



**BEWACYZUMAB W LECZENIU  
PIERWSZEGO RZUTU CHORYCH NA  
NABŁONKOWEGO RAKA JAJNIKA,  
RAKA JAJOWODU I PIERWOTNEGO  
RAKA OTRZEWNEJ W STADIUM  
ZAAWANSOWANIA III LUB IV**

**ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**

Wersja 1.0

**Wykonawca:**

MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 022 542 41 54  
E-mail: biuro@mahta.pl

**Autorzy:**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

Warszawa, 12 lipca 2013 r.

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Konflikt interesów:**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>10</b>
<b>1. Cel analizy .....</b>	<b>14</b>
<b>2. Metodyka analizy .....</b>	<b>14</b>
<b>3. Problem zdrowotny – rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej..</b>	<b>15</b>
3.1. Populacja docelowa.....	15
3.2. Definicja i klasyfikacja.....	15
3.2.1. Rak jajnika.....	15
3.2.2. Rak jajowodu.....	18
3.2.3. Pierwotny rak otrzewnej .....	19
3.3. Epidemiologia .....	19
3.3.1. Rak jajnika.....	19
3.3.2. Rak jajowodu.....	22
3.3.3. Pierwotny rak otrzewnej .....	23
3.4. Etiologia i czynniki ryzyka .....	24
3.4.1. Rak jajnika.....	24
3.4.2. Rak jajowodu.....	25
3.4.3. Pierwotny rak otrzewnej .....	25
3.5. Patomechanizm .....	26

---

3.5.1. Rak jajnika.....	26
3.5.2. Rak jajowodu.....	28
3.5.3. Pierwotny rak otrzewnej .....	28
3.6. Objawy.....	28
3.6.1. Rak jajnika.....	28
3.6.2. Rak jajowodu.....	29
3.6.3. Rak otrzewnej .....	30
3.7. Rozpoznanie.....	31
3.7.1. Rak jajnika.....	31
3.7.2. Rak jajowodu.....	32
3.7.3. Pierwotny rak otrzewnej .....	33
3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze.....	35
3.8.1. Rak jajnika.....	35
3.8.2. Rak jajowodu.....	37
3.8.3. Pierwotny rak otrzewnej .....	37
3.9. Leczenie .....	38
3.9.1. Wytyczne i rekomendacje międzynarodowe .....	40
3.9.2. Wytyczne i rekomendacje polskie .....	58
3.9.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce.....	62
<b>4. Interwencja – bewacyzumab.....</b>	<b>67</b>

---

4.1. Działanie leku .....	68
4.2. Zarejestrowane wskazanie .....	68
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania .....	70
4.4. Działania niepożądane .....	70
<b>5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów.....</b>	<b>80</b>
5.1. [REDACTED] .....	82
5.1.1. [REDACTED] .....	83
5.1.2. [REDACTED] .....	83
5.1.3. [REDACTED] .....	83
5.1.4. [REDACTED] .....	84
5.2. [REDACTED] .....	87
5.2.1. [REDACTED] .....	87
5.2.2. [REDACTED] .....	87
5.2.3. [REDACTED] .....	88
5.2.4. [REDACTED] .....	89
<b>6. Analiza systemu refundacji.....</b>	<b>94</b>
6.1. Sposób finansowania bewacyzumabu.....	94
6.2. Sposób finansowania komparatorów .....	96
6.2.1. [REDACTED] .....	96
6.2.2. [REDACTED] .....	100

<b>7. Proponowane kierunki analityczne i zakres analiz .....</b>	<b>105</b>
7.1. Analiza kliniczna .....	105
7.2. Analiza ekonomiczna .....	106
7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	107
<b>8. Załączniki.....</b>	<b>109</b>
8.1. Spis tabel.....	109
8.2. Spis rysunków.....	110
<b>9. Bibliografia.....</b>	<b>111</b>

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACCC	ang. <i>The Netherlands: Association of Comprehensive Cancer Centres</i> - Stowarzyszenie Kompleksowych Centrów Nowotworowych w Holandii
ACN i NBCC	ang. <i>Australian Cancer Network and the National Breast Cancer Centre</i> - australijska organizacja zrzeszająca onkologów i narodowe centrum ds. raka piersi
AFP	alfa-fenoproteina
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i> - organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta
AIDS	ang. <i>acquired immune deficiency syndrome</i> – zespół nabytego niedoboru odporności
AKT	serynowo-treoninowa kinaza białkowa, kluczowy regulator metabolizmu i progresji nowotworów
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AUC	ang. <i>area under the curve</i> - pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu; parametr ten informuje o całkowitej ilości leku, jaka została wchłonięta do organizmu
BCCA	ang. <i>British Columbia Cancer Agency</i> - agencja onkologii w Kolumbii Brytyjskiej
BEW	bewacyzumab
BRCA	ang. <i>breast cancer</i> – ludzki gen supresorowy, którego mutacja jest związana z wyższym ryzykiem występowania wybranych nowotworów
CA-125	ang. <i>carcinoma antigen 125</i> – marker nowotworowy
CCO	ang. <i>Cancer Care Ontario</i> - organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario
█	█
█	█
DBP	ang. <i>dibutyl phtalate</i> - ftalan dibutyli
DFS	ang. <i>disease free survival</i> - czas przeżycia wolny od objawów choroby
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> - kwas deoksyrybonuleinowy
█	█
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> - organizacja zrzeszająca onkologów europejskich (w niniejszej analizie: nazwa skali stanu sprawności)
EGFR	ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu, w literaturze ten sam skrót stosowany jest zarówno do genu, jak i do jego produktu, czyli receptora nabłonkowego czynnika wzrostu
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> - Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FIGO	fr. <i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i> - Światowa Organizacja Ginekologii i Położnictwa
FMS	gen, który koduje receptor dla czynnika stymulującego wzrost kolonii makrofagów



Skrót	Rozwinięcie
GFR	ang. <i>glomerular filtration rate</i> - wskaźnik przesączania kłębuszkowego
GMCT	ang. <i>Greater Metropolian Clinical Taskforce</i> - australijska organizacja, mająca na celu poprawę opieki zdrowotnej w oparciu o rozwój świadczeń, poprawę ich jakości, bezpieczeństwa i dostępność
GOG	ang. <i>The Gynecologic Oncology Group</i> - Grupa ds. Onkologii Ginekologicznej
GOG114	akronim badania klinicznego porównującego cisplatynę w schemacie z paklitakselem względem cisplatyny w schemacie z cyklofosfamidem
GOG218	akronim badania klinicznego porównującego bewacyzumab w dawce 15 mg/kg mc. w schemacie z chemioterapią względem chemioterapii
GOOVCADM	akronim protokołu chemioterapii stosowanego w leczeniu chorych na raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej
GOOVCADX	akronim protokołu chemioterapii stosowanego w leczeniu chorych na raka jajnika
GOOVCATM	akronim protokołu chemioterapii stosowanego w leczeniu chorych na raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej
GOOVCATX	akronim protokołu chemioterapii stosowanego w leczeniu chorych na raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej
HCG	ang. <i>human chorionic gonadotropin</i> – gonadotropina kosmówkowa
HER-2	ang. <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i> - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.p.	ang. <i>intraperitoneal injection</i> – wstrzyknięcie dootrzewnowe
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylna droga podania leku
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych</i>
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
Lz	lek stosowany w ramach leczenia zamkniętego
M-CSF	ang. <i>macrophage colony-stimulating factor</i> - czynnik stymulujący wzrost kolonii makrofagów
mg/kg mc.	miligramów na kilogram masy ciała
mg/m <sup>2</sup>	miligramów na metr kwadratowy powierzchni ciała
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
MYC	onkogen MYC
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> - amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> - Narodowy Instytut Raka w Stanach Zjednoczonych

Skrót	Rozwinięcie
NCI-CTC	ang. <i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria</i> - Klasyfikacja Układów i Narządów, częstości występowania i stopnia nasilenia działań niepożądanych Narodowego Instytutu Raka w Stanach Zjednoczonych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – brytyjska Narodowa Służba Zdrowia
NHSC	ang. <i>National Horizon Scanning Centre</i> - niezależna organizacja badawcza działająca w ramach NHS, mająca na celu dostarczenie aktualnych informacji z zakresu polityki zdrowotnej na temat nowych technologii medycznych
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNK	ang. <i>nicotine-derived nitrosaminoketone</i> – karcynogen; inhibitor apoptozy limfocytów T
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> - pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	ang. <i>progression free survival</i> - czas przeżycia wolny od progresji choroby
PI3	kinaza fosfatydyloinozytolu 3
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
pkt	punkt
PUO	Polska Unia Onkologii
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RAD	onkogen RAD
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – badanie randomizowane
Rp	lek wydawany na receptę
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RTG	badanie rentgenowskie
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> – Szkockie Wytyczne Międzyuczelniane
SRC	ang. <i>sarcoma kinase</i> - niereceptorowa kinaza tyrozynowa SRC
TK	tomografia komputerowa
UICC	ang. <i>Union for International Cancer Control</i> - Międzynarodowa Unia Przeciwrakowa
VEGF	ang. <i>vascular endothelial growth factor</i> - czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
VEGFR	ang. <i>vascular endothelial growth factor receptor</i> - receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

## Streszczenie

### CEL

Celem raportu HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych) jest określenie zasadności finansowania ze środków publicznych bewacyzumabu (BEW) w schemacie z chemioterapią zawierającą karboplatynę i paklitaksel (CHEM) w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie i przedstawienie problemu zdrowotnego, określenie praktyki klinicznej leczenia chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej na podstawie światowych oraz polskich wytycznych i standardów postępowania, wybranie i opisanie potencjalnych komparatorów dla ocenianej technologii medycznej oraz ustalenie kierunków analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej z analizą racjonalizacyjną, w przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych z refundacją bewacyzumabu.

### METODYKA

Analiza problemu decyzyjnego została wykonana w oparciu o możliwie najszerszy zbiór danych zebranych z następujących źródeł: zasoby Internetu, w tym elektroniczne bazy informacji medycznej, literatura fachowa, wiedza ekspertów, wytyczne, zalecenia postępowania i polska praktyka kliniczna.

Dodatkowo w celu ustalenia praktyki klinicznej w Polsce odnoszącej się do leczenia chorych na raka jajnika wykorzystano wyniki badania ankietowego przeprowadzonego przez [REDAKTOWANE] wśród ekspertów klinicznych w dziedzinie ginekologii onkologicznej i onkologii klinicznej.

Dokonano przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministra Zdrowia oraz Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeanalizowano zasady

refundacji leków stosowanych w leczeniu raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej.

## WYNIKI I WNIOSKI

Populację docelową dla bewacyzumabu podawanego w dawce 7,5 mg/kg mc. w schemacie z paklitakselem i karboplatiną (CHEM) stosowanego w leczeniu pierwszego rzutu stanowią chorzy na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III po suboptymalnym zabiegu cytoredukcyjnym (choroba resztkowa powyżej 1 cm) lub IV wg FIGO (fr. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* - Światowa Organizacja Ginekologii i Położnictwa) po zabiegu cytoredukcyjnym.

Na podstawie światowych wytycznych leczenia, zagranicznych rekomendacji, polskich standardów leczenia oraz aktualnej praktyki klinicznej w Polsce stwierdzono, że potencjalną interwencją odpowiednią do porównania z bewacyzumabem jest [REDACTED].

W analizie klinicznej, w ramach której zostanie wykonany przegląd systematyczny, zostanie prawdopodobnie porównana skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu ze [REDACTED]. Możliwość wykonania porównania ocenianej interwencji i komparatora będzie uzależniona od odnalezionych odpowiednich dowodów naukowych.

Analiza ekonomiczna zostanie sporządzona w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego. W analizie tej wykonana zostanie ocena kosztów, wynikających ze zużycia zasobów związanych z leczeniem chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej. Ocena oraz porównanie opłacalności stosowania bewacyzumabu w schemacie z chemioterapią i [REDACTED] zostaną prawdopodobnie przeprowadzone techniką analityczną kosztów-efektywności oraz kosztów-użyteczności.

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.*, dotyczącego minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) lub właściwi ministrowie),
- z perspektywy wspólnej, czyli podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy.

Celem analizy finansowej jest określenie możliwych skutków dla budżetu płatnika związanych z finansowaniem bewacyzumabu w ramach programu lekowego *Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)*. Obecnie istnieje możliwość refundacji bewacyzumabu w ramach programu lekowego *Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)*. Zakłada się, że pomimo istnienia programu, chorzy nie są jednak leczeni w ramach tego programu, z uwagi na przyjęte kryteria włączenia. Obecnie chorzy na zaawansowanego raka jajnika nie mogą być włączani do programu leczenia bewacyzumabem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, ponieważ istnieje możliwość refundacji bewacyzumabu w tym wskazaniu w ramach programu lekowego (zgodnie z Zarządzeniem Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ „chemioterapia niestandardowa” jest procedurą podania leku, który nie znajdują się w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów w zakresie świadczeń gwarantowanych leczenia szpitalnego). Wyjątek stanowią pacjenci, którzy otrzymali zgodę na chemioterapię niestandardową przed wejściem w życie programu lekowego *Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)*, ci jeżeli nie spełniają kryteriów włączenia do program lekowego mogą kontynuować leczenie w ramach chemioterapii niestandardowej.

Zgodnie z Wytycznymi AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.* horyzont czasowy

analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii.

W przypadku wykazania wzrostu kosztów z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych z podjęciem decyzji o refundacji bewacyzumabu zostanie wykonana dodatkowo analiza racjonalizacyjna.

## 1. Cel analizy

Problemem decyzyjnym rozważanym w raporcie HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych) jest określenie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej.

W ramach analizy problemu decyzyjnego zostanie/ą:

- przedstawiony problem zdrowotny;
- określona praktyka kliniczna leczenia chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej na podstawie światowych i polskich wytycznych, rekomendacji oraz wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych;
- wybrane i opisane potencjalne komparatory dla ocenianej technologii medycznej;
- ustalone kierunki analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej z analizą racjonalizacyjną, w przypadku wykazania wzrostu kosztów z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych z refundacją bewacyzumabu.

## 2. Metodyka analizy

W celu pełnego przedstawienia analizy problemu decyzyjnego przeprowadzono czułe wyszukiwanie informacji, wytycznych i standardów leczenia chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej, wykorzystując wyszukiwarki internetowe, bazy informacji medycznej, podręczniki oraz strony internetowe organizacji i towarzystw zajmujących się omawianym problemem. Odnaleziono szczegółowe opracowania, Charakterystyki Produktów Leczniczych, dane epidemiologiczne i zasady postępowania.

Dodatkowo w celu ustalenia praktyki klinicznej w Polsce odnoszącej się do leczenia chorych na raka jajnika wykorzystano wyniki badania ankietowego przeprowadzonego przez [REDACTED] wśród ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii klinicznej i ginekologii onkologicznej [16].

Dokonano przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministra Zdrowia. Przeanalizowano zasady refundacji leków stosowanych w leczeniu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej.

### **3. Problem zdrowotny – rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej**

#### **3.1. Populacja docelowa**

Populację docelową dla bewacyzumabu (BEW) w dawce 7,5 mg/kg mc. w schemacie z paklitakselem i karboplatyną (CHEM) stosowanego w leczeniu pierwszego rzutu stanowią chore na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III po suboptymalnym zabiegu cytoredukcyjnym (choroba resztkowa powyżej 1 cm) lub IV wg FIGO (fr. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* - Światowa Organizacja Ginekologii i Położnictwa) po zabiegu cytoredukcyjnym.

#### **3.2. Definicja i klasyfikacja**

##### **3.2.1. Rak jajnika**

Rak jajnika jest nowotworem występującym u kobiet. Ze względu na zdolność do osiągnięcia określonego poziomu zróżnicowania fenotypowego przez poszczególne elementy komórkowe stanowiące zasadnicze składowe poszczególnych typów nowotworów jajnika opracowano ich klasyfikację [66].

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację histopatologiczną nowotworów jajnika według WHO (ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia) z 2003 r. [19, 66].



**Tabela 1.**  
**Klasyfikacja histopatologiczna nowotworów jajnika według WHO**

<b>I. Nowotwory nabłonkowe (<i>epithelial tumors</i>)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Guzy surowicze;</li> <li>• Guzy śluzowe;</li> <li>• Guzy endometroidalne;</li> <li>• Guzy jasnokomórkowe (mezonefroidalne);</li> <li>• Guzy Brennera;</li> <li>• Guzy płaskonabłonkowe;</li> <li>• Guzy nabłonkowe mieszane;</li> <li>• Raki niezróżnicowane;</li> <li>• Guzy niesklasyfikowane</li> </ul>
<b>II. Nowotwory gonadalne, ze sznurów płciowych i zrębów jajnika (<i>sex cord-stromal tumors</i>)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ziarniszczak, otoczkowiak;</li> <li>• Jądrzak;</li> <li>• Gynandroblastoma;</li> <li>• Guzy niesklasyfikowane</li> </ul>
<b>III. Nowotwory z komórek lipidowych</b>	
<b>IV. Nowotwory z pierwotnej komórki rozrodczej (<i>germ cell tumors</i>)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozrodczak;</li> <li>• Guz pęcherzyka żółtkowego;</li> <li>• Rak zarodkowy;</li> <li>• Poliembrioma;</li> <li>• Nabłoniak kosmówkowy;</li> <li>• Potworniaki;</li> <li>• Guzy mieszane</li> </ul>
<b>V. Gonadoblastoma</b>	
<b>VI. Guzy sieci jajnika</b>	
<b>VII. Guzy pochodzenia mezotelialnego</b>	
<b>VIII. Guzy niepewnego pochodzenia</b>	
<b>IX. Ciężowa choroba trofoblastyczna</b>	
<b>X. Guzy tkanek miękkich niespecyficzne dla jajnika</b>	
<b>XI. Chłoniaki</b>	
<b>XII. Guzy niesklasyfikowane</b>	
<b>XIII. Guzy przerzutowe</b>	

*Źródło:* opracowanie własne na podstawie [19, 66]

Ze względu na wysoką częstość występowania (90%) największe znaczenie praktyczne mają nowotwory nabłonkowe, które są przedmiotem niniejszej analizy, a wśród nich przede wszystkim:

1. surowicze, których nabłonek gruczołowy ma fenotyp typu nabłonka jajowodowego;

2. śluzowe, mające w utkaniu nabłonek gruczołowy, którego komórki zawierają w cytoplazmie glikozaminy obojętne (mucyny), fenotypowo podobny do komórek różnych nabłonków dojrzałych produkujących śluz lub też mają wyłącznie fenotyp komórek kubkowych;
3. endometrioidalne, których gruczoły wysłane są nabłonkiem o typie proliferacyjnego nabłonka endometrialnego [28, 49, 54, 66].

Guzy jajnika klasyfikuje się również według stadium zaawansowania nowotworu (*stage*). Klasyfikacja ta opiera się na ocenie wielkości guza, jego pierwotnej lokalizacji, obszarze rozprzestrzenienia się guza na inne tkanki oraz uwzględnia zajęcie węzłów chłonnych i pojawianie się przerzutów [19].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę tej klasyfikacji.

**Tabela 2.**  
**Klasyfikacja nowotworów jajnika według FIGO**

Stadium	Charakterystyka
I	Guz ograniczony do jajników
IA	Zajęcie jednego jajnika, bez zajęcia torebki i bez wysięku otrzewnowego
IB	Zajęcie obu jajników, bez zajęcia torebki i bez wysięku otrzewnowego
IC	Zajęcie torebki, pęknięcie torebki, wodobrzusze lub obecność komórek nowotworowych w popłuczynach otrzewnowych
II	Nowotwór jednego lub obu jajników z zajęciem narządów miednicy mniejszej
IIA	Zajęcie miednicy lub jajowodów
IIB	Zajęcie innych narządów miednicy mniejszej (pęcherz moczowy, odbytnica lub pochwa)
IIC	IIA lub B + IC
III	Nowotwór jednego lub obu jajników wychodzący poza miednicę mniejszą lub z przerzutami do węzłów chłonnych zaotrzewnowych
IIIA	Mikroskopowe ogniska nowotworu poza miednicą mniejszą
IIIB	Ogniska o średnicy poniżej 2 cm
IIIC	Ogniska o średnicy powyżej 2 cm lub przerzuty w węzłach chłonnych
IV	Nowotwór jednego lub obu jajników z przerzutami odległymi, w tym do wątroby lub opłucnej

Źródło: opracowanie własne na podstawie [54]

Istnieje ponadto histologiczna klasyfikacja określająca stopień zaawansowania guzów (*grade*), na podstawie oceny wyglądu komórek nowotworowych pod mikroskopem oraz tempa wzrostu i rozprzestrzenienia się guza [19].

Na podstawie tej oceny guzy jajnika mogą być zaklasyfikowane do następujących klas:

- klasa 1 (G1) - nowotwór dobrze zróżnicowany (*well differentiated - low grade*);
- klasa 2 (G2) - nowotwór umiarkowanie zróżnicowany (*moderately differentiated - intermediate grade*);
- klasa 3 (G3) - nowotwór słabo zróżnicowany (*poorly differentiated - high grade*);
- klasa 4 (G4) - nowotwór niezróżnicowany (*undifferentiated - high grade*) [19].

### 3.2.2. Rak jajowodu

Pierwotny rak jajowodu jest rzadkim nowotworem ginekologicznym [24, 27, 62, 63].

Według WHO guzy jajowodu dzielą się pod względem histologicznym na:

- nabłonkowe;
- mieszane nabłonkowe;
- mezenchymalne;
- surowicze (występujące najczęściej) [29].

Wyróżnia się następujące typy raka jajowodu:

- 1) gruczolakorak brodawczakowaty – typ stwierdzany u 95% chorych z rozpoznaniem rakiem jajowodu;
- 2) mięsaki gładkokomórkowe i rak przejściowokomórkowy – występujące rzadko [38, 63].

Istnieje również klasyfikacja zaawansowania procesu nowotworowego następującego w obrębie jajowodu wg FIGO [29].

**Tabela 3.**  
**Klasyfikacja pierwotnego raka jajowodu według FIGO**

Stadium	Charakterystyka
I	Guz ograniczony do jajowodu
IA	Zajęcie jednego jajowodu, bez wodobrzusza

Stadium	Charakterystyka
IB	Zajęcie obu jajowodów, bez wodobrzusza
IC	Nowotwór jednego lub obu jajowodów, wodobrzusze i obecność komórek nowotworowych w popłuczynach otrzewnowych
II	Nowotwór jednego lub obu jajowodów z zajęciem narządów miednicy
IIA	Zajęcie miednicy i/lub przerzuty do jamy macicy lub jajnika
IIB	Zajęcie innych narządów miednicy
III	Nowotwór jednego lub obu jajowodów z dootrzewnowymi przerzutami do jamy brzusznej
IV	Nowotwór jednego lub obu jajowodów z przerzutami odległymi, poza jamę otrzewnej

Źródło: opracowanie własne na podstawie [7]

### 3.2.3. Pierwotny rak otrzewnej

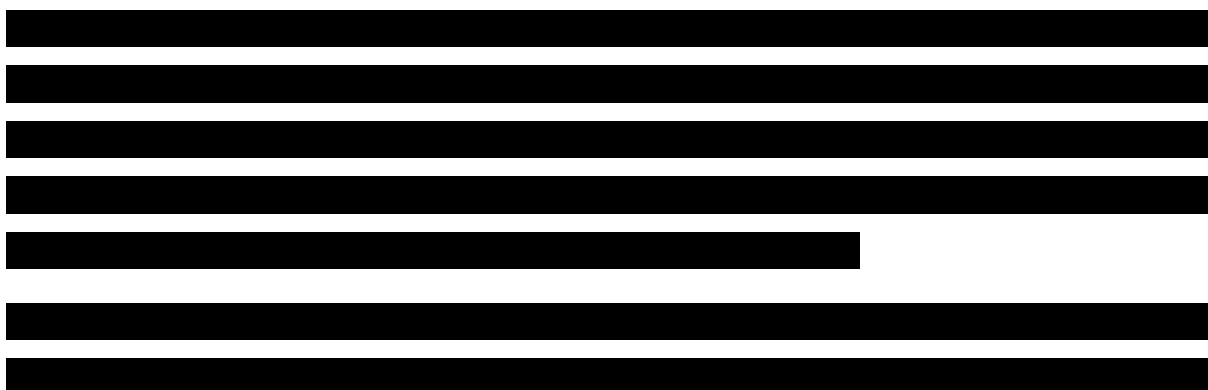
Pierwotny rak otrzewnej jest chorobą, w której proces nowotworowy wystąpił w obrębie brzuszno-miednicznej jamy otrzewnej a jej obraz histologiczny, objawy kliniczne oraz uzyskiwane odpowiedzi na leczenie odzwierciedlają cechy brodawkowato-surowiczego raka jajnika. Występuje najczęściej u kobiet [4, 22, 52].

Rak ten wcześniej określano mianem pozajajnikowego pierwotnego raka otrzewnej (*extra-ovarian primary peritoneal carcinoma*) lub pierwotnego surowiczobrodawkowatego raka otrzewnej (*primary serous papillary carcinoma of the peritoneum*) [53].

W przeciwieństwie do większości nowotworów ginekologicznych, pierwotny rak otrzewnej nie ma systemu służącego do oceny jego stadium zaawansowania [52].

## 3.3. Epidemiologia

### 3.3.1. Rak jajnika



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

### 3.3.2. Rak jajowodu

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

### 3.3.3. Pierwotny rak otrzewnej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## 3.4. Etiologia i czynniki ryzyka

### 3.4.1. Rak jajnika

Etiologia raka jajnika nie jest znana [28].

Uważa się, że znaczenie mają następujące czynniki, których występowanie może zwiększać ryzyko zachorowania:

- nosicielstwo mutacji genów BRCA1 i BRCA2 (ang. *breast cancer* – ludzki gen supresorowy, którego mutacja jest związana z wyższym ryzykiem występowania wybranych nowotworów); dotyczy jedynie 5 do 10% wszystkich przypadków raka jajnika i wiąże się z rodzinnym występowaniem tego nowotworu;
- przebyte leczenie z powodu raka piersi;
- rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka okrężniczo–odbytniczego lub
- zespołu Lynch (wczesny niepolipowaty rak okrężniczo–odbytniczy, rak endometrium, rak górnego odcinka układu pokarmowego, rak urotelialny moczowodu);
- zaburzenia czynności hormonalnej jajników oraz leczenie środkami stymulującymi owulację;
- bezdzietność i urodzenie pierwszego dziecka powyżej 35. roku życia [25, 32, 54, 65, 66].

Wskazuje się również, że w grupie podwyższonego ryzyka zachorowania na złośliwego raka jajnika znajdują się m.in. kobiety dojrzałe i starsze (powyżej 45 r.ż.), o dobrym statusie socjoekonomicznym, dobrze wykształcone, rasy kaukaskiej, otyłe oraz cierpiące na przewlekłe stany zapalne i choroby ginekologiczne (w tym także spowodowane ekspozycją na azbest i używaniem talku) [22, 30, 31].

### 3.4.2. Rak jajowodu

Z uwagi na rzadkie występowanie pierwotnego raka jajowodu, przyczyny oraz czynniki ryzyka nie są jasno zdefiniowane, jednak najprawdopodobniej są one podobne do tych w raku jajnika [40].

Zwiększone ryzyko występowania raka jajowodu obserwuje się u chorych na genetycznie uwarunkowanego raka piersi i jajnika (nosicielki mutacji genu BRCA1). Częściej chorują mieszkanki miast, pracujące umysłowo [29, 38, 63].

Podejrzewa się istnienie zależności pomiędzy występowaniem tego nowotworu a przewlekłymi infekcjami i/lub stanami zapalnymi jajowodów (z powodu np. nieleczonych chorób przenoszonych drogą płciową), jednak do tej pory nie potwierdzono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy nimi [40].

Czynnikami ryzyka wydaje się być również niepłodność. W doniesieniu z 2009 r. wskazano również na ozon oraz powstający z nikotyny 4-(metylonitrozoamino)-1-(3-pirydylo)-1-butanon (*nicotine-derived nitrosaminoketone* – NNK<sup>1</sup>) i DBP (ang. *dibutyl phtalate* - ftalan dibutyli) jako potencjalne czynniki mogące indukować raka jajowodu u zwierząt doświadczalnych [63].

### 3.4.3. Pierwotny rak otrzewnej

Przyczyny powstawania pierwotnego raka otrzewnej nie są znane [22].

Pierwotny rak otrzewnej nie jest chorobą specyficzną dla żadnej grupy wyodrębnionej pod względem kryteriów demograficznych zdefiniowanych rasą, statusem socjoekonomicznym, paleniem tytoniu, kontrolą narodzin lub stosowaniem terapii hormonalnej [52].

Dane dotyczące wieku pierwszej miesiączki, liczbie urodzeń są porównywalne z tymi dla nabłonkowego raka jajnika, jednak wiele z nich jest niepewnych z powodu małej liczby uczestników w badaniach [52].

Rozważa się również rodzinne jego występowanie, tak jak nowotworów jajnika i piersi. W wielu z tych rodzin stwierdza się obecność mutacji BRCA, co prowadzi do

---

<sup>1</sup> karcynogen; inhibitor apoptozy limfocytów T

zwiększenia ryzyka zachorowania na pierwotnego raka otrzewnej, jak również na inne nowotwory ginekologiczne. Wskazuje się jednak, że tylko 10 do 11% przypadków pierwotnego raka otrzewnej ma podłoże genetyczne [22, 52].

Wskazuje się również na związek występowania pierwotnego raka otrzewnej, podobnie jak w przypadku innych nowotworów, z procesem starzenia się i jako główny czynnik ryzyka wymienia się zaawansowany wiek [52].

## 3.5. Patomechanizm

### 3.5.1. Rak jajnika

Istotnym elementem transformacji nowotworowej prowadzącej do powstania komórki raka jajnika jest aktywacja onkogenów. Wynika to z nadmiernej aktywności onkoprotein, której efektem jest zmiana w zakresie funkcjonowania kinaz białkowych związanych z receptorami HER-2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2* - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2), EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor* – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu, w literaturze ten sam skrót stosowany jest zarówno do genu, jak i do jego produktu, czyli receptora nabłonkowego czynnika wzrostu) oraz FMS (gen, który koduje receptor dla czynnika stymulującego wzrost kolonii makrofagów) lub działających niezależnie od receptorów (kinaza fosfatidyloinozytolu 3 – PI3, kinaza AKT (serynowo-treoninowa kinaza białkowa, kluczowy regulator metabolizmu i progresji nowotworów) i kinaza SRC (ang. *sarcoma kinase* - niereceptorowa kinaza tyrozynowa SRC)). Ponadto, zidentyfikowano nadmierną ekspresję onkogeny MYC oraz RAD. Współdziałanie wymienionych zjawisk wpływa na wykształcenie się komórek raka jajnika [66].

U 20-30% przypadków raka jajnika obserwuje się zwiększoną ekspresję onkogeny HER-2 typu dzikiego. Nadmierna ekspresja receptora HER-2 może wpływać na skuteczność chemioterapii poprzez generowanie oporności na działanie paklitakselu. W przypadku raka jajnika u 30% chorych nie obserwuje się ekspresji receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), co jest związane z lepszym rokowaniem [66].

FMS to gen, który koduje receptor dla czynnika stymulującego wzrost kolonii makrofagów (M-CSF, ang. *macrophage colony-stimulating factor*). Badania kliniczno-patologiczne wykazały, że ekspresja FMS jest stwierdzana u 50% chorych na raka jajnika, jednak nie udało się potwierdzić przydatności klinicznej oznaczania zarówno FMS, jak również ligandu M-CSF. Kolejnym białkiem biorącym udział w onkogenezie raka jajnika jest SRC będący kinazą wewnątrzkomórkową, której stabilna sekwencja kodująca SRC prowadzi do zmniejszenia aktywności szlaku indukującego angiogenezę zależną od czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*). Ważną rolę w powstawaniu wielu nowotworów złośliwych odgrywa również MYC. Zwiększoną jego ekspresję wykazano u 30% chorych, jednak nie stwierdzono korelacji z rokowaniem [66].

Wśród onkogenów istotnych w patomechanizmie raka jajnika wyróżnia się także RAS, który koduje białka odgrywające ważną rolę w komunikacji międzykomórkowej. W przypadku raka jajnika najczęściej mutację tego onkogenu stwierdzano w guzach o granicznej złośliwości oraz rakach jajnika typu śluzowego [66].

W 80% przypadków raka jajnika stwierdza się ekspresję PI3. W badaniach wykazano, że blokowanie aktywności podjednostki alfa spowalnia wzrost komórek jajnika. Natomiast kinaza AKT wykazuje aktywność po fosforylacji seryny i treoniny, która następuje pod wpływem produktów uprzednio aktywowanych przez kinazę PI3. Wynikiem aktywacji tego szlaku jest zahamowanie apoptozy. Zwiększoną ekspresję kinazy AKT stwierdzono u 12% chorych. Jej obecność jest związana z gorszym rokowaniem [66].

Rak jajnika często rozsiewa się w otrzewnej aż do okolicy podprzeponowej. Szerzy się także drogą naczyń chłonnych, dając przerzuty do węzłów chłonnych miednicy mniejszej, okołoaortalnych, pachwinowych, a także odległych węzłów chłonnych – śródpiersiowych i nadobojczykowych. Przerzuty drogą naczyń krwionośnych obserwuje się rzadziej [25, 28].

### **3.5.2. Rak jajowodu**

Rak jajowodu rozpoczyna się zwykle od dysplazji lub raka *in situ*. Najczęściej następuje przekształcenie do postaci gruczolakoraka.

Badania wykazały, że rak jajowodu charakteryzuje się bardzo niestabilnym fenotypem z wysoko zróżnicowanymi ploidiami DNA (ang. *deoxyribonucleic acid* - kwas deoksyrybonukleinowy) i częstymi zmianami struktury genu p53 [50].

Sposób rozprzestrzeniania się raka jajowodu jest podobny do nabłonkowego raka jajnika i następuje głównie przez złuszczenie komórek w jamie otrzewnej. U około 80% pacjentów z zaawansowaną chorobą, przerzuty są ograniczone do jamy otrzewnej. Rozprzestrzenienie się choroby może nastąpić poprzez ciągłą inwazję, migrację transluminalną oraz przez krew [50].

### **3.5.3. Pierwotny rak otrzewnej**

Jama otrzewnej jest potencjalnie największą jamą w organizmie. Otoczona jest cienką warstwą komórek mezotelialnych obsługiwanych przez sieć naczyń krwionośnych i chłonnych. Wszelkie patologiczne procesy obejmujące jamę otrzewnej łatwo ulegają rozprzestrzenieniu za pomocą nieograniczonego przepływu płynu i komórek. Mechanizmy molekularne leżące u podstaw powstawania raka otrzewnej nie są jednak znane [4, 54].

## **3.6. Objawy**

### **3.6.1. Rak jajnika**

Objawy kliniczne są niecharakterystyczne i pojawiają się, gdy guz osiąga znaczne zaawansowanie. Mogą to być dolegliwości uciskowe w postaci objawów dysurycznych, zaparc, wzdęć, uczucia pełności w brzuchu lub bólów w podbrzuszu. U 1/3 chorych następuje powiększenie obwodu brzucha spowodowane wodobrzuszem [28, 35].

Najczęściej chore wskazują na obecność objawów występujących w obrębie jamy brzusznej (77%), dolegliwości żołądkowo-jelitowych (70%), zmęczenia (50%), zaburzeń ze strony układu moczowego (34%) oraz w obrębie jamy miednicy (26%) [35].

### 3.6.2. Rak jajowodu

Pierwotny rak jajowodu charakteryzuje się niespecyficznym obrazem klinicznym, co powoduje trudności w jego rozpoznawaniu.

We wczesnych stadiach zaawansowania przebiega najczęściej bezobjawowo a diagnoza jest stawiana w czasie rutynowego badania ginekologicznego lub w czasie zabiegu operacyjnego wykonywanego z innego powodu [62].

Przyjmuje się, że dla rozpoznania charakterystyczna jest patognomoniczna triada objawów (*hydrops tubae profluens Latzki*): krwawienia, upławy i bóle [27, 29]. Triadę objawów stwierdza się u 5 do 15% chorych [29, 50]. Istotne są również stany zapalne spowodowane różnymi czynnikami, w tym gruźlicą. Przed leczeniem operacyjnym rozpoznanie ustala się w 1 do 6% przypadków [27].

Klasycznymi objawami są również ból o charakterze kolkowym, którego natężenie zmniejsza się wraz z wydzieleniem obfitej, wodnistej treści z dróg rodnych oraz wyczuwalny guz w badaniu ginekologicznym [29, 62].

Do objawów mogących świadczyć o raku jajowodu należą:

- zwiększenie obwodu podbrzusza bez wzrostu masy ciała w innych miejscach;
- zwiększenie obwodu podbrzusza, który nie ulega zmniejszeniu pod wpływem diety lub ćwiczeń fizycznych;
- guzek lub masa w jamie brzusznej, szczególnie w dolnej części brzucha;
- ból podbrzusza / jamy miednicy, który nie ustępuje szybko i łatwo;
- uczucia ucisku na jelita lub pęcherz moczowy i poczucie niemożności całkowitego opróżnienia jelit lub pęcherza;

- nieprawidłowe krwawienie lub wydzielina z pochwy, szczególnie krwawienie po menopauzie [41].

### **3.6.3. Rak otrzewnej**

U chorych na pierwotnego raka otrzewnej najczęściej obserwuje się niespecyficzne objawy w obrębie jamy brzusznej. Z uwagi na niejasny charakter objawów, rak ten jest zwykle rozpoznawany w zaawansowanym stadium choroby. Choroba manifestuje się bardziej dolegliwościami ze strony układu pokarmowego niż dolegliwościami ginekologicznymi. Objawy zgłaszane przez chorych to uczucie pełności po spożyciu niewielkiego posiłku, zmiana rytmu wypróżnień, ból pleców, zmęczenie oraz duszność. Chore często zgłaszają również utratę apetytu, niewyjaśnioną niestrawność, nudności, niewyjaśnioną utratę masy ciała oraz takie objawy jak ból podbrzusza czy obrzęk w obrębie jamy brzusznej, który może być spowodowany nagromadzeniem płynu (wodobrzuszem) [22, 41].

Charakterystyczne u chorych na pierwotnego raka otrzewnej jest obecność 2 lub więcej objawów [41].

Jedynie u 6% chorych proces chorobowy przebiega bezobjawowo. Zważywszy na niespecyficzność objawów część z nich może również wystąpić u kobiet bez nowotworu. Pojawienie się nowych objawów lub zaostrzenie już istniejących lub zwiększenie częstości ich występowania i utrzymywanie się przez okres dłuższy niż 2 do 4 tygodni powinno wzbudzić podejrzenia [52].

Pod względem histologicznym nie jest możliwe odróżnienie pierwotnego raka otrzewnej od nabłonkowego raka jajnika. Wynika to przede wszystkim ze wspólnego pochodzenia embriologicznego obu nowotworów. Diagnoza opiera się na stwierdzeniu braku zajęcia lub minimalnym zajęciu jajników [53].

## 3.7. Rozpoznanie

### 3.7.1. Rak jajnika

Przy podejrzeniu guza jajnika należy wykonać:

- pełne badanie lekarskie (podmiotowe i przedmiotowe), ze szczególnym uwzględnieniem badania dostępnych węzłów chłonnych;
- badanie ginekologiczne dwuręczne przez pochwę lub odbytnicę wraz z badaniem we wzornikach pochwowych (do szczególnie istotnych zmian należą powiększenie jajnika, mała ruchomość i nikła bolesność wykrytego guza, twarde guzki w zatoce Douglasa);
- badania obrazowe: badanie ultrasonograficzne przezbrzuszne i przezpochwowe, umożliwiające wykrywanie zmian guzowatych, określenie ich wielkości oraz rozległości procesu nowotworowego;
- tomografia komputerowa oraz magnetyczny rezonans jądrowy uzupełniają w wybranych przypadkach badanie ultrasonograficzne;
- w przypadku wodobrzusza można wykonać punkcję jamy otrzewnej z pobraniem płynu do badania cytologicznego;
- diagnostyczna laparoscopia ma ograniczone zastosowanie (chore bez cech guza w badaniach obrazowych z uzasadnionym podejrzeniem nowotworu, np. podwyższone stężenie CA-125 (ang. *carcinoma antigen 125* – marker nowotworowy));
- badanie stężenia markerów nowotworowych w surowicy krwi (CA-125 w rakach jajnika, AFP (alfa-fenoproteina), antygen karcynoembrionalny i HCG (ang. *human chorionic gonadotropin* – gonadotropina kosmówkowa) w guzach zarodkowych);
- podstawowe badania krwi i moczu;
- gastroscopia lub kolonoskopia oraz badanie piersi i mammografia w różnicowaniu guzów pierwotnych i przerzutowych [28, 54, 65].



U 80% chorych na raka jajnika stężenie CA-125 jest podwyższone, jednak może być podwyższone także w innych schorzeniach w obrębie jamy brzusznej i miednicy mniejszej.

Trudności diagnostyczne pojawiają się zwłaszcza we wczesnym, przedoperacyjnym okresie rozwoju guzów jajnika i związane są przede wszystkim z ich długim subklinicznym przebiegiem oraz w pewnym stopniu ze słabą ich dostępnością w badaniu fizykalnym.

W określonych sytuacjach wskazana jest chirurgiczna weryfikacja zaobserwowanych zmian. Weryfikacja taka jest wskazana, gdy guz:

- został ujawniony po menopauzie;
- ma średnicę 10 cm lub większą;
- charakteryzuje się szybkim wzrostem;

oraz brak jest możliwości precyzyjnej oceny zmiany zlokalizowanej w obrębie miednicy mniejszej [26].

### **3.7.2. Rak jajowodu**

Rozpoznanie raka jajowodu najczęściej stawiane jest przypadkowo w trakcie laparotomii wykonywanej z powodu podejrzenia raka jajnika [62].

W związku z brakiem objawów we wczesnych stadiach zaawansowania choroby oraz trudnościami w zaobserwowaniu nieprawidłowości znajdujących się wewnątrz jajowodu, rak ten nie jest łatwy do zdiagnozowania.

W wielu przypadkach diagnoza następuje w czasie zabiegu wykonywanego z innych przyczyn. Jeśli istnieje podejrzenie nowotworu jajowodu przeprowadza się:

- wywiad;
- badania jamy miednicy w celu oceny kształtu, rozmiaru oraz umiejscowienia narządów;
- badanie krwi;
- badanie ultrasonograficzne jamy miednicy;

oraz kieruje się chorą do ginekologa ze specjalizacją w dziedzinie onkologii [39].

W większości przypadków przeprowadza się laparotomię, w trakcie której następuje ocena zaobserwowanych guzów oraz próba ich usunięcia. Wycinki przesyła się do badania histopatologicznego [39].

Badanie cytologiczne nie jest uznawane za właściwe narzędzie diagnostyczne w przypadku raka jajowodu [50].

W związku z trudnym rozróżnieniem pierwotnego raka jajowodu od raka jajnika, u chorych, które spełniają co najmniej 1 z poniżej wymienionych kryteriów powinno się postawić diagnozę raka jajowodu:

- główna część guza znajduje się w jajowodzie i wychodzi ze śluzówki jajnika;
- pod względem histologicznym zmieniona tkanka najczęściej naśladuje strukturę nabłonka błony śluzowej i często jest brodawkowata;
- jeśli zajęta jest ściana jajowodu, widoczna powinna być granica pomiędzy nabłonkiem łagodnym i zmienionym chorobowo;
- jajniki i endometrium w normie lub obecność guza mniejsza niż w jajowodzie [50].

### **3.7.3. Pierwotny rak otrzewnej**

Rozpoznanie pierwotnego raka otrzewnej możliwe jest tylko w wyniku oceny patologicznej [52].

Wcześniej podejmuje się standardowe postępowanie składające się z:

- zebrania wywiadu rodzinnego;
- pełnego badania fizykalnego obejmującego badanie przezbrzuszne oraz *per rectum* [52].

W badaniu fizykalnym najczęściej stwierdza się obecność wodobrzusza (u 50-85% chorych).

Istotnym jest, że wynik badania jamy miednicy może nie odbiegać od normy, ponieważ jajniki nie są objęte zmianami lub są zajęte minimalnie. Guzy poza

jajnikiem są wyczuwalne palpacyjnie tylko w 30% przypadków. Zaleca się przeprowadzenie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy nawet jeśli badanie miednicy jest w normie [52].

Kluczową rolę w procesie diagnozy i określenia rozprzestrzenienia się choroby odgrywa diagnostyka obrazowa. W wyniku tomografii komputerowej stwierdza się najczęściej wodobrzusze, rozległy naciek sieciowy, powiększenie węzłów chłonnych oraz nieregularne guzowate pogrubienie otrzewnej [52].

Wśród badań laboratoryjnych wykonuje się pełną morfologię krwi oraz pomiar stężenia markera nowotworowego CA-125. Jego stężenie w 90% przypadków chorych na pierwotnego raka otrzewnej jest podwyższone powyżej 35 µg/ml [52].

Wyniki cytologii, które ujawniają obecność ciał piaszczkowatych są czasami związane z pierwotnym rakiem otrzewnej, jednak badanie cytologiczne nie powinno być brane pod uwagę jako narzędzie diagnostyczne w pierwotnym raku otrzewnej. Cytologiczna ocena płynu z jamy brzuszno-miednicznej może być natomiast przydatna do zidentyfikowania etiologii komórek. Należy jednak zauważyć, że pobranie tego płynu może spowodować dodatkowy rozsiew nowotworu w miejscu wykonania nakłucia. Procedura ta jest powszechnie stosowana w leczeniu objawowym wzdęć, zmniejszenia sytości, nudności, wymiotów, duszności, które są związane z wystąpieniem wodobrzusza. Pobranie komórek do badania może wykluczyć nowotworowe wysięki opłucnowe oraz określić konieczność przeprowadzenia diagnostyki obrazowej klatki piersiowej w celu dalszej oceny stopnia rozprzestrzenienia choroby [52].

Pierwotny rak otrzewnej rzadko ogranicza się do jamy miednicy. Typowy dla ¾ przypadków jest rozlany rak otrzewnej. W pozostałych przypadkach stwierdza się dalsze przerzuty, zwykle objawiające się nowotworowym wysiękiem opłucnowym lub zmianami w wątrobie. Ocenia się, że jeśli istniałby system klasyfikacji stadiów zaawansowania, byłoby to odpowiednio stadium III i IV, bez możliwości istnienia wczesnych stadiów zaawansowania [52].

Grupa GOG (ang. *The Gynecologic Oncology Group* - Grupa ds. Onkologii Ginekologicznej) opracowała kryteria diagnostyczne definiujące pierwotnego raka otrzewnej:

- oba jajniki bez zmian w wielkości a ich średnica nie przekracza 5 cm;
- rozprzestrzenienie nowotworu poza jajnikami musi być większe niż wielkość guza na powierzchni jajników;
- w ocenie mikroskopowej brak komponentu jajnikowego – ograniczony do nabłonka powierzchniowego lub zajęcie podstawowej kory zrębu dowolnego guza mniejsze niż 5x5 mm [52].

Niezwłoczne rozpoznanie i rozpoczęcie prawidłowego leczenia może zapobiec dalszemu rozprzestrzenianiu się choroby, zwłaszcza wystąpieniu przerzutów odległych, ostatecznie prowadząc do złagodzenia objawów i poprawy jakości i długości życia [52].

## **3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze**

### **3.8.1. Rak jajnika**

W przypadku raka jajnika najczęściej wskazywanymi czynnikami rokowniczymi są:

- stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu;
- stadium zaawansowania;
- stopień zaawansowania guza;
- odpowiedź na leczenie;
- sposób rozwoju choroby;
- czynniki osobnicze (wiek i ogólny stan zdrowia) [22, 28, 66].

Odsetek 5-letnich przeżyć dla wszystkich stadiów zaawansowania ogółem wynosi 48,4%. Najwyższe odsetki przeżyć uzyskuje się u chorych w stadium I (78-92%). Im wyższe stadium zaawansowania choroby w momencie rozpoznania raka jajnika

tym wskaźnik przeżycia 5-letniego niższy (stadium II – 70%; stadium III – 37%; stadium IV – 14-25%) [66].

Prognoza zależy również od wieku chorej. Dla kobiet w wieku od 15 do 29 lat wskaźnik przeżycia 5-letniego wynosi 77%, podczas gdy dla kobiet w wieku od 40 do 49 lat jest on niższy i wynosi 57,4%, a dla kobiet powyżej 80 r.ż. jest to już tylko 23,5% [66].

Rokowanie jest uzależnione również od typu histologicznego nowotworu. Najlepsze rokowanie dotyczy chorych, u których stwierdzono raka endometrioidalnego, śluzowego i surowiczego. Wskaźniki przeżycia 5-letniego wynoszą u nich odpowiednio 72%, 68% i 62%. Najgorsze rokowanie dotyczy chorych, u których zdiagnozowano raka niskozróżnicowanego, nosicielki mutacji BRCA1/2 oraz tych chorych, u których wystąpił rak sporadyczny (wskaźniki przeżycia 5-letniego odpowiednio: ponad 30%, 38,1% i 24,5%) [66].

Dane zebrane dla populacji polskiej wskazują, że przeżycie 5-letnie uśrednione dla kobiet w przedziale wieku od 15 do 99 lat, będących we wszystkich stadiach zaawansowania raka jajnika wynosi 42,09%. Podobnie jak w populacji ogólnej najlepsze rokowanie dotyczy kobiet w wieku od 15 do 44 lat. Pięcioletnie przeżycie w tej grupie wynosi 66,4%. Najgorsze rokowanie dotyczy natomiast chorych w przedziale od 75. do 99 r.ż., u których wskaźnik ten wynosi 19,3% [66].

Odsetek kobiet, które przeżywają stale wzrasta. W Australii wskaźnik pięcioletniego przeżycia wzrósł z 34% w latach 1982-1986 do 42% w latach 1988-2002. Najlepsze rokowanie dotyczy młodych kobiet, ponieważ u nich częściej stwierdza się typ raka jajnika dobrze odpowiadający na leczenie [22].

Istotne znaczenie rokownicze i wpływ na wybór metody leczenia ma stopień zróżnicowania histologicznego (G1, G2 lub G3) [54].

Wyniki leczenia raka jajnika są niezadowolające. U około 40% chorych, mimo pierwszego radykalnego zabiegu, zastosowania uzupełniającej chemioterapii oraz powtórnego zabiegu cytoredukcyjnego dochodzi do wznowy w okresie 5 lat [25].

Głównym czynnikiem decydującym o rokowaniu jest doszczętność pierwszego zabiegu cytoredukcyjnego, która zależy zarówno od umiejętności lekarza, jak i rozległości nowotworu. Jeżeli zabieg był radykalny, 5-letnie przeżycie w stadium I wynosi 85-100%, w II-IIIa 40-50%. Chore w III stadium zaawansowania z chorobą resztkową powyżej 2 cm przeżywają średnio od 6 do 12 miesięcy. Przeżycia 5-letnie w stadiach IIIc–IV stanowią tylko kilka procent [25].

### **3.8.2. Rak jajowodu**

Szacuje się, że kobiety w wieku 40 do 49 lat przeżywają dłużej niż chore starsze. Jedynie niewielkie różnice w przeżyciu zaobserwowano pomiędzy kobietami rasy kaukaskiej i czarnej (lepsze wyniki stwierdzono w stosunku do kobiet rasy czarnej, ale w badaniach stanowiły one grupę mało liczną). Zdiagnozowanie choroby w stadiach III i IV było powszechniejsze u kobiet w wieku powyżej 60 r.ż. w porównaniu z kobietami w wieku poniżej 60 r.ż. [37].

Rokowanie w przypadku wczesnego wykrycia jest dobre. We wczesnych stadiach zaawansowania raka, gdzie zmiany ograniczone są tylko do jajowodu, wskaźnik przeżycia 5-letniego wynosi 95%. Wraz z rozprzestrzenianiem się nowotworu wskaźniki przeżycia maleją. W przypadku zajęcia przez nowotwór ścian jajowodu, 5-letnie przeżycie wynosi około 75% a w przypadku obecności nowotworu poza jajowodem wskaźnik ten wynosi 45% [9].

### **3.8.3. Pierwotny rak otrzewnej**

Rokowanie w przypadku pierwotnego raka otrzewnej określa się jako niekorzystne [53].

Wykazano, że mediana czasu przeżycia chorych na pierwotnego raka otrzewnej jest krótsza od wskaźników przeżycia chorych na raka jajnika o 2 do 6 miesięcy [51]. W innym opracowaniu stwierdzono natomiast, że rokowanie i przeżycie jest podobne u chorych na pierwotnego raka otrzewnej i raka jajnika [53].

### 3.9. Leczenie

Sposób leczenia raka jajnika, raka jajowodu oraz raka otrzewnej jest bardzo zbliżony. Różnice odnoszą się w dużym stopniu do szczegółów technicznych wykonywania zabiegu chirurgicznego [66]. Informację tą potwierdzają najbardziej aktualne spośród odnalezionych wytycznych wydane w 2013 roku przez NCCN (ang. *National Comprehensive Cancer Network* - Amerykańska Organizacja Zrzeszająca Onkologów) [42], w których wskazano, że opisane w nich schematy chemioterapii stosowane są zarówno w przypadku nabłonkowego raka jajnika, jak również raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej. W związku z powyższym opis leczenia w przeciwieństwie do rozdziałów poświęconych problemowi zdrowotnemu nie będzie podzielony na 3 części.

Pierwszym etapem leczenia raka jajnika, raka jajowodu oraz raka otrzewnej jest zazwyczaj leczenie chirurgiczne. Powszechnie akceptowanym standardem postępowania obok chemioterapii opartej na związkach platyny jest wykonanie zabiegu cytoredukcyjnego wraz z prawidłowo przeprowadzoną chirurgiczno-patologiczną oceną stopnia zaawansowania choroby [66].

Celem pierwotnego zabiegu chirurgicznego jest pobranie tkanek w celu rozpoznania histopatologicznego, ocena stopnia zaawansowania choroby oraz usunięcie jak największej masy guza [66].

Leczenie jest uzależnione od stopnia zaawansowania choroby. U 75% kobiet z nabłonkowym rakiem jajnika choroba diagnozowana jest w stadium zaawansowanym. U pozostałych 25% chorych nowotwór diagnozowany jest w niższych stadiach zaawansowania (I i II stadium). U chorych w stadium zaawansowania IA (G1 i G2) można po wykonaniu optymalnego zabiegu cytoredukcyjnego odstąpić od leczenia uzupełniającego. Dodatkowo u chorych w stadium zaawansowania IA, chcących zachować płodność można pozostawić macię i drugi jajnik [54, 66].

Rozmiar zmian pozostawionych po zabiegu jest odwrotnie proporcjonalny do czasu wznowy choroby oraz czasu przeżycia chorej. Wielkość choroby resztkowej określana jest poprzez pomiar największego wymiaru najrozleglejszej

z pozostawionych zmian. Grupa GOG (ang. *The Gynecologic Oncology Group* - Grupa ds. Onkologii Ginekologicznej) za „optymalny” zabieg cytoredukcyjny uznaje taki, po wykonaniu którego wielkość choroby resztkowej nie przekracza 1 cm. Podstawę leczenia stanowi zatem zabieg cytoredukcyjny, którego wynikiem jest choroba resztkowa nieprzekraczająca 1 cm. Wykonanie drugiego zabiegu cytoredukcyjnego po leczeniu przy zastosowaniu chemioterapii nie daje wyników zbliżonych do tych uzyskiwanych po agresywnym pierwotnym leczeniu i terapii uzupełniającej (chemioterapia) [66].

Rak jajnika jest nowotworem chemowrażliwym. W przypadku połączenia leczenia operacyjnego z chemioterapią, uzyskiwana jest odpowiedź na leczenie na poziomie 75% [66].

Przyjmuje się, że złotym standardem w leczeniu chorych na raka jajnika, do którego powinny być odnoszone wszystkie inne schematy chemioterapii w celu oceny ich skuteczności jest schemat chemioterapii składający się z 6 cykli leczenia paklitakselem w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała we wlewie trwającym 3 godziny z karboplatyną w dawce 5 do 7,5 AUC (ang. *area under the curve* - pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu; parametr ten informuje o całkowitej ilości leku, jaka została wchłonięta do organizmu) wg Calverta [66].

U chorych po skutecznym zabiegu cytoredukcyjnym w wysokich stadiach zaawansowania choroby wybór chemioterapii powinien być uzależniony od wielkości choroby resztkowej oraz warunków miejscowych w jamie brzusznej. Chore z chorobą resztkową poniżej 1 cm w III stadium zaawansowania wg FIGO, u których nie występują zrosty w jamie brzusznej są kandydatkami do leczenia dootrzewnowego (i.p.; ang. *intraperitoneal injection* – wstrzyknięcie dootrzewnowe). U chorych w stopniach zaawansowania II do IV można rozważyć zastosowanie zagęszczonego schematu chemioterapii. Terapia neoadjuwantowa jest opcją terapeutyczną dla chorych w bardzo zaawansowanym stadium choroby, natomiast u chorych uczulonych na paklitaksel alternatywę dla tego leku stanowi docetaksel [66].

Ponieważ zabieg cytoredukcyjny w większości przypadków poprzedza leczenie przy wykorzystaniu chemioterapii uznano, że nie stanowi on alternatywny dla leczenia



farmakologicznego i analiza wytycznych (przedstawiona w poniższych rozdziałach) będzie miała na celu przede wszystkim ocenę stosowanych technologii lekowych.

### 3.9.1. Wytyczne i rekomendacje międzynarodowe

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono 13 dokumentów (12 wytycznych i 1 rekomendacja) opublikowanych przez międzynarodowe organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu chorych na raka jajnika, jajowodu i/lub pierwotnego raka otrzewnej.

Analiza wytycznych miała na celu pozyskanie informacji dotyczących sposobów leczenia pierwszego rzutu chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej w stopniach zaawansowania III i IV wg FIGO. W przypadku, gdy wytyczne dotyczyły różnych stadiów zaawansowania choroby lub kolejnych rzutów leczenia, jeżeli było to możliwe, wyodrębniano tylko informacje dla wyżej zdefiniowanej populacji docelowej.

Do analizy włączono następujące publikacje:

- Wytyczne *Alberta Health Services* (AHS, organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta) z 2013 roku dotyczące leczenia chorych na nabłonkowego raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej [2];
- Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, Amerykańska Organizacja Zrzeszająca Onkologów) z 2013 roku dotyczące leczenia chorych na raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej [42];
- Wytyczne *National Cancer Institute* (NCI, Narodowy Instytut Raka w Stanach Zjednoczonych) z 2013 roku dotyczące leczenia chorych na nabłonkowego raka jajnika [36];
- Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z 2011 roku (z odwołaniem do wytycznych NICE 2003) dotyczące leczenia chorych na raka jajnika [44, 45];

- Wytyczne *European Society for Medical Oncology* (ESMO, Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej) z 2010 roku dotyczące leczenia chorych na nabłonkowego raka jajnika [14];
- Wytyczne *The Netherlands: Association of Comprehensive Cancer Centres* (ACCC, Stowarzyszenie Kompleksowych Centrów Nowotworowych w Holandii) z 2009 roku dotyczące leczenia chorych na raka jajnika [64];
- Wytyczne *Greater Metropolitan Clinical Taskforce* (GMCT, australijska organizacja, mająca na celu poprawę opieki zdrowotnej w oparciu o rozwój świadczeń, poprawę ich jakości, bezpieczeństwa i dostępność) z 2009 roku dotyczące leczenia chorych na nabłonkowego raka jajnika oraz raka jajowodu [21];
- Wytyczne *British Columbia Cancer Agency* (BCCA, agencja onkologii w Kolumbii Brytyjskiej) z 2007 roku wraz z opisem protokołów chemioterapii dotyczących leczenia chorych na nabłonkowego raka jajnika [5, 6];
- Wytyczne *Cancer Care Ontario* (CCO, organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario) z 2006 roku dotyczące leczenia chorych na nabłonkowego raka jajnika [17];
- Wytyczne *Cancer Care Ontario* (CCO) z 2004 roku dotyczące leczenie chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej [15];
- Wytyczne *Australian Cancer Network* oraz *the National Breast Cancer Centre* (ACN i NBCC, australijska organizacja zrzeszająca onkologów i narodowe centrum ds. raka piersi) z 2004 roku dotyczące leczenia chorych na raka jajnika [3];
- Wytyczne *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN, Szkockie Wytyczne Międzyuczelniane) z 2003 roku dotyczące leczenia chorych na nabłonkowego raka jajnika [58];
- Rekomendacja *National Horizon Scanning Centre* (NHSC, niezależna organizacja badawcza działająca w ramach NHS, mająca na celu

dostarczenie aktualnych informacji z zakresu polityki zdrowotnej na temat nowych technologii medycznych) z 2009 roku, dotycząca zastosowania bewacyzumabu w schemacie z paklitakselem i karboplatiną u chorych wcześniej nieleczonych z powodu raka jajnika (w tym nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej) w stadiach zaawansowania od II do IV [43].

### **Standard leczenia**

We wszystkich wytycznych jako podstawowy element terapii wskazywane jest wykonanie zabiegu cytoredukcyjnego w tych przypadkach, w których jest to możliwe, a następnie zastosowanie odpowiedniego schematu chemioterapii.

W większości wytycznych jako standardowa terapia w leczeniu chorych na raka jajnika, jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej wskazywany jest schemat chemioterapii zawierający pochodną platyny i taksoid. Złotym standardem pozostaje zastosowanie chemioterapii składającej się z karboplatyny (KABRO) i paklitakselu (PAKLI) podawanych dożylnie w cyklach trwających 3 tygodnie.

W części wytycznych wskazywano również na możliwość zastosowania cisplatyny (CIS) zamiast KARBO lub w przypadku nietolerancji PAKLI podania docetakselu (DOC).

### **Chemioterapia dootrzewnowa**

W wytycznych AHS z 2013 r., jako preferowane opcje terapeutyczne, wskazano zagęszczony schemat chemioterapii i.v. KABRO + PAKLI, chemioterapię dootrzewnową CIS + PAKLI oraz udział chorej w badaniu klinicznym. Należy podkreślić, że autorzy nie określili, która spośród wymienionych opcji jest preferowana jako leczenie z wyboru.

Tylko wytyczne NCCN z 2013 r. jako standard leczenia wskazują zastosowanie chemioterapii składającej się z CIS i PAKLI podawanych dootrzewnowo. Stosowana jest ona u chorych w stadium II zaawansowania oraz w stadium III zaawansowania po optymalnej cytoredukcji (choroba resztkowa poniżej 1 cm). U chorych, w złym ogólnym stanie zdrowia, u których chemioterapia dootrzewnowa nie znajduje

zastosowania, podawana jest chemioterapia dożylna w schematach jak opisano powyżej.

W przypadku stosowania bewacyzumabu w I rzucie leczenia, po którym następuje terapia podtrzymująca NCCN, rekomenduje stosowanie schematów użytych w badaniach *GOG-0218* oraz *ICON7* (dokładne dawkowanie przedstawiono w poniższej tabeli). Jedynym zalecanym schematem leczenia zastosowanym w *GOG-0218* jest przedłużone stosowanie bewacyzumabu (I rzut leczenia – schemat BEW+KARBO+PAKLI, a następnie terapia podtrzymująca bewacyzumabem).

Wytyczne NICE z 2010 nie rekomendują stosowania chemioterapii dootrzewnowej (oprócz udziału w badaniach klinicznych), wytyczne ESMO z 2010 r. wskazują na konieczność przeprowadzenia dużych badań klinicznych dotyczących zastosowania tego rodzaju terapii w leczeniu pierwszego rzutu chorych na zaawansowanego raka jajnika.

Z kolei wytyczne ACCC z 2009 r., GMCT z 2009 r. i CCO z 2006 r. wskazują, że skuteczność chemioterapii dootrzewnowej jest poparta wynikami badań klinicznych, ale jednocześnie terapia ta związana jest ze znaczną toksycznością.

### **Radioterapia**

Radioterapia nie jest traktowana jako procedura stosowana standardowo przez żadne wytyczne. Wytyczne AHS z 2013 r. i GMCT z 2009 r. wskazują, że radioterapię można zastosować w wybranych przypadkach. Tylko w wytycznych BCCA z 2007 r. w ramach sugerowanych schematów leczenia, po zastosowaniu chemioterapii zalecane jest zastosowanie radioterapii w obrębie miednicy jako leczenia uzupełniającego.

Szczegółowy opis wytycznych zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 5.**

**Opis wytycznych międzynarodowych dotyczących leczenia chorych na raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej z uwzględnieniem leczenia pierwszego rzutu w III i IV stadium zaawansowania choroby (w przypadku braku oddzielnych informacji uwzględniano również II stadium zaawansowania)**

Wskazanie	Opis terapii	Poziom rekomendacji
<b>AHS 2013 [2]</b>		
Nabłonkowy rak jajnika	<b>Leczenie nabłonkowego raka jajnika o stadium zaawansowania III do IV</b>	Nie dotyczy
	<p>Chorzy z medycznymi przeciwwskazaniami (<i>medically unfit patients</i>) oraz chorzy, u których nie można wykonać optymalnej cytoredukcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chemioterapia (6 cykli) lub</li> <li>• chemioterapia (3 do 6 cykli w zależności od indywidualnej oceny przypadku), a następnie zabieg odroczonego:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ jeśli mikroskopowa choroba resztkowa w czasie zabiegu odroczonego, 3 cykle chemioterapii;</li> <li>○ jeśli makroskopowa choroba resztkowa w czasie zabiegu odroczonego, 3 do 6 cykli chemioterapii</li> <li>○ całkowita liczba cykli chemioterapii nie powinna przekraczać 9.</li> </ul> </li> </ul>	Nie określono
	<p>Chorzy poddani pierwotnemu zabiegowi cytoredukcyjnemu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• optymalny zabieg cytoredukcyjny jest definiowany jako mikroskopowa choroba resztkowa lub makroskopowa choroba resztkowa poniżej 1 cm               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zabieg powinien obejmować, całkowite usunięcie macicy, obustronne usunięcie przydatków, wycięcie podokrężniczej części sieci oraz maksymalne wycięcie guza w miednicy +/- guza w górnej części jamy brzusznej włączając możliwą konieczność usunięcia jelita, węzłów chłonnych, mas zaotrzewnowych, śledziony itp.;</li> <li>○ po zabiegu zazwyczaj stosowanych jest 6 cykli chemioterapii w zależności od indywidualnej oceny przypadku.</li> </ul> </li> </ul>	
	<p>W przypadku niekompletnego pierwotnego zabiegu cytoredukcyjnego należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wtórny zabieg cytoredukcyjny, jeśli chory nie ma przeciwwskazań +/- chemioterapia, jeśli wskazana lub</li> <li>• chemioterapia.</li> </ul>	
<p><b>Chemioterapia (preferowane opcje)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schemat chemioterapii i.p.:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ dzień 1: CIS (75 mg/m<sup>2</sup> i.p.) + PAKLI (135 mg/m<sup>2</sup> i.v.);</li> <li>○ dzień 8: PAKLI (60 mg/m<sup>2</sup> i.p.);</li> <li>○ powtarzana co 3 tygodnie, 6 cykli.</li> </ul> </li> </ul>		

Wskazanie	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zagęszczony schemat chemioterapii i.v.:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ KARBO (AUC 5 do 6 i.v. w dniu 1) + PAKLI (80 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniach 1., 8., 15.);</li> <li>○ powtarzana co 3 tygodnie, 6 cykli;</li> </ul> </li> <li>• udział w badaniu klinicznym.</li> </ul> <p><b>Inne opcje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schemat chemioterapii i.v.:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ KARBO (AUC 5 do 6 i.v.) + PAKLI (175 mg/m<sup>2</sup> i.v.);</li> <li>○ powtarzana co 3 tygodnie, 6 cykli.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Modyfikacje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku nadwrażliwości na PAKLI można go zastąpić DOC (75 mg/m<sup>2</sup> i.v.);</li> <li>• jeśli wystąpi toksyczność lub chory ma medyczne przeciwwskazania rozważyć monoterapię KARBO (AUC 5 do 6 i.v.) i/lub redukcję dawki leku pod nadzorem onkologa;</li> <li>• w przypadku nadwrażliwości na pochodne platyny rozważyć protokół desensytyzacji.</li> </ul> <p><b>Radioterapia</b> Rozważyć w wybranych przypadkach w celu poprawy kontroli miejscowej, pod nadzorem radiologa.</p>	
<b>NCCN 2013 [42]</b>		
Rak jajnika, jajowodu i pierwotny rak otrzewnej	Leczenie I rzutu rekomendowane w przypadku chorych w stadiach II, III lub IV to zabieg cytoredukcyjny. Jest to standard postępowania.	Kategoria 2A <sup>2</sup>
	Wszystkie wskazane schematy chemioterapii mogą być stosowane zarówno w przypadku nabłonkowego raka jajnika, jak również raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej.	Kategoria 2A <sup>3</sup>
	Terapia I rzutu chorych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• w stadium zaawansowania od II do IV obejmuje zabieg cytoredukcyjny lub</li> <li>• w przypadku chorych w wysokim stadium zaawansowania III/IV, u których niezalecane jest przeprowadzenie zabiegu - chemioterapię neoadjuwantową / pierwotny odroczonego zabieg cytoredukcyjny.</li> </ul>	Kategoria 2A UWAGA: dla zastosowania chemioterapii neoadjuwantowej – kategoria 1

<sup>2</sup> w oparciu o dane niższej jakości. Istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia

<sup>3</sup> w oparciu o dane niższej jakości. Istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia

Wskazanie	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p>W stadiach zaawansowania od II do IV, w przypadku niekompletnego wcześniejszego zabiegu i/lub nienaruszonej macicy, przydatków, nieusuniętej sieci, niekompletniej dokumentacji dotyczącej stadium zaawansowania, choroby resztkowej nadającej się do resekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w sytuacji przypuszczenia potencjalnie możliwej do usunięcia choroby resztkowej wykonuje się zabieg redukujący guza;</li> <li>• w sytuacji przypuszczenia niemożliwej do usunięcia choroby resztkowej należy podać 6-8 cykli chemioterapii i rozważyć wtórny zabieg cytoredukcyjny po 3-6 cyklach, a następnie zastosować pooperacyjną chemioterapię.</li> </ul>	Kategoria 2A
	<p>W stadiach zaawansowania od II do IV stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chemioterapię dootrzewnową (i.p.) w stadium II zaawansowania oraz w stadium III zaawansowania po optymalnej cytoredukcji (choroba resztkowa &lt;1 cm) – 6 cykli trwających po 3 tygodnie lub             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ (kobiety poddawane zabiegowi cytoredukcji powinny zostać poinformowane o korzyści klinicznej z zastosowania połączonej terapii i.v. (łac. <i>intravenous</i> – dożylna droga podania leku) i i.p. przed zabiegiem);</li> </ul> </li> <li>• chemioterapię podawaną dożylnie (i.v.) złożoną z KARBO i taksoidu (6-8 cykli) u chorych w złym stanie ogólnym zdrowia (<i>poor performance status</i>), u których chemioterapia i.p. nie jest odpowiednia;</li> <li>•</li> <li>• wtórny zabieg cytoredukcyjny jest wskazany u wybranych chorych w zależności od odpowiedzi guza oraz możliwości jego wycięcia.</li> </ul>	Kategoria 2A UWAGA: dla zastosowania chemioterapii i.p. w stadium III oraz dla chemioterapii i.v. – kategoria 1
	Schemat złożony z DOC i KARBO lub PAKLI i CIS podawanymi i.v. są opcjami alternatywnymi.	Kategoria 1
	Zastosowanie schematu DOC+KARBO może być rozważane u chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia neuropatii (np. u chorych na cukrzycę).	Kategoria 2A
	<p>Wskazano następujące schematy chemioterapii dla stadiów zaawansowania od II do IV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PAKLI 135 mg/m<sup>2</sup> i.v. we wlewie ciągłym od 3 do 24 godz. w dniu 1., CIS 75-100 mg/m<sup>2</sup> i.p. w dniu 2. (po PAKLI i.v.), PAKLI 60 mg/m<sup>2</sup> i.p. w dniu 8.;</li> <li>• PAKLI 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 3 godz., następnie KARBO AUC 5-7,5 i.v. przez 1 godz. w dniu 1.;</li> <li>• DOC 60-75 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 1 godz., następnie KARBO AUC 5-6 i.v. przez 1 godz. w dniu 1.;</li> <li>• zagęszczony PAKLI 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 1 godz. w dniach 1., 8. i 15., KARBO i.v. AUC 6 przez 1 godz. w dniu 1.</li> </ul> <p>Schematy stosuje się co 3 tygodnie przez 6 cykli.</p>	Kategoria 1
	<p>Schematy zawierające bewacyzumab (zastosowane w badaniach <i>ICON-7</i> i <i>GOG-218</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PAKLI 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 3 godz., KARBO AUC 6 i.v. przez 1 godz., bewacyzumab 7,5 mg/kg i.v. przez 30-90 min. w dniu 1. Schemat stosuje się co 3 tygodnie przez 5-6 cykli a następnie należy kontynuować terapię BEW przez maksymalnie 12 cykli;</li> <li>• PAKLI 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 3 godz., KARBO AUC 6 i.v. przez 1 godz. w dniu 1. Schemat stosuje się co 3 tygodnie przez 6 cykli. Pierwszego dnia drugiego cyklu, należy podać bewacyzumab 15 mg/kg i.v. przez 30-90 min. co 3 tygodnie do 22 cykli.</li> </ul>	Kategoria 3

Wskazanie	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p>W przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie obserwacja chorych powinna obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wizyty kontrolne co 2-4 miesiące przez pierwsze 2 lata a następnie co 3-6 miesięcy przez kolejne 3 lata, następnie raz na rok po 5 latach;</li> <li>jeżeli początkowo u chorego stwierdzono podwyższony poziom CA-125 lub innego markera nowotworowego – kontrola w ramach każdej wizyty;</li> <li>jeśli wskazane, należy wykonać pełne badanie krwi i inne badania biochemiczne;</li> <li>badanie fizykalne powinno obejmować badanie w obrębie miednicy;</li> <li>jeśli wskazane klinicznie należy wykonać TK (tomografia komputerowa), MRI (ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny), badanie PET (ang. <i>positron emission tomography</i> - pozytonowa tomografia emisyjna) klatki piersiowej/jamy brzusznej/miednicy;</li> <li>jeśli wskazane, należy wykonać badanie RTG (badanie rentgenowskie) klatki piersiowej;</li> <li>rozważyć ocenę wywiadu rodzinnego, jeśli wcześniej nie został przeprowadzony.</li> </ul>	<p>Kategoria 2A UWAGA: dla wykonywania badania PET – kategoria 2B<sup>4</sup></p>
	<p>U chorych na noworozpoznanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>jeżeli możliwe jest zastosowanie chemioterapii, chorzy powinni być poinformowani o dostępnych opcjach terapeutycznych (chemioterapia i.v., kombinacja chemioterapii i.v. i i.p., udział w badaniu klinicznym) – chory może zdecydować, która z opcji jest dla niego najbardziej odpowiednia;</li> <li>przed rozpoczęciem terapii złożonej z chemioterapii i.v. i i.p chory musi zostać poinformowany o podwyższonej toksyczności terapii złożonej w porównaniu z zastosowaniem tylko chemioterapii i.v. (podwyższona mielosupresja, toksyczność nerkowa, żołądkowo-jelitowa, wątrobowa i metaboliczna, ból brzucha, neuropatia);</li> <li>chorzy, u których rozważa się zastosowanie chemioterapii złożonej z CIS podawanej dootrzewnowo i PAKLI dootrzewnowo lub dożylnie przed jej rozpoczęciem powinni mieć wyrównaną, prawidłową funkcję nerek, odpowiedni ogólny stan zdrowia, z uwagi na możliwą przyszłą toksyczność terapii złożonej oraz brak problemów medycznych w wywiadzie mogących znacząco wpłynąć na pogorszenie ich stanu w trakcie chemioterapii (np. stwierdzona neuropatia);</li> <li>przed i po każdym cyklu CIS i.p. w celu zapobieżenia utracie elektrolitów powinna zostać podana odpowiednia ilość płynów (dożylnie);</li> <li>po zakończeniu cyklu chorych należy monitorować w kierunku mielosupresji, odwodnienia, utraty elektrolitów, toksyczności narządów (np. nerek i wątroby) i innych toksyczności. Chorzy zwykle wymagają podania płynów (dożylnie) ambulatoryjnie w celu zapobieżenia lub wspomagająco w leczeniu odwodnienia.</li> </ul>	<p>Kategoria 2A</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku stosowania bewacyzumabu w I rzucie leczenia, po którym następuje terapia podtrzymująca NCCN rekomenduje stosowanie schematów użytych w badaniach GOG-0218 oraz ICON7. Jedynym zalecanym schematem leczenia zastosowanym w GOG-0218 jest przedłużone stosowanie bewacyzumabu (1 rzut leczenia – schemat BEW+KARBO+PAKLI, a następnie terapia podtrzymująca bewacyzumabem).</li> </ul>	<p>Kategoria 3</p>

<sup>4</sup> w oparciu o dane niższej jakości. Istnieje konsensus NCCN, że interwencja odpowiednia



Wskazanie	Opis terapii	Poziom rekomendacji
<b>NCI 2013* [36]</b>		
	Opcję terapeutyczną dla chorych we wszystkich stadiach zaawansowania nabłonkowego raka jajnika stanowi zabieg cytoredukcyjny, po którym stosowana jest chemioterapia.	Nie określono
	Chorzy ze zdiagnozowanym nowotworem w III lub IV stadium zaawansowania są poddawani zabiegowi cytoredukcji i chemioterapii. Rokowanie u chorych w IV stadium zaawansowania choroby jest gorsze.	Nie określono
	<p>Opcje terapeutyczne dla chorych w III stadium zaawansowania choroby po optymalnym zabiegu cytoredukcyjnym:</p> <p><b>Chemioterapia dootrzewnowa</b></p> <p>Zastosowanie CIS w ramach chemioterapii i.p. jako części początkowej terapii u chorych w III stadium zaawansowania choroby po optymalnym zabiegu cytoredukcyjnym jest poparte wynikami 3 badań RCT (ang. <i>randomized controlled trial</i> – badanie randomizowane).</p> <p>W metaanalizie wykonanej w ramach przeglądu Cochrane, która obejmowała wszystkie badania dotyczące porównania zastosowania chemioterapii i.p. i i.v. (w metaanalizie uwzględniono różne schematy chemioterapii i.v.) wykazano, że HR (ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny) zarówno dla DFS (ang. <i>disease free survival</i> - czas przeżycia wolny od objawów choroby), jak i dla OS (ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego) wynosi 0,79 na korzyść terapii i.p. W innej metaanalizie RR (ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne) dla progresji choroby po 5 latach (w oparciu o wyniki 3 badań) wyniósł 0,91 (95% CI: 0,85; 0,98), natomiast RR dla zgonów w czasie 5 lat (na podstawie 6 badań) wyniósł 0,88 (95% CI: 0,81; 0,95) na korzyść terapii i.p.</p>	Nie określono
Nabłonkowy rak jajnika	<p>Opcje terapeutyczne dla chorych w III i IV stadium zaawansowania choroby, u których wykonano suboptymalny zabieg cytoredukcyjny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zabieg cytoredukcyjny;</li> <li>• systemowa chemioterapia.</li> </ul> <p>Chemioterapią w pierwszym rzucie leczenia chorych na raka jajnika jest CIS i.v. lub jej analog drugiej generacji – KARBO, podawane w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami. Wskaźniki odpowiedzi na leczenie uzyskiwane w trakcie stosowania tych leków przekraczają 60%, a mediana czasu do nawrotu zwykle przekracza 1 rok w podgrupie kobiet, u których przeprowadzono suboptymalny zabieg cytoredukcyjny.</p> <p>Schemat składający się z platyny i taksoidu stanowi standard leczenia. W badaniach klinicznych wykazano, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schemat PAKLI+KARBO jest nie gorszy od PAKLI+CIS;</li> <li>• schemat PAKLI+KARBO jest nie gorszy od DOC+KARBO;</li> <li>• brak jest korzyści z dodania epirubicyny do schematu PAKLI+KARBO, natomiast jest to związane ze wzrostem toksyczności;</li> <li>• schemat PAKLI+KARBO jest nie gorszy od sekwencji schematów dwulekowych opartych na KARBO z gemcytabiną lub topotekaniem, lub schematów trzylekowych, w których dodana jest gemcytabina lub pegylowana doksorubicyna lizosomalna***.</li> </ul> <p><b>Konsolidacja i/lub leczenie podtrzymujące</b></p> <p>Aktualnie, żaden z leków podany po rozpoczęciu terapii indukcyjnej schematem złożonym z pochodnej platyny i PAKLI nie wpłynął na poprawę przeżycia chorych.</p>	Nie określono

Wskazanie	Opis terapii	Poziom rekomendacji
<b>NICE 2011 [45] oraz dane z NICE 2003 [44]</b>		
Rak jajnika	<p><b>Leczenie raka jajnika w stadiach zaawansowania od II do IV</b></p>	Nie określono
	<p>Celem zabiegu chirurgicznego u kobiet z rakiem jajnika niezależnie od tego czy jest on wykonywany przed chemioterapią czy po chemioterapii neoadjuwantowej, powinno być usunięcie makroskopowo widocznych zmian chorobowych.</p>	
	<p>Należy przeprowadzić badania dotyczące skuteczności pierwotnego zabiegu cytoredukcyjnego u chorych na zaawansowanego raka jajnika, u których guz nie może być całkowicie usunięty.</p>	
	<p>Leczenia chemioterapią i.p. dopuszcza się wyłączenie w ramach badań klinicznych.</p>	
	<p>W pierwszym rzucie leczenia jako alternatywne sposoby terapii (zazwyczaj po operacji) rekomendowane jest stosowanie PAKLI w schemacie z pochodnymi platyny lub monoterapia pochodnymi platyny (CIS lub KARBO).</p>	
<p>Wyboru chemioterapii stosowanej w pierwszym rzucie dokonuje się po omówieniu z chorym korzyści i przedstawieniu ryzyka jakie niesie ze sobą zastosowanie dostępnych opcji terapeutycznych. Przy wyborze pomiędzy monoterapią pochodnymi platyny lub schematem zawierającym PAKLI i pochodne platyny należy wziąć pod uwagę: działania niepożądane, stadium zaawansowania choroby, zakres zabiegu cytoredukcyjnego oraz stan zdrowia chorego związany z obecnością choroby.</p>		
<b>ESMO 2010 [14]</b>		
Nabłonkowy rak jajnika	<p><b>Leczenie nabłonkowego raka jajnika w stadiach zaawansowania od IIB do IIIC</b></p>	Nie dotyczy
	<p>Standardowa terapia zaawansowanego raka jajnika składa się z zabiegu cytoredukcyjnego, po którym stosowana jest chemioterapia oparta na pochodnych platyny.</p>	Nie określono <sup>5</sup>
	<p>Jeśli początkowo nie przeprowadzono optymalnego zabiegu cytoredukcyjnego, należy rozważyć zabieg odroczone u tych chorych, którzy odpowiedzieli na chemioterapię lub ze stabilną chorobą.</p>	II, B <sup>6</sup>
	<p>Zabieg odroczone powinien być wykonany po 3 cyklach chemioterapii, a następnie należy podać kolejne 3 cykle tej samej chemioterapii.</p>	III <sup>7</sup>
	<p>Po zabiegu cytoredukcyjnym leczeniem z wyboru u chorych na zaawansowanego nabłonkowego raka jajnika jest chemioterapia oparta na pochodnych</p>	Nie określono

<sup>5</sup> W przypadku, gdy w wytycznych nie określono poziomu rekomendacji autorzy wskazali, że jest to postępowanie rozważane jako uzasadniony standard kliniczny w opinii ekspertów i rady ESMO;

<sup>6</sup> Na podstawie danych z co najmniej 1 poprawnie zaprojektowanego badania eksperymentalnego. Badania randomizowane z wysokim ryzykiem wyników fałszywie pozytywnych i/lub fałszywie negatywnych (niska moc), wyniki z badań są relatywnie spójne (w wytycznych podano informację, że korzystano z metody stopniowania rekomendacji *American Society of Clinical Oncology*, jednak nie podano referencji, dlatego przyjęto sposób zaproponowany w publikacji *Recht 2001* [55]);

<sup>7</sup> Na podstawie danych z poprawnie zaprojektowanych badań quasi eksperymentalnych takich jak, badania nierandomizowane, kontrolowane, jednoramienne, "pre-test", kohortowe oraz kliniczno-kontrolne;

Wskazanie	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	platyny.	
	CIS została zastąpiona przez KARBO (w oparciu o wyniki badania GOG114, w którym wykazano, że KARBO wykazuje podobną skuteczność co CIS przy mniejszej toksyczności i wygodnym sposobie podawania.	I <sup>8</sup>
	W ramach badania GOG182-ICON5, do którego włączono 4 312 chorych zakwalifikowanych do 5 grup, nie wykazano istotnej statystycznie lub klinicznie przewagi terapii trzylekowych nad schematem dwulekowym zawierającym KARBO i PAKLI.	I
	Dostępne obecnie dane nie pozwalają na rekomendowanie nowych dwu- lub trzylekowych schematów terapeutycznych. Schemat zawierający KARBO i PAKLI nadal pozostaje terapią z wyboru.	Nie określono
	W metaanalizach wykazano, że HR dla PFS (ang. <i>progression free survival</i> - czas przeżycia wolny od progresji choroby) dla porównania CIS i.p. względem schematów stosowanych i.v. wynosi 0,792 (95% CI: 0,688; 0,912, p=0,001). HR dla OS wynosi natomiast 0,799 (95% CI: 0,702; 0,910, p=0,0007). Wyniki te potwierdzają, że CIS i.p. powinna być stosowana w pierwszym rzucie leczenia chorych w III stadium zaawansowania raka jajnika, u których wykonano optymalny zabieg cytoredukcyjny. Zależność pomiędzy przeżyciem chorych i tolerancją leczenia wskazuje na potrzebę przeprowadzenia dużych badań III fazy, w których oceniane będzie zastosowanie terapii i.p. w pierwszym rzucie u chorych na zaawansowanego raka jajnika.	I
	Okres obserwacji po pierwszym rzucie leczenia w przypadku raka jajnika jest słabo zdefiniowany. Wywiad, badanie fizykalne w tym badanie miednicy powinny odbywać się co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata, co 4 miesiące w roku 3. oraz co 6 miesięcy w latach 4. i 5. lub do wystąpienia progresji choroby.	Nie określono
<b>ACCC 2009 [64]</b>		
Rak jajnika	<p><b>Leczenie raka jajnika w stadiach zaawansowania od IIB do IV</b></p> <p>Leczenie składa się z kombinacji zabiegu operacyjnego i chemioterapii. Standardem leczenia jest pierwotny zabieg cytoredukcyjny a następnie zastosowanie chemioterapii.</p> <p>U chorych, u których istnieją przeciwwskazania do pierwotnego zabiegu cytoredukcyjnego, można zastosować chemioterapię indukcyjną a następnie po 3 cyklach chemioterapii przeprowadzić zabieg odroczonego.</p> <p>W przypadku, kiedy po pierwotnym zabiegu nie uzyskano optymalnych wyników, zabieg odroczonego należy rozważyć po 3 cyklach chemioterapii oraz wystąpieniu dobrej odpowiedzi na leczenie.</p> <p><b>Chemioterapia</b></p> <p>Aktualnym standardem w chemioterapii stosowanej w stadiach zaawansowania IIB-IV są schematy złożone z taksoidu w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 3 godz. oraz:</p>	Nie określono

<sup>8</sup> Na podstawie danych z metaanaliz wielu, poprawnie zaprojektowanych badań kontrolowanych. Badania randomizowane z niskim ryzykiem wyników fałszywie pozytywnych i/lub fałszywie negatywnych (wysoka moc)

Wskazanie	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	1) KARBO AUC=6 (klirens kreatyniny obliczany metodą Cockcroft-Gault, a dawka KARBO metodą Calverta) lub 2) CIS 75 mg/m <sup>2</sup> podawane w cyklach co 3 tygodnie. Podaje się co najmniej 6 cykli chemioterapii. <b>Chemioterapii dootrzewnowa</b> Udowodniono, że zastosowanie chemioterapii i.p. u chorych w stadium III zaawansowania raka jajnika, u których wykonano całkowity lub optymalny zabieg cytoredukcji (choroba resztkowa <1 cm), pozawala uzyskać lepsze efekty kliniczne postaci DFS i OS w porównaniu do standardowego schematu chemioterapii opartego na CIS i.v., jednak terapia i.p. jest związana ze znaczną toksycnością. <b>Obserwacja chorych:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w pierwszym i drugim roku – wizyta co 3 miesiące;</li> <li>• w trzecim roku – wizyty co 4 miesiące;</li> <li>• w czwartym i piątym roku – wizyty co 6 miesięcy;</li> <li>• powyżej piątego roku – raz na rok.</li> </ul>	
<b>GMCT 2009 [21]</b>		
Nabłonkowy rak jajnika, jajowodu	<b>Leczenie raka jajnika w stadium zaawansowania II do IV</b> Chore na zaawansowanego raka jajnika powinny być leczone przy zastosowaniu: zabiegu cytoredukcyjnego oraz chemioterapii. <b>Terapia adjuwantowa</b> Chemioterapia stosowana w pierwszym rzucie leczenia powinna zawierać pochodne platyny. Ponieważ nie wykazano istotnej różnicy w PFS i OS pomiędzy KARBO i CIS, lekiem stosowanym z wyboru ze względu na lepszą tolerancję i wygodę podawania jest KARBO. Stosowanie pochodnych platyny w schemacie z PAKLI lub w terapii sekwencyjnej jest oparte o wyniki 3 badań klinicznych III fazy. Rekomendowanym schematem terapeutycznym jest: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PAKLI 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniu 1. + KARBO AUC 5-6 i.v. w dniu 1., 6 cykli co 3 tygodnie.</li> </ul> Badanie ICON 2000 wskazuje, że monoterapia KARBO może skutkować podobnym przeżyciem chorych jak stosowanie schematu KARBO+PAKLI przy zredukowanej toksycności. Ta opcja terapeutyczna powinna być rozważona w szczególności u osób starszych oraz chorych w złym stanie ogólnym zdrowia. Chemioterapia i.p. jest opcją terapeutyczną, której zastosowanie poparte jest wynikami badań klinicznych II fazy. Znajduje ona zastosowanie u chorych z małą chorobą resztkową, po zabiegu, jednak korzyści jej zastosowania powinny być porównane z ryzykiem związanym ze śmiertelnością związaną ze stosowaniem cewnika, infekcjami oraz dyskomfortem podczas leczenia. Nie jest ona rekomendowana u chorych ze znacznymi pozabiegowymi zrostami otrzewnowymi, których obecność może ograniczać rozprzeczanie chemioterapii w obrębie jamy brzusznej.	Nie określono

Wskazanie	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p><b>Adjuwantowa radioterapia</b>            Radioterapia w obrębie jamy brzusznej może być właściwa do zastosowania w wyselekcjonowanej grupie chorych. Największe prawdopodobieństwo odniesienia korzyści terapeutycznej mają chorzy, u których zdiagnozowano rak jajnika w I do III stadium zaawansowania, bez zmian nowotworowych w nadbrzuszu oraz małą chorobą resztkową w miednicy (&lt; 1 cm).</p> <p><b>Chemioterapia neoadjuwantowa</b>            Może być zastosowana u chorych, u których nie można wykonać pierwotnego zabiegu cytoredukcyjnego, u których histologicznie lub cytologicznie potwierdzono raka gruczołowego, z wynikiem UICC (ang. <i>Union for International Cancer Control</i> - Międzynarodowa Unia Przeciwrakowa)/ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> - organizacja zrzeszająca onkologów europejskich; w niniejszej analizie: nazwa skali stanu sprawności) &gt; 3, masywnymi zmianami zewnątrzotrzewnowymi.            Chemioterapia składa się podobnie jak w przypadku terapii adjuwantowej z KARBO i PAKLI. Jeśli uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie oraz nastąpiła poprawa stanu klinicznego chorego po 2 do 3 cyklach chemioterapii może być wykonana zabieg odroczonej.</p> <p><b>Obserwacja po leczeniu</b>            Obecna praktyka kliniczna wskazuje, że kontrolę należy wykonywać nie rzadziej niż co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata, co 4 miesiące przez kolejny rok oraz co pół roku w roku 5., po czym kontrola może odbywać się raz do roku.</p> <p><b>Leczenie raka jajowodu</b>            Leczenie jest identyczne jak w przypadku raka jajnika.            W pierwszej kolejności wykonywana jest zabieg cytoredukcyjny, po którym stosowana jest chemioterapia zgodna ze schematem stosowanym w przypadku leczenia raka jajnika.            Rola radioterapii jest niejasna. Radioterapię typu „boost” stosowana w obrębie miednicy może odgrywać rolę u prawidłowo wyselekcjonowanych chorych.</p>	
<b>BCCA 2007 oraz protokoły chemioterapii [5, 6]</b>		
Nabłonkowy rak jajnika	<p><b>Pierwszy rzut leczenia nabłonkowego raka jajnika</b>  <b>Grupy ryzyka umiarkowanego do wysokiego (Protokół GOOVCATM)</b>            Stosuje się leczenie operacyjne, jednak u młodszych chorych (w wieku poniżej 70 lat) w dobrym stanie funkcjonalnym właściwe jest zastosowanie bardziej toksycznego programu leczenia.            Wskazane jest, aby chorzy bez widocznej choroby resztkowej zgłosili się do kliniki nie później niż w czasie 2 cyklu chemioterapii w celu ustalenia czasu oraz zaplanowania radioterapii.            Program jest modyfikowany w zależności od konieczności. Przykładowo:            KARBO (AUC 6-7, 1 godz.) + PAKLI (175 mg/m<sup>2</sup>, 3 godz.) co 28 dni przez 3 cykle, a następnie radioterapia w obrębie miednicy.</p>	<p>Nie dotyczy</p> <p>Nie określono</p>

Wskazanie	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p>Część starszych chorych (po 70 r.ż.) oraz pacjentki z wynikiem ECOG co najmniej 2, otrzymują 6 cykli KARBO co 4 tyg.            Chore z przeciwwskazaniem do radioterapii (znaczące zrosty, zapalenie naczyń, ciężkie zapalenie jelit) otrzymują 6 cykli chemioterapii</p> <p><b>Charakterystyka protokołu GOOVCATM</b></p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inwazyjny nabłonkowy rak jajnika, jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej, bez widocznej choroby resztkowej lub o granicznej złośliwości (<i>borderline</i>) z inwazyjnymi ogniskami;</li> <li>• FIGO IA: stadium 2 lub 3;</li> <li>• FIGO IB: stadium 2 lub 3;</li> <li>• FIGO IC, II lub III: jakiegokolwiek stadium.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• widoczna choroba resztkowa (należy zastosować protokół GOOVCATX lub GOOVCADX);</li> <li>• AST (aminotransferaza asparaginianowa) i/lub ALT (aminotransferaza alaninowa) przekraczające 10 razy górną granicę normy;</li> <li>• poziom bilirubiny całkowitej powyżej 128 mikromol/l.</li> </ul> <p><b>Przeciwwskazania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• istniejąca neuropatia ruchowa lub czuciowa w stopniu powyżej 2;</li> <li>• ECOG powyżej 3.</li> </ul> <p><b>Schemat chemioterapii:</b></p> <p>PAKLI 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. wlew 3 godz. (zmniejszone dawkowanie np. 155 mg/m<sup>2</sup> lub 135 mg/m<sup>2</sup> można zastosować w następujących przypadkach: ECOG powyżej 2, istniejąca lub potencjalna mielosupresja, istniejąca lub potencjalna artralgia lub mialgia, wcześniejsza radioterapia szczególnie rejonu miednicy, zmniejszona zdolność regeneracji szpiku. Początkowa dawka 135 mg/m<sup>2</sup> jest zalecana u chorych powyżej 75 r.ż. ze stopniowym podnoszeniem dawki do 155 mg/m<sup>2</sup>, a następnie 175 mg/m<sup>2</sup>, jeśli leczenie jest dobrze tolerowane).</p> <p>KARBO AUC 6 lub AUC 5, jeśli intensywna przed radioterapią, i.v. przez 30 min.</p> <p>Schemat powtarzany co 21 do 28 dni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 cykle, jeśli następnie stosowana jest radioterapia;</li> <li>• 6 cykli, jeśli nie jest planowana radioterapia (np. rak o histologii brodawkowatej surowiczej, przeciwwskazania do stosowania radioterapii)</li> </ul> <p><b>Grupa bardzo wysokiego ryzyka (protokół GOOVCATX)</b></p> <p>U chorych z niekompletnym pierwotnym zabiegiem cytoredukcyjnym można rekomendować zabieg odroczoney. Chorzy z makroskopową chorobą resztkową otrzymują 6 cykli chemioterapii w schemacie KARBO+taksoid, z opcjonalnymi 3 dodatkowymi cyklami KARBO u chorych, u których następuje ciągła poprawa. Jeśli planowany jest zabieg odroczoney powinien on być przeprowadzony po 2 cyklach chemioterapii.</p>	

Wskazanie	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p>Dla chorych, którzy nie tolerują takiego schematu terapeutycznego stosowana jest monoterapia KARBO.</p> <p><b>Charakterystyka protokołu GOOVCATX</b></p> <p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>widoczna choroba resztkowa, inwazyjny nabłonkowy rak jajnika, jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej, lub o granicznej złośliwości (<i>borderline</i>) z inwazyjnymi ogniskami</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak widocznej choroby resztkowej (należy zastosować protokół GOOVCATM lub GOOVCADM);</li> <li>istnienie nowotworu o granicznej złośliwości bez inwazyjnych ognisk;</li> <li>wcześniejsza chemioterapia lub radioterapia istniejącego obecnie nowotworu (należy zastosować protokół dla nawrotu);</li> <li>niekontrolowane przerzuty do mózgu;</li> <li>AST i/lub ALT przekraczające 10 razy górną granicę normy;</li> <li>poziom bilirubiny całkowitej powyżej 128 mikromol/l.</li> </ul> <p><b>Przeciwwskazania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>istniejąca neuropatia ruchowa lub czuciowa w stopniu powyżej 2;</li> <li>ECOG powyżej 3.</li> </ul> <p><b>Niekompletny pierwotny zabieg</b></p> <p>U chorych, którzy odpowiadają na terapię, a pierwotny zabieg był niekompletny (np. nie usunięto zmian do rozmiaru mniejszego niż 2 cm), należy rozważyć powtórny laparotomię po 3 do 4 cyklach chemioterapii.</p> <p><b>Brak pierwotnego zabiegu</b></p> <p>Chore, u których nie wykonano pierwotnego zabiegu są kandydatkami do zabiegu odroczonego, który przeprowadza się po 3 do 4 cyklach chemioterapii.</p> <p><b>Schemat chemioterapii</b></p> <p>PAKLI 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. wlew 3 godz. (zmniejszone dawkowanie np. 155 mg/m<sup>2</sup> lub 135 mg/m<sup>2</sup> można zastosować w następujących przypadkach: ECOG powyżej 2, istniejąca lub potencjalna mielosupresja, istniejąca lub potencjalna artralgia lub mialgia, wcześniejsza radioterapia szczególnie rejonu miednicy, zmniejszona zdolność regeneracji szpiku. Początkowa dawka 135 mg/m<sup>2</sup> jest zalecana u chorych powyżej 75 r.ż. ze stopniowym podnoszeniem dawki do 155 mg/m<sup>2</sup> a następnie 175 mg/m<sup>2</sup>, jeśli leczenie jest dobrze tolerowane).</p> <p>KARBO AUC 6 lub AUC 5, jeśli intensywna przed radioterapią, i.v. przez 30 min.</p> <p>Schemat powtarzany co 21 do 28 dni przez maksimum 6 cykli. Liczba cykli może być wydłużona do 9, jeśli u chorego nie uzyskano całkowitej odpowiedzi na leczenie, a chory odpowiada na leczenie.</p> <p><b>Monitorowanie leczenia</b></p>	

Wskazanie	Opis terapii	Poziom rekomendacji
Co 3 miesiące przez pierwszy rok, co 4 miesiące w latach 2. i 3., co pół roku w latach 4 i 5, raz do roku w kolejnych latach.		
<b>CCO 2006 [17]</b>		
Nabłonkowy rak jajnika	<p>Wytyczne dotyczące zastosowania chemioterapii dootrzewnowej w leczeniu nabłonkowego raka jajnika w III stadium zaawansowania.</p> <p><b>Populacja docelowa:</b>            Rekomendacje dotyczą kobiet z nabłonkowym rakiem jajnika w III stadium zaawansowania choroby, u których rozważane jest zastosowanie chemioterapii w pierwszym rzucie leczenia po zabiegu cytoredukcyjnym.</p> <p><b>Rekomendacje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• standardem leczenia pierwszego rzutu pozostaje schemat złożony z platyny i taksoidu podawany dożylnie;</li> <li>• chemioterapia i.p. oparta na cisplatynie powinna być rozważana na podstawie znaczącej poprawy PFS i OS w porównaniu z chemioterapią opartą na cisplatynie podawanej i.v.;               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ przy zastosowaniu chemioterapii i.p. należy wziąć pod uwagę korzystny wpływ na przeżycie oraz statystycznie istotny wzrost toksyczności i powikłań wynikających z zastosowania cewnika                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ u chorych, z chorobą resztkową <math>\leq 1</math> cm w jakimkolwiek obszarze, stwierdzono korzystny wpływ zastosowania chemioterapii i.p. na przeżycie;</li> <li>▪ nie ustalono roli chemioterapii i.p. u chorych z chorobą resztkową <math>&gt; 1</math> cm.</li> </ul> </li> <li>○ nie ustalono optymalnego schematu chemioterapii i.p., natomiast najlepsze mediany przeżycia stwierdza się przy zastosowaniu schematu złożonego z CIS i PAKLI (jednak tylko 42% chorych jest zdolnych do przyjęcia pełnych 6 cykli tego leczenia).</li> </ul> </li> </ul>	Nie określono
<b>CCO 2004 [15]</b>		
Nabłonkowy rak jajnika, jajowodu, pierwotny rak otrzewnej	<p><b>Populacja docelowa:</b>            Chorzy na nowozdiagnozowanego nabłonkowego raka jajnika w stadium zaawansowania od II do IV po przeprowadzonym zabiegu chirurgicznym wcześniej nie poddani chemioterapii.</p> <p><b>Rekomendacje</b>            U chorych po zabiegu operacyjnym będących w stadiach zaawansowania choroby od II do IV rekomendowane jest zastosowanie schematu chemioterapii złożonego z KARBO z lub bez PAKLI lub DOC podawanego i.v. Przy wyborze właściwego schematu leczenia należy w rozmowie z chorą wskazać różnice w ich profilach bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schemat PAKLI+KARBO –wyższe ryzyko wystąpienia neurotoksyczności w porównaniu ze schematem DOC+KARBO;</li> <li>• schemat DOC+KARBO –wyższe ryzyko wystąpienia mielosupresji w porównaniu ze schematem PAKLI+KARBO.</li> </ul> <p>Dodatkowo można wziąć pod uwagę możliwość zastosowania schematu chemioterapii złożonego z CIS i PAKLI podawanego dożylnie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie zaleca się w pierwszym rzucie leczenia dodawania do schematu leczenia antracyklin (dodanie doksorubicyny powoduje wzrost toksyczności</li> </ul>	Nie określono



Wskazanie	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p>leczenia przy niejasnym wpływie na przeżycie);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie zaleca się zastosowania chemioterapii dootrzewnowej (wyniki tylko jednego badania, wskazują na znamieny statystycznie korzystny wpływ na przeżycie);</li> <li>• Należy zwrócić uwagę, że rekomendację o możliwości zastosowania KARBO bez PAKLI oparto na wynikach badania /CON3 (duże badanie RCT), które znacząco różni się od innych badań RCT;</li> <li>• Rekomendację o zastosowaniu schematu chemioterapii złożonego z KARBO i PAKLI lub DOC oparto na wynikach 1 badania RCT dotyczącego porównania tych dwóch schematów. Wykazało ono brak różnic pomiędzy nimi w odniesieniu do PFS i OS. W odniesieniu do bezpieczeństwa stwierdzono, że zastosowanie schematu DOC+KARBO jest związane ze znacznie wyższą częstością występowanie mielosupresji, natomiast neurotoksyczność znacznie częściej występuje u chorych leczonych schematem PAKLI+KARBO.</li> </ul> <p><b>Dawkowanie i schemat leczenia</b></p> <p>Na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych stwierdzono, że właściwe w I rzucie leczenia jest zastosowanie PAKLI w dawce 135 do 175 mg/m<sup>2</sup> przez 3 godz. i KARBO AUC=5 do 6 lub CIS w dawce 75 mg/m<sup>2</sup>.</p> <p><b>Rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej</b></p> <p>Z uwagi na brak badań RCT dotyczących zastosowania chemioterapii u chorych na raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, wielu lekarzy stosuje u takich chorych terapię jak w przypadku raka jajnika. Autorzy wytycznych wskazują, że rekomendacje przedstawione dla raka jajnika można zastosować w przypadku raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej.</p>	
<b>Australian Cancer Network oraz the National Breast Cancer Centre 2004 [3]</b>		
Rak jajnika	Rekomendowane jest stosowanie chemioterapii adjuwantowej opartej na pochodnych platyny u chorych na nowotwór w wysokim stadium zaawansowania lub o histologii jasnokomórkowej, ponieważ ryzyko nawrotu jest u nich wysokie.	II <sup>9</sup>
	W pierwszym rzucie leczenia zaawansowanego raka jajnika chemioterapia powinna zawierać pochodną platyny.	I <sup>10</sup>
	Obecnie rekomenduje się stosowanie jako standardu klinicznego schematu chemioterapii złożonego z KARBO (AUC 6) i PAKLI (175 mg/m <sup>2</sup> ), podawanego co 3 tyg.	II
	U chorych, u których nie jest możliwe zastosowanie politerapii (ze względu na choroby współistniejące, stan zdrowia lub preferencje chorego) można zastosować KARBO w monoterapii (skuteczna, o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa)	II
	Chemioterapia i.p. nie jest rekomendowana jako standard kliniczny, jednak może być stosowana u pojedynczych chorych w wyznaczonych ośrodkach onkologicznych.	II
	Zastosowanie protokołów chemioterapii zawierających wysokie dawki leków powinno być proponowane tylko w ramach udziału w prawidłowo	IV <sup>11</sup>

<sup>9</sup> Na podstawie danych z co najmniej 1 prawidłowo zaprojektowanego badania randomizowanego;

<sup>10</sup> Na podstawie danych z przeglądu systematycznego wszystkich znaczących badań randomizowanych;

Wskazanie	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	zaprojektowanym badaniu klinicznym. Zastosowanie chemioterapii podtrzymującej lub konsolidującej powinno być proponowane tylko w ramach udziału w prawidłowo zaprojektowanym badaniu klinicznym.	II
<b>SIGN 2003** [58]</b>		
Nabłonkowy rak jajnika	<p>Chemioterapię należy rozpocząć nie później niż 8 tyg. po zabiegu operacyjnym.</p> <p>Chemioterapia pierwszego rzutu w leczeniu nabłonkowego raka jajnika powinna składać się z pochodnej platyny w monoterapii lub w schemacie wielolekowym, chyba że jest to przeciwwskazane.</p> <p>KARBO jest pochodną platyny stosowaną z wyboru, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu.</p> <p>PAKLI jest rekomendowany w schemacie z pochodną platyny w chemioterapii pierwszego rzutu po zabiegu operacyjnym w sytuacji, gdy potencjalne korzyści przeważają toksyczność zastosowanej terapii.</p> <p>Chorym, które wybrały terapię o niższej toksyczności lub które nie mogą otrzymać terapii taksoidami należy zaproponować monoterapię KARBO.</p> <p>Cyklofosamid nie jest rekomendowany w pierwszym rzucie leczenia nabłonkowego raka jajnika.</p> <p>Zastosowanie antracyklin w pierwszym rzucie leczenia nabłonkowego raka jajnika nie jest rekomendowane poza, ich podawaniem w ramach randomizowanych badań klinicznych.</p>	Klasa A <sup>12</sup>

\*publikacja w opinii jej autorów formalnie nie stanowi wytycznych ani rekomendacji;

\*\*odnaleziono publikację z 2011 roku [59] w której podano informację, że w chwili obecnej wytyczne z 2003 roku wymagają aktualizacji w celu dostosowania do aktualnej wiedzy medycznej, dlatego też nie stanowią one podstawy wyboru komparatorów w niniejszym opracowaniu;

\*\*\*pomimo, że wymieniane są leki zwyczajowo stosowane w leczeniu II rzutu, analizowana część wytycznych dotyczy leczenia I rzutu

Źródło: opracowanie własne na podstawie międzynarodowych wytycznych [2, 3, 5, 6, 14, 15, 17, 21, 36, 42, 44, 45, 58, 64]

<sup>11</sup> Na podstawie danych z serii przypadków, badań „post-test” lub „pre-test post-test”;

<sup>12</sup> Na podstawie: metaanalizy badań randomizowanych lub dowodów naukowych składających się z badań randomizowanych ocenionych jako 1++ (wysokiej jakości metaanaliza, przegląd systematyczny badań randomizowanych, badanie randomizowane o bardzo niskim ryzyku błędu) bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej o spójnych wynikach lub dowodów naukowych składających się z badań randomizowanych ocenionych jako 1+ (dobrze wykonana metaanaliza, przegląd systematyczny badań randomizowanych, badanie randomizowane o niskim ryzyku błędu) bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej o spójnych wynikach

Odnaleziono również 1 dokument będący rekomendacją NHSC z 2009 r. [43], dotyczący zastosowania bewacyzumabu w schemacie z paklitakselem i karboplatiną u wcześniej nieleczonych chorych na raka jajnika (w tym nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej) w stadiach zaawansowania od II do IV.

W rekomendacji grupę docelową dla bewacyzumabu w schemacie z paklitakselem i karboplatiną stanowią wcześniej nieleczeni chorzy na raka jajnika (w tym nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej) w stadiach zaawansowania od II do IV<sup>13</sup>. Bewacyzumab jest podawany we wlewie dożylnym w dawce 7,5 lub 15 mg/kg mc. co 3 tygodnie przez minimum 6 cykli w schemacie z PAKLI+KARBO, następnie zalecana jest monoterapia bewacyzumabem trwająca przez 6-18 miesięcy.

Zgodnie z tym dokumentem opcjami terapeutycznymi w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na raka jajnika (w tym nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej) w stadiach zaawansowania od II do IV są:

- zabieg operacyjny z chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową;
- chemioterapia oparta na platynie (KARBO, CIS) lub w schemacie z PAKLI w pierwszym rzucie leczenia.

### **3.9.2. Wytyczne i rekomendacje polskie**

Odnaleziono zalecenia Polskiej Unii Onkologii z 2011 roku [54], w których określono zasady leczenia raka jajnika.

Podstawą leczenia pierwotnego jest postępowanie skojarzone obejmujące leczenie chirurgicznie i chemioterapię.

#### **Leczenie chirurgiczne**

Celem leczenia chirurgicznego jest:

---

<sup>13</sup> W rekomendacji nie podano informacji na jakiej podstawie została tak zdefiniowana populacja docelowa, jednak rekomendacja została wydana wcześniej niż opublikowano wyniki badania rejestracyjnego dla zastosowania BEW a analizowanym wskazaniu

- potwierdzenie raka jajnika;
- określenie stadium zaawansowania;
- maksymalna cytoredukcja nowotworu.

Zakres pierwotnego zabiegu cytoredukcyjnego oraz terapia uzupełniająca uzależnione są od stadium zaawansowania choroby.

W niskich stadiach zaawansowania (I-IIA) choroby leczenie chirurgiczne obejmuje:

- obustronne usunięcie przydatków;
- całkowite wycięcie macicy;
- wycięcie sieci większej;
- pobranie płynu i popłuczyn do badania cytologicznego;
- pobranie rozmazów oraz losowe pobranie wycinków z otrzewnej;
- wykonanie limfadenektomii miednicznej i aortalnej.

W stadium IA u młodych kobiet chcących zachować płodność, można pozostawić macię i drugi jajnik. W przypadku nowotworu w wyższym stadium zaawansowania (IIIB-IV) celem zabiegu jest optymalna cytoredukcja (definiowana jako pozostawienie zmian poniżej 1 cm). Należy dążyć do usunięcia wszystkich widocznych zmian nowotworowych. Zakres resekcji obejmuje procedury analogiczne do tych, które wykonywane są w niskich stadiach zaawansowania choroby oraz często resekcje odcinkowe jelita grubego lub cienkiego, otrzewnej pokrywającej przeponę i zmian w wątrobie. W przypadku braku całkowitej cytoredukcji należy rozważyć po 3 cyklu chemioterapii zabieg odroczonej, a następnie kontynuować chemioterapię (ogółem 6 cykli).

Skuteczność wtórnego zabiegu cytoredukcyjnego, wykonywanego po zakończeniu pierwszorzutowej chemioterapii, nie została potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych. Wykonywanie zabiegów weryfikujących uzyskanie odpowiedzi na leczenie nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia i nie jest zalecane w praktyce klinicznej.

## **Chemioterapia pierwszego rzutu**

Leczenie pierwszego rzutu składa się z 6 cykli chemioterapii przy zastosowaniu pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i taksoidu (paklitaksel) podawanych co 21 dni. Obie pochodne platyny w skojarzeniu z paklitaksellem cechują się identyczną skutecznością. Za stosowaniem karboplatyny przemawia lepsza tolerancja oraz wygoda podawania.

Standardowym schematem jest paklitaksel w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> i karboplatyna w dawce AUC 5-7. W przypadku wystąpienia nadwrażliwości na paklitaksel wskazane jest stosowanie schematów dwulekowych z docetakselem.

Leczenie dootrzewnowe w skojarzeniu z systemowym jest wskazane jedynie u chorych z pozostawionymi po cytoredukcji zmianami poniżej 1 cm. Inną opcją jest chemioterapia z paklitaksellem podawanym co 7 dni w dawce 80 mg/m<sup>2</sup>.

Stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią (paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> i karboplatyna AUC 5-7,5) z następnym leczeniem podtrzymującym (bewacyzumab w monoterapii) wydłuża czas przeżycia wolny od progresji bez wpływu na czas przeżycia całkowitego i nie należy do standardowego postępowania. Należy jednak zauważyć, że zalecenia zostały wydane przed opublikowaniem pełnych wyników badań dla BEW w analizowanym wskazaniu.

W sytuacji, gdy nie ma możliwości wykonania pierwotnej resekcji, możliwe jest zastosowanie wstępnej chemioterapii (paklitaksel i karboplatyna w standardowych dawkach), a uzyskiwane wyniki są podobne do tych uzyskiwanych w grupie, w której możliwe było jej przeprowadzenie. Do takiego leczenia mogą być zakwalifikowane chore z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rakiem jajnika, obecnością guza w przydatkach oraz stosunkiem CA-125 do antygenu karcynoembrionalnego 25:1 (jest to szczególnie istotne, ponieważ u 20% chorych z klinicznymi objawami raka jajnika występuje inny nowotwór – układu pokarmowego lub piersi).

Wartość systemowego leczenia konsolidującego u chorych z całkowitą remisją po pierwszym rzucie chemioterapii nie została potwierdzona.

**Tabela 6.**  
**Schematy chemioterapii stosowane w pierwszym rzucie leczenia raka jajnika**

Stadium wg FIGO	Podtyp	Klasa	Rodzaj chemioterapii
I	A/B	G1	Obserwacja*
	A/B	G2	Paklitaksel 175 mg/m <sup>2</sup> i.v. (wlew 3 godz.) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5-7 i.v. (wlew 1 godz.) w dniu 1., co 21 dni
	A/B	G3	
	C		
II-IV			Paklitaksel 175 mg/m <sup>2</sup> i.v. (wlew 3 godz.) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5-7,5 i.v. (wlew 1 godz.) w dniu 1., co 21 dni lub Paklitaksel 135 mg/m <sup>2</sup> i.v. (wlew 24 godz.) w dniu 1. + cisplatyna 75-100 mg/m <sup>2</sup> i.p. w dniu 2. + paklitaksel 60 mg/m <sup>2</sup> i.p. w dniu 8.** lub Paklitaksel 80 mg/m <sup>2</sup> i.v. (wlew 1 godz.) w dniu 1., 8., 15. + karboplatyna i.v. AUC 6 i.v. (wlew 1 godz.) w dniu 1., co 21 dni lub Docetaksel 60-75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (wlew 1 godz.) w dniu 1. + karboplatyna i.v. AUC 5-6 (wlew 1 godz.) w dniu 1., co 21 dni

\*możliwa jedynie w przypadku prawidłowo przeprowadzonej chirurgicznie oceny stadium zaawansowania;

\*\*wskazane jedynie w przypadku wielkości pozostawionych resztek <1 cm, typ jasnokomórkowy jest uznawany za G3;

Źródło: opracowanie własne na podstawie [54]

### Obserwacja po leczeniu

Po zakończeniu chemioterapii pierwszego rzutu należy przeprowadzić ocenę wyników leczenia. Osoby, które uzyskały całkowitą remisję kliniczną powinny podlegać kontroli. Badania kontrolne należy wykonywać co 3 miesiące do 3 lat, a następnie co 6 miesięcy do 5 lat i później co 12 miesięcy.

Odnaleziono również 1 polską rekomendację AOTM nr 103/2012 [56] oraz stanowisko Rady Przejrzystości 113/2012 [61] dotyczące zastosowania bewacyzumabu w analizowanym wskazaniu. Dokumenty zostały wydane w 2012 roku i zgodnie z ich treścią, uważa się za zasadne objęcie refundacją bewacyzumabu w ramach Programu Lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”.

### 3.9.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

#### 3.9.3.1. Program lekowy

Obecnie zgodnie z *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r* (obowiązującym od 1 lipca 2013 roku), w Polsce obowiązuje *Program lekowy leczenia chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C 56, C57, C48)* [48].

W ramach tego programu finansowane jest ze środków publicznych leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu z 3-tygodniowymi cyklami chemioterapii składającymi się z paklitakselu i karboplatyny (maksymalnie 6 cykli). Po zakończeniu chemioterapii leczenie kontynuuje się do wyczerpania 18 cykli leczenia bewacyzumabem lub do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowanych działań niepożądanych.

Chore kwalifikowane do powyższego programu lekowego muszą mieć między innymi potwierdzone histologicznie rozpoznanie raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, w stopniu zaawansowania wg FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji powyżej 1 cm (suboptymalna cytoredukcja) oraz nie stosować wcześniejszego leczenia systemowego raka jajnika.

Pozostałe kryteria kwalifikacji i wyłączenia z *Programu lekowego leczenia chorych na zaawansowanego raka jajnika* oraz szczegółowy opis leczenia i badań wykonywanych w trakcie trwania tego programu znajduje się w poniższej tabeli.

**Tabela 7.**  
**Program lekowy leczenia chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C 56, C57, C48)**

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab.</b></p> <p><u>Kryteria kwalifikacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• histologiczne rozpoznanie raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej;</li> <li>• stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji &gt; 1cm (suboptymalna cytoredukcja)</li> <li>• niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego raka jajnika. Wcześniejsza chemioterapia neoadjuwantowa jest dopuszczalna</li> <li>• stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO;</li> <li>• wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>• wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ liczba płytek krwi większa lub równa <math>1,5 \times 10^5/\text{mm}^3</math>;</li> <li>○ bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa <math>1500/\text{mm}^3</math>;</li> <li>○ stężenie hemoglobiny większe lub równe 12 g/dl;</li> </ul> </li> <li>• wskaźniki koagulacyjne             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) w zakresie wartości prawidłowych,</li> <li>○ czas protrombinowy (PT) lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) w zakresie wartości prawidłowych</li> <li>○ wartość stężenia produktu degradacji fibryny (Ddimer) poniżej 500 µg/l;</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Karboplatyna z paklitakselem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• karboplatyna (AUC 5-6) – dzień 1;</li> <li>• paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> – dzień 1;</li> </ul> <p>Rytm: co trzy tygodnie. 6 cykli.</p> <p><b>Bewacyzumab</b> -7,5 mg/kg masy ciała dożylnie we wlewie trwającym 30-90 minut - dzień 1</p> <p>Rytm: co 3 tygodnie. 18 cykli</p> <p>a) Chore będą otrzymywać bewacyzumab w skojarzeniu z 3-tygodniowymi cyklami chemioterapii (maksymalnie 6 cykli).</p> <p>b) Po zakończeniu chemioterapii leczenie będzie kontynuowane w 3-tygodniowych cyklach do wyczerpania 18 cykli leczenia bewacyzumabem lub do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowanych działań niepożądanych (w zależności od tego, co wystąpi pierwsze).</p> <p>c) W przypadku konieczności zakończenia chemioterapii lub jednego z jej składników przed ukończeniem 6 cykli leczenia bewacyzumab można kontynuować według zasad opisanych w punkcie b.</p> <p>d) Bewacyzumab będzie podawany od pierwszego cyklu chemioterapii lub od drugiego cyklu w przypadku kiedy chemioterapia zostanie rozpoczęta przed upływem 28 dni od poważnego zabiegu operacyjnego.</p> <p>e) W przypadku konieczności przerwania leczenia karboplatyną lek ten można zastąpić cisplatyną i</p>	<p><b>Badania przy kwalifikacji do leczenia bewacyzumabem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• histologiczne potwierdzenie raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej;</li> <li>• morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>• oznaczenie stężenia:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mocznika,</li> <li>○ kreatyniny,</li> <li>○ bilirubiny w surowicy;</li> <li>○ D-dimerów</li> </ul> </li> <li>• oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AIAT),</li> <li>• oznaczenie czasu kaolinowokefalinowego (APTT);</li> <li>• oznaczenie INR lub czasu protrombinowego (PT);</li> <li>• oznaczenie stężenia CA125;</li> <li>• badanie ogólne moczu;</li> <li>• próba ciążowa – u kobiet w okresie prokreacyjnym;</li> <li>• badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych;</li> <li>• badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu obrazowania przerzutów do OUN;</li> <li>• badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywana tomografia komputerowa tej okolicy;</li> <li>• EKG;</li> <li>• pomiar ciśnienia tętniczego;</li> <li>• inne badania w razie wskazań klinicznych.</li> </ul> <p>Pooperacyjne (przed rozpoczęciem leczenia</p>



ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wskaźniki czynności wątroby i nerek:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),</li> <li>○ aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,</li> <li>○ stężenie kreatyniny w granicach normy,</li> </ul> </li> <li>• wykluczenie ciąży;</li> <li>• brak przeciwwskazań do chemioterapii karboplatiną oraz paklitakselem.</li> <li>• nieobecność przeciwwskazań do zastosowania bewacyzumabu, którymi są:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia,</li> <li>○ czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy,</li> <li>○ niestabilne nadciśnienie tętnicze,</li> <li>○ niestabilna choroba niedokrwienna serca,</li> <li>○ naczyniowe choroby ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie,</li> <li>○ wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia,</li> <li>○ stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień,</li> <li>○ stosowanie leków przeciwkrzepliwych lub antyagregacyjnych (z wyłączeniem stosowania w dawkach profilaktycznych)</li> <li>○ niegojące się rany,</li> <li>○ białkomocz,</li> <li>○ nadwrażliwość na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.</li> </ul> </li> </ul> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie</p> <p><b>Określenie czasu leczenia w programie</b></p>	<p>kontynuować leczenie</p>	<p>bewacyzumabem) badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy należy wykonać nie wcześniej niż 4 tygodnie po operacji, ale nie później niż 2 tygodnie po rozpoczęciu chemioterapii. Celem wstępnych badań obrazowych jest umożliwienie późniejszego monitorowania progresji choroby.</p> <p><b>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia bewacyzumabem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>• oznaczenie stężenia:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kreatyniny,</li> <li>○ bilirubiny – w surowicy;</li> <li>○ D-dimerów oraz APTT i PT lub INR;</li> </ul> </li> <li>• oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AIAT),</li> <li>• badanie ogólne moczu;</li> <li>• pomiar ciśnienia tętniczego;</li> <li>• inne badanie w razie wskazań klinicznych.</li> </ul> <p>Badania wykonuje się co 3 tygodnie lub przed rozpoczęciem kolejnego cyklu terapii jeżeli podanie leku było opóźnione.</p> <p><b>Monitorowanie skuteczności leczenia bewacyzumabem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie tomografii komputerowej odpowiednich obszarów ciała w zależności od wskazań klinicznych;</li> <li>• oznaczenie stężenia CA125;</li> <li>• inne badania w razie wskazań klinicznych.</li> </ul> <p>Badania tomografii komputerowej wykonuje się po zakończeniu chemioterapii;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w trakcie leczenia bewacyzumabem: nie rzadziej niż co 24 tygodnie;</li> </ul>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p><u>Kryteria wyłączenia z programu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• objawy nadwrażliwości na bewacyzumab;</li> <li>• podanie 18 cykli leczenia bewacyzumabem;</li> <li>• progresja choroby w trakcie leczenia;</li> <li>• długotrwałe działania niepożądane w stopniu równym lub większym od 3 według klasyfikacji WHO;</li> <li>• utrzymujące się pogorszenie sprawności ogólnej.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• w chwili wyłączenia z programu, o ile nastąpiło z innych przyczyn niż udokumentowana progresja choroby;</li> <li>• zawsze przy wzroście stężenia CA125 powyżej dwukrotnej wartości nadiru;</li> <li>• zawsze w przypadku wskazań klinicznych.</li> </ul> <p>Badanie stężenia CA125 wykonuje się nie rzadziej niż co 3 cykle leczenia: oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST.</p> <p><b>Monitorowanie realizacji programu:</b>        Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia prowadzi rejestr pacjentów leczonych w ramach programu terapeutycznego dostępny za pomocą aplikacji internetowej.</p>

Źródło: Program lekowy leczenia chorych na zaawansowanego raka jajnika [48]

### 3.9.3.2. Wyniki badania przeprowadzonego przez firmę [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## 4.1. Działanie leku

Bewacyzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym produkowanym z użyciem technologii DNA, w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu naczyń śródbłonka (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2 (ang. *vascular endothelial growth factor receptor* - receptor czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego) na powierzchni komórek śródbłonka. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza [11].

## 4.2. Zarejestrowane wskazanie

Bewacyzumab jest wskazany:

- w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej;
- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu chorych na raka okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami;
- w skojarzeniu z chemioterapią opartą o paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu u chorych na rozsialego raka piersi;
- w skojarzeniu z kapecytabiną jako leczenie pierwszego rzutu u chorych na rozsialego raka piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni; chorzy, którzy otrzymali taksany lub antracykliny w ramach leczenia uzupełniającego w czasie ostatnich 12 miesięcy nie powinni być leczeni produktem Avastin® w skojarzeniu z kapecytabiną;
- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u chorych na nieoperacyjnego zaawansowanego, z przerzutami

lub nawrotowego, niedrobnokomórkowego raka płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa;

- w skojarzeniu z interferonem alfa-2a w leczeniu pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego i (lub) rozsianego raka nerki;
- w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną w leczeniu dorosłych chorych z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka nabłonkowego jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF [11].

### 4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Produkt Avastin<sup>®</sup> jest stosowany łącznie z karboplatiną i paklitakselem przez maksymalnie 6 cykli leczenia, a następnie w monoterapii aż do progresji choroby lub przez maksymalnie 15 miesięcy lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, zależnie od tego, które z tych zjawisk wystąpi wcześniej.

Zalecana dawka produktu Avastin<sup>®</sup> wynosi 15 mg/kg mc. podawana raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym [11].

W *Charakterystyce Produktu Leczniczego Avastin<sup>®</sup>* [11] w opisie skuteczności klinicznej bewacyzumabu w leczeniu rak jajnika, rak jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej została również uwzględniona dawka 7,5 mg/kg mc. (przedstawiono wyniki badania *ICON7*). Ponadto, z informacji od Zamawiającego oraz odnalezionych dokumentów [47, 60] wynika, że BEW w dawce 7,5 mg/kg mc. jest zarejestrowany w Szwajcarii oraz może być również stosowany w Wielkiej Brytanii, gdzie będzie finansowany ze środków *Cancer Drugs Fund*, w ramach regionalnych „oddziałów” NHS (ang. *National Health Service* – brytyjska *Narodowa Służba Zdrowia*). Ponadto, aktualnie bewacyzumab w dawce 7,5 mg finansowany jest w Polsce w ramach *Programu lekowego leczenia chorych na zaawansowanego raka jajnika* [48].

### 4.4. Działania niepożądane

Sumaryczny profil bezpieczeństwa oparto na danych pochodzących od 4500 pacjentów z różnymi nowotworami, w większości otrzymujących produkt Avastin<sup>®</sup> w skojarzeniu z chemioterapią w ramach badań klinicznych.

Do najcięższych działań niepożądanych należały:

- perforacje żołądkowo-jelitowe;
- krwotoki, w tym krwotoki płucne/krwiopłucie, częściej występujące u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca;
- tętnicza zakrzepica zatorowa.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych we wszystkich badaniach klinicznych, u chorych otrzymujących produkt Avastin<sup>®</sup> należały: nadciśnienie, zmęczenie lub osłabienie, biegunka oraz ból brzucha.

Na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa wydaje się, że występowanie nadciśnienia i białkomoczu w trakcie terapii produktem Avastin<sup>®</sup> prawdopodobnie zależy od dawki leku.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Avastin<sup>®</sup> w skojarzeniu z różnymi rodzajami chemioterapii w licznych wskazaniach.

Wyniki przedstawiono dla działań niepożądanych, które występowały co najmniej z 2% różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej (reakcje stopnia 3-5 wg skali NCI-CTC, ang. *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* - Klasyfikacja Układów i Narządów, częstości występowania i stopnia nasilenia działań niepożądanych Narodowego Instytutu Raka w Stanach Zjednoczonych) lub co najmniej z 10% różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej (reakcje stopnia 1-5 wg skali NCI-CTC), w co najmniej jednym z dużych badań klinicznych.

Działania niepożądane leku wymienione w poniższej tabeli zostały uporządkowane wg następujących kategorii: bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), oraz częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ). Działania niepożądane były dodawane do odpowiedniej kategorii według największej częstości występowania w dowolnym z dużych badań klinicznych.

Działania niepożądane zostały wymienione według malejącego stopnia ciężkości. Większość działań niepożądanych występuje zwykle podczas stosowania chemioterapii (np. zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej podczas stosowania kapecytabiny i obwodowa czuciowa neuropatia podczas stosowania paklitakselu czy oksaliplatyny), jednak nie można wykluczyć nasilenia tych reakcji przez stosowanie terapii produktem Avastin<sup>®</sup> [11].



**Tabela 8.**

**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem Avastin®**

	Działania niepożądane od 3. do 5. stopnia wg skali NCI-CTC (≥2% różnica pomiędzy badanymi grupami w co najmniej 1 badaniu klinicznym)		Działania niepożądane wszystkich stopni (≥10% różnica pomiędzy badanymi grupami w co najmniej 1 badaniu klinicznym)
	Bardzo częste	Częste	Bardzo częste
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	n/d	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posocznica;</li> <li>• Ropień;</li> <li>• Zakażenie</li> </ul>	n/d
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gorączka neutropeniczna;</li> <li>• Leukopenia;</li> <li>• Małopłytkowość;</li> <li>• Neutropenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niedokrwistość</li> </ul>	n/d
Zaburzenia endokrynologiczne	n/d	n/d	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niewydolność jajników*</li> </ul>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	n/d	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odwodnienie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jadłowstręt (anoreksja)</li> </ul>
Zaburzenia układu nerwowego	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obwodowa neuropatia czuciowa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Udar mózgu;</li> <li>• Omdlenia;</li> <li>• Senność;</li> <li>• Ból głowy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaburzenie smaku;</li> <li>• Ból głowy;</li> <li>• Dyzartria</li> </ul>
Zaburzenia w obrębie oka	n/d	n/d	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaburzenie oka;</li> <li>• Zwiększone łzawienie</li> </ul>
Zaburzenia serca	n/d	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zastoinowa niewydolność serca;</li> <li>• Tachykardia nadkomorowa</li> </ul>	n/d
Zaburzenia naczyniowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadciśnienie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zakrzepica zatorowa (tętnicza)**</li> <li>• Zakrzepica żył głębokich;</li> <li>• Krwotok</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadciśnienie</li> </ul>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	n/d	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zatorowość płucna;</li> <li>• Duszności;</li> <li>• Niedotlenienie;</li> <li>• Krwawienie z nosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duszności;</li> <li>• Krwawienie z nosa;</li> <li>• Nieżyt nosa</li> </ul>

	Działania niepożądane od 3. do 5. stopnia wg skali NCI-CTC (≥2% różnica pomiędzy badanymi grupami w co najmniej 1 badaniu klinicznym)		Działania niepożądane wszystkich stopni (≥10% różnica pomiędzy badanymi grupami w co najmniej 1 badaniu klinicznym)
	Bardzo częste	Częste	Bardzo częste
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biegunka;</li> <li>Nudności;</li> <li>Wymioty</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Perforacje jelita;</li> <li>Niedrożność jelita;</li> <li>Niedrożność jelit;</li> <li>Ból brzucha;</li> <li>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe;</li> <li>Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zaparcia;</li> <li>Zapalenie jamy ustnej;</li> <li>Krwotoki z odbytnicy;</li> <li>Biegunka</li> </ul>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	n/d	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zapalenie skóry złuszczącej;</li> <li>Sucha skóra;</li> <li>Przebarwienia skóry</li> </ul>
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	n/d	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oslabienie mięśni;</li> <li>Bóle mięśniowe;</li> <li>Bóle stawów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bóle stawowe</li> </ul>
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	n/d	<ul style="list-style-type: none"> <li>Białkomocz;</li> <li>Zakażenia dróg moczowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Białkomocz</li> </ul>
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oslabienie;</li> <li>Zmęczenie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ból;</li> <li>Ospałość;</li> <li>Zapalenie błon śluzowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gorączka;</li> <li>Oslabienie;</li> <li>Ból;</li> <li>Zapalenie błon śluzowych</li> </ul>

\*na podstawie dodatkowego badania obejmującego 295 uczestniczek badania NSABP C-08;

\*\*zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, wliczając w to incydenty w obrębie naczyń mózgowych, zawał serca, przemijające napady niedokrwienne mózgu i inne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (Dane nie są skorygowane ze względu na różnicę w czasie trwania leczenia);

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Avastin®* [11]

## Dodatkowe informacje dotyczące wybranych działań niepożądanych

### Perforacje żołądkowo-jelitowe

Podawanie produktu Avastin® wiązało się z występowaniem ciężkich przypadków perforacji żołądkowo-jelitowych. W badaniach klinicznych działania te występowały z częstością mniejszą niż 1% u chorych z rakiem piersi z przerzutami lub niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, do 2% u chorych na rozsiały raka nerki lub raka jajnika otrzymujących leczenie pierwszej linii oraz do

2,7% (w tym przetoka żołądkowo-jelitowa i ropień) u chorych z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. Zgonem zakończyła się około trzecia część ciężkich przypadków perforacji żołądkowo-jelitowych, co odpowiada 0,2%-1% wszystkich pacjentów otrzymujących produkt Avastin®.

### Przetoki

Podawanie produktu Avastin® wiązało z występowaniem ciężkich przypadków przetok, z których niektóre prowadziły do zgonu. W badaniach klinicznych, przetoki w obrębie przewodu pokarmowego występowały z częstością do 2% u chorych z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami oraz rakiem jajnika, jednak były również rzadziej obserwowane u chorych z innymi rodzajami nowotworów. Niezbyt często ( $\geq 0,1\%$  do  $< 1\%$ ) obserwowano inne rodzaje przetok, poza przewodem pokarmowym (np. oskrzelowo-opłucnowe, moczowo-płciowe i żółciowe), występujące w przypadku różnych wskazań. Występowanie przetok było również obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu.

### Komplikacje w gojeniu ran

Ponieważ Avastin® może mieć negatywny wpływ na proces gojenia ran, chorzy, którzy byli poddawani większym zabiegom chirurgicznym w okresie krótszym niż 28 dni od rozpoczęcia podawania leku, byli wykluczani z badań klinicznych fazy III. Donoszono o przypadkach komplikacji w gojeniu się ran o ciężkim przebiegu, włączając komplikacje związane z zespoleniami. Niektóre z tych przypadków kończyły się zgonem. W badaniach klinicznych z udziałem chorych na raka jajnika obserwowano powikłania gojenia się ran w stopniu 3-5 u maksymalnie 1,2% pacjentek w grupie otrzymującej bewacyzumab oraz u 0,1% pacjentek w grupie kontrolnej (NCI-CTCAE v.3).

### Nadciśnienie

W badaniach klinicznych u chorych otrzymujących Avastin® obserwowano zwiększoną częstość występowania nadciśnienia (wszystkich stopni) do 42,1%, w porównaniu do 14% w grupie kontrolnej. Częstość występowania nadciśnienia stopnia 3. i 4. (wymagającego podawania doustnych leków przeciwnadciśnieniowych) u chorych przyjmujących Avastin® wynosiła od 0,4% do

17,9%. Nadciśnienie stopnia 4 (przełom nadciśnieniowy) wystąpiło z częstością do 1,0% u chorych przyjmujących Avastin<sup>®</sup> oraz chemioterapię, w porównaniu do 0,2% chorych otrzymujących tylko chemioterapię (NCI-CTCAE v.3). Nadciśnienie odpowiednio kontrolowano doustnymi lekami przeciwnadciśnieniowym. W rzadkich przypadkach nadciśnienie prowadziło do przerwania leczenia lub hospitalizacji.

Opisano bardzo rzadkie przypadki encefalopatii nadciśnieniowej, z których niektóre prowadziły do zgonu.

Ryzyko wystąpienia nadciśnienia związanego z podawaniem produktu Avastin<sup>®</sup> nie miało związku ze stanem początkowym chorego, chorobą zasadniczą lub z leczeniem towarzyszącym.

#### Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

U chorych otrzymujących Avastin<sup>®</sup> rzadko opisywano objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na wystąpienie rzadkiego zaburzenia neurologicznego – zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii. Objawy zwykle ustępują lub ulegają złagodzeniu w ciągu kilku dni po przerwaniu leczenia, aczkolwiek u niektórych chorych pozostają pewne następstwa neurologiczne. Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa ponownego zastosowania leku u chorych, u których wcześniej wystąpił zespół tylnej odwracalnej encefalopatii.

W badaniach klinicznych zgłoszono łącznie 8 przypadków zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii.

#### Białkomocz

W badaniach klinicznych, białkomocz był obserwowany w zakresie od 0,7% do 38% w grupie chorych przyjmujących Avastin<sup>®</sup>. Białkomocz w zależności od ciężkości mógł mieć postać od klinicznie bezobjawowej, przemijającej, w postaci śladowego białkomoczu aż do zespołu nerczycowego, w większości przypadków białkomocz był stopnia 1. (NCI-CTCAE v.3). Białkomocz stopnia 3. występował z częstością do 8,1% leczonych chorych. Białkomocz stopnia 4. (zespół nerczycowy) był obserwowany u maksymalnie 1,4% leczonych chorych.

Białkomocz obserwowany u chorych otrzymujących Avastin<sup>®</sup> w ramach badań klinicznych nie był związany z zaburzeniem czynności nerek i rzadko wymagał całkowitego zaprzestania podawania leku. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie badania dotyczące białkomoczu. W większości badań klinicznych białkomocz dobowy był większy lub równy 2 g na dobę i prowadził do przerwania leczenia do powrotu do stężenia mniejszego niż 2 g na dobę.

#### Krwotoki

W badaniach klinicznych we wszystkich wskazaniach, całkowita częstość występowania krwawienia stopnia 3-5 wg skali (NCI-CTCAE v.3) wynosiła od 0,4% do 6,5% chorych otrzymujących Avastin<sup>®</sup>, w porównaniu do maksymalnie 2,9% chorych w grupie kontrolnej otrzymującej chemioterapię. Krwotoki obserwowane w badaniach klinicznych były głównie krwotokami związanymi z guzem i krwawieniami z błon śluzowych o niewielkim nasileniu (np. krwawienie z nosa).

#### Krwotoki związane z guzem

Ciężkie lub intensywne krwotoki płucne i (lub) krwioplucie obserwowano głównie u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Krwotoki związane z guzem rzadko obserwowane raku jajnika, wliczając w to przypadki krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u chorych, z przerzutami do OUN.

We wszystkich badaniach produktu Avastin<sup>®</sup>, krwawienia z błon śluzowych były obserwowane u do 50% chorych otrzymujących lek. Były to najczęściej krwawienia z nosa stopnia 1. wg (NCI-CTCAE v.3), które trwały krócej niż 5 minut, ustępowały bez leczenia i nie wymagały żadnych zmian w sposobie podawania leku. Kliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że występowanie mniejszych krwotoków z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa) może być zależne od dawki leku.

Rzadziej występowały również krwawienia o niewielkim nasileniu z błon śluzowych w innych lokalizacjach, np. krwawienie z dziąseł lub krwawienie z pochwy.

#### Zakrzepica zatorowa

U chorych przyjmujących Avastin<sup>®</sup> we wszystkich wskazaniach obserwowano większą częstość występowania epizodów tętniczej zakrzepicy zatorowej, w tym

incydentów mózgowo-naczyniowych, zawałów mięśnia sercowego, przemijających napadów niedokrwiennych mózgu i innych incydentów zakrzepowo-zatorowych. W badaniach klinicznych, ogólna częstość występowania tętniczej zakrzepicy zatorowej wahała się do 3,8% w grupie chorych przyjmujących Avastin<sup>®</sup>, w porównaniu do maksymalnie 1,7% w grupie otrzymującej chemioterapię. Zgony obserwowano u 0,8% chorych przyjmujących Avastin<sup>®</sup>, w porównaniu do 0,5% u chorych otrzymujących tylko chemioterapię. Incydenty naczyniowo-mózgowe (w tym przemijające napady niedokrwienne mózgu) wystąpiły u 2,3% chorych otrzymujących Avastin<sup>®</sup> w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do 0,5% chorych otrzymujących samą chemioterapię. Zawał mięśnia sercowego wystąpił u 1,4% chorych otrzymujących Avastin<sup>®</sup> w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do 0,7% chorych otrzymujących samą chemioterapię.

W badaniach klinicznych częstość występowania działań niepożądanych o charakterze żylnych zakrzepicy zatorowej była zbliżona u chorych przyjmujących Avastin<sup>®</sup>, w porównaniu do chorych otrzymujących tylko chemioterapię. Epizody żylnych zakrzepicy zatorowej obejmują zakrzepicę żył głębokich, zatory tętnicy płucnej i zakrzepowe zapalenie żył.

W badaniach klinicznych we wszystkich wskazaniach ogólna częstość występowania działań niepożądanych o charakterze żylnych zakrzepicy zatorowej, wahała się od 2,8% do 17,3% u chorych otrzymujących Avastin<sup>®</sup> w porównaniu do częstości występowania od 3,2% do 15,6% w grupach kontrolnych.

Działania niepożądane o charakterze żylnych zakrzepicy zatorowej stopnia 3.-5. (NCI-CTCAE v.3) obserwowano maksymalnie u 7,8% chorych poddawanych chemioterapii wraz z produktem Avastin<sup>®</sup>, w porównaniu do 4,9% w grupie kontrolnej chorych otrzymujących wyłącznie chemioterapię. Chorzy, u których wystąpił epizod żylnych zakrzepicy zatorowej, mogą być bardziej zagrożeni ponownym jego wystąpieniem, jeśli otrzymują Avastin<sup>®</sup> w skojarzeniu z chemioterapią, w porównaniu do chorych przyjmujących tylko chemioterapię.

### Zastoinowa niewydolność serca

W badaniach klinicznych produktu Avastin<sup>®</sup>, zastoinową niewydolność serca obserwowano we wszystkich badanych dotychczas wskazaniach, lecz występowała ona głównie u chorych z rakiem piersi z przerzutami.

### Reakcje nadwrażliwości/reakcje podczas wlewu

W niektórych badaniach klinicznych reakcje anafilaktyczne oraz anafilakoidalne występowały częściej u chorych otrzymujących bewacyzumab w połączeniu z chemioterapią niż otrzymujących jedynie chemioterapię. W niektórych badaniach reakcje te występowały często (do 5% w grupie chorych otrzymujących bewacyzumab).

### Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

Zmniejszona liczba neutrofilii, zmniejszona liczba leukocytów i obecność białka w moczu mogą być związane z leczeniem produktem Avastin<sup>®</sup>. We wszystkich badaniach klinicznych, następujące nieprawidłowości wyników laboratoryjnych stopnia 3. i 4. (NCI-CTCAE v.3) wystąpiły u chorych z częstością różniącą się o co najmniej 2% w porównaniu do odpowiadających im grup kontrolnych: hiperglikemia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, hipokaliemia, hiponatremia, zmniejszona liczba leukocytów, zwiększony znormalizowany współczynnik międzynarodowy.

W poniższej tabeli przedstawiono również działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu Avastin<sup>®</sup> do obrotu. Nie podano definicji dla poszczególnych kategorii częstości występowania zdarzeń, jednak przyjęto najpowszechniej stosowany podział tj. bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) oraz rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadkie ( $< 1/10\ 000$ ) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Avastin<sup>®</sup>.

**Tabela 9.**

**Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu bewacyzumabu do obrotu**

	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania*</b>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Encefalopatia nadciśnieniowa	Bardzo rzadkie
	Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii	Rzadkie
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Zakrzepowa mikroangiopatia nerkowa, która może objawiać się klinicznie białkomoczem niezależnie od jednoczasowego stosowania sunitynibu	Nieznana
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Perforacja przegrody nosa	Nieznana
	Nadciśnienie płucne	Nieznana
	Dysfonia	Częste
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy	Nieznana
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Perforacja pęcherzyka żółciowego	Nieznana
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Reakcje nadwrażliwości i reakcje podczas wlewu; z możliwymi objawami współistniejącymi: duszność/trudności w oddychaniu, nagłe zaczerwienienie/rumień/wysypka, obniżone ciśnienie tętnicze lub nadciśnienie, desaturacja krwi tętniczej tlenem, bóle w klatce piersiowej, dreszcze i nudności /wymioty	Nieznana
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Wśród pacjentów leczonych produktem Avastin® obserwowano przypadki martwicy kości szczęki lub żuchwy, w większości zdarzenia te występowały u chorych ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki/żuchwy, zwłaszcza leczonych bifosfonianami w postaci dożylniej i (lub) chorobami jamy ustnej wymagającymi zastosowania inwazyjnej procedury stomatologicznej	Brak danych
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Martwicze zapalenie powięzi zazwyczaj wtórne do powikłanego gojenia ran, perforacji układu pokarmowego lub powstania przetoki	Rzadkie

\*tam gdzie została podana, dane dotyczące częstości pochodzą z badań klinicznych

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Avastin®* [11]



## 5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] zaleca, by porównywać ocenianą interwencję z tzw. istniejącą praktyką kliniczną w Polsce. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Tabela 10.**  
**Schemat dawkowania** [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 11.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych**

	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

	[REDACTED]	[REDACTED]
E	[REDACTED]	-
E	[REDACTED]	-
E	[REDACTED]	-
E	[REDACTED]	-
E	[REDACTED]	-





[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

**Tabela 12.**
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych**

	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



## 6. Analiza systemu refundacji

### 6.1. Sposób finansowania bewacyzumabu

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że bewacyzumab znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r., w Części B*. Jest refundowany w ramach Programu lekowego „*Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika*”, jak również w ramach Programu lekowego „*Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego*” [48].

Należy jednak podkreślić, że chorzy na zaawansowanego raka jajnika nie są leczeni w ramach utworzonego programu.

W poniższej tabeli przedstawiono produkty lecznicze zawierające bewacyzumab znajdujące się w *Wykazie leków refundowanych, część B* wraz z informacją o grupie limitowej, urzędową ceną zbytu, ceną hurtową brutto, wartością limitu finansowania i poziomem odpłatności.



**Tabela 13.**

**Ceny refundowanego preparatu bewacyzumabu na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.***

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wartość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
<b>Bevacizumabum</b>	Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4ml	1 fiol. á 4 ml	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1387,8	1471,07	1471,07	bezpłatne
	Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16ml	1 fiol. á 16 ml	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	5551,2	5884,27	5884,27	bezpłatne

Źródło: opracowanie własne na podstawie [48]

## 6.2. Sposób finansowania komparatorów

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 14.**

Ceny refundowanego preparatu [REDACTED] na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.*

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

T	Leczenie	Wiek	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała
	Leczenie	Wiek	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała
	Leczenie	Wiek	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała
	Leczenie	Wiek	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała
	Leczenie	Wiek	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała
	Leczenie	Wiek	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała

Źródło: opracowanie własne na podstawie [48]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 15.**

Ceny refundowanych preparatów [REDACTED] na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.*

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]







[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [48]

## 7. Proponowane kierunki analityczne i zakres analiz

### 7.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo bewacyzumabu (BEW) w dawce 7,5 mg w schemacie z paklitakselem i karboplatyną (CHEM) ze [REDACTED]

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [1] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [23]. Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka):

- **populacja:**
  - dla dawki BEW 7,5 mg/kg mc.<sup>14</sup>: wcześniej nieleczeni (I rzut leczenia) chorzy na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w grupie chorych wysokiego ryzyka (tj. w stadium zaawansowania III wg FIGO po suboptymalnej cytoredukcji, czyli choroba resztkowa powyżej 1 cm oraz w stadium zaawansowania IV wg FIGO po zabiegu cytoredukcyjnym);
- **interwencja:**

---

<sup>14</sup> W *Charakterystyce Produktu Leczniczego Avastin*<sup>®</sup> [11] dawka ta została uwzględniona w opisie skuteczności klinicznej bewacyzumabu w leczeniu raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, przedstawiono wyniki badania *ICON7*. Ponadto, z informacji od Zamawiającego oraz odnalezionych dokumentów [47, 60] wynika, że BEW w dawce 7,5 mg/kg mc. jest zarejestrowany w Szwajcarii oraz może być również stosowany w Wielkiej Brytanii, gdzie będzie finansowany ze środków Cancer Drugs Fund, w ramach regionalnych „oddziałów” NHS. Aktualnie jest w Polsce finansowany w tej dawce w ramach *Programu lekowego leczenia zaawansowanego raka jajnika* [48]

- bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg mc. w schemacie z chemioterapią zawierającą karboplatynę i paklitaksel przez 6 cykli a następnie monoterapia przez maksymalnie 15 miesięcy;
- **komparator:** [REDACTED];
- **punkty końcowe:** wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), jakość życia chorych (QoL, ang. *quality of life*), czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*), odpowiedź na leczenie oraz profil bezpieczeństwa;
- **metodyka:** badania eksperymentalne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania wtórne takie jak: przeglądy systematyczne i metaanalizy; publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

## 7.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej dotyczącej stosowania bewacyzumabu w I linii leczenia u chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej powinna być ocena opłacalności stosowania bewacyzumabu w schemacie z chemioterapią składającą się z karboplatyny i paklitakselu w porównaniu z [REDACTED].

W analizie ekonomicznej dokonana zostanie ocena kosztów wynikających ze zużycia zasobów związanych z leczeniem chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej.

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012r.*, dotyczącego minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku*

o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) lub właściwi ministrowie),

- z perspektywy wspólnej, czyli podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy.

Wybór techniki analitycznej zastosowanej w analizie ekonomicznej zależy będzie od dowodów naukowych, odnalezionych w przeglądzie systematycznym. Najprawdopodobniej ocena opłacalności zostanie przeprowadzona techniką kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności. Wynikiem analizy będzie wyznaczenie współczynników kosztów-efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) i kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*).

Istotnym elementem analizy ekonomicznej będzie analiza wrażliwości, która zostanie przeprowadzona dla parametrów mających istotny wpływ na wynik oraz dla tych danych wejściowych do modelu, których oszacowanie będzie wiązało się z niepewnością lub ograniczeniami.

### **7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**

Celem analizy finansowej jest określenie możliwych skutków dla budżetu płatnika związanych z finansowaniem bewacyzumabu w ramach programu lekowego *Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)*. Obecnie istnieje możliwość refundacji bewacyzumabu w ramach programu lekowego *Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)*. Zakłada się, że pomimo istnienia programu, chorzy nie są jednak leczeni w ramach tego programu, z uwagi na przyjęte kryteria włączenia. Obecnie chorzy na zaawansowanego raka jajnika nie mogą być włączani do programu leczenia bewacyzumabem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, ponieważ istnieje możliwość refundacji bewacyzumabu w tym wskazaniu w ramach programu lekowego (zgodnie z Zarządzeniem Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ [67] „chemioterapia niestandardowa” jest procedurą podania leku, który nie znajdują się w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów w zakresie

świadczeń gwarantowanych leczenia szpitalnego). Wyjątek stanowią pacjenci, którzy otrzymali zgodę na chemioterapię niestandardową przed wejściem w życie programu lekowego *Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)*, ci jeżeli nie spełniają kryteriów włączenia do program lekowego mogą kontynuować leczenie w ramach chemioterapii niestandardowej.

Zgodnie z Wytycznymi AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.* horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii.

Populację braną pod uwagę w analizie wpływu na budżet dla bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg mc. w schemacie z paklitakselem i karboplatyną stosowanego w leczeniu pierwszego rzutu populację docelową powinni stanowić chorzy na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania III po suboptymalnym zabiegu cytoredukcyjnym (choroba resztkowa powyżej 1 cm) lub IV po zabiegu cytoredukcyjnym.

Wielkość tej populacji zostanie oszacowana na podstawie informacji uzyskanych od klinicystów oraz danych epidemiologicznych.

W analizie wpływu na budżet uwzględnione zostaną dwa scenariusze: „istniejący” i „nowy”. Scenariusz „istniejący”, zakładał będzie, że pomimo istnienia *programu lekowego Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)* chorzy nie są leczeni w ramach tego programu. W scenariuszu „nowym” przyjęta zostanie natomiast sytuacja, w której chorzy są leczeni bewacyzumabem w ramach *Programu lekowego leczenia chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)*. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony zostanie jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

W przypadku wykazania wzrostu kosztów z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych z podjęciem decyzji o objęciu refundacją bewacyzumabu zostanie wykonana dodatkowo analiza racjonalizacyjna.

## 8. Załączniki

### 8.1. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja histopatologiczna nowotworów jajnika według WHO .....	16
Tabela 2. Klasyfikacja nowotworów jajnika według FIGO .....	17
Tabela 3. Klasyfikacja pierwotnego raka jajowodu według FIGO .....	18
.....	
.....	22
Tabela 5. Opis wytycznych międzynarodowych dotyczących leczenia chorych na raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej z uwzględnieniem leczenia pierwszego rzutu w III i IV stadium zaawansowania choroby (w przypadku braku oddzielnych informacji uwzględniano również II stadium zaawansowania) .....	44
Tabela 6. Schematy chemioterapii stosowane w pierwszym rzucie leczenia raka jajnika .....	61
Tabela 7. Program lekowy leczenia chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C 56, C57, C48) .....	63
Tabela 8. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem Avastin® .....	72
Tabela 9. Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu bewacyzumabu do obrotu .....	79
Tabela 10. Schemat dawkowania .....	84
Tabela 11. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych .....	85

---

Tabela 12. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych [redacted] ..... 91

Tabela 13. Ceny refundowanego preparatu bewacyzumabu na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.* ..... 95

Tabela 14. Ceny refundowanego preparatu [redacted] na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.* ..... 97

Tabela 15. Ceny refundowanych preparatów [redacted] na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.* ..... 101

## 8.2. Spis rysunków

[redacted] ..... 20

[redacted] ..... 21



## 9. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa 2009
2. Alberta Health Services, *Epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer*, April 2013, <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-gyne005-epithelialovarian.pdf> (data dostępu 28.06.2013 r.)
3. Australian Cancer Network and the National Breast Cancer Centre, *Clinical practice guidelines for the management of women with epithelial ovarian cancer*, 2004, <http://canceraustralia.nbocc.org.au/view-document-details/cpo-clinical-practice-guidelines-for-the-management-of-women-with-epithelial-ovarian-cancer> (data dostępu 28.06.2013 r.)
4. Bleibel W., Kozyreva O., May S.K., i.in., *Peritoneal Cancer*, Aug 11 2010, <http://emedicine.medscape.com/article/281107-overview#a0199>, (data dostępu: 28.06.2013 r.)
5. British Columbia Cancer Agency, *Cancer Management Guidelines, Ovary - Epithelial Carcinoma*, <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Gynecology/OvaryEpithelial/default.htm> (data dostępu 28.06.2013 r.)
6. British Columbia Cancer Agency, *Chemotherapy Protocols, Gynecology*, <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/ChemotherapyProtocols/Gynecology/default.htm> (data dostępu 28.06.2013 r.)
7. British Columbia Cancer Agency, *Fallopian Tube*, <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Gynecology/FallopianTube/default.htm> (data dostępu: 28.06.2013 r.)
8. Cancer Council SA, *Primary peritoneal cancer*, September 2010
9. Cancer.net, *Fallopian Tube Cancer*, <http://www.cancer.net/patient/Cancer+Types/Fallopian+Tube+Cancer> (data dostępu: 28.06.2013 r.)

10. Centrum Onkologii - Krajowy Rejestr Nowotworów <http://85.128.14.124/krn>  
(data dostępu: 28.06.2013 r.)

11. *Charakterystyka Produktu Leczniczego* [redacted]  
[redacted]  
[redacted] (data dostępu 02.07.2013 r.)

12. *Charakterystyka Produktu Leczniczego* [redacted]  
[redacted]  
[redacted] (data dostępu 02.07.2013 r.)

13. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxelum* [redacted]  
[redacted]  
[redacted] (data dostępu 02.07.2013 r.)

14. Colombo N., Peiretti M., Parma G. i.in., *Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 2010, 21 (Supplement 5): v23–v30

15. Covens A., Carey M., Bryson P. i.in., *First-line Chemotherapy for Postoperative Patients with Stage II, III or IV Epithelial Ovarian Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cancer*, June 2004, <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?serverId=6&path=/File%20Database/CCO%20Files/PEBC/pebc4-1-2f.pdf> (data dostępu 28.06.2013 r.)

16. [redacted]  
[redacted]  
[redacted].

17. Elit L., Oliver T., Covens A. i.in., *The Role of Intraperitoneal Chemotherapy in the First-line Treatment of Women with Stage III Epithelial Ovarian Cancer: A Clinical Practice Guideline*, August 2006, <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34212>  
(data dostępu 28.06.2013 r.)

18. European Medicines Agency, *Committee for Medicinal Products for Human Use post authorization summary of positive opinion for Avastin*, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/smops/Positive/human\\_smop\\_000291.jsp&mid=WC0b01ac058001d127#](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/smops/Positive/human_smop_000291.jsp&mid=WC0b01ac058001d127#) (data dostępu 28.06.2013 r.)
19. Gnyś A., Srebrniak M., Tomaszewska A., *Anomalie chromosomowe w diagnostyce nowotworów jajnika*, *Journal of Oncology* 2006, 56 (5): 575–583
20. Gor H., Paulson J., *Malignant Lesions of the Fallopian Tube and Broad Ligament* <http://emedicine.medscape.com/article/273332-overview#a0104> (data dostępu 28.06.2013 r.)
21. Greater Metropolitan Clinical Taskforce, *Gyneacological Cancer Guidelines 2009*, [http://www.aci.health.nsw.gov.au/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0010/154549/go\\_clinical\\_guidelines.pdf](http://www.aci.health.nsw.gov.au/__data/assets/pdf_file/0010/154549/go_clinical_guidelines.pdf) (data dostępu 28.06.2013 r.)
22. Gynecologic Cancer Foundation, *Understanding Primary Peritoneal Cancer. A woman's guide*, 2007, <http://www.foundationforwomenscancer.org/wp-content/uploads/Primary-Peritoneal-Brochure.pdf> (data dostępu: 28.06.2013 r.)
23. Higgins J.P.T., Green S., *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 5.1.0 [updated March 2011], The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) (data dostępu: 28.02.2011 r.)
24. Jordan S., Green A., Whiteman D., *Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: A comparative epidemiological analysis*, *Int. J. Cancer* 2008, 122, 1598–1603
25. Kordek R. (red.), *Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy*, wydanie III, Via Medica, Gdańsk 2007
26. Kornafel J. (red.), *Ginekologia onkologiczna*, <http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCMQFjAA&url=http%3A%2F%2Famazonki.net%2Fpobierz%2Fplik%2F68&ei=h>

- 7R5T6jcKqmo4gTzt-  
CfDw&usg=AFQjCNFCHyumJA4XFyeLSIxRw6HzRmb54Q&sig2=pGmSLZnfs  
\_OZLZdyTjeswg (data dostępu: 25.06.2013 r.)
27. Krasnodębski J., Dawid P., Korzeniowska M., *Przypadek pierwotnego raka jajowodu (PRJ)*, *Gin Prakt* 2003, 11, 2, 40-41
28. Kułakowski A., Skowrońska-Gardas A., *Onkologia. Podręcznik dla studentów medycyny*, PZWL, 2003 r.
29. Makarewicz M., Bieliński M., Chmielewska W., i in., *Pierwotny rak jajowodu – opis przypadku*, *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia* 2010, tom 3, zeszyt 4, 310-312
30. McLaughlin Centre for Population Health Risk Assessment, Institute of Population Health, University of Ottawa, *Risk Factors for Ovarian Cancer: An Overview*, <http://www.emcom.ca/health/Ovarian%20Cancer%20Paper.pdf> (data dostępu 26.06.2013 r.)
31. McLemore M., Miaskowski C., Aouizerat B., i in., *Epidemiological and Genetic Factors Associated With Ovarian Cancer*, *Cancer Nurs.* 2009;32(4): 281-288
32. Meder J., *Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii*, Warszawa 2011
33. *Medycyna Praktyczna, Indeks leków*, <http://indeks.mp.pl/subst.php?id=4483> (data dostępu 26.06.2013 r.)
34. National Breast and Ovarian Cancer Centre, *Epithelial Ovarian Cancer, Understanding your diagnosis and treatment*. National Breast and Ovarian Cancer Centre, Sydney, NSW, 2008
35. National Breast Cancer Centre, *Assessment of symptoms that may be Ovarian cancer: a guide for GPs*, 2005, <http://www.williamphoh.com/Documents/CG4GPOvarian1011.pdf> (data dostępu 26.06.2013 r.)

- 
36. National Cancer Institute, *Ovarian Epithelial Cancer Treatment*, <http://cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/HealthProfessional> (data dostępu 28.06.2013 r.)
  37. National Cancer Institute, SEER Survival Monograph: Kosary C., *Cancer of the Fallopian Tube*, Chapter 20 pp. 161-164 [http://seer.cancer.gov/publications/survival/surv\\_fallopian.pdf](http://seer.cancer.gov/publications/survival/surv_fallopian.pdf) (data dostępu 01.07.2013 r.)
  38. National Centre for Gynaecological Cancers 2010, What is fallopian tube cancer? <https://www.anzggog.org.au/uploads/What%20is%20fallopian%20tube%20cancer.pdf> (data dostępu 01.07.2013 r.)
  39. National Centre for Gynaecological Cancers, *Diagnosis of fallopian tube cancer*, 2010
  40. National Centre for Gynaecological Cancers, *Fallopian tube cancer: Who is at risk?*, 2010,
  41. National Centre for Gynaecological Cancers, *Symptoms of fallopian tube cancer*, 2010
  42. National Comprehensive Cancer Network, *Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer*, version 2.2013, [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf) (data dostępu 01.07.2013r.)
  43. National Horizon Scanning Centre, *Bevacizumab (Avastin) for advanced metastatic ovarian cancer*, December 2009, <http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/topics/bevacizumab-avastin-for-ovarian-cancer-advanced-me/> (data dostępu 01.07.2013r.)
  44. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Guidance on the use of paclitaxel in the treatment of ovarian cancer*, January 2003,

- 
- <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11486/32539/32539.pdf> (data dostępu 28.06.2013 r.)
45. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Ovarian cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer*, April 2011, <http://guidance.nice.org.uk/CG122/NICEGuidance/pdf/English> (data dostępu 28.06.2013 r.)
46. Nissan A., Stojadinovic A., Garofalo A., i in., *Evidence-based medicine in the treatment of peritoneal carcinomatosis: past, present and future*, J Surg Oncol. 2009 Sep 15;100(4):335-44
47. North West NHS, *North West Cancer Drugs Fund Panel's Funding Policy*, 2012
48. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.*
49. Ochman K., *Utrata heterozygotyczności loci sprzężonych z genami BRCA1 i BRCA2 w rakach jajnika*, Rozprawa doktorska, Gdańsk 2006 [http://pbc.gda.pl/Content/5721/ochman\\_karolina.pdf](http://pbc.gda.pl/Content/5721/ochman_karolina.pdf) (data dostępu 28.06.2013r.)
50. Pectasides D., Pectasides E., Economopoulos T., *Fallopian Tube Carcinoma: A Review*, The Oncologist 2006, 11: 902–912
51. Pentheroudakis G., Pavlidis N., *Serous papillary peritoneal carcinoma: unknown primary tumour, ovarian cancer counterpart or a distinct entity? A systematic review*. Crit Rev Oncol Hematol 2010, 75(1): 27-42
52. Pesicka D., *How to differentiate peritoneal cancer from other diseases*, JAAPA, December 2007, 20 (12): 42-45
53. Poh Loh K., Ghorab H., Thorne J., i in., *Primary peritoneal carcinoma: an uncommon entity*, Royal College of Surgeons in Ireland Student Medical Journal. 2011, 4(1):28-30

- 
54. Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, ViaMedica 2011
  55. Recht A., Edge S.B., Solin L.J. i in. *Postmastectomy Radiotherapy: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology*, Journal of Clinical Oncology, 2001 vol. 19 no. 5 1539-1569
  56. Rekomendacja nr 103/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 12 listopada 2012 r. w sprawie objęcia refundacją Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol., a 4 ml, kod EAN 5909990010493 w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48).
  57. Rogulski L., Olejek A., *Zastosowanie biomarkerów w diagnostyce i leczeniu raka jajnika*, Przegląd Menopauzalny 2008, 6: 301–307
  58. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, *Epithelial ovarian cancer, A national clinical guideline*, October 2003, <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign75.pdf> (data dostępu 28.06.2013 r.)
  59. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, *Proposed review of sign guideline consultation summary*, [http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN75\\_ovarian\\_cancer\\_review.pdf](http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN75_ovarian_cancer_review.pdf) (data dostępu 28.06.2013 r.)
  60. South of England NHS, *South East Coast Cancer Drugs Fund Application – Bevacizumab for Ovarian Cancer*
  61. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 113/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Avastin (bewacyzumab) (EAN 5909990010493) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”.
  62. Swasti P., Sumaid K., *Primary Fallopian Tube Serous Adenocarcinoma*, JK Science July-September 2008, Vol. 10 No. 3
  63. Szubert M., Suzin J., Kowalczyk-Amico A., *Rak jajowodu – analiza przypadków i przegląd piśmiennictwa*, Przegląd Menopauzalny 2010, 1: 44–47

64. The Netherlands: Association of Comprehensive Cancer Centres (ACCC); *Ovarian carcinoma*, 2009, <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=24494> (data dostępu 28.06.2013 r.)
65. Urban A., Miszczyk L., *Rak jajnika – diagnostyczny i terapeutyczny problem ginekologii onkologicznej*, Współczesna Onkologia 2003, vol. 7; 4 (294–300)
66. Wciśło G., Szczylik C. (red.), *Rak jajnika. Patobiologia, diagnostyka i przegląd współczesnych metod leczenia*, Termedia. Poznań 2011, wyd.1
67. Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne