

**Cetuksymab (Erbitux®) w połączeniu
z radioterapią w terapii lokalnie
zaawansowanego raka
płaskonabłonkowego głowy i szyi
(SCCHN)**

Analiza efektywności klinicznej



Warszawa

Luty 2013

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

- [REDACTED] kierownictwo prac, główny autor, wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, edycja dokumentu.
- [REDACTED] wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, edycja dokumentu.
- [REDACTED] wyszukiwanie badań, ekstrakcja danych, edycja dokumentu.
- [REDACTED] edycja dokumentu.
- [REDACTED] konsultacje merytoryczne, kontrola ostatecznej wersji raportu.

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Merck Sp. z o.o.
Aleje Jerozolimskie 178
02-486 Warszawa
Tel.: +48 22 535 97 70

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

Streszczenie

Analiza problemu

Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi jest nowotworem złośliwym, który stanowi około 5% wszystkich zarejestrowanych przypadków nowotworów złośliwych w Polsce. U około 50% pacjentów stwierdza się nowotwór w stadium zaawansowania lokalnego. Radioterapia jest podstawową formą leczenia pacjentów z lokalnie zaawansowanym SCCHN. Mimo że raki narządów głowy i szyi należą do nowotworów o średniej chemiowrażliwości, radioterapia łączona jest z chemioterapią (radiochemioterapia). Najczęstszym chemioterapeutykiem stosowanym w chemioradioterapii jest cisplatyna podawana w dawkach 100 mg/m² co 3 tygodnie, mimo że lek ten nie jest zarejestrowany w tym wskazaniu. W praktyce klinicznej pacjenci często nie otrzymują chemioradioterapii ze względu na współistniejące choroby i złą tolerancję takiego schematu leczenia. Zgodnie z wytycznymi Polskiej Unii Onkologii radioterapię skojarzoną z cetuksymabem można rozważyć u chorych z zaawansowanym rakiem ustnej części gardła, krtani i krtaniowej części gardła z przeciwwskazaniami do chemioradioterapii. Brytyjska agencja NICE zaleca cetuksymab w skojarzeniu z radioterapią w populacji pacjentów z lokalnie zaawansowaną postacią SCCHN, której status oceniany skalą Karnofsky'ego wynosi co najmniej 90% oraz u których wszystkie schematy chemioterapii opartej na pochodnych platyny są przeciwwskazane. W Polsce cetuksymab w terapii SCCHN jest finansowany jedynie jako chemioterapia niestandardowa.

Cel

Celem pracy jest ocena klinicznej skuteczności i bezpieczeństwa cetuksymabu (Erbix®) w połączeniu z radioterapią w leczeniu lokalnie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi.

Metodyka

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach Medline, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Poszukiwano badań pierwotnych spełniających ustalone uprzednio kryteria (prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją oraz niekontrolowane badania obserwacyjne) oraz wtórnych (systematyczne przeglądy piśmiennictwa). Jakość prospektywnych, kontrolowanych badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Wyniki

Zidentyfikowano jedno, opublikowane w formie pełnego raportu, dobrej jakości, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy oraz 5 prospektywnych badań niekontrolowanych. W badaniu randomizowanym kontrolę dla terapii łączonej cetuksymabem i radioterapią (ERT) pacjentów z lokalnie zaawansowanym nowotworem głowy i szyi (SCCHN) stanowiła sama radioterapia (RT). Mediana czasu kontroli loko-regionalnej (pierwszorzędowy punkt końcowy badania) w grupie ERT wyniosła 24,4 miesiąca i była istotnie (o 9,5 miesiąca) dłuższa niż mediana kontroli loko-regionalnej w grupie kontrolnej otrzymującej jedynie radioterapię (14,9 miesiąca). Również inne punkty końcowe badania: mediana przeżycia bez progresji oraz mediana przeżycia były istotnie dłuższe w grupie leczonych cetuksymabem – odpowiednio 17,1 miesiąca vs 12,4 miesiąca oraz 49,0 miesięcy vs 29,3 miesiąca. Obie badane grupy miały podobny profil bezpieczeństwa, a jedynymi ciężkimi działaniami niepożądanymi, które występowały istotnie częściej w grupie leczonych cetuksymabem były wysypka o charakterze trądziku oraz miejscowa reakcja na wstrzyknięcie leku. Należy podkreślić, że w badaniu Bonner 2010 analiza podgrup wykazała wyższą skuteczność cetuksymabu w populacji, w której wystąpiła wysypka o charakterze trądziku (objaw charakterystyczny dla leków skierowanych przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu).

Poza badaniami randomizowanym zidentyfikowano 5 niekontrolowanych badań obserwacyjnych, w których analizowano stosowanie cetuksymabu w skojarzeniu z radioterapią w populacji chorych z SCCHN w łącznej grupie 84 chorych. Zastosowanie leczenia cetuksymabem w skojarzeniu z radioterapią

skutkowało całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie. Całkowitą odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 21%-85% chorych. Częściową odpowiedź na leczenie uzyskało 33% chorych w badaniu Robert 2001 i 47% chorych w badaniu Dattareya 2011. W badaniu Dattareya 2011 przeżycie całkowite w 2-letniej obserwacji obserwowano u ponad 84% pacjentów. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane dotyczyły toksyczności skórnej (wysypka trądzikowa, zapalenie skóry, zapalenie błony śluzowej).

Wnioski

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Spis treści

Streszczenie	3
Spis treści	5
Skróty i akronimy	9
1 Analiza problemu decyzyjnego.....	11
1.1 Populacja	11
1.1.1 Definicja.....	11
1.1.2 Patogeneza i etiologia.....	11
1.1.3 Epidemiologia.....	11
1.1.4 Rozpoznanie i diagnostyka.....	15
1.1.5 Leczenie	17
1.1.5.1 Wytyczne European Society for Medical Oncology.....	20
1.1.5.2 Zalecenia Polskiej Unii Onkologii	20
1.1.5.3 Wytyczne Cancer Care Ontario	22
1.1.5.4 Wytyczne National Comprehensive Cancer Network.....	22
1.1.6 Rokowanie	23
1.2 Interwencja	24
1.2.1 Opis interwencji.....	24
1.2.2 Wytyczne kliniczne stosowania cetuksymabu w SCCHN	26
1.2.2.1 Polska Unia Onkologii.....	26
1.2.2.2 European Society for Medical Oncology	26
1.2.2.3 National Comprehensive Cancer Network	27
1.2.2.4 Federacja Hiszpańskich Towarzystw Onkologicznych.....	27
1.2.2.5 Cancer Care Ontario.....	27
1.2.2.6 Scottish Intercollegiate Guidelines Network	27
1.2.3 Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	29
1.2.3.1 National Institute for Health and Clinical Excellence.....	29
1.2.3.2 Scottish Medicines Consortium	29
1.2.3.3 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee	30
1.2.3.4 Haute Autorite de Sante	30
1.2.3.5 Státní ústav pro kontrolu léčiv.....	30

1.2.4	Status refundacji cetuksymabu w Polsce.....	32
1.3	Komparatory.....	33
1.4	Oceniane punkty końcowe	34
2	Cel pracy	35
3	Metodyka.....	36
3.1	Metody poszukiwania badań klinicznych.....	36
3.1.1	Strategia.....	36
3.1.2	Kryteria włączenia do opracowania.....	37
3.1.3	Kryteria wykluczenia z opracowania.....	37
3.1.4	Strategia ekstrakcji danych.....	38
3.1.5	Ocena jakości badań klinicznych	38
3.2	Strategia analizy badań.....	38
3.2.1	Skuteczność leczenia	38
3.2.2	Bezpieczeństwo leczenia.....	39
4	Wyniki wyszukiwania	40
4.1	Liczba dostępnych opracowań pierwotnych i wtórnych	40
4.2	Jakość dostępnych opracowań pierwotnych.....	42
4.3	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne – charakterystyka badania....	43
4.4	Badania obserwacyjne – charakterystyka badań.....	44
4.5	Opracowania wtórne	45
5	Analiza wyników badań pierwotnych	46
5.1	Badanie randomizowane	46
5.1.1	Skuteczność leczenia	46
5.1.1.1	Wyniki 3-letniej obserwacji	46
5.1.1.1.1	Kontrola loko-regionalna	46
5.1.1.1.2	Przeżycie ogólne	46
5.1.1.1.3	Przeżycie bez progresji	47
5.1.1.1.4	Odpowiedź na leczenie.....	47
5.1.1.1.5	Skuteczność leczenia – analiza podgrup	48
5.1.1.1.6	Przerzuty odległe.....	49
5.1.1.1.7	Wtórne nowotwory	49

5.1.1.1.8	Jakość życia	49
5.1.1.1.9	Współpraca chorego (compliance)	51
5.1.1.2	Wyniki 5-letniej obserwacji	52
5.1.1.2.1	Przeżycie ogólne	52
5.1.2	Bezpieczeństwo leczenia.....	54
5.2	Badania obserwacyjne	58
5.2.1	Skuteczność leczenia	58
5.2.2	Bezpieczeństwo leczenia.....	59
6	Dyskusja i ograniczenia.....	61
6.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	61
6.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	62
6.3	Wyniki innych analiz	63
6.4	Siła dowodów	63
7	Podsumowanie i wnioski.....	65
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....		66
Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....		68
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania.....		70
Aneks 4. Ocena jakości badań		76
Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne		77
Aneks 6. Podsumowanie metodyki oraz oceny jakości badań		79
Aneks 7. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health.....		81
Aneks 8. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności cetuksymabu w leczeniu SCCHN (GRADE).....		82
Aneks 9. Skala JADAD		84
Aneks 10. Kryteria oceny według GRADE		85
Aneks 11. Klasyfikacja stopnia klinicznego zaawansowania raków narządów głowy i szyi.....		87
Aneks 12. Porównanie efektywności chemioradioterapii (CRT) oraz radioterapii (RT) w leczeniu lokalnie zaawansowanego SCCHN		91
Aneks 13. Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa ze stron URPL, FDA i EMA		92
Aneks 14. Minimalne wymagania dotyczące analizy klinicznej		93

Spis tabel.....	95
Spis rycin	96
Piśmiennictwo	97

Skróty i akronimy

5-FU	fluorouracyl
ADCC	cytotoksyczność zależna od przeciwciał za pośrednictwem komórki
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRT	chemioradioterapia
CT	tomografia komputerowa
EGFR	receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ERT	cetuksymab w skojarzeniu z radioterapią
EQ-5D	kwestionariusz EuroQOL
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FFS	przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (ang. <i>failure-free survival</i>)
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
Gy	grey
HPV	wirus brodawczaka ludzkiego (ang. <i>Human Papilloma Virus</i>)
HR	hazard względny
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IMRT	napromienianie z modulacją intensywności dawki
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LRC	kontrola loko-regionalna (ang. <i>locoregional control</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MRI	rezonans magnetyczny
NCI-CTC	<i>Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OS	przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i>)

p	istotność statystyczna
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PUO	Polska Unia Onkologii
QoL	jakość życia
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	względne ryzyko (ang. <i>relative risk</i>)
RT	radioterapia
RT-3D	radioterapia z trójwymiarowym planowaniem leczenia
SCCHN	rak płaskonabłonkowy głowy i szyi
SD	odchylenie standardowe
TNM	klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organisation</i>)

1 Analiza problemu decyzyjnego

1.1 Populacja

1.1.1 Definicja

Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi (ang. *squamous cell carcinoma of the head and neck*, SCCHN) to heterogenna grupa nowotworów zlokalizowanych w górnej części układu oddechowego i pokarmowego (jama ustna, gardło, krtań, jama nosowa, gruczoły ślinowe i zatoki oboczne nosa).¹

Nowotwory te różnią się między sobą przebiegiem klinicznym i rokowaniem, ze względu jednak na pewne cechy wspólne ujmowane są jako jedna grupa. Głównym czynnikiem prognostycznym w ich leczeniu jest obecność przerzutów w węzłach chłonnych szyi; wspólna droga spływu dla tych nowotworów to węzły podżuchwowe, szyjne, zagardłowe i nadobojczykowe. U około 40% pacjentów w chwili rozpoznania stwierdza się obecność przerzutów do węzłów chłonnych. W miarę upływu czasu ze względu na lokalizację nowotwory mogą w różnym stopniu upośledzać podstawowe funkcje życiowe (oddychanie, przyjmowanie pokarmów, mówienie), a okaleczające leczenie może mieć negatywne skutki psychologiczne i społeczne dla pacjenta.¹

1.1.2 Patogeneza i etiologia

Podstawowym czynnikiem przyczynowym płaskonabłonkowych raków narządów głowy i szyi są kancerogeny zawarte w dymie tytoniowym. Inne czynniki rakotwórcze o udowodnionym znaczeniu to nadużywanie wysokoprocentowego alkoholu, zła higiena jamy ustnej oraz mechaniczne drażnienie błon śluzowych (np. źle dopasowane protezy stomatologiczne). W powstawaniu niektórych raków narządów głowy i szyi istotną rolę mogą odgrywać wirusy (Epsteina–Barr, HPV). Fakt zachorowania na raka płaskonabłonkowego głowy i szyi jest czynnikiem szacowanym na 12-35% ryzyka wystąpienia drugiego niezależnego nowotworu, szczególnie w obrębie dróg oddechowych. Podstawową przyczyną tego zjawiska jest narażenie na wspólne dla obu nowotworów czynniki kancerogenne.¹

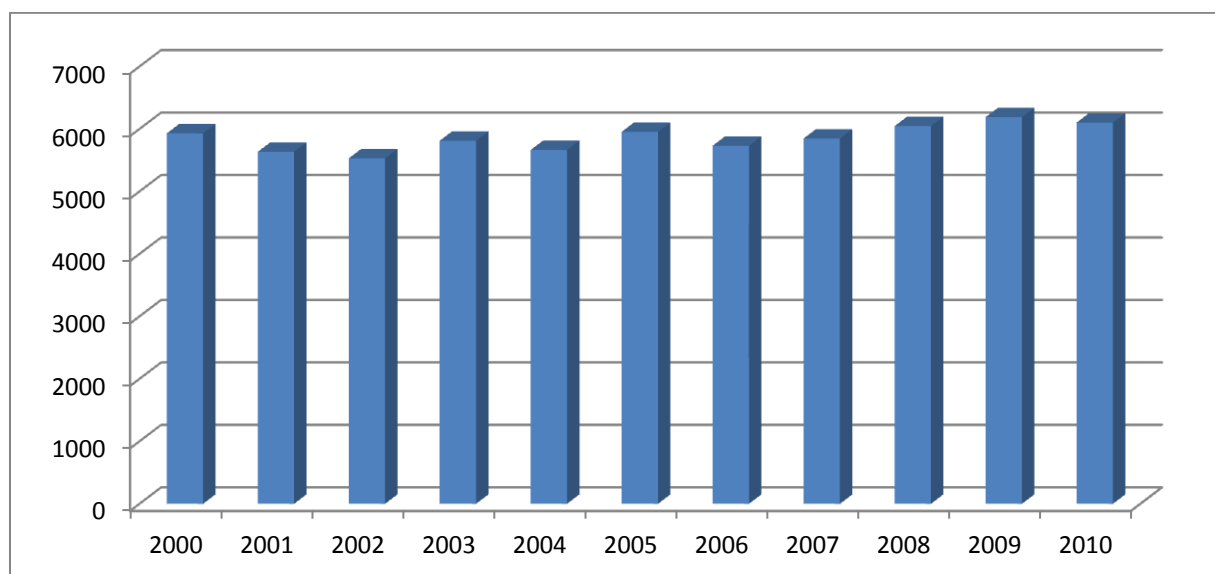
1.1.3 Epidemiologia

Według danych WHO, nowotwory narządów szyi i głowy stanowią około 7,1% wszystkich nowotworów złośliwych.² Większość zachorowań dotyczy pacjentów w wieku pomiędzy 50. a 70. rokiem życia, choć rak nosowej części gardła ma drugi

szczyt zachorowań pomiędzy 15. a 35. rokiem życia. Zachorowalność na raka narządów głowy i szyi jest prawie 5-krotnie wyższa wśród mężczyzn niż wśród kobiet.¹

Polska jest krajem wysokiego ryzyka, ze szczególnie wysoką zachorowalnością w populacji mężczyzn. Nowotwory płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi stanowiły w 2010 roku około 4,3% wszystkich nowych zachorowań na nowotwory złośliwe zarejestrowane w Polsce. U mężczyzn odsetek ten wynosił 6,8%, a w populacji kobiet – 1,9%. Zgony z powodu nowotworów tego obszaru stanowiły 6,2% wszystkich zgonów nowotworowych u mężczyzn i 1,7% wszystkich zgonów nowotworowych u kobiet. Z danych epidemiologicznych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wynika, że w 2010 roku w Polsce odnotowano 6 102 nowych zachorowań i prawie 3 900 zgonów z powodu nowotworów głowy i szyi. Zmiany najczęściej lokalizują się w krtani, dalej kolejno w jamie ustnej i części środkowej gardła, gardle dolnym, w jamie nosowej i zatokach przynosowych, najrzadziej w nosogardzieli. Najczęstszym nowotworem z grupy SCCHN jest rak krtani (2 201 nowych przypadków w 2010 roku w Polsce). Zachorowalność na przestrzeni ostatnich lat utrzymuje się na stałym wysokim poziomie (patrz rycina 1).³

Rycina 1. Liczba nowych zachorowań na nowotwory szyi i głowy (dane KRN z lat 2000-2010).



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Najczęstszym chemioterapeutykiem stosowanym w chemioradioterapii jest cisplatyna podawana w dawkach 100 mg/m² co 3 tygodnie, mimo że lek ten nie jest zarejestrowany w tym wskazaniu. Najczęstszymi przyczynami niezakwalifikowania pacjentów do chemioradioterapii są:

- wiek pacjentów lub duże prawdopodobieństwo zagrożenia działaniami niepożądanymi związanymi z profilem toksyczności leczenia,
- obecność współistniejących chorób wykluczających użycie chemioradioterapii,

- słaby stan zdrowia uniemożliwiający wykonanie chemioterapii ze względu na profil toksyczności tego leczenia,
- niewydolność nerek (ze względu na neurotoksyczność cisplatyny),
- niedosłuch (ze względu na ototoksyczność cisplatyny).

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

1.1.4 Rozpoznanie i diagnostyka

Diagnostyka nowotworów płaskonabłonkowych narządów głowy i szyi opiera się przede wszystkim na badaniu podmiotowym, a także na badaniu przedmiotowym. Każda podejrzana zmiana śluzówek/skóry w okolicy twarzowo-szyjnej powinna być traktowana jako potencjalnie złośliwa do czasu ewentualnego wykluczenia tego podejrzenia. Podstawą rozpoznania jest biopsja wycinkowa pobrana z ogniska pierwotnego nowotworu. Dodatkowo należy przeprowadzić:

- weryfikację mikroskopową guza (wycinek),
- biopsję aspiracyjną cienkoigłową podejrzanych węzłów chłonnych (pamiętać jednak należy, że w około 25% węzły chłonne szyjne, w których histologicznie stwierdza się obecność przerzutów, są klinicznie niezmiennione),
- radiogramy klatki piersiowej w dwóch projekcjach.

W razie wątpliwości diagnostycznych wykonuje się:

- badania direktoskopowe (krtani, gardła),
- ultrasonografię szyi z ewentualną biopsją celowaną podejrzanych struktur,
- tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny w przypadku wątpliwości dotyczących zaawansowania miejscowego nowotworu,
- pantomogram żuchwy w przypadku podejrzenia jej naciekania,
- badania obrazowe innych okolic anatomicznych podejrzanych o rozsiew procesu nowotworowego.

Podstawą diagnostyki pozostaje badanie histopatologiczne, pozwalające na postawienie ostatecznego rozpoznania, a także na ocenę stopnia dojrzałości histologicznej nowotworu i stopnia zaawansowania klinicznego zgodnie z klasyfikacją TNM.¹

Ocena stopnia zróżnicowania histologicznego

Typowym stanem przedrakowym błony śluzowej narządów głowy i szyi jest rogowacenie białe (leukoplakia) i czerwone (erytroplakia), a w obrębie krtani – pachydermia. Chorzy z tymi zmianami powinni podlegać ścisłej obserwacji klinicznej. W zależności od stopnia rozwoju histologicznego nowotwory dzielimy na cztery grupy: wysokozróżnicowane (G1), średniozróżnicowane (G2), niskozróżnicowane (G3) i niezróżnicowane (G4). Raki wysokozróżnicowane rozwijają się przede wszystkim w obrębie wargi, jamy ustnej, podniebienia miękkiego i twardego, nasady języka i krtani; raki o średnim stopniu zróżnicowania obejmują dno jamy ustnej i zatoki przynosowe, natomiast w jamie nosowej i nosowej części gardła dominują raki nisko zróżnicowane i niezróżnicowane. Raki wysoko i średnio zróżnicowane szerzą się przede wszystkim loko-regionalnie, naciekając sąsiednie struktury, dając przerzuty do szyjnych węzłów chłonnych, stosunkowo rzadko dają przerzuty odległe (20% pacjentów). Natomiast raki z grupy G3 i G4 wzrastają szybko, wczesnie dają przerzuty do węzłów chłonnych i atakują narządy odległe w 40% przypadków (głównie płuca). Inne są również

możliwości terapeutyczne w zależności od stopnia zróżnicowania. Charakterystyczną cechą raków niskozróżnicowanych i niezróżnicowanych jest względnie wysoka promieniowrażliwość i chemiowrażliwość.¹

Ocena stopnia zaawansowania wg skali TNM

Przed rozpoczęciem leczenia należy u każdego chorego określić szczegółowo zasięg nowotworu, u chorych leczonych chirurgicznie również w oparciu o wyniki badania histopatologicznego usuniętych tkanek, co pozwala zoptymalizować i monitorować leczenie. W odniesieniu do nabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi stosuje się klasyfikację zaawansowania klinicznego (TNM) i „patologicznego” (pTNM) rekomendowaną przez UICC/AJCC, gdzie T (tumor – guz) określa zasięg guza pierwotnego, jego wielkość i naciekanie sąsiednich struktur, N (nodus – węzeł) stan regionalnych węzłów chłonnych, M (metastasis – przerzut) obecność lub brak przerzutów odległych.

Klasyfikacja pTNM może być oceniona jedynie u chorych po doszczętnym leczeniu chirurgicznym, na podstawie badania patomorfologicznego usuniętych tkanek. Kategorie pT, pN i pM odpowiadają kategoriom klinicznym T, N i M.¹

Podział na stadia kliniczne

Określenie cech TNM umożliwia zakwalifikowanie danego nowotworu do konkretnego stopnia zaawansowania klinicznego, określanego liczbami rzymskimi od I do IV z podpunktami literowymi (np. Ia, Ib, IIc, IIIa, IV). Głównym celem klasyfikacji jest określenie rokowania (przykładowo prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia chorego na raka głośni w stopniu Ia wynosi 90% w porównaniu z 30% dla stopnia III), planowania leczenia oraz ocena wyników i możliwości ich porównania z wynikami uzyskanymi w różnych ośrodkach.

Stadia kliniczne obejmują:

- stadium 0 – Tis, czyli rak przedinwazyjny, bez przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych i bez przerzutów odległych;
- stadium I – T1 o małym zaawansowaniu miejscowym, bez przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych i bez przerzutów odległych;
- stadium II – T2 o średnim stopniu zaawansowania miejscowego, bez przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych i bez przerzutów odległych;
- stadium III – T1-T3, czyli guz każdej wielkości nienaciekający struktur sąsiednich, obecne przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych po stronie ogniska pierwotnego, bez przerzutów odległych;
- stadium IV – T4, czyli guz naciekający struktury sąsiednie, N2-3 czyli duży przerzut w pojedynczym węzle chłonnym lub zajęte mnogie węzły chłonne albo obecność przerzutów odległych.¹

1.1.5 Leczenie

Przy opracowywaniu planu leczenia w każdym przypadku należy wziąć pod uwagę czynniki zależne od guza, do których należą: stopień zaawansowania klinicznego

i histopatologicznego nowotworu, jego lokalizacja, ale również czynniki zależne od pacjenta – jego stan ogólny, choroby współistniejące. W przypadku pacjentów z zaawansowanymi postaciami nowotworu, obciążające schematy leczenia nie gwarantują wyleczenia, a mogą tylko zmniejszyć komfort życia chorego. U pacjentów zakwalifikowanych do leczenia radykalnego stosowane są trzy metody leczenia, samodzielnie lub w kombinacjach, w określonych schematach czasowych. Są to: chirurgia, radioterapia i chemioterapia.^{1,4,5}

Chirurgia

Leczenie operacyjne jest stosowane w terapii nowotworów płaskonabłonkowych narządów głowy i szyi, ale tylko we wczesnych stadiach zaawansowania (T1-2 przy N0) i przy wysokim stopniu zróżnicowania histologicznego (G1-2). Polega ono na wycięciu guza z zachowaniem marginesu bezpieczeństwa, w uzasadnionych przypadkach z najbliższym dorzeczem chłonnym. Najczęściej chirurgia kojarzona jest z radioterapią.¹

Radioterapia

Radioterapia (RT) jest podstawową metodą leczenia miejscowo zaawansowanych postaci nowotworów płaskonabłonkowych narządów głowy i szyi. Wykorzystuje wyższą wrażliwość komórek nowotworowych na promienie jonizujące w porównaniu do tkanki zdrowej. Może być stosowana jako jedyna forma terapii we wczesnych stopniach zaawansowania wybranych lokalizacji raka, takich jak krtań i wszystkie części gardła.

W stadium I i II nowotworu jest alternatywą dla często okaleczającego radykalnego zabiegu chirurgicznego. 70% raków płaskonabłonkowych głowy i szyi charakteryzuje się promieniowrażliwością średniego i niskiego stopnia, co wymusza stosowanie odpowiednio wysokich dawek promieniowania. Najczęściej stosowany zakres dawek całkowitych wynosi 60-70 Gy podanych w ciągu 6-7 tygodni (RT konwencjonalna).

W celu skrócenia czasu terapii coraz częściej stosuje się modyfikacje frakcjonowania dawki (hiperfrakcjonacja, przyspieszona hiperfrakcjonacja, ciągła przyspieszona frakcjonacja), co pozwala na poprawę skuteczności leczenia miejscowego. Drugą metodą jest radioterapia z trójwymiarowym planowaniem leczenia (RT konformalna, RT-3D), która pozwala na podanie wysokiej dawki jednorodnej w objętości napromienianej z maksymalną ochroną tkanek zdrowych. Ta postać RT jest stosowana przede wszystkim w leczeniu raków zatok obocznych nosa i nosowej części gardła. Najnowszą metodą RT jest napromienianie z modulacją intensywności dawki (IMRT), co pozwala zróżnicować dawkę promieniowania w obrębie samego guza. W sytuacjach, kiedy napromienianie zewnętrzne jest niewystarczające, stosuje się brachyterapię, polegającą na implantacji źródeł promieniotwórczych bezpośrednio w obręb guza (wczesne stopnie zaawansowania klinicznego raka skóry twarzy, wargi, jamy ustnej jako alternatywa dla leczenia chirurgicznego lub jako metoda podwyższenia podanej dawki promieniowania zewnętrznego w innych przypadkach).

Radioterapia jest również stosowana jako uzupełnienie leczenia operacyjnego w przypadku guzów nisko zróżnicowanych, w guzach jamy ustnej i gardła, nawet o niskim stopniu zaawansowania klinicznego. Drugim wskazaniem jest radioterapia pooperacyjna w przypadku stwierdzonego w badaniu histopatologicznym niewystarczającego marginesu resekcji, naciekania raka rozproszonymi ogniskami, niskiego zróżnicowania nowotworu lub obecności nawet pojedynczego przerzutu w usuniętych węzłach chłonnych.¹

Chemioterapia

Chemioterapia jako samodzielna metoda leczenia jest nieskuteczna w terapii nowotworów płaskonabłonkowych narządów głowy i szyi z powodu ich niskiej chemiowrażliwości (wyjątek stanowi nisko zróżnicowany nowotwór części nosowej gardła). Chemioterapia znalazła swoje miejsce w leczeniu nawrotów lub rozsiewu nowotworowego. Najczęściej używany schemat opiera się na cisplatynie podawanej w bolusie w dawce 100mg/m² co 3 tygodnie, czasem w kombinacji z fluorouracylem.¹

Chemioradioterapia

Pomimo faktu, że radioterapia jest uznana za główną metodę leczenia miejscowo zaawansowanych postaci nowotworów nabłonkowych narządów głowy i szyi, jej efekty nie są zadowalające. W radioterapii konwencjonalnej miejscowe wyleczenie jest obserwowane u 30% pacjentów, przy przeżyciu 5-letnim rzędu 15-25% i średnim przeżyciu około 12 miesięcy. Nowoczesne formy radioterapii poprawiły te wyniki, zwłaszcza w zakresie miejscowej skuteczności leczenia, ale nie wpłynęły znacząco na czas przeżycia całkowitego. Poszukiwanie nowych, bardziej skutecznych pod tym względem koncepcji leczenia doprowadziło do połączenia radioterapii z chemioterapią (chemioradioterapia – CRT). Ideą tej metody jest użycie cytostatyków jako czynników uwrażliwiających komórki nowotworowe na działanie promieni jonizujących. Początkowo stosowano chemioterapię neoadjuwantową (indukcyjną) w celu zmniejszenia masy guza przed radioterapią, ponadto leczenie systemowe miało zmniejszyć ryzyko powstawania przerzutów odległych. Obecnie stosuje się jednoczesną chemioradioterapię w oparciu o koncepcję współpracy przestrzennej promieniowania jonizującego i cytostatyków na poziomie komórkowym. Umożliwiło to 10% wzrost wyleczalności miejscowej, jak również wyleczalności całkowitej w grupie pacjentów poddanych chemioradioterapii w porównaniu do grupy leczonych samą radioterapią. Czynnikiem znacznie ograniczającym stosowanie takiego skojarzonego leczenia jest jego wysoka toksyczność, często zmuszająca pacjenta do przerwania tej formy terapii lub zmniejszenia jego potencjalnej skuteczności przez zmianę rozpoczętego schematu. Ma to szczególne znaczenie w przypadku pacjentów w ciężkim stanie ogólnym.¹

Molekularna terapia celowana

W założeniu molekularna terapia celowana powinna charakteryzować się skutecznością równą lub wyższą od obserwowanej w powyższych metodach, ale znacznie mniejszą

toksycznością. Postęp w naukach molekularnych pozwolił na wyodrębnienie czynników zaangażowanych w niekontrolowany wzrost komórek nowotworowych. Jednym z nich jest EGFR (receptor naskórkowego czynnika wzrostu) należący do grupy przezbłonowych białek sygnałowych. EGFR jest związany z prawidłowym wzrostem i różnicowaniem komórek, ale jego obecność stwierdzono również na powierzchni komórek nowotworowych licznych guzów litych, w tym w 90% przypadków raka narządów głowy i szyi. Zauważono też, że stopień ekspresji EGFR koreluje bezpośrednio ze złośliwością guza i czasem przeżycia chorych, a także ze stopniem oporności guza na radioterapię.¹

1.1.5.1 Wytyczne European Society for Medical Oncology

Według wytycznych EHNS-ESMO-ESTRO z 2010 roku dotyczących leczenia płaskonabłonkowych nowotworów głowy i szyi, wybór leczenia zależy od lokalizacji i stopnia zaawansowania nowotworu.⁶ We wczesnych stadiach (I-II) zarówno konserwatywna chirurgia, jak i radioterapia (radykalna radioterapia lub brachyterapia) dają zbliżone efekty.

Nowoczesna radioterapia powinna zawierać radioterapię konformalną 3D lub napromienianie z modulacją intensywności dawki (IMRT). Standardem postępowania w przypadku lokalnie zaawansowanych nowotworów w stadium III lub IV jest chirurgia z rekonstrukcją i pooperacyjna radioterapia. U pacjentów, u których stwierdzono podwyższone ryzyko podczas operacji, zaleca się postoperacyjną chemoradioterapię opartą na platynie (siła zalecenia: IA).

U pacjentów nieoperacyjnych standardem postępowania jest chemioradioterapia (siła zalecenia: IA). Radioterapia w skojarzeniu z cetuksymabem wykazała wyższy odsetek odpowiedzi, dłuższy czas do progresji wolnej od choroby i dłuższy czas przeżycia całkowitego w porównaniu z samą radioterapią (siła zalecenia: IIB).

W przypadku nowotworów lokalnie zaawansowanych skuteczna jest chemioterapia indukcyjna taksanami z udziałem platyny (siła zalecenia: IA). Chemioterapia indukcyjna taksanami z jednoczesną radiochemioterapią jest wymieniana jako terapia oszczędzająca wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem krtani i części krtaniowej gardła wymagających całkowitej laryngektomii (siła zalecenia: IIA). Inna opcja terapeutyczna to chemioradioterapia (siła zalecenia: IIA).

1.1.5.2 Zalecenia Polskiej Unii Onkologii

Zgodnie z zaleceniami Polskiej Unii Onkologii (PUO) ⁷ z 2009 r., dotyczącymi postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach nabłonkowych narządów głowy i szyi, wybór metody leczenia jest ściśle uzależniony od czynników zależnych od guza: lokalizacji i stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu, stanu

ogólnego chorego (wiek, stopień sprawności, choroby towarzyszące) oraz czynników pozamedycznych (organizacyjnych, doświadczenia ośrodka, oczekiwań i preferencji pacjenta).

Rutynowymi metodami leczenia chorych na raka narządów głowy i szyi są chirurgia i radioterapia (RT). Często łączy się obie te metody, z reguły w sekwencji zabieg operacyjny, a następnie radioterapia.

Nowotwory o wczesnym klinicznym stopniu zaawansowania

- Chirurgia i radioterapia są skuteczne we wczesnych stopniach klinicznego zaawansowania nowotworu (I i II, tzn. T1–2, N0) i w tej grupie często stosuje się je jako metody samodzielne. U chorych z I–II stopniem zaawansowania nowotworu odsetek trwałych wyleczeń, zależnie od lokalizacji, waha się w granicach 60–90%.
- Wyłączna radioterapia jest metodą równorzędną z leczeniem chirurgicznym w przypadkach wczesnego raka krtani (T1–2N0), jak też postępowaniem z wyboru u większości chorych na raka nosowej, ustnej i krtaniowej części gardła w stopniu zaawansowania T1–2N0.
- Chirurgię jako wyłączną metodę stosuje się w rakach o niskim stopniu zaawansowania (T1N0, rzadziej T2N0) zlokalizowanych w jamie ustnej, wardze dolnej oraz, alternatywnie w stosunku do radioterapii, w krtani.
- Chemioradioterapia jest rekomendowaną metodą leczenia oszczędzającego narząd u chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowane raki krtani oraz raki ustnej i krtaniowej części gardła.

Nowotwory o większym stopniu zaawansowania

- W nowotworach bardziej zaawansowanych, z wyjątkiem raka głośni, wyniki leczenia z udziałem radioterapii i/lub chirurgii są znacznie gorsze niż w przypadku nowotworów we wczesnym klinicznym stadium zaawansowania. Odsetek niepowodzeń miejscowych przekracza 60%, a równocześnie ze wzrostem miejscowo–regionalnego zaawansowania nowotworu wzrasta ryzyko przerzutów odległych.
- W przypadku nowotworów bardziej zaawansowanych napromienianie najczęściej jest kojarzone z leczeniem chirurgicznym lub chemioterapią.
- Uzupełniającą radioterapię stosuje się rutynowo u chorych z bardziej zaawansowanymi guzami. Niekonwencjonalne frakcjonowanie dawki radioterapii zwiększa miejscową skuteczność leczenia w wybranych lokalizacjach nowotworów głowy i szyi. W ciągu ostatnich lat chemioradioterapia stała się postępowaniem z wyboru w III i IV stopniu zaawansowania nowotworu, w przypadkach niekwalifikujących się do resekcji.
- Leczenie operacyjne jest również celowe u części chorych na zaawansowane raki ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani (jeśli nie ma możliwości

zachowawczego leczenia oszczędzającego narząd). W niektórych lokalizacjach nowotworu (np. większość raków jamy ustnej, praktycznie wszystkie przypadki raka zatok obocznych), pomimo wczesnego zaawansowania, chirurgię powinno się jednak uzupełnić radioterapią.

- Chirurgia pozostaje metodą pierwotnego leczenia z wyboru w przypadku raków gruczołów ślinowych, zatok obocznych nosa (niezależnie od stopnia zaawansowania), a także zaawansowanych nowotworów jamy ustnej.
- Chemioradioterapię stosuje się rutynowo jako uzupełnienie zabiegu operacyjnego przy istnieniu niekorzystnych patomorfologicznych czynników rokowniczych (liczne przerzuty w węzłach chłonnych szyi, przekraczanie przez nacieki torebki węzła chłonnego, naciekanie mięśni głębokich).
- Rutynowo radioterapia jest kojarzona z podawaniem cisplatyny w dawce 100 mg/m² w 1., 22., 43. dniu napromieniania lub w dawce 40 mg/m² podawanej co tydzień.
- Inną potencjalnie skuteczną metodą leczenia chorych na zaawansowane raki płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi jest indukcyjna chemioterapia złożona z docetakselu, cisplatyny i 5-fluorouracylu, poprzedzająca radioterapię lub jednoczesna chemioradioterapia.

1.1.5.3 Wytyczne Cancer Care Ontario

Zgodnie z wytycznymi Cancer Care Ontario z 2011 r. chemoradioterapia oparta na platynie jest standardem leczenia u większości pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem głowy i szyi.⁸ Platyna w monoterapii lub w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) wydaje się najbardziej skuteczna.

U pacjentów powyżej 70. roku życia, dodanie chemioterapii opartej na platynie do radioterapii nie poprawia istotnie przeżycia całkowitego w porównaniu do samej radioterapii.

Dodanie cetuksymabu do radioterapii może być jedną z opcji terapeutycznych.

1.1.5.4 Wytyczne National Comprehensive Cancer Network

Wytyczne National Comprehensive Cancer Network z 2011 roku dotyczące terapii systemowej w nowotworach płaskonabłonkowych głowy i szyi rekomendują następujące postępowanie w przypadku nowotworów ust, jamy ustnej, ustnej części gardła, dolnej części gardła, głośni i podgłośni krtani, komórek sitowych, zatok szczękowych:

- leczenie pierwszego rzutu z jednoczesną radioterapią:

- monoterapia cisplatyną (preferowana terapia) (siła zalecenia: 1^a);
- cetuksymab (siła zalecenia: 2A);
- 5-FU/hydroksymocznik (siła zalecenia: 2A);
- cisplatyna/paklitaksel (siła zalecenia: 2A);
- cisplatyna/5-FU we wlewie (siła zalecenia: 2A);
- karboplatyna/5-FU we wlewie (siła zalecenia: 2A);
- karboplatyna/paklitaksel (siła zalecenia: 2B);
- chemioradioterapia stosowana po zabiegach chirurgicznych:
 - cisplatyna w monoterapii (siła zalecenia: 2A);
- indukcyjna/sekwencyjna chemioterapia:
 - docetaksel/cisplatyna/5-FU (siła zalecenia: 1 w przypadku indukcji, 2A w przypadku sekwencyjnej chemioterapii);
- po indukcji wśród stosowanych leków wymienia się: związki platyny, taksany lub cetuksymab.⁹

U chorych z nowotworami nosowej części gardła zalecana jest chemioradioterapia, a następnie adjuwantowa chemioterapia (cisplatyna + radioterapia, a następnie cisplatyna/5-FU – siła zalecenia: 2A).

1.1.6 Rokowanie

Rokowanie zależy w głównej mierze od miejscowego zaawansowania nowotworu, jednak najważniejszym czynnikiem prognostycznym jest stan okolicznych węzłów chłonnych. Niezależnie od umiejscowienia i rozległości ogniska pierwotnego, odsetek przeżyć 5-letnich wynosi około 50–60% u chorych bez przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych w porównaniu do 20–30% u chorych z zajętymi węzłami. Najgorzej rokującym nowotworem jest nowotwór gardła, ze względu na najczęściej późne rozpoznanie; odsetek 5-letniego przeżycia bez wznowy wynosi 30-35%, podczas gdy w raku krtani 50-60% przy zajęciu głośni i 30-50% przy zajęciu nagłośni, nawet przy przerzutach w węzłach chłonnych.¹⁰

^a Siła zaleceń i konsensus: 1 – rekomendacja oparta na wysokiej jakości dowodach (randomizowanych badaniach), konsensus NCCN; 2A – rekomendacja oparta na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN; 2B – rekomendacja oparta na dowodach niższej jakości, brak jednomyślności NCCN (ale bez poważniejszych różnic); 3 – rekomendacja oparta na dowodach niezależnie od ich jakości, brak jednomyślności NCCN z poważnymi różnicami.

1.2 Interwencja

1.2.1 Opis interwencji

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.¹¹

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	cetuksymab
Opatentowane nazwy handlowe	Erbitux®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (L01XC06)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Merck KGaA 64271 Darmstadt Niemcy

Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, uzyskanym z linii komórkowych ssaków (Sp2/0) metodą rekombinacji DNA.

Wskazania do stosowania

Erbitux jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem KRAS typu dzikiego:

- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie lub FOLFOX4,
- w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia oksaliplatyną i irynotekaniem, i u których występuje nietolerancja irynotekanu.

Erbitux jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi:

- w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie,
- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i/lub z przerzutami.

Dawkowanie i sposób podawania

Erbitux musi być podawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. W czasie wlewu i przynajmniej przez godzinę po jego zakończeniu konieczne jest ściśle monitorowanie stanu pacjenta. Musi być zapewniona dostępność sprzętu resuscytacyjnego.

Dawkowanie

Przed pierwszym wlewem dożylnym pacjenci muszą otrzymać premedykację lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidem. Postępowanie to jest zalecane przed wszystkimi kolejnymi wlewami.

We wszystkich wskazaniach Erbitux podawany jest raz w tygodniu. Początkowa dawka wynosi 400 mg cetuksymabu na m² powierzchni ciała (pc). Wszystkie kolejne cotygodniowe dawki wynoszą 250 mg cetuksymabu na m² pc.

U pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi cetuksymab stosuje się w skojarzeniu z radioterapią. Zaleca się rozpoczęcie leczenia cetuksymabem jeden tydzień przed rozpoczęciem radioterapii i kontynuowanie leczenia cetuksymabem do zakończenia okresu radioterapii.

U pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi, nawracającym i (lub) z przerzutami, cetuksymab stosuje się w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie, a następnie jako leczenie podtrzymujące aż do progresji choroby. Nie wolno podawać chemioterapii wcześniej niż po upływie jednej godziny od zakończenia wlewu cetuksymabu.

Sposób podawania

Erbitux 2 mg/ml jest podawany dożylnie przez filtr umieszczony w zestawie dostępu dożylnego za pomocą pompy infuzyjnej, wlewu kroplowego lub pompy strzykawkowej. W przypadku dawki początkowej zalecany czas wlewu wynosi 120 minut. Zalecany czas wlewu kolejnych cotygodniowych dawek wynosi 60 minut. Maksymalna szybkość wlewu nie może być większa niż 10 mg na minutę, co odpowiada podaniu 5 ml preparatu Erbitux 2 mg/ml na minutę.

Szczególne grupy pacjentów

Dotychczas stosowanie leku badano jedynie u pacjentów z odpowiednią czynnością nerek i wątroby.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania cetuksymabu u pacjentów z wcześniej istniejącymi zaburzeniami hematologicznymi.

U osób w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania, jednakże dane dotyczące stosowania u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone.

Nie określono skuteczności cetuksymabu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniu fazy I nie ujawniono nowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem stosowania u dzieci i młodzieży.

Przeciwwskazania

Erbitux jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi (stopień 3. lub 4.) reakcjami nadwrażliwości na cetuksymab w wywiadzie.

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania dotyczące równocześnie stosowanych chemioterapeutyków lub radioterapii.

Mechanizm działania

Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR). Szlaki sygnałów przekazywanych przez EGFR związane są z kontrolą przeżycia komórek, progresją cyklu komórkowego, angiogenezą, migracją komórek i inwazją komórkową/przerzutowaniem.

Cetuksymab wiąże się z EGFR z powinowactwem od około 5 do 10 razy silniejszym niż jego endogenne ligandy. Cetuksymab blokuje wiązanie endogennych ligandów EGFR, powodując zahamowanie czynności receptora. Powoduje to internalizację EGFR i może prowadzić do zmniejszenia ekspresji EGFR. Cetuksymab działa również na efektorowe komórki cytotoksyczne układu immunologicznego, ukierunkowując je na komórki wykazujące ekspresję EGFR (cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał; ang. *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). Cetuksymab nie wiąże się z innymi receptorami należącymi do rodziny HER. Produkt białkowy protoonkogenu KRAS (ang. *Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue*) jest centralnym czynnikiem przekazującym sygnał EGFR w dół szlaku sygnałowego. W przypadku nowotworów aktywacja KRAS przez EGFR przyczynia się za pośrednictwem EGFR do zwiększenia proliferacji, przeżycia i wytwarzania czynników pro-angiogennych. KRAS jest jednym z najczęściej aktywowanych onkogenów w raku występującym u ludzi. Mutacje genu KRAS w określonych miejscach, tzw. "hot-spot" (głównie w kodonach 12 i 13), prowadzą do konstytutywnej aktywacji białka KRAS, niezależnie od sygnałów przekazywanych przez EGFR.

1.2.2 Wytyczne kliniczne stosowania cetuksymabu w SCCHN

1.2.2.1 Polska Unia Onkologii

Według zaleceń Polskiej Unii Onkologii (PUO) z 2009 roku, u chorych z zaawansowanym rakiem ustnej części gardła, krtani i krtaniowej części gardła z przeciwwskazaniami do chemioradioterapii można rozważyć wyłączną radioterapię z wykorzystaniem hiperfrakcjonowania dawki lub radioterapię skojarzoną z cetuksymabem.**Error! Bookmark not defined.**

1.2.2.2 European Society for Medical Oncology

W wytycznych European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2010 roku nie ma jednoznacznych wskazań dotyczących stosowania cetuksymabu w skojarzeniu z radioterapią. W rekomendacji podkreślono jednak, że radioterapia podawana

w skojarzeniu z cetuksymabem wykazała wyższy odsetek odpowiedzi, dłuższy czas do progresji wolnej od choroby i dłuższy czas przeżycia całkowitego w porównaniu z samą radioterapią.**Error! Bookmark not defined.**

1.2.2.3 National Comprehensive Cancer Network

Według wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2011 roku cetuksymab stosowany z radioterapią jest podstawowym systemowym sposobem leczenia płaskonabłonkowego raka głowy i szyi: ust, jamy ustnej, części ustnej gardła, dolnej części gardła, głośni, pogłośni, zatoki sitowej, zatoki szczękowej (utajonego, pierwotnego).⁹

1.2.2.4 Federacja Hiszpańskich Towarzystw Onkologicznych

Według wytycznych FHTO z 2010, cetuksymab w skojarzeniu z radioterapią jest opcją terapeutyczną wśród pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania chemioterapii i/lub pacjentów w wieku powyżej 75 lat.¹²

1.2.2.5 Cancer Care Ontario

Zgodnie z wytycznymi kanadyjskimi Cancer Care Ontario (CCO) z 2009 r., u pacjentów z miejscowo zaawansowanym płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi dodanie cetuksymabu do radioterapii może być opcją terapeutyczną poprawiającą przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji i czas do miejscowego nawrotu choroby.⁸

1.2.2.6 Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Wytyczne Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) z 2006 roku rekomendują wśród pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem głowy lub szyi, u których istnieją przeciwwskazania do chemioterapii, rozważenie leczenia cetuksymabem w skojarzeniu z radioterapią.¹³

Tabela 4. Wytyczne kliniczne stosowania cetuksymabu w leczeniu SCCHN – podsumowanie.

Organizacja	Rok	Kraj/region	Wytyczne stosowania cetuksymabu
PUO	2009	Polska	Radioterapię skojarzoną z cetuksymabem (lub wyłączną radioterapię z wykorzystaniem hiperfrakcjonowania) można rozważyć u chorych z zaawansowanym rakiem ustnej części gardła, krtani i krtaniowej części gardła z przeciwwskazaniami do chemioradioterapii.
ESMO	2010	Europa	Brak jednoznacznych wskazań dotyczących stosowania cetuksymabu w skojarzeniu z radioterapią.*
NCCN	2011	USA	Cetuksymab w skojarzeniu z radioterapią jest podstawowym systemowym sposobem leczenia płaskonabłonkowego raka głowy i szyi: ust, jamy ustnej, części ustnej gardła, dolnej części gardła, głośni, pogłośni, zatoki sitowej, zatoki szczękowej (utajonego, pierwotnego).
FHTO	2010	Hiszpania	Cetuksymab w skojarzeniu z radioterapią jest opcją terapeutyczną wśród pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania chemioterapii i/lub pacjentów w wieku powyżej 75 lat.
CCO	2009	Kanada	Dołączenie cetuksymabu do radioterapii może być opcją terapeutyczną, poprawiającą przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji i czas do miejscowego nawrotu choroby u pacjentów z miejscowo zaawansowanym płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi.
SIGN	2006	Szkocja	Cetuksymab w skojarzeniu z radioterapią należy rozważyć w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem głowy lub szyi, u których istnieją przeciwwskazania do chemioterapii.

* W rekomendacji podkreślono, że radioterapia podawana w skojarzeniu z cetuksymabem wykazała wyższy odsetek odpowiedzi, dłuższy czas do progresji wolnej od choroby i dłuższy czas przeżycia całkowitego w porównaniu z samą radioterapią.

1.2.3 Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukano strony internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA:

- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) – Wielka Brytania;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania;
- National Horizon Scanning Centre (NHSC) – Wielka Brytania;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Kanada;
- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja;
- Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL) – Czechy;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy.

Status refundacji cetuksymabu w Polsce oraz rekomendacje polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych przedstawiono w rozdziale 1.2.4.

1.2.3.1 National Institute for Health and Clinical Excellence

NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) zaleca cetuksymab w skojarzeniu z radioterapią w populacji pacjentów z lokalnie zaawansowaną postacią SCCHN, której status oceniany skalą Karnofsky’ego wynosi co najmniej 90% oraz u których wszystkie schematy chemioterapii opartej na pochodnych platyny są przeciwwskazane.¹⁴

NICE nie zaleca cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu SCCHN z przerzutami lub w przypadku nawrotu SCCHN.¹⁵

1.2.3.2 Scottish Medicines Consortium

SMC (Scottish Medicines Consortium) zaleca stosowanie cetuksymabu w skojarzeniu z radioterapią wśród pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi. Rekomendację ograniczono do populacji pacjentów niekwalifikujących się do chemioradioterapii, w dobrym stanie ogólnym, bez obecności przerzutów.¹⁶

SMC nie rekomenduje stosowania cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu nawrotów SCCHN lub postaci nowotworu z przerzutami.¹⁷

1.2.3.3 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

Australijska agencja Pharmaceutical Benefits Advisory Committee rekomenduje cetuksymab jako leczenie inicjujące u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem ustnej części gardła, krtaniowej części gardła i krtani w stadium III, IVa lub IVb przez tydzień poprzedzający radioterapię, w przypadku przeciwwskazań do leczenia chemioterapią opartą na cisplatynie.

Cetuksymab w połączeniu z radioterapią jest rekomendowany u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem ustnej części gardła, krtaniowej części gardła i krtani w stadium III, IVa lub IVb, którzy nie tolerują chemioterapii opartej na cisplatynie.¹⁸

1.2.3.4 Haute Autorite de Sante

Francuski Haute Autorite de Sante (HAS) rekomenduje stosowanie cetuksymabu w kombinacji z radioterpią u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem głowy i szyi, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii.¹⁹

HAS rekomenduje stosowanie cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu nawrotów SCCHN lub postaci nowotworu z przerzutami.²⁰

1.2.3.5 Státní ústav pro kontrolu léčiv

Cetuksymab jest rekomendowany przez czeską agencję SUKL w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.²¹

Tabela 5. Podsumowanie rekomendacji agencji oceny technologii medycznych dotyczących stosowania cetuksymabu w leczeniu SCCHN.

Kraj	Organizacja	Rok	Rekomendacja
Wielka Brytania	NICE	2011, 2012	NICE zaleca cetuksymab w skojarzeniu z radioterapią w populacji pacjentów z lokalnie zaawansowanym SCCHN, których status oceniany skalą Karnofsky'ego wynosi $\geq 90\%$ oraz u których wszystkie schematy chemioterapii opartej na pochodnych platyny są przeciwwskazane. NICE nie zaleca cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu SCCHN z przerzutami lub w przypadku nawrotu SCCHN.
Szkocja	SMC	2006, 2009	SMC zaleca stosowanie cetuksymabu w skojarzeniu z radioterapią u pacjentów z lokalnie zaawansowanym SCCHN niekwalifikujących się do chemioradioterapii, w dobrym stanie ogólnym, bez obecności przerzutów. SMC nie zaleca stosowania cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu nawrotów SCCHN lub postaci nowotworu z przerzutami.
Australia	PBAC	2007	PBAC rekomenduje cetuksymab u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem ustnej części gardła, krtaniowej części gardła i krtani w stadium III, IVa lub IVb: <ul style="list-style-type: none"> • jako leczenie inicjujące przed radioterapią w przypadku przeciwwskazań do leczenia chemioterapią opartą na cisplatynie; • w połączeniu z radioterapią u pacjentów, którzy nie tolerują chemioterapii opartej na cisplatynie.
Francja	HAS	2010	HAS rekomenduje stosowanie cetuksymabu w skojarzeniu z radioterapią u chorych z miejscowo zaawansowanym SCCHN, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii. HAS rekomenduje stosowanie cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu nawrotów SCCHN lub postaci nowotworu z przerzutami.
Czechy	SUKL	2010	Cetuksymab jest rekomendowany przez SUKL w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu pacjentów z lokalnie zaawansowanym SCCHN.

1.2.4 Status refundacji cetuksymabu w Polsce

Obecnie cetuksymab jest finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” (Załącznik B.4. do zarządzenia Nr 16/2010/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 marca 2010 r.) we wskazaniu leczenie nowotworów jelita grubego (ICD-10: C18-C20). W terapii SCCHN cetuksymab stosowany jest jedynie jako niestandardowa chemioterapia.

W stanowisku nr 66/18/2008 z dnia 28 listopada 2008 r. Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie z środków publicznych cetuksymabu (Erbitux®) w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu zaawansowanych miejscowo raków ustnej części gardła w 3. i 4. stopniu zaawansowania klinicznego, u pacjentów z przeciwwskazaniami do radiochemioterapii opartej na cisplatynie, w ramach wykazu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Zgodnie z rekomendacją Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 46/2011 z dnia 27 czerwca 2011 roku, Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab w skojarzeniu z napromienianiem” jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny leku oraz wprowadzenia w programie zdrowotnym modyfikacji w zakresie przeciwwskazań do stosowania pochodnych cisplatyny. Wg rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, „jednym z warunków włączenia pacjenta do programu leczenia z wykorzystaniem cetuksymabu jest bowiem stwierdzenie medycznych przeciwwskazań do terapii pochodnymi platyny, tymczasem cetuksymab jest zarejestrowany do stosowania m. in. właśnie w terapii skojarzonej z chemioterapią opartą na platynie.”

Należy zaznaczyć, że stwierdzenie to pozostaje w całkowitej sprzeczności z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego, według których cetuksymab jest wskazany w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią, natomiast cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie zarejestrowany jest w leczeniu pacjentów z nawracającym rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi i/lub z przerzutami.

Rekomendacja Prezesa AOTM powstała w oparciu o stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 57/2011 z dnia 27 czerwca 2011 r.: „Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej »Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab w skojarzeniu z napromienianiem« jako świadczenia gwarantowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny leku oraz wprowadzenia modyfikacji w zakresie przeciwwskazań do stosowania cisplatyny.” W opinii Rady Konsultacyjnej w populacji pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem

płaskonabłonkowym głowy i szyi (SCCHN) cetuksymab w skojarzeniu z radioterapią wykazuje udowodnioną przewagę nad samodzielnie stosowaną do tej pory radioterapią pod względem wydłużenia przeżycia bez progresji oraz lepszego stanu lokalnego.

1.3 Komparatory

Radioterapia jest podstawową metodą leczenia miejscowo zaawansowanych postaci nowotworów płaskonabłonkowych narządów głowy i szyi. Wykorzystuje wyższą wrażliwość komórek nowotworowych na promienie jonizujące w porównaniu do tkanki zdrowej. Może być stosowana jako jedyna forma terapii we wczesnych stopniach zaawansowania wybranych lokalizacji raka, takich jak krtani i wszystkie części gardła. Najczęściej stosowany zakres dawek całkowitych wynosi 60-70 Gy podanych w ciągu 6-7 tygodni (RT konwencjonalna). W celu skrócenia czasu terapii, a tym samym zmniejszenia stopnia repopulacji klonogennych komórek nowotworowych, coraz częściej stosuje się modyfikacje frakcjonowania dawki (hiperfrakcjonacja, przyspieszona hiperfrakcjonacja, ciągła przyspieszona frakcjonacja), co pozwoliło na poprawę skuteczności leczenia miejscowego. Inną metodą jest radioterapia z trójwymiarowym planowaniem leczenia (RT konformalna, RT-3D), która pozwala na podanie wysokiej dawki jednorodnej w objętości napromienianej z maksymalną ochroną tkanek zdrowych. Najnowszą metodą RT jest napromienianie z modulacją intensywności dawki (IMRT), co pozwala zróżnicować dawkę promieniowania w obrębie samego guza. W sytuacjach, kiedy napromienianie zewnętrzne jest niewystarczające, stosuje się brachyterapię, polegającą na implantacji źródeł promieniotwórczych bezpośrednio w obręb guza.

Zgodnie z wytycznymi Polskiej Unii Onkologii z 2009 roku, rutynowymi metodami leczenia chorych na raka narządów głowy i szyi są chirurgia i radioterapia. Rekomendowaną metodą leczenia oszczędzającego narząd u chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowane raki krtani oraz ustnej i krtaniowej części gardła jest chemioradioterapia.

U chorych z zaawansowanym rakiem ustnej części gardła, krtani i krtaniowej części gardła z przeciwwskazaniami do chemioradioterapii można rozważyć wyłączną radioterapię z wykorzystaniem hiperfrakcjonowania dawki lub radioterapię skojarzoną z cetuksymabem.

Najczęstszymi schematami radioterapii są następujące schematy napromieniania:

- raz na dobę: całkowita dawka 70 Gy podana w 35 frakcjach, tj.: 2,0 Gy/frakcję, 5 frakcji/tydzień przez 7 tygodni;
- dwa razy na dobę: całkowita dawka 72,0-76,8 Gy podana w 60-64 frakcjach, tj.: 1,2 Gy/frakcję, 10 frakcji/tydzień przez 6-6,5 tygodnia;

- *concomitant boost*: 72,0 Gy podana w 42 frakcjach:
 - raz na dobę w dawce 32,8 Gy, tj.: 1,8 Gy/frakcję, 5 frakcji/tydzień przez 3,5 tygodnia;
 - dwa razy na dobę:
 - w dawce porannej 21,6 Gy, tj.: 1,8 Gy/frakcję, 5 frakcji/tydzień przez 2,5 tygodnia,
 - w dawce popołudniowej 18,0 Gy, tj.: 1,5 Gy/frakcję, 5 frakcji/tydzień przez 2,5 tygodnia.¹

Radioterapia jest finansowana w ramach świadczeń onkologicznych znajdujących się w zarządzeniach Prezesa NFZ dotyczących leczenia szpitalnego (Załącznik 4 do Zarządzenia Nr 90/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r.; Katalog radioterapii – Załącznik nr 1d do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ).

1.4 Oceniane punkty końcowe

W zakresie oceny skuteczności cetuksymabu w leczeniu płaskonabłonkowych nowotworów głowy i szyi istotne znaczenie mają takie punkty końcowe, jak:

- czas przeżycia bez progresji choroby;
- całkowite przeżycie;
- odpowiedź na leczenie (pełna i częściowa);
- jakość życia;
- działania niepożądane.

2 Cel pracy

Celem niniejszego przeglądu systematycznego jest ocena klinicznej skuteczności i bezpieczeństwa cetuksymabu (Erbix®) w połączeniu z radioterapią w leczeniu lokalnie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (SCCHN).

Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO:

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi
Rodzaj interwencji (I)	Cetuksymab w skojarzeniu z radioterapią
Komparator (C)	Radioterapia
Efekty zdrowotne (O)	Kliniczne istotne punkty końcowe, takie jak: <ul style="list-style-type: none">• czas przeżycia bez progresji choroby,• całkowite przeżycie,• odpowiedź na leczenie (pełna i częściowa), Jakość życia, Działania niepożądane.

3 Metodyka

3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych

3.1.1 Strategia

Przeszukano następujące bazy danych:

- W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz – bazy bibliograficzne i rejestry badań:
 - Medline,
 - EMBASE,
 - The Cochrane Library.
- W zakresie doniesień konferencyjnych przeszukano dostępne abstrakty z konferencji: American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society for Medical Oncology (ESMO), American Association for Cancer Research (AACR).

Przeszukano następujące systemy bazy danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- Center for Reviews and Dissemination,
- strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod kątem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, Cochrane Library oraz EMBASE dla danych pierwotnych przedstawiono w aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych:
<http://www.clinicaltrials.gov/>, <http://www.controlled-trials.com/>.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (M.F., O.A.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 02.01.2013 dla bazy Medline i 03.01.2012 dla baz Cochrane oraz EMBASE.

3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Analiza abstraktów konferencyjnych dotyczyła jedynie uzupełnienia danych uzyskanych z pełnych publikacji. Nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod kątem zgodności z następującymi kryteriami:

- Przedmiot badania:
 - cetuksymab (raz w tygodniu w dawce początkowej 400 mg/m² powierzchni ciała, a następnie w dawce 250 mg/m² powierzchni ciała) w połączeniu z radioterapią w leczeniu lokalnie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi;
- Metodyka badań:
 - prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślełą próbą) badania kliniczne;
 - prospektywne, niekontrolowane badania obserwacyjne;
- Komparator:
 - radioterapia;
- Populacja badania:
 - pacjenci z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi;
- Punkty końcowe (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
 - czas przeżycia bez progresji choroby;
 - całkowite przeżycie;
 - odpowiedź na leczenie (pełna i częściowa);
 - jakość życia;
 - działania niepożądane.

3.1.3 Kryteria wykluczenia z opracowania

- Przedmiot badania:
 - cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią i radiochemioterapią;
 - cetuksymab w dawce innej niż w zalecana w Charakterystyce Produktu.
- Metodyka badania:
 - badania retrospektywne, opisy przypadków.
- Populacja badania:
 - zdrowi ochotnicy;
 - pacjenci po leczeniu operacyjnym;
 - pacjenci z nowotworem innym niż płaskonabłonkowy rak głowy i szyi;

- pacjenci z nawrotem choroby i/lub z przerzutami odległymi.

3.1.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące obu rodzajów badań, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (O.A.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2007), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (M.F.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz.

3.1.5 Ocena jakości badań klinicznych

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (opis skali w aneksie 8). Prace oceniano także pod kątem:

- liczebności badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwóch badaczy (O.A. i T.M.). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

3.2 Strategia analizy badań

3.2.1 Skuteczność leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ryzyka względnego (relative risk, RR) i 95% przedziału ufności (95%CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNT. Liczbę NNT obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. W przypadku danych oszacowanych w oparciu o krzywe przeżycia, wyniki przedstawiono w postaci względnego hazardu, tj. HR (ang. *hazard ratio*). Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (MD – *mean difference*) i 95% przedziału ufności (95%CI) oraz wartości p. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.0.2 oraz arkusza Excel 2007.

3.2.2 Bezpieczeństwo leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki przedstawiono w formie ryzyka względnego (relative risk, RR) i 95% przedziału ufności (95%CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel), oraz wartości NNH. Liczbę NNH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.0.2 oraz arkusza Excel 2007.

4 Wyniki wyszukiwania

4.1 Liczba dostępnych opracowań pierwotnych i wtórnych

W toku przeszukiwania baz danych 1 897 tytułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod kątem zgodności z tematem opracowania. Po eliminacji powtórzeń, 53 pełne teksty badań zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia do opracowania i wykluczenia z niego. Spośród tych prac do opracowania włączono trzy publikacje – Bonner 2006, Bonner 2010 oraz Curran 2007, które dotyczyły tego samego randomizowanego badania klinicznego. Dodatkowo, zidentyfikowano 5 niekontrolowanych badań obserwacyjnych, co pozwoliło na szerszą analizę skuteczności i bezpieczeństwa.

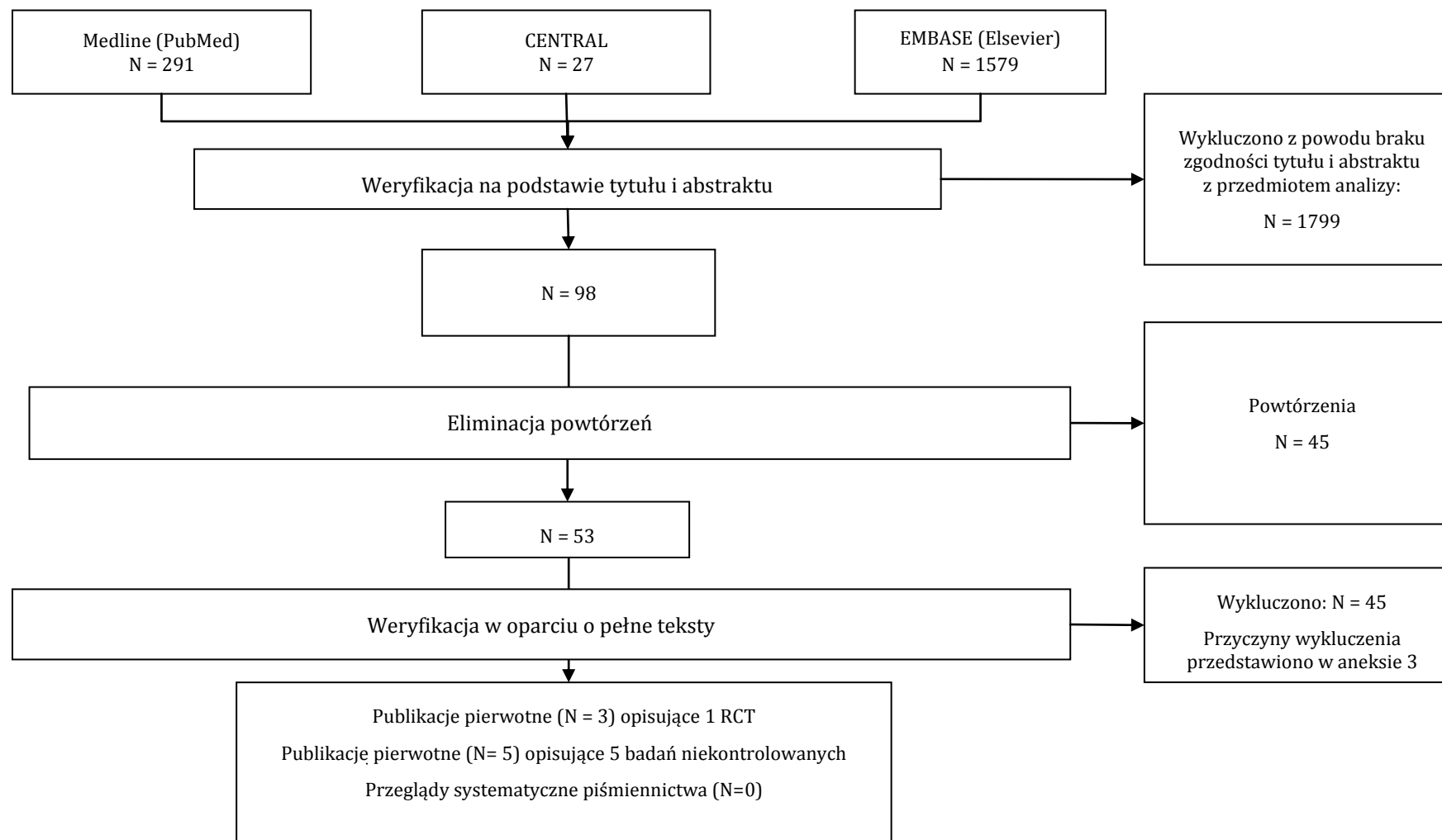
W toku przeszukiwania nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań włączonych do opracowania przedstawia rycina 2.

Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3.

Rycina 2. Selekcja prac do opracowania.



4.2 Jakość dostępnych opracowań pierwotnych

Wyniki jedyne randomizowanego badania spełniającego kryteria włączenia do opracowania opublikowano w formie pełnego raportu (Bonner 2006). Badanie miało charakter wielośrodkowej (73 ośrodki), międzynarodowej (15 państw) próby klinicznej III fazy.

W badaniu wzięło udział 424 pacjentów, kwalifikowanych do badania przy użyciu szczegółowo opisanych kryteriów włączenia i wykluczenia z badania (aneks 4).

Randomizację przeprowadzono w oparciu o metodę minimalizacji opisaną przez Pocock i wsp. oraz stratyfikację pacjentów według następujących kryteriów:

- stan ogólny w skali Karnofsky'ego (60-80 punktów vs 90-100 punktów),
- zajęcie węzłów chłonnych (N0 vs N1+),
- ocena guza (T1 do T3 vs T4),
- stosowany schemat radioterapii (*concomitant boost* vs raz na dobę vs dwa razy na dobę).

Proces randomizacji był efektywny – pacjenci w poszczególnych podgrupach byli porównywalni pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej (aneks 5).

Badanie przeprowadzono przy użyciu analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT – ang. *intention-to-treat*).

Protokół prowadzenia leczenia został szczegółowo opisany i nie uległ zmianie w trakcie prowadzenia badania.

Metody statystyczne użyte do oceny wyników badania zostały szczegółowo opisane. Przedstawiono kalkulację liczebności populacji włączonej do badania.

W badaniu nie zastosowano metody podwójnie ślepej próby. W przypadku badania punktu końcowego, jakim jest przeżycie, zastosowanie metody podwójnie ślepej próby nie jest konieczne do uzyskania wiarygodnych wyników. Niemniej jednak podstawowym punktem końcowym badania był czas kontroli loko-regionalnej, a w przypadku tego typu punktu końcowego, podobnie jak i w przypadku oceny odpowiedzi na leczenie, brak podwójnie ślepej próby może wpływać na otrzymywane wyniki. W celu zapewnienia obiektywności oceny uzyskanych wyników leczenia, uzyskane w trakcie badania dane dotyczące daty wystąpienia nawrotu lub progresji loko-regionalnej, pierwszego udokumentowanego przerzutu odległego oraz wystąpienia guza wtórnego, były oceniane przez niezależnych ekspertów, którzy nie byli poinformowani o leczeniu zastosowanym w poszczególnych przypadkach. Wtórne punkty końcowe, w tym m. in. ocena odpowiedzi na leczenie oraz ocena bezpieczeństwa leczenia, oceniane były jedynie przez badaczy biorących czynny udział w badaniu.

Podsumowując, jedyne przeprowadzone randomizowane kontrolowane badanie jest badaniem o umiarkowanej jakości (3 punkty w skali Jadad). Jedyne wątpliwości wzbudza brak zastosowania podwójnie ślepej próby oraz brak pełnej weryfikacji niektórych wyników pochodzących z oceny dokonanej przez badaczy biorących czynny udział w badaniu przez niezależnych, niezaangażowanych w proces terapeutyczny ekspertów. Ocenę jakości badania wg kryteriów Jadad przedstawiono w aneksie 4.

Dodatkowo zidentyfikowano 5 badań obserwacyjnych, których charakterystykę przedstawiono w rozdziale 4.4.

4.3 Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne – charakterystyka badania

Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne Bonner 2006 przeprowadzono bez użycia podwójnie ślepej próby.

W badaniu porównano dwa schematy leczenia w populacji pacjentów z lokalnie zaawansowaną postacią SCCHN: radioterapię (RT) oraz radioterapię w skojarzeniu z cetuksymabem (ERT). Pacjenci z obu badanych grup otrzymywali radioterapię wg przedstawionych poniżej schematów:

Schemat	Liczba frakcji	Całkowita dawka	Czas trwania
Raz na dobę	35	70,0 Gy	7 tyg.
Concomitant boost	42	72,0 Gy	6 tyg.
Dwa razy na dobę	60-64	72,0–76,8 Gy	6-6,5 tyg.

Dodatkowo pacjenci w grupie ERT otrzymywali wstępną wysycającą dawkę preparatu Erbitux® (400 mg/m²) w 1. tygodniu leczenia, a następnie co tydzień dawkę 250 mg/m² od 2. do 8. tygodnia. W grupie ERT radioterapia rozpoczynana była w 2. tygodniu badania.

Do badania randomizowano 424 pacjentów – 213 w grupie RT i 211 w grupie ERT. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 60 miesięcy.

Podstawowym kryterium skuteczności leczenia w badaniu Bonner 2006 była ocena czasu trwania kontroli loko-regionalnej. Drugorzędowym punktem końcowym było: przeżycie całkowite (OS – overall survival), przeżycie bez progresji choroby (PFS – progression free survival) oraz odsetek odpowiedzi (RR – response rate). Ocenę wyników leczenia, na którą składało się badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz badanie CT lub MRI głowy i szyi, jak również w razie potrzeby badanie fibroskopem, biopsja lub inne badania obrazowe, wykonywano w 4. i 8. tygodniu po radioterapii oraz co 4 miesiące przez następne 2 lata i co pół roku w 3., 4. i 5. roku obserwacji.

Odpowiedź na leczenie była uznawana za pełną, jeśli nie można było wykryć żadnych zmian nowotworowych. Odpowiedź na leczenie uznawano za częściową, jeśli obserwowano co najmniej 50% redukcję sumy dwuwymiarowych pomiarów wszystkich zmian nowotworowych. Obie odpowiedzi – pełna i częściowa wymagały ponownego potwierdzenia po co najmniej 4 tygodniach.

4.4 Badania obserwacyjne – charakterystyka badań

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano dodatkowo 5 prospektywnych, niekontrolowanych badań obserwacyjnych, w których analizowano stosowanie cetuksymabu w skojarzeniu z radioterapią w populacji chorych z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (badania: Alongi 2012, Dattareya 2011, Pryor 2009, Valeriani 2012 i Robert 2001).

Badania Alongi 2012, Pryor 2009, Valeriani 2012 i Robert 2001 przeprowadzono w pojedynczych ośrodkach (Włochy, Australia, USA). W badaniu Dattareya 2011 brak jest danych o liczbie i lokalizacji ośrodków, ale można przypuszczać, że przeprowadzone zostało w jednym ośrodku w Indiach.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cetuksymabu oceniano łącznie w grupie 84 chorych (zakres: od 13 chorych w badaniu Pryor 2009 do 22 w badaniu Alongi 2012). Populację we wszystkich badaniach stanowili chorzy z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.

W badaniach brak jest grupy kontrolnej. Wyniki dotyczące skuteczności raportowano w badaniach Pryor 2009, Valeriani 2012, Robert 2001 (odpowiedź na leczenie) i Dattareya 2011 (odpowiedź na leczenie; czas do progresji choroby; kontrola loko-regionalna po 2 latach). W pozostałych badaniach oceniano jedynie bezpieczeństwo stosowanego leczenia, w tym wystąpienie zmian skórnych i toksyczność.

Metodykę włączonych do analizy badań, kryteria włączenia i wykluczenia oraz analizowane punkty końcowe zebrano w tabelach w aneksie 6.

Mediana wieku wynosiła od 53 lat w badaniu Dattareya 2011 do 73 lat w badaniu Alongi 2012. Odsetek mężczyzn wynosił od 50% w badaniu Valeriani 2012 do 100% w badaniu Dattareya 2011.

Odsetek chorych, u których nowotwór występował w części ustnej gardła wynosił od 55% w badaniu Alongi 2012 do 86% w badaniu Valeriani 2012. Odsetek chorych, u których nowotwór występował w części krtaniowej gardła lub w krtani wynosił od 14% w badaniu Valeriani 2012 do 25% w badaniu Robert 2001. W badaniu Pryor 2009 brak jest danych dotyczących umiejscowienia nowotworu.

W badaniu Robert 2001 tylko 3 pacjentów było leczonych schematem zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (cetuksymab raz w tygodniu w dawce

początkowej 400 mg/m² powierzchni ciała, a następnie w dawce 250 mg/m² powierzchni ciała).

Charakterystykę populacji biorących udział w poszczególnych badaniach przedstawiono w aneksie 5.

4.5 Opracowania wtórne

W toku przeszukiwania prac nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

5 Analiza wyników badań pierwotnych

5.1 Badanie randomizowane

5.1.1 Skuteczność leczenia

5.1.1.1 Wyniki 3-letniej obserwacji

5.1.1.1.1 Kontrola loko-regionalna

Czas kontroli loko-regionalnej był istotnie dłuższy (o 9,5 miesiąca) w grupie leczonych terapią łączoną cetuksymab i radioterapia (ERT) w porównaniu do grupy otrzymujących jedynie radioterapię (RT) – tabela 6. Mimo że w pierwszym i drugim roku nie stwierdzono istotnych różnic w odsetku pacjentów z kontrolą loko-regionalną, to w 3. roku obserwacji istotnie większy odsetek pacjentów z grupy ERT (47%) uzyskał kontrolę loko-regionalną w porównaniu z grupą RT (34%) – RR=0,72 (95%CI: 0,57; 0,91); $p<0,01$ – patrz tabela 7.

Tabela 6. Mediana czasu kontroli loko-regionalnej (miesiące) – Bonner 2006.

Radioterapia	Radioterapia i cetuksymab	HR (95% CI)	Wartość p
14,9	24,4	0,68 (0,52; 0,89)	0,005

Tabela 7. Kontrola loko-regionalna – Bonner 2006.

Czas obserwacji	Radioterapia			Radioterapia i cetuksymab			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
Po roku	213	117	54,9	211	133	63,0	0,87 (0,74; 1,02)	0,09	-
Po 2 latach	213	87	40,8	211	106	50,2	0,81 (0,66; 1,00)	0,05	-
Po 3 latach	213	72	33,8	211	99	46,9	0,72 (0,57; 0,91)	<0,01	7,6 (3,9; 29,6)

5.1.1.1.2 Przeżycie ogólne

Mediana ogólnego przeżycia (dla mediany czasu obserwacji 54,0 miesięcy) była również istotnie (o niemal 20 miesięcy) dłuższa w grupie leczonych ERT – HR: 0,74; 95% CI: 0,56; 0,97; $p=0,03$ (tabela 8). Odsetek przeżyć po 3 latach obserwacji wyniósł odpowiednio 55% i 45% dla grupy ERT i RT ($p=0,04$), a redukcja ryzyka zgonu po 3 latach obserwacji w grupie ERT wobec grupy leczonych RT wyniosła 18% - patrz tabela 9.

Tabela 8. Mediana czasu przeżycia (miesiące) – Bonner 2006.

Radioterapia	Radioterapia i cetuksymab	HR (95% CI)	Wartość p
29,3	49,0	0,74 (0,57; 0,97)	0,03

Tabela 9. Przeżycie ogólne – Bonner 2006.

Czas obserwacji	Radioterapia			Radioterapia i cetuksymab			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
Po 2 latach	213	117	54,9	211	131	62,1	0,88 (0,75; 1,04)	0,14	-
Po 3 latach	213	96	45,1	211	116	55,0	0,82 (0,68; 0,99)	0,04	10,1 (4,6; 221,9)

5.1.1.1.3 Przeżycie bez progresji

Mediana przeżycia bez progresji choroby była także istotnie dłuższa (4,7 miesiąca) w grupie leczonych ERT (tabela 10). Odsetek przeżyć bez progresji po 3 latach obserwacji wyniósł odpowiednio 42% i 31% dla ERT i RT i był istotnie wyższy w grupie leczonych cetuksymabem (p=0,02) – patrz tabela 11.

Tabela 10. Mediana czasu przeżycia bez progresji (miesiące) – Bonner 2006.

Radioterapia	Radioterapia i cetuksymab	HR (95% CI)	Wartość p
12,4	17,1	0,70 (0,54; 0,90)	0,006

Tabela 11. Odsetek przeżyć bez progresji – Bonner 2006.

Obserwacja	Radioterapia			Radioterapia i cetuksymab			HR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
Po 2 latach	213	79	37,1	211	97	46,0	0,81 (0,64; 1,01)	0,06	-
Po 3 latach	213	66	31,0	211	89	42,2	0,73 (0,57; 0,95)	0,02	8,9 (4,2; 64,5)

5.1.1.1.4 Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie (pełną lub częściową) odnotowano u 156 (74%) pacjentów leczonych schematem ERT i 136 (64%) otrzymujących RT (RR=0,86; 95% CI: 0,76; 0,98; p=0,03) – patrz tabela 12.

Tabela 12. Odpowiedź na leczenie – Bonner 2006.

Radioterapia			Radioterapia i cetuksymab			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
N	n	%	N	n	%			
213	136	64	211	156	74	0,86 (0,76; 0,98)	0,03	9,7 (5,6; 67,6)

5.1.1.1.5 Skuteczność leczenia – analiza podgrup

W tabeli 13 porównano wyniki leczenia (kontrola loko-regionalna, przeżycie ogólne) w podgrupach pacjentów podzielonych wg kryteriów zaawansowania zmiany nowotworowej, ogniska pierwotnego oraz rodzaju zastosowanej radioterapii. W niemal wszystkich przypadkach wyliczony hazard względny wskazywał na przewagę terapii ERT, przy czym liczebność pacjentów w poszczególnych podgrupach nie pozwalała na określenie istotności statystycznej obserwowanych zależności.

Tabela 13. Wyniki leczenia w podgrupach – Bonner 2006.

Bonner 2006		Radioterapia (N=213)	Radioterapia i cetuksymab (N=211)	HR
Kontrola loko-regionalna [mediana czasu kontroli (miesiące)]				
Ognisko pierwotne	Gardło (część ustna)	23,0	49,0	0,61
	Gardło (część dolna)	11,9	12,9	0,69
	Krtań	10,3	12,5	0,92
Stopień zaawansowania wg AJCC	III	16,2	38,9	0,69
	IV	13,5	20,9	0,73
Przeżycie ogólne [mediana czasu przeżycia (miesiące)]				
Ognisko pierwotne	Gardło (część ustna)	30,3	>66,0	0,62
	Gardło (część dolna)	31,6	32,8	0,87
	Krtań	13,5	13,7	0,94
Stopień zaawansowania wg AJCC	III	42,9	55,2	0,77
	IV	24,2	47,4	0,77
Rodzaj zastosowanej radioterapii	Raz na dobę	15,3	18,9	1,01
	Dwa razy na dobę	53,3	58,9	0,74
	Concomitant Boost	31,0	>66,0	0,64

5.1.1.1.6 Przerzuty odległe

Skumulowana liczba stwierdzanych odległych przerzutów była porównywalna w obu grupach i wyniosła po pierwszym roku leczenia 21 (10%) w grupie RT i 17 (8%) w grupie ERT (RR=0,95; 95% CI: 0,62; 1,46; p=0,83), a po dwóch latach odpowiednio 36 (17%) i 34 (16%) RR=0,82; 95% CI: 0,44; 1,50; p=0,52). Przerzuty odległe dotyczyły najczęściej płuc (70%) i kości (22%). Nie było istotnych różnic w częstości występowania przerzutów odległych – patrz tabela poniżej.

Tabela 14. Przerzuty odległe – Bonner 2006.

Obserwacja	Radioterapia			Radioterapia i cetuksymab			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
1. rok	213	21	10	211	17	8	1,22 (0,66; 2,25)	0,52	-
2. rok	213	36	17	211	34	16	1,05 (0,68; 1,61)	0,83	-

5.1.1.1.7 Wtórne nowotwory

Wtórne nowotwory (w większości przypadków nowotwory płuc) po dwóch latach leczenia występowały u 11 (5%) leczonych RT i 17 (8%) otrzymujących ERT (RR=0,64; [95% CI: 0,31; 1,34]; p=0,24). Nie było istotnych różnic w częstości występowania nowotworów wtórnych – patrz tabela 15.

Tabela 15. Nowotwory wtórne, obserwacja po 2 latach – Bonner 2006.

Radioterapia			Radioterapia i cetuksymab			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
N	n	%	N	n	%			
213	11	10	211	17	8	0,64 (0,31; 1,34)	0,24	-

5.1.1.1.8 Jakość życia

Wyniki dotyczące oceny jakości życia wykonywanej w trakcie badania Bonner 2006 są dostępne w pracy Curran 2007. Jakość życia oceniono u 419 pacjentów (212 w grupie RT i 207 w grupie ERT) za pomocą kwestionariuszy EQ5D, EORTC QLQ-C30 (ver. 3.0) i QLQ-H&N35. Ogólnie, jakość życia początkowo zmniejszała się, by następnie rosnąć i w 12. miesiącu obserwacji była porównywalna z wartościami wyjściowymi. W grupie ERT odnotowano istotną poprawę w ocenie jakości połykania (p=0,004) i problemów z mową (p=0,028). Ogólnie analiza jakości życia (QoL) nie wykazała negatywnego skutku podawania cetuksymabu.

Wyniki badania wykazały brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy cetuksymabem w połączeniu z radioterapią w porównaniu z samą radioterapią w odniesieniu do oceny funkcjonowania oraz ogólnej oceny zdrowia i jakości życia. Dodanie cetuksymabu do radioterapii spowodowało istotną statystycznie, wyższą poprawę jakości życia w porównaniu z samą radioterapią w trakcie 4-tygodniowej obserwacji w dwóch testach z 16, za pomocą których dokonywano oceny (ocena połykania, $p=0,004$; ocena problemów z mową, $p=0,028$). W tabeli 16 przedstawiono najlepsze i najgorsze wyniki oceny jakości życia – ocena funkcjonowania i ogólna ocena stanu zdrowia. Istotną statystycznie różnicę wskazującą na wyższą poprawę w grupie ERT w porównaniu z grupą RT zaobserwowano w najlepszej ocenie sprawności fizycznej. W tabeli 14 przedstawiono średnią zmianę w różnych skalach oceny jakości życia w odniesieniu do najgorszej oceny uzyskanej w trakcie obserwacji.

Tabela 16. Najlepsze i najgorsze wyniki wg QOQ-C30.

Domena	Radioterapia N=212		Radioterapia i cetuksymab N=207		Wartość p
	Średnia	SD	Średnia	SD	
Ogólna ocena stanu zdrowia					
Najlepsza ocena	67,4	22,20	71,0	22,44	0,10
Najgorsza ocena	42,2	22,41	44,3	22,98	0,34
Sprawność fizyczna					
Najlepsza ocena	83,0	21,51	87,5	17,53	0,03
Najgorsza ocena	63,1	25,16	65,6	24,23	0,35
Ograniczenia fizyczne					
Najlepsza ocena	80,2	27,44	83,2	25,55	0,24
Najgorsza ocena	48,1	31,72	47,0	34,07	0,71
Ograniczenia emocjonalne					
Najlepsza ocena	79,1	23,37	81,9	19,43	0,46
Najgorsza ocena	53,3	28,83	56,9	27,40	0,38
Funkcje poznawcze					
Najlepsza ocena	86,6	20,82	89,0	19,01	0,27
Najgorsza ocena	66,5	27,29	67,1	27,67	0,80
Funkcjonowanie społeczne					
Najlepsza ocena	82,0	26,36	82,5	24,32	0,83
Najgorsza ocena	54,1	33,05	51,7	32,17	0,41

Wartość prognostyczna związana z oceną jakości życia

Ocena przeżywalności w subpopulacjach pacjentów różniących się początkową ogólną oceną stanu zdrowia i jakością życia wykazała, że wśród pacjentów z wyższą oceną początkową przeżywalność była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z tą wśród pacjentów z niską oceną początkową (brak/nieosiągnięta mediana czasu przeżycia vs 18 miesięcy, $p < 0,001$).

Tabela 17. Średnia zmiana w różnych skalach oceny jakości życia w odniesieniu do najgorszej oceny uzyskanej w trakcie obserwacji.

Skala oceny	Radioterapia N=212		Radioterapia i cetuksymab N=207		Wartość p
	Średnia	SD	Średnia	SD	
Męczliwość	27,9	28,86	29,7	28,52	0,64
Mdłości i wymioty	19,7	27,41	20,9	28,06	0,78
Ból QLQ-C30	22,0	34,59	22,1	34,07	0,80
Ból QLQ-H&N35	27,4	30,52	25,8	31,84	0,66
Połykanie	35,1	32,28	34,2	31,23	0,79
Problemy sensoryczne	39,5	29,59	41,3	31,04	0,60
Problemy związane z mową	21,8	27,87	23,3	30,19	0,62
Problemy z jedzeniem wśród innych	33,3	33,94	34,4	32,59	0,63
Problemy z funkcjonowaniem społecznym	16,6	25,27	20,1	25,83	0,47
Zmniejszona aktywność seksualna	28,6	39,38	26,3	35,07	0,57

5.1.1.1.9 Współpraca chorego (compliance)

Czterech pacjentów randomizowanych do badania nie otrzymało ani jednego kursu terapii. Trzech pacjentów przerwało leczenie po pierwszej dawce cetuksymabu i nie otrzymało ani jednego kursu radioterapii. W sumie 208 osób otrzymało cetuksymab, z czego około 90% otrzymało zaplanowaną dawkę leku.

Nie odnotowano istotnych różnic w wielkości dawek promieniowania podanych pacjentom w obu badanych grupach (tabela 18).

Tabela 18. Rzeczywiste dawki radioterapii w badanych grupach.

Rodzaj zastosowanej radioterapii	RT	ERT
Raz na dobę	67,5 Gy	70,0 Gy
Dwa razy na dobę	74,2 Gy	74,4 Gy
Concomitant Boost	71,2 Gy	72,0 Gy

Leczenie zgodne z wyjściowymi założeniami otrzymało 44% pacjentów, u 31% doszło do niewielkich odchyłeń od założonego schematu, a u kolejnych 12% doszło do istotnych, lecz akceptowalnych zmian w protokole leczenia. Zmiany w protokole leczenia, których nie dało się zaakceptować odnotowano u 6% pacjentów leczonych RT i 4% otrzymujących ERT.

5.1.1.2 Wyniki 5-letniej obserwacji

5.1.1.2.1 Przeżycie ogólne

Mediana ogólnego przeżycia w grupie leczonych metodą radioterapii wyniosła 29,3 miesiący (95%CI: 20,6; 41,4) i w grupie otrzymujących cetuksymab i radioterapię wyniosła 49,0 miesiący (95%CI: 32,8; 69,5); HR=0,73; 95% CI: 0,56; 0,95; p=0,018. Odsetek przeżyć po 5 latach obserwacji wyniósł odpowiednio 36,4 i 45,6% dla grupy RT i ERT (RR=0,79; 95% CI: 0,63; 1,00; p=0,05) – tabela 19.

Tabela 19. Przeżycie ogólne w 5-letniej obserwacji Bonner 2006.

Bonner 2006	Radioterapia			Radioterapia i cetuksymab			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
Odsetek przeżyć po 5 latach	213	77	36,2	211	96	45,5	0,79 (0,63; 1,00)	0,05

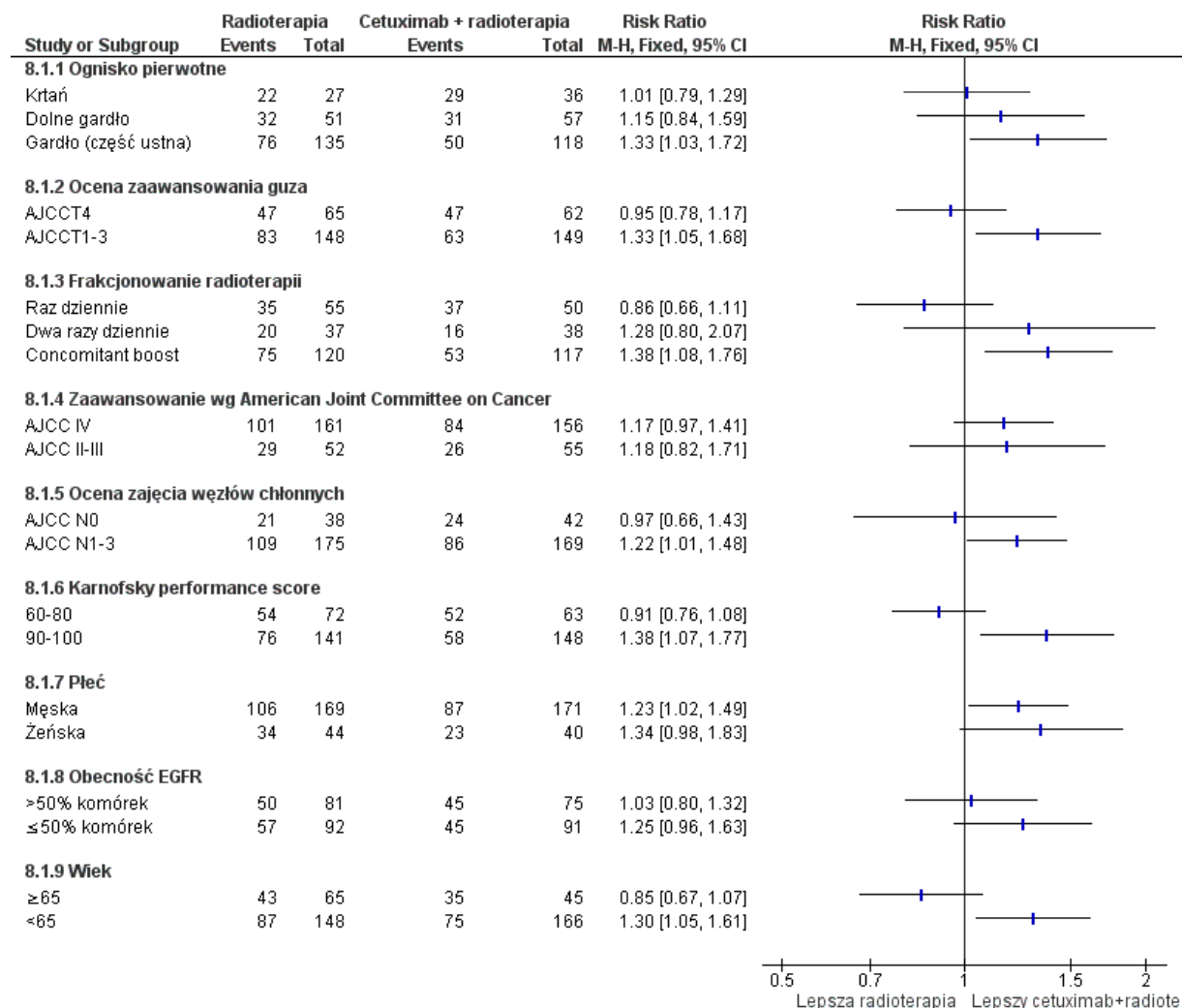
Mediana ogólnego przeżycia w grupie ETR vs mediana ogólnego przeżycia w grupie TR w poszczególnych subpopulacjach pacjentów wynosiła odpowiednio:

- AJCC T1-T3 69,5 vs 41,4, HR=0,66; 95%CI: 0,48; 0,92;
- AJCC N1-3 53,0 vs 26,9, HR=0,71; 95%CI: 0,54; 0,95;
- AJCC II-III 69,5 vs 46,9, HR=0,79; 95%CI: 0,47; 1,35;
- AJCC IV 43,2 vs 24,2, HR=0,76; 95%CI: 0,57; 1,02.

Porównanie częstości zgonów pomiędzy grupą otrzymujących ERT i grupą otrzymujących RT w poszczególnych subpopulacjach pacjentów przedstawia rycina 3. Istotne zwiększenie prawdopodobieństwa przeżycia w grupie otrzymujących ERT w porównaniu z grupą RT zaobserwowano w subpopulacjach pacjentów: z pierwotnym

umieszczeniem nowotworu w części ustnej gardła, z oceną T1-3 zaawansowania guza wg AJCC, poddanych radioterapii przyspieszonej z jednoczesnym podwyższeniem dawki (concomitant boost), z oceną N1-N3 zajęcia węzłów chłonnych wg AJCC, z wysokim wynikiem, 90-100 wg KPS, wśród mężczyzn i w wieku <65 lat.

Rycina 3. Przeżycie ogólne w 5-letniej obserwacji Bonner 2006, w różnych podgrupach pacjentów.



5.1.2 Bezpieczeństwo leczenia

Czterech pacjentów otrzymujących cetuksymab przerwało leczenie z powodu niepożądanego reakcji po wstrzyknięciu dawki testowej lub pierwszej dawki leku. Spośród 9 pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia cetuksymabem, 8 zrezygnowało z powodu wystąpienia wysypki skórnej w 3. stopniu nasilenia wg NCI CTC (Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute). U mniej niż 5% chorych konieczna była redukcja dawki cetuksymabu. U 14% leczenie było opóźnione o co najmniej 5 dni – najczęściej w wyniku wystąpienia wysypki skórnej.

Działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych w którejkolwiek z badanych grup przedstawia tabela 20. Analiza działań niepożądanych wykazała, że dodanie cetuksymabu do radioterapii nie powoduje istotnego wzrostu częstości występowania i ciężkości takich działań niepożądanych, jak: zapalenie popromienne skóry, zapalenie błon śluzowych, kserostomia i dysfagia, ból, utrata masy ciała czy pogorszenie stanu ogólnego ocenianego w skali Karnofsky'ego. Jedynymi działaniami niepożądanymi występującymi istotnie częściej w grupie ERT były: wysypka skórna o charakterze trądziku oraz działania niepożądane związane z wstrzyknięciem leku. Poważne działania niepożądane charakterystyczne dla radioterapii występowały z podobną częstością w obu badanych grupach. Objawy te dotyczyły najczęściej: przełyku, gruczołów ślinowych, krtani, błon śluzowych, tkanki podskórnej, kości oraz skóry. W ciągu 60 dni od zakończenia terapii zmarło 12 pacjentów leczonych RT i 11 otrzymujących ERT. Nie odnotowano żadnego zgonu, który można byłoby powiązać z cetuksymabem. W tabelach 21, 22 i 23 podsumowano wyniki bezpieczeństwa leczenia w obserwacji 5-letniej.

Tabela 20. Najczęstsze działania niepożądane w 3-letniej obserwacji Bonner 2006.

Działania niepożądane	Radioterapia N=212				Radioterapia i cetuksymab N=208				RR (95%CI)		Wartość p		NNH (95%CI)	
	Wszystkie		NTC 3/4		Wszystkie		NTC 3/4		Wszystkie	NTC 3/4	Wszystkie	NTC 3/4	Wszystkie	NTC 3/4
	n	%	n	%	n	%	n	%						
Zapalenie błon śluzowych	199	94	110	52	193	93	116	56	0,99 (0,94; 1,04)	1,07 (0,90; 1,28)	0,84	0,44	-	-
Wysypka trądzikowa	21	10	2	1	181	87	35	17	8,87 (5,83; 13,23)	17,84 (4,35; 73,21)	<0,001	<0,001	1,3 (0,8; 2,1)	6,3 (1,5; 31,6)
Zapalenie popromienne skóry	191	90	38	18	179	86	48	23	0,96 (0,89; 1,03)	1,29 (0,88; 1,88)	0,24	0,27	-	-
Utrata masy ciała	153	72	15	7	175	84	23	11	1,17 (1,05; 1,29)	1,56 (0,84; 2,91)	0,005	0,12	-	-
Suchość ust	151	71	6	3	150	72	10	5	1,01 (0,90; 1,14)	1,70 (0,63; 4,59)	0,83	0,32	-	-
Dysfagia	134	63	64	30	135	65	54	26	1,03 (0,89; 1,19)	0,86 (0,63; 1,17)	0,68	0,45	-	-
Astenia	104	49	11	5	116	56	8	4	1,14 (0,95; 1,37)	0,74 (0,30; 1,81)	0,17	0,64	-	-
Nudności	78	37	4	2	102	49	4	2	1,33 (1,07; 1,67)	1,02 (0,26; 4,02)	0,02	1,00	-	-
Zaparcia	64	30	11	5	73	35	10	5	1,16 (0,88; 1,53)	0,93 (0,40; 2,14)	0,35	1,00	-	-
Zmiana smaku	59	28	0	0	60	29	0	0	1,04 (0,76; 1,41)	-	0,83	-	-	-
Wymioty	49	23	8	4	60	29	4	2	1,25 (0,90; 1,73)	0,51 (0,16; 1,67)	0,18	0,42	-	-
Ból	59	28	15	7	58	28	12	6	1,00 (0,74; 1,36)	0,82 (0,39; 1,70)	1,00	0,84	-	-
Anoreksja	49	23	4	2	56	27	4	2	1,16 (0,84; 1,62)	1,02 (0,26; 4,02)	0,26	1,00	-	-
Gorączka	28	13	2	1	54	26	2	1	1,97 (1,30; 2,98)	1,02 (0,14; 7,17)	0,001	1,00	-	-
Zapalenie gardła	40	19	8	4	54	26	6	3	1,38 (0,96; 1,97)	0,76 (0,27; 2,17)	0,10	0,80	-	-
Odwodnienie	40	19	17	8	52	25	12	6	1,33 (0,92; 1,91)	0,72 (0,35; 1,47)	0,16	0,57	-	-
Grzybica	47	22	0	0	42	20	0	0	0,91 (0,63; 1,32)	-	0,63	-	-	-
Kaszel	40	19	0	0	42	20	1	<1	1,07 (0,73; 1,58)	3,06 (0,13; 74,63)	1,00	0,50	-	-
Zmiana głosu	47	22	0	0	40	19	4	2	0,87 (0,60; 1,26)	9,17 (0,50; 169,30)	0,47	0,06	-	-
Biegunka	28	13	2	1	40	19	4	2	1,46 (0,93; 2,27)	2,04 (0,38; 11,01)	0,11	0,50	-	-
Ból głowy	17	8	1	<1	40	19	1	<1	2,40 (1,41; 4,09)	1,02 (0,06; 16,19)	0,001	1,00	8,9 (4,0; 30,4)	-
Świąd	8	4	0	0	33	16	0	0	4,20 (1,99; 8,89)	-	<0,001	-	8,3 (26,8; 3,4)	-
Reakcje na wstrzyknięcie	4	2	0	0	31	15	6	3	7,90 (2,84; 21,98)	13,25 (0,75; 233,69)	<0,001	0,01	7,7 (2,5; 28,8)	34,6 (1,8; 169,6)
Bezsenna	30	14	0	0	31	15	0	0	1,05 (0,66; 1,68)	-	0,89	-	-	-
Dyspepsja	19	9	2	1	29	14	0	0	1,56 (0,90; 2,69)	0,20 (0,01; 4,22)	0,13	0,50	-	-
Zwiększone odpluwanie	32	15	2	1	27	13	1	<1	0,86 (0,53; 1,38)	0,51 (0,05; 5,58)	0,78	0,62	-	-
Infekcje	19	9	2	1	27	13	2	1	1,45 (0,83; 2,52)	1,02 (0,14; 7,17)	0,28	1,00	-	-
Lęki	19	9	2	1	23	11	1	<1	1,23 (0,69; 2,20)	0,51 (0,05; 5,58)	0,75	1,00	-	-
Dreszcze	11	5	0	0	23	11	0	0	2,12 (1,07; 4,26)	-	0,03	-	17,2 (5,9; 275,3)	-
Anemia	28	13	13	6	6	3	2	1	0,22 (0,09; 0,52)	0,16 (0,04; 0,69)	<0,001	0,006	9,7 (8,3; 15,8)	19,4 (17,0; 52,6)

Tabela 21. Najczęstsze działania niepożądane w 5-letniej obserwacji Bonner 2006.

Działania niepożądane Wszystkie stopnie ciężkości	Radioterapia			Radioterapia i cetuksymab			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
Reakcje skórne	212	200	94,3	208	204	98,1	1,04 (1,00; 1,08)	0,05	-
Zapalenie błon śluzowych/jamy ustnej	212	199	93,9	208	194	93,3	0,99 (0,95; 1,04)	0,80	-
Dysfagia	212	134	63,2	208	136	65,4	1,03 (0,90; 1,19)	0,64	-
Suchość jamy ustnej	212	150	70,8	208	150	72,1	1,02 (0,90; 1,15)	0,76	-
Wysypka trądzikowa	212	21	9,9	208	174	83,7	8,45 (5,60; 12,73)	<0,001	1,4 (0,9; 2,2)
Reakcje na wstrzyknięcie	212	4	1,9	208	32	15,4	8,15 (2,94; 22,65)	<0,001	7,4 (2,4; 27,3)

Tabela 22. Działania niepożądane 3./4. stopnia w 5-letniej obserwacji Bonner 2006.

Działania niepożądane Stopień 3/4	Radioterapia			Radioterapia i cetuksymab			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
Reakcje skórne	212	45	21,2	208	73	35,1	1,65 (1,20; 2,27)	0,002	7,2 (3,7; 23,6)
Zapalenie błon śluzowych/jamy ustnej	212	110	51,9	208	116	55,8	1,07 (0,90; 1,28)	0,43	-
Dysfagia	212	63	29,7	208	54	26,0	0,87 (0,64; 1,19)	0,39	-
Suchość jamy ustnej	212	6	2,8	208	10	4,8	1,70 (0,63; 4,59)	0,30	-
Wysypka trądzikowa	212	3	1,4	208	35	16,8	11,89 (3,71; 38,06)	<0,001	6,5 (1,9; 26,1)
Reakcje na wstrzyknięcie	212	0	0,0	208	6	2,9	13,25 (0,75; 233,69)	0,08	

Tabela 23. Działania niepożądane 4. stopnia w 5-letniej obserwacji Bonner 2010.

Działania niepożądane Stopień 4	Radioterapia			Radioterapia i cetuksymab			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
Reakcje skórne	212	3	1,4	208	4	1,9	1,36 (0,31; 6,00)	0,69	-
Zapalenie błon śluzowych/jamy ustnej	212	9	4,2	208	13	6,3	1,47 (0,64; 3,37)	0,36	-
Dysfagia	212	3	1,4	208	1	0,5	0,34 (0,04; 3,24)	0,35	-
Wysypka trądzikowa	212	0	0,0	208	1	0,5	3,06 (0,13; 74,63)	0,49	-
Reakcje na wstrzyknięcie	212	0	0,0	208	2	1,0	5,10 (0,25; 105,50)	0,29	-

5.2 Badania obserwacyjne

5.2.1 Skuteczność leczenia

Wyniki dotyczące skuteczności raportowano w badaniach Pryor 2009, Valeriani 2012, Robert 2001 i Dattareya 2011.

W badaniu Pryor 2009 dane dotyczące skuteczności po 12 tygodniach leczenia były dostępne dla 9 chorych, wśród których całkowitą odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 7 pacjentów (78%).

W badaniu Valeriani 2012 mediana czasu obserwacji wynosiła 9,7 miesiąca. Po tym czasie 11/13 pacjentów uzyskało całkowitą miejscową odpowiedź na leczenie, a następnie u dwóch z nich zaobserwowano nawrót choroby w miejscu pierwotnym, a u jednego z pacjentów przerzuty do płuc. Zaobserwowano jeden zgon z powodu progresji choroby po częściowej odpowiedzi na leczenie i jeden zgon z innej przyczyny.

W badaniu Dattareya 2011 odpowiedź na leczenie uzyskało 68,4% pacjentów, w tym 21,1% uzyskało pełną odpowiedź na leczenie, a 47,4% uzyskało częściową odpowiedź na leczenie. Przeżycie całkowite w 2-letniej obserwacji obserwowano u ponad 84% pacjentów. Progresję choroby zaobserwowano u 2 pacjentów (10,5%). Wyniki oceny skuteczności przedstawiono w tabeli 24 i 25.

Tabela 24. Wyniki oceny skuteczności w badaniu Dattareya 2011.

	Odsetek pełnej odpowiedzi na leczenie	Odsetek częściowej odpowiedzi na leczenie	Odsetek odpowiedzi na leczenie	Stabilna choroba	Progresja choroby	Odsetek kontroli choroby	Przeżycie całkowite (2 lata obserwacji)
N=19	4 (21,1)	9 (47,4)	13 (68,4)	4 (21,1)	2 (10,5)	17 (89,5)	16 (84,2)

Tabela 25. Odpowiedź na leczenie w zależności od ogniska pierwotnego w badaniu Dattareya 2011.

	Odpowiedź na leczenie w zależności od ogniska pierwotnego							
	Część ustna gardła		Jama ustna		Krtień		Część krtaniowa gardła	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Pełna odpowiedź	12	3 (25,0)	4	1 (25,0)	2	0 (0)	1	0 (0)
Częściowa odpowiedź	12	4 (33,3)	4	2 (50,0)	2	2 (100)	1	1 (100)
Stabilna choroba	12	2 (16,7)	4	1 (25,0)	2	0 (0)	1	0 (0)

W badaniu Robert 2001 tylko 3 pacjentów było leczonych schematem zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (cetuksymab raz w tygodniu w dawce

początkowej 400 mg/m² powierzchni ciała, a następnie w dawce 250 mg/m² powierzchni ciała). Dwoch pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie, a trzeci chory – odpowiedź częściową.

5.2.2 Bezpieczeństwo leczenia

Bezpieczeństwo leczenia oceniano we wszystkich 5 włączonych do analizy badaniach niekontrolowanych.

W badaniu Alongi 2012 odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie błony śluzowej stopnia ≤2. wynosił 45%, podobnie jak odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie błony śluzowej stopnia 3. Dysfagia stopnia ≤2. i 3. wystąpiła odpowiednio u 63% i 14% chorych. Toksyczność hematologiczną zaobserwowano u 18% chorych, a toksyczność skórą u 90% pacjentów.

W badaniu Pryor 2009 raportowano wysypkę trądzikową (stopnia ≥3. u 46% chorych), zapalenie skóry (stopnia 3. u 62% chorych i stopnia 4. u 15% chorych), zapalenie błony śluzowej (stopnia 4. u 77% chorych) i dysfagię (stopnia 4. u 54% chorych). W badaniu Pryor 2009 trzech chorych wymagało żywienia dojelitowego przed rozpoczęciem leczenia ze względu na dysfagię i utratę wagi. Dodatkowo 4 pacjentów wymagało żywienia dojelitowego podczas terapii w związku ze znaczną dysfagią i zapaleniem błony śluzowej.

W badaniu Dattareya 2011 nie wystąpiły działania niepożądane stopnia 3. i 4. Zapalenie skóry stopnia 1.-2. wystąpiło u 42% chorych, a zapalenie błony śluzowej stopnia 1.-2. u 58% chorych. Dodatkowo raportowano pigmentację popromienną (10,5%) i suche złuszczenie naskórka (10,5%).

W badaniu Valeriani 2012 zapalenie skóry stopnia 1. wystąpiło u 4 chorych (28%), stopnia 2. u 5 (36%), a stopnia 3. u 4 pacjentów (28%). U jednego pacjenta wystąpiła martwica skóry twarzy. Wysypka trądzikowa wystąpiła u wszystkich pacjentów (w tym u 3 chorych w stopniu 1., u 7 w stopniu 2. i u 4 chorych w stopniu 3.). Dwoch pacjentów wymagało hospitalizacji z powodu toksyczności skórnej. Zapalenie błony śluzowej stopnia 2. wystąpiło u 7 chorych (50%), stopnia 3. u 6 pacjentów (43%), a stopnia 4. u 1 chorego (7%). Mediana spadku masy ciała wynosiła 3% (zakres: 0-17%). Dysfagię stopnia 3. zgłaszało 3 chorych.

W badaniu Robert 2001 zapalenie błony śluzowej stopnia 2. wystąpiło u 33% pacjentów, a stopnia 3. u 67%. Wszyscy pacjenci zgłaszali toksyczność skórą, suchość w ustach i bolesne przełykanie.

Tabela 26. Ocena bezpieczeństwa w badaniach Pryor 2009, Alongi 2012, Dattareya 2011.

Działanie niepożądane	Pryor 2009	Alongi 2012	Dattareya 2011	Valeriani 2012	Robert 2001
	Cetuksymab/RT n=13	Cetuksymab/VMAT-SIB n=22	Cetuksymab/ RT N=19	Cetuksymab/ RT N=14	Cetuksymab/ RT N=3
Wysypka trądzikowa, n (%)					
st. 0	2 (15)	-	-	-	-
st. 1-2	5 (38)	-	-	-	-
st. ≥3	6 (46)	-	-	8 (56)	-
Zapalenie skóry, n (%)					
st. 1	-	-	7 (36,8)	4 (28)*	-
st. 2	-	-	1 (5,3)	5 (36)*	-
st. 1-2	3 (23)	-	-	9 (64)*	-
st. 3	8 (62)	-	-	4 (28)*	-
st. 4	2 (15)	-	-	1 (8)*	-
st. ≥3	-	-	-	5 (34)*	-
Zapalenie błony śluzowej, n (%)					
st. 1	-	-	10 (52,6)	0 (0)	0 (0)
st. 2	-	-	1 (5,3)	7 (50)	1 (33)
st. ≤2	3 (23)	10 (45)	-	7 (50)	1 (33)
st. 3	10 (77)	10 (45)	-	6 (43)	2 (67)
st. ≥3	-	-	-	7 (50)	2 (67)
Dysfagia, n (%)					
st. ≤2	6 (46)	14 (63)	-	-	-
st. 3	7 (54)	3 (14)	-	3 (21) – st. ≥3	-
Toksyczność hematologiczna, n (%)	-	4 (18)	-	-	-
Toksyczność skórna, n (%)	-	20 (90)	-	-	3 (100)
Pigmentacja popromienna, n (%)	-	-	2 (10,5)	-	-
Suche złuszczenie naskórka, n (%)	-	-	2 (10,5)	-	-
Suchość w ustach, st. ≤2, n (%)	-	-	-	-	3 (100)
Bolesne połykanie, st. 3, n (%)	-	-	-	-	3 (100)

*toksyczność skórna.

6 Dyskusja i ograniczenia

6.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem pracy była ocena klinicznej skuteczności i bezpieczeństwa cetuksymabu (Erbix[®]) w połączeniu z radioterapią w leczeniu lokalnie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach Medline, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz agencjach odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Poszukiwano badań pierwotnych spełniających ustalone uprzednio kryteria (prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją lub bez randomizacji, otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślełą próbą) oraz wtórnych (systematyczne przeglądy piśmiennictwa). Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Zidentyfikowano jedno, opublikowane w formie pełnego raportu, dobrej jakości, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy. W badaniu kontrolę dla terapii łączonej cetuksymabem i radioterapią (ERT) pacjentów z lokalnie zaawansowanym nowotworem głowy i szyi (SCCHN) stanowiła sama radioterapia (RT). Mediana czasu kontroli loko-regionalnej (pierwszorzędowy punkt końcowy badania) w grupie ERT wyniosła 24,4 miesiąca i była istotnie (o 9,5 miesiąca) dłuższa niż mediana kontroli loko-regionalnej w grupie kontrolnej otrzymującej jedynie radioterapię (14,9 miesiąca). Również inne punkty końcowe badania: mediana przeżycia bez progresji oraz mediana przeżycia były istotnie dłuższe w grupie leczonych cetuksymabem – odpowiednio 17,1 miesiąca vs 12,4 miesiąca oraz 49,0 miesięcy vs 29,3 miesiąca. Obie badane grupy miały podobny profil bezpieczeństwa, a jedynymi ciężkimi działaniami niepożądanymi, które występowały istotnie częściej w grupie leczonych cetuksymabem były wysypka o charakterze trądziku oraz miejscowa reakcja na wstrzyknięcie leku. Należy podkreślić, że w badaniu Bonner 2010 analiza podgrup wykazała wyższą skuteczność cetuksymabu w populacji, w której wystąpiła wysypka o charakterze trądziku (objaw charakterystyczny dla leków skierowanych przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu – EGFR).

W niniejszym przeglądzie analizowano profil bezpieczeństwa leku jedynie we wskazaniu będącym przedmiotem analizy, tj. w leczeniu lokalnie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi. Zidentyfikowano wszystkie prace dotyczące zastosowania leku w tym wskazaniu. Analiza zastosowań leku w innych wskazaniach (np. raku jelita grubego i odbytnicy lub raku płuca) wiąże się ze specyficznymi i odmiennymi warunkami oceny bezpieczeństwa (np. zwłóknienia płuc, zwężenie jelit itp.).

Poza badaniami randomizowanym, zidentyfikowano 5 niekontrolowanych badań obserwacyjnych, w których analizowano stosowanie cetuksymabu w skojarzeniu z radioterapią w populacji chorych z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (badania: Alongi 2012, Dattareya 2011, Pryor 2009, Valeriani 2012 i Robert 2001). Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cetuksymabu oceniano łącznie w grupie 84 chorych.

Wyniki dotyczące skuteczności raportowano w badaniach Pryor 2009, Valeriani 2012, Robert 2001 i Dattareya 2011. Zastosowanie leczenia cetuksymabem w skojarzeniu z radioterapią skutkowało całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie. Całkowitą odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 85% chorych w badaniu Valeriani 2012, 78% chorych w badaniu Pryor 2009, 67% chorych w badaniu Robert 2001 i 21% chorych w badaniu Dattareya 2011. Częściową odpowiedź na leczenie uzyskało 33% chorych w badaniu Robert 2001 i 47% chorych w badaniu Dattareya 2011.

W badaniu Dattareya 2011 przeżycie całkowite w 2-letniej obserwacji obserwowano u ponad 84% pacjentów. U 10% pacjentów zaobserwowano progresję choroby. W badaniu Valeriani 2012 u dwóch chorych zaobserwowano nawrót choroby w miejscu pierwotnym, a u jednego z pacjentów przerzuty do płuc.

Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa raportowano we wszystkich badaniach niekontrolowanych włączonych do analizy. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane dotyczyły toksyczności skórnej. Wysypka trądzikowa stopnia ≥ 3 . wystąpiła u 46% pacjentów w badaniu Pryor 2009 i u 56% chorych w badaniu Valeriani 2012. Zapalenie skóry stopnia 3. i 4. wystąpiło u 62% i 15% pacjentów w badaniu Pryor 2009 oraz u 28% i 8% chorych w badaniu Valeriani 2012. Zapalenie błony śluzowej stopnia 3. raportowano w 4 badaniach. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło to działanie niepożądane wynosił od 43% w badaniu Valeriani 2012 do 77% w badaniu Pryor 2009. Dysfagię stopnia 3. raportowano w 3 badaniach. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło to działanie niepożądane wynosił od 14% w badaniu Alongii 2012 do 54% w badaniu Pryor 2009. W badaniu Dattareya 2011 nie wystąpiły działania niepożądane stopnia 3. i 4.

6.2 Zidentyfikowane ograniczenia

Spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić małą liczbę badań włączonych do metaanalizy, a co za tym idzie stosunkowo niewielką liczebność badanej populacji (1 zidentyfikowane RCT, w którym brało udział 424 pacjentów). Należy zwrócić uwagę na fakt, że większość wyników pochodzi z populacji z rakiem części ustnej gardła. Ze względu na ograniczony udział tego nowotworu w ogólnej liczbie SCCHN, uzasadnia to konieczność poszerzenia badanej grupy.

Większość wyników dotyczy pacjentów w dobrym ogólnym stanie zdrowia (>80 punktów w skali Karnofsky'ego), co ogranicza wnioskowanie w stosunku do pacjentów w umiarkowanym stanie zdrowia (60-80 punktów w skali Karnofsky'ego).

Analiza podgrup wykazała przewagę terapii skojarzonej cetuksymab i radioterapia m. in.: w populacji:

- z pierwotnym umiejscowieniem nowotworu w części ustnej gardła;
- z oceną T1-3 zaawansowania guza wg AJCC;
- poddanych radioterapii przyspieszonej z jednoczesnym podwyższaniem dawki (concomitant boost);
- z oceną N1-N3 zajęcia węzłów chłonnych wg AJCC;
- z wysokim wynikiem, 90-100 wg KPS;
- wśród mężczyzn;
- w wieku <65 lat.

Stosunkowo niewielka liczebność badanej populacji oraz typ analizy (analiza *post-hoc* w wybranych podgrupach pacjentów) ogranicza użyteczność wyników w wyżej wymienionych podgrupach.

W kontekście metodyki badania ograniczeniem jest brak zaślepienia w jedynym badaniu randomizowanym włączonym do analizy. O ile brak zaślepienia ma prawdopodobnie bardzo mały wpływ na wyniki dotyczące przeżycia ogólnego, czy przeżycia bez progresji choroby, o tyle w istotny sposób może wpływać na wyniki raportowane przez pacjentów, w tym m.in.: działania niepożądane, ocenę jakości życia.

Dodatkowym ograniczeniem jest włączenie do analizy 5 prospektywnych badań niekontrolowanych. Projekt badań oraz niewielka łączna liczebność badanych populacji (N=84) ogranicza możliwości wiarygodnego wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie terapii.

6.3 Wyniki innych analiz

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań wtórnych spełniających kryteria włączenia.

6.4 Siła dowodów



[Redacted text block]

7 Podsumowanie i wnioski

Celem niniejszego przeglądu systematycznego była ocena klinicznej skuteczności i bezpieczeństwa cetuksymabu (Erbitux®) w połączeniu z radioterapią w leczeniu lokalnie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (SCCHN).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego piśmiennictwa zidentyfikowano jedno, opublikowane w formie pełnego raportu, dobrej jakości, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy. Dodatkowo do przeglądu włączono 5 prospektywnych badań niekontrolowanych.

Na podstawie dostępnych dowodów można wyciągnąć następujące wnioski:

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Tabela 27. Strategia przeszukiwania Cochrane Library, 03.01.2013 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor Head and Neck Neoplasms explode all trees	3 319
#2	Head and Neck Neoplasms	1 856
#3	Cancer of Head and Neck	2 895
#4	Head Neoplasms	2 322
#5	Neck Neoplasms	2 143
#6	Head Cancer	3 785
#7	Neck Cancer	3 250
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	6 205
#9	cetuximab	276
#10	Erbitux	24
#11	C225	12
#12	IMC C225	4
#13	IMC-C225	4
#14	MAb C225	2
#15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	280
#16	MeSH descriptor Radiotherapy explode all trees	4 505
#17	radiotherapy	12 792
#18	radiotherapies	12 792
#19	#16 OR #17 OR #18	13 144
#20	#8 AND #15 AND #19	27

Tabela 28. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Ovid), 03.01.2013 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'Head and Neck Neoplasms'/syn AND [embase]/lim	138 463
#2	'cancer of head and neck'/syn AND [embase]/lim	47
#3	'head neoplasms'/syn AND [embase]/lim	11
#4	'neck neoplasms'/syn AND [embase]/lim	1 142
#5	'head cancer'/syn AND [embase]/lim	1 709
#6	'neck cancer'/syn AND [embase]/lim	90 936
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	140 065
#8	'cetuximab'/syn AND [embase]/lim	13 275
#9	'radiotherapy'/syn AND [embase]/lim	358 257
#10	'radiotherapies'/syn AND [embase]/lim	151
#11	#9 OR #10	358 297
#12	#7 AND #8 AND #11	1 579

Tabela 29. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed), 02.01.2013 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Head and Neck Neoplasms"[Mesh]	224 676
#2	"Head and Neck Neoplasms"[Text Word]	37 200
#3	"Cancer of Head and Neck"[Text Word]	43
#4	"Head Neoplasms"[Text Word]	260
#5	"Neck Neoplasms" [Text Word]	37 200
#6	"Head Cancer"[Text Word]	279
#7	"Neck Cancer"[Text Word]	12 527
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	226 901
#9	"cetuximab"[Supplementary Concept]	2 094
#10	"cetuximab"[Text Word]	3 272
#11	"Erbix" [Text Word]	249
#12	"C225"[Text Word]	277
#13	"IMC C225"[Text Word]	72
#14	"IMC-C225"[Text Word]	72
#15	"MAb C225"[Text Word]	16
#16	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	3 403
#17	"Radiotherapy" [Mesh]	127 850
#18	"Radiotherapy"[Text Word]	230 097
#19	"Radiotherapies"[Text Word]	124
#20	#17 OR #18 OR #19	245 812
#21	#8 AND #16 AND #20	291

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Randomizowane badanie kliniczne

Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, Raben D, Baselga J, Spencer SA, Zhu J, Youssoufian H, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010 Jan;11(1):21-8. Epub 2009 Nov 10. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2010 Jan;11(1):14.

Curran D, Giralt J, Harari PM, Ang KK, Cohen RB, Kies MS, Jassem J, Baselga J, Rowinsky EK, Amellal N, Comte S, Bonner JA. Quality of life in head and Neck cancer patients after treatment with high-dose radiotherapy alone or In combination with cetuximab. *J Clin Oncol.* 2007 Jun 1;25(16):2191-7. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2007 Aug 20;25(24):3790.

Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006 Feb 9;354(6):567-78.

Abstrakty:

Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al.: The relationship of cetuximab-induced rash and survival in patients with head and neck cancer treated with radiotherapy and cetuximab. [Abstract] *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63 (2 Suppl 1): A-120, S73, 2005.

Bonner JA, Giralt J, Harari PM, et al.: Phase III evaluation of radiation with and without cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer. [Abstract] *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60 (1 Suppl 1): A-31, S147-8, 2004. Available online. Last accessed February 3, 2005.

Niekontrolowane badania obserwacyjne

Alongi 2012

Alongi F, Bignardi M, Garassino I, Pentimalli S, Cavina R, Mancosu P, Reggiori G, Poletti A, Ferrari D, Foa P, Bigoni A, Dragonetti A, Salvatori P, Spahiu O, Fogliata A, Cozzi L, Santoro A, Scorsetti M. Prospective phase II trial of cetuximab plus VMAT-SIB in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: Feasibility and tolerability in elderly and

chemotherapy-ineligible patients. *Strahlentherapie und Onkologie* (2012) 188:1 (49-55).

Valeriani 2012

Valeriani M, Muni R, Osti MF, De Sanctis V, Minniti G, Ardito F, Maurizi Enrici R. Acute toxicity in 14 patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma treated with concurrent cetuximab and radiotherapy. *Radiol Med.* 2012 Feb;117(1):125-32.

Dattareya 2011

Dattareya S, Goswami C. Cetuximab plus radiotherapy in patients with unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck region-a open labelled single arm phase II study. *Indian J Cancer.* 2011 Apr-Jun;48(2):154-7.

Pryor 2009

Pryor DI, Porceddu SV, Burmeister BH, Guminski A, Thomson DB, Shepherdson K, Poulsen M. Enhanced toxicity with concurrent cetuximab and radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2009 Feb;90(2):172-6. Epub 2008 Oct 29.

Robert 2001

Robert F, Ezekiel MP, Spencer SA, Meredith RF, Bonner JA, Khazaeli MB, Saleh MN, Carey D, LoBuglio AF, Wheeler RH, Cooper MR, Waksal HW. Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2001 Jul 1;19(13):3234-43.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

L.p.	Referencja	Przyczyna wykluczenia
1	Acevedo-Henao CM, Valette G, Miglierini P, Lefur E, Pradier O. Radiotherapy combined with cetuximab for locally advanced head and neck cancer: results and toxicity. <i>Cancer Radiother.</i> 2012 Oct;16(7):601-3.	Badanie retrospektywne
2	Cheng HC, Ngan RKC, Au KH. Concurrent Cetuximab and Radiation Therapy in Patients with Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer. <i>Hong Kong J Radiol.</i> 2012;15:29-35.	Badanie retrospektywne
3	Giro C, Berger B, Bölke E, Ciernik IF, Duprez F, Locati L, Maillard S, Ozsahin M, Pfeffer R, Robertson AG, Langendijk JA, Budach W. High rate of severe radiation dermatitis during radiation therapy with concurrent cetuximab in head and neck cancer: results of a survey in EORTC institutes. <i>Radiother Oncol.</i> 2009 Feb;90(2):166-71.	Badanie retrospektywne
4	Koutcher L, Sherman E, Fury M, Wolden S, Zhang Z, Mo Q, Stewart L, Schupak K, Gelblum D, Wong R, Kraus D, Shah J, Zelefsky M, Pfister D, Lee N. Concurrent cisplatin and radiation versus cetuximab and radiation for locally advanced head-and-neck cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2011 Nov 15;81(4):915-22.	Badanie retrospektywne
5	Selzer E, Liederer S, Lemaire C, Kren G, Radonjic D, Kornek G, Knocke T, Pötter R, Bachtary B. Incidence of dermatitis in head and neck cancer patients treated with primary radiotherapy and cetuximab. <i>Strahlenther Onkol.</i> 2011 Jun;187(6):373-7.	Badanie retrospektywne
6	Pryor DI, Burmeister E, Burmeister BH, Poulsen MG, Porceddu SV. Distinct patterns of stomatitis with concurrent cetuximab and radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. <i>Oral Oncol.</i> 2011 Oct;47(10):984-7.	Badanie retrospektywne
7	Tomková H, Kohoutek M, Zábajniková M, Pospísková M, Ostrázková L, Gharibyar M. Cetuximab-induced cutaneous toxicity. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2010 Jun;24(6):692-6.	Badanie retrospektywne
8	Walsh L, Gillham C, Dunne M, Fraser I, Hollywood D, Armstrong J, Thirion P. Toxicity of cetuximab versus cisplatin concurrent with radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer (LAHNSCC). <i>Radiother Oncol.</i> 2011 Jan;98(1):38-41.	Badanie retrospektywne
9	George TJ Jr, Laplant KD, Walden EO, Davis AB, Riggs CE, Close JL, George SN, Lynch JW. Managing cetuximab hypersensitivity-infusion reactions: incidence, risk factors, prevention, and retreatment. <i>J Support Oncol.</i> 2010 Mar-Apr;8(2):72-7.	Badanie retrospektywne
10	Dequanter D, Shahla M, Paulus P, Lothaire P. Cetuximab in the treatment of head and neck cancer: preliminary results outside clinical trials. <i>Cancer Manag Res.</i> 2010 Jun 28;2:165-8.	Badanie retrospektywne
11	Jensen AD, Bergmann ZP, Garcia-Huttenlocher H, Freier K, Debus J, Münter MW. Cetuximab and radiation for primary and recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) in the elderly and multi-morbid patient: a single-centre experience. <i>Head Neck Oncol.</i> 2010 Nov 26;2:34.	Badanie retrospektywne

L.p.	Referencja	Przyczyna wykluczenia
12	Lill C, Kornek G, Bachtary B, Selzer E, Schopper C, Mittlboeck M, Burian M, Wrba F, Thurnher D. Survival of patients with HPV-positive oropharyngeal cancer after radiochemotherapy is significantly enhanced. Wien Klin Wochenschr. 2011 Apr;123(7-8):215-21.	Badanie retrospektywne
13	Caudell JJ, Sawrie SM, Spencer SA, Desmond RA, Carroll WR, Peters GE, Nabell LM, Meredith RF, Bonner JA. Locoregionally advanced head and neck cancer treated with primary radiotherapy: a comparison of the addition of cetuximab Or chemotherapy and the impact of protocol treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Jul 1;71(3):676-81.	Badanie retrospektywne
14	Agarwal JP, Gupta T, Kalyani N, Budrukkar A, Laskar SG, Murthy V, Kumar P, Narohna V, Pai P, Chaturvedi P, D'cruz AK. Cetuximab with radiotherapy in patients with loco-regionally advanced squamous cell carcinoma of head and neck unsuitable or ineligible for concurrent platinum-based chemo-radiotherapy: Ready for routine clinical practice? Indian J Cancer. 2011 Apr-Jun;48(2):148-53.	Badanie retrospektywne
15	Koutcher LD, Wolden S, Lee N. Severe Radiation Dermatitis in Patients With Locally Advanced Head and Neck Cancer Treated With Concurrent Radiation and Cetuximab. Am J Clin Oncol. 2009 Oct; 32 (5):472-476	Badanie retrospektywne
16	Dansky Ullmann C, Harlan LC, Shavers VL, Stevens JL. A population-based study of therapy and survival for patients with head and neck cancer treated in the community. Cancer. 2012 Jan 17. [Epub ahead of print]	Badanie retrospektywne, cetuksymab stosowany u <3% pacjentów
17	Buiret G, Combe C, Favrel V, Pommier P, Martin L, Ecochard R, Fayette J, Tartas S, Ramade A, Céruse P. A retrospective, multicenter study of the tolerance of induction chemotherapy with docetaxel, Cisplatin, and 5-Fluorouracil followed by radiotherapy with concomitant cetuximab in 46 cases of squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Jun 1;77(2):430-7.	Badanie retrospektywne; schemat leczenia niezgodny z PICO (docetaksel + cisplatyna + 5-FU → cetuksymab + radioterapia)
18	Argiris A, Heron DE, Smith RP, Kim S, Gibson MK, Lai SY, Branstetter BF, Posluszny DM, Wang L, Seethala RR, Dacic S, Gooding W, Grandis JR, Johnson JT, Ferris RL. Induction docetaxel, cisplatin, and cetuximab followed by concurrent radiotherapy, cisplatin, and cetuximab and maintenance cetuximab in patients with locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol. 2010 Dec 20;28(36):5294-300.	Schemat leczenia niezgodny PICO (docetaksel + cisplatyna + cetuksymab → radioterapia + cisplatyna + cetuksymab → cetuksymab)
19	Argiris A, Duffy AG, Kummar S, Simone NL, Arai Y, Kim SW, Rudy SF, Kannabiran VR, Yang X, Jang M, Chen Z, Suksta N, Cooley-Zgela T, Ramanand SG, Ahsan A, Nyati MK, Wright JJ, Van Waes C. Early tumor progression associated with enhanced EGFR signaling with bortezomib, cetuximab, and radiotherapy for head and neck cancer. Clin Cancer Res. 2011 Sep 1;17(17):5755-64.	Schemat leczenia niezgodny PICO (bortezomib + cetuksymab + radioterapia)

L.p.	Referencja	Przyczyna wykluczenia
20	Argiris A, Karamouzis MV, Smith R, Kotsakis A, Gibson MK, Lai SY, Kim S, Branstetter BF, Shuai Y, Romkes M, Wang L, Grandis JR, Ferris RL, Johnson JT, Heron DE. Phase I trial of pemetrexed in combination with cetuximab and concurrent radiotherapy in patients with head and neck cancer. <i>Ann Oncol.</i> 2011 Nov;22(11):2482-8.	Schemat leczenia niezgodny z PICO (pemetreksed + cetuksymab + radioterapia)
21	Habl G, Jensen AD, Potthoff K, Uhl M, Hof H, Hajda J, Simon C, Debus J, Krempien R, Mütner MW. Treatment of locally advanced carcinomas of head and neck with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in combination with cetuximab and chemotherapy: the REACH protocol. <i>BMC Cancer.</i> 2010 Nov 26;10:651.	Schemat leczenia niezgodny z PICO (radioterapia + karboplatyna + 5-FU + cetuksymab)
22	Haddad RI, Tishler RB, Norris C, Goguen L, Balboni TA, Costello R, Wirth L, Lorch J, Andreozzi B, Annino D, Posner MR. Phase I study of C-TPF in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. <i>J Clin Oncol.</i> 2009 Sep 20;27(27):4448-53.	Schemat leczenia niezgodny z PICO (docetaksel + cetuksymab + cisplatyna + 5-FU)
23	Jensen AD, Krauss J, Potthoff K, Desta A, Habl G, Mavtratzas A, Windemuth-Kiesselbach C, Debus J, Mütner MW. Phase II study of induction chemotherapy with TPF followed by radioimmunotherapy with Cetuximab and intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in combination with a carbon ion boost for locally advanced tumours of the oro-, hypopharynx and larynx--TPF-C-HIT. <i>BMC Cancer.</i> 2011 May 19;11(1):182.	Schemat leczenia niezgodny z PICO (docetaksel + cisplatyna + FU → cetuksymab → cetuksymab + radioterapia)
24	Kim B, Dillman RO, Chen P, Hafer R, Cox C, Barth N, Carroll RM, VanderMolen L, Nguyen M, Huang J, Minion A, Plunkett M, Mackintosh R. A retrospective study of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil followed by concurrent radiotherapy with cetuximab in locally advanced head and neck cancer. <i>Am J Otolaryngol.</i> 2012 Jan-Feb;33(1):93-7.	Schemat leczenia niezgodny z PICO (docetaksel + cisplatyna + 5-FU → cetuksymab + radioterapia)
25	Koukourakis MI, Tsoutsou PG, Karpouzis A, Tsiarkatsi M, Karapantzos I, Daniilidis V, Kouskousis C. Radiochemotherapy with cetuximab, cisplatin, and amifostine for locally advanced head and neck cancer: a feasibility study. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2010 May 1;77(1):9-15.	Schemat leczenia niezgodny z PICO (radioterapia + cetuksymab + cisplatyna)
26	Kuhnt T, Sandner A, Wendt T, Engenhardt-Cabillic R, Lammering G, Flentje M, Grabenbauer G, Schreiber A, Pirnasch A, Dunst J. Phase I trial of dose-escalated cisplatin with concomitant cetuximab and hyperfractionated-accelerated radiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. <i>Ann Oncol.</i> 2010 Nov;21(11):2284-9.	Schemat leczenia niezgodny z PICO (radioterapia + cetuksymab + cisplatyna)

L.p.	Referencja	Przyczyna wykluczenia
27	Merlano M, Russi E, Benasso M, Corvò R, Colantonio I, Vigna-Taglianti R, Vigo V, Bacigalupo A, Numico G, Crosetto N, Gasco M, Lo Nigro C, Vitiello R, Violante S, Garrone O. Cisplatin-based chemoradiation plus cetuximab in locally advanced head and neck cancer: a phase II clinical study. <i>Ann Oncol.</i> 2011 Mar;22(3):712-7.	Schemat leczenia niezgodny z PICO (radioterapia + cetuksymab + cisplatyna + 5-FU)
28	Montejo M.E. Shrieve D.C. Bentz B.G. Hunt J.P. Buchman L.O. Agarwal N. Hitchcock Y.J. IMRT with simultaneous integrated boost and concurrent chemotherapy for locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> (2011) 81:5 (e845-e852).	Schemat leczenia niezgodny z PICO (radioterapia z cisplatyną); cetuksymab przyjmowało jedynie 3 pacjentów
29	Fountzilias G, Kalogera-Fountzila A, Lambaki S, Wirtz RM, Nikolaou A, Karayannopoulou G, Bobos M, Kotoula V, Murray S, Lambropoulos A, Aravantinos G, Markou K, Athanassiou E, Misailidou D, Kalogeras KT, Skarlos D. MMP9 but Not EGFR, MET, ERCC1, P16, and P-53 Is Associated with Response to Concomitant Radiotherapy, Cetuximab, and Weekly Cisplatin in Patients with Locally Advanced Head and Neck Cancer. <i>J Oncol.</i> 2009;2009:305908.	Schemat leczenia niezgodny z PICO (radioterapia + cetuksymab + cisplatyna)
30	Kao J, Genden EM, Gupta. Phase 2 trial of concurrent 5-fluorouracil, hydroxyurea, cetuximab, and hyperfractionated intensity-modulated radiation therapy for locally advanced head and neck cancer. <i>Cancer.</i> 2011 Jan 15;117(2):318-26.	Schemat leczenia niezgodny z PICO (radioterapia + cetuksymab + FU + hydroksymocznik)
31	Granados García M, Chilaca Rosas MF, Lavín Lozano AJ, Maldonado Magos F, Frías Mendivil M, Cabrera Aquino G, Segura Pacheco BA, Montes Luis MM, Olvera Caraza D, Aguilar Ponce JL. Cetuximab concomitant with gemcitabine and radiotherapy in advanced squamous cell carcinomas of upper aerodigestive tract: a pilot study. <i>Clin Transl Oncol.</i> 2011 Feb;13(2):109-14.	Schemat leczenia niezgodny z PICO (gemcytabina + cetuksymab + radioterapia)
32	Pfister DG, Su YB, Kraus DH, Wolden SL, Lis E, Aliff TB, Zahalsky AJ, Lake S, Needle MN, Shaha AR, Shah JP, Zelefsky MJ. Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: a pilot phase II study of a new combined-modality paradigm. <i>J Clin Oncol.</i> 2006 Mar 1;24(7):1072-8.	Schemat leczenia niezgodny z PICO (radioterapia + cetuksymab + cisplatyna)
33	Nicolatou-Galitis O. Sarri T. Dardoufas K. Kouloulis V. Vakalis X. Polychronopoulou A. Demenagas D. Sotiropoulou-Lontou A. Oral mucositis, pain and xerostomia in patients with head and neck cancer who received chemoradiotherapy with or without cetuximab. <i>Open Clinical Cancer Journal</i> (2010) 4:1 (6-14).	Schemat leczenia niezgodny z PICO (radioterapia + cetuksymab + cisplatyna)

L.p.	Referencja	Przyczyna wykluczenia
34	Russi EG, Merlano MC, Numico G, Corvò R, Benasso M, Vigna-Taglianti R, Melano A, Denaro N, Pergolizzi S, Colantonio I, Lucio F, Brizio R, Ricardi U. The effects on pain and activity of daily living caused by crusted exudation in patients with head and neck cancer treated with cetuximab and radiotherapy. <i>Support Care Cancer</i> . 2011 Nov 13.	Schemat leczenia niezgodny z PICO (radioterapia + cetuksymab + chemioterapia)
35	Ruhstaller T, Pless M, Dietrich D, Kranzbuehler H, von Moos R, Moosmann P, Montemurro M, Schneider PM, Rauch D, Gautschi O, Mingrone W, Widmer L, Inauen R, Brauchli P, Hess V. Cetuximab in combination with chemoradiotherapy before surgery in patients with resectable, locally advanced esophageal carcinoma: a prospective, multicenter phase IB/II Trial (SAKK 75/06). <i>J Clin Oncol</i> . 2011 Feb 20;29(6):626-31.	Schemat leczenia niezgodny z PICO (radioterapia + cetuksymab + chemioterapia)
36	Studer G, Brown M, Salgueiro EB, Schmückerle H, Romancuk N, Winkler G, Lee SJ, Sträuli A, Kissling B, Dummer R, Glanzmann C. Grade 3/4 dermatitis in head and neck cancer patients treated with concurrent cetuximab and IMRT. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2011 Sep 1;81(1):110-7.	Schemat leczenia niezgodny z PICO (grupa kontrolna leczona cisplatyną + radioterapia)
37	Beydoun S.R. Shatzmiller R.A. Chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathy in the setting of cetuximab treatment. <i>Clinical Neurology and Neurosurgery</i> (2010) 112:10 (900-902).	Opis przypadku
38	De Vita F, Orditura M, Martinelli E, Vecchione L, Innocenti R, Sileni VC, Pinto C, Di Maio M, Farella A, Troiani T, Morgillo F, Napolitano V, Ancona E, Di Martino N, Ruol A, Galizia G, Del Genio A, Ciardiello F.A multicenter phase II study of induction chemotherapy with FOLFOX-4 and cetuximab followed by radiation and cetuximab in locally advanced oesophageal cancer. <i>Br J Cancer</i> . 2011 Feb 1;104(3):427-32.	Populacja pacjentów niezgodna z PICO – 32% pacjentów z gruczolakorakiem, wyniki przedstawione łącznie
39	Klinghammer K, Knodler M, Schmittel A, Budach V, Keilholz U, Tinhofer I. Association of epidermal growth factor receptor polymorphism, skin toxicity, and outcome in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck receiving cetuximab-docetaxel treatment. <i>Clinical Cancer Research</i> (2010) 16:1 (304-310).	Populacja pacjentów niezgodna z PICO – pacjenci z nawrotem SCCHN lub z przerzutami odległymi, II linia leczenia
40	Safran H, Suntharalingam M, Dipetrillo T, Ng T, Doyle LA, Krasna M, Plette A, Evans D, Wanebo H, Akerman P, Spector J, Kennedy N, Kennedy T. Cetuximab with concurrent chemoradiation for esophagogastric cancer: assessment of toxicity. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2008 Feb 1;70(2):391-5.	Populacja pacjentów niezgodna z PICO – 80% pacjentów z gruczolakorakiem przełyku, wyniki przedstawione łącznie

L.p.	Referencja	Przyczyna wykluczenia
41	Daly ME, Le QT, Maxim PG, Loo BW Jr, Kaplan MJ, Fischbein NJ, Pinto H, Chang DT. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer: clinical outcomes and patterns of failure. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2010 Apr;76(5):1339-46.	Populacja niezgodna z PICO: leczenie pooperacyjne u części pacjentów, cetuksymab stosowany u 7% pacjentów
42	Wong SJ, Harari PM, Garden AS, Schwartz M, Bellm L, Chen A, Curran WJ, Murphy BA, Ang KK. Longitudinal Oncology Registry of Head and Neck Carcinoma (LORHAN): analysis of chemoradiation treatment approaches in the United States. <i>Cancer.</i> 2011 Apr 15;117(8):1679-86.	Analiza danych z rejestru pacjentów z SCCHN, cetuksymab stosowano u 21% chorych
43	Burgos-Tiburcio A, Santos ES, Arango BA, Raez LE. Development of targeted therapy for squamous cell carcinomas of the head and neck. <i>Expert Rev Anticancer Ther.</i> 2011 Mar;11(3):373-86.	Opracowanie wtórne nie spełniające kryterium przeglądu systematycznego piśmiennictwa
44	Licitra L, Bergamini C, Mirabile A, Granata R. Targeted therapy in head and neck cancer. <i>Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 2011 Apr;19(2):132-7.	Opracowanie wtórne nie spełniające kryterium przeglądu systematycznego piśmiennictwa
45	Sundvall M, Karrila A, Nordberg J, Grénman R, Elenius K. EGFR targeting drugs in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma. <i>Expert Opin Emerg Drugs.</i> 2010 Jun;15(2):185-201.	Opracowanie wtórne nie spełniające kryterium przeglądu systematycznego piśmiennictwa

Aneks 4. Ocena jakości badań

Bonner 2006					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Randomizowane, kontrolowane badanie bez podwójnie ślepej próby	73 ośrodki USA i 14 krajów (Europa, Afryka, Australia, Nowa Zelandia)	ERT=211 RT=213 Mediana obserwacji: 60 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> Cetuksymab+radioterapia (ERT) Radioterapia (RT) 	<ul style="list-style-type: none"> Kontrola loko-regionalna <ul style="list-style-type: none"> OS PFS Odpowiedź na leczenie Bezpieczeństwo leczenia <ul style="list-style-type: none"> Jakość życia 	AOTM: IIA JADAD: 3 <ul style="list-style-type: none"> Randomizacja: 2 Zaślepienie: 0 Opis pacjentów: 1
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> wiek >18 lat mierzalna choroba stadium III/IV lokalnie zaawansowanego SCCHN w obrębie części ustnej gardła, gardła dolnego oraz krtani z oczekiwanym czasem przeżycia nie mniejszym niż 12 miesięcy brak cech przerzutów odległych stan medyczny umożliwiający wykonanie radioterapii stan zdrowia wg Karnofsky performance score co najmniej 60 normalna funkcja szpiku, wątroby i nerek 			<ul style="list-style-type: none"> chemioterapia w ciągu 3 lat poprzedzających włączenie do badania inny, wcześniej rozpoznany nowotwór wcześniejsze leczenie chirurgiczne SCCHN wcześniejsza radioterapia SCCHN 		
Komentarz: Brak					

Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne

Charakterystyka		Bonner 2006	
		Radioterapia	Cetuksymab i radioterapia
Liczba pacjentów [n (%)]		213	211
Wiek (lata), [mediana (zakres)]		58 (35-83)	56 (34-81)
Płeć żeńska [n (%)]		44 (20,7)	40 (19,0)
Skala Karnofsky'ego [n (%)] ^a	60	6 (2,8)	6 (2,8)
	70	16 (7,5)	15 (7,1)
	80	49 (23,0)	42 (19,9)
	90	103 (48,4)	113 (53,6)
	100	38 (17,8)	34 (16,1)
Umiejscowienie nowotworu	Gardło, część ustna	135 (63,4)	118 (55,9)
	Dolne gardło	51 (23,9)	57 (27,0)
	Krtań	27 (12,7)	36 (17,1)
Stopień zaawansowania wg American Joint Committee on Cancer ²² [n (%)]	III	52 (24,4)	55 (26,1)
	IV	161 (75,6)	156 (73,9)
Ocena zaawansowania guza	T1	17 (8,0)	13 (6,2)
	T2	50 (23,5)	50 (23,7)
	T3	81 (38,0)	85 (40,3)
	T4	65 (30,5)	62 (29,4)
	TX	0 (0,0)	1 (0,5)
Ocena zajęcia węzłów chłonnych	N0	38 (17,8)	42 (19,9)
	N1	39 (18,3)	42 (19,9)
	N2a	21 (9,9)	12 (5,7)
	N2b	47 (22,1)	48 (22,7)
	N2c	44 (20,7)	52 (24,6)
	N3	24 (11,3)	15 (7,1)
Obecność w badaniu immunologicznym EGFR	≤ 50% komórek	89 (41,8)	91 (43,1)
	> 50% komórek	81 (38,0)	75 (35,5)
	nieznane	40 (18,8)	45 (21,3)
	niewykrywalne	3 (1,4)	0 (0,0)
Zabieg rozcięcia tkanek szyi		53 (24,9)	51 (24,2)
Leczenie ratujące – operacja		25 (11,7)	29 (13,7)
Druga radiacja		12 (5,6)	13 (6,2)
Druga chemioterapia		44 (20,7)	37 (17,5)
Frakcjonowanie radioterapii	Radioterapia przyspieszona z jednoczasowym podwyższaniem dawki na guz	119 (55,9)	118 (55,9)
	Raz dziennie	57 (26,8)	54 (25,6)
	Dwa razy dziennie	37 (17,4)	39 (18,5)

^a Wynik nieznan dla jednego pacjenta w każdej z grup.

Charakterystyka populacji w badaniach obserwacyjnych.

Badanie	Alongi 2012	Dattareya 2011	Pryor 2009	Valeriani 2012	Robert 2001
	Cetuksymab /VMAT-SIB N=22	Cetuksymab/ RT N=19	Cetuksymab/ RT N=13	Cetuksymab /RT N=14	Cetuksymab /RT N=16*
Płeć męska, n (%)	15 (68)	19 (100)	10 (76,9)	7 (50)	12 (75)
Płeć żeńska, n (%)	7 (32)	0 (0)	3 (23,1)	7 (50)	4 (25)
Wiek, mediana (zakres)	73 (56-95)	53	68 (52-82)	59,5 (41-81)	55 (34-74)
Rasa biała, n (%)	bd	bd	bd	bd	bd
Stopień sprawności wg Karnofsky'ego 90-100, n (%)	bd	bd	bd	bd	3 (19)
Stopień sprawności wg Karnofsky'ego 60-80, n (%)	bd	bd	bd	bd	13 (81)
Nowotwór w części ustnej gardła, n (%)	12 (55)	12 (63)	bd	12 (86)	12 (75)
Nowotwór w części krtaniowej gardła/krtani, n (%)	5 (22)	3 (16)	bd	3 (14)	4 (25)
Klasyfikacja TNM, n (%)	T1	bd	bd	2 (14)	0 (0)
	T2	bd	bd	2 (15,4)	3 (19)
	T3	bd	bd	6 (46,1)	6 (38)
	T4	bd	bd	3 (23,1)	7 (44)
	N0	2 (9)	bd	bd	4 (25)
	N1	6 (27)	bd	bd	6 (38)
	N2	12 (54)	bd	bd	6 (38)
	N3	1 (5)	bd	bd	0 (0)

* W badaniu Robert 2001 tylko 3 pacjentów było leczonych schematem zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (cetuksymab raz w tygodniu w dawce początkowej 400 mg/m² powierzchni ciała, a następnie w dawce 250 mg/m² powierzchni ciała).

Aneks 6. Podsumowanie metodyki oraz oceny jakości badań

Badanie	
Metoda badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone bez podwójnie ślepej próby
Typ badania	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	73 ośrodki USA i 14 krajów (Europa, Afryka, Australia, Nowa Zelandia)
Liczebność populacji (randomizowani/ analiza skuteczności/ analiza bezpieczeństwa)	413/413/413
Czas obserwacji	60 miesięcy (mediana)
Populacja	Pacjenci z lokalnie zaawansowanym SCCHN wieku >18 lat
Porównywane interwencje	Cetuksymab + radioterapia (n=211) Radioterapia (n=213)
Szczegółowy protokół leczenia	Tak
Metody statystyczne	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak
Udział sponsora	Opisany
Analiza ITT	Tak Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: wszyscy randomizowani pacjenci
Hipoteza	H: Superiority ERT lepszy od RT

Metodyka badań obserwacyjnych oraz kryteria włączenia i wykluczenia i analizowane punkty końcowe.

Badanie	Alongi 2012	Dattareya 2011	Pryor 2009	Valeriani 2012	Robert 2001
Rodzaj/metoda badania	Badanie prospektywne II fazy	Otwarte badanie II fazy	Badanie interwencyjne z pojedynczym ramieniem	Analiza danych zbieranych prospektywnie	Badanie prospektywne I fazy
Liczba i lokalizacja ośrodków	1 ośrodek, Włochy	bd (prawdopodobnie 1 ośrodek w Indiach)	1 ośrodek, Australia	1 ośrodek, Włochy	1 ośrodek, USA
Liczebność populacji	22	19	13	14	16
Czas obserwacji	Chorzy leczeni między 12.2008 i 03.2010	2 lata	Chorzy leczeni między 08.2007 i 05.2008	Chorzy leczeni między 09.2007 i 03.2009	Brak danych
Populacja	Chorzy z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi	Chorzy z lokalnie zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (stopień IVa)	Chorzy z lokalnie zaawansowanym (stopień III, IVa, b) nowotworem płaskonabłonkowym głowy i szyi niekwalifikujący się do leczenia cisplatyną	Chorzy z lokalnie zaawansowanym (stopień III, IV) nowotworem płaskonabłonkowym głowy i szyi bez przerzutów	Chorzy z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi
Porównywane interwencje, n	Cetuksymab/VMAT-SIB, n=22	Cetuksymab/RT, n=19	Cetuksymab/RT, n=13	Cetuksymab/RT, n=14	Cetuksymab/RT, n=16
Kryteria włączenia	Nowotwór części ustnej gardła, krtani, części krtaniowej gardła lub jamy ustnej; wiek >18 lat; stopień sprawności wg ECOG 0-2; histologicznie potwierdzony rak płaskonabłonkowy; stadium III lub IV nowotworu głowy i szyi wg AJCC; przeciwwskazania do operacji i chemioradioterapii	Nowotwór części ustnej gardła, jamy ustnej, krtani i części krtaniowej gardła	Stopień sprawności wg ECOG 0-1; przeciwwskazania do leczenia cisplatyną (uszkodzenie nerek lub słuchu)	Ocena w skali Karnofsky'ego >60%; parametry nerek i wątroby w normie; brak przerzutów	Histologicznie potwierdzony rak płaskonabłonkowy, brak przerzutów, brak wcześniejszego stosowania RT i chemioterapii, Ocena w skali Karnofsky'ego >60%
Kryteria wykluczenia	Nowotwory w wywiadzie; wcześniejsza operacja, radioterapia i/lub chemioterapia w obszarze głowy i szyi	bd	bd	bd	Nowotwór części nosowej gardła w stadium III lub IV, nawrót choroby, cięża; wcześniejsze leczenie cetuksymabem
Punkty końcowe	Toksyczność	Odpowiedź na leczenie; czas do progresji choroby; kontrola loko-regionalna po 2 latach; toksyczność	Toksyczność leczenia; odpowiedź na leczenie	Odpowiedź na leczenie, toksyczność	Odpowiedź na leczenie, toksyczność

Aneks 7. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health

Tytuł badania	Identyfikator badania	Cel badania	Data rozpoczęcia i zakończenia badania	Status	Interwencja	Komparator
RTOG 0920: A Study of Postoperative Radiation Therapy (IMRT) +/- Cetuximab for Locally-advanced Resected Head and Neck Cancer	NCT01311063	Porównanie efektywności klinicznej radioterapii i radioterapii w skojarzeniu z cetuksymabem u pacjentów po operacji SCCHN	Październik 2010 – październik 2012	Badanie rekrutujące uczestników	cetuksymab + radioterapia	radioterapia
Radiation Therapy With or Without Cetuximab in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Locally Advanced Head and Neck Cancer	NCT00956007	Porównanie efektywności klinicznej radioterapii i radioterapii w skojarzeniu z cetuksymabem u pacjentów po operacji SCCHN	Listopad 2009 – sierpień 2021	Badanie rekrutujące uczestników	cetuksymab + radioterapia	radioterapia
Induction Chemotherapy Followed by Concurrent Radiation With Cetuximab or Cisplatin in Locally Advanced Nasopharyngeal Cancer	NCT01614938	Analiza skuteczności cetuksymabu w skojarzeniu z radioterapią w porównaniu z cisplatyną w skojarzeniu z RT po chemioterapii neoadjuwantowej SCCHN	Sierpień 2010 – sierpień 2014	Badanie w toku, ale nierekrutujące uczestników	cetuksymab + radioterapia	cisplatyna + radioterapia
Radiotherapy With Cisplatin Versus Radiotherapy With Cetuximab After Induction Chemotherapy for Larynx Preservation	NCT00169247	Analiza skuteczności cetuksymabu w skojarzeniu z radioterapią w porównaniu z cisplatyną w skojarzeniu z RT po chemioterapii indukcyjnej w celu zachowania krtanii u chorych z SCCHN	Październik 2005 – kwiecień 2011	Badanie zakończone	cetuksymab + radioterapia	cisplatyna + radioterapia
Radiation Therapy With or Without Cetuximab in Treating Patients With Stage III or Stage IV Cancer of the Oropharynx, Hypopharynx, or Larynx	NCT00004227	Porównanie efektywności klinicznej radioterapii i radioterapii w skojarzeniu z cetuksymabem u pacjentów z nowotworem stopnia III lub IV części krtaniowej gardła, krtani lub części ustnej gardła	Maj 2000 – bd	Status nieznaný	cetuksymab + radioterapia	radioterapia
Cetuximab Plus Radiotherapy Versus Cisplatin Plus Radiotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancer (CTXMAB+RT)	NCT01216020	Analiza skuteczności cetuksymabu w skojarzeniu z radioterapią w porównaniu z cisplatyną w skojarzeniu z RT u chorych z SCCHN	Październik 2010 – październik 2016	Badanie rekrutujące uczestników	cetuksymab + radioterapia	cisplatyna + radioterapia
Radiation Therapy and Cisplatin With or Without Cetuximab in Treating Patients With Stage III or Stage IV Head and Neck Cancer	NCT00265941	Analiza skuteczności cetuksymabu w skojarzeniu z radioterapią w porównaniu z cisplatyną w skojarzeniu z RT u chorych z nowotworem stopnia III lub IV części głowy i szyi	Listopad 2005 – lipiec 2014	Badanie w toku, ale nierekrutujące uczestników	cetuksymab + radioterapia	cisplatyna + radioterapia

Opracowano na podstawie rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie clinicaltrials.gov.

Aneks 8. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności cetuksymabu w leczeniu SCCHN (GRADE)

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
Mediana kontroli loko-regionalnej											
1 (RCT)	Brak ograniczeń*	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	211	213	HR=0,68 (0,52; 0,89)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Kontrola loko-regionalna po 3 latach											
1 (RCT)	Brak ograniczeń*	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	99/211	72/213	RR=0,72 (0,57; 0,91), NNT=7,6	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Mediana czasu przeżycia											
1 (RCT)	Brak ograniczeń*	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	211	213	HR=0,74 (0,56; 0,97)	krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕
Przeżycie całkowite po 3 latach											
1 (RCT)	Brak ograniczeń*	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	116/211	96/213	RR=0,82 (0,68; 0,99), NNT=10,1	krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕
Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby											
1 (RCT)	Brak ograniczeń*	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	211	213	HR=0,70 (0,54; 0,90)	krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Odsetek przeżyć (5 lat)											
1 (RCT)	Brak ograniczeń*	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	96/211	77/213	RR=0,79 (0,63; 1,00)	krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Odstek przeżyć bez progresji (3 lata)											
1 (RCT)	Brak ograniczeń*	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	89/211	66/213	RR=0,73 (0,57; 0,95), NNT=8,9	krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Odpowiedź na leczenie (3 lata)											

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	156/211	136/213	RR=0,86 (0,76; 0,98), NNT=9,7	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕○
Odległe przerzuty (2 lata)											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	34/211	36/213	RR=1,05 (0,68; 1,61)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕○
Wtórne nowotwory (2 lata)											
1 (RCT)	Brak ograniczeń*	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	17/211	11/213	RR=0,64 (0,31; 1,34)	wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕○
Zapalenie błon śluzowych stopnia 3/4											
1 (RCT)	Istotne**	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	116/208	110/212	RR=1,07 (0,90-1,28)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
Wysypka trądzikowa stopnia 3/4											
1 (RCT)	Istotne**	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	35/208	2/212	RR=17,84 (4,35-73,21), NNH=6,3	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
Popromienne zapalenie skóry stopnia 3/4											
1 (RCT)	Istotne**	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	48/208	38/212	RR=1,29 (0,88-1,88)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
Spadek masy ciała stopnia 3/4											
1 (RCT)	Istotne**	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	23/208	15/212	RR=1,56 (0,84-2,91)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○

* brak zaślepienia w badaniu ma prawdopodobnie znikomy wpływ na wyniki dotyczące tego punktu końcowego; ** badanie otwarte, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki końcowe.

Aneks 9. Skala JADAD

Po przeczytaniu artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytania dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytania dodać 0 punktów.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie: Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996 Feb; 17 (1):1-12.

Aneks 10. Kryteria oceny według GRADE

Waga punktu końcowego	Interpretacja	Przedział punktowy
krytyczna	Zasadniczy wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	7-9
wysoka	Istotny wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	4-6
niska	Mało istotny wpływ ocenianego punktu końcowego na ocenę technologii	1-3

Jakość dowodów ogółem	Interpretacja	Oznaczenie
wysoka	Jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do efektu oszacowanego	⊕⊕⊕⊕
umiarkowana	Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: prawdziwy efekt może być zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo różny	⊕⊕⊕○
niska	Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕⊕○○
bardzo niska	Mamy bardzo mało zaufania do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕○○○

Jakość badań			
wysoka (RTC)	umiarkowana	niska (badania obserwacyjne)	bardzo niska (pozostałe dowody)

Ograniczenia metodyki badań			
	Brak ograniczeń	Istotne	Bardzo istotne
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Niespójność			
	Brak	Istotna niespójność	Bardzo istotna niespójność
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Bezpośredniość			
	Brak różnic	Istotne różnice	Bardzo istotne różnice
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Brak precyzji oszacowania wyników			
	Nie zaobserwowano	Istotny	Bardzo istotny
modyfikacja oceny jakości badań	-	-1	-2
Błąd publikacji			
	Nie zaobserwowano	Prawdopodobny	Bardzo prawdopodobny
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Dodatkowe czynniki			
Efekt kumulacji wyników	Brak	Duży	Bardzo duży
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+2
Efekt zakłócania wyników	Brak	Zmniejsza efekt, RR>>1 lub RR<<1	Zwiększa efekt, RR~1
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+1
Efekt zależny od dawki	Brak		Występuje
modyfikacja oceny jakości badań	0		+1

Aneks 11. Klasyfikacja stopnia klinicznego zaawansowania raków narządów głowy i szyi

Ocena zaawansowania ogniska pierwotnego – cecha T

Wspólne dla wszystkich lokalizacji

Tx – guz pierwotny nie może być oceniony

T0 – brak klinicznych cech guza pierwotnego

Tis – rak *in situ*

Rak wargi, jamy ustnej i ustnej części gardła

T1 – guz o średnicy do 2 cm w największym wymiarze;

T2 – guz o średnicy powyżej 2 cm, ale nie większej niż 4 cm w największym wymiarze;

T3 – guz o średnicy powyżej 4 cm w największym wymiarze;

T4 – warga: guz nacieka sąsiednie struktury (np. dno jamy ustnej, skórę twarzy, kość);

– jama ustna: guz nacieka mięśnie głębokie języka lub sąsiednie struktury (np. kość, zatokę szczękową, skórę); w przypadku raka wychodzącego z wyrostka zębodołowego, powierzchowne naciekanie kości lub kieszonki zębowej nie jest wystarczające do zakwalifikowania guza jako T4;

– ustna część gardła: guz nacieka sąsiednie struktury (np. mięśnie skrzydłowe, żuchwę, podniebienie twarde, mięśnie głębokie języka, krtań).

Rak nosowej części gardła

T1 – guz ograniczony do struktur nosowej części gardła;

T2 – guz nacieka tkanki miękkie ustnej części gardła i/lub jamy nosowej;

T3 – guz nacieka struktury kostne i/lub zatoki oboczne nosa;

T4 – guz nacieka struktury wewnątrzczaszkowe i/lub nerwy czaszkowe, dół podskroniowy, krtaniowa część gardła, oczodół.

Rak krtaniowej części gardła

T1 – guz ograniczony do jednej okolicy anatomicznej krtaniowej części gardła (zachyłek gruszkowaty, okolica zapierścienna, tylna ściana gardła) o średnicy nie większej niż 2 cm w największym wymiarze;

T2 – guz obejmuje więcej niż jedną okolicę anatomiczną krtaniowej części gardła lub powierzchownie tkanki miękkie sąsiednich okolic lub guz o średnicy większej niż 2 cm, ale nie większej niż 4 cm, bez unieruchomienia połowy krtani;

T3 – guz o średnicy większej niż 4 cm lub unieruchomienie połowy krtani;

T4 – guz nacieka sąsiednie narady, np. chrząstkę tarczową lub pierścieniową, tkanki miękkie szyi, powięzi lub mięśnie przedkręgosłupowe, tętnicę szyjną, tarczycę, przełyk.

Rak krtani

Górne piętro krtani

T1 – guz ograniczony do jednej okolicy anatomicznej górnego piętra krtani, przy zachowanej ruchomości strun głosowych;

T2 – guz nacieka więcej niż jedną okolicę anatomiczną górnego piętra krtani lub głośnię, lub powierzchownie sąsiednie okolice (np. błonę śluzową podstawy języka, języczka lub przyśrodkowej ściany zachyłka gruszkowatego) bez unieruchomienia krtani;

T3 – guz ograniczony do krtani z unieruchomieniem strun głosowych i/lub naciekaniem jednej z następujących struktur: okolica zapierścienna, przestrzeń przednagłośniowa, podstawa języka (naciekanie głębokie);

T4 – guz nacieka chrząstkę tarczową i/lub tkanki miękkie szyi, tarczycę, przełyk.

Głośnia

T1 – guz ograniczony do struny/strun głosowych, może obejmować spoidło przednie lub tylne, przy zachowanej ruchomości strun głosowych;

T1a – guz ograniczony do jednej struny głosowej;

T1b – guz nacieka obie struny lub spoidła;

T2 – guz nacieka nagłośnię i/lub podgłośnię i/lub powoduje zmniejszenie ruchomości strun głosowych;

T3 – guz ograniczony do krtani z unieruchomieniem strun głosowych;

T4 – guz nacieka chrząstkę tarczową i/lub obejmuje struktury poza krtanią (np. tkanki miękkie szyi, gardło, tchawicę, tarczycę).

Rak zatoki szczękowej

T1 – guz ograniczony do błony śluzowej bez naciekania i niszczenia kości;

T2 – guz nacieka i niszczy struktury kostne zatoki (z wyjątkiem tylnej ściany zatoki), w tym guz obejmujący podniebienie twarde i/lub przewód nosowy;

T3 – guz nacieka struktury kostnej tylnej ściany zatoki i/lub tkankę podskórną, skórę policzka, dno lub przyśrodkową ścianę oczodołu, dół podskroniowy, blaszki wyrostka skrzydłowego, zatoki sitowe;

T4 – guz nacieka tkanki wewnątrz oczodołu, w tym szczyt oczodołu i/lub nacieka jedną z następujących struktur: podstawę czaszki, nosową część gardła, zatokę klinową, zatokę czołową, blaszkę sitową.

Ocena węzłów chłonnych szyi – cecha N

Wspólne dla wszystkich lokalizacji.

Nx – regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione.

N0 – brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych.

Wszystkie lokalizacje raka z wyjątkiem nosowej części gardła

N1 – przerzuty w pojedynczym węźle chłonnym po stronie ogniska pierwotnego o średnicy nieprzekraczającej 3 cm w największym wymiarze;

N2 – przerzuty w pojedynczym węźle chłonnym po stronie ogniska pierwotnego o średnicy większej niż 3 cm, ale nieprzekraczającej 6 cm w największym wymiarze lub mnogie przerzuty w węzłach chłonnych po stronie ogniska pierwotnego nieprzekraczające 6 cm lub przerzuty obustronnie lub w węzłach chłonnych przeciwnych do ogniska pierwotnego o średnicy nieprzekraczającej 6 cm;

N2a – przerzut w pojedynczym węźle chłonnym po stronie ogniska pierwotnego o średnicy większej niż 3 cm, ale nieprzekraczającej 6 cm w największym wymiarze;

N2b – mnogie przerzuty w węzłach chłonnych po stronie ogniska pierwotnego o średnicy nieprzekraczającej 6 cm w największym wymiarze;

N2c – przerzuty obustronne lub w węzłach chłonnych przeciwnych do ogniska pierwotnego o średnicy nieprzekraczającej 6 cm w największym wymiarze;

N3 – przerzuty do węzłów chłonnych o średnicy przekraczającej 6 cm w największym wymiarze.

Rak nosowej części gardła

N1 – przerzuty w węźle/węzłach chłonnych po stronie ogniska pierwotnego o średnicy do 6 cm w największym wymiarze, zlokalizowane powyżej dołu nadobojczykowego;

N2 – przerzuty w węźle/węzłach chłonnych po stronie przeciwnej do ogniska pierwotnego lub obustronne o średnicy do 6 cm w największym wymiarze, zlokalizowane powyżej dołów nadobojczykowych;

N3 – przerzuty o średnicy przekraczającej 6 cm w największym wymiarze i/lub zlokalizowane w dołach nadobojczykowych niezależnie od wielkości;

N3a – przerzuty o średnicy większej niż 6 cm;

N3b – przerzuty do węzłów nadobojczykowych.

Przerzuty odległe – cecha M

Wspólne dla wszystkich lokalizacji.

Mx – przerzuty odległe nie są ocenione.

M0 – przerzuty odległe nieobecne.

M1 – przerzuty odległe obecne.

Klasyfikacja pTNM może być oceniona jedynie u chorych po doszczętnym leczeniu chirurgicznym, na podstawie badania patomorfologicznego usuniętych tkanek. Kategorie pT, pN i pM odpowiadają kategoriom klinicznym T, N i M. Cecha pN0 może być określona, jeśli w selektywnie usuniętym materiale znaleziono nie mniej niż 6 węzłów chłonnych.

W przypadku radykalnego (ang. *radical node dissection*; RND) lub zmodyfikowanego radykalnego wycięcia układu chłonnego szyi (ang. *modified radical node dissection*; MRND) określenie cechy pN powinno opierać się na ocenie przynajmniej 10 węzłów chłonnych.

Aneks 12. Porównanie efektywności chemioradioterapii (CRT) oraz radioterapii (RT) w leczeniu lokalnie zaawansowanego SCCHN

Badanie	Leczenie		Odsetek przeżyć 3-letnich (%)		Mediana czasu przeżycia (miesiące)		Różnica (CRT-RT) mediany czasu przeżycia (miesiące)
	RT	CRT	RT	CRT	RT	CRT	
Calais1999 ²³	Klasyczna RT 7 tyg. (70 Gy)	Taka sama RT + carboplatyna 70 mg/m ² /dobę + 5-FU 600 mg/m ² /dobę w dniach 1-4, 22-25 i 43-46	31	51	15,4	29,2	13,8
Huguenin 2004 ²⁴	Frakcjonowana RT 7 tyg. (74,4 Gy)	Taka sama RT + cisplatyna 20 mg/m ² /dobę przez 5 dni w 1 i 5(6) tyg.	50	60	29	47	18
Staar 2001 ²⁵	Concomitant boost RT 38 dni (69,9 Gy)	Taka sama RT + carboplatyna 70 mg/m ² /dobę + 5-FU 600 mg/m ² /dobę w dniach 1-5, 29-33	30	40	17	24	7
Budach 2005 ²⁶	Concomitant boost RT 40 dni (77,6 Gy)	Concomitant boost RT 40 dni (70,6 Gy) + mitomycyna 10 mg/m ² /dobę w dniu 5 i 36 + 5-FU 600 mg/m ² /dobę w dniach 1-5	28,6	37,5	16	23	7
Wendt ²⁷	Przyśpieszona RT z przerwami 51 dni (70,2 Gy)	Taka sama RT + cisplatyna 60 mg/m ² /dobę w dniach 2, 22, 44 + 5-FU 350 mg/m ² /dobę + FA 50 mg/m ² /dobę w dniach 2-5, 22-25 i 44-47	24	49	16	30	14

5-FU – 5-fluorouracyl; FA – kwas folinowy.

Aneks 13. Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa ze stron URPL, FDA i EMA

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL), European Medicines Agency (EMA) oraz Food and Drug Administration (FDA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania cetuksymabu.^{28,29,30}

Aneks 14. Minimalne wymagania dotyczące analizy klinicznej

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	1.1.3	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	1.3	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4, 5	
Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:			
4	a) charakterystyki badanej populacji,	3.1.2	
	b) charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1.2	
	c) parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1.2	
	d) metodyki badań?	3.1.2	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.5	
Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:			
6	a) zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3, 4, 5	
	b) zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	3, 4, 5	
Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:			
7	a) porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną, jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	5.1	porównanie z radioterapią
	b) wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	Aneks 2	prace włączone do opracowania strategii
	c) opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	Aneks 1	przeszukiwania baz danych
	d) opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.1, Aneks 3	
	e) charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	Aneksy 4-6	
	i. opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: <ul style="list-style-type: none"> - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej, 	Aneks 6	
ii. kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do	Aneks 4,		

	badania,	Aneks 6	
	iii. opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	Aneks 4	metoda badania, ocena w skali Jadad
	iv. charakterystyki grupy osób badanych,	Aneks 5	
	v. charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	Aneks 4, Aneks 6	interwencje
	vi. wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	Aneks 4, Aneks 6	punkty końcowe
	vii. informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	5.1.2	przerwanie badania z powodu działań niepożądanych
	viii. wskazanie źródeł finansowania badania,	Aneks 6	udział sponsora
	f) zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5.1, 5.2	
	g) informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	Aneks 13	
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	nie dotyczy	istnieje technologia opcjonalna, z którą porównano analizowany lek
	Ogólne adnotacje		
	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
9	a) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	
	b) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	

Spis tabel

Tabela 4. Wytyczne kliniczne stosowania cetuksymabu w leczeniu SCCHN – podsumowanie.....	28
Tabela 5. Podsumowanie rekomendacji agencji oceny technologii medycznych dotyczących stosowania cetuksymabu w leczeniu SCCHN.....	31
Tabela 6. Mediana czasu kontroli loko-regionalnej (miesiące) – Bonner 2006.....	46
Tabela 7. Kontrola loko-regionalna – Bonner 2006.....	46
Tabela 8. Mediana czasu przeżycia (miesiące) – Bonner 2006.....	47
Tabela 9. Przeżycie ogólne – Bonner 2006.....	47
Tabela 10. Mediana czasu przeżycia bez progresji (miesiące) – Bonner 2006.....	47
Tabela 11. Odsetek przeżyć bez progresji – Bonner 2006.....	47
Tabela 12. Odpowiedź na leczenie – Bonner 2006.....	48
Tabela 13. Wyniki leczenia w podgrupach – Bonner 2006.....	48
Tabela 14. Przerzuty odległe – Bonner 2006.....	49
Tabela 15. Nowotwory wtórne, obserwacja po 2 latach – Bonner 2006.....	49
Tabela 16. Najlepsze i najgorsze wyniki wg QOQ-C30.....	50
Tabela 17. Średnia zmiana w różnych skalach oceny jakości życia w odniesieniu do najgorszej oceny uzyskanej w trakcie obserwacji.....	51
Tabela 18. Rzeczywiste dawki radioterapii w badanych grupach.....	52
Tabela 19. Przeżycie ogólne w 5-letniej obserwacji Bonner 2006.....	52
Tabela 20. Najczęstsze działania niepożądane w 3-letniej obserwacji Bonner 2006.....	55
Tabela 21. Najczęstsze działania niepożądane w 5-letniej obserwacji Bonner 2006.....	56
Tabela 22. Działania niepożądane 3./4. stopnia w 5-letniej obserwacji Bonner 2006.....	56
Tabela 23. Działania niepożądane 4. stopnia w 5-letniej obserwacji Bonner 2010.....	57
Tabela 24. Wyniki oceny skuteczności w badaniu Dattareya 2011.....	58
Tabela 25. Odpowiedź na leczenie w zależności od ogniska pierwotnego w badaniu Dattareya 2011.....	58
Tabela 26. Ocena bezpieczeństwa w badaniach Pryor 2009, Alongi 2012, Dattareya 2011.....	60
Tabela 27. Strategia przeszukiwania Cochrane Library, 03.01.2013 r.....	66
Tabela 28. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Ovid), 03.01.2013 r.....	66
Tabela 29. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed), 02.01.2013 r.....	67

Spis rycin

Rycina 1. Liczba nowych zachorowań na nowotwory szyi i głowy (dane KRN z lat 2000-2010).....	12
Rycina 2. Selekcja prac do opracowania.....	41
Rycina 3. Przeżycie ogólne w 5-letniej obserwacji Bonner 2006, w różnych podgrupach pacjentów.....	53

Piśmiennictwo

¹ Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi pod redakcją J. Jassem i A. Kaweckiego w Krzakowski M. (red): Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych. Dostępne na stronie www: <http://www.puo.pl/ksiazka.php>.

² <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900#KEY>.

³ Krajowy Rejestr Nowotworów dostępny na stronie www: <http://85.128.14.124/krn/index.asp>.

⁴ Bogdan Gliński, Magdalena Ząbek, Jacek Urbański. Podstawowe zasady postępowania z chorymi na raka płaskonabłonkowego głowy i szyi. *Współczesna Onkologia* 2006, 6, 263-267.

⁵ Małgorzata Wierzbicka, Witold Szyfter, Stanisław Bień, Bogusław Maciejewski, Krzysztof Składowski, Piotr Milecki. Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne dla wybranych nowotworów głowy i szyi, cykl artykułów. *Współczesna Onkologia* 2006; 5: 195-201.

⁶ Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E; EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v184-6.

⁷ Polska Unia Onkologii (PUO). Szczegółowe zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego 2009. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>.

⁸ Canadian Care Ontario. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Targeted Therapy in Stage III and IV Head and Neck Cancer: Guideline Recommendations, 2011.

⁹ National Comprehensive Cancer Network, Head and Neck Cancers. Pfister DG, Ang K, Burtness BA, Cmelak AJ, Colevas AD, Dunphy F, Eisele DW, Gilbert J, Gillison ML, Haddad RI, Haughey BH, Hicks WL, Hitchcock YJ, Kies MS, Lydiatt WM, Maghami E, Martins R, McCaffrey T, Mittal BB, Pinto HA, Ridge JA, Samant S, Sanguineti G, Schuller DE, Shah JP, Spencer S, et al., 2011.

¹⁰ Kompendium onkologii, redakcja H-J Senn, P. Drings, A. Glaus, W.F. Jungi, R. Sauer, P. Schlag, PZWL.

¹¹ Charakterystyka Środka Farmaceutycznego. Erbitux® (Cetuximab). Dokument dostępny na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

¹² Federacja Hiszpańskich Towarzystw Onkologicznych (FHTO). Guías de Práctica Clínica para el Tratamiento del Cáncer de Cabeza y Cuello. *Clinical and translational Oncology* 2010. <http://www.ttccgrupo.org/LinkClick.aspx?fileticket=xKW6VrShztI%3D&tabid=484>.

¹³ Scottish Intercollegiate Guidelines Network; <http://www.sign.ac.uk/pdf/qrg90.pdf>.

- ¹⁴ NICE technology appraisal guidance 145 Cetuximab for the treatment of locally advanced squamous cell cancer of the head and neck
- ¹⁵ NICE technology appraisal guidance 172 Cetuximab for the treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell cancer of the head and neck
- ¹⁶ http://www.scottishmedicines.org.uk/files/cetuximab_Erbitux_279-06.pdf
- ¹⁷ Scottish Medicines Consortium; http://www.scottishmedicines.org.uk/files/cetuximab_Erbitux_Non_Submission_FINAL_February_2009_for_website.pdf.
- ¹⁸ [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/6B176B262F9A26ABCA2572F7008007F8/\\$File/Cetuximab.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/6B176B262F9A26ABCA2572F7008007F8/$File/Cetuximab.pdf)
- ¹⁹ Haute Autorite de Sante (HAS). ERBITUX 2 mg/ml, Solution for infusion 1 bottle of 50 ml (CIP: 565 806-9), 2006. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ct_3135_erbitux_ang.pdf.
- ²⁰ Haute Autorite de Sante (HAS). ERBITUX 5 mg/ml, Solution for infusion 1 bottle of 50 ml (CIP: 570 750-8; CIP: 570 752-0), 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/erbitux_ct_7363.pdf.
- ²¹ Státní ústav pro kontrolu léčiv; <http://www.sukl.eu/modules/medication/detail.php?code=0028761&tab=prices>
- ²² American Joint Committee on Cancer: Staging of cancer of specific anatomic sites: Head and neck, in Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, et al (eds): Manual for Staging of Cancer. Philadelphia, PA, JB Lippincott, 1992, pp 27-48.
- ²³ Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Oudinot P, Bertrand P. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Dec 15;91(24):2081-6.
- ²⁴ Huguenin P, Beer KT, Allal A, Rufibach K, Friedli C, Davis JB, Pestalozzi B, Schmid S, Thoni A, Ozsahin M, Bernier J, Topfer M, Kann R, Meier UR, Thum P, Bieri S, Notter M, Lombriser N, Glanzmann C. Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2004 Dec 1;22(23):4665-73.
- ²⁵ Staar S, Rudat V, Stuetzer H, Dietz A, Volling P, Schroeder M, Flentje M, Eckel HE, Mueller RP. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy--results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Aug 1;50(5):1161-71.
- ²⁶ Budach V, Stuschke M, Budach W, Baumann M, Geismar D, Grabenbauer G, Lammert I, Jahnke K, Stueben G, Herrmann T, Bamberg M, Wust P, Hinkelbein W, Wernecke KD. Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2005 Feb 20;23(6):1125-35.

²⁷ Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, Thiel HJ, Aydin H, Rohloff R, Wustrow TP, Iro H, Popella C, Schalhorn A. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. J Clin Oncol. 1998 Apr;16(4):1318-24.

²⁸ FDA, dostęp 02.05.2013: http://google2.fda.gov/search?client=FDAgov-recalls&proxystylesheet=FDAgov-recalls&site=FDAgov-recalls&filter=0&requiredfields=recall_category&getfields=*&q=cetuximab&btnG=Search

²⁹ URPL dostęp 02.05.2013: <http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp?page=1>

³⁰ EMA dostęp 02.05.2013: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_000420.jsp&mid=WC0b01ac058001d126