

**Paweł Blecharz<sup>1</sup>, Radosław Mądry<sup>2</sup>, Marek Jasiówka<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

# Leczenie zaawansowanego raka jajnika bewacyzumabem w Polsce — wciąż niewykorzystana szansa na dłuższe życie chorych

Treatment of advanced ovarian cancer with bevacizumab in Poland — a chance to improve survival still missed

**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**

Blecharz P, Mądry R, Jasiówka M. Treatment of advanced ovarian cancer with bevacizumab in Poland — a chance to improve survival still missed. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 167–178. DOI: 10.5603/OCP.2016.0009.

Należy cytować wersję pierwotną.

#### Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Paweł Blecharz  
Klinika Ginekologii Onkologicznej,  
Centrum Onkologii — Instytut  
im. Marii Skłodowskiej-Curie,  
Oddział w Krakowie  
e-mail: pawel.blecharz@interia.pl

#### STRESZCZENIE

Działający w Polsce program lekowy Ministerstwa Zdrowia finansuje leczenie bewacyzumabem, inhibitorem angiogenezy, chorych na zaawansowanego raka jajnika. Dostępne dane wskazują, że potencjalnie nie wszystkie chore, mogące odnieść korzyść z takiego leczenia, otrzymują je. Może to wynikać z wielu czynników leżących po stronie chorych, ale także z niezrozumienia przez lekarzy kryteriów włączenia i zasad programu lekowego. W poniższym artykule przedstawiono szczegółowo niektóre dyskusyjne kryteria onkologiczne, mogące utrudniać kwalifikację chorych do leczenia bewacyzumabem.

**Słowa kluczowe:** rak jajnika, bewacyzumab, program terapeutyczny

#### ABSTRACT

In Poland the use of bevacizumab, angiogenesis inhibitor, in the treatment of patients with advanced ovarian cancer is financed by the Ministry of Health within the existing Drug Program. Available data indicate that not all patients who could benefit from such a treatment finally receive it. There could be many different reasons for this situation — some are due to patients' clinical characteristics, but other result from misunderstanding of the eligibility criteria and the rules of the treatment program by physicians. The presented publication discusses comprehensively some oncological criteria that could be a subject of discussion, and which make qualification to bevacizumab-containing treatment more difficult.

**Key words:** ovarian cancer, bevacizumab, treatment program

Copyright © 2016 Via Medica

ISSN 2450-1646

#### Wstęp

Dostępność nowych, ukierunkowanych molekularnie terapii chorób nowotworowych w Polsce poprawia się, choć zwykle decyzja o finansowaniu ze środków publicznych zapada nawet kilkanaście miesięcy później niż w innych krajach Unii Europejskiej. W ginekologii onkologicznej rozwój nowych terapii zauważalny jest szczególnie u chorych na raka jajnika, które stanowią

szczególną grupę chorych onkologicznych. Nowotwór bowiem nie daje wczesnych objawów, brakuje narzędzi do wykrywania wczesnych, uleczalnych postaci choroby, a rokowanie chorych w zaawansowanych stadiach jest złe. Liczba nowych zachorowań na raka jajnika przekroczyła w Polsce i krajach zachodnich zapadalność na raka szyjki macicy [1]. Badania ostatnich 10 lat wskazują na kluczową rolę leczenia chirurgicznego chorych na zaawansowanego raka jajnika (ZRJ), którego celem jest

uzyskanie całkowitej cytoredukcji. Wymaga to wyspecjalizowanych zespołów mających do dyspozycji odpowiednio wyposażony szpital. Wdrożenie zaawansowanych i rozległych zabiegów cytoredukcyjnych napotyka z tego powodu poważne przeszkody natury organizacyjnej i finansowej oraz wynikające z nieprzygotowania i braku umiejętności chirurgicznych.

Nadal duży odsetek chorych na ZRJ stanowią chore po nieoptymalnym zabiegu chirurgicznym oraz chore z przerzutami odległymi. Również w tej grupie w ostatnich latach nastąpiły istotne zmiany w zasadach leczenia. W dwóch badaniach z losowym doбором chorych potwierdzono, że chemioterapia neoadjuwantowa w tej grupie nie jest gorsza niż pierwotny zabieg operacyjny [2, 3], a w szeregu kolejnych badań wskazano na istotną rolę selekcji chorych z intencją uzyskania całkowitej cytoredukcji, pomiędzy pierwotnym zabiegiem cytoredukcyjnym a chemioterapią neoadjuwantową.

### Finansowanie leczenia bewacyzumabem w Polsce

Terapia bewacyzumabem refundowana jest obecnie w Polsce w pierwszej linii leczenia choroby, w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD10, C56, C57, C48)”, załącznik B.50 (tab. 1), zwanego dalej Programem. Jest skierowana do chorych z grupy wysokiego ryzyka progresji choroby (*high-risk group*), która to podgrupa została zidentyfikowana w badaniu ICON7 [4] i jako jedyna odniosła statystycznie istotną korzyść z zastosowania bewacyzumabu, wyrażoną wydłużeniem całkowitego czasu przeżycia. Grupę „*high-risk*” zdefiniowano jako chore o następujących cechach:

- chore w stopniu III, operowane suboptymalnie (choroba resztkowa po zabiegu > 1 cm);
- wszystkie chore w stopniu IV;
- chore nieoperowane w stopniu III.

We wspomnianym badaniu terapii bewacyzumabem poddano 248 takich chorych. Bewacyzumab w sposób istotny statystycznie wydłużył całkowity czas przeżycia o prawie 5 miesięcy, będąc pierwszym od wprowadzenia paklitakselu w 1996 roku lekiem przedłużającym życie chorym na ZRJ [5].

Ogromną zaletą bewacyzumabu jest możliwość stosowania go w terapii podtrzymującej remisję choroby. Ponieważ maksymalna liczba serii tego leku wynosi 18, w praktyce oznacza to, że po zakończeniu chemioterapii chore będą otrzymywały lek dający szansę na przedłużenie im życia od 10 do nawet 12 miesięcy. Fakt ten jest niezwykle ważny dla chorych, ponieważ daje im poczucie

kontynuacji walki z chorobą nowotworową, zamiast pozostawania jedynie w kontrolach, co w grupie chorych wysokiego ryzyka raka jajnika tak naprawdę oznacza oczekiwanie na progresję.

Według Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce rocznie notuje się około 3500 nowych przypadków raka jajnika [1]. Europejskie dane pochodzące z piśmiennictwa wskazują, że około 75% z nich to postaci w III i IV stopniu zaawansowania według *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* (FIGO) [6]. Uwzględniając kryteria kwalifikacji do Programu, co najmniej 1400 (ok. 50%) chorych na ZRJ rocznie powinno się kwalifikować w Polsce do leczenia bewacyzumabem, lekiem przedłużającym życie chorym wysokiego ryzyka progresji. Tymczasem dane Ministerstwa Zdrowia z realizacji Programu wykazują w pierwszym półroczu jedynie 545 chorych, czyli około (31%) wszystkich chorych. Oznacza to, że nawet ponad 300 chorych rocznie potencjalnie traci szansę na terapię przedłużającą im życie.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do Programu zostały przedstawione w tabeli 1, jednak pewne aspekty techniczne i sytuacje odbiegające od standardowych procedur terapeutycznych budzą wątpliwości lekarzy prowadzących chorych na ZRJ i wymagają głębszej analizy i omówienia. Zwłaszcza pojęcia związane z zakresem i momentem leczenia operacyjnego nie są jasno sprecyzowane w kryteriach Programu.

W poniższym artykule poddano szczegółowej analizie dyskusyjne onkologiczne i chirurgiczne kryteria włączenia do leczenia bewacyzumabem w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”.

### Organizacja leczenia bewacyzumabem zaawansowanego raka jajnika w Polsce

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) leczenie w ramach Programu prowadziło w 2016 roku 65 ośrodków (tab. 2). Poza nielicznymi wyjątkami były to oddziały onkologii klinicznej bądź ginekologii onkologicznej. W tych pierwszych leczy się chorych kierowanych z oddziałów zabiegowych — ginekologiczno-położniczych lub chirurgicznych, ewentualnie chorych nieoperacyjnych trafiających potencjalnie z każdej jednostki, mogącej rozpoznać raka jajnika. Na oddziałach ginekologii onkologicznej operuje się chore na ZRJ oraz leczy je systemowo, w tym bewacyzumabem. Wydaje się, że ten fakt pozwala na kompleksowe spojrzenie na leczenie raka jajnika oraz na lepsze rozumienie kryteriów włączenia do Programu i definicji dotyczących leczenia bewacyzumabem ZRJ.

Tabela 1. Program lekowy Ministerstwa Zdrowia pt. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”

Zakres świadczenia gwarantowanego	Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w Programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach Programu
<p>1. Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji:</p>	<p>1) histologiczne rozpoznanie raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej</p> <p>2) stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji &gt; 1 cm (suboptymalna cytoredukcja; wymagane jest opisanie resztkowych zmian nowotworowych pozostawionych po operacji z określeniem wielkości w centymetrach)</p> <p>3) niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego raka jajnika; wcześniejsza chemioterapia neoadjuwantowa jest dopuszczalna</p> <p>4) stan sprawności ogólnej w stopniach 0–1 według klasyfikacji Zubroda-WHO</p> <p>5) wiek powyżej 18. roku życia</p> <p>6) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <p>a) liczba płytek krwi <math>\geq 1,5 \times 10^5/\text{mm}^3</math></p> <p>b) bezwzględna liczba neutrofilów <math>\geq 1500/\text{mm}^3</math></p> <p>c) stężenie hemoglobiny <math>\geq 10,0</math> g/dl</p> <p>7) wskaźniki koagulacyjne:</p> <p>a) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) w zakresie wartości prawidłowych</p> <p>b) czas protrombinowy (PT) lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) w zakresie wartości prawidłowych</p>	<p>1. Karboplatyna z paklitakselem:</p> <p>1) karboplatyna (AUC 5–6) — dzień 1.</p> <p>2) paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> — dzień 1.</p> <p>Rytm: co 3 tygodnie, 6 cykli</p> <p>2. Bewacyzumab 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>1) chore będą otrzymywać bewacyzumab w skojarzeniu z 3-tygodniowymi cyklami chemioterapii (maksymalnie 6 cykli)</p> <p>2) 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>3) w przypadku konieczności zakończenia stosowania chemioterapii lub jednego z jej składników przed ukończeniem 6 cykli leczenia podawanie bewacyzumabu można kontynuować według zasad opisanych w punkcie 2.</p> <p>4) 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>5) w przypadku konieczności przeniesienia leczenia karboplatiną lek ten można zastąpić cisplatiną i kontynuować leczenie</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia bewacyzumabem:</p> <p>1) histologiczne potwierdzenie raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej</p> <p>2) morfologia krwi z rozmazem</p> <p>3) oznaczenie w surowicy stężenia:</p> <p>a) mocznika</p> <p>b) kreatyniny</p> <p>c) bilirubiny</p> <p>4) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT)</p> <p>5) oznaczenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT)</p> <p>6) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego (PT)</p> <p>7) oznaczenie stężenia CA125</p> <p>8) badanie ogólne moczu</p> <p>9) próba ciążowa — u kobiet w okresie prokreacyjnym</p> <p>10) badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych</p> <p>11) badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu obrazowania przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego</p> <p>12) badanie RTG klatki piersiowej — jeżeli nie jest wykonywana tomografia komputerowa tej okolicy</p> <p>13) elektrokardiogram (EKG)</p> <p>14) pomiar ciśnienia tętniczego</p> <p>15) inne badania w razie wskazań klinicznych</p>

Tabela 1 (cd.). Program lekowy Ministerstwa Zdrowia pt. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”

Zakres świadczenia gwarantowanego	Schemat dawkowania leków w Programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach Programu
<p>8) wskaźniki czynności wątroby i nerek:</p> <p>a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta)</p> <p>b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy</p> <p>c) stężenie kreatyniny w granicach normy</p> <p>9) wykluczenie ciąży</p> <p>10) brak przeciwwskazań do chemioterapii karboplatyną oraz paklitakselem</p> <p>11) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania bewacyzumabu, którymi są:</p> <p>a) zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia</p> <p>b) czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy</p> <p>c) niestabilne nadciśnienie tętnicze</p> <p>d) niestabilna choroba niedokrwienna serca</p> <p>e) naczyniowe choroby ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie</p> <p>f) wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia</p> <p>g) stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień</p> <p>h) stosowanie leków przeciwkrzepliwych lub antyagregacyjnych (z wyłączeniem stosowania w dawkach profilaktycznych)</p> <p>i) nieogojące się rany</p>	<p>6) w przypadku konieczności wtórnego zabiegu operacyjnego zabieg można wykonać nie wcześniej niż 28 dni od podania bewacyzumabu, a wznowienie leczenia bewacyzumabem nie może rozpocząć się wcześniej niż 28 dni po zabiegu operacyjnym</p> <p>7) modyfikacje dawkowania oraz rytmu podawania leków zgodnie z zapisami odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych</p>	<p>Pooperacyjne (przed rozpoczęciem leczenia 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</p> <p>Celem wstępnych badań obrazowych jest umożliwienie późniejszego monitorowania progresji choroby</p> <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia bewacyzumabem:</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem</p> <p>2) oznaczenie stężenia:</p> <p>a) kreatyniny</p> <p>b) bilirubiny — w surowicy</p> <p>c) APTT i PT lub INR</p> <p>3) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT)</p> <p>4) badanie ogólne moczu</p> <p>5) pomiar ciśnienia tętniczego</p> <p>6) inne badanie w razie wskazań klinicznych</p> <p>Badania wykonuje się co 3 tygodnie lub przed rozpoczęciem kolejnego cyklu terapii, jeżeli podanie leku było opóźnione</p> <p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia bewacyzumabem:</p> <p>1) badanie tomografii komputerowej odpowiednich obszarów ciała w zależności od wskazań klinicznych</p> <p>2) oznaczenie stężenia CA125</p> <p>3) inne badania w razie wskazań klinicznych</p> <p>Badania tomografii komputerowej wykonuje się:</p> <p>1) po zakończeniu chemioterapii</p> <p>2) w trakcie leczenia bewacyzumabem: nie rzadziej niż co 24 tygodnie</p>

Tabela 1 (cd.). Program lekowy Ministerstwa Zdrowia pt. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”

Zakres świadczenia gwarantowanego	Schemat dawkowania leków w Programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach Programu
<p>j) białkomocz</p> <p>k) nadwrażliwość na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie</p> <p>1.2. Określenie czasu leczenia w Programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z Programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia</p> <p>1.3. Kryteria wyłączenia z Programu:</p> <p>1) objawy nadwrażliwości na bewacyzumab</p> <p>2) podanie 18 cykli leczenia bewacyzumabem</p> <p>3) progresja choroby w trakcie leczenia</p> <p>4) długotrwałe działania niepożądane w stopniu <math>\geq 3</math> według klasyfikacji WHO</p> <p>5) utrzymujące się pogorszenie sprawności ogólnej</p>	<p>3) w chwili wyłączenia z Programu, o ile nastąpiło z innych przyczyn niż udokumentowana progresja choroby</p> <p>4) zawsze przy wzroście stężenia CA125 powyżej 2-krotnej wartości nadiru</p> <p>5) zawsze w przypadku wskazań klinicznych</p> <p>Badanie stężenia CA125 wykonuje się nie rzadziej niż co 3 cykle leczenia</p> <p>Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST</p> <p>4. Monitorowanie realizacji Programu:</p> <p>Prezes NFZ prowadzi rejestr pacjentów leczonych w ramach programu lekowego dostępny za pomocą aplikacji internetowej</p>	

Tabela 2. Klasyfikacja raka jajnika według *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* (FIGO) (wersja 2014) [8]

Klasyfikacja FIGO (wersja 2014)	
<b>Stopień I</b>	<b>Nowotwór ograniczony do jajników lub jajowodów</b>
IA	Guz ograniczony do 1 jajnika lub jajowodu (nienaruszona ciągłość torebki guza) brak zmian na powierzchni jajnika lub jajowodu, brak komórek nowotworowych w płynie lub w popłuczynach z jamy otrzewnowej
IB	Guz ograniczony do 2 jajników lub jajowodów (nienaruszona ciągłość torebki guzów) brak zmian na powierzchni jajników lub jajowodów, brak komórek nowotworowych w płynie lub w popłuczynach z jamy otrzewnowej
IC	Guz ograniczony do 1 lub 2 jajników lub 2 jajowodów z:
IC1	śródooperacyjnym uszkodzeniem ciągłości torebki
IC2	naruszoną ciągłością torebki przed operacją lub
IC3	obecnością guza na powierzchni jajowodu lub jajnika komórkami nowotworowymi w płynie lub popłuczynach z jamy otrzewnowej
<b>Stopień II</b>	<b>Nowotwór ograniczony do jajników lub jajowodów z zajęciem struktury miednicy mniejszej (poniżej płaszczyzny wchodu miednicy) lub pierwotny rak otrzewnej</b>
IIA	Zajęcie i/lub wszczepy na powierzchni macicy i/lub jajowodu/jajowodów
IIB	Zajęcie innych struktur miednicy mniejszej
<b>Stopień III</b>	<b>Nowotwór obejmujący 1 lub 2 jajniki lub jajowód/jajowody, lub pierwotny rak otrzewnej z przerzutami do otrzewnej poza miednicą mniejszą i/lub przerzuty do węzłów chłonnych zaotrzewnowych</b>
IIIA	Przerzuty nowotworowe obecne tylko w węzłach chłonnych zaotrzewnowych (potwierdzony cytologicznie lub histologicznie)
IIIA1	Szerokość przerzutów w największym wymiarze $\leq 10$ mm
IIIA2	Szerokość przerzutów w największym wymiarze $> 10$ mm
IIIA3	Mikroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą (powyżej płaszczyzny wchodu miednicy) z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych
IIIB	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o średnicy $\leq 2$ cm w największym wymiarze z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych (włączając w to zajęcie przez nowotwór torebki wątroby i śledziony bez naciekania ich mięszu)
IIIC	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o średnicy $> 2$ cm w największym wymiarze z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych (włączając w to zajęcie przez nowotwór torebki wątroby i śledziony bez naciekania ich mięszu)
<b>Stopień IV</b>	<b>Odległe przerzuty (wyłączając przerzuty do otrzewnej)</b>
IVA	Wysiłek w jamie opłucnowej z potwierdzonymi cytologicznie komórkami nowotworowymi
IVB	Przerzuty do mięszu wątroby i śledziony oraz przerzuty do narządów poza jamą brzuszną (włączając w to węzły chłonne pachwinowe i węzły chłonne poza jamą brzuszną)

### Definicje onkologiczne niezbędne do zrozumienia zasad włączania do Programu leczenia bewacyzumabem

1. Cytoredukcja — zabieg chirurgiczny podjęty z intencją usunięcia tkanki nowotworowej:
  - a. Cytoredukcja całkowita, doszczętna (makroskopowo) — po zabiegu brak widocznych resztek choroby;
  - b. Cytoredukcja optymalna — po zabiegu pozostało resztki  $< 1$  cm;
  - c. Cytoredukcja nieoptymalna — po zabiegu pozostawiono resztki  $\geq 1$  cm;
  - d. Cytoredukcja pierwotna — zabieg przeprowadzony przed leczeniem chemicznym;
  - e. Cytoredukcja interwałowa (odroczone) — zabieg przeprowadzony po chemioterapii neoadjuwatywnej;
  - f. Laparotomia zwiadowcza — otwarcie jamy brzusznej w celu oceny zaawansowania choroby i pobrania wycinków do badania histopatologicznego.

Nie jest do końca jasne, czy przez pojęcie zabiegu cytoredukcyjnego należy rozumieć jedynie laparotomię, którą wykonano z intencją resekcji guzów nowotworowych, nawet jeśli z powodu zaawansowania choroby pobrano jedynie wycinki do badania histopatologicznego. Wykonanie laparoskopii zwiadowczej, pozwalające uniknąć niepotrzebnej, nieoptymalnej cytoredukcji, wydaje się bardziej korzystne, mniej obciążające dla chorych i równie skutecznie pozwala zidentyfikować grupę chorych wysokiego ryzyka, u których pozostawienie resztek choroby < 1 cm nie jest możliwe. Pokazały to międzynarodowe doświadczenia ostatnich lat [7, 8]. W opisie Programu nie znajdujemy definicji zabiegu cytoredukcyjnego; biorąc pod uwagę fakt, że wykonanie samej tylko laparotomii zwiadowczej pozwala włączyć chorą na ZRJ do Programu, wymaga wyjaśnienia, czy wykonanie laparoskopii zwiadowczej, oceniającej chorobę jako nieresekcyjną, może być traktowane podobnie.

2. Chemioterapia neoadjuwantowa — chemioterapia podawana w celu uzyskania operacyjności choroby, czyli zmniejszenia masy nowotworu i ograniczenia jego rozległości. W Programie nie określono liczby serii chemioterapii neoadjuwantowej, po której należy wykonać zabieg cytoredukcyjny, a jedynie dopuszczono taką opcję. W świetle danych klinicznych wydaje się uzasadnione, aby były to 3–4 serie chemioterapii paklitaksel + karboplatyna, jednak według Programu inne opcje też są dopuszczalne [2, 3].
3. Chemioterapia adjuwantowa (uzupełniająca) — chemioterapia podawana po zabiegu cytoredukcyjnym w celu zniszczenia pozostawionych komórek nowotworowych.
4. Progresja zaawansowanego raka jajnika — obrazowe [tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny, pozytonowa tomografia emisyjna lub ultrasonografia] lub kliniczne (badanie ginekologiczne, przedmiotowe lub podmiotowe) cechy choroby, świadczące o jej wzroście. Wzrost markerów biochemicznych (CA125, HE4, CEA lub innych) nie musi oznaczać rzeczywistej progresji choroby i wymaga potwierdzenia progresji obrazowej lub klinicznej.

## Ocena stopnia zaawansowania raka jajnika

Leczenie bewacyzumabem skierowane jest do chorych z III i IV stopniem zaawansowania choroby. W tabeli 2 przedstawiono obowiązującą od 2014 roku kwalifikację chorych na raka jajnika, dokonywaną według systemu zaproponowanego przez FIGO [9]. Kolorem niebieskim zaznaczono stopnie zaawansowania potencjalnie kwalifikujące się do Programu.

Ocena stopnia zaawansowania raka jajnika według klasyfikacji FIGO jest dokonywana po zabiegu cytoredukcyjnym lub laparoskopowym na podstawie obrazu śródoperacyjnego, zweryfikowanego badaniem histopatologicznym. Wyjątek stanowi stopień IV zaawansowania choroby, którego stwierdzenie wymaga:

- weryfikacji histopatologicznej (laparoscopia, biopsja gruboigłowa, wycinek) raka jajnika z dowolnego ogniska choroby. Jeśli powyższe nie jest możliwe, dopuszczalna jest weryfikacja jedynie cytologiczna, uzupełniona oceną stosunku markerów CA125/CEA > 25 lub negatywnymi wynikami badań endoskopowych przewodu pokarmowego. Wynika to z możliwości rozsiewu gruczolakoraka przewodu pokarmowego lub trzustki, imitującego zaawansowanego raka jajnika;
- stwierdzenia w badaniach obrazowych (preferowane TK, rezonans magnetyczny, pozytonowa tomografia emisyjna) zmian jednoznacznie przerzutowych lub zweryfikowania histopatologicznego zmian poza jamą otrzewnej (np. płynu z jamy opłucnej, węzłów chłonnych pachwinowych, pachowych, nadobojczykowych itp.).

Nie należy stawiać diagnozy IV stopnia choroby wyłącznie na podstawie obecności płynu w jamach opłucnowych — należy wykonać wtedy badanie cytologiczne płynu w celu potwierdzenia obecności w nim komórek raka jajnika. W przypadku chorych nieoperacyjnych z powodów nieonkologicznych stopień zaawansowania należy ustalić na zasadach opisanych powyżej.

## Opis zabiegu operacyjnego

Rekomendowany przez Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej protokół operacyjny dla raka jajnika jest dostępny na stronie [www.ptgo.pl](http://www.ptgo.pl) (ryc. 1). Jego najważniejszym elementem, niezależnie od zastosowanego formatu, powinno być opisanie lokalizacji i wielkości pozostawionych resztek nowotworu! Jest to niestety dość często pomijany przez ginekologów element protokołu operacyjnego, uniemożliwiający kwalifikację do Programu. Te informacje pozwalają również podjąć właściwe decyzje terapeutyczne na dalszych etapach leczenia chorej.

## Chore kwalifikujące się do Programu — kryteria chirurgiczne

1. Chore w stopniu III, u których wykonano jedynie laparotomię zwiadowczą z pobraniem wycinków.





2. Chore w stopniu III, u których usunięto niektóre ogniska choroby (np. sieć, przydatki itp.), ale pozostawiono resztki > 1 cm.
3. Wszystkie chore w IV stopniu zaawansowania choroby, niezależnie od tego, czy były leczone chirurgicznie, czy nie, oraz niezależnie od wielkości pozostawionych po zabiegu resztek choroby.

### Szczególne grupy chorych kwalifikujących się do Programu

1. Chore, u których na początku leczenia wykonano zabieg operacyjny, ale z powodu dużego zaawansowania choroby pobrano jedynie wycinki, następnie rozpoczęto uzupełniającą chemioterapię z bewacyzumabem i zdecydowano o kolejnym zabiegu cytoredukcyjnym. Te chore będą mogły kontynuować leczenie bewacyzumabem po cytoredukcyjnej operacji interwałowej, NIEZALEŻNIE od jej efektu, tj. choroby resztkowej, nawet jeśli pozostawiono resztki < 1 cm.
2. Chore, których na początku leczenia nie operowano z powodów internistycznych lub zaawansowania choroby, pobrano jedynie wycinki i wykonano badania obrazowe, stwierdzając **III stopień zaawansowania** choroby, następnie rozpoczęto indukcyjną chemioterapię bez bewacyzumabu i zdecydowano o interwałowym zabiegu cytoredukcyjnym. Te chore będą mogły kontynuować leczenie bewacyzumabem po cytoredukcyjnej operacji interwałowej, ale TYLKO WTĘDY, gdy pozostawiono resztki choroby będą > 1 cm.

U powyższych chorych należy pamiętać o zachowaniu odstępu pomiędzy terapią bewacyzumabem a planowym leczeniem chirurgicznym, który powinien wynosić 4 tygodni przed zabiegiem i 4 tygodnie po zabiegu. Dopuszczalne jest, aby w związku z tym jedną serię chemioterapii poprzedzającą zabieg i następującą po nim podać bez bewacyzumabu. Nie wpływa to na dalszą możliwość stosowania bewacyzumabu w ramach Programu.

### Grupa chorych na zaawansowanego raka jajnika, które w obecnym zakresie Programu budzą wątpliwości związane z interpretacją jego zapisów

1. Chore w stopniu III po zabiegu laparoskopowym, przeprowadzonym w celu oceny zaawansowania choroby, w którym stwierdzono zaawansowanie procesu nowotworowego nierokujące uzyskania optymalnej cytoredukcji i rozpoczęto leczenie od chemioterapii. Taki model diagnostyki jest obecnie najbardziej zaawansowanym postępowaniem kwalifikującym do

operacji cytoredukcyjnej, w trakcie której pobiera się tkanki do badania histopatologicznego, oceniając resekcyjność choroby [7, 8].

2. Chore w stopniu III, u których nie przeprowadzono żadnego zabiegu cytoredukcyjnego, np. z powodu obciążeń internistycznych lub braku zgody chorej, a diagnozę i stopień zaawansowania choroby ustalono, jak opisano wcześniej dla stopnia IV. W badaniu ICON7 te chore były włączone do grupy wysokiego ryzyka progresji, odnosząc największą korzyść z terapii bewacyzumabem. Program nie uwzględnia tej grupy chorych, co wydaje się nieuzasadnione.

### Chore na zaawansowanego raka jajnika, niekwalifikujące się do Programu — kryteria chirurgiczne

1. Chore z rakiem jajnika zweryfikowanym w laparoskopii lub biopsji, ograniczonym klinicznie i obrazowo do jamy otrzewnej (prawdopodobny stopień II lub III), poddane chemioterapii neoadjuwantowej, u których w trakcie interwałowego zabiegu cytoredukcyjnego uzyskano optymalną lub doszczętną cytoredukcję (choroba resztkowa < 1 cm).
2. Chore poddane pierwotnej cytoredukcji, u których w trakcie zabiegu operacyjnego stwierdzono chorobę ograniczoną do miednicy (FIGO I/II), niezależnie od zakresu cytoredukcji.
3. Chore na zaawansowanego raka jajnika operowane na początku leczenia, u których pozostawiono resztki choroby < 1 cm.

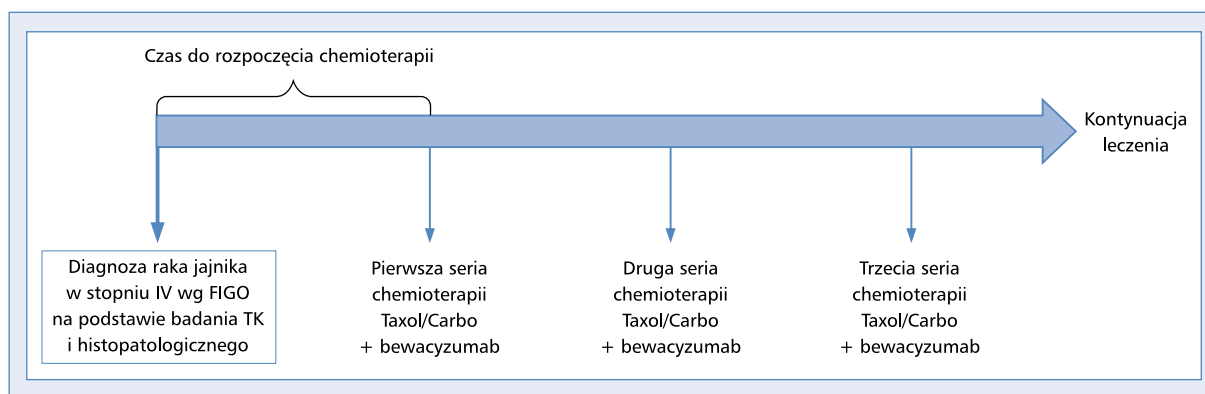
### Ograniczenia czasowe do włączenia chorej na zaawansowanego raka jajnika do Programu

Zgodnie z kryteriami Programu chore na ZRJ mogą zostać do niego włączone:

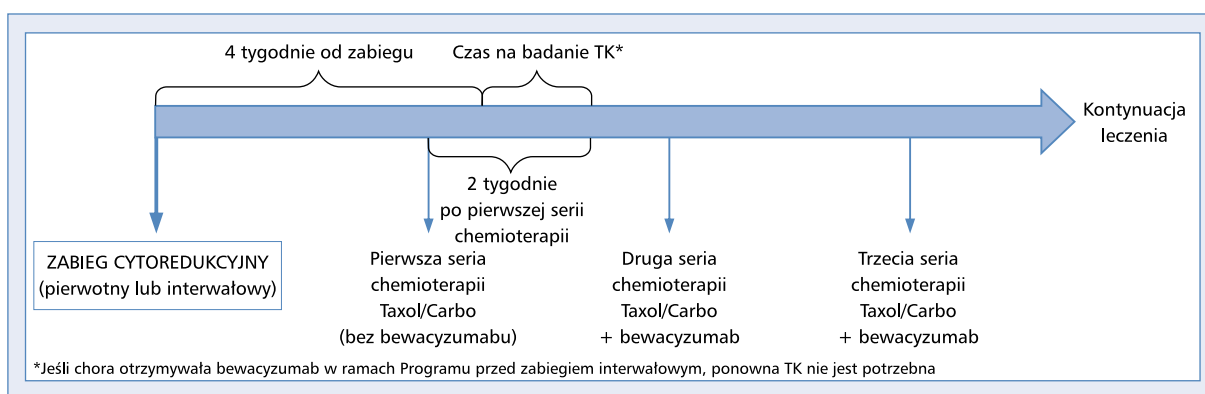
- od pierwszego cyklu chemioterapii lub od drugiego cyklu, ale wyłącznie w sytuacji, gdy chemioterapia rozpoczyna się po upływie mniej niż 4 tygodni od zabiegu cytoredukcyjnego;
- nie wcześniej niż 28 dni po zabiegu chirurgicznym;
- po badaniu TK jamy brzusznej i miednicy, które należy wykonać nie wcześniej niż 4 tygodnie po zabiegu, ale nie później niż 2 tygodnie po rozpoczęciu chemioterapii.

Wymienione powyżej 3 warunki oznaczają w praktyce, że:

- chore w stopniu IV choroby, nieoperowane, rozpoczynają terapię bewacyzumabem już od pierwszej serii. Badanie TK musi być wykonane przed pierwszą serią chemioterapii z bewacyzumabem (ryc. 2);



Rycina 2. Kryteria czasowe włączania do Programu dla chorych nieleczonych operacyjnie w stopniu IV według *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* (FIGO)



Rycina 3. Kryteria czasowe włączania do Programu dla chorych w stopniu III/IV po zabiegu cytoredukcyjnym (pierwotnym lub interwałowym)

— u chorych w stopniu III/IV po zabiegu cytoredukcyjnym badanie TK musi być wykonane najwcześniej 4 tygodnie po zabiegu, dopiero po nim można rozpocząć leczenie bewacyzumabem. Dane z piśmiennictwa sugerują jednak, aby chemioterapię pooperacyjną rozpoczynać 1–4 tygodni po zabiegu [10]. Dlatego zaleca się podać pierwszą serię chemioterapii bez bewacyzumabu, następnie **co najmniej 4 tygodnie od zabiegu, ale nie później niż 2 tygodnie po pierwszej serii chemioterapii wykonać badanie TK** i rozpocząć podawanie bewacyzumabu od drugiej serii chemioterapii. W tym przypadku, w zależności od czasu podania pierwszej serii chemioterapii, „okienko czasowe” na wykonanie TK wynosi zaledwie 1–14 dni (ryc. 3).

## Podsumowanie

Według nieopublikowanych danych Bodnara i wsp. w Polsce 80% przypadków raka jajnika operowanych jest

w ponad 200 oddziałach, na których leczy się operacyjnie mniej niż 10 przypadków raka jajnika rocznie. Zdając sobie sprawę ze stopnia trudności, jaki dotyczy zabiegów cytoredukcyjnych u chorych na zaawansowanego raka jajnika, można przypuszczać, że odsetek optymalnych cytoredukcji u tych osób jest nawet mniejszy niż założono we wstępie. Oczywiście poważny, trudny do określenia odsetek chorych nie będzie się kwalifikował do Programu z powodów internistycznych, jednak wydaje się, że znacznie większa liczba chorych na ZRJ może, a nawet powinna być kwalifikowana w naszym kraju do Programu Ministerstwa Zdrowia „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”. Niestety, w naszej praktyce klinicznej regularnie spotyka się lakoniczne, niedokładne opisy zabiegów operacyjnych, nieprzestrzeżenie okien czasowych niezbędnych do włączenia chorych do Programu, nieinformowanie chorych o ośrodkach prowadzących leczenie w ramach Programu, a co za tym idzie odbieranie tym osobom szansy na dłuższe życie. Ta sytuacja wymaga bez wątpienia zmian, które należy rozpocząć, działań edukacyjnych prowadzących

Tabela 3. Lista ośrodków realizujących Program lekowy Ministerstwa Zdrowia pt. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”. Stan na dzień 1.12.2016 r.

Oddział wojewódzki NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Miasto	Adres
Dolnośląski	4 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej we Wrocławiu	Wrocław	Rudolfa Weigla 5
	Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu	Wrocław	Hirszfelda 12
	Specjalistyczny Szpital im. Dra Alfreda Sokołowskiego	Wałbrzych	Alfreda Sokołowskiego 4
	Miedziowe Centrum Zdrowia S.A. w Lubinie	Lubin	Marii Skłodowskiej-Curie 66
	Wielospecjalistyczny Szpital — Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Zgorzelcu	Zgorzelec	Lubańska 11–12
	Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kotliny Jeleniogórskiej	Jelenia Góra	Michała Kleofasa Ogińskiego 6
	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu	Wrocław	Kamieńskiego 73a
	Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Świdnicy	Świdnica	Leśna 27–29
Kujawsko-Pomorski	Wojewódzki Szpital Zespolony im. L. Rydygiera w Toruniu	Toruń	Św. Józefa 53–59
	Centrum Onkologii im. Prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy	Bydgoszcz	I. Romanowskiej 2
Lubelski	Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli	Lublin	Dr. K. Jaczewskiego 7
	Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu	Zamość	Aleje Jana Pawła II 10
	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie	Lublin	Staszica 16
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	Gorzów Wielkopolski	Jana Dekerta 1
	Wojewódzki Szpital Kliniczny im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	Zielona Góra	Zyty 26
Łódzki	Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Pirogowa w Łodzi	Łódź	Wólczańska 191/195
	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	Łódź	Pabianicka 62
Małopolski	Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie	Kraków	Garncarska 11
	Szpital Specjalistyczny im. Jędrzeja Śniadeckiego w Nowym Sączu	Nowy Sącz	Młyńska 10
	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie	Kraków	Kopernika 36
	Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	Kraków	Os. Złotej Jesieni 1
	Szpital Wojewódzki im. Św. Łukasza, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Tarnowie	Tarnów	Lwowska 178a

→

Tabela 3 (cd.). Lista ośrodków realizujących Program lekowy Ministerstwa Zdrowia pt. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”. Stan na dzień 1.12.2016 r.

Oddział wojewódzki NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Miasto	Adres
Mazowiecki	Wojskowy Instytut Medyczny	Warszawa	Szaserów 128
	Wojewódzki Szpital Zespolony w Płocku	Płock	Medyczna 19
	Mazowiecki Szpital Bródnowski w Warszawie Sp. z o.o.	Warszawa	Kondratowicza 8
	Mazowiecki Szpital Specjalistyczny Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	Radom	Juliana Aleksandrowicza 5
	Mazowiecki Szpital Wojewódzki w Siedlcach Sp. z o.o.	Siedlce	Poniatowskiego 26
	Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie	Warszawa	Wawelska 15b
	Magodent Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	Warszawa	Gen. A.E. Fieldorfa „Nila” 40
	Centralny Szpital Kliniczny MSWiA W Warszawie	Warszawa	Wołoska 137
	Krajowa Fundacja Medyczna	Warszawa	Łabiszyńska 25
	Europejskie Centrum Zdrowia Otwock Sp. z o.o.	Warszawa	Żytnia 16/C
	Szpital Kliniczny im. Ks. Anny Mazowieckiej	Warszawa	Karowa 2
Opolski	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej — Opolskie Centrum Onkologii im. Prof. T. Koszarowskiego	Opole	Katowicka 66a
Podkarpacki	Mrukmed Lekarz Beata Madej-Mruk I Partner, Spółka Partnerska	Rzeszów	Partyzantów 30a
	Szpital Specjalistyczny w Brzozowie, Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny im. Ks. B. Markiewicza	Brzozów	Ks. Józefa Bielawskiego 18
	Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie	Rzeszów	Fryderyka Szopena 2
	Wojewódzki Szpital im. Zofii z Zamoyskich Tarnowskiej w Tarnobrzegu	Tarnobrzeg	Szpitalna 1
Podlaski	Białostockie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie	Białystok	Ogrodowa 12
	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	Białystok	M.C. Skłodowskiej 24 A
Pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	Gdańsk	Dębinki 7
	Szpital Wojewódzkie w Gdyni Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	Gdynia	Powstania Styczniowego 1
	Szpital Specjalistyczny, Słupsk	Słupsk	Prof. Lotha 26
	Szpital im. Mikołaja Kopernika	Gdańsk	Nowe Ogrody 1–6
Śląski	SPZOZ Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 4 w Bytomiu	Bytom	Aleja Legionów 10
	Centrum Medyczne „Małgorzata” Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	Częstochowa	Warszawska 30
	Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie	Gliwice	Wybrzeże Armii Krajowej 15
	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 3 w Rybniku	Rybnik	Energetyków 46
	Beskidzkie Centrum Onkologii — Szpital Miejski im. Jana Pawła II w Bielsku-Białej	Bielsko-Biała	Wyzwolenia 18

→

Tabela 3 (cd.). Lista ośrodków realizujących Program lekowy Ministerstwa Zdrowia pt. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”. Stan na dzień 1.12.2016 r.

Oddział wojewódzki NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Miasto	Adres
	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	Katowice	Francuska 20/24
	Katowickie Centrum Onkologii	Katowice	Raciborska 26
	SP Szpital Kliniczny Nr 7 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Górnośląskie Centrum Medyczne im. Prof. Leszka Gieca	Katowice	Ziołowa 45–47
	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. N.M.P.	Częstochowa	Bialska 104/118
Świętokrzyski	Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Kielcach	Kielce	Artwińskiego 3
Warmińsko-Mazurski	Wojewódzki Szpital Zespolony w Elblągu	Elbląg	Królewiecka 146
	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie	Olsztyn	Żołnierska 18
	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie	Olsztyn	Wojska Polskiego 37
Wielkopolski	Pleszewskie Centrum Medyczne w Pleszewie Sp. z o.o.	Pleszew	Poznańska 125a
	Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	Poznań-Stare Miasto	Długa 1/2
	Wielkopolskie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie	Poznań-Stare Miasto	Garbary 15
	Wojewódzki Szpital Zespolony w Koninie	Konin	Szpitalna 45
	Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	Poznań-Jeżyce	Polna 33
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 2 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego	Szczecin	Powstańców Wielkopolskich 72
	Zachodniopomorskie Centrum Onkologii	Szczecin	Strzałowska 22
	Szpital Wojewódzki im. M. Kopernika w Koszalinie	Koszalin	Chałubińskiego 7

do poprawy jakości dokumentacji medycznej, znajomości kryteriów Programu, ram czasowych oraz listy ośrodków prowadzących leczenie bewacyzumabem u chorych na zaawansowanego raka jajnika (tab. 3). Konieczne jest także dostosowanie zapisów Programu do nowych doniesień naukowych i rozwoju techniki leczenia ZRJ, która w ciągu ostatnich lat uległa istotnej zmianie, czyniąc niektóre zapisy Programu nieaktualnymi. Wskazane są tutaj obowiązujące rekomendacje towarzystw naukowych i współpraca z płatnikiem oraz producentem leku.

## Piśmiennictwo

1. Krajowy Rejestr Nowotworów. [www.onkologia.org.pl](http://www.onkologia.org.pl).
2. Vergote I., Tropé C.G., Amant F. i wsp. European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group.; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 943–953.
3. Kehoe S., Hook J., Nankivell M. i wsp. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386: 249–257.
4. Oza A.M., Cook A.D., Pfisterer J. i wsp. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 928–936.

5. McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F. i wsp. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1–6.
6. Wimberger P., Lehmann N., Kimmig R. i wsp. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol. Oncol.* 2007; 106: 69–74.
7. Nick A.M., Coleman R.L., Ramirez P.T., Sood A.K. A Framework for personalized surgical approach to ovarian cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2015; 12: 239–245.
8. Fagotti A., Ferrandina G., Vizzielli G. i wsp. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur. J. Cancer* 2016; 59: 22–33.
9. Zalewski K., Misiek M., Gózdź S. i wsp. Nowy system klasyfikacji zaawansowania nowotworów jajnika, jajowodu i otrzewnej — stan na 2014 rok. *Onkol. Prakt. Klin.* 2015; 3: 129–134.
10. Alexander M., Blum R., Burbury K. i wsp. Timely initiation of chemotherapy: asystematic literature review in six priority cancers — results and recommendations for clinical practice. *Intern. Med. J.* 2016, Jul 11.