



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Docetaksel
we wskazaniu pozarejestryjnym
nowotwór złośliwy przełyku (ICD-10 C15),
gruczolakorak przełyku**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania
leków zawierających daną substancję czynną
we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

nr OT.422.1.65.2024

Data ukończenia: 19 lutego 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

AC	gruczolakorak (ang. adenocarcinoma)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CI	przedział ufności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChT	chemioterapia
CRT	chemioradioterapia
DCF	schemat docetaksel, cisplatyna i fluorouracyl
DFS	przeżycie wolne od choroby
EAC	gruczolakorak przełyku (ang. esophageal adenocarcinoma)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ESCC	rak płaskonabłonkowy przełyku (ang. esophageal squamous cell carcinoma)
FLOT	schemat fluorouracyl, leukoworyna, oksaliplatyna i docetaksel
GEJ	połączenie żołądkowo-przełykowe (ang. gastroesophageal junction)
HR	hazard względny
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems version 10)
KK	Konsultant Krajowy/a
mDCF	modyfikowany schemat docetaksel, cisplatyna i fluorouracyl
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	przeżycie całkowite
pathCR	całkowita odpowiedź patologiczna
PFS	przeżycie wolne od progresji
RCT	randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. randomized controlled trial)
RWE	badanie na podstawie danych z rzeczywistej praktyki (ang. Real-World Evidence)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.)

Spis treści

1. Informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
3. Problem decyzyjny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji objętej wskazaniem.....	8
3.3. Technologia wnioskowana	8
4. Opinie ekspertów klinicznych	10
5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	11
6. Wskazanie dowodów naukowych	17
6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	17
6.2. Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	17
6.2.1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	18
6.2.1.1. Badania pierwotne	18
6.2.1.2. Opracowania wtórne	27
6.2.2. Ograniczenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
6.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa docetakselu	31
7. Wpływ na budżet płatnika	33
8. Kluczowe informacje i wnioski	35
9. Źródła	38
10. Załączniki	40
Załącznik 1. Strategie wyszukiwania	40
Załącznik 2. Diagram selekcji badań PRISMA	42

1. Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

21.11.2024

PLR2.4504.1154.2024.DW

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- docetaksel we wskazaniu pozarejestracyjnym obejmującym nowotwór złośliwy przełyku (ICD-10 C15), w przypadku leczenia pacjentów chorych na gruczolakoraka przełyku w schematach radykalnej chemioterapii oraz paliatywnej chemioterapii, w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Typ zlecenia: art. 31 s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.) – do zadań Rady Przejrzystości należy wydawanie opinii w zakresie, o którym mowa w art. 40 przesłanki decyzji o objęciu refundacją leku niezbędnego dla ratowania życia i zdrowia w sytuacji szczególnej.

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- docetaksel

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- nowotwór złośliwy przełyku (ICD-10 C15): gruczolakorak przełyku

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.), pismem znak PLR2.4504.1154.2024.DW z dnia 21.11.2024 r. Minister Zdrowia (MZ) przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zastosowania **docetakselu we wskazaniu pozarejestryjnym obejmującym nowotwór złośliwy przełyku (ICD-10 C15)**, w przypadku **leczenia pacjentów chorych na gruczolakoraka przełyku w schematach radykalnej chemioterapii oraz paliatywnej chemioterapii**, w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Proponowana przez MZ forma załącznika uwzględniającego wnioskowaną technologię lekową:

Załącznik OT.422.1.65.2024_docetaksel_AC_przełyku_OFF_MZ

Leczenie pacjentów chorych na gruczolakoraka przełyku w schematach radykalnej chemioterapii oraz paliatywnej chemioterapii.

Leczenie jest prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby nowotworowej lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie.

Lp.	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY- DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
1	DOCETAXELUM	C15	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PRZEŁYKU

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

Rak przełyku (ICD-10 C15, ang. *esophageal cancer*) dzieli się na dwa odmienne pod względem pochodzenia i profilu molekularnego typy histologiczne: płaskonabłonkowy (ang. *esophageal squamous cell carcinoma*, ESCC) i gruczolowy (gruczolakorak przełyku, ang. *esophageal adenocarcinoma*, EAC). Rozpoznania ESCC i EAC stanowią odpowiednio 90% i 10% przypadków. Nowotwór może zajmować przełyk zarówno wzdłuż osi długiej, jak i krótkiej, naciekając warstwy narządu. ESCC w blisko połowie przypadków lokuje się w części środkowej przełyku, EAC w 75% przypadków zajmuje jego części dalsze. Rozwój raka przełyku jest związany z zaburzeniami w ekspresji różnych genów. Jako klinicznie istotną określono przede wszystkim nadekspresję genu HER2, właściwą dla postaci agresywnych. Nadekspresja wariantu HER2/neu oraz EGFR jest charakterystyczna dla gruczolakoraka.

Rokowanie i przebieg naturalny

Rokowanie jest zależne od lokalizacji zmiany, jej zaawansowania przy rozpoznaniu oraz typu histologicznego. W momencie diagnozy u 30% pacjentów rak jest w stadium lokalnie zaawansowanym, u 50% – zmiana jest nieresekcyjna, a rokowanie jest złe (w przypadku zaawansowanego EAC – bardzo złe). Rokowanie jest pomyślne przy wczesnej diagnozie, gdy nowotwór nie zajmuje błony podśluzowej. Odsetek pacjentów z 5-letnim okresem przeżycia określa się na 5-25%. Choroba przebiega dość szybko, a początkowe objawy są skąpe i niespecyficzne, co znacznie opóźnia diagnozę. Najczęstszymi symptomami są: dysfagia, utrata masy ciała oraz odynofagia. W dalszych stadiach występują nudności, wymioty, ból zamostkowy lub nadbrzusza. Zajęcie układu oddechowego wywołuje kaszel, krwioplucie oraz krwotoki. Nacieczenie nerwów powoduje chrypkę, zaburzenia czucia i czynności mięśni międzyżebrowych. Zaawansowany rak przełyku może naciekać serce oraz duże naczynia krwionośne. Do zgonu może prowadzić kacheksja lub powikłania powstałe m.in. po pęknięciu ściany przełyku lub zajętych przez nowotwór dużych naczyń krwionośnych.

Leczenie

Leczenie raka przełyku jest obciążające, skutkuje znacznym obniżeniem jakości życia i wymaga podejścia wielodyscyplinarnego. Wczesna diagnoza umożliwia leczenie chirurgiczne: resekcją przełyku lub eradykacją endoskopową. Szacuje się, że w Polsce leczyć w ten sposób można 10-15% pacjentów. Chorym ze zmianami nieoperacyjnymi lub po resekcji nieradykalnej proponuje się chemioradioterapię (CRT) w ramach terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej. W leczeniu radykalnym stosuje się leki cytotoksyczne (m.in. cisplatynę, karboplatynę, oksaliplatynę, paklitaksel, doksorubicynę) lub antymetabolity (np. fluorouracyl, metotreksat). Częstość nawrotów po CRT sięga 30-50%. Chemioterapia paliatywna związkami platyny i fluoropirymidyną jest zalecana szczególnie często przy rozpoznaniu EAC. Immunoterapia raka przełyku wydaje się przynosić obiecujące wyniki. Standardowo stosowanym przeciwciałem monoklonalnym jest trastuzumab, skierowany przeciw pozakomórkowej domenie białka HER2. Innymi stosowanymi przeciwciałami są m.in. pembrolizumab, nivolumab czy ipilimumab. Radioterapię włącza się w terapii paliatywnej w celu zmniejszenia dolegliwości bólowych i skutków niedrożności przełyku.

Epidemiologia

Rak przełyku jest jednym najczęstszych na świecie nowotworów złośliwych i odpowiada za szóstą największą liczbę zgonów (>570 tys. zachorowań i 500 tys. zgonów rocznie). Istotnie różni się częstość występowania typów histologicznych: EAC jest rozpoznawany częściej w Europie i Ameryce Północnej, w Azji dominuje ESCC. W populacji Polski uznawany za nowotwór dość rzadki, stanowi ok. 2% przypadków nowotworów złośliwych. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) opublikowanych w 2022 roku, rocznie diagnozuje się go u ok. 1400 osób. Najwięcej zachorowań stwierdza się u pacjentów między 65. a 74. r.ż., blisko 4-krotnie częściej u mężczyzn.

Źródła: Enzinger 2003, Hang 2022, Morgan 2022, Sheikh 2023, Strzelec 2025, Wojciechowska 2022, Interna Szczeklika 2024

3.2. Liczebność populacji objętej wskazaniem

W opinii ankietowanego przez Agencję eksperta, tj. Konsultanta Krajowego (KK) w dziedzinie onkologii klinicznej – prof. Macieja Krzakowskiego (szczegóły – patrz rozdz. 4 raportu), pacjenci, których mogłaby być wdrożona terapia z zastosowaniem docetakselu stanowiłoby w wariacie maksymalnym:

- 30 chorych z masywnym zaawansowaniem nowotworu przed leczeniem radykalnym rocznie (kwalifikacja do chemioterapii indukcyjnej – schemat mDCF: docetaksel, cisplatyna i fluoruracyl);
- 50 chorych rocznie kwalifikowanych do postępowania paliatywnego.

3.3. Technologia wnioskowana

Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowane są dwa leki zawierające docetaksel (w postaci koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji), tj. Docetaxel - Ebewe (Ebewe Pharma / Sandoz Polska) oraz Docetaxel Accord (Accord Healthcare S.L.U./ Accord Healthcare Polska). Poniżej przedstawiono zestawienie najważniejszych informacji w zakresie docetakselu opracowanych na przykładzie jednego z ww. produktów leczniczych.

Tabela 1. Charakterystyka produktu leczniczego Docetaxel Accord (docetaksel)

Kod ATC	L01CD 02; cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany
Substancja czynna	docetaksel
Droga podania	dożylna
Dawkowanie	<p>Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii (ChT) przeciwnowotworowej. Docetaksel podaje się w postaci jednogodzinne wlewu, raz na trzy tygodnie.</p> <p>W przypadku raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuc, raka żołądka oraz raka głowy i szyi o ile nie ma przeciwwskazań, może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu. W przypadku opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, jeśli równocześnie podawane są prednizon lub prednizolon, zalecanym schematem premedykacji jest doustnie podawany deksametazon w dawce 8 mg 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu. W przypadku raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormony z przerzutami, niezależnie od jednoczesnego stosowania prednizonu lub prednizolonu, zalecanym schematem premedykacji jest doustny deksametazon w dawce 8 mg 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed infuzją docetakselu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF.</p> <p>Rak piersi: W leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc., podawana 1 godzinę po doksorubicynie w dawce 50 mg/m² pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m² pc, co 3 tygodnie, przez 6 cykli (schemat leczenia TAC). W przypadku leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m² pc. w monoterapii. W leczeniu pierwszego rzutu, docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. stosuje się w skojarzeniu z doksorubicyną (50 mg/m² pc.).</p> <p>W połączeniu z trastuzumabem, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m² pc. co trzy tygodnie, z trastuzumabem podawanym co tydzień. W badaniach głównych po pierwszej dawce trastuzumabu podawano następnego dnia pierwszy wlew docetakselu. Kolejne dawki docetakselu podawano natychmiast po zakończeniu wlewu trastuzumabu, jeśli podana poprzednio dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana.</p> <p>W skojarzeniu z kapecytabiną, zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. co trzy tygodnie, jednocześnie z kapecytabiną w dawce 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę (w ciągu 30 minut po jedzeniu) przez 2 tygodnie, a następnie 1 tydzień przerwy.</p> <p>Niedrobnokomórkowy rak płuc (NDRP): U pacjentów z NDRP, którzy dotychczas nie byli poddawani ChT zalecany schemat dawkowania to docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. jednocześnie z cisplatyną podawaną w dawce 75 mg/m² pc. przez 30-60 minut. U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii.</p> <p>Rak gruczołu krokowego (RGK): Oporny na kastrację RGK z przerzutami: zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. Równocześnie podaje się doustnie 5 mg prednizonu lub prednizolonu, dwa razy na dobę.</p> <p>Hormonowrażliwy RGK z przerzutami: zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² co 3 tygodnie przez 6 cykli. Prednizon lub prednizolon 5 mg doustnie dwa razy na dobę można podawać w sposób ciągły.</p> <p>Gruczołakorak żołądka: Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. Lek podaje się w postaci wlewu, trwającego 1 godzinę. Następnie podaje się cisplatynę w dawce 75 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego od 1 do 3 godzin (oba leki podaje się wyłącznie w 1. dobie). W kolejnych dniach podaje się 5-fluorouracyl w dawce 750 mg/m² pc., w postaci ciągłego wlewu, trwającego 24 godziny, przez 5 dni. Pierwszą dawkę podaje się po zakończeniu wlewu cisplatyny. Cykle terapii powtarza się co trzy tygodnie. Pacjenci muszą otrzymywać premedykację, obejmującą leki przeciwwymiotne oraz być odpowiednio nawodnieni przed podaniem cisplatyny. Należy profilaktycznie podawać G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka działania toksycznego na krew i układ krwiotwórczy.</p>

	<p><i>Rak głowy i szyi:</i> Pacjenci muszą otrzymać leki przeciwwymiotne jako premedykację. Konieczne jest także odpowiednie nawodnienie (przed i po podaniu cisplatyny). Wskazane jest profilaktyczne stosowanie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka działania toksycznego na układ krwiotwórczy. Profilaktycznie – antybiotyki.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323): Zalecana dawka docetakselu w leczeniu indukcyjnym nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. SCCHN) wynosi 75 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę, a następnie podanie cisplatyny w dawce 75 mg/m² pc. w pierwszej dobie cyklu terapii. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce 750 mg/m² pc. na dobę, przez pięć dni. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie, przez 4 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać radioterapię. • Chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia (TAX 324): W leczeniu indukcyjnym miejscowo zaawansowanego raka (guz nie nadający się do wycięcia, małe prawdopodobieństwo wyleczenia operacyjnego, próba zachowania narządu) płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. SCCHN), zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę w pierwszej dobie, a następnie cisplatyna w dawce 100 mg/m² pc. we wlewie trwającym od 30 minut do 3 godzin. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę, od pierwszej do czwartej doby. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie, przez 3 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać chemioradioterapię.
<p>Wskazania zarejestrowane</p>	<p><i>Rak piersi</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel Accord w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z: operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych / operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych. <p>Leczenie uzupełniające u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych powinno być ograniczone do pacjentów kwalifikujących się do otrzymania ChT zgodnie z międzynarodowymi kryteriami dotyczącymi leczenia wczesnego raka piersi.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel Accord w skojarzeniu z doksorubicyną jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio leków cytotoksycznych w tym wskazaniu. • Docetaxel Accord w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanych leków cytotoksycznych. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny lub lek alkilujący. • Docetaxel Accord w połączeniu z trastuzumabem wskazany jest w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których guzy wykazują nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali ChT w leczeniu przerzutów. • Docetaxel Accord w skojarzeniu z kapecytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej ChT. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny. <p><i>Niedrobnokomórkowy rak płuc (NDRP)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel Accord jest wskazany w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej ChT. • Docetaxel Accord w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio ChT w tym wskazaniu. <p><i>Rak gruczołu krokowego (RGK)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel Accord w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest do leczenia pacjentów z opornym na kastrację RGK z przerzutami. • Docetaxel Accord w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ang. androgen-deprivation therapy, ADT), z prednizonem lub prednizolonem lub bez niego, jest wskazany w leczeniu pacjentów z RGK wrażliwym na hormony z przerzutami. <p><i>Gruczolakorak żołądka</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel Accord w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem wskazany jest w leczeniu gruczolakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczolakoraka wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej ChT w celu leczenia przerzutów. <p><i>Rak głowy i szyi</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel Accord w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem jest wskazany do leczenia indukcyjnego pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.
<p>Zakres wskazań objętych refundacją</p>	<p>Lista wskazań opublikowana w załączniku C.19 Obwieszczenia MZ z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r..</p>
<p>Mechanizm działania na podstawie ChPL</p>	<p>Docetaxel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzanie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów.</p> <p>Wykazano in vitro, że docetaxel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy.</p>
<p>Dopuszczenie do obrotu (EMA)</p>	<p>22 maja 2012 r.</p>

Źródło: ChPL Docetaxel Accord

4. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad niniejszym opracowaniem wystąpiono o opinię w zakresie przedmiotowego zlecenia do Konsultanta Krajowego (KK) w dziedzinie onkologii klinicznej – prof. Macieja Krzakowskiego. W otrzymanej opinii KK podkreśla, że możliwe zastosowania docetakselu u chorych na raka przełyku obejmują jego wykorzystanie podczas:

- chemioterapii (ChT) indukcyjnej (tj. zmodyfikowany schemat mDCF [docetaksel, cisplatyna i fluorouracyl]) u chorych z masywnym zaawansowaniem nowotworu przed leczeniem radykalnym;
- paliatywnego postępowania u chorych w stadium uogólnienia.

W opinii KK, docetaksel może być stosowany u 30 chorych rocznie w przypadku ww. ChT indukcyjnej oraz u 50 chorych rocznie w przypadku postępowania paliatywnego. Konsultant zaznacza, że wspomniane liczebności stanowią wariant maksymalny i w praktyce mogą być nieco mniejsze, ponieważ u części chorych może być wdrożony schemat leczenia złożony z karboplatyny i paklitakselu lub monoterapia paklitakselem.

5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 27.01.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie zaleceń dot. postępowania w leczeniu pacjentów chorych na gruczolakoraka przełyku w schematach radykalnej chemioterapii oraz paliatywnej chemioterapii.

Wyszukiwanie wytycznych przeprowadzono w następujących źródłach:

- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, NIO (<https://nio.gov.pl/instytut/nso/nso-wytyczne/>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Dodatkowo, przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z użyciem słów kluczowych związanych z omawianą jednostką chorobową oraz wyszukiwanym rodzajem publikacji („guideline”, „management”, „recommendation” oraz „consensus”).

W toku prac analitycznych odnaleziono 6 dokumentów wytycznych praktyki klinicznej dot. leczenia pacjentów chorych na gruczolakoraka przełyku (EAC), tj. polskie rekomendacje PTOK 2015, wytyczne europejskie ESMO 2022 oraz DGHO 2024 (Niemcy) oraz rekomendacje amerykańskie – NCCN 2024 v.5 i ASCO 2020/ASCO 2021.

Jak wskazują wytyczne polskie (niezmiennie od 2015 r.; PTOK 2015) chemioradioterapia (CRT) radykalna pozostaje leczeniem z wyboru raka szyjnego odcinka przełyku, ze względu na efekt odległy porównywalny z radykalnym leczeniem operacyjnym, przy jednoczesnym uniknięciu niepożądanych skutków okaleczającego zabiegu. W leczeniu EAC (również paliatywnym) stosuje się te same schematy ChT jak w terapii raka żołądka a największą skuteczność mają schematy 2- lub 3-lekowe z solami platyny, fluoropirymidyną ± antracykliną lub taksoidem.

Zarówno wytyczne NCCN 2024, jak i DGHO 2024 wskazują, że w terapii EAC można stosować zalecenia takie jak w raku żołądka. Wytyczne niemieckie (DGHO 2024) podkreślają, że standardem ChT w zaawansowanym EAC (I linia) jest dublet platyny i fluoropirymidyna, ale możliwe jest dodanie docetakselu w indywidualnych przypadkach do ww. połączenia jako schemat DCF (pacjenci HER2-, z PD-L1 CPS<1). Natomiast w przypadku wytycznych amerykańskich (NCCN 2024) terapia z uwzględnieniem docetakselu, cisplatyny (lub oksaliplatyny) i fluorouracylu jest uwzględniona jako „inne zalecane schematy leczenia” w pierwszej linii leczenia EAC (podobnie terapia oparta o sam docetaksel z/bez cisplatyny). Połączenie docetakselu z cisplatyną jest również zalecaną opcją w przypadku CRT definitywnej. Z kolei ASCO 2020/2021 zaznacza, że pacjentom z miejscowo zaawansowanym EAC należy zaproponować CRT przedoperacyjną lub ChT okołoperacyjną a wśród zalecanych schematów wymienia FLOT, czyli fluorouracyl / leukoworyna / oksaliplatyna i docetaksel jako taksan.

W wytycznych ogólnoeuropejskich (ESMO 2022) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego EAC wskazuje się ChT indukcyjną w oparciu o ww. FLOT lub CRT indukcyjną (przedoperacyjną) w oparciu o schemat cisplatyna i 5-fluorouracyl (5-FU) + radioterapia. Wytyczne ESMO 2022 pozostają zbliżone do wytycznych amerykańskich, sygnalizując, że CRT radykalna (głównie w oparciu o cisplatynę i 5-fluorouracyl) zalecana jest u pacjentów z EAC, który jest nieoperacyjny i miejscowo zaawansowany, lub u tych, którzy nie są w stanie lub nie chcą poddać się zabiegowi chirurgicznemu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych uwzględniono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Wytyczne polskie	
PTOK 2015 (Polska)	<p><u>Chemioradioterapia (CRT) radykalna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioradioterapia (CRT) pozostaje leczeniem z wyboru raka szyjnego odcinka przełyku, ze względu na efekt odległy porównywalny z radykalnym leczeniem operacyjnym, przy jednoczesnym uniknięciu niepożądanych skutków okaleczającego zabiegu. W pozostałych przypadkach stanowi alternatywę dla leczenia chirurgicznego u chorych, którzy nie wyrażają zgody na operację lub nie kwalifikują się do niej z powodu współistniejących chorób.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu radykalnym stosuje się napromienianie wiązkami zewnętrznymi frakcjonowanymi po 2 Gy do dawki 60–66 Gy. W obszarze wysokiej dawki powinny znaleźć się zmienione przerzutowo węzły chłonne. Równocześnie z napromienianiem podawana jest chemioterapia (ChT): 2 cykle w odstępie 3 tygodni cisplatylna (80 mg/m² i.v. w 1. dniu cyklu) oraz FU (800 mg/m² i.v. w dniach 1.–4. w ciągłym wlewie 24-godzinny). • Wybranych chorym z miejscowo zaawansowanym nowotworem można zaproponować przedoperacyjną CRT, a następnie ponowną analizę resekcyjności. Jest to opcja szczególnie polecana u chorych z guzem granicznie resekcyjnym, ponieważ stwarza szansę na radykalną operację oraz poprawę odsetka przeżyć o 5–10%. Zalecana dawka napromieniania w leczeniu przedoperacyjnym wynosi 50 Gy we frakcjach po 1,8 Gy, jeśli stosowana jest konwencjonalna ChT oparta na cisplatinie i FU lub 41,4 Gy w 23 frakcjach wraz z ChT złożoną z karboplatyny i paklitakselu. • Nie ma zgodności w sprawie wyboru optymalnego sposobu łączenia metod terapeutycznych u chorych z nowotworem zaawansowanym, pierwotnie resekcyjnym. Dostępnymi opcjami terapeutycznymi są: radykalna operacja, samodzielna CRT bądź operacja poprzedzona CRT lub ChT (rak gruczołowy połączenia przełykowo-żołądkowego). • W nowotworach z cechami cT2–T4 N(+) zaleca się jednak stosowanie CRT oraz ponowną ocenę zaawansowania klinicznego za pomocą badań obrazowych (PET, TK) i EUS. • W gruczolakoraku części innej niż szyjna rekomenduje się leczenie chirurgiczne, ponieważ wykonanie zabiegu poprawia rokowanie. <p><u>Chemioterapia (ChT) paliatywna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Paliatywna ChT w porównaniu z leczeniem objawowym u chorych na gruczolakoraka (zwłaszcza połączenia przełykowo-żołądkowego) wydłuża czas życia i poprawia jego jakość. • Chorych kwalifikuje się do leczenia na podstawie typu histologicznego, stanu sprawności, towarzyszących chorób, spodziewanej toksyczności leczenia oraz stanu HER2 w raku połączenia przełykowo-żołądkowego. • Optymalnymi kandydatami do paliatywnej ChT są chorzy w dobrym stanie ogólnym (stopień sprawności 0-1), zwłaszcza z rozpoznaniem raka gruczołowego (AC). • W leczeniu AC przełyku stosuje się te same schematy ChT jak w terapii raka żołądka. Największą skuteczność mają programy 2- lub 3-lekowe z solami platyny, fluoropirymidyną ± antracykliną lub taksoidem. U chorych na AC połączenia przełykowo-żołądkowego z nadekspresją HER2, opcją leczenia pierwszej linii jest trastuzumab w skojarzeniu z cisplatiną i FU lub kapecytabiną. W leczeniu 2. linii u chorych pozostających w dobrym stopniu sprawności, zwłaszcza w sytuacji uzyskania odpowiedzi na ChT 1. linii, należy rozważyć wykorzystanie taksoidu lub irynotekanu. <p><u>Jakość naukowych dowodów</u></p> <p><i>I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów.</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A – Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C – Wskazania określone indywidualnie</i></p>
Wytyczne europejskie	
DGHO 2024 (Niemcy)	<p>Wytyczne niemieckie podkreślają, że badania w zakresie zaawansowanego gruczolakoraka (AC) w górnym odcinku przewodu pokarmowego obejmowały na ogół pacjentów z AC żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego oraz przełyku. W większości badań przeważali pacjenci z rakiem żołądka. Pomimo odmiennej biologii AC w wyżej wymienionych lokalizacjach, systemowa terapia choroby przerzutowej nie różni się. Dlatego w przypadku zaawansowanego AC przełyku przyjęto głównie zalecenia z wytycznych Onkopedii dot. raka żołądka. Sekcje odnoszące się wyłącznie do AC żołądka nie zostały w niniejszych wytycznych uwzględnione.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie przerzutowego AC przełyku/GEJ jest paliatywne. Terapia systemowa jest priorytetem, uzupełniana miejscowymi środkami terapeutycznymi, jeśli są wskazane (patrz rysunek poniżej). <p><u>Chemioterapia (ChT) AC przełyku/połączenia przełykowo-żołądkowego GEJ (ang. gastroesophageal junction)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardem ChT w zaawansowanym AC przełyku i GEJ jest dublet platyny i fluoropirymidyny (patrz rysunek poniżej). <ul style="list-style-type: none"> ○ Oksaliplatyna i cisplatylna są porównywalnie skuteczne, a oksaliplatyna ma przewagę pod względem profilu działań niepożądanych (możliwie lepsza skuteczność u pacjentów w podeszłym wieku). ○ Fluoropirymidyny można podawać w postaci wlewu (5-FU) lub doustnie (kapecytabina/S-1). Doustne fluoropirymidyny są tak samo skuteczne jak wlew 5-FU. Kapecytabina jest zatwierdzona w połączeniu z pochodną platyny i została przetestowana zarówno z cis-, jak i oksaliplatiną u Europejczyków. S-1 jest ustalony jako standard opieki w Japonii i jest zatwierdzony w Europie do początkowej terapii paliatywnej w połączeniu z cisplatiną. Wlew 5-FU powinien być preferowany w stosunku do leków doustnych w przypadkach dysfagii lub innych problemów z odżywianiem. • Dodanie docetakselu do ww. połączenia platyny/fluoropirymidyny (3-tygodniowy schemat DCF) poprawiło wskaźnik odpowiedzi radiologicznej i wydłużyło całkowite przeżycie (OS; badanie III fazy V325 z 2006 r. dot. raka żołądka), ale jednocześnie doprowadziło do znacznego zwiększenia działań

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>niepożądanych. Kolejne badania fazy II badały zmodyfikowane triplety docetakselu/platyny/fluoropirymidyny. Niedawno zaprezentowane, ale jeszcze nie w pełni opublikowane, francuskie badanie fazy III wykazało znacząco wydłużone przeżycie bez progresji i znacząco wydłużone OS dla triplethu platyny-fluoropirymidyny docetakselu (zmodyfikowany FLOT, zwany TFOX) w porównaniu z dubletem FOLFOX. Mediana OS uległa poprawie z 12 do 15 miesięcy (HR=0,76; 95%CI:0,62-0,93; p=0,008; badanie GASTFOX-PRODIGE 51 dot. głównie populacji z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym lub przerzutowym AC żołądka lub GEJ, pacjenci nie byli wcześniej leczeni docetakselem, efektów nie obserwowano u pacjentów >65. r.ż., czy z ECOG gorszym niż 0, lub rakiem jelitowym wg klasyfikacji Laurena).</p> <ul style="list-style-type: none"> Ze względu na zwiększoną toksyczność i niepewne skutki dla całkowitego przeżycia, nie jest zatem możliwe sformułowanie ogólnej rekomendacji dla terapii pierwszego rzutu z docetakselem-platyną-fluoropirymidyną. ChT trójlekowa mFLOT/TFOX jest indywidualnie użytecznym schematem dla pacjentów z wysokimi wymaganiami dotyczącymi uzyskania remisji lub intensywności leczenia, nieleczonych wcześniej docetakselem i bez możliwości ukierunkowanej lub immunoterapii wspomaganej biomarkerami. Standardem pozostaje dublet platyny-fluoropirymidyny. <p>Chemioradioterapia (CRT) definitywna/radykalna</p> <ul style="list-style-type: none"> CRT definitywna/radykalna jest metodą pierwszego wyboru w przypadku w leczeniu wysoko resekcyjnego raka przełyku (odcinek szyjny), aby uniknąć częstych powikłań pooperacyjnych, takich jak dysfagia, nawracające aspiracje oraz laryngektomia. CRT definitywna/radykalna jest również alternatywnym podejściem dla pacjentów z guzami uznanymi za nieoperacyjne po wielodyscyplinarnej dyskusji oraz dla pacjentów z chorobami współistniejącymi z nieoperacyjnością funkcjonalną (tj. ogólny stan zdrowia, choroby współistniejące, pogorszenie funkcji organizmu uniemożliwiają bezpieczne przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego) lub pacjentów, którzy odmawiają leczenia chirurgicznego. Wśród opcji wyboru w zakresie CRT wskazuje się głównie radioterapię w połączeniu z cisplatyną i 5-FU lub z FOLFOX (leukoworyna/5-fluorouracyl/oksalipatyna). Definitywna CRT z zastosowaniem karboplatyny/paklitakselu lub cisplatyny/paklitakselu jest również opcją pierwszego wyboru o niskiej toksyczności i porównywalnych długoterminowych wynikach leczenia. W momencie wdrożenia wytycznych nie opublikowano badań randomizowanych porównujących skuteczność i toksyczność połączenia cisplatyny/5-FU z karboplatyną/paklitakselem. <p>Rysunek 1. Algorytm leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego gruczolaka przełyku/GEJ Grafika pochodzi z wytycznych DGHO 2024, czerwoną ramką oznaczono zalecenie dot. leczenia gruczolaka przełyku wśród pacjentów z HER2- lub PD-L1 CPS <1 dla których zasadne jest zastosowanie schematu ChT opartego o dublet platyna-fluoropirymidyna plus docetaksel u poszczególnych pacjentów.</p>
<p>ESMO 2022 (Europa)</p>	<p>Przed- i okołoperacyjna chemioterapia (ChT) lub chemioradioterapia (CRT)</p> <ul style="list-style-type: none"> Przed- i okołoperacyjną ChT lub CRT należy rozważyć u wszystkich chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem resekcyjnym [I, A]. Przedoperacyjna CRT (na podstawie wyników badania CROSS) lub przed- i okołoperacyjna ChT (badania MAGIC lub FLOT) może być zalecana jako standard postępowania w miejscowo zaawansowanym raku gruczołowym (AC) przełyku i w raku połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ) [I, A].

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z resekcyjnym, miejscowo zaawansowanym AC przełyku lub GEJ powinni być leczeni neoadjuwantową CRT w oparciu o schemat CROSS lub okołooperacyjną ChT (FLOT) a następnie zabiegiem chirurgicznym [I, A]. FLOT jest preferowanym schematem okołooperacyjnym dla pacjentów tolerujących leczenie. • Nawet po całkowitej klinicznej odpowiedzi guza na przedoperacyjne CRT lub ChT, pacjenci z resekcyjnym AC przełyku lub GEJ powinni przejść zabieg chirurgiczny, ponieważ dane dotyczące strategii „watch & wait” są ograniczone [IV, C]. • Pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym przełyku (SCC) lub AC przełyku, w tym rakiem GEJ, którzy przeszli neoadjuwantową CRT i wykazują dowody resztkowej choroby patologicznej w wycinku resekcji (≥ypT1 i/lub ≥ypN1), powinni być leczeni adjuwantowym niwolumabem [I, A]. • Leczenie za pomocą definitywnej/radykalnej CRT jest zalecane u pacjentów z SCC lub AC przełyku, który jest nieoperacyjny i miejscowo zaawansowany, lub u tych, którzy nie są w stanie lub nie chcą poddać się zabiegowi chirurgicznemu [I, A]. Podejście to jest szczególnie zalecane w przypadku pacjentów z guzem w górnej, szyjnej części przełyku, ponieważ nowotwory w takiej lokalizacji są trudne do usunięcia chirurgicznego. <p>Rysunek 2. Algorytm leczenia miejscowo zaawansowanego raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego.</p> <p>Grafika pochodzi z wytycznych ESMO 2022, czerwoną ramką oznaczono wytyczne dot. m.in. gruczolakoraka przełyku. Oznaczenia kolorem fioletowym sygnalizują ogólne kategorie algorytmu lub stratyfikację; kolorem czerwonym – zabieg chirurgiczny; kolorem niebieskim – systemową terapię przeciwnowotworową; kolorem zielonym – połączenie metod leczenia lub inne metody leczenia systemowego; a kolorem białym – inne aspekty leczenia (np. obserwacja pacjenta).</p> <p>Skróty: AC, gruczolakorak; ChT, chemioterapia; CRT, chemioradioterapia; cTNM, kliniczna klasyfikacja TNM; EUS, endoskopia; FDG-PET, obrazowanie pozytonowej tomografii emisyjnej z użyciem FDG; FLOT, docetaksel + oksaliplatyna + leukoworyna + 5-FU (5-fluorouracyl); MCBS, skala skali korzyści klinicznych; MS-CT, wielorzędowa tomografia komputerowa; GEJ, połączenie przełykowo-żołądkowe; RT, radioterapia; SCC, rak płaskonabłonkowy.</p> <p>Poziom dowodów naukowych:</p> <p><i>I: dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, RCT dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II: małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością; III: prospektywne badania kohortowe; IV: retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V: badania bez grupy kontrolnej, raporty przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p>Kategorie rekomendacji</p> <p><i>A: silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną; mocno rekomendowana interwencja; B: silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną; generalnie rekomendowany; C: niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przewyższają ryzyka lub wad (działania niepożądane, koszty itp.); opcjonalnie rekomendowany; D: umiarkowane dowody wskazujące na brak skuteczności lub niekorzystne wyniki; generalnie nierekomendowany; E: silne dowody wskazujące na brak skuteczności lub niekorzystne wyniki; nigdy nierekomendowany.</i></p> <p style="text-align: center;">Wytyczne amerykańskie</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych						
<p>NCCN 2024 v.5 (USA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Zalecane schematy leczenia systemowego w przypadku zaawansowanego gruczolakoraka (AC) przelyku, AC połączenia przelykowo-żoładkowego (GEJ) i AC żoładka mogą być stosowane zamiennie (chyba że wskazano inaczej). Schematy należy wybierać w kontekście stanu sprawności (PS), chorób współistniejących i profilu toksyczności. <ul style="list-style-type: none"> 2-lekowe schematy chemioterapii (ChT; leczenia cytotoksycznego) są preferowane dla pacjentów z zaawansowaną chorobą ze względu na niższą toksyczność. 3-lekowa ChT powinna być zarezerwowana dla pacjentów, którzy są w dobrej kondycji medycznej, mają doskonałą sprawność i łatwy dostęp do częstych ocen toksyczności leku. Chemioradioterapia (CRT) przedoperacyjna jest preferowanym podejściem w przypadku miejscowego AC przelyku piersiowego lub GEJ. Okolooperacyjna terapia systemowa jest alternatywną opcją w przypadku dystalnego odcinka przelyku i GEJ. W leczeniu uzupełniającym, po zakończeniu terapii systemowej lub CRT pacjenci powinni być monitorowani pod kątem wszelkich powikłań związanych z długoterminowym leczeniem. <p>Zalecenia w zakresie leczenia systemowego (ChT/CRT) raka przelyku ogółem:</p> <p><u>Przedoperacyjna CRT (fluorouracyl* w postaci infuzji można zastąpić kapecytabiną):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> preferowane są schematy łączące: paklitaksel i karboplatynę (kat. 1) lub fluorouracyl* i oksaliplatyna (kat. 1); inne zalecane schematy to: fluorouracyl i cisplatyna (kat. 1); irynotekan i cisplatyna (kat. 2B) lub paklitaksel i fluoropirymidyna (fluorouracyl/kapecytabina; kat. 2B). <p><u>Okolooperacyjna ChT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> preferowane są schematy łączące: fluorouracyl*, leukoworynę, oksaliplatynę i docetaksel – FLOT (kat. 1) lub fluoropirymidyna* i oksaliplatyna; inne zalecane schematy to: fluorouracyl i cisplatyna (kat. 1) <p><u>Definitywna CRT (fluorouracyl* w postaci infuzji można zastąpić kapecytabiną):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> preferowane są schematy łączące: paklitaksel i karboplatynę lub fluorouracyl* i oksaliplatyna (kat. 1); inne zalecane schematy to: fluorouracyl i cisplatyna (kat. 1); cisplatyna z docetakselem lub paklitakselem; irynotekan i cisplatyna (kat. 2B) lub paklitaksel i fluoropirymidyna (fluorouracyl/kapecytabina; kat. 2B). <p>Zalecenia w zakresie leczenia gruczolakoraka (AC, ang. adenocarcinoma) przelyku (terapia systemowa w przypadku nieoperacyjnej, miejscowo zaawansowanej, nawracającej lub przerzutowej choroby (w przypadku której nie jest wskazane leczenie miejscowe):</p>						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="325 1182 911 1227">Leczenie 1. linii</th> <th data-bbox="911 1182 1444 1227">Leczenie 2. linii i kolejnych</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="325 1227 911 1294"> <ul style="list-style-type: none"> oksaliplatyna jest preferowana w stosunku do cisplatyny ze względu na mniejszą toksyczność </td> <td data-bbox="911 1227 1444 1294"> <ul style="list-style-type: none"> w zależności od wcześniejszej terapii i PS [ang. performance status </td> </tr> <tr> <td data-bbox="325 1294 911 2040"> <p><u>Preferowane schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przy nadekspresji HER2-dodatniej: <ul style="list-style-type: none"> fluoropirymidyna (fluorouracyl*/kapecytabina), oksaliplatyna i trastuzumab, fluoropirymidyna (fluorouracyl*/kapecytabina), oksaliplatyna, trastuzumab i pembrolizumab dla ekspresji PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych na poziomie co najmniej 1 (CPS\geq1) (kat. 1); fluoropirymidyna (fluorouracyl*/kapecytabina), cisplatyna i trastuzumab (kat. 1); fluoropirymidyna (fluorouracyl*/kapecytabina), cisplatyna, trastuzumab i pembrolizumab dla PD-L1 CPS\geq1 (kat. 1). przy nadekspresji HER2-ujemnej: <ul style="list-style-type: none"> fluoropirymidyna (fluorouracyl*/kapecytabina), oksaliplatyna i niwolumab (kat. 1 dla PD-L1 CPS \geq 5; kat. 2B dla PD-L1 CPS < 5); fluoropirymidyna (fluorouracyl*/kapecytabina), oksaliplatyna i pembrolizumab dla PD-L1 CPS\geq1 (kat. 1 dla PD-L1 CPS \geq 10; kat. 2B dla PD-L1 CPS 1 do <10), fluoropirymidyna (fluorouracyl*/kapecytabina) i oksaliplatyna, fluoropirymidyna (fluorouracyl*/kapecytabina), cisplatyna i pembrolizumab dla PD-L1 CPS\geq1 (kat. 1 dla PD-L1 CPS \geq 10; kat. 2B dla PD-L1 CPS 1 do </td> <td data-bbox="911 1294 1444 2040"> <p><u>Preferowane schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ramucyrumab i paklitaksel (kat. 1 dla AC połączenia przelykowo-żoładkowego - GEJ; kat. 2A dla AC przelyku), fam-trastuzumab deruxtecan w HER2+, docetaksel (kat. 1), paklitaksel (kat. 1), irynotekan (kat. 1), fluorouracyl* i irynotekan, triflurydyna i tipiracyl jako leczenie 3. lub kolejnej linii AC GEJ (kat. 1). </td> </tr> </tbody> </table>	Leczenie 1. linii	Leczenie 2. linii i kolejnych	<ul style="list-style-type: none"> oksaliplatyna jest preferowana w stosunku do cisplatyny ze względu na mniejszą toksyczność 	<ul style="list-style-type: none"> w zależności od wcześniejszej terapii i PS [ang. performance status 	<p><u>Preferowane schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przy nadekspresji HER2-dodatniej: <ul style="list-style-type: none"> fluoropirymidyna (fluorouracyl*/kapecytabina), oksaliplatyna i trastuzumab, fluoropirymidyna (fluorouracyl*/kapecytabina), oksaliplatyna, trastuzumab i pembrolizumab dla ekspresji PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych na poziomie co najmniej 1 (CPS\geq1) (kat. 1); fluoropirymidyna (fluorouracyl*/kapecytabina), cisplatyna i trastuzumab (kat. 1); fluoropirymidyna (fluorouracyl*/kapecytabina), cisplatyna, trastuzumab i pembrolizumab dla PD-L1 CPS\geq1 (kat. 1). przy nadekspresji HER2-ujemnej: <ul style="list-style-type: none"> fluoropirymidyna (fluorouracyl*/kapecytabina), oksaliplatyna i niwolumab (kat. 1 dla PD-L1 CPS \geq 5; kat. 2B dla PD-L1 CPS < 5); fluoropirymidyna (fluorouracyl*/kapecytabina), oksaliplatyna i pembrolizumab dla PD-L1 CPS\geq1 (kat. 1 dla PD-L1 CPS \geq 10; kat. 2B dla PD-L1 CPS 1 do <10), fluoropirymidyna (fluorouracyl*/kapecytabina) i oksaliplatyna, fluoropirymidyna (fluorouracyl*/kapecytabina), cisplatyna i pembrolizumab dla PD-L1 CPS\geq1 (kat. 1 dla PD-L1 CPS \geq 10; kat. 2B dla PD-L1 CPS 1 do 	<p><u>Preferowane schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ramucyrumab i paklitaksel (kat. 1 dla AC połączenia przelykowo-żoładkowego - GEJ; kat. 2A dla AC przelyku), fam-trastuzumab deruxtecan w HER2+, docetaksel (kat. 1), paklitaksel (kat. 1), irynotekan (kat. 1), fluorouracyl* i irynotekan, triflurydyna i tipiracyl jako leczenie 3. lub kolejnej linii AC GEJ (kat. 1).
	Leczenie 1. linii	Leczenie 2. linii i kolejnych					
<ul style="list-style-type: none"> oksaliplatyna jest preferowana w stosunku do cisplatyny ze względu na mniejszą toksyczność 	<ul style="list-style-type: none"> w zależności od wcześniejszej terapii i PS [ang. performance status 						
<p><u>Preferowane schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przy nadekspresji HER2-dodatniej: <ul style="list-style-type: none"> fluoropirymidyna (fluorouracyl*/kapecytabina), oksaliplatyna i trastuzumab, fluoropirymidyna (fluorouracyl*/kapecytabina), oksaliplatyna, trastuzumab i pembrolizumab dla ekspresji PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych na poziomie co najmniej 1 (CPS\geq1) (kat. 1); fluoropirymidyna (fluorouracyl*/kapecytabina), cisplatyna i trastuzumab (kat. 1); fluoropirymidyna (fluorouracyl*/kapecytabina), cisplatyna, trastuzumab i pembrolizumab dla PD-L1 CPS\geq1 (kat. 1). przy nadekspresji HER2-ujemnej: <ul style="list-style-type: none"> fluoropirymidyna (fluorouracyl*/kapecytabina), oksaliplatyna i niwolumab (kat. 1 dla PD-L1 CPS \geq 5; kat. 2B dla PD-L1 CPS < 5); fluoropirymidyna (fluorouracyl*/kapecytabina), oksaliplatyna i pembrolizumab dla PD-L1 CPS\geq1 (kat. 1 dla PD-L1 CPS \geq 10; kat. 2B dla PD-L1 CPS 1 do <10), fluoropirymidyna (fluorouracyl*/kapecytabina) i oksaliplatyna, fluoropirymidyna (fluorouracyl*/kapecytabina), cisplatyna i pembrolizumab dla PD-L1 CPS\geq1 (kat. 1 dla PD-L1 CPS \geq 10; kat. 2B dla PD-L1 CPS 1 do 	<p><u>Preferowane schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ramucyrumab i paklitaksel (kat. 1 dla AC połączenia przelykowo-żoładkowego - GEJ; kat. 2A dla AC przelyku), fam-trastuzumab deruxtecan w HER2+, docetaksel (kat. 1), paklitaksel (kat. 1), irynotekan (kat. 1), fluorouracyl* i irynotekan, triflurydyna i tipiracyl jako leczenie 3. lub kolejnej linii AC GEJ (kat. 1). 						

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych	
	<p><10),</p> <ul style="list-style-type: none"> o fluoropirymidyna (fluorouracyl*/kapecytabina) i cisplatyna. • guzy z obecnością biomarkera MSI-H lub dMMR (niezależnie od PD-L1): <ul style="list-style-type: none"> o pembrolizumab, o dostarlimab, o niwolumab i ipilimumab, o fluoropirymidyna (fluorouracyl*/kapecytabina), oksaliplatyna i niwolumab, o fluoropirymidyna (fluorouracyl*/kapecytabina), oksaliplatyna i pembrolizumab. <p><u>Inne zalecane schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • fluorouracyl*^{**} i irynotekan, • paklitaksel z lub bez karboplatyny lub cisplatyny, • docetaksel z lub bez cisplatyny, • fluoropirymidyna (fluorouracyl*/kapecytabina), • <u>docetaksel, cisplatyna lub oksaliplatyna i fluorouracyl.</u> <p>Trastuzumab należy dodać do chemioterapii 1. rzutu w przypadku AC przelyku z dodatnią ekspresją HER2. Zatwierdzony przez FDA biopodobny lek jest odpowiednim substytutem trastuzumabu.</p>	<p><u>Inne zalecane schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ramucyrumab (kat. 1 dla AC GEJ; kat. 2A dla AC przelyku), • irynotekan i cisplatyna, • fluorouracyl* i irynotekan + ramucyrumab, • irynotekan i ramucyrumab, • docetaksel i irynotekan (kat. 2B).
	<p>* Leukoworyna jest wskazana w przypadku niektórych schematów opartych na fluorouracylu. W zależności od dostępności schematy te mogą być stosowane z leukoworyną lub bez niej.</p> <p>** Kapecytabiny nie można stosować zamiennie z fluorouracylem w schematach leczenia zawierających irynotekan.</p> <p><i>Wszystkie rekomendacje są oznaczone kategorią 2A, chyba, że zaznaczono inaczej.</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji:</i></p> <p><i>1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN co do zasadności rekomendacji; 2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN co do zasadności rekomendacji; 2B – oparta na dowodach niższej jakości, zasadność rekomendacji oparta na konsensusie NCCN; 3 – oparta na dowodach o dowolnym poziomie, brak zgodności NCCN co do zasadności rekomendacji.</i></p>	
<p>ASCO 2020/2021 (Ameryka PIn.)</p>	<p><u>Miejscowo zaawansowany gruczolakorak przelyku</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentom z miejscowo zaawansowanym gruczolakorakiem przelyku należy zaproponować chemioradioterapię przedoperacyjną lub chemioterapię (ChT) okołoperacyjną (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna). <p>Uwaga: Panel Ekspertów uznał docetaksel, oksaliplatynę, leukoworynę i fluorouracyl (FLOT) za standardowe postępowanie w ChT okołoperacyjnej w gruczolakoraku przelyku. Schemat FLOT obejmuje 4 przedoperacyjne i 4 pooperacyjne 2-tygodniowe cykle 50 mg/m² docetakselu, 85 mg/m² oksaliplatyny, 200 mg/m² leukoworyny i 2600 mg/m² fluorouracylu w 24-godzinny wlew w dniu 1. Jeśli schemat FLOT jest niedostępny lub niewykonalny, Panel sugeruje cisplatynę i fluorouracyl (2 3-tygodniowe cykle cisplatyny [80 mg/m² dożylnie w dniu 1] i fluorouracylu [1 g/m² dziennie dożylnie w dniach 1–4]) lub podobny schemat oparty na platynie.</p> <p><i>Jakość dowodów: umiarkowane – umiarkowana pewność oszacowania efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego jednak istnieje możliwość, że jest zasadniczo inny.</i></p> <p><i>Siła zalecenia: silne – w zaleceniach dotyczących interwencji, pożądane efekty interwencji przeważają nad skutkami niepożądanymi. Wszystkie lub prawie wszystkie poinformowane (ang. informed) osoby dokonałyby zalecanego wyboru za lub przeciw interwencji.</i></p>	

ASCO, American Society of Clinical Oncology; DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; ESMO, European Society for Medical Oncology; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; PTOK, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania docetakselu w gruczolakoraku przełyku w schematach radykalnej chemioterapii oraz paliatywnej chemioterapii. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.02.2025 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w załączniku 1 a diagram selekcji badań PRISMA w załączniku 2, w rozdz. 10 raportu.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	pacjenci z rakiem przełyku, tj. gruczolakorakiem przełyku (EAC) (wyj. mając na uwadze wytyczne praktyki klinicznej dopuszczano włączenie przeglądów systematycznych dot. m.in. gruczolakoraka żołądka)	inne niż wskazano w kryteriach włączenia
Interwencja	docetaksel niezależnie od schematu leczenia	inne niż wskazano w kryteriach włączenia
Komparator	dowolny	-
Punkty końcowe	dot. skuteczności, jakości życia oraz bezpieczeństwa	-
Typ badań	badania eksperymentalne (IIA lub IIB) lub przeglądy systematyczne takich badań, w przypadku braku badań RCT, badania niższej jakości lub przeglądy systematyczne badań niższej jakości	-
Inne	publikacje pełnotekstowe lub abstrakty konferencyjne z istotnymi doniesieniami naukowymi, w języku polskim lub angielskim	publikacje w języku innym niż język angielski

6.2. Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa włączono:

- 6 badań pierwotnych:
 - **RCT ESOPEC** (Hoepfner 2025, Hoepfner 2024, NCT02509286) oceniające różnice w wynikach leczenia pacjentów z **gruczolakorakiem (AC) przełyku** i AC połączenia przełykowo-żołądkowego leczonych ChT okołoperacyjną (**FLOT**: fluorouracyl, leukoworyna, oksaliplatyna i **docetaksel**) w połączeniu z resekcją chirurgiczną w porównaniu z neoadjuwantową chemioradioterapią (CROSS; radioterapia w dawce 41,4 Gy plus karboplatyna i paklitaksel) w połączeniu z resekcją chirurgiczną;
 - **RCT NCCTG N0849** (Alliance; Yoon 2021) oceniające **chemioterapię indukcyjną** przed terapią trimodalności u pacjentów z masywnym gruczolakorakiem (AC) przełyku lub AC połączenia żołądkowo-przełykowego (tj. wpływ terapii **docetakselem**, oksaliplatyną, kapecytabiną, fluorouracylem i radioterapii vs terapia fluorouracyl z oksaliplatyną i radioterapią);
 - **RCT Neo-AEGIS** (CTRIAL-IE 10-14; NCT01726452; Reynolds 2023) porównujące skuteczność terapii trójmodalnej (przedoperacyjnej RT z karboplatyną i paklitakselem [schemat CROSS]) z optymalnymi, równoczesnymi schematami chemioterapii okołoperacyjnej (epirubicyna i cisplatyna lub oksaliplatyna i fluorouracylem lub kapecytabiną [zmodyfikowany schemat MAGIC] przed 2018 r. oraz fluorouracylem, leukoworyną, oksaliplatyną i **docetakselem** [FLOT] w późniejszym okresie).
 - **RCT Petersen 2021** (NCT02177552) oceniające wpływ leczenia **zmodyfikowanym DCF, tj. ChT karboplatyną, docetakselem i kapecytabiną (CTX)** u pacjentów z nieuleczalnym gruczolakorakiem przełyku (EAC) lub żołądka;

- badanie retrospektywne **RWE Zijden 2024** celem oceny wyników leczenia pacjentów za pomocą **ChT indukcyjnej** oraz identyfikację cech pacjenta i/lub guza mających związek z długoterminowym przeżyciem;
- badanie retrospektywne **RWE Onitilo 2021** na podstawie danych rejestrowych oceniające podawanie neoadjuwantowego zmodyfikowanego schematu **docetaksel + cisplatyna + 5-FU + leukoworyna (mDCF)** pacjentom z rakiem przełyku bez przerzutów;
- 2 opracowania wtórne:
 - **Uson 2019**, tj. przegląd systematyczny z metaanalizą wcześniejszych publikacji oceniających różne schematy **chemioterapii okołoperacyjnej** (w tym przedoperacyjnej) **w oparciu o docetaksel w populacji z nowotworami żołądka i przełyku (głównie części dystalnej)** w odniesieniu do punktów końcowych w zakresie skuteczności klinicznej, w tym całkowitej odpowiedzi na leczenie i wskaźników resekcji, przeżycia bez progresji i całkowitego przeżycia;
 - **Grizzi 2022**, tj. przegląd systematyczny z metaanalizą celem porównania skuteczności różnych metod neoadjuwantowego leczenia **(w tym ChT opartej na docetakselu)** gruczolakoraka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego (GEJ) pod względem całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od choroby (OS i DFS).

Mając na uwadze wysoką heterogeniczność włączonych do przeglądu badań randomizowanych, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia metaanalizy ww. badań. Przedstawiono natomiast jakościową analizę uzyskanych wyników i wyciągniętych z nich wniosków.

6.2.1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono charakterystykę oraz najważniejsze wyniki w zakresie włączonych do przeglądu badań pierwotnych i wtórnych.

6.2.1.1. Badania pierwotne

- **RCT Petersen 2021 (NCT02177552)**

Metodyka:

Jest to otwarte badanie randomizowane, jednośrodkowe (Dania, Kopenhaga), 2 fazy weryfikujące wpływ dwóch zmodyfikowanych schematów chemioterapii w pierwszej linii leczenia AC przełyku lub żołądka.

Jak wskazują autorzy badania, nie istnieje preferowany schemat ChT pierwszego rzutu w przypadku zaawansowanego AC przełyku i żołądka. Wykazano, że dodanie docetakselu do cisplatyny i 5-fluorouracylu (DCF) poprawia przeżycie, ale wiąże się ze zwiększoną toksycnością. Dlatego też w tym randomizowanym, badaniu testowano karboplatynę, docetaksel i kapecytabinę (CTX) jako potencjalnie użyteczną modyfikację DCF.

Pacjenci z zaawansowanym HER2- AC przełyku i żołądka, którzy nie byli wcześniej leczeni w ramach leczenia pierwszego rzutu, zostali zrandomizowani do dwóch grup:

- CTX, tj. dożylnego podawania docetakselu w dawce 60 mg/m² i karboplatyny AUC5 + doustnej kapecytabiny w dawce 1000 mg/m² 2x na dobę w dniach 1-14, co 4 tygodnie
- EOX, tj. dożylnego epirubicyny w dawce 50 mg/m² i oksaliplatyny w dawce 130 mg/m² pierwszego dnia + doustnej kapecytabiny w dawce 625 mg/m² 2x na dobę w dniach 1-21, co 3 tygodnie

Leczenie kontynuowano do progresji, nietolerancji lub maksymalnie przez dziewięć cykli.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było roczne przeżycie (1-year OS) u pacjentów leczonych CTX. Drugorzędowe stanowiły przeżycie wolne od progresji czy bezpieczeństwo terapii, tj. występowanie toksycności.

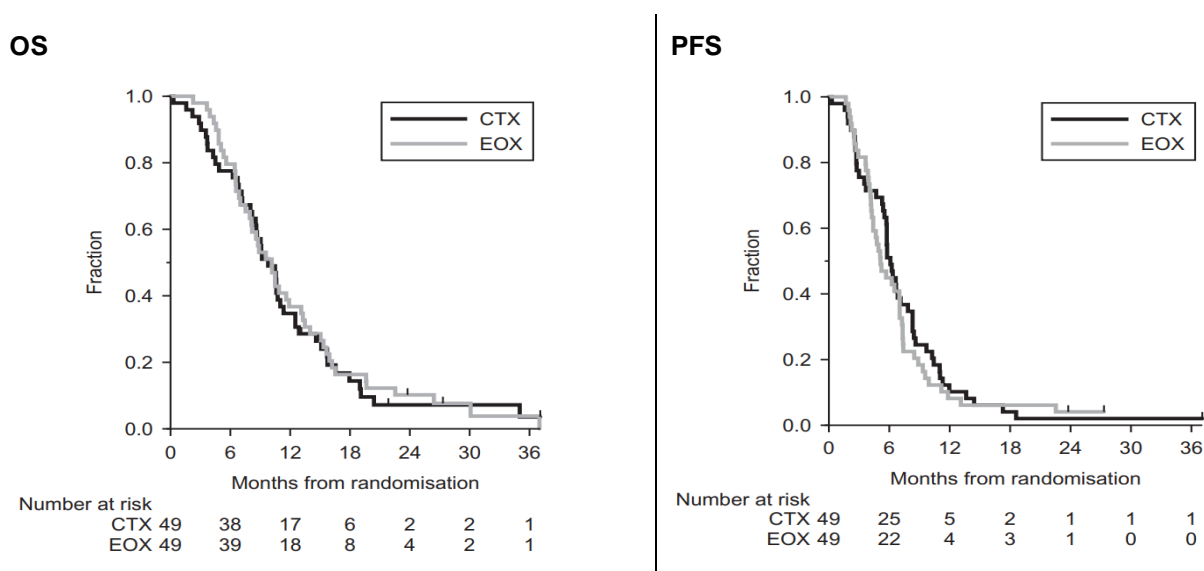
Wyniki:

Do badania zrandomizowano w okresie od czerwca 2014 r. do stycznia 2019 r. w sumie 98 kwalifikujących się pacjentów (po 49 pacjentów w każdej z analizowanych grup). Większość z nich stanowili mężczyźni (ok. 81%) z medianą wieku 64 lata i w dobrym stanie sprawności ECOG 0-1. Należy mieć na uwadze, że najwięcej pacjentów

stanowili chorzy z rozpoznaniem AC połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ; ok. 45%), a następnie AC przełyku (ok. 30%) i najmniej – AC żołądka (ok. 25%). Zdecydowana większość chorych miała przerzutową formę nowotworu (ok. 90%).

Skuteczność kliniczna

Roczny wskaźnik OS wyniósł 34,7% (95%CI: 21,8;47,9) w przypadku CTX i 36,7% (95%CI: 23,6;50,0) w przypadku EOX. Mediany PFS i OS wyniosły odpowiednio 6,1 mies. (95%CI: 5,5;7,1) i 9,8 mies. (95%CI: 8,2;11,0) w przypadku CTX oraz w przypadku EOX odpowiednio 5,1 mies. (95%CI: 4,3;7,0) i 10,2 mies. (95%CI: 8,0; 11,9).



Rysunek 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla wskaźników przeżycia OS i PFS w badaniu Petersen 2021
 CTX, karboplatyna, docetaksel i kapecytabina; EOX, epirubicyna, oksaliplatyna i kapecytabina;
 OS, całkowite przeżycie; PFS, przeżycie wolne od progresji

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane (AEs) stopnia 3 lub 4 związane z leczeniem wystąpiły u 86% pacjentów w przypadku CTX i 69% w przypadku EOX. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 31,4% pacjentów leczonych CTX i 13,7% pacjentów leczonych EOX.

Wnioski:

Schemat CTX w 1. linii wykazał niewystarczającą skuteczność w stosunku do terapii EOX, ale też charakteryzował się gorszym profilem bezpieczeństwa pod względem wysokiego odsetka osób z gorączką neutropeniczną. Autorzy badania wskazują, że w przypadku leczenia zaawansowanych AC przełyku i żołądka należy zwrócić uwagę na zwiększoną toksyczność schematów uwzględniających docetaksel, jak np. w ocenianej modyfikacji CTX czy innych terapiach opartych na połączeniu docetakselu z platyną i 5-FU. Stosowanie tego rodzaju schematów powinno być ograniczone do pacjentów w dobrym stanie zdrowia (fit) wymagających szybkiej odpowiedzi na leczenie.

- **RCT Neo-AEGIS (CTRIAL-IE 10-14; NCT01726452; Reynolds 2023)**

Metodyka:

Jest to otwarte, randomizowane badanie 3 fazy przeprowadzone w 24 ośrodkach w Europie. Dorośli pacjenci (≥ 18 lat) z klinicznym stadium nowotworu T2-3, stadium węzłowym N0-3 i **AC przełyku (EAC)** oraz połączenia przełykowo-żołądkowego M0 (GEJ) zostali losowo przydzieleni do odpowiednich grup:

- Chemioterapii (ChT) okołoperacyjnej:

- MAGIC do 2018 r. (3 przed- i 3 po-operacyjne 3-tyg. cykle dożylniej epirubicyny 50 mg/m² [dzień 1] + dożylna cisplatyna 60 mg/m² lub dożylna oksaliplatyna 130 mg/m² [dzień 1] + ciągła infuzja 200 mg/m² fluorouracylu dziennie lub doustna kapecytabina 625 mg/m² 2x dziennie);
- **FLOT** od 2018 r. (z 4 przed- i 4 po-operacyjnymi 2-tyg. cyklami 2600 mg/m² fluorouracylu, 85 mg/m² oksaliplatyny, 200 mg/m² leukoworyny i 50 mg/m² **docetakselu** dożylnie [dzień 1])
- terapii trójmodalnej – CRT (41,4 Gy w 23 frakcjach z polem pod krzywą dożylną 2 mg/ml na minutę karboplatyny plus dożylnie 50 mg/m² paklitakselu).

Pierwszorzędownym punktem końcowym było całkowite przeżycie (OS), oceniane u wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego, niezależnie od tego, jaki lek badany otrzymali, zgodnie z zamiarem leczenia.

Drugorzędowymi punktami końcowymi były m.in. przeżycie wolne od choroby (DFS), miejsce niepowodzenia leczenia, powikłania operacyjne, toksyczność, odpowiedź patologiczna, resekcja bez marginesu (R0) i jakość życia związana ze zdrowiem.

Dane dotyczące toksyczności i bezpieczeństwa analizowano w u pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku badanego, zgodnie z faktycznie otrzymanym leczeniem.

Wyniki:

W okresie od 24 stycznia 2013 r. do 23 grudnia 2020 r. losowo przydzielono 377 pacjentów, z których 362 włączono do populacji z zamiarem leczenia: 184 w grupie ChT okołoperacyjnej i 178 w grupie terapii trójmodalnej. Badanie zamknięto przedwcześnie w grudniu 2020 r., zwiększona liczba zgonów związana z wpływem pandemii COVID-19. Większość badanej populacji stanowili mężczyźni (ok. 90%), w wieku ok. 64 lat w dobrym stanie sprawności, głównie ECOG = 0 (ok. 84% badanych).

Skuteczność kliniczna

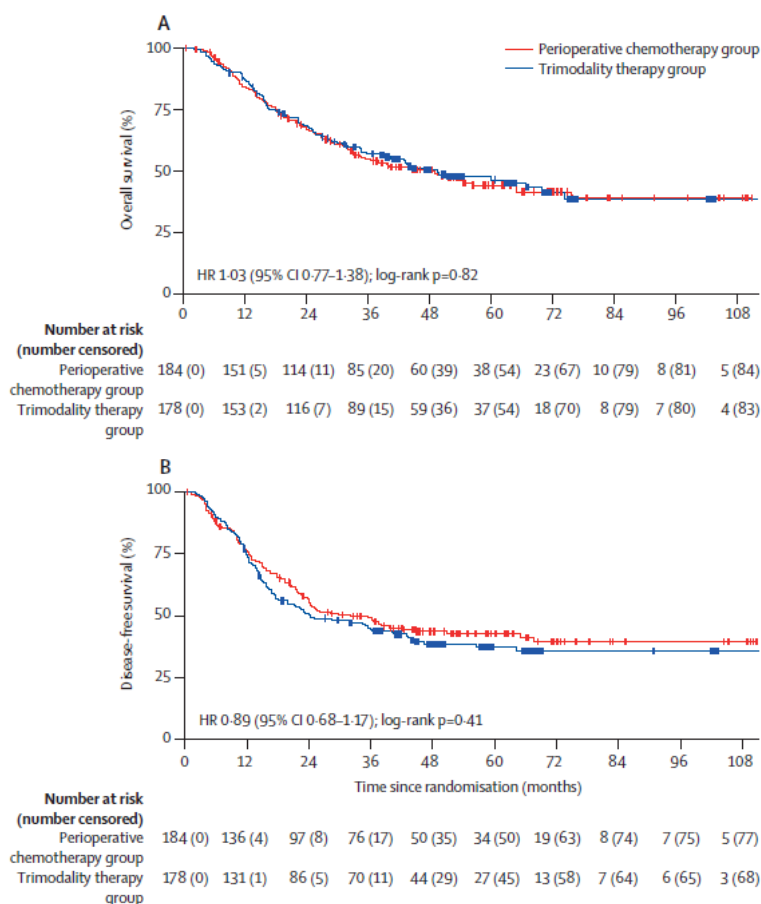
Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 38,8 miesiąca, mediana OS wyniosła 48 mies. (95%CI: 33,6; 64,8) w grupie ChT okołoperacyjnej vs 49,2 mies. (95%CI: 34,8; 74,4) w grupie terapii trójmodalnej. 3-letnie OS w grupie ChT okołoperacyjnej wyniosło 55% [95%CI: 47;62] vs 57% w grupie terapii trójmodalnej [95%CI: 49;64], jednak różnica ta nie była istotna statystycznie (HR=1,03; 95%CI: 0,77;1,38; p=0,82).

Mediana DFS wyniosła 32,4 mies. (95%CI: 22,8; 64,8) w grupie ChT okołoperacyjnej vs 24 mies. (95%CI: 18,0; 40,8) w grupie terapii trójmodalnej. Różnica ta również nie osiągnęła istotności statystycznej (HR=0,89; 95%CI: 0,68;1,17; p=0,41). Krzywe Kaplana-Meiera zostały przedstawione na rysunku poniżej.

Większy odsetek pacjentów w grupie trójmodalnej terapii osiągnął całkowitą odpowiedź patologiczną w porównaniu do ChT okołoperacyjnej (OR=0,33; 95%CI: 0,14; 0,81, p=0,012). Podobnie w zakresie wskaźnika R0 odnotowano różnice na korzyść terapii trójmodalnej (OR=0,21; 95%CI: 0,08;0,53, p=0,0003).

Bezpieczeństwo

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym (AE) 3-4 st. była neutropenia (49/183 pacjentów [27%] w grupie ChT vs 11/178 [6%] w grupie terapii trójmodalnej), następnie biegunka (odpowiednio 20 [11%] vs 0%) i zatorowość płucna (odpowiednio 10 [5%] vs 9 [5%]). Jeden (1%) pacjent w grupie ChT okołoperacyjnej i trzech (2%) pacjentów w grupie terapii trójmodalnej zmarło z powodu ciężkich AEs, z których dwa zgony (po jednym w każdej grupie) mogły być związane z leczeniem. Nie zaobserwowano różnic w śmiertelności okołoperacyjnej, poważnej zachorowalności lub ogólnym stanie zdrowia po 1 i 3 latach terapii.



Rysunek 4. Krzywe Kaplana-Meiera dot. punktów końcowych OS (A) i DFS (B) w badaniu Neo-AEGIS

Wnioski:

ChT okołooperacyjna (m.in. FLOT z docetakselem) wykazywała zbliżone wskaźniki przeżycia do schematu trójmodalnego CROSS, pomimo gorszych odpowiedzi patologicznych i wskaźników marginesu chirurgicznego R0. Nie zaobserwowano żadnego dodatkowego ryzyka okołooperacyjnego związanego z terapią trójmodalną a wyniki dotyczące bezpieczeństwa (szczególnie AEs 3 i 4 st.) wskazywały na jej lepszy profil bezpieczeństwa w stosunku do ChT okołooperacyjnej. Należy mieć na uwadze, że w przypadku ChT do 2018 r. stosowano inny schemat leczenia – MAGIC, co też mogło mieć istotny wpływ na wyniki badania. Autorzy sugerują by jednak zachować równowagę klinicznej przy wyborze metody leczenia i uwzględniać takie czynniki jak wybór pacjenta, logistykę łączenia chemioterapii, radioterapii i zabiegu chirurgicznego oraz dostęp do odpowiednich metod leczenia.

- **RCT ESOPEC** (Hoepfner 2025, Hoepfner 2024,; NCT02509286; wyniki dostępne tylko w formie abstraktu konferencyjnego)

Metodyka:

W tym prospektywnym, wieloośrodkowym (25 ośrodków w Niemczech), randomizowanym, otwartym badaniu z grupą kontrolną (3 fazy), przydzielono pacjentów z resekcyjnym AC przełyku losowo w stosunku 1:1 do otrzymania okołooperacyjnej ChT FLOT (fluorouracyl, leukoworyna, oksaliplatyna i docetaksel – 4 cykle przed resekcją i 4 po zabiegu) plus zabieg chirurgiczny lub do przedoperacyjnej chemioradioterapii (CRT; radioterapia w dawce 41,4 Gy oraz karboplatyna i paklitaksel) plus zabieg chirurgiczny.

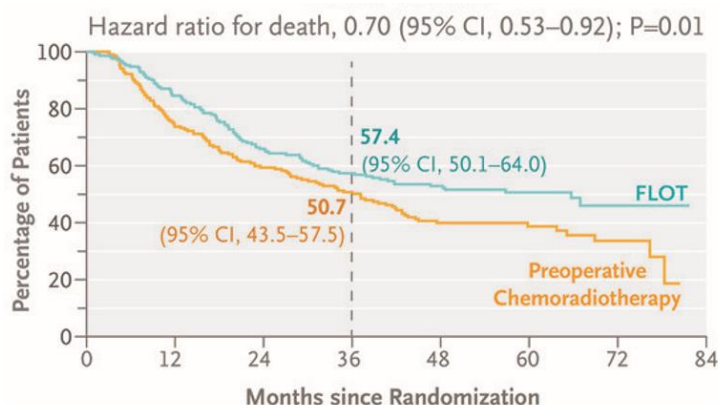
Główne kryteria włączenia to: potwierdzony AC przełyku, stadium przed leczeniem cT1N+, M0 or cT2-4a, N0/+, M0, wiek ≥ 18 lat, bez wcześniejszej radioterapii jamy brzusznej lub klatki piersiowej, stan sprawności ECOG 0-2, prawidłowe funkcje narządów. Wykluczano pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym lub innego pochodzenia, z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym AC przełyku, w stadium cT1N0 i cT4b, z rakiem żołądka i wcześniejszą chemioterapią oraz z klinicznie istotnymi chorobami serca, płuc oraz neuropatią obwodową powyżej 1 stopnia.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło całkowite przeżycie (OS). Drugorzędowe punkty końcowe to przeżycie wolne od progresji (PFS) i bezpieczeństwo.

Wyniki:

Od lutego 2016 r. do kwietnia 2020 r. do badania włączono 438 pacjentów (n=221 w grupie FLOT i n=217 w CRT), z czego 89% stanowili mężczyźni. Mediana wieku wynosiła 63 lata.

Przy medianie obserwacji wynoszącej 55 miesięcy, 3-letni wskaźnik OS wyniósł 57,4% w grupie leczonej FLOT vs 50,7% w grupie przedoperacyjnej CRT (HR=0,70; 95%CI: 0,53; 0,92; p=0,01). Mediana OS wyniosła 66 mies. w grupie FLOT vs 37 mies. w grupie przedoperacyjnej CRT. Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 5. Przeżycie całkowite (OS) dla leczonych FLOT vs CRT w badaniu Hoepfner 2025

Zgodnie z krzywymi Kaplana-Meiera, śmiertelność na 90 dni po zabiegu chirurgicznym była niższa w grupie leczonej FLOT (3,1%) niż w grupie CRT (5,6%).

Przeżycie wolne od progresji (PFS) po 3 latach wynosiło 51,6% (95%CI: 44,3; 58,4) w grupie FLOT i 35,0% (95%CI: 28,4; 41,7) w grupie przedoperacyjnej CRT (HR=0,66; 95%CI: 0,51;0,85).

Bezpieczeństwo

Wśród pacjentów, którzy rozpoczęli przypisane leczenie, zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia zaobserwowano u 120 z 207 pacjentów (58%) w grupie FLOT i u 98 z 196 pacjentów (50%) w grupie przedoperacyjnej CRT. Ciężkie AEs zaobserwowano u 98/207 pacjentów (47,3%) w grupie FLOT i u 82/196 pacjentów (41,8%) w grupie przedoperacyjnej CRT.

Wnioski: Okołooperacyjna ChT z zastosowaniem FLOT spowodowała poprawę wskaźników przeżycia u pacjentów z resekcyjnym AC przełyku w porównaniu z przedoperacyjną CRT.

- **RCT NCCTG N0849** (Alliance; Yoon 2021)

Metodyka:

Jest to randomizowane, wieloośrodkowe badanie 2 fazy, równoległe, bez zaślepienia (badanie otwarte). Zrealizowane zostało w 28 ośrodkach, w USA, w sponsorowanej przez NCI grupie North Central Cancer Treatment Group [Alliance]. Badanie zrealizowano wśród pacjentów kwalifikujących się do leczenia trójmodalnego AC przełyku i AC połączenia żołądkowo-przełykowego (stadium T₃₋₄ N₀, T_{każde} N₊), którzy zostali przydzieleni losowo do grup, którym podawano **chemioterapię (ChT) indukcyjną (docetaksel + oksaliplatyna + kapecytabina [DOC]**, ramię A) lub bez ChT indukcyjnej (ramię B), z następowym podaniem oksaliplatyny/5-fluorouracylu/radioterapii i późniejszym zabiegiem chirurgicznym. ChT indukcyjna DOC obejmowała docetaksel 60mg/m² w dniu 1, oksaliplatynę 85mg/m² w dniu 1 i kapecytabinę 625 mg/m²/dawkę 2x dziennie w dniach 1-14 co 21 dni przez 2 cykle.

Główne kryteria włączenia do badania to: wcześniej nieleczony miejscowo zaawansowany, resekcyjny (T₃₋₄ N₀, lub T_{każde} N₊) AC przełyku lub AC połączenia żołądkowo-przełykowego; wiek co najmniej 18 lat; stan sprawności ECOG 0-2; zdolność do połykania tabletek; odpowiednia funkcja narządów.

Pierwszorzędowym punktem końcowym stanowił wskaźnik całkowitej odpowiedzi patologicznej (pathCR) definiowany jako brak komórek nowotworowych w wyciętym pierwotnym guzie i w węzłach chłonnych, w wyniku

oceny centralnej. Drugorzędowymi/eksploracyjnymi punktami końcowymi były przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od choroby (DFS) oraz toksyczność.

Przedstawione poniżej wyniki mają charakter analizy tymczasowej (badanie otwarte).

Wyniki:

Spośród 73 pacjentów możliwych do kwalifikacji do badania, ostatecznie 66 pacjentów zostało przydzielonych losowo do ramienia A i ramienia B badania. Jednak 4 pacjentów w ramieniu A (z ChT indukcyjną - DOC) i 6 pacjentów w ramieniu B (bez ChT indukcyjnej) odmówiło leczenia, a jeden z pacjentów w ramieniu bez ChT indukcyjnej został zdyskwalifikowany z uczestnictwa w badaniu. Łącznie 55 kwalifikujących się pacjentów (n=28 w grupie ChT indukcyjnej z DOC oraz n=27 w grupie kontrolnej) zostało poddanych ocenie pod kątem pierwszorzędnego punktu końcowego w zakresie skuteczności leczenia. Mediana wieku wynosiła 63 lata, natomiast większość stanowili pacjenci płci męskiej (ok. 84% badanych). W grupie ChT indukcyjnej z docetakselem większość stanowili pacjenci z AC przełyku (ok. 57%), z kolei w grupie kontrolnej nieznacznie przeważali pacjenci z AC połączenia żołądkowo-przełykowego (ok. 52%). W większości uczestnicy badania byli w dobrym stopniu sprawności (ok. 71%), ale w zaawansowanym stadium choroby (ok. 73%).

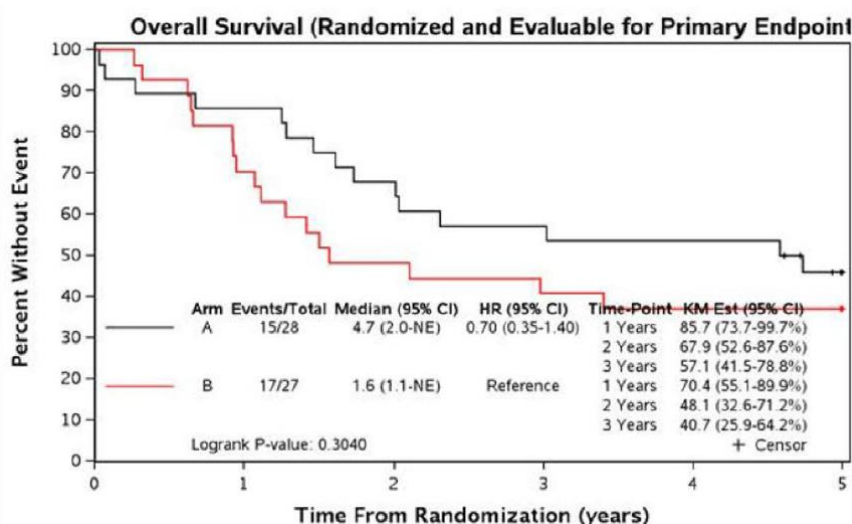
Mediana dawki ChT indukcyjnej w procentach (tj. mediana odsetka otrzymanej zaplanowanej dawki), otrzymanej w ramieniu A, wynosiła 98-100% dla obu cykli leczenia. Podczas chemioradioterapii dawka procentowa otrzymanej ChT była niższa w ramieniu A w porównaniu z ramieniem B, szczególnie w przypadku 5FU (mediana 81% vs 86%, odpowiednio). Otrzymana dawka samej radioterapii była tożsama w obu ramionach (100%).

Skuteczność kliniczna

Wskaźnik R0, czyli wolnych marginesów chirurgicznych w przypadku resekcji, wynosił 75% (21/28) w ramieniu ChT indukcyjnej (A) w porównaniu z 92,6% (25/27) w grupie kontrolnej (p=0,08). Wśród pacjentów, którzy rozpoczęli CRT, odsetek pacjentów, u których wykonano resekcję z R0, wynosił 84% (21/25) w grupie ChT indukcyjnej (A) w porównaniu z 96% (25/26) w grupie kontrolnej.

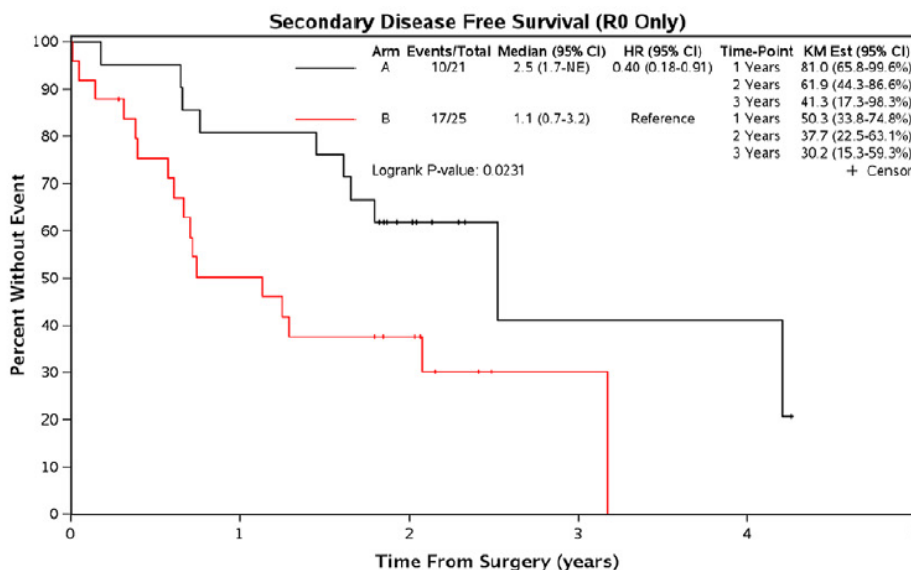
Wskaźnik pathCR wyniósł 28,6% (8/28) w grupie ChT indukcyjnej w porównaniu z 40,7% (11/27) w grupie bez ChT (p=0,34). Biorąc pod uwagę tymczasowe wyniki wskazujące na brak istotnej skuteczności, nabór uczestników został przerwany, ale pacjenci byli nadal obserwowani.

Po medianie obserwacji wynoszącej 60,4 miesiąca (95%CI: 59,9; 61,2) zaobserwowano osiągnięcie dłuższej mediany OS w grupie ChT indukcyjnej w porównaniu z grupą kontrolną (4,7 vs 1,6 mies.; odpowiednio 3-letnie OS wyniosło 57,1% vs 40,7%). Różnica ta nie była jednak istotna statystycznie – HR = 0,70 (95%CI: 0,35; 1,40), p=0,304 (szczegóły na rysunku poniżej).



Rysunek 6. Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego przeżycia (OS), w badaniu Alliance (Yoon 2021)

Wśród pacjentów z R0, przeżycie wolne od choroby (DFS) było istotnie statystycznie dłuższe w grupie ChT indukcyjnej w porównaniu do grupy kontrolnej (HR = 0,40; 95%CI: 0,18;0,91; p=0,023). 3-letni DFS wyniósł 41,3% w grupie interwencji ChT indukcyjnej w porównaniu z 30,2% w grupie kontrolnej (szczegóły na rysunku poniżej).



Rysunek 7. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od choroby (DFS z R0), w badaniu Alliance (Yoon 2021)

Toksyczność terapii

Podczas ChT indukcyjnej, najczęściej obserwowano zmniejszoną liczbę neutrofilii (ok. 57,1%, głównie jako toksyczność 3 stopnia). Podczas CRT toksyczność stopnia 3 była częstsza w grupie bez ChT indukcyjnej (55,6% vs 14,3%). Toksyczność pooperacyjna była porównywalna między badanymi grupami. W trakcie badania trzy zgony uznano za co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem: jedno zapalenie jelita grubego (prawdopodobnie związane) i jedno zatrzymanie akcji serca (prawdopodobnie związane) podczas ChT indukcyjnej w ramieniu A oraz jedno posocznica pooperacyjna (prawdopodobnie związana) w ramieniu B.

Wnioski:

Dodanie ChT indukcyjnej przed terapią trójmodalną z uwzględnieniem leczenia radykalnego w postaci resekcji nie poprawiło istotnie całkowitej odpowiedzi patologicznej (pathCR) w badanej populacji. Wskaźnik R0 był również wyższy w grupie bez dodanej ChT indukcyjnej. Należy mieć na uwadze, że większość populacji w grupie kontrolnej stanowili pacjenci z AC połączenia żołądkowo-przełykowego, podczas gdy w grupie interwencji byli to głównie pacjenci z AC przełyku.

Autorzy badania zaobserwowali jednak dłuższą medianę OS w ramieniu ChT indukcyjnej (bez istotności statystycznej), w kierunku przeciwnym do trendu wskaźników pathCR i R0. Czynnikiem napędzającym dany wynik OS mogło być DFS z R0, ponieważ mediana DFS była istotnie statystycznie dłuższa, jak również 3-letnie DFS w grupie stosującej ChT indukcyjną.

- **RWE Zijden 2024 na podstawie elektronicznych danych rejestrowych (Holandia)**

Metodyka:

Jest to jednośrodkowe retrospektywne badanie kohortowe mające na celu ocenę wyników leczenia pacjentów za pomocą chemioterapii indukcyjnej oraz identyfikację cech pacjenta i/lub guza mających związek z długoterminowym przeżyciem. Obejmowało ono wszystkich pacjentów, u których zdiagnozowano zaawansowanego raka przełyku (w tym gruczolakoraka) w okresie 2005-2021 i którzy przeszli ChT indukcyjną.

Pacjenci zdiagnozowani z płaskonabłonkowym (ESCC) lub gruczolakorakiem przełyku (EAC) lub połączenia przełykowo-żołądkowego (AC GEJ) zostali zidentyfikowani z instytucjonalnej bazy danych ośrodka referencyjnego 3. stopnia. Włączono pacjentów, u których przeprowadzono ChT indukcyjną z oceną odpowiedzi zgodnie z zaleceniami wielodyscyplinarnej komisji ds. nowotworów. ChT indukcyjna była podawana wyłącznie pacjentom w pełni sprawnym (ECOG 0-1), u których zdiagnozowano nieuleczalną chorobę po całkowitym ustaleniu stadium klinicznego, ale dla których operacja z zamiarem wyleczenia może stać się opcją w przypadku regresji choroby. Kryteria kwalifikacji do ww. ChT indukcyjnej to: ograniczona choroba przerzutowa (tj. przerzuty do węzłów chłonnych M1 i/lub ograniczone przerzuty krwiopochodne, w tym przerzuty do narządów) lub niekorzystny stopień zaawansowania T i N (tj. choroba cN2/N3, guz cT4 powikłany utworzeniem przetoki lub naciekaniami guza na aortę lub tchawicę lub duży guz pierwotny).

ChT indukcyjna była podawana w ośrodku referencyjnym 3. stopnia lub w szpitalu referencyjnym. Stosowano różne schematy ChT, tj. dublet taksan/platyna, triplety na bazie antracykliny, dublety na bazie 5-FU (\pm trastuzumab) i 5-FU/oksalipiatyna/docetaksel (FLOT). Zakończenie ChT indukcyjnej zdefiniowano jako ukończenie wszystkich zamierzonych cykli ChT z opóźnieniem lub bez opóźnienia lub redukcji dawki z powodu toksyczności.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS). Drugorzędowym punktem był odsetek pacjentów, którzy przeszli do esofagektomii po ChT indukcyjnej. Zbadano również czynniki kliniczne i związane z pacjentem, aby określić, które zmienne prognozują przeżycie.

Wyniki:

W okresie od stycznia 2005 r. do grudnia 2021 r. u 238 pacjentów zdiagnozowano raka przełyku (ESCC/EAC) lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GEJ). Ponad 75% badanej populacji stanowili mężczyźni a mediana wieku wynosiła 62 lata. Większość pacjentów (ok. 69%) była z rozpoznaniem gruczolakoraka (AC), natomiast ponad 76% diagnozowanych nowotworów dotyczyła części dystalnej przełyku lub GEJ a blisko 24% proksymalnego i środkowego odcinka przełyku. U blisko 65% pacjentów choroba charakteryzowała się niskim lub pośrednim stopniem zróżnicowania histologicznego (G3).

Większość pacjentów była leczona ChT opartą na taksanie/platynie (189/238 pacjentów; ok. 79%), a następnie na antracyklinach (20/238; ok. 8%), dubletach opartych na 5-FU (\pm trastuzumab) (14/238; ok. 6%) lub FLOT (15/238; ok. 6%). Wszystkie cykle ChT zostały ukończone u 79% pacjentów.

3 pacjentów zmarło przed przeprowadzeniem oceny odpowiedzi, a 2 pacjentów nie kwalifikowało się do zabiegu chirurgicznego, co spowodowało, że 233 pacjentów przeszło ocenę odpowiedzi na leczenie. Zabieg chirurgiczny był wskazany u 154 pacjentów, a 61 pacjentów (ok. 26%) otrzymało opiekę paliatywną. Ostatecznie wykonano esofagektomię u 127 pacjentów (ok. 55%). 15 z 127 pacjentów (ok. 12%) uzyskało całkowitą odpowiedź patologiczną (pathCR). Natomiast ok. 80% poddanych zabiegowi chirurgicznemu pacjentów (n=101) miało wolne od komórek nowotworowych marginesy resekcji (R0).

Mediana OS całej badanej grupy wyniosła 17,4 mies. (95%CI: 14,9;19,8). Częściową odpowiedź lub stabilizację choroby zaobserwowano u 65 pacjentów, którzy nie przeszli zabiegu chirurgicznego. Mediana OS tych pacjentów wyniosła 14,1 mies. (95%CI: 10,8;17,4). Szacowany 5-letni OS dla pacjentów, którzy przeszli esofagektomię wyniósł 29,6% (mediana OS: 26,3 mies., 95%CI 18,8; 33,8). Z kolei, mediana OS pacjentów, którzy przeszli resekcję radykalną (R0) wyniosła 36,7 mies. (95%CI: 27,6;57,1), w porównaniu do 15,1 mies. (95%CI: 12,7;17,4) dla pacjentów z resekcją R1 (pozostawienie utkania raka potwierdzone na podstawie badania mikroskopowego). 5-letni wskaźnik OS pacjentów z całkowitą odpowiedzią patologiczną wyniósł 60%.

Analiza czynników prognostycznych w badaniu wykazała, że nowotwory cT4b (HR=2,01, 95%CI: 1,02;3,92, p=0,04) i niski stopień zróżnicowania histologicznego (HR=1,45, 95%CI: 1,02;2,01, p=0,04) były istotnie związane z gorszym OS i oba pozostały istotne po analizie wieloczynnikowej.

Wnioski:

U wybranych pacjentów z zaawansowaną chorobą (głównie AC przełyku), niekwalifikującą się do standardowego leczenia neoadjuwantowego, ChT indukcyjna (m.in. CF czy FLOT) z następnym zabiegiem chirurgicznym może prowadzić do 5-letniego całkowitego przeżycia wynoszącego 30%. Podczas gdy na podstawie danych Rejestru Nowotworów w Holandii ten zakres był niższy i zróżnicowany, 5-letnie OS wynosiło od 2 do 26% w raku przełyku stadium III-IV. Wybór pacjentów, którzy powinni zostać skierowani na zabieg chirurgiczny, jest trudny i w dużej mierze zależy od odpowiedzi na ChT indukcyjną i szacowanego prawdopodobieństwa całkowitej resekcji guza z mikroskopowymi ujemnymi marginesami.

- **RWE Onitilo 2021 (IRB-18-297) na podstawie danych rejestrowych (USA)**

Metodyka:

Jest to badanie retrospektywne opracowane na podstawie danych rejestrowych, dokumentacji medycznej pacjentów leczonych w ośrodku Marshfield Clinic Research Institute na histologicznie potwierdzonego raka przełyku bez przerzutów, między 1 sierpnia 2008 r. a 30 listopada 2017 r. (N=115).

Do analizy wzięto pod uwagę tylko dokumentację od dorosłych pacjentów (≥ 18 lat), którzy otrzymali mDCF na raka przełyku bez przerzutów. Osoby, które nie otrzymały mDCF (n=74), miały chorobę przerzutową (n=9) lub

przerwały dalsze leczenie (n=2), zostały wykluczone z badania. Ostatecznie przeprowadzono analizę 30 przypadków (n=30) pod względem przeżycia wolnego od choroby (DFS), przeżycia całkowitego (OS) oraz toksyczności terapii. Analizę przeprowadzono od momentu rozpoznania raka przełyku do momentu zgonu lub progresji/nawrotu choroby.

Wszyscy pacjenci otrzymali schemat leczenia mDCF składający się z docetakselu 40 mg/m² w infuzji dożylniej (dzień 1), cisplatyny 40 mg/m² w infuzji dożylniej (dzień 1), 5-fluorouracylu 400 mg/m² w infuzji dożylniej (dzień 1), 5-fluorouracylu 1000 mg/m² w ciągłej infuzji dożylniej przez 48 godzin (dni 1 i 2) oraz leukoworyny 400 mg/m² (dzień 1). Stan funkcjonalny każdego pacjenta przed rozpoczęciem leczenia oceniano przy użyciu skali stanu sprawności ECOG. Schemat leczenia mDCF podawano co 2 tygodnie ze standardową premedykacją i leczeniem przeciwwymiotnym przez łącznie 4-6 cykli. Następnie podawano CRT z tygodniowymi dawkami karboplatyny i paklitakselu wraz z zewnętrzną radioterapią lub brachyterapią. CRT była kontynuowana esofagektomią, jeśli guz uznano za resekcyjny. Dodatkowe leki podawane w trakcie chemioterapii obejmują leukoworynę i czynniki stymulujące kolonie granulocytów (G-CSF), takie jak pegfilgrastim.

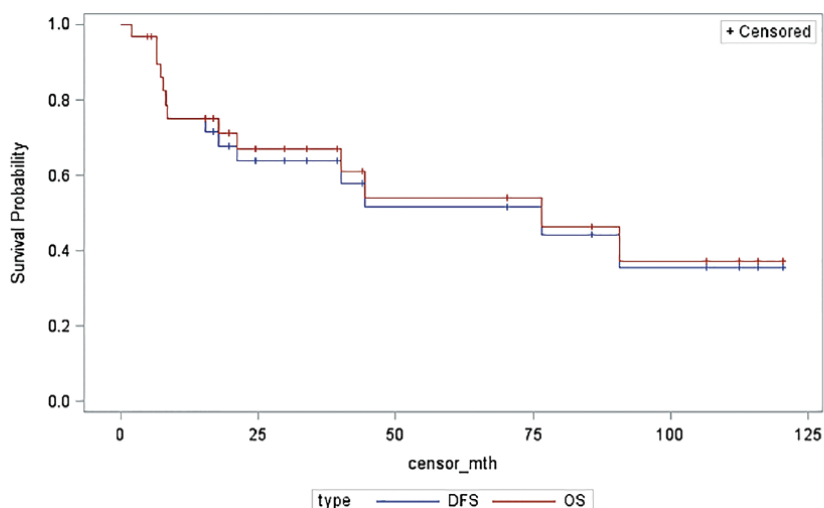
Wyniki:

Większość pacjentów włączonych do badania stanowili mężczyźni (90%) a mediana wieku wynosiła ok. 65 lat. Wszyscy pacjenci mieli stan sprawności ECOG 0-1 na początku badania. U tych pacjentów zdiagnozowano głównie guzy przełyku typu gruczolakorak (prawie 77%), głównie T3, w stadium II lub III (ok. 90% badanych).

Wszyscy pacjenci otrzymali radioterapię, z wyjątkiem dwóch badanych: osoby z chorobą zapalną jelit oraz osoby, która zmarła w wyniku odwodnienia i powikłań kardiologicznych po 4 cyklu mDCF. Większość pacjentów (63,3%) przeszła ostatecznie esofagektomię.

Skuteczność praktyczna

Krzywe przeżycia dla DFS i OS były zbliżone do siebie (patrz rysunek poniżej), przy czym tylko jeden pacjent przeżył z nawrotem choroby (perspektywa 12 lat). Średni wskaźnik DFS wyniósł $54,7 \pm 7,7$ miesiąca, a mediana OS wyniosła $56,7 \pm 7,8$ mies. dla całej badanej populacji (w przypadku AC: 44,4 mies. i wyższa w ESCC: 76,5 mies.). Wszyscy pacjenci z rakiem przełyku w stadium I nie mieli nawrotu i żyli pod koniec zarówno drugiego, jak i piątego roku od wstępnej diagnozy. Zarówno DFS, jak i OS zmniejszały się wraz ze wzrostem stadium choroby, histologii (AC vs ESCC), umiejscowieniem guza (zajęcie przełyku vs GEJ) i bez interwencji chirurgicznej. DFS i OS odzwierciedlały się wzajemnie we wszystkich punktach obserwacji w stadium II, ESCC, zaangażowaniu GEJ i nieresekcyjnych rakach przełyku, podczas gdy DFS i OS pozostały takie same w 2-letnim i 5-letnim okresie obserwacji w ESCC (71,4%). Spośród pacjentów, u których nie wykonano resekcji chirurgicznej (11), jeden przeszedł operację po zakończeniu badania; 5 nie mogło zostać poddanych operacji ze względu m.in. na lokalizację guza czy zdarzenia niepożądane.



Rysunek 8. Porównanie DFS i OS po terapii mDCF w raku przełyku, wg RWE Onitilo 2021

Toksyczność hematologiczna

Toksyczności hematologiczne 3 lub 4 st. obserwowano rzadziej w porównaniu z toksycznościami 1 i 2 st., przy czym anemia i neutropenia były najrzadziej występującymi toksycznościami wyższego stopnia, odpowiednio 13,3% i 13,4%. Częstymi stopniami toksyczności dla leukopenii i trombocytopenii były stopnie I i II. Liczba i częstość występowania toksyczności hematologicznych były proporcjonalne między podtypami raka przełyku. Jednak toksyczności 3 i 4 st., odnotowano nieznacznie częściej w AC przełyku niż w ESCC.

Wnioski:

Stosowanie schematu ChT mDCF w połączeniu z CRT +/- resekcją chirurgiczną w analizowanych przypadkach raka przełyku wydaje się mieć akceptowalny profil toksyczności, a także wyniki DFS i OS w porównaniu ze schematami chemioterapii zgłaszanymi w innych podobnych badaniach wskazują na skuteczność praktyczną analizowanego schematu leczenia.

6.2.1.2. Opracowania wtórne

- **Uson 2019 – przegląd systematyczny z metaanalizą**

Metodyka:

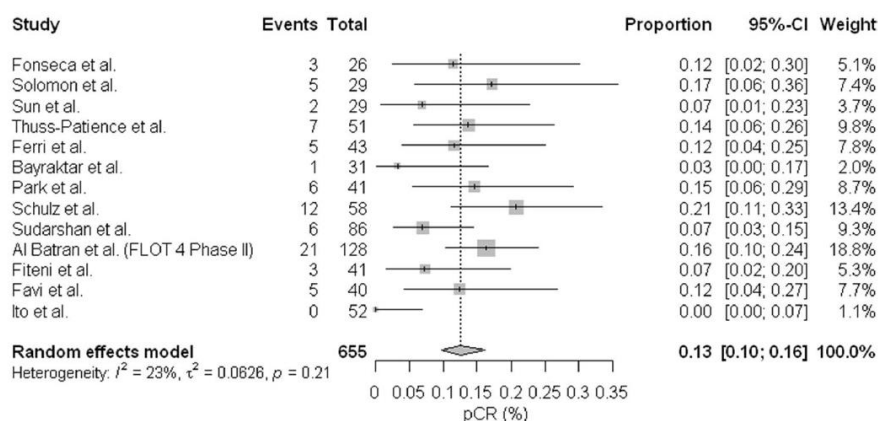
Przeprowadzono strategię wyszukiwania dowodów naukowych w kierunku leczenia z uwzględnieniem ChT opartej o docetaxel (FLOT lub DCF) w populacji chorych na nowotwory żołądka, przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego (GEJ) w 3 bazach biomedycznych – PubMed, Embase oraz Web of Science. Data odcięcia danych: maj 2019 r. Po usunięciu duplikatów i dodaniu 3 kolejnych wyników zidentyfikowanych za pomocą innych źródeł, ostateczna baza danych zawierała 592 rekordy. Do analizy jakościowej i ilościowej (metaanaliza) włączono ostatecznie 16 badań. Wszystkie włączone badania opublikowano po 2011 r. Wielkość próby była bardzo zróżnicowana, od 19 do 356 pacjentów. Większość badań opierała się na danych prospektywnych, jedynie 5 badań oceniało dane retrospektywne. Uwzględnione schematy chemioterapii to: **FLOT**: fluorouracyl, oksaliplatyna i docetaxel; **DOS**: docetaxel, oksaliplatyna i S1; **DCX**: docetaxel, cisplatyna i kapecytabina; **DCF**: docetaxel, cisplatyna i fluorouracyl; **FLOD**: 5-fluorodeoksyurydyna, oksaliplatyna i docetaxel; **DCS**: docetaxel, cisplatyna i S1. W 10 badaniach oceniano **schemat DCF wraz z jego modyfikacjami (mDCF)**. Wyniki badań dotyczyły głównie populacji z rakiem żołądka lub GEJ, kilka włączonych badań uwzględniało również populację z rakiem przełyku zlokalizowanym w części dystalnej, łącznie próba 1081 pacjentów.

Wyniki:

Porównując badania w ramach przeprowadzonej metaanalizy, zastosowane schematy ChT są podobne pod względem całkowitej odpowiedzi patologicznej (pathCR), wskaźnika resekcji (R0), przeżycia bez progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) w ciągu jednego roku, bez znaczącej heterogeniczności.

Skuteczność kliniczna

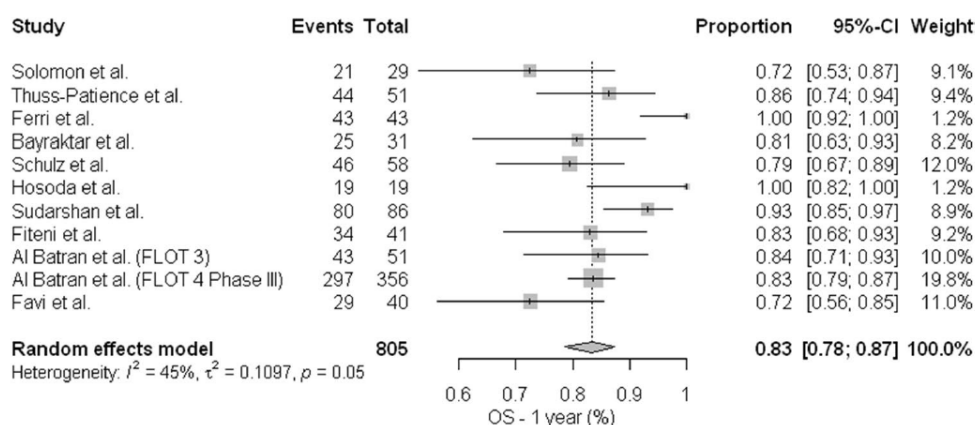
Wyniki dla wskaźnika pathCR były dostępne w 13/16 włączonych badań a wartość pathCR wahała się między 0-20%. Metaanaliza ww. badań wykazała, że analizowane schematy są podobne pod względem pathCR (0,13; 95%CI: 0,1; 0,16), bez istotnej heterogeniczności ($I^2 = 23\%$, $p=0,21$). Szczegółowe informacje poniżej.



Rysunek 9. Wynik metaanalizy Uson 2019 dla pathCR, dla schematów ChT z docetaxelem

Przeprowadzono również meta regresję całkowitych dawek docetakselu podawanych w warunkach przedoperacyjnych, jednak nie wykryto związku między dawką a wskaźnikiem pathCR: OR=1,20; 95%CI: (0,64; 2,29). Wyniki modelu meta regresji wg stosowanych schematów ChT wskazywały na większe szanse w zakresie uzyskania pathCR w przypadku terapii FLOT niż innych schematów z docetaksem.

Dane w zakresie całkowitego przeżycia (OS) uzyskano z 12/16 badań, natomiast odsetek osób, które przeżyły po roku terapii wahał się od 55 do 100% w zależności od badania. Najgorsze wartości odnotowano w badaniu Sun et al. 2011, gdzie pacjenci charakteryzowali się gorszym rokowaniem i byli poddani chirurgicznemu leczeniu paliatywnemu. Celem zmniejszenia heterogeniczności wyników metaanalizy przeprowadzono jej aktualizację z wyłączeniem ww. badania. W związku z tym zaobserwowano podobne wskaźniki jednorocznego OS dla wszystkich analizowanych schematów ChT (0,83; 95%CI: 0,78; 0,87; $I^2 = 45\%$). Szczegółowe wyniki znajdują się na rysunku poniżej. Nie było związku między dawkowaniem docetakselu w poszczególnych schematach a wskaźnikiem OS.



Rysunek 10. Wynik metaanalizy Uson 2019 dla OS, dla schematów ChT z docetaksem

Jednoroczny wskaźnik przeżycia bez progresji (PFS) odnotowano tylko w 8 badaniach i wahał się od 60% do 94,9%. Wyniki metaanalizy wskazywały na podobne proporcje PFS (0,72; 95%CI: 0,64; 0,78); przy umiarkowanej heterogeniczności ($I^2 = 57\%$). Nie wykazano związku między dawką docetakselu a wskaźnikami PFS: OR=0,78; 95%CI: 0,51; 1,19).

Toksyczność/zdarzenia niepożądane

Schematy ChT okołoperacyjnej oparte na docetakselu są terapiami dość toksycznymi – ok. 50-70% przypadków neutropenii 3-4 st.). Połączenie FLOT wykazuje wyższy poziom toksyczności neurosensorycznej i zapalenia błony śluzowej 3 i 4 st. w porównaniu z innymi schematami. Z kolei, modyfikacje DCF z zastosowaniem wlewu fluorouracylu wydają się być lepiej tolerowane niż schematy z doustnymi fluoropirymidynami, głównie pod względem toksyczności hematologicznej. Szczegółowe zestawienie jakościowe wyników badań włączonych do metaanalizy zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Zaobserwowane odsetki zdarzeń niepożądanych (AEs) stopnia 3-4 dla schematów ChT z docetaksem

AEs 3-4 st.	Odsetki zdarzeń niepożądanych w ramach schematów terapii [zakres %]:			
	FLOT	mDCF	DCX/DCS/DOS	FLOD
Leukopenia	21-28	nie raportowano	19-49	nie raportowano
Neutropenia	29-52	6-13	27-76	27
Gorączka neutropeniczna	5	5,7-13	2,3-21	10
Małopłytkowość	0-1,7	0	2-17,1	3,4
Biegunka	7-12	0-10	2-19	17,2
Zapalenie błony śluzowej	2-7	6	0-4	nie raportowano
Toksyczność neurosensoryczna	5-12	0	0	nie raportowano
Zgony	1-3,4	0-3	0-2	6,8

AEs, zdarzenia niepożądane; FLOT, fluorouracyl, oksaliplatyna i docetaksel; DOS, docetaksel, oksaliplatyna i S1; DCX, docetaksel, cisplatyna i kapecytabina; DCF, docetaksel, cisplatyna i fluorouracyl; FLOD, 5-fluorodeoksyuridyna, oksaliplatyna i docetaksel; DCS, docetaksel, cisplatyna i S1; mDCF zmodyfikowany DCF

Wnioski:

Wyniki danej metaanalizy sugerują, że schematy ChT okołoperacyjnej oparte na docetakselu są równoważne pod względem pathCR, wskaźników resekcji (R0) i OS co najmniej w pierwszym roku. Wyniki te mogą dostarczyć dowodów do oceny zmodyfikowanych schematów docetakselu, w szczególności zmodyfikowanych schematów DCF lub nawet FLOT z niższymi dawkami docetakselu, oceniając podobne i mniej toksyczne metody leczenia o tej samej skuteczności, zwiększając tym samym spektrum pacjentów, którzy odniosą korzyści z tych strategii. Należy je jednak traktować z dużą ostrożnością, gdyż dotyczyły w większości populacji z rakiem żołądka lub GEJ.

- **Grizzi 2022 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (NMA)**

Metodyka:

Obecnie standardowe leczenie AC żołądka i AC połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ), w tym dystalnego przełyku, obejmuje ChT okołoperacyjną według schematu FLOT (5FU/leukoworyna/oksaliplatyna i docetaksel) lub jednoczesną chemioradioterapię (CRT) opartą na schemacie CROSS. Jednak ze względu na brak bezpośrednich porównań między ChT okołoperacyjną a neoadjuwantową CRT, skuteczność nowych połączeń wydaje się nieznana. Mając na uwadze powyższe przeprowadzono przegląd systematyczny z NMA celem porównania skuteczności klinicznej różnych neoadjuwantowych metod leczenia AC żołądka i GEJ pod względem całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od choroby (OS i DFS).

Przegląd przeprowadzono w 3 bazach Medline, Embase i Cochrane z datą odcięcia 1 lutego 2022 r. Główne kryteria włączenia stanowiły: RCT fazy 2/3 z populacją ≥ 100 pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego AC żołądka lub GEJ (HER2-), porównujące leczenie okołoperacyjne z neoadjuwantowym, z wynikami dot. OS i DFS w populacji ITT. Wykluczano badania obejmujące terapie celowane lub eksperymentalne, obejmujące tylko płaskonabłonkową formę nowotworu.

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS) a drugorzędowym przeżycie wolne od choroby (DFS).

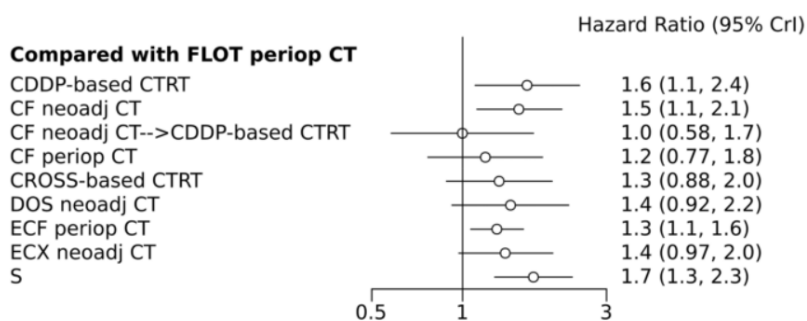
Porównania między grupami oszacowano przy użyciu współczynników hazardu (HR) z 95% przedziałami wiarygodności (95% CrI).

Wyniki:

Spośród 1247 analizowanych publikacji do przeglądu i NMA włączono 14 badań spełniających założone kryteria włączenia. W badaniach tych porównywano neoadjuwantową ChT z zabiegiem chirurgicznym (n=5), okołoperacyjną ChT z zabiegiem chirurgicznym (n=4), neoadjuwantową ChT z CRT vs neoadjuwantową ChT (n=1), neoadjuwantową CRT z samym zabiegiem chirurgicznym (n=3) i neoadjuwantową ChT z CRT (n=1), w populacji z AC żołądka lub GEJ/ części dystalnej przełyku. Włączone badania opublikowano w latach 2005-2021.

Przeprowadzono NMA 13 badań dla OS. Na rysunku poniżej przedstawiono wyniki HR dla OS porównując różne metody leczenia w stosunku do ChT okołoperacyjnej FLOT (5-fluorouracyl, leukoworyna, oksaliplatyna i docetaksel).

W odniesieniu do ww. porównania pośredniego NMA z okołoperacyjnym FLOT, neoadjuwantowe schematy cisplatyna/5-FU (CF neoadj CT), okołoperacyjny schemat epirubicyna/cisplatyna/kapecytabina (ECF periop CT), a także oparta na cisplatynie CRT (CDDP-based CRT) i sam zabieg chirurgiczny, były istotnie związane z gorszym OS. Z kolei, ChT indukcyjna z cisplatyną/5-FU a następnie CRT oraz okołoperacyjna ChT oparta na FLOT były związane z podobnym OS i są schematami związanymi z najlepszym wynikiem OS (odpowiednio wynik SUCRA 45% i 41%) w porównaniu ze wszystkimi innymi schematami przedoperacyjnymi.



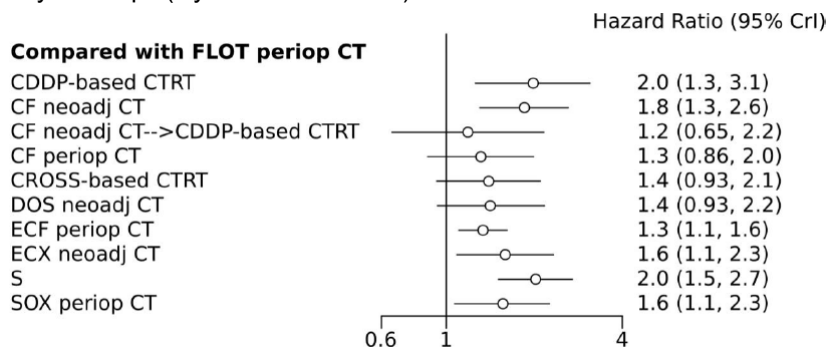
Rysunek 11. Wyniki NMA Grizzi 2022 dla całkowitego przeżycia (OS) między różnymi metodami leczenia

CDDP, cisplatyna; CF, cisplatyna, fluorouracyl; CT/ChT, chemioterapia; CTRT/CRT, chemioradioterapia;

DOS, docetaksel, oksaliplatyna, S-1; ECF, epirubicyna, cisplatyna, fluorouracyl; ECX, epirubicyna, cisplatyna, kapecytabina;

FLOT, 5-fluorouracyl, leukoworyna, oksaliplatyna i docetaksel; periop, okołooperacyjny; neoadj, neoadjuwantowy; S, operacja/zabieg chirurgiczny

Celem określenia wyników drugorzędowego punktu końcowego, tj. przeżycia wolnego od choroby przeprowadzono NMA 12 badań. Wyniki wspomnianego porównania pośredniego wskazywały, że ChT okołooperacyjna FLOT jest w dużej mierze schematem, który doprowadził do lepszego DFS w stosunku do pozostałych analizowanych terapii (wynik SUCRA 62%).



Rysunek 12. Wyniki NMA Grizzi 2022 dla DFS między różnymi metodami leczenia

CDDP, cisplatyna; CF, cisplatyna, fluorouracyl; CT/ChT, chemioterapia; CTRT/CRT, chemioradioterapia;

DOS, docetaksel, oksaliplatyna, S-1; ECF, epirubicyna, cisplatyna, fluorouracyl; ECX, epirubicyna, cisplatyna, kapecytabina;

FLOT, 5-fluorouracyl, leukoworyna, oksaliplatyna i docetaksel; periop, okołooperacyjny; neoadj, neoadjuwantowy; S, operacja/zabieg chirurgiczny; SOX S-1, oksaliplatyna, S-1

Wnioski:

NMA dostarcza dalszych dowodów na optymalizację strategii leczenia AC żołądka, AC GEJ i części dystalnej przełyku oraz potwierdza, że włączenie tripletów ChT okołooperacyjnej wydłużyło zarówno OS, jak i DFS w porównaniu z samym zabiegiem chirurgicznym czy innymi strategiami przedoperacyjnymi.

6.2.2. Ograniczenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeglądu systematycznego w kierunku skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania docetakselu w gruczolakoraku przełyku (EAC) w schematach radykalnej chemioterapii (ChT) oraz paliatywnej ChT, nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz metaanaliz związanych z zastosowaniem ocenianej technologii w przedmiotowym wskazaniu.

Odnaleziono natomiast sześć badań pierwotnych, w tym 4 badania randomizowane oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo schematów leczenia opartych o docetaksel wśród pacjentów z EAC lub AC połączenia żołądkowo-przełykowego (ESOPEC, NCCTG N0849, Neo-AEGIS i Petersen 2021) oraz 3 jednośrodkowe badania retrospektywne na podstawie danych rejestrowych (RWE Zijden 2024 i Onitilo 2021) oceniające skuteczność praktyczną schematu mDCF oraz ChT indukcyjnej ogółem (m.in. opartej na docetakselu) w przypadku pacjentów z rakiem przełyku. Wszystkie wymienione badania randomizowane miały charakter otwarty, i charakteryzowały się średnim ryzykiem błędu systematycznego. Badania te były bardzo zróżnicowane (zarówno pod względem włączanej populacji, jak i stosowanych schematów leczenia), w związku z czym odstąpiono od metaanalizy ich wyników. Badanie RWE Zijden 2024 mimo że zrealizowane na próbie badawczej powyżej 200 pacjentów, dotyczyło zastosowania różnych schematów ChT indukcyjnej, gdzie najwięcej pacjentów otrzymywało terapię opartą na taksanie lub platynie (ok. 79%) a jedynie 6% było leczonych schematem FLOT opartym m.in. na docetakselu. W związku z powyższym estymowanie wyników na populację leczoną terapiami opartym na

docetakselu może być utrudnione. W przypadku RWE Onitilo 2021 głównym ograniczeniem była liczebność próby (ostatecznie 30 pacjentów) oraz włączenie pacjentów zarówno z EAC jak i rakiem płaskonabłonkowym przełyku.

W związku z treścią aktualnych wytycznych praktyki klinicznej, które sugerują, że w terapii EAC można stosować schematy leczenia takie jak w raku żołądka, do analizy włączono również poglądowo dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą (Uson 2019 oraz Grizzi 2022), które oceniały skuteczność i bezpieczeństwo różnych schematów terapii opartych na docetakselu w populacji głównie z zaawansowanym AC żołądka i AC połączenia przełykowo-żołądkowego (w tym dystalnego odcinka przełyku). Należy mieć na uwadze, że ww. przeglądy nie dotyczą bezpośrednio pacjentów z EAC lub chorych leczonych paliatywnie.

6.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa docetakselu

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Docetaxel Accord

Najczęstszymi działaniami niepożądanym podczas stosowania docetakselu były: przemijająca i niekumulująca się neutropenia (z najmniejszą liczbą neutrofilii około 7. dnia, a średnim czasem trwania ciężkiej neutropenii (< 500 komórek/mm³) wynoszącym 7 dni, niedokrwistość, wyłysienie, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka i osłabienie. Nasilenie działań niepożądanych docetakselu może być większe, kiedy jest on podawany w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami.

W związku z tym, iż przedstawione w niniejszym raporcie wytyczne praktyki klinicznej wskazują na zasadność stosowania podobnych schematów terapeutycznych w AC przełyku jak w AC żołądka, przedstawiono również poniżej tabelaryczne zestawienie najczęstszych działań niepożądanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem (DCF) w leczeniu AC żołądka.

Tabela 5. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych DCF w AC żołądka, wg ChPL Docetaxel Accord

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste działania niepożądane*	Częste działania niepożądane*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia z neutropenią; zakażenia (G3/4: 11,7%)	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość (G3/4: 20,9%); neutropenia (G3/4: 83,2%); trombocytopenia (G3/4: 8,8%); gorączka neutropeniczna	-
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość (G3/4: 1,7%)	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	brak łaknienia (G3/4: 11,7%)	-
Zaburzenia układu nerwowego	obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 8,7%)	zawroty głowy (G3/4: 2,3%); obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 1,3%)
Zaburzenia oka	-	zwiększenie łzawienia (G3/4: 0%)
Zaburzenia ucha i błędnika	-	upośledzenie słuchu (G3/4: 0%)
Zaburzenia serca	-	zaburzenia rytmu serca (G3/4: 1,0%)
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka (G3/4: 19,7%); nudności (G3/4: 16%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 23,7%); wymioty (G3/4: 14,3%)	zaparcia (G3/4: 1,0 %); ból żołądka i jelit (G3/4: 1,0%); zapalenie przełyku / dysfagia / bolesne połykanie (G3/4: 0,7%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łyśnienie (G3/4: 4,0%)	wysypka/świąd (G3/4: 0,7%); zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 0,7%); złuszczenie się skóry (G3/4: 0%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	letarg (G3/4: 19,0%); gorączka (G3/4: 2,3%); zatrzymanie płynów (ciężkie/stanowiące zagrożenie dla życia: 1%)	-

* Działania niepożądane zostały opisane wg skali toksyczności NCI (ang. National Cancer Institute) (stopień 3 = G3; stopień 3-4 = G3/4; stopień 4 = G4) oraz wg terminologii COSTART (ang. Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms) i MedDRA. Częstość występowania jest zdefiniowana następująco: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane zostały przedstawione w kolejności mniejszego nasilenia występującego działania.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania docetakselu (baza VigiAccess). Należy podkreślić, że dane gromadzone w ww. bazie nie dotyczą zdarzeń o udowodnionym związku przyczynowo-skutkowym z lekiem, w związku z czym mają charakter zdarzeń niepożądanych (AEs). Na dzień 13.02.2025 r. zidentyfikowano łącznie 169 305 przypadków ww. AEs u chorych leczonych docetakselem niezależnie od wskazania. Zidentyfikowane przypadki występowały najczęściej (po 16%) w ramach kategorii: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego. Najczęściej raportowano je w populacji w wieku 45-64 lat (ok. 48%, ponad 81 tys. przypadków). Odnotowywano AEs głównie u kobiet (ok. 68%, ok. 116 tys. przypadków) a najwięcej z nich zgłoszono w 2019 r. (ok. 21 tys. przypadków).

Tabela 6. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków AEs (≥10%) w bazie WHO u leczonych docetakselem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia krwi i układu chłonnego (głównie mielosupresja, neutropenia i leukopenia)	46 173 (16%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (głównie nudności, biegunka i wymioty)	28 703 (10%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (głównie ból, gorączka i dyskomfort w klatce piersiowej)	37 020 (13%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (głównie łysienie, madaroza – wypadanie rzęs)	47 245 (16%)

Źródło: baza VigiAccess (<https://www.vigiaccess.org/>), data dostępu: 13.02.2025 r.

7. Wpływ na budżet płatnika

Ze względu na aktualny stan refundacyjny analizowanych technologii (brak refundacji w ocenianym wskazaniu) oszacowano wpływ pozytywnej decyzji o refundacji off-label na wydatki z budżetu płatnika z perspektywy NFZ.

Poniżej przedstawiono ceny leków zawierające docetaksel, zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ.

Tabela 7. Ceny leków zawierające docetaksel zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 grudnia 2024 r.

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]
Docetaksel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	1013.0, Docetaxelum	400,00	432,00	457,92	274,72
Docetaksel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	1013.0, Docetaxelum	50,00	54,00	57,24	34,34
Docetaksel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	1013.0, Docetaxelum	200,00	216,00	228,96	137,36
Docetaksel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	1013.0, Docetaxelum	30,00	32,40	34,34	34,34
Docetaksel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	1013.0, Docetaxelum	120,00	129,60	137,38	137,36
Docetaksel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	1013.0, Docetaxelum	240,00	259,20	274,75	274,72

Określenie i prognoza populacji docelowej

Liczebność populacji docelowej przyjęto na podstawie szacunków liczbowych Konsultanta Krajowego (KK) w dz. onkologii klinicznej – prof. Macieja Krzakowskiego:

- 30 pacjentów otrzymujących chemioterapię indukcyjną,
- 50 pacjentów przyjmujących chemioterapię paliatywną.

Dawkowanie

Zgodnie z opinią przedstawioną przez KK w dz. onkologii klinicznej przyjęto, że analizowana technologia będzie stosowana w postaci schematu mDCF. Stosowane w schemacie leki oraz ich dawkowanie przyjęto za Onitilo 2021 i przedstawiono w tabeli poniżej. Przyjęte założenie jest konserwatywne, tj. zawiąza koszty ocenianej technologii.

Tabela 13. Dawkowanie leków w schemacie mDCF

Lek	Dawkowanie [mg/m ²]	Dzień podania
Docetaksel	40	1
Cisplatyna	40	3
Fluorouracyl	2000	1-2
Folinian wapnia	400	1
Czas trwania cyklu: 14 dni		

Koszt terapii

Koszty określono na podstawie:

- danych NFZ dot. wielkości refundacji w analizowanej populacji,
- struktury rynkowej, określonej z uwzględnieniem wielkości sprzedaży i kwoty refundacji w 2024 roku – dane z portalu Statystyki NFZ¹.

¹ <https://statystyki.nfz.gov.pl/PharmacyRefund> [dostęp: 17.02.2025 r.]

Ze względu na formę podania (dożylnie) oraz leczenie w ramach schematu lekowego przyjęto, że podanie leków w analizowanym problemie decyzyjnym generuje dodatkowe koszty wpływające na przedmiotową analizę, wynikające z konieczności min. 3-dniowej hospitalizacji pacjenta co dwa tygodnie. Biorąc pod uwagę statystyki dot. przeżywalności pacjentów z rakiem przelyku przyjęto roczny horyzont analizy. W analizie porównano leczenie w schemacie mDCF z postępowaniem typu najlepszej opieki wspomagającej (BSC) vs. BSC, za koszty różniące uznając jedynie koszty leków i hospitalizacji. Na każdym etapie przyjmowano scenariusz zawiązujący wynik końcowy.

Przyjęto wartość punktu 1,77 zł za Informatorem o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia przy wycenie dla Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie za hospitalizację onkologiczną trwającą do trzech dni równą 557 punktom za osobodzień (na podstawie Zarządzenia nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii).

Wyniki oszacowań finansowych

W tabelach poniżej przedstawiono oszacowania kosztów wprowadzenia refundacji docetakselu w analizowanej populacji.

Tabela 8. Zestawienie kosztów na jednego pacjenta

Kategoria kosztowa	Koszt roczny [zł]
Docetaksel	1 612
Pozostałe leki w schemacie mDCF (cisplatyna i fluorouracyl)	3 249
Leukoworyna (folinian wapnia)	3 048
Sumaryczny koszt leków	7 909
Hospitalizacja	77 163
Łącznie	85 072

Tabela 9. Zestawienie kosztów w szacowanej populacji pacjentów

Kategoria kosztowa	Koszt roczny [zł]
Pacjenci poddani chemioterapii indukcyjnej (n=30)	
Docetaksel	48 360
Pozostałe leki w schemacie mDCF (cisplatyna i fluorouracyl)	97 470
Leukoworyna (folinian wapnia)	91 440
Sumaryczny koszt leków	237 270
Hospitalizacja	2 314 890
Łącznie	2 552 160
Pacjenci poddani chemioterapii paliatywnej (n=50)	
Docetaksel	80 600
Pozostałe leki w schemacie mDCF (cisplatyna i fluorouracyl)	162 450
Leukoworyna (folinian wapnia)	152 400
Sumaryczny koszt leków	395 450
Hospitalizacja	3 858 150
Łącznie	4 253 600
Łącznie dla obydwu grup pacjentów	6 805 760

Koszt rocznego leczenia jednego pacjenta może wynieść ok. 85 tysięcy złotych, z czego ok. 7 909 zł stanowią koszty leków, w tym ok. 1 612 zł koszty docetakselu. Koszt rocznej terapii docetakselem dla obu analizowanych grup pacjentów oszacowano na ok. 129 tysięcy złotych. Kategorią generującą największe koszty jest hospitalizacja – roczny koszt może przekroczyć 2,3 mln zł dla pacjentów leczonych ChT indukcyjną i 4,2 mln zł dla pacjentów otrzymujących ChT paliatywną. Roczny, łączny koszt leczenia 80 pacjentów określono na ok. 6,8 mln złotych.

8. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.), pismem znak PLR2.4504.1154.2024.DW z dnia 21.11.2024 r. Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zastosowania docetakselu we wskazaniu pozarejestryjnym obejmującym nowotwór złośliwy przełyku (ICD-10 C15), w przypadku leczenia pacjentów chorych na gruczolakoraka przełyku (EAC) w schematach radykalnej chemioterapii oraz paliatywnej chemioterapii, w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Problem zdrowotny

Rak przełyku (ICD-10 C15, ang. esophageal cancer) dzieli się na dwa odmienne pod względem pochodzenia i profilu molekularnego typy histologiczne: płaskonabłonkowy (ang. esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) i gruczolowy (gruczolakorak przełyku, ang. esophageal adenocarcinoma, EAC). Rozpoznania EAC stanowią ok. 10% przypadków a blisko 75% przypadków zajmuje części dalsze przełyku.

Rokowanie jest zależne od lokalizacji zmiany, jej zaawansowania przy rozpoznaniu oraz typu histologicznego. W momencie diagnozy u 30% pacjentów rak jest w stadium lokalnie zaawansowanym, u 50% – zmiana jest nieresekcyjna, a rokowanie jest złe (w przypadku zaawansowanego EAC – bardzo złe).

W Polsce rak przełyku uznawany jest za nowotwór dość rzadki (ok. 2% nowotworów złośliwych). Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) opublikowanych w 2022 roku, rocznie diagnozuje się go u ok. 1400 osób.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 6 dokumentów wytycznych praktyki klinicznej dot. leczenia pacjentów chorych na gruczolakoraka przełyku (EAC), tj. polskie rekomendacje PTOK 2015, wytyczne europejskie ESMO 2022 oraz DGHO 2024 (Niemcy) oraz rekomendacje amerykańskie – NCCN 2024 v.5 i ASCO 2020/ASCO 2021.

Jak wskazują wytyczne polskie (niezmiennie od 2015 r.; PTOK 2015) chemioradioterapia (CRT) radykalna pozostaje leczeniem z wyboru raka szyjnego odcinka przełyku, ze względu na efekt odległy porównywalny z radykalnym leczeniem operacyjnym, przy jednoczesnym uniknięciu niepożądanych skutków okaleczającego zabiegu. W leczeniu EAC (również paliatywnym) stosuje się te same schematy ChT jak w terapii raka żołądka a największą skuteczność mają schematy 2- lub 3-lekowe z solami platyny, fluoropirymidyną ± antracykliną lub taksoidem.

Zarówno wytyczne NCCN 2024, jak i DGHO 2024 wskazują, że w terapii EAC można stosować zalecenia takie jak w raku żołądka. Wytyczne niemieckie (DGHO 2024) podkreślają, że standardem ChT w zaawansowanym EAC (I linia) jest dublet platyny i fluoropirymidyna, ale możliwe jest dodanie docetakselu w indywidualnych przypadkach do ww. połączenia jako schemat DCF (pacjenci HER2-, z PD-L1 CPS<1). Natomiast w przypadku wytycznych amerykańskich (NCCN 2024) terapia z uwzględnieniem docetakselu, cisplatyny (lub oksaliplatyny) i fluorouracylu jest uwzględniona jako „inne zalecane schematy leczenia” w pierwszej linii leczenia EAC (podobnie terapia oparta o sam docetaksel z/bez cisplatyny). Połączenie docetakselu z cisplatyną jest również zalecaną opcją w przypadku CRT definitywnej. Z kolei ASCO 2020/2021 zaznacza, że pacjentom z miejscowo zaawansowanym EAC należy zaproponować CRT przedoperacyjną lub ChT okołoperacyjną a wśród zalecanych schematów wymienia FLOT, czyli fluorouracyl / leukoworyna / oksaliplatyna i docetaksel jako taksan.

W wytycznych ogólnoeuropejskich (ESMO 2022) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego EAC wskazuje się ChT indukcyjną w oparciu o ww. FLOT lub CRT indukcyjną (przedoperacyjną) w oparciu o schemat cisplatyna i 5-fluorouracyl (5-FU) + radioterapia. Wytyczne ESMO 2022 pozostają zbliżone do wytycznych amerykańskich, sygnalizując, że CRT radykalna (głównie w oparciu o cisplatynę i 5-fluorouracyl) zalecana jest u pacjentów z EAC, który jest nieoperacyjny i miejscowo zaawansowany, lub u tych, którzy nie są w stanie lub nie chcą poddać się zabiegowi chirurgicznemu.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 6 badań pierwotnych, w tym 4 RCT (ESOPEC, NCCTG N0849, Neo-AEGIS i Petersen 2021) i 3 jednośrodkowe badania retrospektywne na podstawie danych rejestrowych (RWE Zijden 2024 i Onitilo 2021).

W RCT ESOPEC (n=438, wielośrodkowe, Niemcy, Hoepfner 2024/2025) oceniano różnice w wynikach leczenia pacjentów z EAC i AC połączenia przełykowo-żołądkowego leczonych ChT okołoperacyjną (FLOT: fluorouracyl,

leukoworyna, oksaliplatyna i docetaksel; n=221) w połączeniu z resekcją chirurgiczną w porównaniu z neoadjuwantową CRT (CROSS; n=217) w połączeniu z resekcją chirurgiczną. Okołooperacyjna ChT z zastosowaniem FLOT spowodowała poprawę wskaźników przeżycia u pacjentów z resekcyjnym AC przełyku w porównaniu z przedoperacyjną CRT (dla 3-letniego OS: HR=0,70, 95%CI: 0,53;0,92; dla 3-letniego PFS: HR=0,66; 95%CI: 0,51;0,85, p=0,01). Jednak AEs 3 st. obserwowano częściej w grupie FLOT niż CRT (58% vs 50%).

W badaniu randomizowanym NCCTG N0849 (n=55; wieloośrodkowe, USA; Alliance; Yoon 2021) wśród pacjentów kwalifikujących się do leczenia trójmodalnego (CRT) EAC i AC GEJ, podawano ChT indukcyjną (docetaksel + oksaliplatyna + kapecytabina [DOC], ramię A, n=28) lub nie podawano jej wcale (ramię B, n=27), z następowym podaniem oksaliplatyny/5-fluorouracylu/radioterapii i późniejszym zabiegiem chirurgicznym. Zgodnie z wynikami ww. badania, dodanie ChT indukcyjnej przed terapią trójmodalną CRT z uwzględnieniem leczenia radykalnego w postaci resekcji nie poprawiło istotnie całkowitej odpowiedzi patologicznej (pathCR) w badanej populacji. Wskaźnik R0 był również wyższy w grupie bez dodanej ChT indukcyjnej. Należy mieć na uwadze, że większość populacji w grupie kontrolnej stanowili pacjenci z AC GEJ, podczas gdy w grupie interwencji byli to głównie pacjenci z EAC. Autorzy badania zaobserwowali jednak dłuższą, nieistotną statystycznie medianę OS w ramieniu ChT indukcyjnej (HR = 0,70 (95%CI: 0,35; 1,40), p=0,304), w kierunku przeciwnym do trendu wskaźników pathCR i R0. Czynnikiem napędzającym dany wynik OS mogło być DFS z R0, ponieważ mediana DFS była istotnie statystycznie dłuższa (HR = 0,40; 95%CI: 0,18;0,91; p=0,023), jak również 3-letnie DFS w grupie stosującej ChT indukcyjną.

Badanie randomizowane Petersen 2021 (n=98, jednoośrodkowe, Dania) podkreślało, że nie istnieje jeden preferowany schemat w przypadku leczenia EAC czy AC żołądka. Przebadano w nim wśród wcześniej nieleczonych chorych z zaawansowanym HER2 - EAC i AC żołądka, wpływ tripletów w postaci docetaksel/karboplatyna/kapecytabina (CTX, n=49) oraz epirubicyna/oksalipiatyna/kapecytabina (EOX, n=49)) na wskaźniki przeżycia (1-roczy OS, PFS) oraz toksyczność terapii. Schemat uwzględniający docetaksel, tj. CTX w 1. linii wykazał niewystarczającą skuteczność w stosunku do terapii EOX (1-roczy OS: 34,7% vs 36,7%), ale też charakteryzował się gorszym profilem bezpieczeństwa pod względem wysokiego odsetka osób z gorączką neutropeniczną (31,4% vs 13,7%). Autorzy badania wskazują, że w przypadku leczenia zaawansowanego EAC stosowanie tego rodzaju schematów powinno być ograniczone do pacjentów w dobrym stanie zdrowia (fit) wymagających szybkiej odpowiedzi na leczenie.

Badanie Neo-AEGIS (n=362, wieloośrodkowe, Europa; Reynolds 2023) dotyczyło oceny skuteczności terapii trójmodalnej (przedoperacyjnej CRT [schemat CROSS], n=178) z optymalnymi, równoczesnymi schematami ChT okołooperacyjnej (epirubicyna i cisplatyna lub oksaliplatyna i fluorouracylem lub kapecytabiną [zmodyfikowany schemat MAGIC] przed 2018 r. oraz fluorouracylem, leukoworyną, oksaliplatyną i docetakselem [FLOT] w późniejszym okresie, n=184) u chorych z EAC lub AC połączenia przełykowo-żołądkowego (GEJ). ChT okołooperacyjna (m.in. FLOT z docetakselem) wykazywała zbliżone wskaźniki przeżycia do schematu trójmodalnego CROSS, pomimo gorszych odpowiedzi patologicznych i wskaźników marginesu chirurgicznego R0. W zakresie AEs 3 i 4 st. terapia trójmodalna miała lepszy profil bezpieczeństwa niż ChT okołooperacyjna.

W badaniach skuteczności praktycznej, tj. RWE Zijden 2024 i Onitilo 2021 przedstawiono wyniki uwzględniające m.in. wpływ schematów leczenia uwzględniających docetaksel na wskaźniki przeżycia. RWE Zijden 2024 (n=238) dotyczyło jednak zastosowania ChT indukcyjnej (głównie opartej na taksanie/platynie, ale też m.in. FLOT) u wybranych pacjentów z zaawansowanym nowotworem przełyku (głównie EAC) i następowym leczeniem chirurgicznym. Osiągnięto medianę OS dla całej badanej grupy – 17,4 mies. (95%CI: 14,9;19,8). Lepsze wskaźniki i medianę OS otrzymała populacja, która przeszła dodatkowo resekcję radykalną 36,7 mies. (95%CI: 27,6;57,1). Zastosowanie ChT indukcyjnej (m.in. CF czy FLOT) z następowym zabiegiem chirurgicznym mogło prowadzić do 5-letniego OS wynoszącego 30% (podczas gdy w innych holenderskich danych rejestrowych 5-letnie OS szacowano na 2-26% w raku przełyku III-IV stadium). W RWE Onitilo 2021 (n=30) pacjenci z rakiem przełyku bez przerzutów (w tym EAC) otrzymali mDCF (docetaksel 40 mg/m², cisplatyna 40 mg/m², 5-fluorouracyl 400 mg/m² [dzień 1] i 5-fluorouracyl 1000 mg/m² w ciągłej infuzji [2 dni] oraz leukoworynę 400 mg/m²) a następnie CRT i kontynuacja leczenia w postaci zabiegu chirurgicznego, jeśli by konieczny. Średni wskaźnik DFS wyniósł 54,7, a mediana OS wyniosła 56,7 dla całej badanej populacji (w przypadku AC: 44,4 mies. i wyższa w ESCC: 76,5 mies.). Stosowanie schematu ChT mDCF w połączeniu z CRT +/- resekcją chirurgiczną w analizowanych przypadkach raka przełyku wydaje się mieć akceptowalny profil toksyczności (ale toksyczności 3 i 4 st., odnotowano nieznacznie częściej dla EAC niż ESCC).

W związku z treścią aktualnych wytycznych praktyki klinicznej, które sugerują, że w terapii EAC można stosować schematy leczenia takie jak w raku żołądka, włączono również poglądowo dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą (Uson 2019 oraz Grizzi 2022), które oceniały skuteczność i bezpieczeństwo różnych schematów terapii opartych na docetakselu w populacji głównie z zaawansowanym AC żołądka i AC połączenia przełykowo-żołądkowego (w tym dystalnego odcinka przełyku). Zgodnie z Uson 2019 schematy trójlewkowe ChT oparte na

docetakselu (w tym DCF, FLOT) są równoważne pod względem całkowitej odpowiedzi patologicznej, wskaźników resekcji z wolnym marginesem (R0) i OS co najmniej w pierwszym roku leczenia. Z kolei, metaanaliza sieciowa Grizzi 2022 potwierdza, że włączenie tripletów ChT okołoperacyjnej (w szczególności opartych o docetaksel) wydłużyło wskaźniki przeżycia (OS i DFS) w porównaniu z samym zabiegiem chirurgicznym czy innymi strategiami przedoperacyjnymi.

Ograniczenia analizy klinicznej wynikają wprost z ograniczeń włączonych badań, tj. ich otwartego charakteru lub zbyt małej liczebności próby. Jak również należy mieć na uwadze wysokie zróżnicowane badań pod względem analizowanych schematów leczenia z uwzględnieniem docetakselu, ale i populacji – niektóre badania dot. populacji chorych na raka żołądka, gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego czy dystalnego odcinka przełyku.

Opinie eksperckie

Otrzymano opinię Konsultanta Krajowego (KK) w dziedzinie onkologii klinicznej – prof. Macieja Krzakowskiego. Konsultant podkreśla, że możliwe zastosowania docetakselu u chorych na raka przełyku obejmują jego wykorzystanie podczas: chemioterapii (ChT) indukcyjnej (tj. zmodyfikowany schemat mDCF [docetaksel, cisplatyna i fluorouracyl]) u chorych z masywnym zaawansowaniem nowotworu przed leczeniem radykalnym oraz paliatywnego postępowania u chorych w stadium uogólnienia.

W opinii KK, docetaksel może być stosowany u 30 chorych rocznie w przypadku ww. ChT indukcyjnej oraz u 50 chorych rocznie w przypadku postępowania paliatywnego. Konsultant zaznacza, że wspomniane liczebności stanowią wariant maksymalny i w praktyce mogą być nieco mniejsze, ponieważ u części chorych może być wdrożony schemat leczenia złożony z karboplatyny i paklitakselu lub monoterapia paklitakselem.

Analiza wpływu na budżet płatnika

Koszt rocznego leczenia jednego pacjenta może wynieść ok. 85 tysięcy złotych, z czego ok. 7 909 zł stanowią koszty leków, w tym ok. 1 612 zł koszty docetakselu. Koszt rocznej terapii docetakselem dla obu analizowanych grup pacjentów oszacowano na ok. 129 tysięcy złotych. Kategorią generującą największe koszty jest hospitalizacja – roczny koszt może przekroczyć 2,3 mln zł dla pacjentów leczonych ChT indukcyjną i 4,2 mln zł dla pacjentów otrzymujących ChT paliatywną. Roczny, łączny koszt leczenia 80 pacjentów określono na ok. 6,8 mln złotych.

9. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Grizzi 2022** Grizzi G, Petrelli F, Di Bartolomeo M, Viti M, Texeira Moraes M, Luciani A, Passalacqua R, Ghidini M, Tomasello G, Baiocchi GL, Celotti A. Preferred neoadjuvant therapy for gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2022 Sep;25(5):982-987.
- Hoepfner 2025 (ESOPEC)** Hoepfner J, Brunner T, Schmoor C, Bronsert P, et al. Perioperative Chemotherapy or Preoperative Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer. *N Engl J Med*. 2025 Jan 23;392(4):323-335.
- Hoepfner 2024 (ESOPEC)** Hoepfner, J., Brunner, T., Lordick, F. et al. „Prospective randomized multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (ESOPEC trial). Meeting Abstract: 2024 ASCO Annual Meeting II. June, 5 2024. https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA1 [dostęp 13.02.2025]
- Onitilo 2021** Onitilo AA, Stankowski-Drengler TJ, Shiyabola O, Engel J, Tanimu S, Fagbemi SO, Li YH. Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (mDCF) as a Neoadjuvant Chemotherapy for Non-metastatic Esophageal Cancer (nMEC). *Clin Med Res*. 2021 Jun;19(2):64-71.
- Petersen 2021** Petersen PC, Petersen LN, Vogelius I, Bjerregaard JK, Baeksgaard L. A randomized phase 2 trial of first-line docetaxel, carboplatin, capecitabine (CTX) and epirubicin, oxaliplatin, capecitabine (EOX) in advanced esophagogastric adenocarcinoma. *Acta Oncol*. 2021 Jul;60(7):948-953.
- Reynolds 2023 (Neo-AEGIS)** Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B, Lowery MA, Baeksgaard L, et al. Neo-AEGIS Investigators and Trial Group. Trimodality therapy versus perioperative chemotherapy in the management of locally advanced adenocarcinoma of the oesophagus and oesophagogastric junction (Neo-AEGIS): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Nov;8(11):1015-1027.
- Yoon 2021** Yoon HH, Ou FS, Soori GS, Shi Q, Wigle DA, Sticca RP, Miller RC, Leenstra JL, Peller PJ, Ginos B, Heying E, Wu TT, Drevyanko TF, Ko S, Mattar BI, Nikcevic DA, Behrens RJ, Khalil MF, Kim GP, Alberts SR. Induction versus no induction chemotherapy before neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in oesophageal adenocarcinoma: a multicentre randomised phase II trial (NCCTG N0849 [Alliance]). *Eur J Cancer*. 2021 Jun;150:214-223.
- Uson 2019** Uson Junior PLS, Santos VM, Bugano DDG, Victor EDS, Rother ET, Maluf FC. Systematic review and meta-analysis of docetaxel perioperative chemotherapy regimens in gastric and esophagogastric tumors. *Sci Rep*. 2019 Nov 1;9(1):15806.
- Zijden 2024** van der Zijden CJ, van der Sluis PC, Mostert B, Nuyttens JJME, Spaander MCW, Toxopeus ELA, Valkema R, Beerepoot LV, van Halteren HK, Lagarde SM, Wijnhoven BPL. Induction chemotherapy followed by response evaluation and esophagectomy for advanced esophageal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2024 Mar;50(3):107968.

Wytuczne kliniczne

- ASCO 2020/2021** American Society of Clinical Oncology. Shah, MA, Kennedy, EB, Catenacci DV, et al. Treatment of Locally Advanced Esophageal Carcinoma: ASCO Guideline. 2020. *J Clin Oncol* 38:2677-2694.
American Society of Clinical Oncology. Shah, MA, Hofstetter, WL Kennedy, EB. 2021. Immunotherapy in Patients With Locally Advanced Esophageal Carcinoma: ASCO Treatment of Locally Advanced Esophageal Carcinoma Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol*, vol. 39, issue 28.
- DGHO 2024** Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia guidelines. Recommendations from the society for diagnosis and therapy of haematological and oncological diseases. *Esophageal Cancer*. 2024. www.onkopedia-guidelines.info [dostęp 27.01.2025]
- ESMO 2022** European Society for Medical Oncology. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, et al. ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Oct;33(10):992-1004.
- NCCN 2024 v. 5** National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 5.2024 – December 20, 2024.
- PTOK 2015** Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Polkowski, W, Guzel, Z, Reguła, J, et al. Rak przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego. [W:] Potemski, P, Polkowski, W. Nowotwory układu pokarmowego. 2015. s. 114-124.

Pozostałe publikacje

- ChPL Docetaxel Accord** Charakterystyka produktu leczniczego Docetaxel Accord.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/docetaxel-accord> [dostęp 30.01.2025]
- Enzinger 2003** Enzinger, P. C., & Mayer, R. J. Esophageal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003., 349(23), 2241–2252. <https://doi.org/10.1056/NEJMra035010>
- Hang 2022** Hang, T.-V. P., Spiritos, Z., Gamboa, A. M., Chen, Z., Force, S., Patel, V., Chawla, S., Keilin, S., Saba, N. F., El-Rayes, B., Cai, Q., & Willingham, F. F. Epidemiology of early esophageal adenocarcinoma. *Clinical Endoscopy*. 2022. 55(3), 372–380. <https://doi.org/10.5946/ce.2021.152>

Informator o umowach NFZ 2025	https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/AgreementPlans/GetAgreementPlans?Year=2025&Code=70060856&Branch=07&Name=wojskowy%20instytut%20medyczny&Guid=67cf477f-4d9b-6962-25b0-6a605cd3c145 [dostęp 18.02.2025]
Interna Szczeklika 2024	Praca zbiorowa. 2024. Empedium
Morgan 2022	Morgan, E., Soerjomataram, I., Rumgay, H., Coleman, H. G., Thrift, A. P., Vignat, J., Laversanne, M., Ferlay, J., & Arnold, M. The Global Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Adenocarcinoma Incidence and Mortality in 2020 and Projections to 2040: New Estimates From GLOBOCAN 2020. <i>Gastroenterology</i> . 2022. 163(3), 649-658.e2. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.05.054
Obwieszczenie MZ 2024	Obwieszczenia MZ z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych [dostęp 30.01.2025]
Onitilo 2021	Onitilo, A. A., Stankowski-Drengler, T. J., Shiyanbola, O., Engel, J., Tanimu, S., Fagbemi, S. O., & Li, Y.-H. Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (mDCF) as a Neoadjuvant Chemotherapy for Non-metastatic Esophageal Cancer (nMEC). <i>Clinical Medicine & Research</i> , 19(2). 2021. 64–71. https://doi.org/10.3121/cmr.2021.1573
Sheikh 2023	Sheikh, M., Roshandel, G., McCormack, V., & Malekzadeh, R. Current Status and Future Prospects for Esophageal Cancer. <i>Cancers</i> . 2023. 15(3), Article 3. https://doi.org/10.3390/cancers15030765
Strzelec 2025	Strzelec, B., Chmielewski, P. P., & Taboła, R. Induction Radiochemotherapy for Esophageal Cancer: Long-Term Outcomes from a Single-Center Study. <i>Journal of Clinical Medicine</i> ,. 2025. 14(2), Article 2. https://doi.org/10.3390/jcm14020394
Wojciechowska 2022	Wojciechowska U. et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2022 roku. <i>Krajowy Rejestr Nowotworów 2022</i> . [dostęp 06.02.2025].
Zarządzenie nr 10/2024/DGL Prezesa NFZ z dnia 26 stycznia 2024 r.	Zarządzenie nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. [dostęp 18.02.2025].

10. Załączniki

Załącznik 1. Strategie wyszukiwania

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed) (data ostatniego wyszukiwania: 11.02.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"docetaxel"[All Fields]	21 365
#2	"docetaxel"[MeSH Major Topic]	1 150
#3	"docetaxel"[All Fields] OR "docetaxel"[MeSH Major Topic]	21 365
#4	"esophageal adenocarcinoma"[All Fields] OR "Adenocarcinoma Of Esophagus"[Supplementary Concept]	6 776
#5	"esophageal neoplasms/drug therapy"[MeSH Major Topic] OR "esophageal neoplasms/therapy"[MeSH Major Topic]	25 246
#6	"esophageal neoplasm"[All Fields] OR "esophageal cancer"[All Fields]	72 052
#7	#5 OR #6	72122
#8	"advanced"[All Fields]	1 022 816
#9	#7 AND #8	8 683
#10	#4 OR #9	14 660
#11	"chemotherap*[All Fields] OR "therap*[All Fields] OR "chemoradiotherap*[All Fields]	8 174 294
#12	"palliative chemotherap*[All Fields]	3 510
#13	("chemotherap*[All Fields] OR "therap*[All Fields] OR "chemoradiotherap*[All Fields]) OR ("palliative chemotherap*")	8 174 294
#14	#10 AND #13	9 082
#15	#3 AND #14	450
#16	((("docetaxel"[All Fields] OR "docetaxel"[MeSH Major Topic]) AND ((("esophageal adenocarcinoma"[All Fields] OR "Adenocarcinoma Of Esophagus"[Supplementary Concept] OR ((("esophageal neoplasms/drug therapy"[MeSH Major Topic] OR "esophageal neoplasms/therapy"[MeSH Major Topic] OR ("esophageal neoplasm"[All Fields] OR "esophageal cancer"[All Fields]))) AND "advanced"[All Fields]))) AND ("chemotherap*[All Fields] OR "therap*[All Fields] OR "chemoradiotherap*[All Fields] OR "palliative chemotherap*[All Fields]))) AND (y_10[Filter])	280
#17	((("docetaxel"[All Fields] OR "docetaxel"[MeSH Major Topic]) AND ((("esophageal adenocarcinoma"[All Fields] OR "Adenocarcinoma Of Esophagus"[Supplementary Concept] OR ((("esophageal neoplasms/drug therapy"[MeSH Major Topic] OR "esophageal neoplasms/therapy"[MeSH Major Topic] OR ("esophageal neoplasm"[All Fields] OR "esophageal cancer"[All Fields]))) AND "advanced"[All Fields]))) AND ("chemotherap*[All Fields] OR "therap*[All Fields] OR "chemoradiotherap*[All Fields] OR "palliative chemotherap*[All Fields]))) AND (y_10[Filter]) AND (clinicalstudy[Filter] OR clinicaltrialphaseiii[Filter] OR clinicaltrialphaseiv[Filter] OR comparativestudy[Filter] OR controlledclinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR multicenterstudy[Filter] OR observationalstudy[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter]))	100
#18	((("docetaxel"[All Fields] OR "docetaxel"[MeSH Major Topic]) AND ((("esophageal adenocarcinoma"[All Fields] OR "Adenocarcinoma Of Esophagus"[Supplementary Concept] OR ((("esophageal neoplasms/drug therapy"[MeSH Major Topic] OR "esophageal neoplasms/therapy"[MeSH Major Topic] OR ("esophageal neoplasm"[All Fields] OR "esophageal cancer"[All Fields]))) AND "advanced"[All Fields]))) AND ("chemotherap*[All Fields] OR "therap*[All Fields] OR "chemoradiotherap*[All Fields] OR "palliative chemotherap*[All Fields]))) AND (y_10[Filter]) AND (controlledclinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR observationalstudy[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter]))	42

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) (data ostatniego wyszukiwania: 11.02.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	docetaxel.ab,kw,ti.	35 510
#2	*docetaxel/	17 275
#3	1 or 2	37 632
#4	esophageal adenocarcinoma*.ab,kw,ti. or *esophageal adenocarcinoma/	13 204
#5	("esophageal neoplasm*" or "esophageal cancer*").ab,kw,ti.	43 325
#6	*esophagus tumor/dm, an, dr, dt, rt, si, su, th [Disease Management, Drug Analysis, Drug Resistance, Drug Therapy, Radiotherapy, Side Effect, Surgery, Therapy]	5 888
#7	5 or 6	47 029
#8	advanced.ab,kw,ti.	905 231
#9	7 and 8	7 485
#10	4 or 9	20 046
#11	("chemotherap*" or "therap*" or "chemoradiotherap*").ab,kw,ti.	5 747 479
#12	10 and 11	10 334
#13	3 and 12	609
#14	limit 13 to (human and english language and yr="2015 -Current")	333
#15	limit 14 to (randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	86
#16	limit 14 to (meta analysis or "systematic review")	3
#17	15 or 16	89

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 11.02.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(docetaxel.):ti,ab,kw	8 948
#2	MeSH descriptor: [Docetaxel] explode all trees	2 988
#3	#1 or #2	8 948
#4	(esophageal adenocarcinoma*):ti,ab,kw	1 454
#5	MeSH descriptor: [Esophageal Neoplasms] explode all trees	2 695
#6	((esophageal neoplasm) or (esophageal cancer) or (esophageal neoplasms) or (esophageal cancers)):ti,ab,kw	6 610
#7	#5 or #6	6 684
#8	(advanced):ti,ab,kw	91 722
#9	#7 and #8	2 053
#10	#4 or #9	2 897
#11	(chemotherapy or therap* or chemoradiotherapy):ti,ab,kw	1 039 266
#12	#10 and #11	2 456
#13	#3 and #12	318
#14	#13 with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to Mar 2025	284
#15	("randomized controlled trial" or "randomized controlled study" or "RCT" or "metaanalysis" or "meta-analysis" or "systematic review*" or "controlled trial" or "controlled study"):ti,ab,kw	942 761
#16	#14 and #15 with Publication Year from 2015 to 2025, with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to Mar 2025, in Trials	148

Zał. 2. Diagram selekcji badań PRISMA

