η ετοποσίδη και η γεμισιταμίνη [82, 177, 171, 64]. Άλλα φάρμακα που έχουν επίσης προταθεί, τόσο για ευαίσθητους όσο και για ανθεκτικούς στην πλατίνη επιθηλιακούς όγκους, όπως επίσης και για παρηγορητική θεραπεία [63], περιλαμβάνουν αναστολείς της αγγειογένεσης [2, 155, 162, 159], αναστολείς των πρωτεϊνών PARP [92, 189], αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού [48, 98, 124, 215], αναστολείς πρωτεϊνικών κινασών [61, 115], καθώς και ορμονοθεραπευτικούς παράγοντες [70, 54, 69].

Στην υποτροπή δυσγερμινώματος κατόπιν χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με ετοποσίδη, σισπλατίνη και μπλεομυκίνη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σχήμα πακλιταξέλης, ιφωσφαμίδης και σισπλατίνης [209]. Μάλιστα, προτείνεται και η χρήση υψηλής δόσης χημειοθεραπείας κατόπιν αυτόλογης διάσωσης μυελού σε επιλεγμένους ασθενείς [15]. Όσον αφορά τους κοκκιοκυτταρικούς, ορμονική θεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως και για την υποτροπή τους [216, 41, 14].

Μέρος II

Εισαγωγική χημειοθεραπεία προ κυταρρομείωσης

Κεφάλαιο 5

Θεραπευτική στρατηγική

5.1 Εισαγωγή της εισαγωγικής χημειοθεραπείας

Η εισαγωγική χημειοθεραπεία εισήχθη από ανάγκη στο θεραπευτικό πλάνο του προχωρημένου σταδίου πρωτοπαθούς καρκίνου των ωοθηκών, ωαγωγών και περιτοναίου. Πράγματι, το 1998 με μια αναδρομική μελέτη [201], είχε προταθεί η αξιοποίηση εισαγωγικής χημειοθεραπείας αντί πρωτογενούς κυτταρομειωτικού χειρουργείου, σε περιπτώσεις ασθενών όπου η δυνατότητα ικανοποιητικής εκτομής του φορτίου της νόσου αμφισβητούνταν. Σημειώνεται ότι η καταλληλότητα των ασθενών για κυτταρομειωτικό χειρουργείο εξαρτάται από παράγοντες που αφορούν

- άμεσα τους ασθενείς, όπως είναι [202]
 - η ηλικία,
 - το φορτίο της νόσου,
 - οι συννοσηρότητες,
 - η εντόπιση των μεταστατικών εστιών,
 - η κατάσταση απόδοσης,
- την χειρουργική ομάδα, όπως είναι [95, 32, 199]
 - η εμπειρία και η δεξιότητα,
 - η οπτική και η φιλοσοφία.

Λογική συνέχεια της παραπάνω θεραπευτικής πρακτικής αποτέλεσε η εισαγωγική χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από κυτταρομειωτικό χειρουργείο, το οποίο καλείται *ενδιάμεσο* σε αντιδιαστολή με το πρωτογενές, σε περιπτώσεις ασθενών όπου κρίθηκαν - εξ αρχής ή κατόπιν πέρατος του χημειοθεραπευτικού σχήματος - κατάλληλοι για χειρουργική παρέμβαση. Είχε, μάλιστα, καταδειχθεί η αναμενόμενη βελτίωση του ποσοστού επιτυχίας του πρώτου κυτταρομειωτικού χειρουργείου μετά την εισαγωγή εισαγωγικής χημειοθεραπείας [89].

5.2 Το δίλημμα

Από την μία, υπάρχουν αρκετοί λόγοι για τους οποίους ενδεχομένως να προτείνεται η εισαγωγική χημειοθεραπεία:

- Ενδεχομένως να μειώσει το φορτίο της νόσου έτσι ώστε να καταστεί εφικτή η κυτταρομείωση.
- Ενδεχομένως να βελτιώσει την κατάσταση απόδοσης των ασθενών.
- Δεν απαιτείται ο χώρος του νοσοκομείου για την χορήγησή της.
- Είναι δυνατή η άμεση εκκίνηση της χορήγησής της. Στον αντίποδα, τόσο ο προγραμματισμός όσο και η ανάρρωση από ένα πρωτογενές κυτταρομειωτικό χειρουργείο καθυστερούν την εκκίνηση της χορήγησης χημειοθεραπευτικών σχημάτων.

Από την άλλη, υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με την εισαγωγή της εισαγωγικής χημειοθεραπείας:

- Καθυστερεί ένα ενδεχόμενο κυτταρομειωτικό χειρουργείο.
- Προκαλεί ίνωση, η οποία αυξάνει τον βαθμό δυσκολίας του χειρουργείου.
- Ενδεχομένως να μειώσει κάποιες εστίες νόσου τόσο ώστε να μην γίνουν αντιληπτές κατά την διάρκεια του χειρουργείου.
- Ενδεχομένως να αναπτυχθεί αντίσταση στο χρησιμοποιούμενο χημειοθεραπευτικό σχήμα, κάτι που σχετίζεται και με τον αριθμό των χημειοθεραπευτικών κύκλων [19]. Στον αντίποδα, η κυτταρομείωση μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης τέτοιου είδους αντίστασης.

Ωστόσο, είναι αναγκαία η οριθή και συστηματική σύγκριση της νέας αυτής θεραπευτικής πρακτικής της εισαγωγικής χημειοθεραπείας ακολουθούμενης από ενδιάμεση κυτταρομείωση και ενδεχομένως επικουρική χημειοθεραπεία, εφεξής NACT+IDS, έναντι της καθιερωμένης της πρωτογενούς κυτταρομείωσης ακολουθούμενης από επικουρική χημειοθεραπεία, εφεξής PDS+ACT, κυρίως ως προς την επιρροή της επιβίωσης των ασθενών με πρωτοπαθή και προχωρημένου σταδίου καρκίνο ωοθηκών, ωαγωγών και περιτοναίου. Όπως θα δούμε στο τρέχον μέρος της παρούσας εργασίας, έχει φανεί ως τώρα ότι οι δύο πρακτικές είναι ισοδύναμες ως προς την επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου και την ολική επιβίωση, ωστόσο η NACT+IDS χαρακτηρίζεται από λιγότερη νοσηρότητα και χαμηλότερη θνησιμότητα μετά το χειρουργείο σε σχέση με την PDS+ACT [117, 15, 39]. Υπό το πρίσμα αυτών των αποτελεσμάτων, παρατηρείται αύξηση του ποσοστού των ασθενών προχωρημένου σταδίου νόσου που υποβάλλονται σε εισαγωγική χημειοθεραπεία τριών/τεσσάρων κύκλων προ ενδιάμεσου χειρουργείου, ακολουθούμενου ενδεχομένως από επικουρική χημειοθεραπεία [15].

Κεφάλαιο 6

Δημοσιευμένες συγκριτικές μελέτες

Τέσσερις θεωρούνται ως τώρα οι δημοσιευμένες συγκριτικές μελέτες που συμβάλλουν ορθά στην επιστημονική διαλεύκανση του θεραπευτικού διλήμματος NACT+IDS έναντι PDS+ACT για την πρωτογενή αντιμετώπιση του προχωρημένου σταδίου πρωτοπαθούς καρκίνου ωοθηκών, ωαγωγών και περιτοναίου [117, 15, 39], και ενδεχομένως πέντε [39]. Συγκεκριμένα, κατά χρονολογική σειρά εξαγωγής των πρώτων αποτελεσμάτων έκαστης είναι οι

1. EORTC 55971 / NCIC OV13 [73, 74, 199, 200, 202, 203, 204],
2. CHORUS [93, 94, 108, 200],
3. JCOG0602 [142, 143, 144, 145], και
4. SCORPION [55, 57, 56].

Όσον αφορά την εν δυνάμει πέμπτη μελέτη [29], σε αυτή δεν παρέχονται λεπτομερειακά όλα τα απαραίτητα ποσοτικά στοιχεία [39], και έτσι πρακτικά δεν λαμβάνεται υπόψη.

Ακολουθεί η παρουσίαση των εργασιών της παραπάνω λίστας.

6.1 EORTC 55971/NCIC OV13

Η EORTC 55971/NCIC OV13 ήταν μια μεγάλη, διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή μη κατωτερότητας, φάσης III. Συνολικά 718 γυναίκες καταγράφηκαν μεταξύ 1998 και 2006, ωστόσο 48 από αυτές αποκλείστηκαν μετά την τυχαιοποίηση για συγκεκριμένους λόγους άσχετους με το αντικείμενο της μελέτης. Έτσι, τελικά, μελετήθηκαν 670 γυναίκες σταδίου IIIc/IV επιθηλιακού καρκίνου ωοθηκών, ωαγωγών και περιτοναίου. Επιπλέον, για την συμπερίληψη στην μελέτη, ένας εξωπυελικός όγκος θα έπρεπε να είναι ίσος ή μεγαλύτερος των 2cm και η θεραπεία θα έπρεπε να εκκινήσει εντός τριών εβδομάδων από την αρχική βιοψία. Η πειραματική ομάδα, εφεξής ομάδα **Π**, αποτελούμενη από 334 γυναίκες, προγραμματίστηκε να λάβει τρεις κύκλους εισαγωγικής χημειοθεραπείας βασισμένη στην πλατίνη, ακολουθούμενη από ενδιάμεση κυτταρομείωση και τουλάχιστον τρεις κύκλους επικουρικής χημειοθεραπείας. Η ομάδα ελέγχου, εφεξής ομάδα **Ε**, προγραμματίστηκε να λάβει την καθιερωμένη θεραπεία, δηλαδή πρωτογενή κυτταρομείωση ακολουθούμενη από έξι κύκλους επικουρικής χημειοθεραπείας βασισμένης στην πλατίνη, με ή χωρίς δευτερογενές χειρουργείο. Το πρωτεύον αποτέλεσμα αφορούσε η ολική επιβίωση και τα δευτερεύοντα την επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου, την μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνησιμότητα, την ποιότητα ζωής και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ερευνητές διενήργησαν αναλύσεις υποομάδων πάνω στην ολική επιβίωση συναρτήσει της ηλικίας, του σταδίου και της έκτασης της υπολειπόμενης νόσου. Συγκεκριμένα, οι υποομάδες της ηλικίας ήταν οι κάτω των 50 ετών, οι μεταξύ των 50 και 70 και οι άνω των 70, καθώς επίσης οι υποομάδες της έκτασης της υπολειπόμενης νόσου ήταν αυτές χωρίς υπολειπόμενη νόσο, αυτές με υπολειπόμενη νόσο από 1mm έως 1cm και αυτές με μεγαλύτερη του 1cm. Από την ομάδα **Π**, οι 326 γυναίκες (98%) έλαβαν τελικά εισαγωγική χημειοθεραπεία και οι 295 (88%) υποβλήθηκαν σε ενδιάμεση κυτταρομείωση. Από την ομάδα **Ε**, οι 315 γυναίκες (94,3%) υποβλήθηκαν τελικά σε πρωτογενή κυτταρομείωση και οι 297 (88,4%) έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία.

Η διάμεση ολική επιβίωση ήταν παρεμφερής για τις δύο ομάδες, 30 μήνες για την ομάδα **Π** και 29 για την ομάδα **Ε**. Σημειώνεται ότι η διάμεση ολική επιβίωση ήταν αρκετά μικρότερη των 60+ μηνών της αναμενόμενης μετά από βέλτιστη πρωτογενή κυτταρομείωση ακολουθούμενη από επικουρική χημειοθεραπεία, το οποίο είναι ενδεχομένως ενδεικτικό της συμπερίληψης κοορτής ασθενών με πολύ προχωρημένου σταδίου νόσου και πτωχή πρόγνωση. Η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου ήταν και στις δύο ομάδες 12 μήνες. Φάνηκε χαμηλότερη μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνησιμότητα στην ομάδα **Π**.

Η μελέτη προκάλεσε μεγάλη συζήτηση σχετικά με τον ρόλο της εισαγωγικής χημειοθεραπείας.

6.2 CHORUS

Η CHORUS ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή μη κατωτερότητας, φάσης III, η οποία πραγματοποιήθηκε σε 87 ιδρύματα στο Ηνωμένο Βασίλειο και την Νέα Ζηλανδία. Τα κριτήρια συμπερίληψης αφορούσαν γυναίκες με κλινικά ή απεικονιστικά επιβεβαιωμένη ύπαρξη πνευλικής μάζας με εξωπνευλική νόσο συμβατή με σταδίου III/IV καρκίνο ωοθηκών, ωαγωγών και περιτοναίου, οι οποίες ήταν κατάλληλες για χειρουργείο και χημειοθεραπεία. Αρχικά ένα δείγμα 552 γυναικών τυχαιοποιήθηκε, ωστόσο δύο από αυτές αποκλείστηκαν λόγω σφάλματος κατά την τυχαιοποίηση. Για την ομάδα της πρωτογενούς κυτταρομείωσης ακολουθούμενης - εντός 6 εβδομάδων - από επικουρική χημειοθεραπεία βασισμένη στην πλατίνη, εφεξής ομάδα **Ε**, επιλέχθηκαν τυχαία 276 γυναίκες. Όσες από αυτές θα είχαν εστία υπολειπόμενης νόσου μεγαλύτερη από 1cm, θα υπήρχε η δυνατότητα να υποβληθούν σε δευτερογενές χειρουργείο κατόπιν τριών κύκλων επικουρικής χημειοθεραπείας. Για την ομάδα των τριών κύκλων εισαγωγικής χημειοθεραπείας βασισμένη στην πλατίνη ακολουθούμενη από ενδιάμεση κυτταρομείωση και έξι κύκλων επικουρικής χημειοθεραπείας με εκκίνηση εντός 6 εβδομάδων από το χειρουργείο, εφεξής ομάδα **Π**, επιλέχθηκαν τυχαία 274 γυναίκες. Για τις γυναίκες της ομάδας **Π** είχε πρώτα τεθεί η ιστολογική και κυτταρολογική επιβεβαίωση της διάγνωσης πριν την εκκίνηση της εισαγωγικής χημειοθεραπείας. Το πρωτεύον αποτέλεσμα αφορούσε την ολική επιβίωση και τα δευτερεύοντα την επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου και την ποιότητα ζωής. Από τις 274 γυναίκες της ομάδας **Π**, 253 (92%) έλαβαν εισαγωγική χημειοθεραπεία, 217 (79%) υποβλήθηκαν σε ενδιάμεση κυτταρομείωση, 17 (6,2%) δεν έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία και 19 (6,9%) δεν έλαβαν καθόλου θεραπεία. Επίσης, 1 υποβλήθηκε μόνο σε πρωτογενή κυτταρομείωση. Από τις 276 γυναίκες της ομάδας **Ε**, 251 (91%) υποβλήθηκαν σε πρωτογενή κυτταρομείωση, 212 (77%) έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία, 39 (14,1%) δεν έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία και 10 (3,6%) δεν έλαβαν καθόλου θεραπεία. Επίσης, 11 έλαβαν μόνο εισαγωγική χημειοθεραπεία και σε 1 δεν υπήρχαν μετεγχειρητικά στοιχεία.

Η βέλτιστη κυτταρομείωση επιτεύχθηκε μόνο στο 16% της ομάδας **Ε** σε σύγκριση με το 40% της ομάδας **Π**, το οποίο με την σειρά του ήταν μικρότερο από το αναμενόμενο. Η διάμεση διάρκεια του χειρουργείου ήταν μόλις 120min και στις δύο υποομάδες, κάτι που ενδεχομένως επηρέασε τα προαναφερόμενα ποσοστά και έδωσε λαβή για κριτική. Μάλιστα, η μετεγχειρητική θνησιμότητα στην ομάδα **Ε** ήταν μεγάλη, και συγκεκριμένα 5,6%. Η διάμεση ολική επιβίωση ήταν παρεμφερής για τις δύο ομάδες, 24,1 μήνες για την ομάδα **Π** και 22,6 για την ομάδα **Ε**. Η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου ήταν και στις δύο ομάδες 12 μήνες.

6.3 JCOG0602

Η JCOG0602 ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή μη κατωτερότητας, φάσης III, η οποία πραγματοποιήθηκε σε εξειδικευμένα κέντρα της Ιαπωνίας, επιλεγμένα με βάση την εμπειρία και την δεξιότητα της εκάστοτε χειρουργικής ομάδας. Οι ερευνητές κατέγραψαν συνολικά 301 γυναίκες μεταξύ 2006 και 2011. Τα κριτήρια της συμπερίληψης αφορούσαν γυναίκες με κλινικά, απεικονιστικά, και παθολογοανατομικά διαγνωσμένο σταδίου III/IV καρκίνο ωοθηκών, ωαγωγών και περιτοναίου. Για την ομάδα της πρωτογενούς κυτταρομείωσης ακολουθούμενης από οκτώ κύκλους επικουρικής χημειοθεραπείας βασισμένης στην πλατίνη και ενδεχομένως από δευτερογενή κυτταρομείωση στην περίπτωση της μη βέλτιστης πρωτογενούς, εφεξής ομάδα **Ε**, επιλέχθηκαν τυχαία 149 γυναίκες. Για την ομάδα των τεσσάρων κύκλων εισαγωγικής χημειοθεραπείας βασισμένης στην πλατίνη και ακολουθούμενης από ενδιάμεση κυτταρομείωση και άλλων τεσσάρων κύκλων επικουρικής χημειοθεραπείας, εφεξής ομάδα **Π**, επιλέχθηκαν τυχαία 152 γυναίκες. Το πρωτεύον αποτέλεσμα αφορούσε την ολική επιβίωση και το δευτερεύον την έκταση του χειρουργείου σε όρους επιπλοκών, ενώ δεν εκτιμήθηκε η ποιότητα ζωής.

Η διάμεση ολική επιβίωση ήταν 49 μήνες για την ομάδα **E** και 44,3 μήνες για την ομάδα **Π**. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι δεν επιβεβαιώνεται η μη κατώτερη της θεραπευτικής στρατηγικής της ομάδας **Π**, λόγω σχετικά μικρού δείγματος ασθενών.

6.4 SCORPION

Η SCORPION ήταν μια μονοκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή ανωτερότητας, φάσης III, η οποία πραγματοποιήθηκε σε εξειδικευμένο κέντρο, επιλεγμένο με βάση την εμπειρία και την δεξιοσύνη της χειρουργικής του ομάδας. Υποψήφιος ήταν 225 γυναίκες με σταδίου III/IV επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών, ωαγωγών και περιτοναίου. Απαιτούμενο για την συμπερίληψη ήταν η λαπαροσκοπική επιβεβαίωση του σταδίου της νόσου, η λήψη βιοψίας για την παθολογοανατομική επιβεβαίωση της διάγνωσης και η εκτίμηση του φορτίου της νόσου. Τελικά συμπεριλήφθηκαν 171 γυναίκες, από τις οποίες 84 επιλέχθηκαν τυχαία για την ομάδα ελέγχου της πρωτογενούς κυτταρομείωσης ακολουθούμενης από έξι κύκλους επικουρικής χημειοθεραπείας βασισμένης στην πλατίνη με εκκίνηση εντός τεσσάρων εβδομάδων από το χειρουργείο και χωρίς δυνατότητα δευτερογενούς κυτταρομείωσης, εφεξής ομάδα **E**, και 87 για την πειραματική ομάδα των τεσσάρων κύκλων εισαγωγικής χημειοθεραπείας βασισμένης στην πλατίνη ακολουθούμενης από ενδιάμεση κυτταρομείωση εντός τεσσάρων εβδομάδων από το πέρας του τελευταίου κύκλου - εάν είχε αποκλειστεί απεικονιστικά η εξέλιξη της νόσου - και από επιπλέον κύκλους επικουρικής χημειοθεραπείας εντός τεσσάρων εβδομάδων από το χειρουργείο, εφεξής ομάδα **Π**. Τα πρωτεύοντα αποτελέσματα αφορούσαν την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και τις μετεγχειρητικές επιπλοκές και τα δευτερεύοντα την ολική επιβίωση και την ποιότητα ζωής.

Και στις δύο ομάδες επιτεύχθηκε βέλτιστη κυτταρομείωση σε ποσοστά άνω 90%, και μάλιστα, ολική εκτομή επιτεύχθηκε σε ποσοστό 47% στην ομάδα **E** και στο 77% στην ομάδα **Π**. Ο σκοπός, όπως αναφέρθηκε, ήταν να φανεί η ανωτερότητα της θεραπευτικής στρατηγικής της ομάδας **Π** έναντι του αντίστοιχου της **E**, ωστόσο η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου και η διάμεση ολική επιβίωση ήταν 14 μήνες και 43 μήνες, αντίστοιχα, και στις δύο ομάδες. Παρόλα αυτά, η θνησιμότητα ήταν υψηλότερη στην ομάδα **E**, με μείζονες επιπλοκές στο 46% των ασθενών, σε σύγκριση με το αντίστοιχο 9,5% της ομάδας **Π**. Μάλιστα, 8,3% των ασθενών της ομάδας **E** κατέληξε λόγω χειρουργικών επιπλοκών, ενώ δεν υπήρχαν τέτοιοι θάνατοι στην ομάδα **Π**. Επίσης, η παραμονή στο νοσοκομείο ήταν σημαντικά λιγότερη στην ομάδα **Π**.

Να σημειωθεί ότι υπάρχει και μια αρχική εκδοχή αυτής της δοκιμής με 110 συνολικά γυναίκες αντί των 171, με ότι αυτό συνεπάγεται σχετικά με την αξιοπιστία της ίδιας της έρευνας [39].

Κεφάλαιο 7

Συνδυασμένη ανάλυση αποτελεσμάτων

Το σύνολο των αποτελεσμάτων της λίστας των επιλεγμένων συγκριτικών μελετών (βλ. §6) έχουν επεξεργαστεί σε τουλάχιστον δύο πρόσφατες μεταanalύσεις [117, 39], ή μία εκ των δύο, μάλιστα, είναι πολλαπλά επικαιροποιημένα [134, 133, 38, 39]. Όπως φαίνεται παρακάτω, τα αποτελέσματά τους είναι παραπλήσια και δεν κρίνεται σκόπιμη η αναφορά σε επιπλέον εργασίες.

7.1 Μετανάλυση του 2020

Η [117] έδειξε ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ολική επιβίωση μεταξύ της ομάδας με την θεραπευτική στρατηγική NACT+IDS και της ομάδας με το PDS+ACT, ούτε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου. Με την σύγκριση της έκτασης της υπολειπόμενης νόσου κατόπιν κυτταρομείωσης, φάνηκε ότι η πλήρης εκτομή ήταν σημαντικά πιο πιθανό να επιτευχθεί στην ομάδα του NACT+IDS σε σχέση με την ομάδα του PDS+ACT. Βέλτιστη κυτταρομείωση ήταν επίσης σημαντικά πιο πιθανό να συμβεί στην ομάδα του NACT+IDS συγκριτικά με την ομάδα του PDS+ACT.

Επίσης, εξετάστηκαν οι χειρουργικές επιπλοκές και θνησιμότητα. Όσον αφορά τις χειρουργικές επιπλοκές, ορίστηκαν αυτές ως ανεπιθύμητα συμβαμάτα, κατηγοριοποιήθηκαν με βάση τα Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για Ανεπιθύμητα Συμβαμάτα του Εθνικού (των ΗΠΑ) Ιδρύματος Καρκίνου (National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE)) [139] και απομονώθηκαν όσα ήταν βαθμού 3 ή 4, τα οποία και χαρακτηρίστηκαν ως σοβαρά. Όσον αφορά την χειρουργική θνησιμότητα, ορίστηκε να είναι ο περι/μετ-εγχειρητικός θάνατος εντός 28 ημερών από το χειρουργείο. Η συχνότητα των σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα του NACT+IDS έναντι της ομάδας του PDS+ACT και το αντίστοιχο φάνηκε και για την χειρουργική θνησιμότητα.

7.2 Μετανάλυση του 2021

Η [39] έδειξε ότι υπήρχε μικρή ή καθόλου στατιστικά σημαντική διαφορά τόσο στην ολική επιβίωση όσο και στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου μεταξύ της ομάδας με την θεραπευτική στρατηγική NACT+IDS και της ομάδας με το PDS+ACT.

Σχετικά με τις χειρουργικές επιπλοκές, έγιναν οι ίδιες θεωρήσεις με την μετανάλυση [117] και φάνηκε ότι η συχνότητα των σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων ήταν ενδεχομένως σημαντικά μικρότερη στην ομάδα του NACT+IDS έναντι της ομάδας του PDS+ACT. Σχετικά με την χειρουργική θνησιμότητα, πρακτικά ακολουθήθηκαν οι ίδιες θεωρήσεις και φάνηκε ότι η συχνότητά της ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα του NACT+IDS συγκριτικά με την ομάδα του PDS+ACT.

Κεφάλαιο 8

Επιλογή ασθενών για εισαγωγική χημειοθεραπεία

Δεδομένης της παρόμοιας ολικής επιβίωσης, καθώς και της επιβίωσης χωρίς εξέλιξης νόσου, μεταξύ των ασθενών που ακολουθούν την θεραπευτική στρατηγική NACT+IDS και αυτών που ακολουθούν το PDS+ACT, φαίνεται ενδεδειγμένη η εισαγωγική χημειοθεραπεία σε ασθενείς με πτωχά προγνωστικά χαρακτηριστικά [15]. Παρακάτω περιγράφονται αυτά τα χαρακτηριστικά και παρουσιάζονται αλγόριθμοι που αναπτύχθηκαν σε συγκεκριμένα μεγάλα κέντρα για μια τέτοια επιλογή ασθενών.

8.1 Κριτήρια

Λόγος για τον οποίο ενδέχεται να προτιμηθεί εισαγωγική χημειοθεραπεία προ ενδεχόμενου κυτταρομειωτικού χειρουργείου αποτελεί η ακαταλληλότητα της ασθενούς για πρωτογενές χειρουργείο. Ένας τέτοιος χαρακτηρισμός επηρεάζεται από [212, 15]

1. την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για περι/μετ-εγχειρητική νοσηρότητα ή θνησιμότητα, και
2. την ματαιότητα ενός χειρουργείου λόγω έκτασης της νόσου.

Οι παράγοντες κινδύνου για περι/μετ-εγχειρητική νοσηρότητα ή θνησιμότητα αποτελούν οι [6, 195, 213, 99, 212, 15]

- προχωρημένη ηλικία ή αδυναμία της ασθενούς,
- πολλαπλές χρόνιες παθήσεις,
- πτωχή θρέψη,
- καταβολισμός ή χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης πλάσματος,
- ακραίες τιμές δείκτη μάζας σώματος,
- μεγάλη ασκιτική ή/και πλευριτική συλλογή,
- προσφάτως διαγνωσμένη φλεβική θρομβοεμβολική νόσος,
- στάδιο και επέκταση της νόσου, και
- κατάσταση απόδοσης.

Ως προς το δεύτερο, είναι ορθότερο να αντιμετωπίζονται με εισαγωγική χημειοθεραπεία οι ασθενείς με [212]

- εκτενή μεταστατική κατάληψη του ηπατικού παρεγχύματος,
- μεταστάσεις στους περιπυλαίους λεμφαδένες,
- πνευμονικές μεταστάσεις,
- κατελημμένο μεσοθωράκιο,
- σύμπτυξη του μεσεντερίου, ή
- μη εξαίρέσιμους εξωκοιλιακούς λεμφαδένες.

8.2 Αλγόριθμοι

Έχουν προταθεί, από διάφορες ερευνητικές ομάδες, αλγόριθμοι διαλογής ασθενών για την κατάλληλη θεραπευτική στρατηγική που πρέπει να ακολουθηθεί, η αξία των οποίων είναι υπό διερεύνηση. Δύο από αυτούς εξετάζονται παρακάτω.

Ο πρώτος εισήχθη από ερευνητές της Mayo Clinic [4, 5, 99, 136, 137], σύμφωνα με τον οποίο η διαλογή πραγματοποιείται με βάση συγκεκριμένη βαθμολόγηση που αφορά τον κίνδυνο χειρουργικής νοσηρότητας και θνητότητας. Οι ασθενείς με υψηλή βαθμολογία επιλέγονται για εισαγωγική χημειοθεραπεία, ενώ οι υπόλοιποι για πρωτογενή κυτταρομείωση. Κριτήριο για την υψηλή βαθμολογία αποτελεί ένα από τα παρακάτω τρία:

1. Τιμές αλβουμίνης πλάσματος μικρότερες από $3,5 \frac{\text{g}}{\text{dL}}$.
2. Ηλικία μεγαλύτερη ή ίση των 80 ετών.
3. Ηλικία από 75 έως 79 έτη και ταυτόχρονα ένα από τα παρακάτω:
 - i. Κατάσταση απόδοσης μεγαλύτερης από 1 σύμφωνα με την κλίμακα της Ογκολογικής Ομάδας Ανατολικής Συνεργασίας (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)), ή 3/4 με την κλίμακα της Αμερικανικής Εταιρείας Ανασθησιολόγων (American Society of Anesthesiologists (ASA)).
 - ii. Νόσος σταδίου IV με πολλαπλές μεταστατικές εστίες στο ηπατικό παρέγχυμα ή με πνευμονικές μεταστάσεις.
 - iii. Ανάγκη για σύνθετο χειρουργείο, δηλαδή εκτενέστερο της ολικής υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων και επιπλεκτομής.

Επιπλέον, οι ερευνητές προτείνουν στην εκάστοτε θεραπευτική ομάδα να αναλογιστεί την επιλογή της εισαγωγικής χημειοθεραπείας σε περιπτώσεις ασθενών με πρόσφατη - εντός έξι μηνών - φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειοπλαστική με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης, ή λαπαροτομία.

Ο δεύτερος εισήχθη από ερευνητές του Memorial Sloan Kettering Cancer Center [187, 186, 183], σύμφωνα με τον οποίο η διαλογή πραγματοποιείται με βάση συγκεκριμένη βαθμολόγηση που αφορά την δυνατότητα επίτευξης βέλτιστης κυτταρομείωσης. Οι ασθενείς με υψηλή βαθμολογία επιλέγονται για διαγνωστική λαπαροσκόπηση, ενώ οι υπόλοιποι για πρωτογενή κυτταρομείωση ή διαγνωστική λαπαροσκόπηση, ανάλογα την προτίμηση του χειρουργού. Μέσω της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης καθορίζεται αν θα ακολουθηθεί πρωτογενής κυτταρομείωση ή εκκίνηση εισαγωγικής χημειοθεραπείας. Η κλίμακα βαθμολόγησης αποτελείται συνολικά από 9 [187, 183] κριτήρια (3 κλινικά και 6 απεικονιστικά),

1. ηλικία μεγαλύτερη ή ίση των 60 ετών,
2. τιμές CA-125 αίματος μεγαλύτερες ή ίσες των $500 \frac{\text{U}}{\text{mL}}$,
3. κατάσταση απόδοσης 3/4, βαθμολογημένη με την κλίμακα της ASA,
4. υπερνεφρικοί, οπισθοπεριτοναϊκοί λεμφαδένες μεγαλύτερης διαμέτρου του 1cm,
5. διάχυτες συμφύσεις, ή πάχυνση τοιχώματος, λεπτού εντέρου,
6. αλλοιώσεις μεγαλύτερες του 1cm στο μεσεντέριο του λεπτού εντέρου,
7. αλλοιώσεις μεγαλύτερες του 1cm στη ρίζα της άνω μεσεντερίου αρτηρίας,
8. αλλοιώσεις μεγαλύτερες του 1cm περισπληνικά, και
9. αλλοιώσεις μεγαλύτερες του 1cm στον ελάχιστο επιπλοϊκό θύλακο,

η ικανοποίηση κάθε ενός από τα οποία βαθμολογείται με 1 μονάδα. Η τιμή 7 της βαθμολόγησης αποτελεί ουδό, πάνω ή ίση από την οποία το πρωτογενές χειρουργείο θεωρείται υψηλού κινδύνου για μη επίτευξη βέλτιστης κυτταρομείωσης. Μία παραλλαγή του παραπάνω αλγόριθμου [186, 183], αντί των 9 κριτηρίων αξιοποιεί τα εξής 11 (3 κλινικά και 8 απεικονιστικά),

1. ηλικία μεγαλύτερη ή ίση των 60 ετών,

2. τιμές CA-125 αίματος μεγαλύτερες ή ίσες των $600 \frac{\text{U}}{\text{mL}}$,
3. κατάσταση απόδοσης 3/4, βαθμολογημένη με την κλίμακα της ASA,
4. αλλοιώσεις στην πύλη, ή τους συνδέσμους, του σπλήνα,
5. μεταστάσεις σε οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες άνωθεν της πύλης του νεφρού, συμπεριλαμβανομένων και των υπερδιαφραγματικών,
6. αλλοιώσεις στον ηπατογαστρικό σύνδεσμο, ή στην πύλη του ήπατος,
7. διάχυτες συμφύσεις, ή πάχυνση τοιχώματος, λεπτού εντέρου,
8. αλλοιώσεις στην κοίτη της χοληδόχου κύστης, ή σε ηπατική διατμηματική εντομή,
9. μετρίου/υψηλού βαθμού ασκίτης,
10. αλλοιώσεις μεγαλύτερες του 1cm στον ελάχιστο επιπλοϊκό θύλακο,
11. αλλοιώσεις στην ρίζα της άνω μεσεντερίου αρτηρίας.

Κεφάλαιο 9

Αναμένοντας αποτελέσματα

Τέσσερις θεωρούνται ως τώρα οι τρέχουσες μελέτες που αναμένεται να συνεισφέρουν στην διαλεύκανση του διλήμματος της κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής [39], οι

1. TRUST [118, 119, 168], μερικά δεδομένα από την οποία έχουν ήδη δημοσιευτεί,
2. NCT04257786 [192],
3. NCT04515602 [193], και
4. SUNNY [194], μερικά δεδομένα από την οποία έχουν ήδη δημοσιευτεί,

και ενδεχομένως μία ακόμα [85, 103, 101, 100, 102], με δεδομένα μερικώς αδημοσίευτα. Τα αποτελέσματά τους θεωρείται ότι θα αντιπροσωπεύουν μεγαλύτερα ποσοστά βέλτιστων κυτταρομειώσεων, σε σύγκριση με τα αντίστοιχα των ήδη υπαρχουσών μελετών, όπως επίσης και ότι θα αναλύουν λεπτομερέστερα τα ερωτήματα που αφορούν την ποιότητα ζωής κατόπιν χειρουργείου [117, 39].

Βιβλιογραφία

- [1] K. Aabo, M. Adams, P. Adnitt, D. S. Alberts, A. Athanazziou, V. Barley, D. R. Bell, U. Bianchi, G. Bolis, M. F. Brady, H. S. Brodovsky, H. Bruckner, M. Buyse, R. Canetta, V. Chylak, C. J. Cohen, N. Colombo, P. F. Conte, D. Crowther, J. H. Edmonson, C. Gennatas, E. Gilbey, M. Gore, D. Guthrie, and B. Y. Yeap. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. *British Journal of Cancer*, 78(11):1479–1487, 1998.
- [2] C. Aghajanian, S. V. Blank, B. A. Goff, P. L. Judson, M. G. Teneriello, A. Husain, M. A. Sovak, J. Yi, and L. R. Nycum. 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. *Journal of Clinical Oncology*, 30(17):2039, 2012.
- [3] D. S. Alberts, P. Y. Liu, E. V. Hannigan, R. O’Toole, S. D. Williams, J. A. Young, E. W. Franklin, D. L. Clarke-Pearson, V. K. Malviya, and B. DuBeshter. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 335(26):1950–1955, 1996.
- [4] G. D. Aletti, S. C. Dowdy, K. C. Podratz, and W. A. Cliby. Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 197(6):676–e1, 2007.
- [5] G. D. Aletti, E. L. Eisenhauer, A. Santillan, A. Axtell, G. Aletti, C. Holschneider, D. S. Chi, R. E. Bristow, and W. A. Cliby. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecologic Oncology*, 120(1):23–28, 2011.
- [6] G. D. Aletti, A. Santillan, E. L. Eisenhauer, J. Hu, G. Aletti, K. C. Podratz, R. E. Bristow, D. S. Chi, and W. A. Cliby. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gynecologic Oncology*, 107(1):99–106, 2007.
- [7] D. K. Armstrong, B. Bundy, L. Wenzel, H. Q. Huang, R. Baergen, S. Lele, L. J. Copeland, J. L. Walker, and R. A. Burger. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 354(1):34–43, 2006.
- [8] A. Ayhan, R. J. Kurman, R. Vang, S. Logani, J. D. Seidman, and I.-M. Shih. Defining the cut-point between low-and high-grade ovarian serous carcinomas: a clinicopathologic and molecular genetic analysis. *The American Journal of Surgical Pathology*, 33(8):1220, 2009.
- [9] S. Aziz, G. Kuperstein, B. Rosen, D. Cole, R. Nedelcu, J. McLaughlin, and S. A. Narod. A genetic epidemiological study of carcinoma of the fallopian tube. *Gynecologic Oncology*, 80(3):341–345, 2001.
- [10] M. Baekelandt, A. Jorunn Nesbakken, G. B. Kristensen, C. G. Tropé, and V. M. Abeler. Carcinoma of the fallopian tube: clinicopathologic study of 151 patients treated at the norwegian radium hospital. *Cancer*, 89(10):2076–2084, 2000.
- [11] S. Banerjee, A. Gonzalez-Martin, P. Harter, D. Lorusso, K. N. Moore, A. Oaknin, and I. Ray-Coquard. First-line PARP inhibitors in ovarian cancer: summary of an ESMO open-cancer horizons round-table discussion. *ESMO Open*, 5(6):e001110, 2020.

- [12] C. R. Bankhead, S. T. Kehoe, and J. Austoker. Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 112(7):857–865, 2005.
- [13] J. Bell, M. F. Brady, R. C. Young, J. Lage, J. L. Walker, K. Y. Look, S. G. Rose, and N. M. Spirtos. 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. *Gynecologic Oncology*, 102(3):432–439, 2006.
- [14] J. S. Berek and N. F. Hacker. *Berek and Hacker’s Gynecologic Oncology, 7th ed.* Wolters Kluwer Health, 2020.
- [15] J. S. Berek, M. Renz, S. Kehoe, L. Kumar, and M. Friedlander. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 155:61–85, 2021.
- [16] W. Berge, K. Mundt, H. Luu, and P. Boffetta. Genital use of talc and risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *European Journal of Cancer Prevention*, 27(3):248–257, 2018.
- [17] D. C. Bodurka, M. T. Deavers, C. Tian, C. C. Sun, A. Malpica, R. L. Coleman, K. H. Lu, A. K. Sood, M. J. Birrer, R. Ozols, R. Baergen, R. E. Emerson, M. Steinhoff, B. Behmaram, G. Rasty, and D. M. Gershenson. reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2-tier system. *Cancer*, 118(12):3087–3094, 2012.
- [18] M. A. Bookman, M. F. Brady, W. P. McGuire, P. G. Harper, D. S. Alberts, M. Friedlander, N. Colombo, J. M. Fowler, P. A. Argenta, K. de Geest, D. G. Mutch, R. A. Burger, A. M. Swart, E. L. Trimble, C. Accario-Winslow, and L. M. Roth. evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III trial of the gynecologic cancer intergroup. *Journal of Clinical Oncology*, 27(9):1419, 2009.
- [19] R. E. Bristow and D. S. Chi. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecologic Oncology*, 103(3):1070–1076, 2006.
- [20] R. E. Bristow, R. S. Tomacruz, D. K. Armstrong, E. L. Trimble, and F. J. Montz. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 2002.
- [21] J. Brown, W. E. Brady, J. Schink, L. Van Le, M. Leitao, D. S. Yamada, K. de Geest, and D. M. Gershenson. Efficacy and safety of bevacizumab in recurrent sex cord-stromal ovarian tumors: Results of a phase 2 trial of the gynecologic oncology group. *Cancer*, 120(3):344–351, 2014.
- [22] J. Brown, H. S. Shvartsman, M. T. Deavers, L. M. Ramondetta, T. W. Burke, M. F. Munsell, and D. M. Gershenson. The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide, and cisplatin in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. *Gynecologic Oncology*, 97(2):489–496, 2005.
- [23] R. A. Burger, M. F. Brady, M. A. Bookman, G. F. Fleming, B. J. Monk, H. Huang, R. S. Mannel, H. D. Homesley, J. Fowler, B. E. Greer, M. Boente, M. J. Birrer, S. X. Liang, and Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 365(26):2473–2483, 2011.
- [24] S. S. Buys, E. Partridge, A. Black, C. C. Johnson, L. Lamerato, C. Isaacs, D. J. Reding, R. T. Greenlee, L. A. Yokochi, B. Kessel, D. E. Crawford, T. R. Church, G. L. Andriole, J. L. Weissfeld, M. N. Fouad, D. Chia, B. O’Brien, L. R. Ragard, J. D. Clapp, J. M. Rathmell, T. L. Riley, P. Hartge, P. F. Pinsky, C. S. Zhu, G. Izmirlan, B. S. Kramer, A. B. Miller, J.-L. Xu, P. C. Prorok, J. K. Gohagan, C. D. Berg, and PLCO Project Team. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening randomized controlled trial. *JAMA*, 305(22):2295–2303, 2011.
- [25] C. J. Cabasag, M. Arnold, J. Butler, M. Inoue, B. Trabert, P. M. Webb, F. Bray, and I. Soerjomataram. The influence of birth cohort and calendar period on global trends in ovarian cancer incidence. *International Journal of Cancer*, 146(3):749–758, 2020.

- [26] M. J. Callahan, C. P. Crum, F. Medeiros, D. W. Kindelberger, J. A. Elvin, J. E. Garber, C. M. Feltmate, R. S. Berkowitz, and M. G. Muto. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *Journal of Clinical Oncology*, 25(25):3985–3990, 2007.
- [27] J. W. Carlson, A. Miron, E. A. Jarboe, M. M. Parast, M. S. Hirsch, Y. Lee, G. Muto, M. D. Kindelberger, and C. P. Crum. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *Journal of Clinical Oncology*, 26(25):4160, 2008.
- [28] J. K. Chan, C. Tian, G. F. Fleming, B. J. Monk, T. J. Herzog, D. S. Kapp, and J. Bell. 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. *Gynecologic Oncology*, 116(3):301–306, 2010.
- [29] C. Chekman, R. Layoune, O. Hocine, N. Raissi, A. Ferhat Hamida, H. Ali Khodja, M. Hammani, M. Habiles, M. Mansouri, and A. Djennaoui. An open prospective randomized trial comparing primary complete cytoreduction surgery to debulking surgery after chemotherapy in advanced stage (FIGO’s IIIC) ovarian carcinoma. In: *19th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology, ESGO 2015, Nice France*, 2015.
- [30] H. Chen, F. Fang, G. J. Liu, H. Y. Xie, J. Zhou, and D. Feng. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6), 2013.
- [31] A. Chetrit, G. Hirsh-Yechezkel, Y. Ben-David, F. Lubin, E. Friedman, and S. Sadetzki. Effect of BRCA1/2 mutations on long-term survival of patients with invasive ovarian cancer: the national israeli study of ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26(1):20–25, 2008.
- [32] D. Chi, F. Dao, O. Zivanovic, Y. Sonoda, M. Leitao, D. Levine, G. Gardner, N. Abu-Rustum, and R. Barakat. An analysis of patients with bulky stage iiic/iv ovarian, tubal and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during the same period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS versus neoadjuvant chemotherapy. In *Gynecologic Oncology*, volume 116, page S131. Elsevier, 2010.
- [33] D. S. Chi, K. McCaughty, J. P. Diaz, J. Huh, S. Schwabenbauer, A. J. Hummer, E. S. Venkatraman, C. Aghajanian, Y. Sonoda, N. R. Abu-Rustum, and R. R. Barakat. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*, 106(9):1933–1939, 2006.
- [34] T. Christofi, S. Baritaki, L. Falzone, M. Libra, and A. Zaravinos. Current perspectives in cancer immunotherapy. *Cancers*, 11(10):1472, 2019.
- [35] A. R. Clamp, E. C. James, I. McNeish, A. Dean, J. W. Kim, D. M. O’Donnell, J. Hook, D. Gallardo-Rincon, C. Coyle, S. Blagden, J. D. Brenton, R. Naik, T. J. Perren, S. Sundar, A. Cook, J. Badrock, A. M. Swart, M. K. Parmar, R. S. Kaplan, and J. A. Ledermann. 8050 ICON8: Overall survival results in a GCIG phase III randomised controlled trial of weekly dose-dense chemotherapy in first line epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal carcinoma treatment. *Annals of Oncology*, 31:S610, 2020.
- [36] A. R. Clamp, E. C. James, I. A. McNeish, A. Dean, J.-W. Kim, D. M. O’Donnell, J. Hook, C. Coyle, S. Blagden, J. D. Brenton, R. Naik, T. Perren, S. Sundar, A. D. Cook, G. S. Gopalakrishnan, H. Gabra, R. Lord, G. Dark, H. M. Earl, S. Hall, M. Banerjee, R. M. Glasspool, Jones. R., S. Williams, A. M. Swart, S. Stenning, M. Parmar, R. Kaplan, and J. A. Ledermann. Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8): primary progression free survival analysis results from a GCIG phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*, 394(10214):2084–2095, 2019.
- [37] R. L. Coleman, N. M. Spirtos, D. Enserro, T. J. Herzog, P. Sabbatini, D. K. Armstrong, J.-W. Kim, S.-Y. Park, B.-G. Kim, J.-H. Nam, K. Fujiwara, J. L. Walker, A. C. Casey, A. A. Secord, S. Rubin, J. K. Chan, P. DiSilvestro, S. A. Davidson, D. E. Cohn, K. S. Tewari, K. Basen-Engquist, H. Q. Huang, M. F. Brady, and R. S. Mannel. Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 381(20):1929–1939, 2019.

- [38] S. L. Coleridge, A. Bryant, S. Kehoe, and J. Morrison. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), 2021.
- [39] S. L. Coleridge, A. Bryant, S. Kehoe, and J. Morrison. Neoadjuvant chemotherapy before surgery versus surgery followed by chemotherapy for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7), 2021.
- [40] M. Colleoni, N. Rotmensz, G. Peruzzotti, P. Maisonneuve, L. Orlando, R. Ghisini, G. Viale, G. Pruneri, P. Veronesi, A. Luini, M. Intra, A. Cardillo, R. Torrì, A. Rocca, and A. Goldhirsch. Role of endocrine responsiveness and adjuvant therapy in very young women (below 35 years) with operable breast cancer and node negative disease. *Annals of Oncology*, 17(10):1497–1503, 2006.
- [41] N. Colombo, G. Parma, V. Zanagnolo, and A. Insinga. Management of ovarian stromal cell tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 25(20):2944–2951, 2007.
- [42] A. J. Cortez, P. Tudrej, K. A. Kujawa, and K. M. Lisowska. Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 81(1):17–38, 2018.
- [43] C. P. Crum, R. Drapkin, A. Miron, T. A. Ince, M. Muto, D. W. Kindelberger, and Y. Lee. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 19(1):3–9, 2007.
- [44] D. Cunningham, L. M. Jost, G. Purkalne, and J. Oliveira. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of gastric cancer. *Annals of Oncology*, 16(S1):i22–i22, 2005.
- [45] G. G. Dark, M. Bower, E. S. Newlands, F. Paradinas, and G. J. Rustin. Surveillance policy for stage i ovarian germ cell tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 15(2):620–624, 1997.
- [46] X. Deffieux, P. Morice, A. Thoury, S. Camatte, P. Duvillard, and D. Castaigne. Anatomy of pelvic and para-aortic nodal spread in patients with primary fallopian tube carcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*, 200(1):45–48, 2005.
- [47] J. M. Del Campo, U. A. Matulonis, S. Malander, D. Provencher, S. Mahner, P. Follana, J. Waters, J. S. Berek, K. Woie, A. M. Oza, U. Canzler, M. Gil-Martin, A. Lesoin, B. J. Monk, B. Lund, L. Gilbert, R. M. Wenham, B. Benigno, S. Arora, S. J. Hazard, and M. R. Mirza. Niraparib maintenance therapy in patients with recurrent ovarian cancer after a partial response to the last platinum-based chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA trial. *Journal of Clinical Oncology*, 37(32):2968, 2019.
- [48] M. L. Disis, M. H. Taylor, K. Kelly, T. J. Beck, M. Gordon, K. M. Moore, M. R. Patel, J. Chaves, H. Park, A. C. Mita, E. P. Hamilton, C. M. Annunziata, H. J. Grote, A. von Heydebreck, J. Grewal, V. Chand, and J. L. Gulley. Efficacy and safety of avelumab for patients with recurrent or refractory ovarian cancer: phase 1b results from the JAVELIN solid tumor trial. *JAMA Oncology*, 5(3):393–401, 2019.
- [49] S. C. Dowdy, C. L. Constantinou, L. C. Hartmann, G. L. Keeney, V. J. Suman, D. W. Hillman, and K. C. Podratz. Long-term follow-up of women with ovarian cancer after positive second-look laparotomy. *Gynecologic Oncology*, 91(3):563–568, 2003.
- [50] A. Du Bois, J. Sehouli, I. Vergote, G. Ferron, A. Reuss, W. Meier, S. Greggi, P. T. Jensen, F. Selle, F. Guyon, C. Pomel, F. Lecuru, R. Zang, E. Avall-Lundqvist, J.-W. Kim, J. Ponce, F. Raspagliesi, S. Ghaem-Maghami, A. Reinthaller, and P. Harter. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *Journal of Clinical Oncology*, 38(15_suppl):6000, 2020.
- [51] L. Dubeau. The cell of origin of ovarian epithelial tumours. *The Lancet Oncology*, 9(12):1191–1197, 2008.
- [52] M. D’Alonzo, V. E. Bounous, M. Villa, and N. Biglia. Current evidence of the oncological benefit-risk profile of hormone replacement therapy. *Medicina*, 55(9):573, 2019.

- [53] M. T. Faber, S. K. Kjaer, C. Dehlendorff, J. Chang-Claude, K. K. Andersen, E. Høgdall, P. M. Webb, S. J. Jordan, M. A. Rossing, J. A. Doherty, G. Lurie, P. J. Thompson, M. E. Carney, M. T. Goodman, R. B. Ness, F. Modugno, R. P. Edwards, C. H. Bunker, E. L. Goode, B. L. Fridley, R. A. Vierkant, M. C. Larson, J. Schildkraut, D. W. Cramer, K. L. Terry, A. F. Vitonis, E. V. Bandera, S. H. Olson, M. King, U. Chandran, L. A. Kiemeny, L. F. A. G. Massuger, A. M. van Altena, S. H. Vermeulen, L. Brinton, N. Wentzensen, J. Lissowska, H. P. Yang, K. B. Moysich, K. Odunsi, K. Kasza, O. Odunsi-Akanji, H. Song, P. Pharaoh, M. Shah, A. S. Whittemore, V. McGuire, W. Sieh, R. Sutphen, U. Menon, S. A. Gayther, S. J. Ramus, A. Gentry-Maharaj, C. Leigh Pearce, A. H. Wu, M. C. Pike, H. A. Risch, A. Jensen, and Ovarian Cancer Association Consortium. Cigarette smoking and risk of ovarian cancer: a pooled analysis of 21 case-control studies. *Cancer Causes and Control*, 24(5):989–1004, 2013.
- [54] A. N. Fader, J. Bergstrom, A. Jernigan, E. J. Tanner 3rd, K. L. Roche, R. L. Stone, K. L. Levinson, S. Ricci, S. Wethington, T.-L. Wang, I.-M. Shih, B. Yang, G. Zhang, D. K. Armstrong, S. Gaillard, C. Michener, R. DeBernardo, and P. G. Rose. Primary cytoreductive surgery and adjuvant hormonal monotherapy in women with advanced low-grade serous ovarian carcinoma: Reducing overtreatment without compromising survival? *Gynecologic Oncology*, 147(1):85–91, 2017.
- [55] A. Fagotti, G. Ferrandina, G. Vizzielli, F. Fanfani, V. Gallotta, V. Chiantera, B. Costantini, P. A. Margariti, S. G. Alletti, F. Cosentino, L. Tortorella, and G. Scambia. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *European Journal of Cancer*, 59:22–33, 2016.
- [56] A. Fagotti, M. G. Ferrandina, G. Vizzielli, T. Pasciuto, F. Fanfani, V. Gallotta, P. A. Margariti, V. Chiantera, B. Costantini, S. G. Alletti, F. Cosentino, and G. Scambia. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *International Journal of Gynecologic Cancer*, 30(11), 2020.
- [57] A. Fagotti, G. Vizzielli, G. Ferrandina, F. Fanfani, V. Gallotta, V. Chiantera, B. Costantini, P. A. Margariti, S. G. Alletti, F. Cosentino, L. Tortorella, and G. Scambia. Survival analyses from a randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer with high tumor load (SCORPION trial), 2018.
- [58] C. Falandry, A. M. Savoye, L. Stefani, F. Tinquaut, D. Lorusso, J. Herrstedt, E. Bourbouloux, A. Floquet, P. E. Brachet, A. Zannetti, M.-A. Mouret-Reynier, R. Sverdlin, V. D’hondt, O. Guillem, O.a Cojocarasu, L. Venat-Bouvet, F. Rousseau, A. Lortholary, E. Pujade-Lauraine, and G. Freyer. EWOC-1: A randomized trial to evaluate the feasibility of three different first-line chemotherapy regimens for vulnerable elderly women with ovarian cancer (OC): A GCIG-ENGOT-GINECO study. *Journal of Clinical Oncology*, 37(15_suppl):5508–5508, 2019.
- [59] L. Falzone, S. Salomone, and M. Libra. Evolution of cancer pharmacological treatments at the turn of the third millennium. *Frontiers in Pharmacology*, page 1300, 2018.
- [60] L. Falzone, G. Scandurra, V. Lombardo, G. Gattuso, A. Lavoro, A. B. Distefano, G. Scibilia, and P. Scollo. A multidisciplinary approach remains the best strategy to improve and strengthen the management of ovarian cancer. *International Journal of Oncology*, 59(1):1–14, 2021.
- [61] J. Farley, W. E. Brady, V. Vathipadiekal, H. A. Lankes, R. Coleman, M. A. Morgan, R. Manneil, D. S. Yamada, D. Mutch, W. H. Rodgers, M. Birrer, and D. M. David M Gershenson. Selumetinib in women with recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum: an open-label, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 14(2):134–140, 2013.
- [62] N. M. Fletcher, A. K. Harper, I. Memaj, R. Fan, R. T. Morris, and G. M. Saed. Molecular basis supporting the association of talcum powder use with increased risk of ovarian cancer. *Reproductive Sciences*, 26(12):1603–1612, 2019.

- [63] M. Friedlander, P. Butow, M. Stockler, C. Gainford, J. Martyn, A. Oza, H. S. Donovan, B. Miller, and M. King. Symptom control in patients with recurrent ovarian cancer: measuring the benefit of palliative chemotherapy in women with platinum refractory/resistant ovarian cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 19(2_suppl), 2009.
- [64] M. Friedlander, M. J. Millward, D. Bell, R. Bugat, P. Harnett, J. A. Moreno, L. Campbell, C. Varette, V. Ripoche, and L. Kayitalire. A phase II study of gemcitabine in platinum pre-treated patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Annals of Oncology*, 9(12):1343–1345, 1998.
- [65] M. Friedlander, E. Trimble, A. Tinker, D. Alberts, E. Avall-Lundqvist, M. Brady, P. Harter, S. Pignata, E. Pujade-Lauraine, J. Sehouli, I. Vergote, P. Beale, R. Bekkers, P. Calvert, L. Copeland, R. Glasspool, A. Gonzalez-Martin, D. Katsaros, J. W. Kim, B. Miller, D. Provencher, L. Rubinstein, M. Atri, A. Zeimet, M. Bacon, H. Kitchener, G. C. E. Stuart, and Gynecologic Cancer InterGroup. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 21(4), 2011.
- [66] K. C. Fuh, J. Y. Shin, D. S. Kapp, R. A. Brooks, S. Ueda, R. R. Urban, L.-M. Chen, and J. K. Chan. Survival differences of asian and caucasian epithelial ovarian cancer patients in the united states. *Gynecologic Oncology*, 136(3):491–497, 2015.
- [67] I. Geerts, I. Vergote, P. Neven, and J. Billen. The role of inhibins b and antimüllerian hormone for diagnosis and follow-up of granulosa cell tumors. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 19(5), 2009.
- [68] M. L. Gemignani, M. L. Hensley, R. Cohen, E. Venkatraman, P. E. Saigo, and R. R. Barakat. Paclitaxel-based chemotherapy in carcinoma of the fallopian tube. *Gynecologic Oncology*, 80(1):16–20, 2001.
- [69] D. M. Gershenson, D. C. Bodurka, R. L. Coleman, K. H. Lu, A. Malpica, and C. C. Sun. Hormonal maintenance therapy for women with low-grade serous cancer of the ovary or peritoneum. *Journal of Clinical Oncology*, 35(10):1103, 2017.
- [70] D. M. Gershenson, C. C. Sun, R. B. Iyer, A. L. Malpica, J. J. Kavanagh, D. C. Bodurka, K. Schmeler, and M. Deavers. Hormonal therapy for recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecologic Oncology*, 125(3):661–666, 2012.
- [71] B. Goff. Symptoms associated with ovarian cancer. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 55(1):36–42, 2012.
- [72] A. González-Martín, B. Pothuri, I. Vergote, R. DePont Christensen, W. Graybill, M. R. Mirza, C. McCormick, D. Lorusso, P. Hoskins, G. Freyer, K. Baumann, K. Jardon, A. Redondo, R. G. Moore, C. Vulsteke, R. E. O’Cearbhaill, B. Lund, F. Backes, P. Barretina-Ginesta, A. F. Haggerty, M. J. Rubio-Pérez, M. S. Shahin, G. Mangili, W. H. Bradley, I. Bruchim, K. Sun, I. A. Malinowska, Y. Li, D. Gupta, B. J. Monk, and PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Investigators. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 381(25):2391–2402, 2019.
- [73] E. Greimel, G. Kristensen, I. Vergote, P. Hoskins, M. E. L. van der Burg, A. Casado Herraез, W. M. van Baal, N. Johnson, R. Lotocki, G. Rustin, A. J. Lacave, R. Sandvei, C. Mendiola, N. Reed, and C. Coens. Quality of life in advanced ovarian cancer patients: a randomized phase iii study comparing upfront debulking surgery versus neo-adjuvant chemotherapy. *International Journal of Gynaecological Cancer*, 21:S620, 2011.
- [74] E. Greimel, G. B. Kristensen, M. E. L. van der Burg, P. Coronado, G. Rustin, A. S. del Rio, N. S. Reed, R. R. Nordal, C. Coens, I. Vergote, European Organization for Research, Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group, and NCIC Clinical Trials Group. Quality of life of advanced ovarian cancer patients in the randomized phase III study comparing primary debulking surgery versus neo-adjuvant chemotherapy. *Gynecologic Oncology*, 131(2):437–444, 2013.
- [75] N. F. Hacker, J. S. Berek, L. D. Lagasse, R. K. Nieberg, and R. M. Elashoff. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstetrics and Gynecology*, 61(4):413–420, 1983.

- [76] M. Hall, K. Savvatis, K. Nixon, M. Kyrgiou, K. Hariharan, M. Padwick, O. Owens, P. Cunnane, J. Campbell, A. Farthing, R. Stumpfle, I. Vazquez, N. Watson, J. Krell, H. Gabra, G. Rustin, and C. Fotopoulou. Maximal-effort cytoreductive surgery for ovarian cancer patients with a high tumor burden: variations in practice and impact on outcome. *Annals of Surgical Oncology*, 26(9):2943–2951, 2019.
- [77] P. Harter, J. Sehouli, D. Lorusso, A. Reuss, I. Vergote, C. Marth, J.-W. Kim, F. Raspagliesi, B. Lampe, G. D. Aletti, W. Meier, D. Cibula, A. Mustea, S. Mahner, I. B. Runnebaum, B. Schmalfeldt, A. Burges, R. Kimmig, G. Scambia, S. Greggi, F. Hilpert, A. Hasenburg, P. Hillemanns, G. Giorda, I. von Leffern, C. Schade-Brittinger, U. Wagner, and A. du Bois. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. *New England Journal of Medicine*, 380(9):822–832, 2019.
- [78] B. B. J. Hermsen, R. I. Olivier, R. H. M. Verheijen, M. van Beurden, J. A. de Hullu, L. F. Massuger, C. W. Burger, C. T. Brekelmans, M. J. Mourits, G. H. de Bock, K. N. Gaarenstroom, H. H. van Boven, T. M. Mooij, and M. A. Rookus. No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers; an observational follow-up study. *British Journal of Cancer*, 96(9):1335–1342, 2007.
- [79] L. M. Hess, N. Rong, P. O. Monahan, P. Gupta, C. Thomaskutty, and D. Matei. Continued chemotherapy after complete response to primary therapy among women with advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Cancer*, 116(22):5251–5260, 2010.
- [80] Y. Hirotsu, H. Nakagomi, I. Sakamoto, K. Amemiya, T. Oyama, H. Mochizuki, and M. Omata. Multigene panel analysis identified germline mutations of DNA repair genes in breast and ovarian cancer. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*, 3(5):459–466, 2015.
- [81] H. D. Homesley, B. N. Bundy, J. A. Hurteau, and L. M. Roth. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: a gynecologic oncology group study. *Gynecologic Oncology*, 72(2):131–137, 1999.
- [82] P. J. Hoskins and K. D. Swenerton. Oral etoposide is active against platinum-resistant epithelial ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 12(1):60–63, 1994.
- [83] K. Jaaback, N. Johnson, and T. A. Lawrie. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), 2016.
- [84] I. J. Jacobs, U. Menon, A. Ryan, A. Gentry-Maharaj, M. Burnell, J. K. Kalsi, N. N. Amso, S. Apostolidou, E. Benjamin, D. Cruickshank, D. N. Crump, S. K. Davies, A. Dawnay, S. Dobbs, G. Fletcher, J. Ford, K. Godfrey, R. Gunu, M. Habib, R. Hallett, J. Herod, H. Jenkins, C. Karpinskyj, S. Leeson, S. J. Lewis, W. R. Liston, A. Lopes, T. Mould, J. Murdoch, D. Oram, D. J. Rabideau, K. Reynolds, I. Scott, M. W. Seif, A. Sharma, N. Singh, J. Taylor, F. Warburton, M. Widschwendter, K. Williamson, R. Woolas, L. Fallowfield, A. J. McGuire, S. Campbell, M. Parmar, and S. J. Skates. Ovarian cancer screening and mortality in the UK collaborative trial of ovarian cancer screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 387(10022):945–956, 2016.
- [85] D. Janga, L. Kumar, S. Kumar, N. K. Shukla, S. Thulkar, and R. Singh. Neoadjuvant chemotherapy (CT) followed by debulking surgery vs upfront surgery followed by chemotherapy in advanced epithelial ovarian carcinoma (EOC): a prospective, randomized study. In *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, volume 22, page 487, 2003.
- [86] X. Jiang, W. Li, X. Li, H. Bai, and Z. Zhang. Current status and future prospects of PARP inhibitor clinical trials in ovarian cancer. *Cancer Management and Research*, 11:4371, 2019.
- [87] S. E. Kaloger, M. Köbel, S. Leung, E. Mehl, D. Gao, K. M. Marcon, C. Chow, B. A. Clarke, D. G. Huntsman, and B. C. Gilks. Calculator for ovarian carcinoma subtype prediction. *Modern Pathology*, 24(4):512–521, 2011.
- [88] S. R. Kandukuri and J. Rao. FIGO 2013 staging system for ovarian cancer: what is new in comparison to the 1988 staging system? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 27(1):48–52, 2015.

- [89] S. Kang and B.-H. Nam. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? meta-analysis of 21 studies. *Annals of Surgical Oncology*, 16(8):2315–2320, 2009.
- [90] N. Katsumata, M. Yasuda, S. Isonishi, F. Takahashi, H. Michimae, E. Kimura, D. Aoki, T. Jobo, S. Kodama, F. Terauchi, T. Sugiyama, K. Ochiai, and Japanese Gynecologic Oncology Group. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Oncology*, 14(10):1020–1026, 2013.
- [91] N. Katsumata, M. Yasuda, F. Takahashi, S. Isonishi, T. Jobo, D. Aoki, H. Tsuda, T. Sugiyama, S. Kodama, E. Kimura, K. Ochiai, K. Noda, and Japanese Gynecologic Oncology Group. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 374(9698):1331–1338, 2009.
- [92] B. Kaufman, R. Shapira-Frommer, R. K. Schmutzler, W. M. Audeh, M. Friedlander, J. Balmaña, G. Mitchell, G. Fried, S. M. Stemmer, A. Hubert, O. Rosengarten, M. Steiner, N. Loman, K. Bowen, A. Fielding, and S. M. Domchek. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *Journal of Clinical Oncology*, 33(3):244, 2015.
- [93] S. Kehoe, J. Hook, M. Nankivell, G. C. Jayson, H. Kitchener, T. Lopes, D. Luesley, T. Perren, S. Bannoo, M. Mascarenhas, S. Dobbs, S. Essapen, J. Twigg, J. Herod, G. McCluggage, M. Parmar, and A.-M. Swart. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*, 386(9990):249–257, 2015.
- [94] S. Kehoe, J. Hook, M. Nankivell, G. C. Jayson, H. C. Kitchener, T. Lopes, D. Luesley, T. Perren, S. Bannoo, M. Mascarenhas, S. Dobbs, S. Essapen, J. Twigg, J. Herod, G. McCluggage, M. Parmar, and A.-M. Swart. Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer: Results from the MRC CHORUS trial. *Journal of Clinical Oncology*, 31(15_suppl):5500–5500, 2013.
- [95] S. Kehoe, J. Powell, S. Wilson, and C. Woodman. The influence of the operating surgeon’s specialisation on patient survival in ovarian carcinoma. *British Journal of Cancer*, 70(5):1014–1017, 1994.
- [96] D. W. Kindelberger, Y. Lee, A. Miron, M. S. Hirsch, C. Feltmate, F. Medeiros, M. J. Callahan, E. O. Garner, R. W. Gordon, C. Birch, R. S. Berkowitz, M. G. Muto, and C. P. Crum. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *The American Journal of Surgical Pathology*, 31(2):161–169, 2007.
- [97] S. Komiyama, K. Kato, Y. Inokuchi, H. Takano, T. Matsumoto, A. Hongo, M. Asai-Sato, A. Arakawa, S. Kamiura, T. Tabata, N. Takeshima, and T. Sugiyama. Bevacizumab combined with platinum–taxane chemotherapy as first-line treatment for advanced ovarian cancer: a prospective observational study of safety and efficacy in japanese patients (JGOG3022 trial). *International Journal of Clinical Oncology*, 24(1):103–114, 2019.
- [98] P. A. Konstantinopoulos, S. Waggoner, G. A. Vidal, M. Mita, J. W. Moroney, R. Holloway, L. van Le, J. C. Sachdev, E. Chapman-Davis, G. Colon-Otero, R. T. Penson, U. A. Matulonis, Y. B. Kim, K. N. Moore, E. M. Swisher, A. Färkkilä, A. D’Andrea, E. Stringer-Reasor, J. Wang, N. Buerstatte, S. Arora, J. R. Graham, D. Bobilev, B. J. Dezube, and P. Munster. Single-arm phases 1 and 2 trial of niraparib in combination with pembrolizumab in patients with recurrent platinum-resistant ovarian carcinoma. *JAMA Oncology*, 5(8):1141–1149, 2019.
- [99] A. Kumar, J. M. Janco, A. Mariani, J. N. Bakkum-Gamez, C. L. Langstraat, A. L. Weaver, M. E. McGree, and W. A. Cliby. Risk-prediction model of severe postoperative complications after primary debulking surgery for advanced ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 140(1):15–21, 2016.

- [100] L. Kumar, R. Hariprasad, S. Kumar, N. Bhatla, S. Thulkar, and N. K. Shukla. Neo-adjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer (EOC): A prospective, randomized study. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, 30(S 01):15–15, 2009.
- [101] L. Kumar, R. Hariprasad, S. Kumar, N. Bhatla, S. Thulkar, M. Vijayaraghavan, S. Deo, N. Shukla, and R. Singh. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by interval debulking surgery versus upfront surgery followed by chemotherapy (CT) in advanced epithelial ovarian carcinoma (EOC): A prospective randomized study—interim results. *Journal of Clinical Oncology*, 24(18_suppl), 2006.
- [102] L. Kumar, R. Hariprasad, S. Kumar, N. Bhatla, S. Thulkar, M. Vijayaraghavan, S. Deo, N. Shukla, and R. Singh. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by interval debulking surgery versus upfront surgery followed by chemotherapy (CT) in advanced epithelial ovarian carcinoma (EOC): a prospective randomized study—interim results. *Journal of Clinical Oncology*, 25(18_suppl), 2007.
- [103] L. Kumar, D. Janga, S. Berge, S. Gupta, S. Kumar, N. Bhatla, and V. E. M. L. Kochupillai. Neoadjuvant chemotherapy in stage III & IV epithelial ovarian carcinoma (EOC). *Journal International Medical Sciences Academy*, 16(2):89–92, 2003.
- [104] R. J. Kurman, M. L. Carcangiu, C. S. Herrington, and R. H. Young (Eds). *WHO Classification of Tumours*, volume 6. International Agency for Research on Cancer, 2014.
- [105] R. J. Kurman and I.-M. Shih. Pathogenesis of ovarian cancer. lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *International Journal of Gynecological Pathology*, 27(2):151, 2008.
- [106] R. E. Lappöhn, H. G. Burger, J. Bouma, M. Bangah, M. Krans, and H. W. A. de Bruijn. Inhibin as a marker for granulosa-cell tumors. *New England Journal of Medicine*, 321(12):790–793, 1989.
- [107] I. Lataifeh, D. E. Marsden, G. Robertson, V. Gebiski, and N. F. Hacker. Presenting symptoms of epithelial ovarian cancer. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 45(3):211–214, 2005.
- [108] K. Law, C. Murray, and S. Kehoe. CHORUS—a randomised study to determine the impact of timing of surgery and chemotherapy in newly diagnosed patients with advanced epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube carcinoma. *In: Annual Meeting of the British Gynaecological Cancer Society, 2006, Manchester UK*, 2006.
- [109] J. Ledermann, P. Harter, C. Gourley, M. Friedlander, I. Vergote, G. Rustin, C. Scott, W. Meier, R. Shapira-Frommer, T. Safra, D. Matei, E. Macpherson, C. Watkins, J. Carmichael, and U. Matulonis. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 366(15):1382–1392, 2012.
- [110] J. Ledermann, P. Harter, C. Gourley, M. Friedlander, I. Vergote, G. Rustin, C. L. Scott, W. Meier, R. Shapira-Frommer, T. Safra, D. Matei, A. Fielding, S. Spencer, B. Dougherty, M. Orr, D. Hodgson, C. J. Barrett, and U. Matulonis. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 15(8):852–861, 2014.
- [111] J. A. Ledermann. First-line treatment of ovarian cancer: questions and controversies to address. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 10:1758835918768232, 2018.
- [112] J. A. Ledermann, N. Colombo, A. M. Oza, K. Fujiwara, M. J. Birrer, L. M. Randall, E. V. Poddubskaya, G. Scambia, Y. V. Shparyk, M. C. Lim, S. M. Bhoola, J. Sohn, K. Yonemori, R. A. Stewart, X. Zhang, F. Zohren, C. Linn, and B. J. Monk. Avelumab in combination with and/or following chemotherapy vs chemotherapy alone in patients with previously untreated epithelial ovarian cancer: results from the phase 3 javelin ovarian 100 trial. *Gynecologic Oncology*, 159(1_suppl):13–14, 2020.

- [113] G. C. Leonardi, S. Candido, L. Falzone, D. A. Spandidos, and M. Libra. Cutaneous melanoma and the immunotherapy revolution (review). *International Journal of Oncology*, 57(3):609–618, 2020.
- [114] S. Lheureux, M. Braunstein, and A. M. Oza. Epithelial ovarian cancer: evolution of management in the era of precision medicine. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(4):280–304, 2019.
- [115] Z. Lwin, C. Gomez-Roca, E. Saada-Bouزيد, E. Yanez, F. L. Muñoz, S.-A. Im, E. Castanon, H. Senellart, D. Graham, M. Voss, M. Doherty, J. Lopez, R. Ghorri, P. Kubiak, F. Jin, K. Norwood, and H. C. Chung. LEAP-005: phase 2 study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with previously treated advanced solid tumors. *Annals of Oncology*, 31(4_suppl):S1170, 2020.
- [116] H. T. Lynch, P. Watson, J. F. Lynch, T. A. Conway, and M. Fili. Hereditary ovarian cancer: heterogeneity in age at onset. *Cancer*, 71(S2):573–581, 1993.
- [117] H. Machida, H. Tokunaga, K. Matsuo, N. Matsumura, Y. Kobayashi, T. Tabata, M. Kaneuchi, S. Nagase, and M. Mikami. Survival outcome and perioperative complication related to neoadjuvant chemotherapy with carboplatin and paclitaxel for advanced ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology*, 46(5):868–875, 2020.
- [118] S. Mahner, F. Heitz, A. Burges, A. Reuss, B. Kraemer, B. Schmalfeldt, J. Sehouli, B. Lampe, A. Schnelzer, P. Wimberger, C. Fotopoulou, F. Guyon, F. Lecuru, D. Querleu, S. Greggi, N. Colombo, G. D. Aletti, P. Harter, and A. du Bois. TRUST: Trial of radical upfront surgical therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *Journal of Clinical Oncology*, 35(15_suppl), 2017.
- [119] S. Mahner, F. Heitz, A. Burges, A. Reuss, B. Kraemer, B. Schmalfeldt, J. Sehouli, B. Lampe, A. Schnelzer, P. Wimberger, C. Fotopoulou, F. Guyon, F. Lecuru, D. Querleu, S. Greggi, N. Colombo, G. D. Aletti, P. Harter, and A. du Bois. TRUST: Trial of radical upfront surgical therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). In: *Oncology Research and Treatment Conference, 2017, Berlin Germany*, 2017.
- [120] C. Marchetti, L. Muzii, A. Romito, and P. B. Panici. First-line treatment of women with advanced ovarian cancer: focus on bevacizumab. *OncoTargets and Therapy*, 12:1095, 2019.
- [121] M. Markman, B. N. Bundy, David. S. Alberts, J. M. Fowler, D. L. Clark-Pearson, L. F. Carson, S. Wadler, and J. Sickel. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the gynecologic oncology group, southwestern oncology group, and eastern cooperative oncology group. *Journal of Clinical Oncology*, 19(4):1001–1007, 2001.
- [122] M. Markman, R. Rothman, T. Hakes, B. Reichman, W. Hoskins, S. Rubin, W. Jones, L. Almadrones, and J. L. Lewis Jr. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *Journal of Clinical Oncology*, 9(3):389–393, 1991.
- [123] M. Martín-Cameán, E. Delgado-Sánchez, A. Piñera, M. D. Diestro, J. de Santiago, and I. Zapardiel. The role of surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Ecancermedicalscience*, 10, 2016.
- [124] U. A. Matulonis, R. Shapira, A. Santin, A. S. Lisyanskaya, S. Pignata, I. Vergote, F. Raspagliesi, G. S. Sonke, M. Birrer, J. Sehouli, N. Colombo, A. González-Martín, A. Oaknin, P. B. Ottevanger, V. Rudaitis, H. Wu, S. M. Keefe, K. Stein, and J. A. Ledermann. Final results from the KEYNOTE-100 trial of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 38(15_suppl):6005, 2020.
- [125] W. P. McGuire, W. J. Hoskins, M. F. Brady, P. R. Kucera, E. E. Partridge, K. Y. Look, D. L. Clarke-Pearson, and M. Davidson. Cyclophosphamide and cisplatin versus paclitaxel and cisplatin: a phase III randomized trial in patients with suboptimal stage III/IV ovarian cancer (from the gynecologic oncology group). In *Seminars in Oncology*, volume 23, pages 40–47, 1996.

- [126] M. R. McLemore, C. Miaskowski, B. E. Aouizerat, L. M. Chen, and M. J. Dodd. Epidemiological and genetic factors associated with ovarian cancer. *Cancer Nursing*, 32(4):281–290, 2009.
- [127] F. Medeiros, M. G. Muto, Y. Lee, J. A. Elvin, M. J. Callahan, C. Feltmate, J. E. Garber, D. W. Cramer, and C. P. Crum. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *The American Journal of Surgical Pathology*, 30(2):230–236, 2006.
- [128] U. Menon, A. Gentry-Maharaj, M. Burnell, N. Singh, A. Ryan, C. Karpinskyj, G. Carlino, J. Taylor, S. K. Massingham, M. Raikou, J. K. Kalsi, R. Woolas, R. Manchanda, R. Arora, L. Casey, A. Dawney, S. Dobbs, S. Leeson, T. Mould, M. W. Seif, A. Sharma, K. Williamson, Y. Liu, L. Fallowfield, A. J. 18, McGuire, S. Campbell, S. J. Skates, I. J. Jacobs, and M. Parmar. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK collaborative trial of ovarian cancer screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 397(10290):2182–2193, 2021.
- [129] M. R. Mirza, B. J. Monk, J. Herrstedt, A. M. Oza, S. Mahner, A. Redondo, M. Fabbro, J. A. Ledermann, D. Lorusso, I. Vergote, N. E. Ben-Baruch, C. Marth, R. Mađdry, R. D. Christensen, J. S. Berek, A. Dørum, A. V. Tinker, A. du Bois, A. González-Martín, P. Follana, B. Benigno, P. Rosenberg, L. Gilbert, B. J. Rimel, J. Buscema, J. P. Balsler, S. Agarwal, U. A. Matulonis, and ENGOT-OV16/NOVA Investigators. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(22):2154–2164, 2016.
- [130] F. Modugno, R. B. Ness, and C. M. Cottreau. Cigarette smoking and the risk of mucinous and nonmucinous epithelial ovarian cancer. *Epidemiology*, 13(4):467–471, 2002.
- [131] B. J. Monk, N. Colombo, A. M Oza, K. Fujiwara, M. J. Birrer, L. Randall, E. V. Poddubskaya, G. Scambia, Y. V. Shparyk, M. C. Lim, S. M. Bhoola, J. Sohn, K. Yonemori, R. A. Stewart, X. Zhang, J. P. Smith, C. Linn, and J. A. Ledermann. Chemotherapy with or without avelumab followed by avelumab maintenance versus chemotherapy alone in patients with previously untreated epithelial ovarian cancer (JAVELIN ovarian 100): An open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 22(9):1275–1289, 2021.
- [132] K. Moore, N. Colombo, G. Scambia, B.-G. Kim, A. Oaknin, M. Friedlander, A. Lisyanskaya, A. Floquet, A. Leary, G. S. Sonke, C. Gourley, S. Banerjee, A. M. Oza, A. González-Martín, C. Aghajanian, W. Bradley, C. Mathews, J. Liu, E. S. Lowe, R. Bloomfield, and P. DiSilvestro. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 379(26):2495–2505, 2018.
- [133] J. Morrison, K. Haldar, S. Kehoe, and T. A. Lawrie. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8), 2012.
- [134] J. Morrison, A. Swanton, S. Collins, and Kehoe S. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), 2007.
- [135] C. M. Nagle, J. E. Francis, A. E. Nelson, H. Zorbas, K. Luxford, A. de Fazio, S. Fereday, D. D. Bowtell, A. C. Green, and P. M. Webb. Reducing time to diagnosis does not improve outcomes for women with symptomatic ovarian cancer: a report from the Australian ovarian cancer study group. *Journal of Clinical Oncology*, 29(16):2253–8, 2011.
- [136] D. M. Narasimhulu, A. Kumar, A. L. Weaver, M. E. McGree, C. L. Langstraat, and W. A. Cliby. Using an evidence-based triage algorithm to reduce 90-day mortality after primary debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 155(1):58–62, 2019.
- [137] D. M. Narasimhulu, A. Thannickal, A. Kumar, A. L. Weaver, M. E. McGree, C. L. Langstraat, and W. A. Cliby. Appropriate triage allows aggressive primary debulking surgery with rates of morbidity and mortality comparable to interval surgery after chemotherapy. *Gynecologic Oncology*, 160(3):681–687, 2021.

- [138] B. M. Norquist, M. I. Harrell, M. F. Brady, T. Walsh, M. K. Lee, S. Gulsuner, S. S. Bernards, S. Casadei, Q. Yi, R. A. Burger, J. K. Chan, S. A. Davidson, R. S. Mannel, P. A. DiSilvestro, H. A. Lankes, N. C. Ramirez, M.-C. King, E. M. Swisher, and M. J. Birrer. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncology*, 2(4):482–490, 2016.
- [139] National Institutes of Health National Cancer Institute. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*.
https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
- [140] WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed). *WHO Classification of Tumours*, volume 4. International Agency for Research on Cancer, 2020.
- [141] Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, V. Beral, K. Gaitskell, C. Hermon, K. Moser, G. Reeves, and R. Peto. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *The Lancet*, 385(9980):1835–1842, 2015.
- [142] T. Onda, K. Matsumoto, T. Shibata, A. Sato, H. Fukuda, I. Konishi, T. Kamura, H. Yoshikawa, and Japan Clinical Oncology Group. Phase III trial of upfront debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 38(1):74–77, 2008.
- [143] T. Onda, T. Satoh, G. Ogawa, T. Saito, T. Kasamatsu, T. Nakanishi, T. Mizutani, K. Takehara, A. Okamoto, K. Ushijima, H. Kobayashi, K. Kawana, H. Yokota, M. Takano, H. Kanao, Y. Watanabe, K. Yamamoto, N. Yaegashi, T. Kamura, H. Yoshikawa, and Japan Clinical Oncology Group. Comparison of survival between primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase iii randomised trial. *European Journal of Cancer*, 130:114–125, 2020.
- [144] T. Onda, T. Satoh, T. Saito, T. Kasamatsu, T. Nakanishi, K. Nakamura, M. Wakabayashi, K. Takehara, M. Saito, K. Ushijima, H. Kobayashi, K. Kawana, H. Yokota, M. Takano, N. Takeshima, Y. Watanabe, N. Yaegashi, I. Konishi, T. Kamura, H. Yoshikawa, and Japan Clinical Oncology Group. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage II-I/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase iii randomised trial: Japan clinical oncology group study JCOG0602. *European Journal of Cancer*, 64:22–31, 2016.
- [145] T. Onda, T. Satoh, T. Saito, T. Kasamatsu, T. Nakanishi, K. Takehara, K. Miyamoto, M. Wakabayashi, A. Okamoto, K. Ushijima, H. Kobayashi, K. Kawana, H. Yokota, M. Takano, K. Omatsu, Y. Watanabe, K. Yamamoto, N. Yaegashi, T. Kamura, and H. Yoshikawa. Comparison of survival between upfront primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomized trial: JCOG0602. *Journal of Clinical Oncology*, 36(15_suppl):5500–5500, 2018.
- [146] A. M. Oza, A. D. Cook, J. Pfisterer, A. Embleton, J. A. Ledermann, E. Pujade-Lauraine, G. Kristensen, M. S. Carey, P. Beale, A. Cervantes, T.-W. Park-Simon, G. Rustin, F. Joly, M. R. Mirza, M. Plante, M. Quinn, A. Poveda, G. C. Jayson, D. Stark, A. M. Swart, L. Farrelly, R. Kaplan, M. K. B. Parmar, T. J. Perren, and ICON7 trial investigators. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*, 16(8):928–936, 2015.
- [147] R. F. Ozols, B. N. Bundy, B. E. Greer, J. M. Fowler, D. Clarke-Pearson, R. A. Burger, R. S. Mannel, K. DeGeest, E. M. Hartenbach, and R. Baergen. 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. *Journal of Clinical Oncology*, 21(17):3194–3200, 2003.
- [148] K. M. O’Brien, S. S. Tworoger, H. R. Harris, G. L. Anderson, C. R. Weinberg, B. Trabert, A. M. Kaunitz, A. A. D’Aloisio, D. P. Sandler, and N. Wentzensen. Association of powder use in the genital area with risk of ovarian cancer. *JAMA*, 323(1):49–59, 2020.

- [149] M. K. Parmar, J. A. Ledermann, N. Colombo, A. du Bois, J. F. Delaloye, G. B. Kristensen, S. Wheeler, A. M. Swart, W. Qian, V. Torri, I. Floriani, G. Jayson, A. Lamont, C. Tropé, ICON, and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *The Lancet*, 361(9375):2099–2106, 2003.
- [150] D. M. Patterson, N. Murugaesu, L. Holden, M. J. Seckl, and G. J. S. Rustin. A review of the close surveillance policy for stage i female germ cell tumors of the ovary and other sites. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 18(1), 2008.
- [151] P. Pautier, M. Gutierrez-Bonnaire, A. Rey, I. Sillet-Bach, C. Chevreau, P. Kerbrat, P. Morice, P. Duvillard, and C. Lhommé. Combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin for the treatment of advanced ovarian granulosa cell tumors. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 18(3), 2008.
- [152] T. J. Perren, A. M. Swart, J. Pfisterer, J. A. Ledermann, E. Pujade-Lauraine, G. Kristensen, M. S. Carey, P. Beale, A. Cervantes, C. Kurzeder, A. du Bois, J. Sehouli, R. Kimmig, A. Stähle, F. Collinson, S. Essapen, C. Gourley, A. Lortholary, F. Selle, M. R. Mirza, A. Leminen, M. Plante, D. Stark, W. Qian, M. K. B. Parmar, A. O. Oza, and ICON7 Investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 365(26):2484–2496, 2011.
- [153] J. Pfisterer and J. A. Ledermann. Management of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. In *Seminars in Oncology*, volume 33, pages 12–16. Elsevier, 2006.
- [154] J. Pfisterer, M. Plante, I. Vergote, A. du Bois, H. Hirte, A. J. Lacave, U. Wagner, A. Stähle, G. Stuart, R. Kimmig, S. Olbricht, T. Le, J. Emerich, W. Kuhn, J. Bentley, C. Jackisch, H.-J. Lück, J. Rochon, and E. Hayden Zimmermann, A. H. Eisenhauer. 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. *Journal of Clinical Oncology*, 24(29):4699–4707, 2006.
- [155] J. Pfisterer, C. M. Shannon, K. Baumann, J. Rau, P. Harter, F. Joly, J. Sehouli, U. Canzler, B. Schmalfeldt, A. P. Dean, A. Hein, A. G. Zeimet, L. C. Hanker, T. Petit, F. Marmé, A. El-Balat, R. Glasspool, N. de Gregorio, S. Mahner, T. M. Meniawy, T.-W. Park-Simon, M.-A. Mouret-Reynier, C. Costan, W. Meier, A. Reinthaller, J. C. Goh, T. L’Haridon, S. B. Hay, S. Kommoss, A. du Bois, J.-E. Kurtz, and AGO-OVAR 2.21/ENGOT ov 18 Investigators. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 21(5):699–709, 2020.
- [156] S. Pignata, G. Scambia, G. Ferrandina, A. Savarese, R. Sorio, E. Breda, V. Gebbia, P. Musso, L. Frigerio, P. Del Medico, A. Vernaglia Lombardi, A. V. Febbraro, P. Scollo, A. Ferro, S. Tamberi, A. Brandes, A. Ravaoli, M. R. Valerio, E. Aitini, D. Natale, L. Scaltriti, S. Greggi, C. Pisano, D. Lorusso, V. Salutarì, F. Legge, M. Di Maio, A. Morabito, C. Gallo, and P. Perrone. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the mito-2 randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*, 29(27):3628–3635, 2011.
- [157] S. Pignata, G. Scambia, D. Katsaros, C. Gallo, E. Pujade-Lauraine, S. De Placido, A. Bologna, B. Weber, F. Raspagliesi, P. B. Panici, R. Cormio, R. Sorio, M. G. Cavazzini, G. Ferrandina, E. Breda, V. Murgia, C. Sacco, S. Cinieri, V. Salutarì, C. Ricci, C. Pisano, S. Greggi, R. Lauria, D. Lorusso, C. Marchetti, L. Selvaggi, S. Signoriello, M. C. Piccirillo, M. Di Maio, F. Perrone, Multicentre Italian Trials in Ovarian cancer (MITO-7), Groupe d’Investigateurs Nationaux pour l’Etude des Cancers Ovariens et du sein (GINECO), Mario Negri Gynecologic Oncology (MaNGO), European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups (ENGOT-OV-10), and Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Investigators. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 15(4):396–405, 2014.
- [158] A. Poveda, A. Floquet, J. A. Ledermann, R. Asher, R. T. Penson, A. M. Oza, J. Korach, T. Huzarski, S. Pignata, M. Friedlander, A. Baldoni, T.-W. Park-Simon, K. Tamura,

- G. S. Sonke, A. Lisyanskaya, J.-H. Kim, E. A. Filho, T. Milenkova, E. S. Lowe, P. Rowe, I. Vergote, E. Pujade-Lauraine, and SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 22(5):620–631, 2021.
- [159] A. M Poveda, F. Selle, F. Hilpert, A. Reuss, A. Savarese, I. Vergote, P. Witteveen, A. Bamias, N. Scotto, L. Mitchell, and E. Pujade-Lauraine. 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. *Journal of Clinical Oncology*, 33(32):3836–3838, 2015.
- [160] J. Prat and FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 124(1):1–5, 2014.
- [161] E. Pujade-Lauraine, K. Fujiwara, J. A. Ledermann, A. M. Oza, R. Kristeleit, I.-L. Ray-Coquard, G. E. Richardson, C. Sessa, K. Yonemori, S. Banerjee, A. Leary, A. V. Tinker, K. H. Jung, R. Madry, S.-Y. Park, C. K. Anderson, F. Zohren, R. A. Stewart, C. Wei, S. S. Dychter, and B. J. Monk. Avelumab alone or in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (JAVELIN ovarian 200): An open-label, three-arm, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 22(7):1034–1046, 2021.
- [162] E. Pujade-Lauraine, F. Hilpert, B. Weber, A. Reuss, A. Poveda, G. Kristensen, R. Sorio, I. Vergote, P. Witteveen, A. Bamias, D. Pereira, P. Wimberger, A. Oaknin, M. R. Mirza, P. Follana, D. Bollag, and I. Ray-Coquard. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 69(7):402–404, 2014.
- [163] E. Pujade-Lauraine, J. A. Ledermann, F. Selle, V. GebSKI, R. T. Penson, A. M. Oza, J. Korch, T. Huzarski, A. Poveda, S. Pignata, M. Friedlander, N. Colombo, P. Harter, K. Fujiwara, I. Ray-Coquard, S. Banerjee, J. Liu, E. S. Lowe, R. Bloomfield, P. Pautier, and SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. 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. *The Lancet Oncology*, 18(9):1274–1284, 2017.
- [164] X. Qian, J. Qin, S. Pan, X. Li, Y. Pan, and S. Ma. Maintenance therapy in ovarian cancer with targeted agents improves PFS and OS: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 10(9):e0139026, 2015.
- [165] I. Ray-Coquard, P. Morice, D. Lorusso, J. Prat, A. Oaknin, P. Pautier, and N. Colombo. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 29:iv1–iv18, 2018.
- [166] I. Ray-Coquard, P. Pautier, S. Pignata, D. Pérol, A. González-Martín, R. Berger, K. Fujiwara, I. Vergote, N. Colombo, J. Mäenpää, F. Selle, J. Sehouli, D. Lorusso, E. M. Guerra Alía, A. Reinthaller, S. Nagao, C. Lefeuvre-Plesse, U. Canzler, G. Scambia, A. Lortholary, F. Marmé, P. Combe, N. de Gregorio, M. Rodrigues, P. Buderath, C. Dubot, A. Burges, B. You, E. Pujade-Lauraine, P. Harter, and PAOLA-1 Investigators. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 381(25):2416–2428, 2019.
- [167] P. Ray-Coquard, I. Harter, D. Lorusso, C. Dalban, I. Vergote, K. Fujiwara, L. Gladiéff, H.-J. Lück, A. Floquet, A. Chevalier-Place, A. Schnelzer, S. Pignata, F. Selle, J. Sehouli, F. Brocard, G. Mangili, P. Pautier, U. de Giorgi, M. Provansal, and P.-E. Heudel. Effect of weekly paclitaxel with or without bevacizumab on progression-free rate among patients with relapsed ovarian sex cord-stromal tumors: the ALIENOR/ENGOT-ov7 randomized clinical trial. *JAMA Oncology*, 6(12):1923–1930, 2020.

- [168] A. Reuss, A. du Bois, P. Harter, C. Fotopoulou, J. Sehouli, G. D. Aletti, F. Guyon, S. Greggi, B. J. Mosgaard, A. Reinthaller, F. Hilpert, C. Schade-Brittinger, D. S. Chi, and S. Mahner. TRUST: trial of radical upfront surgical therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *International Journal of Gynecologic Cancer*, 29(8), 2019.
- [169] H. A. Risch, J. R. McLaughlin, D. E. C. Cole, B. Rosen, L. Bradley, I. Fan, J. Tang, S. Li, S. Zhang, P. A. Shaw, and S. A. Narod. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in ontario, canada. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(23):1694–1706, 2006.
- [170] M. H. Roh, Y. Yassin, A. Miron, K. K. Mehra, M. Mehrad, N. M. Monte, G. L. Mutter, M. R. Nucci, G. Ning, F. D. Mckeon, M. S. Hirsch, X. Wa, and C. P. Crum. High-grade fimbrial-ovarian carcinomas are unified by altered p53, PTEN and PAX2 expression. *Modern Pathology*, 23(10):1316–1324, 2010.
- [171] P. G. Rose, J. A. Blessing, J. T. Soper, and J. F. Barter. Prolonged oral etoposide in recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynecologic Oncology*, 70(2):267–271, 1998.
- [172] M. A. Rossing, K. G. Wicklund, K. L. Cushing-Haugen, and N. S. Weiss. Predictive value of symptoms for early detection of ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(4):222–229, 2010.
- [173] G. J. S. Rustin, M. E. L. van der Burg, C. L. Griffin, D. Guthrie, A. Lamont, G. C. Jayson, G. Kristensen, C. Mediola, C. Coens, W. Qian, M. K. B. Parmar, A. M. Swart, and MRC OV05/EORTC 55955 investigators. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *The Lancet*, 376(9747):1155–1163, 2010.
- [174] N. A. J. Ryan, J. Bolton, R. J. McVey, G. D. Evans, and E. J. Crosbie. BRCA and lynch syndrome-associated ovarian cancers behave differently. *Gynecologic Oncology Reports*, 22:108, 2017.
- [175] S. T. Schumer and S. A. Cannistra. Granulosa cell tumor of the ovary. *Journal of Clinical Oncology*, 21(6):1180–1189, 2003.
- [176] R. Shah, C. Xia, M. Krailo, J. F. Amatruda, S. G. Arul, D. F. Billmire, W. E. Brady, A. Covens, D. M. Gershenson, J. P. Hale, J. Hurteau, M. J. Murray, J. C. Nicholson, T. A. Olson, F. Pashankar, C. Rodriguez-Galindo, F. Shaikh, D. Stark, L. A. Frazier, and S. Stoneham. Is carboplatin-based chemotherapy as effective as cisplatin-based chemotherapy in the treatment of advanced-stage dysgerminoma in children, adolescents and young adults? *Gynecologic Oncology*, 150(2):253–260, 2018.
- [177] J. D. Shapiro, M. J. Millward, D. Rischin, M. Michael, V. Walcher, P. A. Francis, and G. C. Toner. Activity of gemcitabine in patients with advanced ovarian cancer: responses seen following platinum and paclitaxel. *Gynecologic Oncology*, 63(1):89–93, 1996.
- [178] K. K. Shih and D. S. Chi. Maximal cytoreductive effort in epithelial ovarian cancer surgery. *Journal of Gynecologic Oncology*, 21(2):75–80, 2010.
- [179] T. Shimada, T. Saito, M. Shimokawa, K. Shimamoto, S. Matsushita, S. Yamaguchi, K. Ariyoshi, and M. Okadome. Improvement in the prognosis of ovarian cancer in the era before addition of molecular targeting therapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 47(6):494–498, 2017.
- [180] L. P. Shulman and J. S. Dungan. Cancer genetics: risks and mechanisms of cancer in women with inherited susceptibility to epithelial ovarian cancer. *Cancer Treatment and Research*, 156:69–85, 2010.
- [181] S. S. Sørensen and B. J. Mosgaard. Combination of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen can improve ovarian cancer diagnosis. *Danish Medical Bulletin*, 58(11):A4331, 2011.
- [182] R. A. Soslow, G. Han, K. J. Park, K. Garg, N. Olvera, D. R. Spriggs, N. D. Kauff, and D. A. Levine. Morphologic patterns associated with BRCA1 and BRCA2 genotype in ovarian carcinoma. *Modern Pathology*, 25(4):625–636, 2012.

- [183] A. M. Straubhar, O. T. Filippova, R. A. Cowan, Y. Lakhman, D. M. Sarasohn, I. Nikolovski, J. M. Torrisi, W. Ma, N. R. Abu-Rustum, G. J. Gardner, Y. Sonoda, O. Zivanovic, D. S. Chi, and K. C. L. Roche. A multimodality triage algorithm to improve cytoreductive outcomes in patients undergoing primary debulking surgery for advanced ovarian cancer: a memorial sloan kettering cancer center team ovary initiative. *Gynecologic Oncology*, 158(3):608–613, 2020.
- [184] J. P. Struewing, P. Hartge, S. Wacholder, S. M. Baker, M. Berlin, M. McAdams, M. M. Timmerman, L. C. Brody, and M. A. Tucker. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *New England Journal of Medicine*, 336(20):1401–1408, 1997.
- [185] D. H. Suh, S.-J. Chang, T. Song, S. Lee, W. D. Kang, S. J. Lee, J.-W. Roh, W. D. Joo, J. H. Yoon, D. H. Jeong, H. S. Kim, S. J. Lee, Y. I. Ji, H. J. Kim, J. W. Lee, J. W. Kim, and D. S. Bae. Practice guidelines for management of ovarian cancer in korea: a korean society of gynecologic oncology consensus statement. *Journal of Gynecologic Oncology*, 29(4), 2018.
- [186] R. S. Suidan, P. T. Ramirez, D. M. Sarasohn, J. B. Teitcher, R. B. Iyer, Q. Zhou, A. Iasonos, J. Denesopolis, O. Zivanovic, K. C. L. Roche, Y. Sonoda, R. L. Coleman, N. R. Abu-Rustum, H. Hricak, and D. S. Chi. A multicenter assessment of the ability of preoperative computed tomography scan and CA-125 to predict gross residual disease at primary debulking for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 145(1):27–31, 2017.
- [187] R. S. Suidan, P. T Ramirez, D. M. Sarasohn, J. B. Teitcher, S. Mironov, R. B. Iyer, Q. Zhou, A. Iasonos, H. Paul, M. Hosaka, C. A. Aghajanian, M. M. Leitao, G. J. Gardner, N. R. Abu-Rustum, Y. Sonoda, D. A. Levine, H. Hricak, and D. C. Chi. A multicenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *Gynecologic Oncology*, 134(3):455–461, 2014.
- [188] H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, and F. Bray. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3):209–249, 2021.
- [189] E. M. Swisher, K. K. Lin, A. M. Oza, C. L. Scott, H. Giordano, J. Sun, G. E. Konecny, R. L. Coleman, A. V. Tinker, D. M. O’Malley, R. S. Kristeleit, L. Ma, K. M. Bell-McGuinn, J. D. Brenton, J. M. Cragun, A. Oaknin, I. Ray-Coquard, M. I. Harrell, Mann. E., S. H. Kaufmann, A. Floquet, A. Leary, T. C. Harding, S. Goble, L. Maloney, J. Isaacson, A. R. Allen, L. Rolfe, R. Yelensky, M. Raponi, and I. A. McNeish. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 18(1):75–87, 2017.
- [190] E.-H. Tay, P. T. Grant, V. Gebiski, and N. F. Hacker. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Obstetrics and Gynecology*, 99(6):1008–1013, 2002.
- [191] K. S. Tewari, R. A. Burger, D. Enserro, B. M. Norquist, E. M. Swisher, M. F. Brady, M. A. Bookman, G. F. Fleming, H. Huang, H. D. Homesley, J. F. Fowler, B. E. Greer, M. Boente, S. X. Liang, C. Ye, C. Bais, L. M. Randall, J. K. Chan, S. J. 11, Ferriss, R. L. Coleman, C. Aghajanian, T. J. Herzog, P. J. DiSaia, L. J. Copeland, R. S. Mannel, M. J. Birrer, and B. J. Monk. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 37(26):2317, 2019.
- [192] Clinicaltrials.gov. *Primary cyto-reductive surgery vs neoadjuvant chemotherapy (NAC) in epithelial ovarian cancer.*
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04257786>.
- [193] Clinicaltrials.gov. *Stratified evaluation of PDS and NACT-IDS in ovarian cancer.*
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04515602>.
- [194] Clinicaltrials.gov. *Study of upfront surgery versus neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer (SUNNY).*
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02859038>.

- [195] M. M. Thrall, B. A. Goff, R. G. Symons, D. R. Flum, and H. J. Gray. Thirty-day mortality after primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer in the elderly. *Obstetrics and Gynecology*, 118(3):537, 2011.
- [196] B. J. Trimbos, I. Vergote, G. Bolis, J. B. Vermorken, C. Mangioni, C. Madronal, M. Franchi, S. Tateo, G. Zanetta, G. Scarfone, L. Giurgea, P. Timmers, C. Coens, S. Pecorelli, European Organisation for Research, and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm (EORTC-ACTION) collaborators. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European organisation for research and treatment of cancer–adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 95(2):113–125, 2003.
- [197] P. A. Vasey, G. C. Jayson, A. Gordon, H. Gabra, R. Coleman, R. Atkinson, D. Parkin, J. Paul, A. Hay, and S. B. Kaye. Phase III randomized trial of docetaxel–carboplatin versus paclitaxel–carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma (on behalf of the scottish gynaecological cancer trials group). *Journal of National Cancer Institute*, pages 1682–1691, 2004.
- [198] P. A. Vasey, J. Paul, A. Birt, E. J. Junor, N. S. Reed, R. P. Symonds, R. Atkinson, J. Graham, S. M. Crawford, R. Coleman, H. Thomas, J. Davis, S. P. Eggleton, and S. B. Kaye. Docetaxel and cisplatin in combination as first-line chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 17(7):2069–2080, 1999.
- [199] I. Vergote, F. Amant, G. Kristensen, T. Ehlen, N. S. Reed, and A. Casado. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *European Journal of Cancer*, 47:S88–S92, 2011.
- [200] I. Vergote, C. Coens, M. Nankivell, G. B. Kristensen, M. K. B. Parmar, T. Ehlen, G. C. Jayson, N. Johnson, A.-M. Swart, R. Verheijen, W. G. McCluggage, T. Perren, P. B. Panici, G. Kenter, A. Casado, C. Mendiola, G. Stuart, N. S. Reed, S. Kehoe, and EORTC; MRC CHORUS study investigators. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *The Lancet Oncology*, 19(12):1680–1687, 2018.
- [201] I. Vergote, I. de Wever, W. Tjalma, M. van Gramberen, J. Decloedt, and P. van Dam. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. *Gynecologic Oncology*, 71(3):431–436, 1998.
- [202] I. Vergote, C. G. Tropé, F. Amant, T. Ehlen, N. S. Reed, A. Casado, et al. Neoadjuvant chemotherapy is the better treatment option in some patients with stage IIIc to IV ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 29(31):4076–8, 2011.
- [203] I. Vergote, C. G. Tropé, F. Amant, G. B. Kristensen, T. Ehlen, N. Johnson, R. H. M. Verheijen, M. E. L. van der Burg, A. J. Lacave, P. B. Panici, G. G. Kenter, A. Casado, C. Mendiola, C. Coens, L. Verleye, G. C. E. Stuart, S. Pecorelli, N. S. Reed, European Organization for Research, Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group, and NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 363(10):943–953, 2010.
- [204] L. Verleye, P. B. Ottevanger, G. B. Kristensen, T. Ehlen, N. Johnson, M. E. L. van der Burg, N. S. Reed, R. H. M. Verheijen, K. N. Gaarenstroom, B. Mosgaard, J. M. Seoane, J. van der Velden, R. Lotocki, W. van der Graaf, B. Penninckx, C. Coens, G. Stuart, and I. Vergote. Quality of pathology reports for advanced ovarian cancer: Are we missing essential information? An audit of 479 pathology reports from the EORTC-GCG 55971/NCIC-CTG OV13 neoadjuvant trial. *European Journal of Cancer*, 47(1):57–64, 2011.
- [205] T. Vinotha, T. Anitha, S. Ajit, C. Rachel, and P. Abraham. The role of completion surgery in ovarian cancer. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 66(1):435–440, 2016.
- [206] S. Vivarelli, L. Falzone, C. M. Grillo, G. Scandurra, F. Torino, and M. Libra. Cancer management during COVID-19 pandemic: is immune checkpoint inhibitors-based immunotherapy harmful or beneficial? *Cancers*, 12(8):2237, 2020.

- [207] U. Wagner, C. Marth, R. Largillier, J. Kaern, C. Brown, M. Heywood, T. Bonaventura, I. Vergote, M. C. Piccirillo, R. Fossati, V. GebSKI, and E. P. Lauraine. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *British Journal of Cancer*, 107(4):588–591, 2012.
- [208] T. Walsh, S. Casadei, M. K. Lee, C. C. Pennil, A. S. Nord, A. M. Thornton, W. Roeb, K. J. Agnew, S. M. Stray, A. Wickramanayake, B. Norquist, K. P. Pennington, R. L. Garcia, M.-C. King, and E. M. Swisher. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(44):18032–18037, 2011.
- [209] S. D. Williams, J. A. Blessing, K. D. Hatch, and H. D. Homesley. Chemotherapy of advanced dysgerminoma: trials of the gynecologic oncology group. *Journal of Clinical Oncology*, 9(11):1950–1955, 1991.
- [210] S. D. Williams, J. Kauderer, A. F. Burnett, S. S. Lentz, C. Aghajanian, and D. K. Armstrong. Adjuvant therapy of completely resected dysgerminoma with carboplatin and etoposide: a trial of the gynecologic oncology group. *Gynecologic Oncology*, 95(3):496–499, 2004.
- [211] E. R. Woodward, H. V. Sleightholme, A. M. Considine, S. Williamson, J. M. McHugo, and D. G. Cruger. Annual surveillance by CA125 and transvaginal ultrasound for ovarian cancer in both high-risk and population risk women is ineffective. *BJOG*, 114(12):1500–1509, 2007.
- [212] A. A. Wright, K. Bohlke, D. K. Armstrong, M. A. Bookman, W. A. Cliby, R. L. Coleman, D. S. Dizon, J. J. Kash, L. A. Meyer, K. N. Moore, A. B. Olawaiye, J. Oldham, R. Salani, D. Sparacio, W. T. Tew, I. Vergote, and M. I. Edelson. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of gynecologic oncology and american society of clinical oncology clinical practice guideline. *Gynecologic Oncology*, 143(1):3–15, 2016.
- [213] J. D. Wright, S. N. Lewin, I. Deutsch, W. M. Burke, X. Sun, A. I. Neugut, T. J. Herzog, and D. L. Hershman. Defining the limits of radical cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 123(3):467–473, 2011.
- [214] R. C. Young, L. A. Walton, S. S. Ellenberg, H. D. Homesley, G. D. Wilbanks, D. G. Decker, A. Miller, R. Park, and F. Major Jr. Adjuvant therapy in stage i and stage ii epithelial ovarian cancer: results of two prospective randomized trials. *New England Journal of Medicine*, 322(15):1021–1027, 1990.
- [215] D. Zamarin, R. A. Burger, M. W. Sill, D. J. Powell Jr, H. A. Lankes, M. D. Feldman, O. Zivanovic, C. Gunderson, E. Ko, C. Mathews, S. Sharma, A. R. Hagemann, S. Khleif, and C. Aghajanian. Randomized phase II trial of nivolumab versus nivolumab and ipilimumab for recurrent or persistent ovarian cancer: an NRG oncology study. *Journal of Clinical Oncology*, 38(16):1814, 2020.
- [216] G. Zanetta, S. Chiari, S. Rota, G. Bratina, A. Maneo, V. Torri, and C. Mangioni. Conservative surgery for stage i ovarian carcinoma in women of childbearing age. *BJOG*, 104(9):1030–1035, 1997.
- [217] G. Zanetta, S. Chiari, S. Rota, G. Bratina, A. Maneo, V. Torri, and C. Mangioni. Conservative surgery for stage i ovarian carcinoma in women of childbearing age. *BJOG*, 104(9):1030–1035, 1997.
- [218] C. Zhao, S. Li, M. Zhao, H. Zhu, and X. Zhu. Prognostic values of DNA mismatch repair genes in ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 297(1):153–159, 2018.