

Wznowa choroby nowotworowej a długość przeżycia u chorych na surowiczego gruczolakoraka jajnika

Relapse and duration of survival in patients with serous ovarian cancer

Leszek Gottwald¹, Wiesław Tyliński², Sylwia Kaźmierczak-Łukaszewicz¹, Aleksandra Ciałkowska-Rysz¹

¹Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, I Katedra Położnictwa i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Wprowadzenie: U chorych na raka jajnika odsetek 5-letnich przeżyć nie przekracza 30–40%. Najczęstszym typem histologicznym pierwotnego raka jajnika jest gruczolakorak surowiczy.

Cel pracy: Ocena długości przeżycia chorych ze wznową surowiczego raka jajnika.

Materiał i metody: Retrospektywną analizą objęto grupę 37 chorych w wieku 25–83 lat ze wznową surowiczego raka jajnika. Okres obserwacji chorych wynosił 2–71 miesięcy (średnio 20,8 ±17,8 miesiąca). Analizowano długość okresu do wznowy, przeżycie ze wznową oraz całkowite przeżycie chorych od rozpoznania pierwotnego raka jajnika. Dodatkowymi ocenianymi parametrami były wiek chorych, radykalność pierwotnego zabiegu chirurgicznego i pierwotne zaawansowanie raka jajnika.

Wyniki: Długość okresu do wznowy, przeżycie chorych ze wznową oraz całkowite przeżycie wynosiły odpowiednio: 1–68 miesięcy (średnio 13,6 ±14,8 miesiąca), 0,5–47 miesięcy (średnio 7,2 ±9,5 miesiąca) i 2–71 miesięcy (średnio 20,8 ±17,8 miesiąca). Stwierdzono korelację pomiędzy wiekiem chorych w momencie rozpoznania raka jajnika oraz czasem do wznowy i całkowitym przeżyciem. Przeżycie ze wznową nie zależało od wieku, zaawansowania klinicznego i radykalności pierwszego zabiegu chirurgicznego.

Wnioski: Rokowanie u chorych ze wznową surowiczego gruczolakoraka jajnika jest złe. Wiek chorych w momencie rozpoznania raka jajnika może być rozpatrywany jako dodatkowy czynnik korelujący z czasem wolnym od wznowy i z całkowitym przeżyciem chorych. Nie wykazano, aby wiek chorych, pierwotne zaawansowanie nowotworu oraz radykalność pierwszego zabiegu operacyjnego wpływały na długość przeżycia po wznowie u chorych na surowiczego raka jajnika.

Słowa kluczowe: rak jajnika, surowiczy, wznowa, leczenie, rokowanie.

Abstract

Introduction: In patients with ovarian cancer the 5-year survival rate does not exceed 30–40%. The most common histology of the neoplasm is primary serous ovarian cancer.

Aim of study: To assess the survival in patients with relapsed serous ovarian cancer.

Material and methods: The retrospective study conducted in the group of 37 patients aged 25–83 years-old with the relapse of serous ovarian cancer. The follow-up period was 2–71 months (median 20.8 ±17.8). The disease free survival, survival after relapse and overall survival were analyzed. The age, radicality of surgery and staging were analyzed as additional factors.

Results: The disease free survival, survival after relapse and overall survival were: 1–68 months (median 13.6 ±14.8), 0,5–47 months (median 7.2 ±9.5), and 2–71 months (median 20.8 ±17.8) respectively. The correlation between age at diagnosis and both disease free survival and overall survival was observed. The survival after relapse was not connected to the age, radicality of surgery and staging.

Conclusions: The prognosis after relapse in ovarian cancer patients is generally poor. The age at diagnosis can be analyzed as additional predictor of survival in patients with serous ovarian cancer. The survival after relapse in ovarian cancer patients is not dependent from the age, radicality of surgery and staging.

Key words: ovarian cancer, serous, relapse, treatment, prognosis.

Adres do korespondencji:

dr med. Leszek Gottwald, Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Ciołkowskiego 3, 93-509 Łódź, tel. +48 42 689 54 84; faks +48 42 689 54 22, e-mail: lgottwald@wp.pl

WPROWADZENIE

Pomimo ciągłego doskonalenia technik diagnostycznych i leczniczych, coraz większej wiedzy o patomechanizmach rozwoju oraz klinicznym przebiegu raka jajnika, wyniki leczenia chorych z tym nowotworem są nadal bardzo niezadowolające [1]. Rak jajnika znajduje się na 4. miejscu wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet, a odsetek 5-letnich przeżyć dla wszystkich stopni klinicznych wynosi zaledwie 30–40% [2]. Jedną z głównych przyczyn tak dużej śmiertelności chorych na raka jajnika jest to, że we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego w większości przypadków nie daje on klinicznych objawów [3, 4]. Dolegliwości, które pojawiają się stopniowo, wynikają zwykle z zajęcia sieci, przepony, żołądka, jelit lub pęcherza moczowego i stanowią objaw zaawansowanej choroby nowotworowej [4].

Podstawową metodą leczenia raka jajnika jest chirurgia [5, 6]. Prawie wszystkie chore na raka jajnika po zabiegu chirurgicznym wymagają uzupełniającej chemioterapii. Po jej zakończeniu najczęściej wykonuje się ponowną laparotomię, podczas której usuwa się zmiany chorobowe lub narząd rodny, który nie był możliwy do usunięcia podczas pierwotnej operacji (wtórna cytoredukcja), lub pobiera się materiał w postaci wycinków i wymazów w poszukiwaniu przetrwałych ognisk choroby nowotworowej [6, 7].

Niestety, u większości chorych nie udaje się uzyskać trwałego wyleczenia, a tylko remisję choroby [8]. Po różnie długo trwającym okresie zahamowania rozwoju raka jajnika dochodzi do progresji i dalszego szerzenia się nowotworu [9, 10].

CEL PRACY

Celem pracy była ocena zależności pomiędzy wystąpieniem wznowy nowotworu u chorych na surowiczego gruczolakoraka jajnika a czasem przeżycia.

MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto 37 chorych leczonych z powodu pierwotnego surowiczego gruczolakoraka jajni-

ka, u których rozpoznano wznowę nowotworu. Analizie poddano długość okresu, jaki upłynął od pierwszej operacji ginekologicznej z powodu raka jajnika do rozpoznania wznowy nowotworu, oraz przeżycie chorych ze wznową. Oceniono zależność pomiędzy czasem do wznowy oraz przeżyciem ze wznową a wiekiem chorych w momencie rozpoznania pierwotnego raka jajnika, zaawansowaniem klinicznym nowotworu wg FIGO (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*; Międzynarodowa Organizacja Ginekologów i Położników) i radykalnością pierwszego zabiegu chirurgicznego. Za zabieg radykalny przyjęto usunięcie macicy, obustronnie jajników i jajowodów, sieci większej i wyrostka robaczkowego bez pozostawienia widocznych ognisk nowotworu. Klasyfikację zaawansowania pierwotnego raka jajnika wg FIGO z 1996 r. [11], utrzymaną bez zmian podczas rewizji klasyfikacji FIGO nowotworów złośliwych w 2009 r. [12], przedstawiono w tabeli 1.

Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej przy użyciu programu CSS Statistica (Statsoft Inc., Tulsa, OK., USA). Krzywe przeżycia ogólnego, przeżycia wolnego od choroby oraz przeżycia ze wznową wyznaczono na podstawie metody Kaplana-Meiera. Podjęto próbę analizowania metodą Coxa zależności pomiędzy czasem przeżycia wolnego od choroby, czasem przeżycia ze wznową i czasem ogólnego przeżycia a wybranymi czynnikami rokowniczymi. Za poziom istotności przyjęto $p < 0,05$.

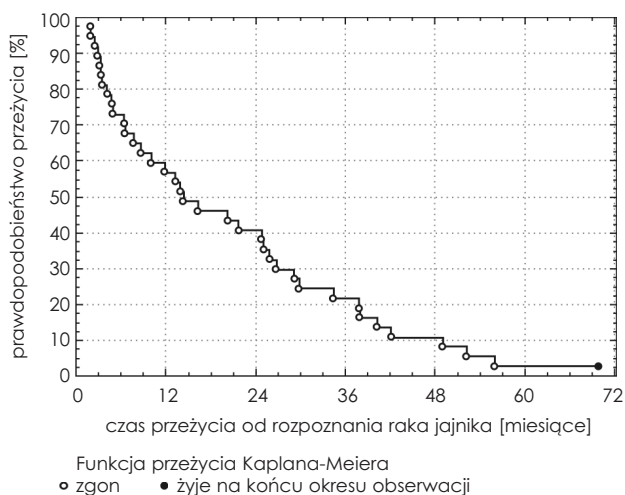
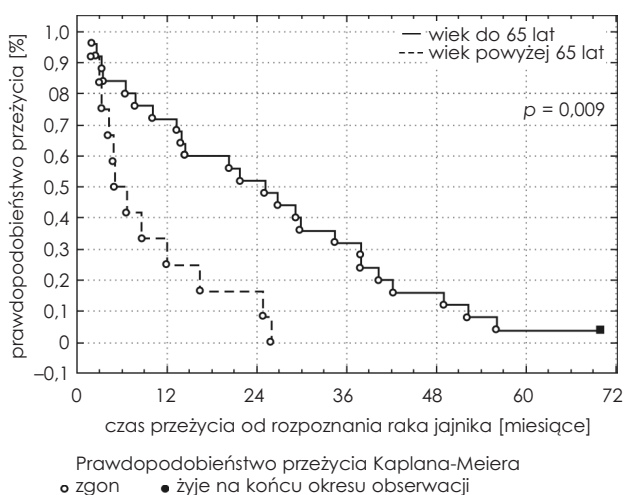
WYNIKI

Wiek chorych w momencie rozpoznania surowiczego gruczolakoraka jajnika wynosił 25–83 lat (średnio $58,8 \pm 13,8$ roku). Zaawansowanie nowotworu wg FIGO podczas pierwszego zabiegu chirurgicznego określono jako: I stopień – 3 chore (8,1%), II stopień – 3 chore (8,1%), III stopień – 24 chore (64,9%), IV stopień – 7 chorych (18,9%). U 8 chorych (21,6%) wykonano operację radykalną, u 29 (78,4%) nie udało się uzyskać pełnej radykalności zabiegu ($p < 0,001$).

Całkowity czas przeżycia od rozpoznania pierwotnego nowotworu do zgonu chorych (lub końca okresu obserwacji u 1 chorej) wynosił 2–71 miesięcy (średnio $20,8 \pm 17,8$ miesiąca) (ryc. 1.). W analizie

Tabela 1. Zaawansowanie kliniczne raka jajnika wg klasyfikacji FIGO z 1986 r. potwierdzonej w 2009 r.

Stopień	Charakterystyka zaawansowania klinicznego
I	nowotwór ograniczony do jajników
A	nowotwór ograniczony do jednego jajnika, bez nacieku na torebkę guza, torebka nieuszkodzona, bez wysięgu otrzewnowego
B	nowotwór ograniczony do obu jajników, bez nacieku na torebkę guza, torebka nieuszkodzona, bez wysięgu otrzewnowego
C	nowotwór jajnika jak w stopniu IA lub IB, ale z naciekiem jednego lub obu jajników bądź z uszkodzoną torebką, lub z wodobrzuszem z komórkami nowotworowymi w rozmazie cytologicznym z płynu
II	nowotwór jednego lub obu jajników z zajęciem narządów miednicy mniejszej
A	nacieczenie przez ciągłość i/lub przerzuty do macicy i/lub jajowodów
B	nacieczenie innych tkanek miednicy mniejszej
C	nowotwór jak w stopniu IIA lub IIB, ale z naciekiem na powierzchni jednego lub obu jajników bądź z pękniętą torebką, lub z komórkami nowotworowymi w poptuczynach z otrzewnej
III	nowotwór obejmujący jeden lub oba jajniki z przerzutami wewnątrzotrzewnowymi poza miednicę mniejszą i/lub przerzutami do węzłów pozaotrzewnowych lub pachwinowych; przerzuty na powierzchni wątroby; nowotwór ograniczony do miednicy mniejszej, ale z histologicznie potwierdzonym zajęciem jelita cienkiego lub sieci
A	nowotwór makroskopowo ograniczony do miednicy mniejszej, bez zajęcia węzłów, ale z histologicznie potwierdzonym mikroskopowo rozsiewem na powierzchniach otrzewnowych jamy brzusznej
B	nowotwór obejmujący jeden lub dwa jajniki z histologicznie potwierdzonymi naciekami śródotrzewnowymi nieprzekraczającymi średnicy 2 cm; węzły chłonne nie są zajęte
C	nacieki śródotrzewnowe o średnicy większej niż 2 cm i/lub zajęte węzły pozaotrzewnowe albo węzły pachwinowe
IV	nowotwór jednego lub obu jajników z przerzutami odległymi; nowotworowy charakter wysięgu w opłucznej musi być potwierdzony badaniem cytologicznym; przerzuty do miększu wątroby

Rycina 1. Całkowite przeżycie od rozpoznania pierwotnego raka jajnika**Rycina 2.** Przeżycie do wznowy w grupie 37 chorych na surowiczego gruczolakoraka jajnika

jednoczynnikowej dłuższe przeżycie stwierdzono u chorych w wieku poniżej 65 lat niż u chorych starszych ($p = 0,009$) (ryc. 2.), z ograniczoną lokalnie chorobą nowotworową (stopnie wg FIGO I i II) w stosunku do zaawansowanych nowotworów ($p = 0,025$) (ryc. 3.), ale nie w przypadku chorych pierwotnie zoperowanych radykalnie w porównaniu z chorymi niepoddanymi radykalnemu zabiegowi chirurgicznemu ($p = 0,229$) (ryc. 4.). W analizie

wieloczynnikowej dłuższe przeżycie korelowało z młodszym wiekiem chorych ($p = 0,016$), nie będąc zależnym od pierwotnego zaawansowania nowotworu ($p = 0,423$) i radykalności zabiegu chirurgicznego ($p = 0,669$).

Czas od pierwszego zabiegu chirurgicznego do wznowy wynosił 1–68 miesięcy (średnio $13,6 \pm 14,8$ miesiąca) (ryc. 5.). W analizie jednoczynnikowej dłuższy czas do wznowy stwierdzono u chorych

w wieku poniżej 65 lat niż u chorych starszych ($p = 0,021$) (ryc. 6.), ale nie w przypadkach chorych z ograniczoną lokalnie chorobą nowotworową w stosunku do zaawansowanych nowotworów ($p = 0,133$) (ryc. 7.) i chorych pierwotnie zoperowanych radykalnie w stosunku do chorych niepoddanych radykalnemu zabiegowi chirurgicznemu ($p = 0,530$) (ryc. 8). W analizie wieloczynnikowej dłuższy czas do wznowy korelował z młodszym wiekiem chorych ($p = 0,343$), nie będąc zależnym od pierwotnego zaawansowania nowotworu ($p = 0,423$) i radykalności zabiegu chirurgicznego ($p = 0,821$).

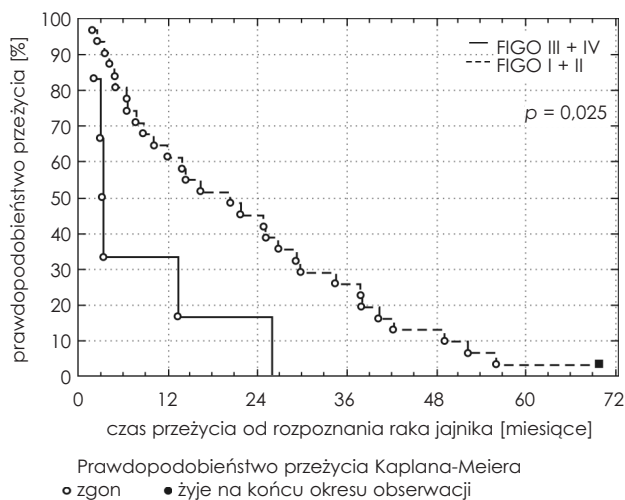
Czas przeżycia ze wznową wynosił 0,5–47 miesięcy (średnio $7,2 \pm 9,5$ miesiąca) (ryc. 9.). W analizie jednoczynnikowej nie potwierdzono, aby dłuższe przeżycie po wznowie raka jajnika wiązało się z wiekiem chorych ($p = 0,088$) (ryc. 10.), pierwotnym zaawansowaniem nowotworu ($p = 0,232$)

(ryc. 11.) i radykalnością pierwszego zabiegu chirurgicznego ($p = 0,083$) (ryc. 12.). W analizie wieloczynnikowej dłuższe przeżycie ze wznową nie korelowało z młodszym wiekiem chorych ($p = 0,079$), pierwotnym zaawansowaniem nowotworu ($p = 0,716$) i radykalnością zabiegu chirurgicznego ($p = 0,204$).

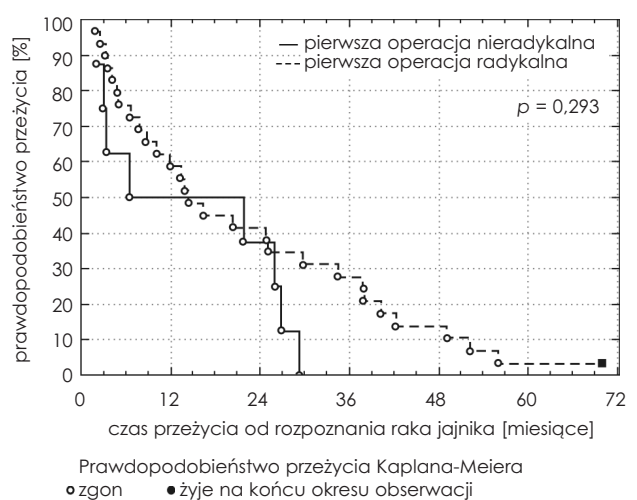
OMÓWIENIE

Pacjentki z guzami granicznymi i rakiem jajnika po zakończeniu leczenia, w przypadku całkowitej remisji, podlegają kontroli: przez pierwsze 6 miesięcy co miesiąc, do roku od zakończenia leczenia co 2 miesiące, do 2 lat od zakończenia leczenia co 3 miesiące, do 5 lat od zakończenia leczenia co 6 miesięcy, a następnie co rok. Każdorazowo u pacjentek oprócz badania fizykalnego wykonuje

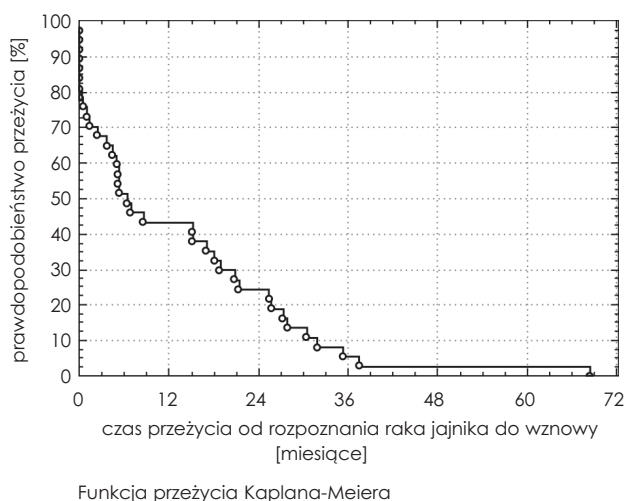
Rycina 3. Przeżycie po wznowie w grupie 37 chorych na surowiczego gruczolakoraka jajnika



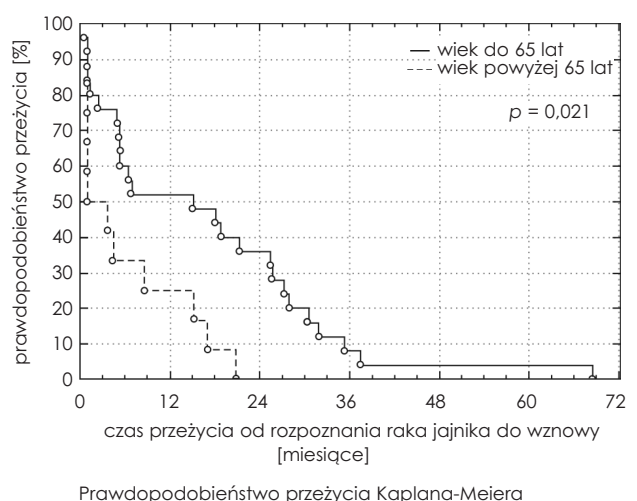
Rycina 4. Wiek chorych a całkowite przeżycie od rozpoznania pierwotnego raka jajnika



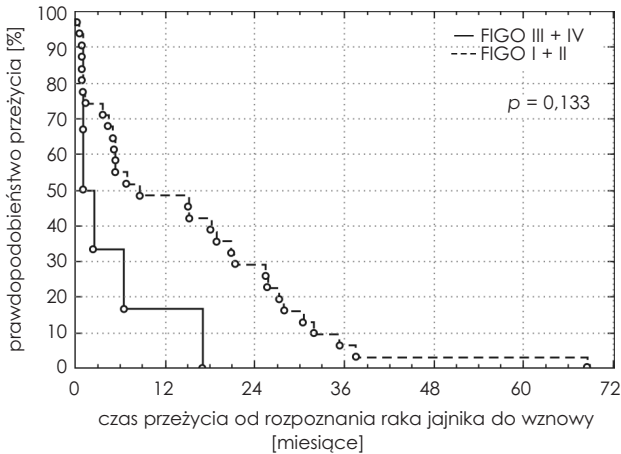
Rycina 5. Zaawansowanie raka jajnika w momencie rozpoznania choroby a całkowite przeżycie chorych



Rycina 6. Radykalność pierwszego zabiegu operacyjnego z powodu raka jajnika a całkowite przeżycie chorych

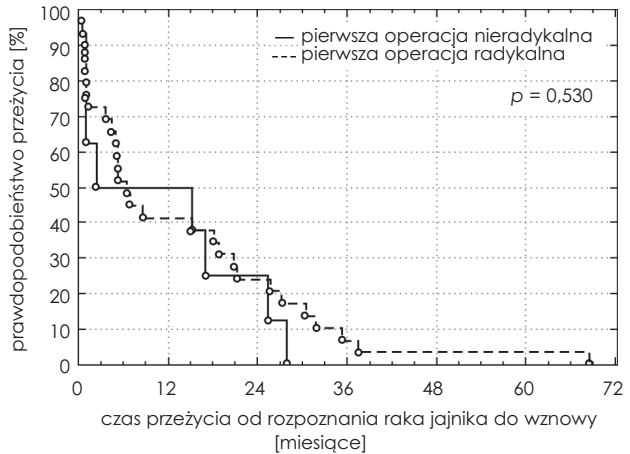


Rycina 7. Wiek chorych a przeżycie od rozpoznania pierwotnego raka jajnika do wystąpienia wznowy



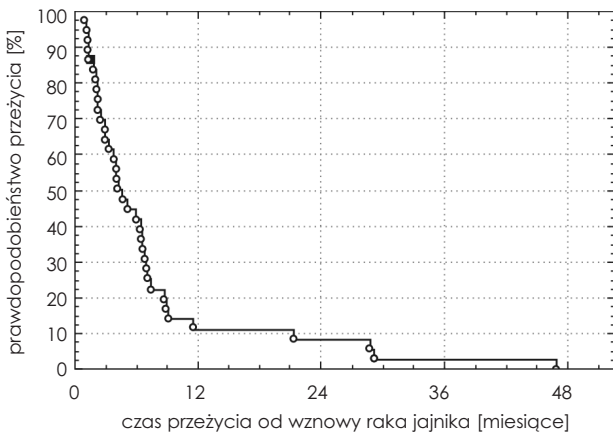
Prawdopodobieństwo przeżycia Kaplana-Meiera

Rycina 8. Zaawansowanie raka jajnika w momencie rozpoznania choroby a przeżycie chorych do wystąpienia wznowy



Prawdopodobieństwo przeżycia Kaplana-Meiera

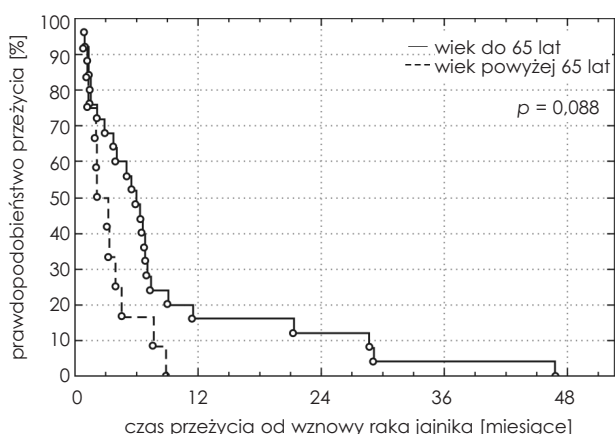
Rycina 9. Radykalność pierwszego zabiegu operacyjnego z powodu raka jajnika a przeżycie chorych do wystąpienia wznowy



Funkcja przeżycia Kaplana-Meiera

○ zgon ● żyje na końcu okresu obserwacji

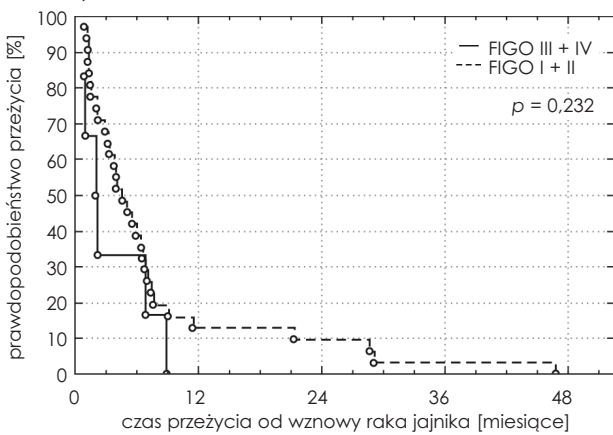
Rycina 10. Wiek chorych a przeżycie od wystąpienia wznowy



Prawdopodobieństwo przeżycia Kaplana-Meiera

○ zgon ● żyje na końcu okresu obserwacji

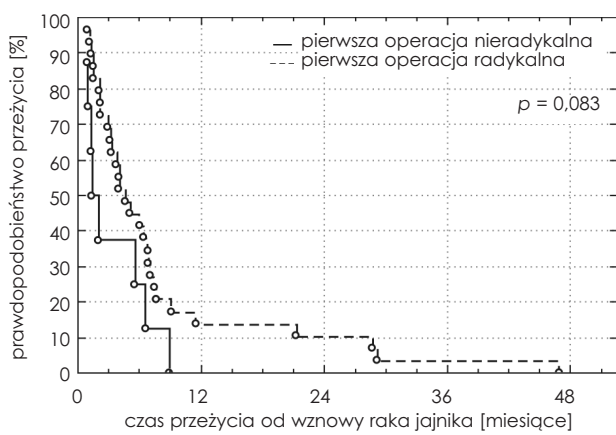
Rycina 11. Zaawansowanie raka jajnika w momencie rozpoznania choroby a przeżycie chorych po wystąpieniu wznowy



Prawdopodobieństwo przeżycia Kaplana-Meiera

○ zgon ● żyje na końcu okresu obserwacji

Rycina 12. Radykalność pierwszego zabiegu operacyjnego z powodu raka jajnika a przeżycie chorych po wystąpieniu wznowy



Prawdopodobieństwo przeżycia Kaplana-Meiera

○ zgon ● żyje na końcu okresu obserwacji

się badania dodatkowe, w tym CA 125, morfologię (minimum co 12 miesięcy) i inne badania w zależności od wskazań. Taki system uważa się w Polsce za standardowy [13].

Właściwe prowadzenie kontroli chorych po leczeniu z powodu raka jajnika wymaga dobrej znajomości czynników rokowniczych. Za podstawowy czynnik rokowniczy uważa się zaawansowanie kliniczne raka jajnika w momencie rozpoznania choroby [4–6, 14–16]. Szacuje się, że w przypadkach raka jajnika rozpoznanego w I stopniu zaawansowania wg klasyfikacji FIGO odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 65–70%, w II stopniu ok. 40–45%, w III stopniu niecałe 10%, a w IV stopniu już tylko poniżej 5% [5]. W badanej grupie chorych całkowite przeżycie pacjentek z rakiem jajnika rozpoznanym we wczesnych stopniach klinicznych także było dłuższe od przeżycia kobiet z zaawansowanym rakiem jajnika.

Spośród analizowanych parametrów w badanej grupie z przeżyciem najsilniej korelował wiek chorych. U kobiet do 65. roku życia wznowa raka jajnika występowała po dłuższym czasie, co skutkowało także dłuższym całkowitym przeżyciem. Obserwacje te są zgodne z wynikami badań innych autorów [17, 18] – z danych epidemiologicznych wynika bowiem, że przykładowo w Polsce w latach 1987–1988 przeżycia chorych obniżały się wraz z wiekiem: odsetek 5-letnich przeżyć chorych na raka jajnika wynosił 52,3% dla kobiet poniżej 49 lat, 31,8% w grupie wiekowej 50–64 lat oraz 22,8% po 64. roku życia [2].

W przeprowadzonym przez nas badaniu zaskakujące są obserwacje dotyczące braku zależności pomiędzy radykalnością pierwotnego zabiegu chirurgicznego a długością przeżycia chorych, szczególnie w aspekcie licznych publikacji wskazujących na występowanie takiej silnej zależności [19, 20]. Może to wynikać z przyjętego podziału na chore zoperowane radykalnie i nieradykalnie, co było konsekwencją niewielkiej liczebności badanej grupy. Prawdopodobnie uwzględnienie dodatkowego podziału operacji cytoredukcyjnych na optymalną cytoredukcję (średnica największych pozostawionych ognisk chorobowych nie przekracza 1 cm) i cytoredukcję suboptymalną (pozostawione ogniska nowotworu powyżej 1 cm) umożliwiłoby uzyskanie wyników zbliżonych do uzyskanych innych autorów. Wymagałoby to jednak objęcia badaniem znacznie większej grupy chorych. Uważa się, że cytoredukcja guza nowotworowego wiąże się z lepszą odpowiedzią pozostałego nowotworu na chemioterapię, wydłuża okres remisji i zwiększa ogólne przeżycie chorych [7–9, 21, 22]. Ustalono, że średnica ognisk nowotworowych pozostawionych po zabiegu operacyjnym poniżej 5 mm wiąże się z przeżyciem wynoszącym ok. 40 miesięcy, podczas

gdy mediana przeżycia chorych ze wszczepami wielkości 5–20 mm wynosi 18 miesięcy, a z ogniskami większymi niż 20 mm – od 6 do 12 miesięcy [3].

Bardzo istotną obserwacją wynikającą z przeprowadzonej przez nas analizy wydaje się to, że o ile analizowane czynniki kliniczne, choć z różną siłą, wpływały na czas do wystąpienia wznowy raka jajnika, to już w sytuacji, gdy wznowa ta nastąpiła, ich analiza nie była użyteczna dla prognozowania dalszego przeżycia tych chorych.

U chorych na raka jajnika opisywano wiele czynników, których nie oceniano w tym badaniu, w różnym stopniu związanych z długością przeżycia. Podobnie jak mała liczebność badanej grupy, brak oceny wartości prognostycznej przynajmniej takich czynników, jak stopień zróżnicowania histologicznego raka jajnika (*grading*), stan ogólny chorych, występowanie innych chorób czy też markerów proliferacji komórkowej i ploidii nowotworu stanowią niewątpliwie ograniczenia przeprowadzonego badania [23, 24].

Z innych opisywanych i możliwych do wykorzystania w praktyce czynników prognostycznych w raku jajnika, należy wspomnieć o tak zwanych „markerach molekularnych”, ponieważ kilka z nich wykazuje potencjalne znaczenie rokownicze u chorych na raka jajnika i wymaga dalszych badań. Dotąd u żadnego z nich nie stwierdzono cech niezależnego czynnika rokowniczego.

Do grupy tej zalicza się: produkty onkogenów (her-2/neu, p21), produkty genów supresorowych (p53, p16, pRB) oraz wskaźniki oporności na lek (Pgp, LRP, MRP, GST, BAX). Ocenie tych czynników przypisuje się szczególne znaczenie, ponieważ mogą być one związane z wrażliwością na preparaty chemiczne [23, 24].

WNIOSKI

1. Rokowanie u chorych ze wznową surowiczego gruczolakoraka jajnika jest złe.
2. Wiek chorych w momencie rozpoznania raka jajnika może być rozpatrywany jako dodatkowy czynnik korelujący z czasem wolnym od wznowy i z całkowitym przeżyciem chorych.
3. Nie wykazano, aby wiek chorych, pierwotne zaawansowanie nowotworu oraz radykalność pierwszego zabiegu chirurgicznego wpływały na długość przeżycia po wznowie u chorych na surowiczego raka jajnika.

PIŚMIENNICTWO

1. Kurihara M., Aoki K., Tominaga S. Cancer Mortality Statistics in the World. Nagoya University of Nagoya Press, 1984.

2. Didkowska J., Wojciechowska U., Tarkowski W. i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 1999 roku. Centrum Onkologii – Instytut M. Skłodowskiej-Curie. Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2002.
3. Moss C., Kaye S. Ovarian cancer: progress and continuing controversies in management. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1701-1707.
4. Vergote I. Prognostic factors in stage I ovarian carcinoma. *Verh K Acad Geneesk Belg* 2001; 63: 257-271.
5. Benedet J.L., Bender H., Jones H. i wsp. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Elsevier, 2000; 92-119.
6. Spaczyński M., Bidziński M., Basta A. i wsp. Rekomendacje PTG dotyczące postępowania w guzach niezłośliwych i raku jajnika. *Ginekol Pol* 2006; 77: 495-501.
7. Moss C., Kaye S. Ovarian cancer: progress and continuing controversies in management. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1701-1707.
8. Friedlander M.L. Prognostic factors in ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998; 25: 305-314.
9. Armstrong D.K. Relapsed ovarian cancer: challenges and management strategies for a chronic disease. *The Oncologist* 2002; 7 (supl. 5): 20-28.
10. Markowska J., Wilkoszarska J., Emerich J. i wsp. Factors influencing period of time between negative second-look laparotomy and ovarian carcinoma recurrence. Multicenter study in Poland. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21: 164-167.
11. FIGO Cancer Committee. Staging Announcement. *Gynecol Oncol* 1986; 25: 383-390.
12. FIGO Cancer Committee. The new FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium and sarcomas. *Gynecol Oncol* 2009; 115: 325-328.
13. Sobiczewski P. Rozpoznawanie i leczenie guzów jajnika o granicznej złośliwości. *Terapia* 1999; 8: 7-9.
14. Piccart M.J., Du Bois A., Gore M.E. i wsp. A new standard of care for treatment of ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36: 10-12.
15. Makar A.P., Baekelandt M., Trope C.G. i wsp. The prognostic significance of residual disease, FIGO substage, tumor histology, and grade in patients with FIGO stage III ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 175-180.
16. Brugghe J., Baak J.P., Wiltshaw E. i wsp. Further evaluation of reproducibility and prognostic value of histologic typing and grading in FIGO stage I ovarian cancer patients without systemic locoregional adjuvant treatment. *Int J Gynecol Cancer* 1995; 5: 262-8.
17. Booth M. Etiology and epidemiology of ovarian cancer. W: Jordan J.A., Shingleton H.M. (red.). *Textbook of Gynaecological Oncology*. Blackledge G.R.P. Saunders, London 1991; 103-113.
18. Zieliński J. Możliwości rozpoznawania raka jajnika w jego wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego. *Terapia* 1999; 8: 4-6.
19. Harter P., Pfisterer J., du Bois A. Cytoreductive surgery for ovarian cancer. W: Yildirim Y. (red.). *Cytoreductive surgery in gynecologic oncology: a multidisciplinary approach*. Transworld Research Network, Kerala, India 2010; 35-50.
20. Sugarbaker P.H. Surgical and chemotherapeutic cytoreduction for advanced primary and recurrent ovarian cancer, the Washington Cancer Institute approach. W: Yildirim Y. (red.). *Cytoreductive surgery in gynecologic oncology: a multidisciplinary approach*. Transworld Research Network, Kerala, India 2010; 51-72.
21. Geppert M., Smyczek-Gargya B. Morphologic criteria for the prognosis of serous cystadenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 39: 136-140.
22. Levin L., Lund B., Heintz A.P. Advanced ovarian cancer. An overview of multi-variate analyses of prognostic variables with special reference to the role of cytoreductive surgery. *Ann Oncol* 1993; 4 (Suppl 4): 23-29.
23. Gargano G., Catino A., Correale M. i wsp. Prognostic factors in epithelial ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1992; 13 (1 Suppl.): 45-55.
24. Nyvang G.B., Mogensen O., Bichel P. i wsp. Combined prognostic importance of CA 125, histopathologic grade and DNA-index in advanced ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21: 569-572.