



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Epirubicyna i Mitomycin C Kyowa we wskazaniu C31.9 (nowotwory złośliwe zatoki przynosowej) oraz Idarubicyna we wskazaniu C31.0 (nowotwory złośliwe zatoki szczękowej)

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości
w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków
publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: AOTM-OT-434-23/2014

Data ukończenia: 05.12.2014 r.

Wykaz skrótów

Agencja/AOTM - Agencja Oceny Technologii Medycznych
AHRQ – *Agency for Health Care Research and Quality*
CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
CD - cena detaliczna
ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego
CND – chirurgiczne usunięcie węzłów chłonnych
CTH – chemioterapia
CZN - cena zbytu netto
DFS – (ang. *disease free survival*) przeżycie wolne od choroby
ENT UK – *British Academic Conference in Otolaryngology (BACO) and the British Association of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery (BAO-HNS)*
FEP – schemat chemioterapii (5-fluorouracyl + epirubicyną + cisplatyna)
HAS – *Haute Autorité de Santé*
HYCCN – *Humber and Yorkshire Coast Cancer Network*
IMRT – (ang. *intensity-modulated radiation therapy*) radioterapia o regulowanej intensywności
KT/CT – tomografia komputerowa
Lek - produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
Limit - wysokość limitu finansowania
MR – (ang. *magnetic resonance*) rezonans magnetyczny
MRI – (ang. *magnetic resonance imaging*) obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ - Ministerstwo Zdrowia
NADPH – dinukleotyd n kotynoamidoadeninowy
NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*
NCI – *National Cancer Institute*
NICE – *National Institute for Health and Clinical Excellence*
Obwieszczenie MZ z dn. 22.10.2014 r. - Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. 14.71)
PBAC – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*
pCR – (ang. *pathological complete response*) całkowita odpowiedź patologiczna
PTAC – *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*
PUO – Polska Unia Onkologii
RCT - Randomizowane badanie kliniczne
RK - Rada Konsultacyjna
RP - Rada Przejrzystości
RTH – radioterapia
SMC – *Scottish Medical Consortium*
Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ - urzędowa cena zbytu
Ustawa o świadczeniach - Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
Wytyczne - „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	4
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.1.1. Nowotwory złośliwe zatok przynosowych i zatoki szczękowej.....	7
2.2. Interwencja oceniana i komparatory	9
2.2.1. Interwencje oceniane	9
2.2.1.1. Wskazania zarejestrowane.....	10
2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	12
2.2.2. Komparatory	12
2.2.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	12
2.2.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	12
2.2.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	13
2.2.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	13
2.2.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	13
2.2.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	13
2.2.3. Liczebność populacji.	13
3. Opinie ekspertów	14
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	14
4.1. Rekomendacje kliniczne	14
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	18
5. Finansowanie ze środków publicznych	18
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	18
5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	20
6. Wskazanie dowodów naukowych	21
6.1. Analiza kliniczna.....	21
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	21
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej	21
7. Podsumowanie	30
7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	30
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	32
8. Załączniki	33
8.1. Strategie wyszukiwania publikacji: epirubicyna i mitomycyna C we wskazaniu C31.9 (nowotwory złośliwe zatoki przynosowej) i idarubicyna we wskazaniu C31.0 (nowotwory złośliwe zatoki szczękowej).	33
8.2. Diagram metodologii włączania badań epirubicyna i mitomycyna C we wskazaniu C31.9 (nowotwory złośliwe zatoki przynosowej) i idarubicyna we wskazaniu C31.0 (nowotwory złośliwe zatoki szczękowej).....	37
8.3. Wykaz publikacji włączonych i wyłączonych z analizy.....	38
8.4. Wykaz wskazań objętych refundacją dla ocenianych substancji czynnych zgodnych z załącznikami C.23., C.30., C.42 aktualnego Obwieszczenia MZ.....	38
9. Piśmiennictwo	49

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

2014-11-26
MZ-PLA-4610-351(2)/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w ramach chemioterapii, stosowane we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.):

- **Epirubicyna i Mitomycyna C Kyowa we wskazaniu C31.9 (nowotwory złośliwe zatoki przynosowej)**
- **Idarubicyna we wskazaniu C31.0 (nowotwory złośliwe zatoki szczękowej)**

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- 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

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancje czynne: epirubicyna, mitomycyna C i idarubicyna, które zgodnie z przedmiotowym zleceniem MZ (znak: MZ-PLA-4610-351(2)/DJ/14, z dnia 26.11.2014 r.) stanowią przedmiot oceny – są to produkty lecznicze dla których wydano decyzje o objęciu refundacją o której mowa w ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zestawiono w tabeli 1 (poniżej):

Tabela 1. Zestawienie leków zawierających epirubicynę, mitomycynę oraz idarubicynę na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 22 października 2014 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Epirubicyna	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990661497
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990661503
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990661527
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990661534
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990661541
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	5909991104313
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	5909991104320
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	5909991104337
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	5909991104344
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990796373
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990796380

	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990796397
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990796403
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909991029869
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990645275
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990645299
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990645305
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990645312
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml (szklana)	5909990752416
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990752515
Mitomycyna C	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.	5909990098118
	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol.	5909990098217
Idarubicyna	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990802791
	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990802807
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990236114
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.a 10 ml	5909990236213

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

ICD-10: C31.9 – nowotwory złośliwe zatoki przynosowej

ICD-10: C31.0 – nowotwory złośliwe zatoki szczękowej

Podmioty odpowiedzialne dla ocenianych technologii

Tabela 2. Podmioty odpowiedzialne dla ocenianych technologii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny/importer równoległy
Epirubicyna	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml	5909990661497	MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml	5909990661503	
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml	5909990661527	
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml	5909990661534	
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml	5909990661541	
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol.a 5 ml	5909991104313	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 25 ml	5909991104320	
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 50 ml	5909991104337	
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol.a 100 ml	5909991104344	
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	5909990796373	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml	5909990796380	
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml	5909990796397	
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	5909990796403	
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml	5909991029869	
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml	5909990645275	ACTAVIS GROUP HF.,

	Episidan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml	5909990645299	ISLANDIA
	Episidan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml	5909990645305	
	Episidan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml	5909990645312	
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml (szklana)	5909990752416	PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml	5909990752515		
Mitomycina C	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol.	5909990098118	NORDIC PHARMA S.R.O., CZECHY
	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiol.	5909990098217	
Idarubicyna	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml	5909990802791	TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml	5909990802807	
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg, 1 fiol.a 5 ml	5909990236114	PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol.a 10 ml	5909990236213	

Źródło: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf (dostęp: 1 i 2.12.2014 r.)
<http://www.bil.aptek.pl/servlet/leki/search?ofs=50> (dostęp: 1 i 2.12.2014 r.)

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 26.11.2014 r. znak MZ-PLA-4610-351(2)/DJ/14 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie leków wymienionych w załączniku do ww. pisma, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Jednocześnie Minister Zdrowia zlecił Prezesowi AOTM przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnych z wytycznymi HTA.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Niniejsze opracowanie dotyczy *trzech substancji czynnych* wymienionych w wyżej wymienionym piśmie:

- **Epirubicyna i Mitomycyna C we wskazaniu C31.9 (nowotwory złośliwe zatoki przynosowej)**
- **Idarubicyna we wskazaniu C31.0 (nowotwory złośliwe zatoki szczękowej).**

Ze względu na ograniczenia czasowe oraz kadrowe Wydziału Oceny Technologii Medycznych, niniejsze opracowanie zostało ograniczone do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji produktu leczniczego, ewentualnych informacji dotyczących badań pierwotnych, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz opinii ekspertów klinicznych. Z tego powodu opracowanie to nie spełnia też warunków formalnych przeglądu systematycznego.

2.1. Problem zdrowotny

2.1.1. Nowotwory złośliwe zatok przynosowych i zatoki szczękowej

Definicja

Rak zatok przynosowych jest to nieprawidłowy i nieustający wzrost chorych komórek nabłonka wyściełających wnętrze zatoki.

Źródło: PUO 2013, *Onkologia podręcznik dla studentów i lekarzy 2007*, Krajowy Rejest Nowotworów [www. http://onkologia.org.pl/](http://onkologia.org.pl/)

Klasyfikacja

Z punktu widzenia epidemiologii oraz diagnostyki nowotwory zatok są rozpatrywane jako jedna lokalizacja. W skład zatok przynosowych wchodzi zatoki szczękowe, sitowe, czołowe oraz klinowe. W nowotworach narządów głowy i szyi obowiązuje klasyfikacja zaawansowania klinicznego TNM. Określa ona poprzez każdą cechę stopień rozszaniania się nowotworu w organizmie.

Cecha T – określa wielkość guza, jego umiejscowienie i szerzenie się wewnątrz prawidłowych tkanek.

Cecha N – określa wielkość przerzutu w węzle chłonny oraz ilość zajętych węzłów chłonnych.

Cecha M – określa istnienie przerzutów nowotworu w tkankach odległych od początkowego narządu – stopień rozszaniania się choroby nowotworowej.

Biorąc pod uwagę poszczególne cechy, otrzymujemy stopień zaawansowania tradycyjnie posiadający numery od 0 do IV.

Źródło: PUO 2013, *Onkologia podręcznik dla studentów i lekarzy 2007*, Krajowy Rejest Nowotworów [www. http://onkologia.org.pl/](http://onkologia.org.pl/)

Epidemiologia

W Polsce rocznie liczba zachorowań wynosi ostatnio około 160 przypadków, a około 70 chorych umiera z tego powodu. W przeciwieństwie do pozostałych nowotworów głowy i szyi, liczba zachorowań wśród mężczyzn i kobiet jest podobna.

Brak wnioskowanych wskazań w danych Krajowego Rejestru Nowotworów.

Źródło: PUO 2013, *Onkologia podręcznik dla studentów i lekarzy 2007*, Krajowy Rejest Nowotworów [www. http://onkologia.org.pl/](http://onkologia.org.pl/)

Etiologia i patogeneza

Najczęściej występującym nowotworem zatok przynosowych jest rak płaskonabłonkowy, zwykle o wysokim (mniej złośliwy) lub pośrednim stopniu zróżnicowania, natomiast raki płaskonabłonkowe o niższym stopniu zróżnicowania (w tym również typu nosogardłowego) występują rzadziej. Poniżej 30% wszystkich przypadków stanowią raki gruczołowe — najczęściej występuje rak gruczołowo-torbielowaty (*carcinoma adenoides cysticum*). Sporadycznie stwierdza się nowotwory nienabłonkowe, w tym mięsaki kości (częściej *osteosarcoma*, rzadziej *chondrosarcoma*), mięsaki tkanek miękkich (najczęściej *rhabdomyosarcoma*), chłoniaki i czerniaki.

Czynniki ryzyka rozwoju raka to: ekspozycja na pył drzewny, kontakt z parami aluminium i niklu, praca w przemyśle garbarskim, tekstylnym, przy konserwacji żywności, kontakt ze środkami ochrony roślin. Podkreśla się też ryzyko transformacji brodawczaków odwróconych, zwłaszcza przy lokalizacji na bocznej ścianie zatoki szczękowej

Źródło: PUO 2013, *Onkologia podręcznik dla studentów i lekarzy 2007*, Krajowy Rejest Nowotworów [www. http://onkologia.org.pl/](http://onkologia.org.pl/)

Obraz kliniczny

Najczęstszym umiejscowieniem raka zatok obocznych nosa jest zatoka szczękowa. Rzadziej punktem rozpoczęcia choroby jest zatoka sitowa, a tylko wyjątkowo zatoka czołowa lub klinowa. Naturalny przebieg choroby raka zatok obocznych nosa cechuje głównie wzrost miejscowy o różnej szybkości. Przerzuty do węzłów chłonnych szyi są bardzo rzadkie (< 30% przypadków, poza rzadko występującymi rakami typu nosogardłowego), podobnie jak przerzuty odległe. Z tego powodu niecelowe jest usuwanie niezmiennych węzłów chłonnych lub elektywne napromienianie. Z racji umiejscowienia, wzrost nowotworu stosunkowo szybko prowadzi do zajęcia i zniszczenia kości. W przypadku raka zatoki szczękowej charakterystyczne jest zajęcie struktur sąsiadujących, takich jak oczodoł, dół skrzydłowo-podniebienny, dół podskroniowy i wreszcie podstawa czaszki. Zajęcie przez chorobę podstawy czaszki i oczodołu jest także charakterystyczne dla raka zatoki sitowej. Rak zatok obocznych nosa przebiega przez długi czas bezobjawowo i zwykle jest rozpoznawany w stopniu znacznego zaawansowania miejscowego. Raki we wczesnych stopniach zaawansowania są rozpoznawane zwykle przypadkowo, na przykład podczas zabiegów operacyjnych przeprowadzanych z powodu stanów zapalnych lub polipów

Źródło: PUO 2013, *Onkologia podręcznik dla studentów i lekarzy 2007*, Krajowy Rejest Nowotworów [www. http://onkologia.org.pl/](http://onkologia.org.pl/)

Diagnostyka

Podstawę rozpoznania stanowi badanie histologiczne materiału pobranego drogą biopsji wycinkowej. W ramach oceny przedmiotowej konieczne jest przeprowadzenie dokładnego badania lekarskiego wraz z oceną giętkim wziernikiem zakończonym kamerą (endoskopia). Materiał do badania patomorfologicznego uzyskuje się także poprzez rynoskopię lub na drodze operacyjnej. Standardowym badaniem obrazowym pozostaje tomografia komputerowa (TK) z wykorzystaniem techniki „okna kostnego” (badanie obowiązuje, niezależnie od stopnia zaawansowania nowotworu). W przypadkach zaawansowanych, ze stwierdzonym zajęciem struktur sąsiadujących, wartościowym badaniem uzupełniającym w stosunku do tomografii komputerowej jest tomografia rezonansu magnetycznego (MR, wskazana dokładna ocena tkanek miękkich, oczodołu i przestrzeni wewnątrzczaszkowej). Należy także wykonać rentgenogramy klatki piersiowej pod kątem wykluczenia przerzutów do płuc.

Źródło: PUO 2013, *Onkologia podręcznik dla studentów i lekarzy 2007*, Krajowy Rejest Nowotworów [www. http://onkologia.org.pl/](http://onkologia.org.pl/)

Leczenie

Niezależnie od stopnia zaawansowania raka zatok przynosowych leczeniem standardowym jest chirurgia, przy czym zakres zabiegu jest zależny od umiejscowienia i zaawansowania guza. Z racji niskiego ryzyka przerzutów miejscowych nie ma potrzeby wykonywania zapobiegawczo operacji węzłów chłonnych. Wycięcie węzłów szyi jest uzasadnione jedynie w sytuacji stwierdzenia w badaniu przerzutów. Z racji trudności w mikroskopowej ocenie, czy usunięto całość guza, a także zwykle znacznego zaawansowania miejscowego, praktycznie u wszystkich operowanych chorych istnieją wskazania do uzupełniającej radioterapii (RTH). Napromienianie powinno dotyczyć miejsca po usuniętym guzie. Nie ma potrzeby zapobiegawczo napromieniania układu chłonnego szyi.

W przypadkach niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego możliwości lecznicze są ograniczone. Można rozważyć radioterapię łagodzącą jedynie objawy nowotworu po uprzednim wytworzeniu szczeliny w zatoce szczękowej, ale skuteczność tego typu postępowania, nawet w zakresie zmniejszenia dolegliwości, jest ograniczona. Innym wyborem jest chemioterapia łagodząca objawy, przy czym raki zatok obocznych nosa nie należą do chemiowrażliwych nowotworów.

Zalecane schematy postępowania w zależności od stopnia zaawansowania:

- **Rak zatoki szczękowej**

T1–4N0 — leczenie chirurgiczne + uzupełniająca RTH (objętość napromieniana ograniczona do łoża po usuniętym guzie, podstawa planowania — wynik wyjściowej KT). W zależności od stopnia zaawansowania i lokalizacji, zalecanymi zabiegami operacyjnymi są: częściowa resekcja zatoki szczękowej (ograniczona do podniebienia twardego i wyrostka zębodołowego szczęki u chorych we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego), subtotalna resekcja zatoki szczękowej (objęcie całej zatoki szczękowej, ale z zachowaniem w całości struktur kostnych oczodołu u chorych bez naciekania kości dna oczodołu w badaniach obrazowych, a przede wszystkim śródoperacyjnie), całkowita resekcja zatoki szczękowej (objęcie całej zatoki szczękowej wraz z dnem oczodołu, ale z zachowaniem zawartości oczodołu u chorych z naciekaniami dna oczodołu, ale bez naciekania tkanek wewnątrzoczodołowych), radykalna resekcja zatoki szczękowej (objęcie całej zatoki oraz zawartości oczodołu), radykalna rozszerzona resekcja zatoki szczękowej (jak wyżej oraz dodatkowo — zależnie od sytuacji klinicznej — struktury zatoki sitowej, podstawy czaszki czy dołu podskroniowego).

Podczas oceny wskazań do usunięcia zawartości oczodołu należy brać pod uwagę, że w przypadkach zaawansowanych, z naciekaniami dna oczodołu, struktury oczodołu będą się musiały znaleźć w objętości napromienianej, co wiąże się z niemal pewnym trwałym uszkodzeniem gałki ocznej. Towarzyszą temu nasilone dolegliwości wymuszające ostatecznie usunięcie gałki ocznej w trybie interwencyjnym, w gorszych niż wyjściowo warunkach powodowanych zmianami popromiennymi.

Każde T N1–3 — leczenie chirurgiczne jak wyżej + chirurgiczne usunięcie węzłów chłonnych (CND) + uzupełniająca RTH (z objęciem układu chłonnego szyi).

- **Rak zatoki sitowej**

T1–2N0 — leczenie chirurgiczne z dojścia zewnętrznego (metoda i zakres zależne od anatomicznej lokalizacji guza). W ośrodkach dysponujących odpowiednim doświadczeniem w wybranych przypadkach możliwe jest wykonanie minimalnie inwazyjnej resekcji endoskopowej z zachowaniem zasad chirurgii onkologicznej. Uzupełniająca RTH jest stosowana w przypadku niedostatecznie radykalnej resekcji (objętość napromieniana obejmuje łożę po usuniętym guzie bez układu chłonnego szyi — podstawę planowania stanowi wynik KT).

T3–4N0 — leczenie chirurgiczne z dojścia zewnętrznego (metoda i zakres zależą od anatomicznej lokalizacji guza). W przypadku naciekania przez nowotwór podstawy przedniej jamy czaszki wskazana jest resekcja czaszkowo-twarzowa (wielodyscyplinarny zespół chirurgii podstawy czaszki). Praktycznie zawsze istnieją wskazania do uzupełniającej RTH obejmującej łożę guza pierwotnego.

Każde T N+ — leczenie chirurgiczne jak wyżej + CND + uzupełniająca RTH z uwzględnieniem układu chłonnego szyi (obustronnie).

Chorzy, którzy nie kwalifikują się do zabiegu operacyjnego z powodu zaawansowania nowotworu — zależnie od zaawansowania raka i stopnia sprawności: paliatywna RTH (po wcześniejszym wykonaniu fenestracji zatoki), próba paliatywnej CTH lub leczenie objawowe.

Chorzy z przerzutami odległymi (cecha M1) — zależnie od stopnia sprawności, wieku i rozpoznania patomorfologicznego: paliatywna CTH lub RTH bądź leczenie objawowe.

Źródło: PUO 2013, Onkologia podręcznik dla studentów i lekarzy 2007, Krajowy Rejestr Nowotworów [www. http://onkologia.org.pl/](http://onkologia.org.pl/)

2.2. Interwencja oceniana i komparatory

2.2.1. Interwencje oceniane

- **Epirubicyna**

Grupa farmakoterapeutyczna: Antracykliny i substancje pochodne, kod ATC: L01DB03

Mechanizm działania epirubicyny jest związany z jej zdolnością do wiązania się z DNA. Badania hodowli komórkowych wykazały, że epirubicyna szybko przenika do komórek, umiejscawia się w jądrze komórkowym hamując syntezę kwasu nukleinowego i mitozę. Udowodniono działania epirubicyny w szerokim spektrum nowotworów eksperymentalnych, w tym w białaczkach L1210 i P388, mięsaku SA180 (postacie lita i puchlinowa), w czerniaku B16, w raku piersi, w raku płuc Lewisa i w guzach okrężnicy 38.

Wykazano także jej działanie na ludzkie guzy przeszczepione bezwłosym myszom bez grasicy (czerniak, rak piersi, płuc, prostaty i jajnika).

Źródło: ChPL epirubicyna

- **Mitomycyna C**

Grupa farmakoterapeutyczna: antybiotyki cytotoksyczne, kod ATC L01DC03

Mitomycyna jest antybiotykiem wytwarzanym przez *Streptomyces caespitosus*. Charakteryzuje się szczególną strukturą zawierającą trzy grupy o działaniu cytotoksycznym: azyrynową, karbaminową i chinonową. Mitomycyna ulega aktywacji in vivo do formy biologicznie czynnej drogą redukcji grupy chinonowej przez system enzymatyczny zależny od NADPH. Mechanizm działania cytotoksycznego mitomycyny obejmuje efekt alkilujący (dwie grupy funkcyjne), fragmentację nici DNA, wiązania krzyżowe nici DNA, zahamowanie syntezy DNA, RNA i syntezy białek, co prowadzi do śmierci komórki nowotworowej.

Źródło: ChPL mitomycyna C

- **Idarubicyna**

Grupa farmakoterapeutyczna: antybiotyki cytotoksyczne, antracykliny i substancje pochodne, kod ATC: L01DB06

Idarubicyna jest antracykliną, która wbudowuje się w DNA, wchodzi w interakcję z enzymem topoizomerazą II i hamuje syntezę kwasu nukleinowego. Idarubicyna podana zarówno dożylnie, jak i doustnie wykazuje działanie przeciwnowotworowe w mysiej białaczce i chłoniakach. Badania in vitro na komórkach ludzkich i mysich opornych na antracykliny wykazały małą częstość oporności krzyżowej.

Źródło: ChPL idarubicyna

2.2.1.1. Wskazania zarejestrowane

Tabela 3 Przyczyny nabytego zmniejszenia liczby leukocytów we krwi obwodowej

Nazwa, postać i dawka leku	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazania zarejestrowane	Wg ChPL sprawdzono pod względem merytorycznym/data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL
Substancja czynna: epirubicyna			
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990661497	Rak piersi. Zaawansowany rak jajnika. Rak żołądka. Rak drobnokomórkowy płuca. Rak pęcherza moczowego.	Sprawdzono pod względem merytorycznym: 02.12.2014 r. http://www.urpl.gov.pl/drugs (data dostępu: 2.12.2014 r.)
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990661503		
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990661527		
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990661534		
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990661541		
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909991104313		
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 25 ml, 5909991104320		
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 50 ml, 5909991104337		
Epirubicin - Ebewe,	Epirubicin - Ebewe, koncentrat		

Nazwa, postać i dawka leku	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazania zarejestrowane	Wg ChPL sprawdzono pod względem merytorycznym/data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL
koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909991104344		
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990796373		
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990796380		
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990796397		
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990796403		
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909991029869		
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990645275		
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990645299		
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990645305		
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990645312		
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml (szklana), 5909990752416		
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990752515		
Substancja czynna mitomycyna C			
Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol., 5909990098118	rak żołądka, rak piersi, rak płuca,	Sprawdzono pod względem merytorycznym: 02.12.2014 r. http://www.urpl.gov.pl/drugs (data dostępu: 2.12.2014 r.)
Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiol., 5909990098217	rak pęcherza moczowego, rak szyjki macicy, rak okolic głowy i szyi	
Substancja czynna: idarubicyna			
Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, 5909990802791	ostra białaczka szpikowa/ostra białaczka nieлимfoblastyczna - w celu wywołania remisji u pacjentów nieleczonych bądź pacjentów z nawrotami lub opornością na leczenie	Sprawdzono pod względem merytorycznym: 02.12.2014 r. http://www.urpl.gov.pl/drugs (data dostępu: 2.12.2014 r.)
	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml, 5909990802807		
Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990236114	ostra białaczka limfoblastyczna - jako leczenie drugiego rzutu u	

Nazwa, postać i dawka leku	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazania zarejestrowane	Wg ChPL sprawdzono pod względem merytorycznym/data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL
Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol.a 10 ml, 5909990236213	dorostych i dzieci	

2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Epirubicyna i mitomycyna C nie były wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

Idarubicyna były już przedmiotem obrad Rady Konsultacyjnej we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej.

Tabela 4. Wcześniejsze stanowisko Agencji dotyczące ocenianej technologii – idarubicyny

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowiska / opinie / rekomendacje
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 75/2011 z dnia 22 sierpnia 2011r.	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej przy wykorzystaniu produktu leczniczego zawierającego substancję czynną idarubicinum (Zavedos)” pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu daunorubicyny.</p> <p>Rada wzięła pod uwagę, że podstawą leczenia w ostrej białaczce limfoblastycznej są antracykliny, z reguły wchodzące w skład protokołów chemioterapii skojarzonej. Obecnie są to daunorubicyna i epirubicyna, a w ramach ratunkowego protokołu FLAG-Ida – idarubicyna. W razie niedostępności innych antracyklin (daunorubicyny i epirubicyny) idarubicyna może być lekiem zamiennym w protokołach leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej.</p> <p>Ponadto lek jest stosunkowo rzadko stosowany, wobec czego usuwanie go z listy leków gwarantowanych będzie miało niewielkie skutki ekonomiczne. Lek jest podobnie skuteczny w opiniowanym wskazaniu jak inne antracykliny, choć istnieją pewne zastrzeżenia co do jego bezpieczeństwa w porównaniu z daunorubicyną</p>

2.2.2. Komparatory

2.2.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Tabela 5. Opinia eksperta klinicznego

Ekspert	Stanowisko*
<p>Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki</p> <p>Konsultant wojewódzki w dziedzinie radioterapii onkologicznej</p>	<p>Standard postępowania terapeutycznego w rozpoznaniu C31 uwzględnia leczenie operacyjne i uzupełniającą radioterapię. W przypadku nawrotów nie kwalifikujących się do ratującej chirurgii lub przerzutów odległych można rozważyć chemioterapię. Programami I linii leczenia zarówno w przypadku raka płaskonabłonkowego, jak gruczolowego, są schematy oparte na pochodnych platyny. W drugiej linii leczenia, do której wskazania są ograniczone, można stosować metotreksat lub docetaksel (raki płaskonabłonkowe) lub w bardzo rzadkich przypadkach (niektóre raki gruczolowe) schemat CAV (cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna). Rzadko występujące mięsaki po niepowodzeniu leczenia radykalnego mogą być leczone wg schematów specyficznych nie dla lokalizacji, a rozpoznania histopatologicznego.</p>

* podkreślenia własne analityka AOTM

2.2.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Tabela 6. Opinia eksperta klinicznego

Ekspert	Stanowisko
<p>Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki</p> <p>Konsultant wojewódzki w dziedzinie radioterapii onkologicznej</p>	<p>Nie ma potrzeby, ponieważ omawiane leki nie mają rzeczywistego zastosowania w leczeniu chorych na nowotwory z grupy C31.</p>

2.2.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 7. Opinia eksperta klinicznego

Ekspert	Stanowisko
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki Konsultant wojewódzki w dziedzinie radioterapii onkologicznej	Nie dotyczy. Wnioskowane leki nie mają rzeczywistego zastosowania w leczeniu chorych na nowotwory z grupy C31.

2.2.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 8. Opinia eksperta klinicznego

Ekspert	Stanowisko
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki Konsultant wojewódzki w dziedzinie radioterapii onkologicznej	Nie dotyczy.

2.2.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 9. Opinia eksperta klinicznego

Ekspert	Stanowisko
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki Konsultant wojewódzki w dziedzinie radioterapii onkologicznej	Nie dotyczy.

2.2.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Nie odnaleziono wcześniejszych stanowisk, opinii lub rekomendacji Agencji dotyczących zastosowania innych technologii w leczenie nowotworów zatok. Jedyne odnalezione stanowiska Rady Przejrzystości (nr 99/2013 i 100/2013 z dnia 1 lipca 2013 r.) oraz rekomendacja Prezesa AOTM (nr 75/2013 z dnia 1 lipca 2013 r.) dotyczyła zastosowania cetuksymabu w leczeniu płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z RTH w chorobie miejscowo zaawansowanej (program lekowy). Jednakże zgodnie z określonymi w ww. programie lekowym kodami ICD-10 powyższy program nie dotyczy nowotworów zatok przynosowych, będących przedmiotem niniejszego raportu.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2013/835-zlecenie-057-2013> (data dostępu: 4.12.2014 r.)

2.2.3. Liczebność populacji.

Tabela 10. Opinia eksperta klinicznego

Ekspert	Wskazanie	
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki Konsultant wojewódzki w dziedzinie radioterapii onkologicznej	C31.9 Nowotwór złośliwy zatoka przynosowa, nieokreślona	Według danych z roku 2011 (ostatnie zweryfikowane) liczba nowych zachorowań na nowotwory ujęte w grupie C31 wyniosła 144.
	C31.0 Nowotwór złośliwy zatoki szczękowej	Jw.

3. Opinie ekspertów

W toku prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpił z prośbą o opinie do Prof. M Krzakowskiego. W odpowiedzi otrzymano wiadomość wskazującą innego eksperta – Prof. A Kaweckiego, od którego otrzymano opinię wykorzystaną w opracowaniu AOTM. Ponadto w poniższej tabeli przedstawiono stanowisko Prof. M Krzakowskiego przesłane do MZ.

Tabela 11 Opinia eksperta klinicznego

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki Konsultant wojewódzki w dziedzinie radioterapii onkologicznej	<i>Epirubicyna – C31.9</i>		
	Brak przesłanek	W przypadku najczęstszych nowotworów w wymienionych lokalizacjach, tzn. raków płaskonabłonkowych, nie ma wiarygodnych dowodów potwierdzających aktywność schematów terapeutycznych zawierających epirubicynę. Leki z grupy antracyklin stosowane są sporadycznie w przypadku niektórych raków gruczołowych po wyczerpaniu możliwości leczenia systemowego z udziałem cisplatyny (schemat CAV z udziałem dokсорubicyny). Teoretycznie, epirubicyna stanowi mniej kardiotoxyczna alternatywę dokсорubicyny, ale kazuistyczna rzadkość ew. wskazań do jej zastosowania czyni finansowanie ze środków publicznych niezasadnym.	Nie widzę zasadności finansowania w danym wskazaniu.
	<i>Mitomycyna C – C31.9</i>		
	Brak przesłanek	Brak wiarygodnych dowodów na aktywność schematów z udziałem mitomycyny C w leczeniu chorych na najczęściej występujące w wymienionej lokalizacji raki płaskonabłonkowe, jak i gruczołowe. Analogiczna sytuacja dotyczy bardzo rzadko występujących nowotworów pochodzenia nienabłonkowego	Nie widzę zasadności finansowania w danym wskazaniu.
<i>Idarubicyna – C31.0</i>			Nie widzę zasadności finansowania w danym wskazaniu.
Brak przesłanek	Opinia jw.		
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej*	<i>Epirubicyna – C31.9</i>		
	-	-	Brak uzasadnienia w przypadku litych nowotworów. <i>Nie mogę wykluczyć że epirubicyna znajduje zastosowanie i powinna być refundowana w przypadku białaczek lub chłoniaków przebiegających z zajęciem OUN.</i>
	<i>Idarubicyna – C31.0</i>		
	-	-	Brak uzasadnienia w przypadku litych nowotworów. <i>Nie mogę wykluczyć że idarubicyna znajduje zastosowanie i powinna być refundowana w przypadku białaczek lub chłoniaków przebiegających z zajęciem OUN.</i>
<i>Mitomycyna C – C31.9</i>			Brak uzasadnienia.
-	-		

*Opinia przedstawiona w piśmie (KK/073-326/2014, z dnia 27.11.2014) KK w dziedzinie onkologii klinicznej – M Krzakowskiego, przekazany do Ministerstwa Zdrowia

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania Agencji, wykonanego w dniach 1 oraz 2 grudnia 2014 r., odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia nowotworów głowy i szyi, w tym wytyczne Polskiej Towarzystwa Onkologii Klinicznej, opublikowane w 2013 r. Nie odnaleziono zaleceń dotyczących

bezpośrednio zastosowania chemioterapii z zastosowaniem ocenianych substancji czynnych w terapii nowotworów zatok przynosowych (w tym szczękowych).

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują leczenie operacyjne (resekcje zajętych przez nowotwór struktur) w połączeniu z radioterapią jako podstawową metodę leczenia nowotworów zatok przynosowych. Jednocześnie zwracają uwagę na ryzyko z jakim wiąże się stosowania radioterapii w okolicach głowy i szyi. Chemioterapia jest wymieniana jako jedna z opcji leczenia paliatywnego. Stosowane są schematy oparte na związkach cisplatyny. Zgodnie z zaleceniami PTOK u chorych, w dobrym stanie sprawności, z nawrotami i/lub uogólnieniem nowotworu rekomenduje się stosowanie CTH w schemacie cisplatyna+fluorouracyl w skojarzeniu z cetuksymabem. Jednakże ze względu na wysoką toksyczność cisplatyna może być stosowana jedynie u pacjentów o dobrym stanie sprawności lub z rozpoznaniem raka o niskim stopniu zróżnicowania, w innych przypadkach zaleca się stosowanie metotreksatu. Chorzy o stanie sprawności >2 w skali WHO nie powinni być poddawani CTH, a leczeniem z wyboru pozostaje u nich leczenie objawowe.

W poniższej tabeli zostały zaprezentowane szczegółowe zapisy odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej.

Tabela 12. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu nowotwór złośliwy zatok przynosowych (w tym zatoki szczękowej)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	PTOK 2013	<ul style="list-style-type: none"> Rak zatoki szczękowej <p>T1–4N0 — leczenie chirurgiczne + uzupełniająca RTH (objętość napromieniana ograniczona do łoży po usuniętym guzie, podstawa planowania — wynik wyjściowej KT). W zależności od stopnia zaawansowania i lokalizacji, zalecanymi zabiegami operacyjnymi są: częściowa resekcja zatoki szczękowej (ograniczona do podniebienia twardego i wyrostka zębodołowego szczęki u chorych we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego), subtotalna resekcja zatoki szczękowej (objęcie całej zatoki szczękowej, ale z zachowaniem w całości struktur kostnych oczodołu u chorych bez naciekania kości dna oczodołu w badaniach obrazowych, a przede wszystkim śródoperacyjnie), całkowita resekcja zatoki szczękowej (objęcie całej zatoki szczękowej wraz z dnem oczodołu, ale z zachowaniem zawartości oczodołu u chorych z naciekaniami dna oczodołu, ale bez naciekania tkanek wewnątrzoczodołowych), radykalna resekcja zatoki szczękowej (objęcie całej zatoki oraz zawartości oczodołu), radykalna rozszerzona resekcja zatoki szczękowej (jak wyżej oraz dodatkowo — zależnie od sytuacji klinicznej — struktury zatoki sitowej, podstawy czaszki czy dołu podskroniowego).</p> <p>Podczas oceny wskazań do usunięcia zawartości oczodołu należy brać pod uwagę, że w przypadkach zaawansowanych, z naciekaniami dna oczodołu, struktury oczodołu będą się musiały znaleźć w objętości napromienianej, co wiąże się z niemal pewnym trwałym uszkodzeniem gałki ocznej. Towarzyszą temu nasilone dolegliwości wymuszające ostatecznie usunięcie gałki ocznej w trybie interwencyjnym, w gorszych niż wyjściowo warunkach powodowanych zmianami popromiennymi. Każde T N1–3 — leczenie chirurgiczne jak wyżej + chirurgiczne usunięcie węzłów chłonnych (CND) + uzupełniająca RTH (z objęciem układu chłonnego szyi).</p> <ul style="list-style-type: none"> Rak zatoki sitowej <p>T1–2N0 — leczenie chirurgiczne z dojścia zewnętrznego (metoda i zakres zależne od anatomicznej lokalizacji guza). W ośrodkach dysponujących odpowiednim doświadczeniem w wybranych przypadkach możliwe jest wykonanie minimalnie inwazyjnej resekcji endoskopowej z zachowaniem zasad chirurgii onkologicznej. Uzupełniająca RTH jest stosowana w przypadku niedostatecznie radykalnej resekcji (objętość napromieniana obejmuje łożę po usuniętym guzie bez układu chłonnego szyi — podstawę planowania stanowi wynik KT).</p> <p>T3–4N0 — leczenie chirurgiczne z dojścia zewnętrznego (metoda i zakres zależą od anatomicznej lokalizacji guza). W przypadku naciekania przez nowotwór podstawy przedniej jamy czaszki wskazana jest resekcja czaszkowo-twarzowa (wielodyscyplinarny zespół chirurgii podstawy czaszki). Praktycznie zawsze istnieją wskazania do uzupełniającej RTH obejmującej łożę guza pierwotnego.</p> <p>Każde T N+ — leczenie chirurgiczne jak wyżej + CND + uzupełniająca RTH z uwzględnieniem układu chłonnego szyi (obustronnie).</p> <p>Chorzy, którzy nie kwalifikują się do zabiegu operacyjnego z powodu zaawansowania nowotworu — zależnie od zaawansowania raka i stopnia sprawności: paliatywna RTH (po wcześniejszym wykonaniu fenestracji zatoki), próba <u>paliatywnej CTH</u> lub leczenie objawowe.</p> <p>Chorzy z przerzutami odległymi (cecha M1) — zależnie od stopnia sprawności, wieku i rozpoznania patomorfologicznego: <u>paliatywna CTH</u> lub RTH bądź leczenie objawowe. U chorych z nawrotami i/lub uogólnieniem płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi zaleca się zastosowanie <u>skojarzenia CTH w schemacie cisplatyna+fluorouracyl (PF) z cetuksymabem</u> – wydłuża to całkowite przeżycie w porównaniu z zastosowaniem samej CTH. Schematy CTH z cisplatyną, ze względu na wysoką toksyczność mogą być stosowane jedynie u chorych w dobrym stanie sprawności i/lub z rozpoznaniem raka o niskim stopniu zróżnicowania. Powinna być ona stosowana również w terapii raka nosowej części gardła. W pozostałych przypadkach zaleca się alternatywą jest mniej toksyczna monoterapii <u>metotreksatem</u>. W przypadku znaczącego upośledzenia stopnia sprawności (>2 w skali WHO) chorzy nie powinni być kwalifikowani do CTH, a postępowaniem z wyboru jest leczenie objawowe.</p>
Wielka Brytania	ENT UK 2011	<p>Podstawową metodą leczenia nowotworów złośliwych zatok przynosowych są zabiegi chirurgiczne wspomagane radioterapią. Ze względu na umiejscowienie guza konieczne jest przeprowadzenie dokładnej diagnostyki obrazowej (TK, MR) oraz staranne zaplanowanie leczenia, z uwzględnieniem indywidualnych cech pacjenta. Ważnym elementem jest zapewnienie odpowiednich zabiegów rekonstrukcyjnych.</p> <p>Radioterapia jest najczęściej stosowana jako leczenie uzupełniające po zabiegu chirurgicznym, jednak ze względu na umiejscowienie zmian nowotworowych w pobliżu ważnych organów (oczy, mózg, nerwy) jej zastosowanie jest mocno ograniczone.</p> <p>Nie ma wysokiej jakości dowodów naukowych dotyczących zastosowania chemioterapii w terapii nowotworów złośliwych zatok przynosowych. Może być stosowana w ramach leczenia paliatywnego, oraz w przypadku miejscowo zaawansowanych nowotworów zatoki szczękowej</p>
	HYCCN 2011	<p>Podstawową metodą terapeutyczną dla wszystkich, poza pierwszym, stopni zaawansowania jest leczenie operacyjne obejmujące częściową, pełną lub rozszerzoną resekcję szczęki, lub twarzoczaszki w połączeniu z pooperacyjną radioterapią. Dla nowotworów wywodzących się z niepłaskokomórkowego nabłonka leczenie chirurgiczne jest wskazane na każdym stopniu zaawansowania choroby.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Międzynarodowe	NCCN 2013	Preferowaną metodą terapeutyczną niezależnie od stopnia zaawansowania jest leczenie chirurgiczne w połączeniu z pooperacyjną radioterapią (dawka 60-66 Gy u pacjentów wysokiego ryzyka i 44-60 u pacjentów średniego i niskiego ryzyka). Chemioterapię w połączeniu z radioterapią można zastosować w przypadku nowo zdiagnozowanych nowotworów w stadium T3, T4a i T4b oraz w ramach leczenia paliatywnego. W przypadku nowotworów zatok szczękowych dla stadiów zaawansowania T0, T1 i T2 zalecaną metodą leczenia jest radioterapia (dawka 60-66 Gy u pacjentów wysokiego ryzyka i 44-60 Gy u pacjentów średniego i niskiego ryzyka), natomiast dla wyższych stadiów zaawansowania zalecane jest wykonanie całkowitej resekcji zajętych struktur i radio/chemioterapia pooperacyjna. Schemat chemioterapii jest oparty na zastosowaniu cisplatyny. Ze względu na znajdujące się w pobliżu zajętych nowotworowo struktur ważnych organów (oczy, mózg, nerwy) wskazane jest stosowanie radioterapii o regulowanej intensywności (IMRT, ang. <i>intensity-modulated radiation therapy</i>).
USA	AHRQ 2011	Wytyczne kliniczne dotyczące zastosowania IMRT w terapii nowotworów szyi i głowy. W przypadku nowotworów zatok przynosowych metoda ta jest zalecana w celu zmniejszenia ryzyka lub uniknięcia oślepienia pacjenta oraz zmniejszenia ryzyka martwicy kości.
	NCI 2014	Dla wszystkich, poza T1, stadiów zaawansowania choroby nowotworowej zatok przynosowych zalecaną terapią jest leczenie operacyjne połączone z radioterapią. U pacjentów kwalifikujących się do operacji wykonuje się resekcję zajętych przez nowotwór struktur, a następnie przeprowadza się radioterapię. Czasami leczenie radiologiczne jest przeprowadzane przed operacją (dla T2 i T3). Badania wskazują iż radioterapia nie powinna być przedłużana ponad standardowy czas trwania, gdyż z powodu bliskości ważnych organów (oczy, mózg, nerwy), może prowadzić do poważnych działań niepożądanych.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania epirubicyny i mitomycyny we wskazaniu C31.9 (nowotwory złośliwe zatoki przynosowej) oraz idarubicyny we wskazaniu C31.0 (nowotwory złośliwe zatoki szczękowej) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- **Wielka Brytania** – NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*), SMC (*Scottish Medical Consortium*), NHS Wales
- **Kanada** - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- **Francja** - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
- **Australia** - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*),
- **Nowa Zelandia** - PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano rekomendacji dotyczących finansowania wnioskowanych technologii lekowych w rozpoznaniach identyfikowanych poprzez kody ICD10: C31.9 oraz C.31.0.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualny stan finansowania rozważanych produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce w ramach obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Produkty należą do grupy limitowej 1015.0, *Epirubicinum*, 1022.0, *Idarubicinum* oraz 1029.0, *Mitomycinum*. W załączniku 8.1. do niniejszej analizy znajdują się zakresy wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) w ramach chemioterapii (załączniki C.23., C.30. oraz C.42. do ww. Obwieszczenia MZ).

Tabela 13. Finansowanie rozważanych produktów leczniczych w ramach obowiązującego obwieszczenia MZ

Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	UCZ	CHB	Limit	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Substancja czynna: Epirubicinum						
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990661497	43,2	45,36	45,36	Zgodnie z zał. C.23. do Obwieszczenia MZ z dn. 22 października 2014r.	bezpłatne	0
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990661503	64,8	68,04	68,04		bezpłatne	0
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990661527	97,2	102,06	102,06		bezpłatne	0
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990661534	189	198,45	198,45		bezpłatne	0
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990661541	378	396,9	396,9		bezpłatne	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909991104313	35,64	37,42	37,42		bezpłatne	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 25 ml, 5909991104320	180,36	189,38	189,38		bezpłatne	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 50 ml, 5909991104337	361,8	379,89	379,89		bezpłatne	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909991104344	723,6	759,78	759,78		bezpłatne	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990796373	31,32	32,89	32,89	bezpłatne	0	

Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	UCZ	CHB	Limit	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990796380	61,56	64,64	64,64		bezpłatne	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990796397	96,12	100,93	100,93		bezpłatne	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990796403	367,2	385,56	385,56		bezpłatne	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909991029869	185,76	195,05	195,05		bezpłatne	0
Episidan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990645275	33,67	35,35	35,35		bezpłatne	0
Episidan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990645299	181,15	190,21	190,21		bezpłatne	0
Episidan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990645305	199,15	209,11	209,11		bezpłatne	0
Episidan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990645312	370,83	389,37	389,37		bezpłatne	0
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml (szklana), 5909990752416	32,4	34,02	34,02		bezpłatne	0
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990752515	138,24	145,15	145,15		bezpłatne	0
Substancja czynna: Idarubicini hydrochloridum						
Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, 5909990802791	287,55	301,93	301,93	Zgodnie z zał. C.30. do Obwieszczenia MZ z dn. 22 październ ka 2014r.	bezpłatne	0
Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml, 5909990802807	575,1	603,86	603,86		bezpłatne	0
Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg, 1 fiol. po 5 ml, 5909990236114	410,4	430,92	301,93		bezpłatne	0
Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol. po 10 ml, 5909990236213	766,8	805,14	603,86		bezpłatne	0
Substancja czynna: Mitomycinum						
Mitomycyn C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol., 5909990098118	62,1	65,21	63,28	Zgodnie z zał. C.42. do Obwieszczenia MZ z dn. 22 październ ka 2014r.	bezpłatne	0
Mitomycyn C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiol., 5909990098217	120,53	126,56	126,56		bezpłatne	0

5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z pismem NFZ z dnia 3 grudnia 2014 znak NFZ/CF/DGL/2014/073/0395/W/36497/TC, z dnia 3 grudnia 2014 r. w sprawie informacji dotyczących finansowania min. substancji epirubicinum, idarubicinum, mitomycinum we wskazaniach odmiennych niż określone w ChPL, Narodowy Fundusz Zdrowia przekazał przedstawione w poniższej tabeli. Zgodnie z przesłanym pismem w okresie od początku 2012 r. do października 2014 r. zgodne w analizowanych wskazaniach wydano jedynie dla mitomycyny.

Tabela 14. Wartość zgód, całkowita liczba pacjentów, którym rozliczono substancje czynne według załącznika, rozliczane w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012 – sty-paź 2014 r.

Rok wydania	Nazwa międzynarodowa - zgoda	Kod rozpoznania wg ICD 10 (Główne)	Liczba pacjentów	Wartość zgód
2014	MITOMYCINUM	C31.9	1	585,00

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących stosowania epirubicyny oraz mitomycyny C w nowotworach złośliwych zatoki przynosowej (klasyfikacja ICD-10:C31.9) oraz idarubicyny w nowotworze złośliwym zatoki szczękowej, w dniu: 27.11.2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie w medycznych bazach danych: Medline via Pubmed; EMBASE via Ovid oraz The Cochrane Library. Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

- **Populacja:** pacjenci z nowotworami zatok przynosowych/ szczękowych
- **Interwencja:** epirubicyna oraz mitomycyna C/ idarubicyna
- **Komparator:** nie ograniczono
- **Punkty końcowe:** nie ograniczono
- **Typ badań:** nie ograniczono
- **Inne:** publikacje w języku angielskim lub polskim.

Do przeglądu kwalifikowano opracowania opublikowane wyłącznie w języku angielskim lub polskim. Nie zastosowano innych ograniczeń dotyczących metodologii badań bądź daty ich opublikowania. Zastosowana strategia wyszukiwania została umieszczona w załączniku 8. Dodatkowo w trakcie analizy pełnych tekstów publikacji dokonano analizy referencji w celu zidentyfikowania dodatkowych doniesień odpowiadających analizowanemu problemowi decyzyjnemu.

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

W wyniku wykonanego przeglądu nie odnaleziono przeglądów systematycznych dotyczących zastosowania ocenianych substancji czynnych w odpowiadających im wskazaniach. Nie odnaleziono również żadnych publikacji dotyczących zastosowania idarubicyny w analizowanym wskazaniu (Nowotwór złośliwy zatoki szczękowej: C31.0). Natomiast w powyższym wyszukiwaniu zidentyfikowano:

- dla **epirubicyny** we wskazaniu zgodnym z kodem ICD-10: C31.9: 4 publikacje, w tym 1 retrospektywną analizę serii przypadków na 41 pacjentach z potwierdzonym nowotworem zatoki sitowej (*Salvan 1998* – publikacja odnaleziona w wyniku analizy referencji), oraz 2 studia przypadków chorych z nowotworami zatok przynosowych – otrzymywali oni CTH (z zastosowaniem epirubicyny) dopiero w przebiegu terapii nawrotu choroby (*Fusconi 2002. Ferguson 2001*) oraz 1 poster konferencyjny w którym również przeprowadzono retrospektywną analizę serii przypadków pacjentów z gruczolakorakiem zlokalizowanym w zatokach przynosowych.
- dla **mitomycyny C** we wskazaniu zgodnym z kodem ICD-10: C31.9: 5 badań, w tym 1 prospektywne randomizowane badanie kliniczne (*Smid 1995*), 1 prospektywne badanie II fazy, dotyczące równoczesowego podania CTH oraz RTH (*Harrison 1998*), 2 prospektywne badania obserwacyjne (*Harrison 1994, Hoppe 2002*) oraz 1 retrospektywną analizę serii przypadków (*Macmillan 1991*).

Poniżej w formach tabelarycznych opisano odnalezione publikacje wraz z podaniem metodyki oraz wyników.

Tabela 15. Publikacje dotyczące epirubicyny

Publikacja	Rodzaj badania	Charakterystyka pacjentów	Zastosowana interwencja	Wyniki / Wnioski autorów
Seria przypadków oraz studium przypadku				
Fusconi 2002	Opis przypadku 57-letniej kobiety z mięsakiem gładkokomórkowym zatok przynosowych przyjętą do Kliniki Uniwersytetu „La Sapienza” w Rzymie.	Kobieta 57-letnia z mięsakiem gładkokomórkowym zatok przynosowych, zlokalizowany w prawej zatoce sitowej oraz zajmujący zatokę szczękową oraz jamę nosowo-gardłową i niszczący kość oczodołu. Po całkowitym wycięciu guza, po ok. 5 miesiącach nastąpił nawrót choroby (prawa jama nosowa). Badanie CT wykazało pozostałość choroby w zatoce sitowej oraz przewodzie nosowo-czołowym, nie stwierdzono przerzutów	CTH zastosowano w celu redukcji masy guza, w celu ułatwienia przeprowadzenia operacji (całkowitej maksylektomii), w schemacie ONC AP: <u>ifosfamid, epirubicyna, dakarbazyna oraz doksorubicyna</u> w 3 różnych kursach.	Po 3 miesiącach od zdiagnozowania nawrotu choroby, w badaniu CT oraz MRI nie wykazano obecności guza. W wyniku powyższego odroczone operację i wdrożono uzupełniającą RTH przez kolejne 2 mies. W kolejnych badaniach w okresie obserwacji pacjentki nie stwierdzono nawrotu choroby w okresie 4 lat po diagnozie.
Ferguson 2001	Opis przypadku przedstawiony w liście do redakcji, dotyczący zastosowania CTH z zastosowaniem epirubicyny w leczeniu lokalnie nawracającego gruczolakoraka torbielowatego zlokalizowanego w obszarze głowy i szyi.	45-letni mężczyzna, u którego pierwotnie stwierdzono naczyniaka w lewej jamie nosowej, natomiast w badaniu MRI stwierdzono obecność masy guza również w lewej zatoce klinowej, rozszerzającej się do stoku (łac. <i>clivus</i>) i lewego nosogardła oraz bocznie do lewego regionu podoczodołowego. Po przeprowadzonym zabiegu operacyjnym oraz uzupełniającej RTH uzyskano 3-letnie przeżycie wolne od choroby. Po tym okresie stwierdzono nawrót choroby. W badaniu MRI stwierdzono guz obejmujący obszar końca przegrody nosowej, rozciągający się poprzecznie do przyśrodkowej ściany oczodołu i podstawy czaszkowego.	CTH w schemacie: <u>cisplatyna (60 mg/m²) dnia 1-ego, epirubicyna (50 mg/m²) dnia 1-ego oraz 5-FU (1 g/m²) w dniach od 1–3-ego</u> każdego 3 tyg. cyklu, podana w 6 cyklach	Po miesiącu od rozpoczęcia CTH u pacjenta stwierdzono poprawę samopoczucia i brak objawów nowotworu (diplopii, parestezji twarzy). W przeprowadzonym po 2. kursie CTH badaniu MRI stwierdzono minimalną odpowiedź guza na leczenie, natomiast w kolejnym badaniu po zakończeniu CTH, wykazano regresję guza. W 6 mies. po zakończeniu terapii pacjent pozostawał w klinicznej remisji.
Salvan 1998	Retrospektywna analiza serii przypadków chorych z nowotworem zatoki sitowej	Chorzy z potwierdzonym nowotworem zatoki sitowej (N=41) z obecnością symptomów niedrożności zatoki. W 83% przypadków stwierdzono wcześniejszą długotrwałą ekspozycję (średnio 26 lat, z zakresem do 50 lat) na kurz oraz pył drzewny. Z analizy wyłączono chorych z nowotworami łagodnymi oraz pierwotnymi guzami zatoki szczękowej. Włączono 39 mężczyzn, średnia wieku wynosiła 53 lata (zakres: 20-72). Pochodzenie nowotworu: <i>adenocarcinoma</i> (n=31), rak płaskonabłonkowy (n=3),	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CTH neoadjuwantowa w 3 tyg. cyklach w schemacie: <u>epirubicyna (70 mg/m² pierwszego dnia), 5-FU (1g/m² na dzień), cisplatyna (20 mg/m² na dzień) w 5-dniowych kursach;</u> ▪ Leczenie chirurgiczne (zabieg przektwarzowy lub neurochirurgiczny). Otrzymało ją 21 chorych (20 z gruczolakorakiem). ▪ RTH – otrzymało 32 chorych (z wyłączeniem 8, którzy otrzymywali ją wcześniej oraz 1 chorego, który zmarł po operacji). 	Odpowiedź na chemioterapię (N=21): <ul style="list-style-type: none"> ▪ częściowa odpowiedź na leczenie n=6 (29%); ▪ odpowiedź całkowita n=2 (10%); ▪ brak odpowiedzi na leczenie n=13 (62%).

Publikacja	Rodzaj badania	Charakterystyka pacjentów	Zastosowana interwencja	Wyniki / Wnioski autorów
		<i>aesthesioneuroblastoma</i> (n=3), nowotwór złośliwy neuroendokryny, czerniak, rak anaplastyczny oraz mięsak (n=4).		
Poster konferencyjny				
Ferrand 2011	Retrospektywna analiza serii przypadków mająca na celu określenie aktywności indukcyjnej CTH z zastosowaniem cisplatyny, fluorouracylu oraz epirubicyny (FEP) u pacjentów z gruczolakorakiem zlokalizowanym w zatokach przynosowych	27 pacjentów ze zlokalizowanym gruczolakorakiem zatok przynosowych, leczonych w ośrodku pomiędzy 1999 a 2010 r. Większość chorych doświadczyła ekspozycji na pył drzewny i stwierdzono u nich raka gruczolowego typu jelitowego w obrębie nosa i zatok. U 13 (48%) występowało zajęcie podstawy czaszki.	Schemat leczenia był dopasowany do resekcyjności guza u każdego chorego: po CTH mogła zostać przeprowadzona operacji uzupełniona przez RTH (zastosowano u 25 chorych), lub też mogła być zastosowana sama RTH (u 2 pacjentów nie uzyskano resekcyjności w wyniku zastosowania neoadjuwantowej CTH). CTH w schemacie FEP, została zaplanowana na 3 kursy: <u>epirubicyna 70 mg/m² dnia 1-ego, 5-FU 750 mg/m²/dz., przez pierwsze 5 dni jako 120h ciągły wlew żylny, cisplatyna 100 mg/m² dnia 2-ego</u> każdego 3. tyg. cyklu.	Skuteczność: Częściową odpowiedź (zdefiniowaną zgodnie z kryteriami RECIST) zaobserwowano u 16 (59%) pacjentów. Stabilizację choroby stwierdzono u 9 (33%) chorych, a progresję u 2 (7%) wszystkich pacjentów. Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR – zdefiniowana jako brak żywych komórek nowotworowych) została stwierdzona u 7 pacjentów po operacji, a minimalna choroba resztkowa (zdefiniowana jako mniej niż 10% żywych komórek) stwierdzono u 3 kolejnych chorych. U 17 pacjentów spośród chorych z okresem obserwacji dłuższym niż 3 lata: odsetek chorych z 3-letnim OS wyniósł 71%, zaś z 3-letnim DFS (ang. <i>disease free survival</i> – czasem przeżycia wolnym od choroby) wyniósł: 53%, co jest co najmniej porównywalne do największych serii dotyczących operacji. W chwili analizy wszyscy chorzy ze znaczącą patologiczną odpowiedzią (10 pacjentów) pozostawało wolnych od choroby. Bezpieczeństwo: Na stosowane leczenie najbardziej wpływała toksyczność hematologiczna. Wnioski: Indukcyjna CTH z zastosowaniem FEP jest wysoce aktywnym i dobrze tolerowanym schematem leczenia gruczolakoraka zatok przynosowych. Całkowita odpowiedź patologiczna często była silnie związana z długookresową remisją choroby.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, do niniejszej analizy zakwalifikowano 4 badania, stanowiące serie bądź studia przypadków, w których jedną z zastosowanych metod leczenia nowotworów o różnej patomorfologii, zlokalizowanych m.in. w zatokach przynosowych był schemat CTH wielolekowej z zastosowaniem epirubicyny. W 3 z odnalezionych badań w ramach CTH podawano: epirubicynę w dawce 50 mg/m² (*Ferguson 2001*) lub 70 mg/m² dnia 1-ego (*Salvan 1998* i *Ferrand 2011*), 5-fluorouracyl w dawce 750 – 1000 mg/m²/dobę oraz cisplatynę w dawce 20-100 mg/m²/dobę. W przypadku opisanym w publikacja *Fusconi 2002* chorej podano epirubicynę, ifosfamid, dakarbazynę oraz doksorubicynę. W badaniu tym nie sprecyzowano zastosowanych dawek.

Populację w odnalezionych seriach przypadków stanowili przede wszystkim pacjenci z gruczolakorakiem zatok przynosowych (76% - *Salvan 1998*, 100% - *Ferrand 2011*), a podawana CTH miała na celu umożliwienie resekcji guza (operację przeprowadzono u odpowiednio: 51% oraz 93% wszystkich chorych włączonych do badania). Natomiast w przypadku dwóch odnalezionych studiów przypadku, opisano chorych, u których po przeprowadzonej resekcji guza pierwotnego doszło do nawrotu choroby.

W badaniach tych pierwotne umiejscowienie guza obejmowało m.in. zatoki przynosowe, tj.: zatokę sitową oraz zatokę szczękową (*Fusconi 2002*) lub zatokę klinową (*Salvan 1998*). U tych chorych CTH z zastosowaniem epirubicyny została wdrożona dopiero w celu leczenia nawrotu nowotworu.

Ograniczeniem wiarygodności wszystkich z odnalezionych badań jest mała liczebność populacji – w przypadku serii przypadków, lub sam charakter badania – studium przypadku. Ponadto w większości z włączonych prac wyniki zostały zaprezentowane łącznie dla całego zastosowanego schematu leczenia (obejmującego często CTH, RTH oraz resekcję guza), nie zaś z wyróżnieniem odpowiedzi na samą CTH (wyjątek stanowi badanie *Salvan 1998*, w którym uwzględniono taką informację).

Zgodnie z wnioskami przedstawionymi przez autorów cytowanych prac dotyczących serii przypadków, terapia z zastosowaniem neoadjuwantowej chemioterapii w schemacie cisplatyna, epirubicyna, 5-fluorouracyl wiązała się w badaniu *Salvan 1998* z uzyskaniem częściowej odpowiedzi na leczenie u 29%, całkowitej odpowiedzi u 10% chorych oraz braku odpowiedzi na leczenie u 62% chorych, dla których były dostępne wyniki. Natomiast w badaniu *Ferrand 2011* stwierdzono, iż zastosowanie indukcyjnej CTH w powyższym schemacie jest wysoce aktywnym i dobrze tolerowanym schematem leczenia gruczolakoraka zatok przynosowych. W badaniu tym wykazano bowiem, iż zastosowane leczenie (u 93%: CTH, resekcja, RTH uzupełniająca, u 7% CTH i uzupełniająca RTH) wiązało się z uzyskaniem częściowej odpowiedzi u 59% pacjentów. Stabilizację choroby stwierdzono natomiast u 33% chorych, a progresję u 7% wszystkich pacjentów. Ponadto całkowita odpowiedź patologiczna została stwierdzona u 26% pacjentów po operacji. Wśród 17 chorych dla których okres obserwacji był dłuższy niż 3 lata: odsetek chorych z 3-letnim OS wyniósł 71%, zaś z 3-letnim czasem przeżycia wolnym od choroby wyniósł: 53%. Podobnie w przypadku chorej, opisanym w pracy *Fusconi 2002*, podanie CTH z zastosowaniem epirubicyny umożliwiło odroczenie operacji i wdrożenie zamiast niej uzupełniającej RTH, a w konsekwencji uzyskanie 4-letniej remisji choroby. Również w przypadku przedstawionym w pracy *Ferguson 2001*, gdzie choremu podano CTH z zastosowaniem epirubicyny, cisplatyny oraz 5-FU w padaniu MRI wykazano regresję guza.

Tabela 16. Publikacje dotyczące mitomycyny C

Publikacja	Rodzaj badania	Charakterystyka pacjentów	Zastosowana interwencja	Wyniki / Wnioski autorów
Smid 1995	Prospektywne randomizowane (metodą permutowanych bloków) badanie kliniczne, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa radioterapii w skojarzeniu z mitomycyną C i bleomycyną w porównaniu z samą radioterapią u pacjentów z nieoperacyjnymi nowotworami głowy i szyi.	49 pacjentów z nieoperacyjnymi nowotworami głowy i szyi, w tym po 2 pacjentów z rozpoznaniem nowotworu w lokalizacji zatoki przynosowej w grupie A oraz grupie B (w sumie 4 pacjentów z badaniem, co stanowi 8%). Kryteria włączenia: – stan sprawności wg WHO <3 – hemoglobina >100 g/l – leukocyty >3,5x10 ⁹ /l – płytki >100 x 10 ⁹ /l – bilirubina, kreatynina, czas protrombinowy w normie Kryteria wykluczenia: – przerzuty odległe, – inne nowotwory (również wcześniejsze z wyjątkiem wyleczonych nowotworów skóry), – pacjenci z zaburzeniami	Grupa A: radioterapia Grupa B: radioterapia z równoczesnym podaniem mitomycyny C (15 mg/m ² po dostarczeniu promieniowania 9-10 Gy oraz 10 mg/m ² po zakończeniu radioterapii) i bleomycyny (5 jednostek dwa razy w tygodniu). W celu wzmocnienia efektu chemioterapii pacjenci otrzymywali dodatkowo nikotynamid, chlorpromazynę i dikumarol. Dawka całkowita radioterapii w obu grupach wynosiła 66-70 Gy.	Skuteczność – różnica w odniesieniu do punktu końcowego całkowita odpowiedź na leczenie oceniona 2 miesiące po przeprowadzonej terapii była istotna statystycznie (p=0,015), a zaobserwowane odsetki kształtowały się na poziomie 24% w grupie A oraz 63% w grupie B, – różnica pomiędzy ramionami badania w odniesieniu do punktu końcowego przeżycie wolne od choroby była istotna statystycznie, a zaobserwowane odsetki wynosiły 9% w grupie A oraz 48% w grupie B (p=0,001). Bezpieczeństwo – Nie odnotowano przypadków zgonu związanych z leczeniem, – toksyczność obserwowano częściej w grupie pacjentów otrzymujących radioterapię skojarzoną z chemioterapią niż w grupie pacjentów otrzymujących jedynie chemioterapię, – zapalenie błony śluzowej w stopniu co najmniej 3 – 15 pacjentów w grupie A oraz 22 pacjentów w grupie B, – leukopenia w stopniu co najmniej 3 – nie odnotowano w grupie A, 1 przypadek w grupie B,

Publikacja	Rodzaj badania	Charakterystyka pacjentów	Zastosowana interwencja	Wyniki / Wnioski autorów
		<p>psychotycznymi i pacjenci w wieku podeszłym,</p> <ul style="list-style-type: none"> – pacjenci odmawiający leczenia. 	<p>45 pacjentów w IV stadium choroby oraz 4 w III stadium choroby.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – infekcje w stopniu co najmniej 3 – zaobserwowano 1 przypadek w grupie A i 2 przypadki w grupie B. <p><u>Wnioski autorów badania</u></p> <p>W wyn ku przeprowadzonego prospektywnego badania randomizowanego odnotowano większą poprawę stanu zdrowia wśród pacjentów leczonych radioterapią w skojarzeniu z chemioterapią niż w przypadku pacjentów leczonych jedynie z zastosowaniem radioterapii.</p>
Harrison 1998	<p>Prospektywne badanie kliniczne II fazy, którego celem była ocena skuteczności terapii złośliwych nowotworów głowy i szyi polegającej na jednoczesnym podaniu chemio- i radioterapii.</p> <p>Średni czas obserwacji wynosił 45 miesięcy (przedział 36-75 miesięcy). Minimalny czas obserwacji – 3 lata.</p>	<p>Populację objętą badaniem stanowiło w sumie 82 pacjentów z nieresekcyjnymi nowotworami głowy i szyi, w tym 52 pacjentów było leczonych i obserwowanych przez minimum 3 lata i tym samym stanowiło grupę dla której raportowano skuteczność i bezpieczeństwo.</p> <p>Jedynie 28 pacjentów leczono z zastosowaniem radioterapii w skojarzeniu z mitomycyną-C.</p> <p>Pacjenci ze zdiagnozowanym nowotworem zatok przynosowych stanowili 23% populacji (12 osób).</p> <p>Pacjenci ze zdiagnozowanymi nowotworami zatok przynosowych oraz nosogardła łącznie stanowili 45% leczonych pacjentów i większości przypadków zdiagnozowano u nich chorobę w stadium zaawansowanym z uszkodzeniem kości czaszki.</p> <p>U wszystkich pacjentów zdiagnozowano przerzuty sklasyfikowane jako T4. Zgodnie z klasyfikacją AJCC (<i>American Joint Committee on Staging Criteria</i>), wszyscy pacjenci znajdowali się w IV stadium zaawansowania choroby.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzony histologicznie i wcześniej nieleczony nowotwór głowy i szyi z wykluczeniem chłoniaków, czerniaków i mięsaków; 	<p>Pacjenci otrzymywali radioterapię z zastosowaniem wzmocnionego frakcjonowania w całkowitej dawce 70 Gy na w 6 tygodni.</p> <p>Jednocześnie w 1 oraz 22 dniu radioterapii podawano cis-platynę w dawce 100 mg/m².</p> <p>27 pacjentom podano dodatkowo mitomycynę-C w dawce 10 mg/m² (razem z cis-platyną w 1 i 22 dniu radioterapii).</p> <p>12 pacjentów otrzymało jedynie jeden cykl mitomycyny-C jedynie w pierwszym dniu radioterapii.</p> <p>Po 6-8 tygodniach od zakończenia radioterapii, dodatkowo 27 pacjentów otrzymało chemioterapię adjuwantową z zastosowaniem cis-palatyny (120 mg/m² w 1 i 29 dniu cyklu) oraz winblastyny (5 mg/m² w 1 i 29 dniu oraz 4 mg/m² w 8, 15, 22 i 43 dniu cyklu). Jedynie 12 z 27 pacjentów mogło otrzymać oba cykle chemioterapii</p>	<p>Skuteczność</p> <p><u>Wyniki badania (dla subpopulacji pacjentów z nowotworem zlokalizowanym w zatokach przynosowych – 12 pacjentów, 3-letni okres obserwacji):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – zatrzymanie wzrostu nowotworu w miejscu pochodzenia równoznaczne z brakiem progresji choroby (ang. <i>local control rate</i>) odnotowano w przypadku 9 (78%) pacjentów, – regionalne zatrzymanie wzrostu nowotworu (ang. <i>regional control rate</i>) odnotowano w przypadku 8 (57%) pacjentów, – przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. <i>distant-metastasis-free survival</i>) odnotowano w przypadku 6 (47%) pacjentów, – przeżycie całkowite odnotowano w przypadku 3 (42%) pacjentów. <p>Bezpieczeństwo</p> <p>Zastosowany schemat leczenia, pomimo jego intensywności, był zasadniczo dobrze tolerowany przez pacjentów. Ogółem, ciężkie komplikacje zaobserwowano u 34% pacjentów. Toksyczność związaną w prowadzonym leczeniu, w tym również związaną ze zgonem stwierdzono w przypadku 2 pacjentów. Ciężką późną toksyczność odnotowano u 7% leczonych pacjentów.</p> <ul style="list-style-type: none"> – wszyscy pacjenci doświadczyli zapalenia błony śluzowej III stopnia – 52 chorych (100%) (IV stopnia u 4 pacjentów – 8%), – w związku z obserwowanymi ostrymi działaniami niepożądanymi, w przypadku 20 pacjentów wymagane było przerwanie leczenia (większość pacjentów wznowiła terapię po tygodniu lub wcześniej), – odnotowano 2 zgony (4% pacjentów) będąc konsekwencją granulocytopenii i sepsy, – <u>w przypadku jednego pacjenta odnotowano toksyczny wpływ mitomycyny-C na płuca (1/52 = 2%)</u> – w okresie około 2 lat po zakończeniu leczenia u jednego z pacjentów rozwinęła się całkowita ślepota oraz martwica płata czołowego, która wymagała przeprowadzenia chirurgicznego oczyszczenia, – u jednego pacjenta rozwinęła się martwica kości szczęki, wymagająca chirurgicznego oczyszczenia,

Publikacja	Rodzaj badania	Charakterystyka pacjentów	Zastosowana interwencja	Wyniki / Wnioski autorów
		<p>2) nowotwór nieresekcyjny (choroba sklasyfikowana jako T4 lub N3) zdiagnozowany przez chirurga;</p> <p>3) stan sprawności wg Karnofsky'ego >50%;</p> <p>4) liczna białych krwinek >4000/mm, płytek >100 000, klirens kreatyniny >55 cm³/min;</p> <p>5) brak wcześniejszej choroby nowotworowej w wywiadzie;</p> <p>6) zdolność do wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu.</p>	<p>adjuwantowej.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - odnotowano jeden dodatkowy zgon niebędący bezpośrednio związany z prowadzonym leczeniem. <p><u>Wyniki badania bez rozróżnienia ze względu na umiejscowienie nowotworu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź całkowita (definiowana jako całkowity zanik makroskopowo widocznych guzów): 31/52 (60%), - odpowiedź częściowa (definiowana jako minimum 50% redukcja makroskopowo widocznych guzów): 18/52 (34%), - minimalna odpowiedź na leczenie: 2/52 (4%), - progresja choroby: 0/52 (0%), - niemożliwe do oceny: 1/52 (2%). <p><u>Wnioski autorów badania</u></p> <p>Terapia z zastosowaniem agresywnej chemioterapii oraz radioterapii, będąca przedmiotem badania, zastosowana w grupie pacjentów ze złym rokowaniem przyniosła niespodziewanie dobrze rezultaty w odniesieniu do zatrzymania wzrostu nowotworu w miejscu pochodzenia oraz przeżycia.</p> <p><u>Należy podkreślić, że zgodnie z treścią publikacji w związku z nieakceptowalną toksycznością leczenia (sepsa), która skutkowała 2 zgonami, zaniechano stosowania mitomycyny-C.</u></p>
<p>Macmillan 1991</p>	<p>Retrospektywna analiza serii przypadków mająca na celu ocenę wartości zastosowania schematu terapii: chemio i radioterapii (stosowanych jednocześnie) w leczeniu zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 23 mies. [mediana] (zakres 6-41 mies.)</p>	<p>Analiza obejmowała 25 nieoperacyjnych pacjentów z nowotworami głowy i szyi [n. jamy ustnej (6); n. nosogardzieli (8); n. części ustnej gardła (5); przerzuty raka do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego (3); n. gardła (2); n. zatok przynosowych (1)]; stopień zaawansowania nowotworów IV (20), III (4), II (1); większość pacjentów stanowili mężczyźni; mediana wieku: 60lat.</p>	<p>CTH (podawana jedynie w 1. tyg. leczenia): 5-Fluorouracyl (1g/m²)/24godzinny wlew dożylny/ dzień 1-5;</p> <p>Mitomycyna-C (14mg/m²)/w bolusie dożylnym/ dzień 3;</p> <p>RTH (podawana przez 7 tyg.) min.3 godz. po rozpoczęciu infuzji 5-FU; 5 dni /tydzień (2Gy/dzień; do 50-70Gy tygodniowo).</p>	<p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wszyscy pacjenci otrzymali planowaną dawkę chemioterapii, 22 pacjentów otrzymało zamierzoną dawkę radioterapii; - u 5 pacjentów wyst. umiarkowane nudności (zniesione doustnymi środkami przeciwwymiotnymi), u 3 pacjentów wystąpiły wymioty po otrzymaniu mitomycyny-C (zniesione doustnymi środkami przeciwwymiotnymi); - wśród 23 pacjentów wyst. zapalenie błony śluzowej; - odnotowano 3 epizody neutropenii (w 2 przypadkach ustąpiły po podaniu dożylnego antybiotyku, 1 pacjent zmarł – współistniejąca a alkoholowa choroba wątroby); - odnotowano 5 zgonów z powodu działań niepożądanych zw. z chemioterapią, podczas trwania radioterapii; <p><u>Skuteczność terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wśród 21 pacjentów odnotowano odpowiedź całkowitą na leczenie, zaś nawrót choroby wystąpił u 14 z nich (w tym 2 przypadki przerzutów odległych oraz 12 lokalnych); - odnotowano 13 zgonów spowodowanych bezpośrednio nowotworem lub innymi przyczynami (w chwili zgonu chorzy ci mieli czynną postać choroby); - 25 miesięczny czas wolny od choroby u pacjenta po operacji z przerzutami do jamy ustnej; <p><u>Wnioski autorów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - głównymi metodami leczenia wciąż pozostaje radioterapia i leczenie chirurgiczne; - na podstawie innych publikacji autorzy wskazują chemioterapię jako metodę leczenia z możliwością uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie u 42% pacjentów. Jednakże zaznaczają też, że

Publikacja	Rodzaj badania	Charakterystyka pacjentów	Zastosowana interwencja	Wyniki / Wnioski autorów
				chemioterapia nie wykazuje w tym przypadku polepszenia w zakresie długoterminowego przeżycia. Chemioterapia może być stosowana jako leczenie indukcyjne, w celu zmniejszenia masy guza przed ostatecznym leczeniem miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia); - autorzy stwierdzili, że połączenie chemioterapii (zawierającej 5-Fluorouracyl oraz mitomycynę-C) z radioterapią u pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi jest wartościowym schematem terapii oraz, że początkowe wyniki są obiecujące. Jednak, jak zaznaczają, konieczne jest przeprowadzenie randomizowanych badań na większe populacji, by w pełni ocenić skuteczność ocenianego schematu leczenia.
Harrison 1994	Badanie obserwacyjne prospektywne, mediana czasu obserwacji 11 miesięcy (przedział 1-43 miesięcy).	20 pacjentów z nieresekcyjnymi, złośliwymi guzami podstawy czaszki. U 11 pacjentów zdiagnozowano zmiany patologiczne skalsyfikowane jako T4 zlokalizowane w zatokach przynosowych/kompleksie jam czaszki. U pozostałych 9 pacjentów zdiagnozowano nowotwór nosogardzieli. Wszyscy pacjenci byli w IV stadium choroby wg klasyfikacji AJCC (<i>American Joint Committee on Staging Criteria</i>).	Wszyscy pacjenci otrzymywali radioterapię w całkowitej dawce 70 Gy przez 3 tygodnie. Jednocześnie w 1 i 22 dniu radioterapii podawano cisplatynę w dawce 100 mg/m ² . 7 pacjentów otrzymało mitomycynę C (7,5 mg/m ²) w 1 i 22 dniu radioterapii oraz 2 cykle chemioterapii adjuwantowej z zastosowaniem cispalatyny (120 mg/m ² w 1 i 29 dniu cyklu) oraz winblastyny (5 mg/m ² w 1 i 29 dniu oraz 4 mg/m ² w 8, 15, 22 i 43 dniu cyklu).	Skuteczność - przeżycie wolne od lokalnej progresji choroby: 94% (w 1 i 2 roku), - przeżycie wolne od przerzutów odległych: 83% (1 rok) i 57% (2 rok), - przeżycie całkowite: 94% (1 rok) i 80% (2 rok). Bezpieczeństwo - Komplikacje zaobserwowano u 5 (20%) pacjentów, w tym odnotowano 1 zgon w wyniku pooperacyjnego wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego, - przerwanie terapii w związku z ciężkim zapaleniem błony śluzowej z sepsą (2 pacjentów) oraz <u>toksycznością mitomycyny C w obszarze płuc (1 pacjent)</u> , - u jednego pacjenta odnotowano umiarkowaną neuropatię. <u>Wnioski autorów badania</u> Wczesne doświadczenia wskazują, że leczenie analizowanej populacji chorych z zastosowaniem agresywnej chemioterapii w skojarzeniu z radioterapią skutkuje doskonałą kontrolą choroby w umiejscowieniu guza, jednak wymagane jest przeprowadzenie dłuższych obserwacji.
Hoppe 2008	Badanie obserwacyjne, którego celem była ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa radioterapii w skojarzeniu z chemioterapią bądź w monoterapii w populacji pacjentów z nieresekcyjnym nowotworem zatok przynosowych.	Pacjenci z nieresekcyjnym nowotworem zatok przynosowych w stadium IVB byli poddani radioterapii w skojarzeniu z chemioterapią (n=35, 90%) lub samej radioterapii z medianą dawki 70 Gy (n=18, 46%). Większość pacjentów otrzymywała równoległe chemioterapię opartą na cis-platynie (32,82%) i/lub wzmocnioną radioterapię (29,74%). Populację badaną stanowiło w sumie 164 pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem zatok przynosowych lub jamy nosowej. Wykluczono pacjentów z chłoniakami,	5 pacjentów poddano zabiegowi chirurgicznemu przed rozpoczęciem chemo- lub radioterapii. Oprócz radioterapii podawano pacjentom chemioterapię jako leczenie indukcyjne wraz z radioterapią lub jako leczenie adjuwantowe u 35 pacjentów. 4 pacjentów nie otrzymało chemioterapii. W ramach grupy badanej jedynie 2 pacjentów otrzymało jednocześnie z	Skuteczność Dla mediany czasu obserwacji wynoszącego 90 miesięcy: - lokalny nawrót choroby obserwowano u 25 pacjentów, a mediana czasu do jego wystąpienia to 10 miesięcy (zakres: 3-62 miesięcy). Wśród pacjentów z nawrotem choroby 23 zmarło w wyniku tegoż nowotworu (mediana czasu od nawrotu do zgonu – 6 miesięcy), - przerzuty regionalne stwierdzono u 9 pacjentów, a wszyscy z nich zmarli w konsekwencji choroby (mediana czasu od przerzutu regionalnego do zgonu – 8 miesięcy), - przerzuty odległe zdiagnozowano u 11 pacjentów, wszyscy pacjenci zmarli w wyniku choroby, - 5-letnie przeżycie wolne od progresji w miejscu występowania guza: 21%, - przeżycie wolne od progresji regionalnej: 61%, - przeżycie wolne od przerzutów odległych: 51%,

Publikacja	Rodzaj badania	Charakterystyka pacjentów	Zastosowana interwencja	Wyniki / Wnioski autorów
		<p>czerniakami, mięsakami, mięsakami prążkowanokomórkowymi, nerwiakami węchowo zarodkowymi, pozaszpicową postacią szpiczaka, chorobą przerzutową lub chorobą nieinwazyjną.</p> <p>Do badania nie zostali zakwalifikowani pacjenci, którzy zostali podani resekcji podczas pierwotnego leczenia lub pacjenci, którzy odmówili wykonania zabiegu operacyjnego mimo zdiagnozowania choroby resekcyjnej.</p> <p>W analizie ujęto 39 pacjentów z chorobą w stadium IVB wg AJCC (<i>American Joint Committee on Staging Criteria</i>).</p> <p>Liczba pacjentów wg lokalizacji guza (z uwzględnieniem jedynie zatok przynosowych):</p> <ul style="list-style-type: none"> - zatoka szczękowa: 19 (19%) - zatoka sitowa: 7 (18%) - zatoka klinowa: 5 (13%) <p>Grupa pacjentów z lokalizacją nowotworu z zatokach wynosiła 31/39 czyli 79%.</p>	<p>radioterapią schemat chemioterapii cis-platyna w skojarzeniu z mitomycyną, natomiast 1 pacjent oprócz równoczesnego zaaplikowania cis-platyny i mitomycyny wraz z radioterapią otrzymał dodatkowo chemioterapię adjuwantową (winblastyna + cis-platyna).</p> <p>Pozostali pacjenci otrzymywali różne schematy chemioterapii zawierające w swoim składzie karboplatynę, cetuksymab, cis-platynę, etopozyd, 5-fluorouracyl, ifosfamid, docetaksel i winblastynę.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od choroby: 14%, - przeżycie całkowite: 15%. <p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> - zapalenie błony śluzowej co najmniej III stopnia (toksyczność ostra i późna): 13 pacjentów, - ostra toksyczność w obrębie narządu słuchu w stopniu 3 lub wyższym została odnotowana u 3 pacjentów, spośród których wszyscy otrzymywali cis-platynę, toksyczność odległą obserwowano u 4 pacjentów, - ostra toksyczność narządu wzroku w stopniu co najmniej 3 została zaobserwowana u 2 pacjentów, podobnie toksyczność odległą u 2 pacjentów. <p><u>Wnioski autorów badania</u></p> <p>Wyniki leczenia w przypadku pacjentów z nieresekcyjnym nowotworem zatok przynosowych są niesatysfakcjonujące. W związku z powyższym konieczne jest zastosowanie skuteczniejszego leczenia skojarzonego.</p>

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, do niniejszej analizy zakwalifikowano 5 badań, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mitomycyny między innymi we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C31.9 określającego nowotwór złośliwy, zatoka przynosowa, nieokreślona. W zakwalifikowanych publikacjach opisywano wyniki prospektywnego randomizowanego badania klinicznego (*Smid 1995*), prospektywnego badania klinicznego II fazy (*Harrison 1998*), prospektywnych badań obserwacyjnych (*Harrison 1994, Hoppe 2008*), oraz retrospektywnej analizy serii przypadków (*Macmillan 1991*).

Populację w analizowanych badaniach stanowili pacjenci z zaawansowanymi, nieresekcyjnymi nowotworami głowy i szyi. Pacjenci ze zdiagnozowanym nowotworem zatok przynosowych stanowili: 8% (4 pacjentów) w badaniu *Smid 1995*, 55% (11 osób) w badaniu *Harrison 1994* (jako pacjenci z nowotworami zatok przynosowych lub ogólnie nowotworami zlokalizowanymi w jakich czaszki), 23% (12 osób) w badaniu *Harrison 1998*, 79% (31) w badaniu *Hoppe 2008* oraz 4% (1 pacjent) w badaniu *Macmillan 1991*. Większość pacjentów znajdowała się w IV stadium choroby wg klasyfikacji AJCC (*American Joint Committee on Staging Criteria*).

W randomizowanym badaniu klinicznym (*Smid 1995*) porównywane interwencje stanowiły radioterapia w całkowitej dawce 66-70 Gy oraz radioterapia w takiej samej dawce skojarzona z chemioterapią opartą na mitomycynie i bleomycynie (dodatkowo pacjentom podawano nikotynamid, chlorpromazynę i dikumarol). W pozostałych analizowanych badaniach interwencję stanowiła radioterapia skojarzona z chemioterapią w schemacie: cis-platyna lub cis-platyna + mitomycyna a następnie opcjonalnie

chemioterapia adjuwantowa z zastosowaniem cis-platyny i winblastyny (*Harrison 1994, Harrison 1998*); cis-platyna + mitomycyna (2 pacjentów) a następnie opcjonalnie chemioterapia adjuwantowa z zastosowaniem cis-platyny i winblastyny (1 pacjent) – pozostali pacjenci otrzymywali różne schematy chemioterapii zawierające w swoim składzie karboplatynę, cetuksymab, cis-platynę, etopozyd, 5-fluorouracyl, ifosfamid, docetaksel i winblastynę (*Hoppe 2008*). W badaniu *Macmillan 1991* interwencją badaną stanowiła chemioterapia skojarzona w schemacie 5-fluorouracyl, mitomycyna C w połączeniu z radioterapią.

Wspólnym ograniczeniem dla wszystkich włączonych badań jest mała liczebność populacji. Dodatkowo nie wszyscy pacjenci włączeni do analizowanych badań mieli zdiagnozowany nowotwór zlokalizowany w zatokach przynosowych i nie wszyscy zostali poddani leczeniu mitomycyną C, a wyniki odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa były podawane bez rozróżnienia na pacjentów z nowotworami w zatokach przynosowych leczonych z zastosowaniem mitomycyny.

Zgodnie z wnioskami z badań przedstawionymi przez autorów cytowanych publikacji, terapia z zastosowaniem agresywnej chemioterapii w skojarzeniu z radioterapią przeprowadzona w grupie pacjentów o złym rokowaniu przynosi korzyści w odniesieniu do zatrzymania procesu wzrostu nowotworu oraz przeżycia (*Harrison 1994, Harrison 1998*). Odnotowano większą skuteczność terapii skojarzonej polegającej na równoczesnym podawaniu radioterapii i chemioterapii w porównaniu do radioterapii w monoterapii (*Smid 1995*). W przeciwieństwie do pozytywnych wniosków pochodzących z ww. publikacji, autorzy badania *Hoppe 2008* stwierdzają, że wyniki leczenia pacjentów z nieresekcyjnymi nowotworami zatok przynosowych są niesatysfakcjonujące i istnieje potrzeba prowadzenia skuteczniejszego leczenia skojarzonego (w badaniu jedynie 3 pacjentów leczonych było z zastosowaniem mitomycyny). Zgodnie z wnioskami autorów badania *Macmillan 1991* podstawowymi metodami leczenia pozostaje radioterapia i procedury operacyjne. Autorzy stwierdzili, że połączenie chemioterapii (zawierającej 5-fluorouracyl oraz mitomycynę-C) z radioterapią u pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi jest wartościowym schematem terapii oraz, że początkowe wyniki są obiecujące. Jednak, jak zaznaczają, konieczne jest przeprowadzenie randomizowanych badań na większej populacji, by w pełni ocenić skuteczność ocenianego schematu leczenia.

Zgodnie z wynikami analizowanych badań, przeprowadzona terapia była ogólnie dobrze tolerowana. Niemniej, należy zauważyć, iż w badaniu *Harrison 1998* w związku z nieakceptowalną toksycznością leczenia (sepsa), która skutkowała 2 zgonami, zaniechano stosowania mitomycyny-C. Dodatkowo odnotowano przypadki toksyczności mitomycyny C w obszarze płuc (*Harrison 1994, Harrison 1998*), a najczęściej obserwowaną toksycznością w badaniu *Macmillan 1991* było zapalenie błon śluzowych (*mucositis*).

7. Podsumowanie

7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 26.11.2014 r. znak MZ-PLA-4610-351(2)/DJ/14 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie leków wymienionych w załączniku do ww. pisma, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Jednocześnie Minister Zdrowia zlecił Prezesowi AOTM przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnych z wytycznymi HTA.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Niniejsze opracowanie dotyczy trzech substancji czynnych wymienionych w wyżej wymienionym piśmie:

- **Epirubicyna i Mitomycyna C we wskazaniu C31.9** (nowotwory złośliwe zatoki przynosowej)
- **Idarubicyna we wskazaniu C31.0** (nowotwory złośliwe zatoki szczękowej).

Problem zdrowotny

Rak zatok przynosowych jest to nieprawidłowy i nieustający wzrost chorych komórek nabłonka wyściełających wnętrze zatoki. W Polsce rocznie liczba zachorowań wynosi ostatnio około 160 przypadków, a około 70 chorych umiera z tego powodu. W przeciwieństwie do pozostałych nowotworów głowy i szyi, liczba zachorowań wśród mężczyzn i kobiet jest podobna. Brak wnioskowanych wskazań w danych Krajowego Rejestru Nowotworów.

Najczęściej występującym nowotworem zatok przynosowych jest rak płaskonabłonkowy, zwykle o wysokim (mniej złośliwy) lub pośrednim stopniu zróżnicowania, natomiast raki płaskonabłonkowe o niższym stopniu zróżnicowania (w tym również typu nosogardłowego) występują rzadziej. Poniżej 30% wszystkich przypadków stanowią raki gruczołowe — najczęściej występuje rak gruczołowo-torbielowaty (*carcinoma adenoides cysticum*). Sporadycznie stwierdza się nowotwory nienabłonkowe, w tym mięsaki kości (częściej *osteosarcoma*, rzadziej *chondrosarcoma*), mięsaki tkanek miękkich (najczęściej *rhabdomyosarcoma*), chłoniaki i czerniaki.

Czynniki ryzyka rozwoju raka to: ekspozycja na pył drzewny, kontakt z parami aluminium i niklu, praca w przemyśle garbarskim, tekstylnym, przy konserwacji żywności, kontakt ze środkami ochrony roślin. Podkreśla się też ryzyko transformacji brodawczaków odwróconych, zwłaszcza przy lokalizacji na bocznej ścianie zatoki szczękowej

Niezależnie od stopnia zaawansowania raka zatok przynosowych leczeniem standardowym jest chirurgia, przy czym zakres zabiegu jest zależny od umiejscowienia i zaawansowania guza. Z racji niskiego ryzyka przerzutów miejscowych nie ma potrzeby wykonywania zapobiegawczo operacji węzłów chłonnych. Wycięcie węzłów szyi jest uzasadnione jedynie w sytuacji stwierdzenia w badaniu przerzutów. Z racji trudności w mikroskopowej ocenie, czy usunięto całość guza, a także zwykle znacznego zaawansowania miejscowego, praktycznie u wszystkich operowanych chorych istnieją wskazania do uzupełniającej radioterapii (RTH). Napromienianie powinno dotyczyć miejsca po usuniętym guzie. Nie ma potrzeby zapobiegawczo napromieniania układu chłonnego szyi.

W przypadkach niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego możliwości lecznicze są ograniczone. Można rozważać radioterapię łagodzącą objawy nowotworu po uprzednim wytworzeniu szczeliny w zatoce szczękowej, ale skuteczność tego typu postępowania, nawet w zakresie zmniejszenia dolegliwości, jest ograniczona. Innym wyborem jest chemioterapia łagodząca objawy, przy czym raki zatok obocznych nosa nie należą do chemioterapij wrażliwych nowotworów

Metodologia opracowania

Przeprowadzono wyszukiwanie w medycznych bazach danych: Medline via Pubmed; EMBASE via Ovid oraz The Cochrane Library. Do przeglądu kwalifikowano badania opublikowane wyłącznie w języku angielskim lub polskim. Dodatkowo wykonano przegląd referencji publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów.

Odnalezione dowody

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych (PTOK 2013, ENT UK 2011, HYCCN 2011, NCCN 2013, AHRQ 2011, NCI 2014) dotyczących leczenia nowotworów głowy i szyi. Nie odnaleziono zaleceń dotyczących bezpośrednio zastosowania chemioterapii z zastosowaniem ocenianych substancji czynnych w terapii nowotworów zatok przynosowych (w tym szczękowych). Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują leczenie operacyjne (resekcje zajętych przez nowotwór struktur) w połączeniu z radioterapią jako podstawową metodę leczenia nowotworów zatok przynosowych. Jednocześnie zwracają uwagę na ryzyko z jakim wiąże się stosowanie radioterapii w okolicach głowy i szyi. Chemioterapia jest wymieniana jako jedna z opcji leczenia paliatywnego (PTOK 2013, NCCN 2013). Stosowane są schematy oparte na związki cisplatyny. Zgodnie z zaleceniami PTOK u chorych, w dobrym stanie sprawności, z nawrotami i/lub uogólnieniem nowotworu w obrębie głowy i szyi rekomenduje się stosowanie CTH w schemacie cisplatyna+fluorouracyl w skojarzeniu z cetuksymabem. Jednakże ze względu na wysoką toksyczność cisplatyna może być stosowana jedynie u pacjentów o dobrym stanie sprawności lub z rozpoznaniem raka o niskim stopniu zróżnicowania, w innych przypadkach zaleca się stosowanie metotreksatu.

Wyniki analizy klinicznej

Do analizy klinicznej włączono 4 publikacje dla zastosowania epirubicyny oraz 5 publikacji dla mitomycyny C we wskazaniu zgodnym z kodem ICD-10: C31.9. Nie odnaleziono natomiast żadnych badań dla idarubicyny we wskazaniu: Nowotwór złośliwy zatoki szczękowej (kod ICD-10: C31.0).

- **Epirubicyna:** Zgodnie z wnioskami i wynikami przedstawionymi przez autorów cytowanych prac dotyczących serii przypadków, terapia z zastosowaniem neoadjuwantowej chemioterapii w schemacie cisplatyna, epirubicyna, 5-fluorouracyl wiązała się w badaniu *Salvan 1998* z uzyskaniem częściowej odpowiedzi na leczenie u 29%, całkowitej odpowiedzi u 10% chorych oraz braku odpowiedzi na leczenie u 62% chorych, dla których były dostępne wyniki. Natomiast w badaniu *Ferrand 2011* stwierdzono, iż zastosowanie indukcyjnej CTH w powyższym schemacie jest wysoce aktywnym i dobrze tolerowanym schematem leczenia gruczolakoraka zatok przynosowych. W badaniu tym wykazano bowiem, iż zastosowane leczenie (u 93%: CTH, resekcja, RTH uzupełniająca, u 7% CTH i uzupełniająca RTH) wiązało się z uzyskaniem częściowej odpowiedzi u 59% pacjentów. Stabilizację choroby stwierdzono natomiast u 33% chorych, a progresję u 7% wszystkich pacjentów. Ponadto całkowita odpowiedź patologiczna została stwierdzona u 26% pacjentów po operacji. Wśród 17 chorych dla których okres obserwacji był dłuższy niż 3 lata: odsetek chorych z 3-letnim OS wyniósł 71%, zaś z 3-letnim czasem przeżycia wolnym od choroby wyniósł: 53%. Podobnie w przypadku chorej, opisanym w pracy *Fusconi 2002*, podanie CTH z zastosowaniem epirubicyny umożliwiło odroczenie operacji i wdrożenie zamiast niej uzupełniającej RTH, a w konsekwencji uzyskanie 4-letnie remisji choroby. Również w przypadku przedstawionym w pracy *Ferguson 2001*, gdzie choremu podano CTH z zastosowaniem epirubicyny, cisplatyny oraz 5-FU w padaniu MRI wykazano regresję guza.
- **Mitomycyna C:** Zgodnie z wnioskami z badań przedstawionymi przez autorów cytowanych publikacji, terapia z zastosowaniem agresywnej chemioterapii w skojarzeniu z radioterapią przeprowadzona w grupie pacjentów o złym rokowaniu przynosi korzyści w odniesieniu do odniesieniu do zatrzymania procesu wzrostu nowotworu oraz przeżycia (*Harrison 1994, Harrison 1998*). Odnotowano większą skuteczność terapii skojarzonej polegającej na równoczesnym podawaniu radioterapii i chemioterapii w porównaniu do radioterapii w monoterapii (*Smid 1995*). W przeciwieństwie do pozytywnych wniosków pochodzących z ww. publikacji, autorzy badania *Hoppe 2008* stwierdzają, że wyniki leczenia pacjentów z nieresekcyjnymi nowotworami zatok przynosowych są niesatysfakcjonujące i istnieje potrzeba prowadzenia skuteczniejszego leczenia skojarzonego (w badaniu jedynie 3 pacjentów leczonych było z zastosowaniem mitomycyny). Zgodnie z wnioskami autorów badania *Macmillan 1991* podstawowymi metodami leczenia pozostaje

radioterapia i procedury operacyjne. Autorzy stwierdzili, że połączenie chemioterapii (zawierającej 5-fluorouracyl oraz mitomycynę-C) z radioterapią u pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi jest wartościowym schematem terapii oraz, że początkowe wyniki są obiecujące. Jednak, jak zaznaczają, konieczne jest przeprowadzenie randomizowanych badań na większej populacji, by w pełni ocenić skuteczność ocenianego schematu leczenia. Zgodnie z wynikami analizowanych badań, przeprowadzona terapia była ogólnie dobrze tolerowana. Niemniej, należy zauważyć, iż w badaniu *Harrison 1998* w związku z nieakceptowalną toksycznością leczenia (sepsa), która skutkowała 2 zgonami, zaniechano stosowania mitomycyny-C. Dodatkowo odnotowano przypadki toksyczności mitomycyny C w obszarze płuc (*Harrison 1994, Harrison 1998*), a najczęściej obserwowaną toksycznością w badaniu *Macmillan 1991* było zapalenie błon śluzowych (*mucositis*).

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Zgodnie z nadesłaną do AOTM opinią eksperta praktyki klinicznej – prof. Andrzeja Kaweckiego oraz pismem KK Prof. Macieja Krzakowskiego, finansowanie żadnej z ocenianych substancji czynnych nie jest zasadne w ocenianych wskazaniach. Szczegóły powyższych opinii przedstawiono w rozdziale 3.

8. Załączniki

8.1. Strategie wyszukiwania publikacji: epirubicyna i mitomycyna C we wskazaniu C31.9 (nowotwory złośliwe zatoki przynosowej) i idarubicyna we wskazaniu C31.0 (nowotwory złośliwe zatoki szczękowej).

Tabela 17 Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego przeszukiwania: 27.11.2014 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#47	Search (((("Idarubicin"[Mesh]) OR (((((((((((Idarubicin*[Title/Abstract]) OR 4-Desmethoxydaunorubicin[Title/Abstract]) OR 4-Desmethoxydaunorubicin[Title/Abstract]) OR 4-Demethoxydaunorubicin[Title/Abstract]) OR 4-Demethoxydaunorubicin[Title/Abstract]) OR IMI-30[Title/Abstract]) OR IMI 30[Title/Abstract]) OR IMI30[Title/Abstract]) OR NSC-256439[Title/Abstract]) OR NSC 256439[Title/Abstract]) OR NSC256439[Title/Abstract])) OR (((damycin[Title/Abstract]) OR idamycin[Title/Abstract]) OR idaralem[Title/Abstract]) OR zavedos[Title/Abstract])) AND ((("Maxillary Sinus Neoplasms"[Mesh]) OR (((("Maxillary Sinus"[Mesh]) OR ((Maxillary[Title/Abstract]) AND ((Sinus[Title/Abstract]) OR Antrum[Title/Abstract]) OR Antrums[Title/Abstract])))) AND ((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((Neoplasm*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR carcinom*[Title/Abstract]))))	0
#46	Search (((("Mitomycyn"[Mesh]) OR (((((((((((Mitomycyn-C[Title/Abstract]) OR Mitomycyn C[Title/Abstract]) OR Mitocin-C[Title/Abstract]) OR Mitocin C[Title/Abstract]) OR MitocinC[Title/Abstract]) OR NSC-26980[Title/Abstract]) OR NSC 26980[Title/Abstract]) OR NSC26980[Title/Abstract]) OR Ametycine[Title/Abstract]) OR Mutamycin[Title/Abstract]) OR Mitomyc*[Title/Abstract])) OR (((((((((((ametycin[Title/Abstract]) OR ametycine[Title/Abstract]) OR datisan[Title/Abstract]) OR metomit[Title/Abstract]) OR mitocyn c[Title/Abstract]) OR mitocyna[Title/Abstract]) OR mitosol[Title/Abstract]) OR mitozytrex[Title/Abstract]) OR mixandex[Title/Abstract]) OR mmc[Title/Abstract]) OR mytocine[Title/Abstract]) OR mytozytrex[Title/Abstract]) OR vetio[Title/Abstract])) AND (((("Paranasal Sinuses"[Mesh]) OR ((Nasal[Title/Abstract]) AND Sinuses[Title/Abstract])) OR ((Sinuses[Title/Abstract]) AND Paranasal[Title/Abstract])) AND ((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((Neoplasm*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR carcinom*[Title/Abstract]))))	7
#45	Search (((("Epirubicin"[Mesh]) OR (((((((((((Epirubicin*[Title/Abstract]) OR EPI-cell[Title/Abstract]) OR EPI cell[Title/Abstract]) OR EPICell[Title/Abstract]) OR Epilem[Title/Abstract]) OR Farmorubicina[Title/Abstract]) OR IMI-28[Title/Abstract]) OR IMI 28[Title/Abstract]) OR IMI28[Title/Abstract]) OR NSC-256942[Title/Abstract]) OR NSC 256942[Title/Abstract]) OR NSC256942[Title/Abstract]) OR Ellence[Title/Abstract]) OR Pharmorubicin[Title/Abstract]) OR Farmorubicin[Title/Abstract]) OR Farmorubicine[Title/Abstract])) OR (((((((((((binarin[Title/Abstract]) OR ellence[Title/Abstract]) OR epiadriamycin[Title/Abstract]) OR epidoxo[Title/Abstract]) OR epidx[Title/Abstract]) OR epifil[Title/Abstract]) OR epilem[Title/Abstract]) OR farmorubicin[Title/Abstract]) OR pidorubicin[Title/Abstract])) AND (((("Paranasal Sinuses"[Mesh]) OR ((Nasal[Title/Abstract]) AND Sinuses[Title/Abstract])) OR ((Sinuses[Title/Abstract]) AND Paranasal[Title/Abstract])) AND ((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((Neoplasm*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR carcinom*[Title/Abstract]))))	3
#44	Search ((("Maxillary Sinus Neoplasms"[Mesh]) OR (((("Maxillary Sinus"[Mesh]) OR ((Maxillary[Title/Abstract]) AND ((Sinus[Title/Abstract]) OR Antrum[Title/Abstract]) OR Antrums[Title/Abstract])))) AND ((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((Neoplasm*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR carcinom*[Title/Abstract]))))	5033
#43	Search "Maxillary Sinus Neoplasms"[Mesh]	1683
#40	Search (((("Maxillary Sinus"[Mesh]) OR ((Maxillary[Title/Abstract]) AND ((Sinus[Title/Abstract]) OR Antrum[Title/Abstract]) OR Antrums[Title/Abstract])))) AND ((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((Neoplasm*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR carcinom*[Title/Abstract]))	4400
#38	Search (((("Paranasal Sinuses"[Mesh]) OR ((Nasal[Title/Abstract]) AND Sinuses[Title/Abstract])) OR ((Sinuses[Title/Abstract]) AND Paranasal[Title/Abstract])) AND ((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((Neoplasm*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR carcinom*[Title/Abstract]))	9339
#37	Search ((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((Neoplasm*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR carcinom*[Title/Abstract]))	3112407
#36	Search ((("Neoplasm*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR carcinom*[Title/Abstract]	2051292
#35	Search "Neoplasms"[Mesh]	2609885
#32	Search ((("Maxillary Sinus"[Mesh]) OR ((Maxillary[Title/Abstract]) AND ((Sinus[Title/Abstract]) OR Antrum[Title/Abstract]) OR Antrums[Title/Abstract]))	13376
#31	Search (Maxillary[Title/Abstract]) AND ((Sinus[Title/Abstract]) OR Antrum[Title/Abstract]) OR Antrums[Title/Abstract]	9416
#30	Search ((Sinus[Title/Abstract]) OR Antrum[Title/Abstract]) OR Antrums[Title/Abstract]	96993
#29	Search Maxillary[Title/Abstract]	41414
#28	Search "Maxillary Sinus"[Mesh]	8421
#25	Search ((("Paranasal Sinuses"[Mesh]) OR ((Nasal[Title/Abstract]) AND Sinuses[Title/Abstract])) OR ((Sinuses[Title/Abstract]) AND Paranasal[Title/Abstract])	25983

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#24	Search (Sinuses[Title/Abstract]) AND Paranasal[Title/Abstract]	6611
#22	Search (Nasal[Title/Abstract]) AND Sinuses[Title/Abstract]	4226
#21	Search "Paranasal Sinuses"[Mesh]	20905
#19	Search (("Idarubicin"[Mesh]) OR (((((((((((Idarubicin*[Title/Abstract]) OR 4-Desmethoxydaunorubicin[Title/Abstract]) OR 4-Desmethoxydaunorubicin[Title/Abstract]) OR 4-Demethoxydaunorubicin[Title/Abstract]) OR 4-Demethoxydaunorubicin[Title/Abstract]) OR IMI-30[Title/Abstract]) OR IMI 30[Title/Abstract]) OR IMI30[Title/Abstract]) OR NSC-256439[Title/Abstract]) OR NSC 256439[Title/Abstract])) OR (((damycin[Title/Abstract]) OR idamycin[Title/Abstract]) OR idaralem[Title/Abstract]) OR zavedos[Title/Abstract])	1928
#18	Search (((damycin[Title/Abstract]) OR idamycin[Title/Abstract]) OR idaralem[Title/Abstract]) OR zavedos[Title/Abstract]	4
#17	Search (((((((((((Idarubicin*[Title/Abstract]) OR 4-Desmethoxydaunorubicin[Title/Abstract]) OR 4-Desmethoxydaunorubicin[Title/Abstract]) OR 4-Demethoxydaunorubicin[Title/Abstract]) OR 4-Demethoxydaunorubicin[Title/Abstract]) OR IMI-30[Title/Abstract]) OR IMI 30[Title/Abstract]) OR IMI30[Title/Abstract]) OR NSC-256439[Title/Abstract]) OR NSC 256439[Title/Abstract]) OR NSC256439[Title/Abstract]	1498
#16	Search "Idarubicin"[Mesh]	1436
#14	Search (("Mitomycin"[Mesh]) OR (((((((((((Mitomycin-C[Title/Abstract]) OR Mitomycin C[Title/Abstract]) OR Mitocin-C[Title/Abstract]) OR Mitocin C[Title/Abstract]) OR MitocinC[Title/Abstract]) OR NSC-26980[Title/Abstract]) OR NSC 26980[Title/Abstract]) OR NSC26980[Title/Abstract]) OR Ametycine[Title/Abstract]) OR Mutamycin[Title/Abstract]) OR Mitomyc*[Title/Abstract])) OR (((((((((((ametycin[Title/Abstract]) OR ametycine[Title/Abstract]) OR datisan[Title/Abstract]) OR metomit[Title/Abstract]) OR mitocyn c[Title/Abstract]) OR mitocyna[Title/Abstract]) OR mitosol[Title/Abstract]) OR mitozytrex[Title/Abstract]) OR mixandex[Title/Abstract]) OR mmc[Title/Abstract]) OR mytocine[Title/Abstract]) OR mytozytrex[Title/Abstract]) OR vetio[Title/Abstract])	20536
#13	Search (((((((((((ametycin[Title/Abstract]) OR ametycine[Title/Abstract]) OR datisan[Title/Abstract]) OR metomit[Title/Abstract]) OR mitocyn c[Title/Abstract]) OR mitocyna[Title/Abstract]) OR mitosol[Title/Abstract]) OR mitozytrex[Title/Abstract]) OR mixandex[Title/Abstract]) OR mmc[Title/Abstract]) OR mytocine[Title/Abstract]) OR mytozytrex[Title/Abstract]) OR vetio[Title/Abstract]	6782
#12	Search (((((((((((Mitomycin-C[Title/Abstract]) OR Mitomycin C[Title/Abstract]) OR Mitocin-C[Title/Abstract]) OR Mitocin C[Title/Abstract]) OR MitocinC[Title/Abstract]) OR NSC-26980[Title/Abstract]) OR NSC 26980[Title/Abstract]) OR NSC26980[Title/Abstract]) OR Ametycine[Title/Abstract]) OR Mutamycin[Title/Abstract]) OR Mitomyc*[Title/Abstract]	15001
#11	Search "Mitomycin"[Mesh]	10713
#7	Search (("Epirubicin"[Mesh]) OR (((((((((((Epirubic*[Title/Abstract]) OR EPI-cell[Title/Abstract]) OR EPI cell[Title/Abstract]) OR EPIcell[Title/Abstract]) OR Epilem[Title/Abstract]) OR Farmorubicina[Title/Abstract]) OR IMI-28[Title/Abstract]) OR IMI 28[Title/Abstract]) OR IMI28[Title/Abstract]) OR NSC-256942[Title/Abstract]) OR NSC 256942[Title/Abstract]) OR Ellence[Title/Abstract]) OR Pharmorubicin[Title/Abstract]) OR Farmorubicin[Title/Abstract]) OR Farmorubicine[Title/Abstract])) OR (((((((((((binarin[Title/Abstract]) OR ellence[Title/Abstract]) OR epiadriamycin[Title/Abstract]) OR epidoxo[Title/Abstract]) OR epidx[Title/Abstract]) OR epifil[Title/Abstract]) OR epilem[Title/Abstract]) OR farmorubicin[Title/Abstract]) OR pidorubicin[Title/Abstract])	5937
#6	Search (((((((((((binarin[Title/Abstract]) OR ellence[Title/Abstract]) OR epiadriamycin[Title/Abstract]) OR epidoxo[Title/Abstract]) OR epidx[Title/Abstract]) OR epifil[Title/Abstract]) OR epilem[Title/Abstract]) OR farmorubicin[Title/Abstract]) OR pidorubicin[Title/Abstract])	174
#5	Search (((((((((((Epirubic*[Title/Abstract]) OR EPI-cell[Title/Abstract]) OR EPI cell[Title/Abstract]) OR EPIcell[Title/Abstract]) OR Epilem[Title/Abstract]) OR Farmorubicina[Title/Abstract]) OR IMI-28[Title/Abstract]) OR IMI 28[Title/Abstract]) OR IMI28[Title/Abstract]) OR NSC-256942[Title/Abstract]) OR NSC 256942[Title/Abstract]) OR NSC256942[Title/Abstract]) OR Ellence[Title/Abstract]) OR Pharmorubicin[Title/Abstract]) OR Farmorubicine[Title/Abstract]	4437
#4	Search "Epirubicin"[Mesh]	4362

Tabela 18 Strategia wyszukiwania w bazie EmBase (OVID, data ostatniego przeszukiwania: 27.11.2014 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp epirubicin/	21433
2	"epirubic*" .ti,ab,kw.	5829
3	EPI-cell.ti,ab,kw.	8
4	EPIcell.ti,ab,kw.	1
5	Epilem.ti,ab,kw.	0
6	Farmorubicina.ti,ab,kw.	0
7	IMI-28.ti,ab,kw.	0
8	IMI28.ti,ab,kw.	1
9	NSC-256942.ti,ab,kw.	0
10	NSC256942.ti,ab,kw.	0
11	Ellence.ti,ab,kw.	18
12	Pharmorubicin.ti,ab,kw.	33
13	Farmorubicina.ti,ab,kw.	0
14	Farmorubicine.ti,ab,kw.	3

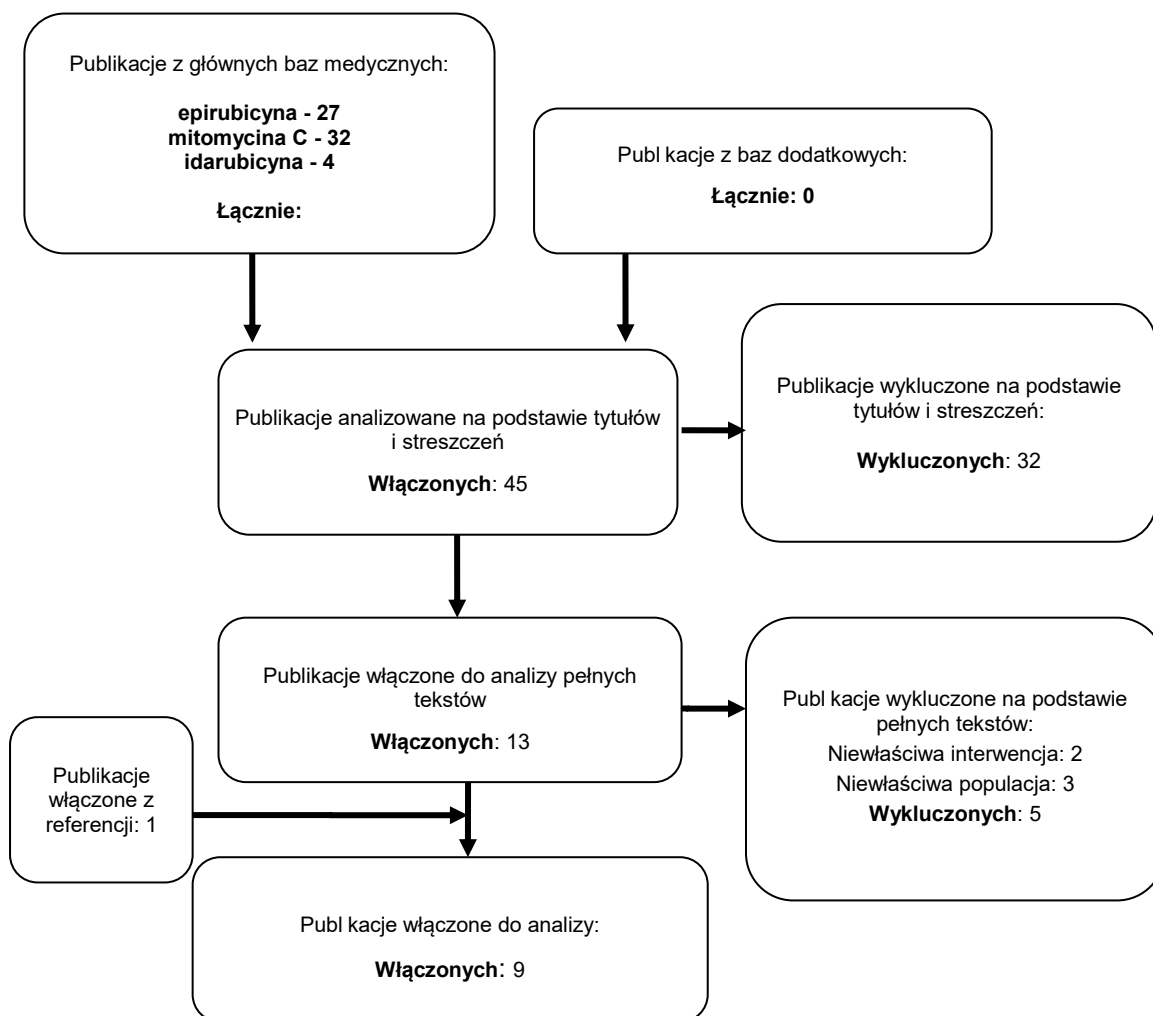
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
15	binarin.ti,ab,kw.	0
16	epiadriamycin.ti,ab,kw.	34
17	epidoxo.ti,ab,kw.	1
18	epidx.ti,ab,kw.	16
19	epifil.ti,ab,kw.	6
20	epilem.ti,ab,kw.	0
21	pidorubicin.ti,ab,kw.	0
22	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	21908
23	exp mitomycin/	10210
24	"Mitomyc*" .ti,ab,kw.	13220
25	Mitomycyn-C.ti,ab,kw.	11343
26	Mitocin-C.ti,ab,kw.	4
27	MitocinC.ti,ab,kw.	0
28	NSC-26980.ti,ab,kw.	0
29	NSC26980.ti,ab,kw.	0
30	Ametycine.ti,ab,kw.	3
31	Mutamycin.ti,ab,kw.	14
32	ametycin.ti,ab,kw.	1
33	ametycine.ti,ab,kw.	3
34	datisan.ti,ab,kw.	0
35	metomit.ti,ab,kw.	0
36	mitocyn c.ti,ab,kw.	0
37	mitocyna.ti,ab,kw.	0
38	mitosol.ti,ab,kw.	2
39	mitozytrex.ti,ab,kw.	0
40	mixandex.ti,ab,kw.	0
41	mmc.ti,ab,kw.	7175
42	mytocine.ti,ab,kw.	0
43	mytozytrex.ti,ab,kw.	0
44	vetio.ti,ab,kw.	0
45	23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44	23166
46	exp idarubicin/	7598
47	"Idarubic*" .ti,ab,kw.	1889
48	4-Desmethoxydaunorubicin.ti,ab,kw.	0
49	4-Demethoxydaunorubicin.ti,ab,kw.	72
50	IMI-30.ti,ab,kw.	4
51	IMI30.ti,ab,kw.	1
52	NSC-256439.ti,ab,kw.	0
53	NSC256439.ti,ab,kw.	0
54	damycin.ti,ab,kw.	1
55	idamycin.ti,ab,kw.	3
56	idaralem.ti,ab,kw.	0
57	zavedos.ti,ab,kw.	7
58	46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57	7751
59	exp paranasal sinus/	16225
60	nasal.ti,ab,kw.	86081
61	paranasal.ti,ab,kw.	9259
62	paranasalis.ti,ab,kw.	3
63	60 or 61 or 62	91219
64	"sinus*" .ti,ab,kw.	124820
65	63 and 64	16867
66	59 or 65	26792
67	exp maxillary sinus/	5883
68	maxilla.ti,ab,kw.	11049
69	maxillar.ti,ab,kw.	213
70	maxillary.ti,ab,kw.	33164
71	maxillaris.ti,ab,kw.	88
72	upper jaw.ti,ab,kw.	1017
73	68 or 69 or 70 or 71 or 72	40721
74	64 and 73	9324
75	67 or 74	10912
76	exp neoplasm/	2615052
77	"neoplas*" .ti,ab,kw.	261455
78	"cancer*" .ti,ab,kw.	1362678
79	"tumor*" .ti,ab,kw.	1081939
80	"Carcinom*" .ti,ab,kw.	510722
81	76 or 77 or 78 or 79 or 80	3036107
82	66 and 81	11247

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
83	paranasal sinus/ or exp paranasal sinus cancer/ or exp paranasal sinus carcinoma/ or exp paranasal sinus tumor/	9849
84	82 or 83	16556
85	75 and 81	3833
86	exp maxilla sinus cancer/ or exp maxilla sinus carcinoma/ or exp maxilla sinus tumor/	1421
87	85 or 86	4267
88	22 and 84	23
89	45 and 84	24
90	58 and 87	4

Tabela 19 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego przeszukiwania: 27.11.2014 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Epirubicin] explode all trees	780
2	epirubic*:ti,ab,kw or Ellence:ti,ab,kw or Pharmorubicin:ti,ab,kw or epiadriamycin:ti,ab,kw or epidx:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1780
3	#1 or #2	1780
4	MeSH descriptor: [Mitomycin] explode all trees	944
5	Mitomyc*:ti,ab,kw or Mutamycin:ti,ab,kw or mmc:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2133
6	#4 or #5	2133
7	MeSH descriptor: [Idarubicin] explode all trees	141
8	Idarubic*:ti,ab,kw or 4-Demethoxydaunorubicin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	324
9	#7 or #8	324
10	MeSH descriptor: [Paranasal Sinuses] explode all trees	372
11	nasal:ti,ab,kw or paranasal:ti,ab,kw or paranasalis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9247
12	sinus*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5802
13	#11 and #12	912
14	#13 or #10	1097
15	MeSH descriptor: [Maxillary Sinus] explode all trees	209
16	maxilla*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2641
17	#16 and #12	587
18	#17 or #15	587
19	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	52791
20	neoplasm*:ti,ab,kw or cancer*:ti,ab,kw or tumor*:ti,ab,kw or carcinom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	88114
21	#19 or #20	94309
22	#14 and #21	52
23	#18 and #21	23
24	MeSH descriptor: [Maxillary Sinus Neoplasms] explode all trees	2
25	#23 or #24	23
26	#3 and #22	1
27	#6 and #22	1
28	#9 and #25	0

8.2. Diagram metodologii włączania badań epirubicyna i mitomycyna C we wskazaniu C31.9 (nowotwory złośliwe zatoki przynosowej) i idarubicyna we wskazaniu C31.0 (nowotwory złośliwe zatoki szczękowej).



8.3. Wykaz publikacji wyłączonych z analizy

Tabela 20. Publikacje wyłączone z opracowania AOTM

Autor/autorzy	Tytuł	Czasopismo	Wi./Wyt.	Powód wykluczenia
V.J. Lund, MD, E.J. Chisholm, R.P. Takes, C. Suarez, W.M. Mendenhall, A. Rinaldo, J.L. Lorente, C.H.J. Terhaard, J.P. Rodrigo, E. Maughan, A. Ferlito,	Evidence for treatment strategies in sinonasal adenocarcinoma	HEAD & NECK 34: 1168–1178, 2012	Wył.	niewłaściwa interwencja
M.H. Baradaranfar, J. Khadem, S. T. Zahir, A. Kouhi, M.H. Dadgarnia, A Baradarnfar	Prevention of Adhesion after Endoscopic Sinus Surgery: Role of Mitomycin C	Acta Medica Iranica 2011; 49(3): 131-135.	Wył.	niewłaściwa populacja
J.H. Chung, M.J. Cosenza, R. Rahbar, R.B. Meitson,	Mitomycin C for the prevention of adhesion formation after endoscopic sinus surgery: A randomized, controlled study	Otolaryngol Head Neck Surg 2002;126:468-74	Wył.	niewłaściwa populacja
M. Gupta, G. Motwani	Role of mitomycin C in reducing adhesion formation following endoscopic sinus surgery	The Journal of Laryngology & Otology (2006), 120, 921–923.	Wył.	niewłaściwa populacja
W.Y. Yamaoka, L.C. Gregório	The use of Mitomycin-C to reduce synechia in middle meatus in sinus surgery: preliminary results	Braz J Otorhinolaryngol. 2012;78(5):44-50.	Wył.	niewłaściwa interwencja

8.4. Wykaz wskazań objętych refundacją dla ocenianych substancji czynnych zgodnych z załącznikami C.23., C.30., C.42 aktualnego Obwieszczenia MZ

Załącznik C.30. IDARUBICIN

Tabela 21 Wskazanie objęte refundacją dla idarubicyny, zgodne z załącznikiem C.30 do aktualnego Obwieszczenia MZ

Lp	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY- DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
1	IDARUBICIN	C47	NOWOTWORY ZŁOŚLIWE NERWÓW OBWODOWYCH I AUTONOMICZNEGO UKŁADU NERWOWEGO
2	IDARUBICIN	C47.0	NERWY OBWODOWE GŁOWY, TWARZY I SZYI
3	IDARUBICIN	C47.1	NERWY OBWODOWE KOŃCZYNY GÓRNEJ ŁĄCZNIE Z BARKIEM
4	IDARUBICIN	C47.2	NERWY OBWODOWE KOŃCZYNY DOLNEJ ŁĄCZNIE Z BIODREM
5	IDARUBICIN	C47.3	NERWY OBWODOWE KLATKI PIERSIOWEJ
6	IDARUBICIN	C47.4	NERWY OBWODOWE BRZUCHA
7	IDARUBICIN	C47.5	NERWY OBWODOWE MIEDNICY
8	IDARUBICIN	C47.6	NERWY OBWODOWE TUŁOWIA, NIEOKREŚLONE
9	IDARUBICIN	C47.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE NERWÓW OBWODOWYCH I AUTONOMICZNEGO UKŁADU NERWOWEGO
10	IDARUBICIN	C47.9	NERWY OBWODOWE I AUTONOMICZNY UKŁAD NERWOWY, NIEOKREŚLONE
11	IDARUBICIN	C48	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PRZESTRZENI ZAOTRZEWNOWEJ I OTRZEWNEJ
12	IDARUBICIN	C48.0	PRZESTRZEŃ ZAOTRZEWNOWA
13	IDARUBICIN	C48.1	OKREŚLONA CZĘŚĆ OTRZEWNEJ
14	IDARUBICIN	C48.2	OTRZEWNA, NIEOKREŚLONA
15	IDARUBICIN	C48.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE PRZESTRZENI ZAOTRZEWNOWEJ I OTRZEWNEJ
16	IDARUBICIN	C49	NOWOTWORY ZŁOŚLIWE TKANKI ŁĄCZNEJ I INNYCH TKANEK MIĘKKICH
17	IDARUBICIN	C49.0	TKANKA ŁĄCZNA I INNE TKANKI MIĘKKIE GŁOWY, TWARZY I SZYI
18	IDARUBICIN	C49.1	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA KOŃCZYNY GÓRNEJ ŁĄCZNIE Z BARKIEM

Lp	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY- DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
19	IDARUBICIN	C49.2	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA KOŃCZYNY DOLNEJ ŁĄCZNIE Z BIODREM
20	IDARUBICIN	C49.3	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA KLATKI PIERSIOWEJ
21	IDARUBICIN	C49.4	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA BRZUCHA
22	IDARUBICIN	C49.5	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA MIEDNICY
23	IDARUBICIN	C49.6	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA TUŁOWIA, NIEOKREŚLONA
24	IDARUBICIN	C49.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE TKANKI ŁĄCZNEJ I TKANKI MIĘKKIEJ
25	IDARUBICIN	C49.9	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA, NIEOKREŚLONE
26	IDARUBICIN	C74	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY NADNERCZY
27	IDARUBICIN	C74.0	KORA NADNERCZY
28	IDARUBICIN	C74.1	RDZEŃ NADNERCZY
29	IDARUBICIN	C74.9	NADNERCZE, NIEOKREŚLONE
30	IDARUBICIN	C76	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY UMIEJSCOWIEŃ INNYCH I NIEDOKŁADNIEOKREŚLONYCH
31	IDARUBICIN	C76.0	GŁOWA, TWARZ I SZYJA
32	IDARUBICIN	C76.1	KLATKA PIERSIOWA
33	IDARUBICIN	C76.2	BRZUCH
34	IDARUBICIN	C76.3	MIEDNICA
35	IDARUBICIN	C76.4	KOŃCZYNA GÓRNA
36	IDARUBICIN	C76.5	KOŃCZYNA DOLNA
37	IDARUBICIN	C76.7	INNE NIEDOKŁADNIEOKREŚLONE UMIEJSCOWIENIE
38	IDARUBICIN	C76.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE INNYCH I NIEDOKŁADNIEOKREŚLONYCH UMIEJSCOWIEŃ
39	IDARUBICIN	C85	INNE I NIEOKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH
40	IDARUBICIN	C85.0	MIĘSAK LIMFATYCZNY
41	IDARUBICIN	C85.1	CHŁONIAK Z KOMÓREK B, NIEOKREŚLONY
42	IDARUBICIN	C85.7	INNE OKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKA NIEZIARNICZEGO
43	IDARUBICIN	C85.9	CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY
44	IDARUBICIN	C91	BIAŁACZKA LIMFATYCZNA
45	IDARUBICIN	C91.0	OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA
46	IDARUBICIN	C91.1	PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA LIMFOCYTOWA
47	IDARUBICIN	C91.2	PODOSTRA BIAŁACZKA LIMFOCYTOWA
48	IDARUBICIN	C91.3	BIAŁACZKA PROLIMFOCYTARNA
49	IDARUBICIN	C91.4	BIAŁACZKA WŁOCHATOKOMÓRKOWA (HAIRY-CELL)
50	IDARUBICIN	C91.5	BIAŁACZKA DOROSŁYCH Z KOMÓREK T
51	IDARUBICIN	C91.7	INNA BIAŁACZKA LIMFATYCZNA
52	IDARUBICIN	C91.9	BIAŁACZKA LIMFATYCZNA, NIEOKREŚLONA
53	IDARUBICIN	C92	BIAŁACZKA SZPIKOWA
54	IDARUBICIN	C92.0	OSTRA BIAŁACZKA SZPIKOWA
55	IDARUBICIN	C92.1	PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA SZPIKOWA
56	IDARUBICIN	C92.2	PODOSTRA BIAŁACZKA SZPIKOWA
57	IDARUBICIN	C92.3	MIĘSAK SZPIKOWY
58	IDARUBICIN	C92.4	OSTRA BIAŁACZKA PROMIELOCYTOWA
59	IDARUBICIN	C92.5	OSTRA BIAŁACZKA SZPIKOWO-MONOCYTOWA

Lp	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY- DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
60	IDARUBICIN	C92.7	INNA BIAŁACZKA SZPIKOWA
61	IDARUBICIN	C92.9	BIAŁACZKA SZPIKOWA, NIEOKREŚLONA
62	IDARUBICIN	C93	BIAŁACZKA MONOCYTOWA
63	IDARUBICIN	C93.0	OSTRA BIAŁACZKA MONOCYTOWA
64	IDARUBICIN	C93.1	PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA MONOCYTOWA
65	IDARUBICIN	C93.2	PODOSTRA BIAŁACZKA MONOCYTOWA
66	IDARUBICIN	C93.7	INNA BIAŁACZKA MONOCYTOWA
67	IDARUBICIN	C93.9	BIAŁACZKA MONOCYTOWA, NIEOKREŚLONA
68	IDARUBICIN	C94	INNE BIAŁACZKI OKREŚLONEGO RODZAJU
69	IDARUBICIN	C94.0	OSTRA CZERWIENICA I BIAŁACZKA ERYTROBLASTYCZNA (ERYTROLEUKEMIA)
70	IDARUBICIN	C94.1	PRZEWLEKŁA CZERWIENICA
71	IDARUBICIN	C94.2	OSTRA BIAŁACZKA MEGAKARIOBLASTYCZNA
72	IDARUBICIN	C94.3	BIAŁACZKA Z KOMÓREK TUCZNYCH
73	IDARUBICIN	C94.4	OSTRA SZPIKOWICA UOGÓLNIONA
74	IDARUBICIN	C94.5	OSTRE ZWŁÓKNIENIE SZPIKU
75	IDARUBICIN	C94.7	INNA OKREŚLONA BIAŁACZKA
76	IDARUBICIN	C95	BIAŁACZKA Z KOMÓREK NIEOKREŚLONEGO RODZAJU
77	IDARUBICIN	C95.0	OSTRA BIAŁACZKA Z KOMÓREK NIEOKREŚLONEGO RODZAJU
78	IDARUBICIN	C95.1	PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA Z KOMÓREK NIEOKREŚLONEGO RODZAJU
79	IDARUBICIN	C95.2	PODOSTRA BIAŁACZKA Z KOMÓREK NIEOKREŚLONEGO RODZAJU
80	IDARUBICIN	C95.7	INNA BIAŁACZKA Z KOMÓREK NIEOKREŚLONEGO RODZAJU
81	IDARUBICIN	C95.9	BIAŁACZKA, NIEOKREŚLONA
82	IDARUBICIN	C96	INNY I NIEOKREŚLONY NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY TKANKI LIMFATYCZNEJ, KRWIOTWÓRCZEJ I TKANEK POKREWNYCH
83	IDARUBICIN	C96.0	CHOROBA LETTERERA-SIWEGO
84	IDARUBICIN	C96.1	HISTIOCYTOZA ZŁOŚLIWA
85	IDARUBICIN	C96.2	GUZY ZŁOŚLIWE Z KOMÓREK TUCZNYCH
86	IDARUBICIN	C96.3	PRAWDZIWY CHŁONIAK HISTIOCYTARNY
87	IDARUBICIN	C96.7	INNE OKREŚLONE NOWOTWORY ZŁOŚLIWE TKANKI LIMFATYCZNEJ, KRWIOTWÓRCZEJ I TKANEK POKREWNYCH
88	IDARUBICIN	C96.9	NOWOTWORY ZŁOŚLIWE TKANKI LIMFATYCZNEJ, KRWIOTWÓRCZEJ I POKREWNYCH, NIEOKREŚLONE
89	IDARUBICIN	D46	ZESPOŁY MIELODYSPLASTYCZNE
90	IDARUBICIN	D46.0	OPORNA NIEDOKRWISTOŚĆ BEZ SYDEROBLASTÓW
91	IDARUBICIN	D46.1	OPORNA NIEDOKRWISTOŚĆ Z SYDEROBLASTAMI
92	IDARUBICIN	D46.2	OPORNA NIEDOKRWISTOŚĆ Z NADMIAREM BLASTÓW
93	IDARUBICIN	D46.3	OPORNA NIEDOKRWISTOŚĆ Z NADMIAREM BLASTÓW Z TRANSFORMACJĄ
94	IDARUBICIN	D46.4	OPORNA NIEDOKRWISTOŚĆ, NIEOKREŚLONA
95	IDARUBICIN	D46.7	INNE ZESPOŁY MIELODYSPLASTYCZNE
96	IDARUBICIN	D46.9	ZESPÓŁ MIELODYSPLASTYCZNY, NIEOKREŚLONY

Załącznik C.42. MITOMYCINUM

Tabela 22 Wskazanie objęte refundacją dla mitomycyny C, zgodne z załącznikiem C.42 do aktualnego Obwieszczenia MZ

Lp	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY- DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
1.	MITOMYCINUM	C15	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PRZEŁYKU
2.	MITOMYCINUM	C15.0	SZYJNA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
3.	MITOMYCINUM	C15.1	PIERSIOWA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
4.	MITOMYCINUM	C15.2	BRZUSZNA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
5.	MITOMYCINUM	C15.3	GÓRNA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
6.	MITOMYCINUM	C15.4	ŚRODKOWA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
7.	MITOMYCINUM	C15.5	DOLNA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
8.	MITOMYCINUM	C15.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE PRZEŁYKU
9.	MITOMYCINUM	C15.9	PRZEŁYK, NIEOKREŚLONY
10.	MITOMYCINUM	C16	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ŻOŁĄDKA
11.	MITOMYCINUM	C16.0	WPUST
12.	MITOMYCINUM	C16.1	DNO ŻOŁĄDKA
13.	MITOMYCINUM	C16.2	TRZON ŻOŁĄDKA
14.	MITOMYCINUM	C16.3	UJŚCIE ODŹWIERNIKA
15.	MITOMYCINUM	C16.4	ODŹWIERNIK
16.	MITOMYCINUM	C16.5	KRZYWIZNA MNIEJSZA ŻOŁĄDKA, NIEOKREŚLONA
17.	MITOMYCINUM	C16.6	KRZYWIZNA WIĘKSZA ŻOŁĄDKA, NIEOKREŚLONA
18.	MITOMYCINUM	C16.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE ŻOŁĄDKA
19.	MITOMYCINUM	C16.9	ŻOŁĄDEK, NIEOKREŚLONY
20.	MITOMYCINUM	C17	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JELITA CIENKIEGO
21.	MITOMYCINUM	C17.0	DWUNASTNICA
22.	MITOMYCINUM	C17.1	JELITO CZCZE
23.	MITOMYCINUM	C17.2	JELITO KRĘTE
24.	MITOMYCINUM	C17.3	UCHYLEK MECKELA
25.	MITOMYCINUM	C17.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE JELITA CIENKIEGO
26.	MITOMYCINUM	C17.9	JELITO CIENKIE, NIEOKREŚLONE
27.	MITOMYCINUM	C18	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JELITA GRUBEGO
28.	MITOMYCINUM	C18.0	JELITO ŚLEPE
29.	MITOMYCINUM	C18.1	WYROSTEK ROBACZKOWY
30.	MITOMYCINUM	C18.2	OKRĘŻNICA WSTĘPUJĄCA
31.	MITOMYCINUM	C18.3	ZGIĘCIE WĄTROBOWE
32.	MITOMYCINUM	C18.4	OKRĘŻNICA POPRZECZNA
33.	MITOMYCINUM	C18.5	ZGIĘCIE ŚLEDZIONOWE
34.	MITOMYCINUM	C18.6	OKRĘŻNICA ZSTĘPUJĄCA
35.	MITOMYCINUM	C18.7	ESICA
36.	MITOMYCINUM	C18.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE OKRĘŻNICY
37.	MITOMYCINUM	C18.9	OKRĘŻNICA, NIEOKREŚLONA
38.	MITOMYCINUM	C19	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ZGIĘCIA ESICZO-ODBYTNICZEGO
39.	MITOMYCINUM	C20	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ODBYTNICZY
40.	MITOMYCINUM	C21	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ODBYTU I KANAŁU ODBYTU
41.	MITOMYCINUM	C21.0	ODBYT, NIEOKREŚLONY
42.	MITOMYCINUM	C21.1	KANAŁ ODBYTU
43.	MITOMYCINUM	C21.2	STREFA KLOAKOGENNA
44.	MITOMYCINUM	C21.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE ODBYTU I KANAŁU ODBYTU
45.	MITOMYCINUM	C22	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY WĄTROBY I PRZEWODÓW ŻÓLCIOWYCH WEWNĄTRZWĄTROBOWYCH
46.	MITOMYCINUM	C22.0	RAK KOMÓREK WĄTROBY
47.	MITOMYCINUM	C22.1	RAK PRZEWODÓW ŻÓLCIOWYCH WEWNĄTRZWĄTROBOWYCH
48.	MITOMYCINUM	C22.2	WĄTROBIAK ZARODKOWY (HEPATOBLASTOMA)
49.	MITOMYCINUM	C22.3	MIĘSAK NACZYNIOWY WĄTROBY
50.	MITOMYCINUM	C22.4	INNE MIĘSAKI WĄTROBY
51.	MITOMYCINUM	C22.7	INNE NIEOKREŚLONE RAKI WĄTROBY
52.	MITOMYCINUM	C22.9	WĄTROBA, NIEOKREŚLONA
53.	MITOMYCINUM	C23	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PEČHERZYKA ŻÓLCIOWEGO
54.	MITOMYCINUM	C24	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY INNYCH I NIEOKREŚLONYCH CZĘŚCI DRÓG ŻÓLCIOWYCH

Lp	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY- DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
55.	MITOMYCINUM	C24.0	ZEWNĄTRZWĄTROBOWE DROGI ŻÓŁCIOWE
56.	MITOMYCINUM	C24.1	BRODAWKA WIĘKSZA DWUNASTNICY VATERA
57.	MITOMYCINUM	C24.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE DRÓG ŻÓŁCIOWYCH
58.	MITOMYCINUM	C24.9	DROGI ŻÓŁCIOWE, NIEOKREŚLONE
59.	MITOMYCINUM	C25	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY TRZUSTKI
60.	MITOMYCINUM	C25.0	GŁOWA TRZUSTKI
61.	MITOMYCINUM	C25.1	TRZON TRZUSTKI
62.	MITOMYCINUM	C25.2	OGON TRZUSTKI
63.	MITOMYCINUM	C25.3	PRZEWÓD TRZUSTKOWY
64.	MITOMYCINUM	C25.4	CZĘŚĆ WEWNĄTRZWYDZIELNICZA TRZUSTKI
65.	MITOMYCINUM	C25.7	INNA CZĘŚĆ TRZUSTKI
66.	MITOMYCINUM	C25.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE TRZUSTKI
67.	MITOMYCINUM	C25.9	TRZUSTKA, NIEOKREŚLONA
68.	MITOMYCINUM	C26	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY INNYCH I NIEDOKŁADNIEOKREŚLONYCH NARZĄDÓW TRAWIENNYCH
69.	MITOMYCINUM	C26.0	PRZEWÓD POKARMOWY, CZĘŚĆ NIEOKREŚLONA
70.	MITOMYCINUM	C26.1	ŚLEDZIONA
71.	MITOMYCINUM	C26.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE NARZĄDÓW TRAWIENNYCH
72.	MITOMYCINUM	C26.9	CZĘŚĆ UKŁADU TRAWIENNEGO NIEDOKŁADNIEOKREŚLONA
73.	MITOMYCINUM	C34	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY OSKRZELA I PŁUCA
74.	MITOMYCINUM	C34.0	OSKRZELE GŁÓWNE
75.	MITOMYCINUM	C34.1	PŁAT GÓRNY PŁUCA LUB OSKRZELE PŁATOWE GÓRNE
76.	MITOMYCINUM	C34.2	PŁAT ŚRODKOWY PŁUCA LUB OSKRZELE PŁATOWE ŚRODKOWE
77.	MITOMYCINUM	C34.3	PŁAT DOLNY PŁUCA LUB OSKRZELE PŁATOWE DOLNE
78.	MITOMYCINUM	C34.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE OSKRZELA I PŁUCA
79.	MITOMYCINUM	C34.9	OSKRZELE LUB PŁUCO, NIEOKREŚLONE
80.	MITOMYCINUM	C43	CZERNIAK ZŁOŚLIWY SKÓRY
81.	MITOMYCINUM	C43.0	CZERNIAK ZŁOŚLIWY WARGI
82.	MITOMYCINUM	C43.1	CZERNIAK ZŁOŚLIWY POWIEKI, ŁĄCZNIE Z KĄTEM OKA
83.	MITOMYCINUM	C43.2	CZERNIAK ZŁOŚLIWY UCHA I PRZEWODU SŁUCHOWEGO ZEWNĘTRZNEGO
84.	MITOMYCINUM	C43.3	CZERNIAK ZŁOŚLIWY INNYCH I NIEOKREŚLONYCH CZĘŚCI TWARZY
85.	MITOMYCINUM	C43.4	CZERNIAK ZŁOŚLIWY SKÓRY OWŁOSIONEJ GŁOWY I SKÓRY SZYI
86.	MITOMYCINUM	C43.5	CZERNIAK ZŁOŚLIWY TUŁOWIA
87.	MITOMYCINUM	C43.6	CZERNIAK ZŁOŚLIWY KOŃCZYNY GÓRNEJ ŁĄCZNIE Z BARKIEM
88.	MITOMYCINUM	C43.7	CZERNIAK ZŁOŚLIWY KOŃCZYNY DOLNEJ ŁĄCZNIE Z BIODREM
89.	MITOMYCINUM	C43.8	CZERNIAK ZŁOŚLIWY SKÓRY PRZEKRACZAJĄCY WYŻEJ OKREŚLONE GRANICE
90.	MITOMYCINUM	C43.9	CZERNIAK ZŁOŚLIWY SKÓRY, NIEOKREŚLONY
91.	MITOMYCINUM	C50	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY SUTKA
92.	MITOMYCINUM	C50.0	BRODAWKA I OTOCZKA BRODAWKI SUTKOWEJ
93.	MITOMYCINUM	C50.1	CENTRALNA CZĘŚĆ SUTKA
94.	MITOMYCINUM	C50.2	ĆWIARTKA GÓRNA WEWNĘTRZNA SUTKA
95.	MITOMYCINUM	C50.3	ĆWIARTKA DOLNA WEWNĘTRZNA SUTKA
96.	MITOMYCINUM	C50.4	ĆWIARTKA GÓRNA ZEWNĘTRZNA SUTKA
97.	MITOMYCINUM	C50.5	ĆWIARTKA DOLNA ZEWNĘTRZNA SUTKA
98.	MITOMYCINUM	C50.6	CZĘŚĆ PACHOWA SUTKA
99.	MITOMYCINUM	C50.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE SUTKA
100.	MITOMYCINUM	C50.9	SUTEK, NIEOKREŚLONY
101.	MITOMYCINUM	C51	RAK SROMU
102.	MITOMYCINUM	C51.0	WARGI SROMOWE WIĘKSZE
103.	MITOMYCINUM	C51.1	WARGI SROMOWE MNIEJSZE
104.	MITOMYCINUM	C51.2	ŁECHTACZKA
105.	MITOMYCINUM	C51.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE SROMU
106.	MITOMYCINUM	C51.9	SROM, NIEOKREŚLONE
107.	MITOMYCINUM	C53	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY SZYJKI MACICY
108.	MITOMYCINUM	C53.0	BŁONA ŚLUZOWA SZYJKI MACICY
109.	MITOMYCINUM	C53.1	BŁONA ZEWNĘTRZNA SZYJKI MACICY

Lp	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY- DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
110.	MITOMYCINUM	C53.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE SZYJKI MACICY
111.	MITOMYCINUM	C53.9	SZYJKA MACICY, NIEOKREŚLONA
112.	MITOMYCINUM	C55	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY NIEOKREŚLONEJ CZĘŚCI MACICY
113.	MITOMYCINUM	C67	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PĘCHERZA MOCZOWEGO
114.	MITOMYCINUM	C67.0	TRÓJKĄT PĘCHERZA MOCZOWEGO
115.	MITOMYCINUM	C67.1	SZCZYT PĘCHERZA MOCZOWEGO
116.	MITOMYCINUM	C67.2	ŚCIANA BOCZNA PĘCHERZA MOCZOWEGO
117.	MITOMYCINUM	C67.3	ŚCIANA PRZEDNIA PĘCHERZA MOCZOWEGO
118.	MITOMYCINUM	C67.4	ŚCIANA TYLNA PĘCHERZA MOCZOWEGO
119.	MITOMYCINUM	C67.5	SZYJA PĘCHERZA MOCZOWEGO
120.	MITOMYCINUM	C67.6	UJŚCIE MOCZOWODU
121.	MITOMYCINUM	C67.7	MOCZOWNIK
122.	MITOMYCINUM	C67.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE PĘCHERZA MOCZOWEGO
123.	MITOMYCINUM	C67.9	PĘCHERZ MOCZOWY, NIEOKREŚLONY

Załącznik C.23. EPIRUBICINUM

Tabela 23 Wskazanie objęte refundacją dla epirubicyny, zgodne z załącznikiem C.23 do aktualnego Obwieszczenia MZ

Lp	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY- DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
1	EPIRUBICINUM	C11	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA (NASOPHARYNX)
2	EPIRUBICINUM	C11.0	ŚCIANA GÓRNA CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA
3	EPIRUBICINUM	C11.1	ŚCIANA TYLNA CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA
4	EPIRUBICINUM	C11.2	ŚCIANA BOCZNA CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA
5	EPIRUBICINUM	C11.3	ŚCIANA PRZEDNIA CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA
6	EPIRUBICINUM	C11.8	ZMIANY PRZEKRACZAJĄCE GRANICE CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA
7	EPIRUBICINUM	C11.9	CZĘŚĆ NOSOWA GARDŁA, NIEOKREŚLONA
8	EPIRUBICINUM	C15	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PRZEŁYKU
9	EPIRUBICINUM	C15.0	SZYJNA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
10	EPIRUBICINUM	C15.1	PIERSIOWA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
11	EPIRUBICINUM	C15.2	BRZUSZNA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
12	EPIRUBICINUM	C15.3	GÓRNA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
13	EPIRUBICINUM	C15.4	ŚRODKOWA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
14	EPIRUBICINUM	C15.5	DOLNA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
15	EPIRUBICINUM	C15.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE PRZEŁYKU
16	EPIRUBICINUM	C15.9	PRZEŁYK, NIEOKREŚLONY
17	EPIRUBICINUM	C16	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ŻOŁĄDKA
18	EPIRUBICINUM	C16.0	WPUST
19	EPIRUBICINUM	C16.1	DNO ŻOŁĄDKA
20	EPIRUBICINUM	C16.2	TRZON ŻOŁĄDKA
21	EPIRUBICINUM	C16.3	UJŚCIE ODŹWIERNIKA
22	EPIRUBICINUM	C16.4	ODŹWIERNIK
23	EPIRUBICINUM	C16.5	KRZYWIZNA MNIEJSZA ŻOŁĄDKA, NIEOKREŚLONA
24	EPIRUBICINUM	C16.6	KRZYWIZNA WIĘKSZA ŻOŁĄDKA, NIEOKREŚLONA
25	EPIRUBICINUM	C16.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE ŻOŁĄDKA
26	EPIRUBICINUM	C16.9	ŻOŁĄDEK, NIEOKREŚLONY
27	EPIRUBICINUM	C34	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY OSKRZELA I PŁUCA
28	EPIRUBICINUM	C34.0	OSKRZELE GŁÓWNE

Lp	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY- DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
29	EPIRUBICINUM	C34.1	PŁĄT GÓRNY PŁUCA LUB OSKRZELE PŁATOWE GÓRNE
30	EPIRUBICINUM	C34.2	PŁĄT ŚRODKOWY PŁUCA LUB OSKRZELE PŁATOWE ŚRODKOWE
31	EPIRUBICINUM	C34.3	PŁĄT DOLNY PŁUCA LUB OSKRZELE PŁATOWE DOLNE
32	EPIRUBICINUM	C34.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE OSKRZELA I PŁUCA
33	EPIRUBICINUM	C34.9	OSKRZELE LUB PŁUCO, NIEOKREŚLONE
34	EPIRUBICINUM	C40	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY KOŚCI I CHRZĄSTKI STAWOWEJ KOŃCZYN
35	EPIRUBICINUM	C40.0	ŁOPATKA I KOŚCI DŁUGIE KOŃCZYNY GÓRNEJ
36	EPIRUBICINUM	C40.1	KOŚCI KRÓTKIE KOŃCZYNY GÓRNEJ
37	EPIRUBICINUM	C40.2	KOŚCI DŁUGIE KOŃCZYNY DOLNEJ
38	EPIRUBICINUM	C40.3	KOŚCI KRÓTKIE KOŃCZYNY DOLNEJ
39	EPIRUBICINUM	C40.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE KOŚCI I CHRZĄSTKI STAWOWEJ KOŃCZYN
40	EPIRUBICINUM	C40.9	KOŚCI I CHRZĄSTKI STAWOWE KOŃCZYN, NIEOKREŚLONE
41	EPIRUBICINUM	C41	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY KOŚCI I CHRZĄSTKI STAWOWEJ O INNYM I NIEOKREŚLONYM UMIEJSCOWIENIU
42	EPIRUBICINUM	C41.0	KOŚCI CZASZKI I TWARZY
43	EPIRUBICINUM	C41.1	ŻUCHWA
44	EPIRUBICINUM	C41.2	KOŚCI KRĘGOSŁUPA
45	EPIRUBICINUM	C41.3	KOŚCI ŻEBRA, MOSTKA I OBOJCZYKA
46	EPIRUBICINUM	C41.4	KOŚCI MIEDNICY, KOŚĆ KRZYŻOWA I GUZICZNA
47	EPIRUBICINUM	C41.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE KOŚCI I CHRZĄSTKI STAWOWEJ
48	EPIRUBICINUM	C41.9	KOŚCI I CHRZĄSTKI STAWOWE, NIEOKREŚLONE
49	EPIRUBICINUM	C46	MIĘSAK KAPOSII' EGO
50	EPIRUBICINUM	C46.0	MIĘSAK KAPOSII' EGO SKÓRY
51	EPIRUBICINUM	C46.1	MIĘSAK KAPOSII' EGO TKANKI MIĘKKIEJ
52	EPIRUBICINUM	C46.2	MIĘSAK KAPOSII' EGO PODNIEBIENIA
53	EPIRUBICINUM	C46.3	MIĘSAK KAPOSII' EGO WĘZŁÓW CHŁONNYCH
54	EPIRUBICINUM	C46.7	MIĘSAK KAPOSII' EGO INNYCH UMIEJSCOWIEŃ
55	EPIRUBICINUM	C46.8	MIĘSAK KAPOSII' EGO LICZNYCH NARZĄDÓW
56	EPIRUBICINUM	C46.9	MIĘSAK KAPOSII' EGO, NIEOKREŚLONY
57	EPIRUBICINUM	C47	NOWOTWORY ZŁOŚLIWE NERWÓW OBWODOWYCH I AUTONOMICZNEGO UKŁADU NERWOWEGO
58	EPIRUBICINUM	C47.0	NERWY OBWODOWE GŁOWY, TWARZY I SZYI
59	EPIRUBICINUM	C47.1	NERWY OBWODOWE KOŃCZYNY GÓRNEJ ŁĄCZNIE Z BARKIEM
60	EPIRUBICINUM	C47.2	NERWY OBWODOWE KOŃCZYNY DOLNEJ ŁĄCZNIE Z BIODREM
61	EPIRUBICINUM	C47.3	NERWY OBWODOWE KLATKI PIERSIOWEJ
62	EPIRUBICINUM	C47.4	NERWY OBWODOWE BRZUCHA
63	EPIRUBICINUM	C47.5	NERWY OBWODOWE MIEDNICY
64	EPIRUBICINUM	C47.6	NERWY OBWODOWE TUŁOWIA, NIEOKREŚLONE
65	EPIRUBICINUM	C47.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE NERWÓW OBWODOWYCH I AUTONOMICZNEGO UKŁADU NERWOWEGO
66	EPIRUBICINUM	C47.9	NERWY OBWODOWE I AUTONOMICZNY UKŁAD NERWOWY, NIEOKREŚLONE
67	EPIRUBICINUM	C48	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PRZESTRZENI ZAOTRZEWNOWEJ I OTRZEWNIEJ
68	EPIRUBICINUM	C48.0	PRZESTRZEŃ ZAOTRZEWNOWA

Lp	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY- DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
69	EPIRUBICINUM	C48.1	OKREŚLONA CZĘŚĆ OTRZEWNEJ
70	EPIRUBICINUM	C48.2	OTRZEWNA, NIEOKREŚLONA
71	EPIRUBICINUM	C48.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE PRZESTRZENI ZAOTRZEWNOWEJ I OTRZEWNEJ
72	EPIRUBICINUM	C49	NOWOTWORY ZŁOŚLIWE TKANKI ŁĄCZNEJ I INNYCH TKANEK MIĘKKICH
73	EPIRUBICINUM	C49.0	TKANKA ŁĄCZNA I INNE TKANKI MIĘKKIE GŁOWY, TWARZY I SZYI
74	EPIRUBICINUM	C49.1	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA KOŃCZYNY GÓRNEJ ŁĄCZNIE Z BARKIEM
75	EPIRUBICINUM	C49.2	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA KOŃCZYNY DOLNEJ ŁĄCZNIE Z BIODREM
76	EPIRUBICINUM	C49.3	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA KLATKI PIERSIOWEJ
77	EPIRUBICINUM	C49.4	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA BRZUCHA
78	EPIRUBICINUM	C49.5	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA MIEDNICY
79	EPIRUBICINUM	C49.6	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA TUŁOWIA, NIEOKREŚLONA
80	EPIRUBICINUM	C49.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE TKANKI ŁĄCZNEJ I TKANKI MIĘKKIEJ
81	EPIRUBICINUM	C49.9	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA, NIEOKREŚLONE
82	EPIRUBICINUM	C50	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY SUTKA
83	EPIRUBICINUM	C50.0	BRODAWKA I OTOCZKA BRODAWKI SUTKOWEJ
84	EPIRUBICINUM	C50.1	CENTRALNA CZĘŚĆ SUTKA
85	EPIRUBICINUM	C50.2	ĆWIARTKA GÓRNA WEWNĘTRZNA SUTKA
86	EPIRUBICINUM	C50.3	ĆWIARTKA DOLNA WEWNĘTRZNA SUTKA
87	EPIRUBICINUM	C50.4	ĆWIARTKA GÓRNA ZEWNĘTRZNA SUTKA
88	EPIRUBICINUM	C50.5	ĆWIARTKA DOLNA ZEWNĘTRZNA SUTKA
89	EPIRUBICINUM	C50.6	CZĘŚĆ PACHOWA SUTKA
90	EPIRUBICINUM	C50.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE SUTKA
91	EPIRUBICINUM	C50.9	SUTEK, NIEOKREŚLONY
92	EPIRUBICINUM	C54	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY TRZONU MACICY
93	EPIRUBICINUM	C54.0	CIEŚŃ MACICY
94	EPIRUBICINUM	C54.1	BŁONA ŚLUZOWA MACICY
95	EPIRUBICINUM	C54.2	MIĘŚNIÓWKA MACICY
96	EPIRUBICINUM	C54.3	DNO MACICY
97	EPIRUBICINUM	C54.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE TRZONU MACICY
98	EPIRUBICINUM	C54.9	TRZON MACICY, NIEOKREŚLONE
99	EPIRUBICINUM	C55	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY NIEOKREŚLONEJ CZĘŚCI MACICY
100	EPIRUBICINUM	C56	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JAJNIKA
101	EPIRUBICINUM	C57	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY INNYCH I NIEOKREŚLONYCH ŻEŃSKICH NARZĄDÓW PŁCIOWYCH
102	EPIRUBICINUM	C57.0	TRĄBKA FALLOPIA
103	EPIRUBICINUM	C57.1	WIĘZADŁO SZEROKIE MACICY
104	EPIRUBICINUM	C57.2	WIĘZADŁO OBŁE MACICY
105	EPIRUBICINUM	C57.3	PRZYMACICZA
106	EPIRUBICINUM	C57.4	PRZYDATKI MACICY, NIEOKREŚLONE
107	EPIRUBICINUM	C57.7	INNE OKREŚLONE ŻEŃSKIE NARZĄDY PŁCIOWE
108	EPIRUBICINUM	C57.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE ŻEŃSKICH NARZĄDÓW PŁCIOWYCH

Lp	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY- DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
109	EPIRUBICINUM	C57.9	ŻEŃSKIE NARZĄDY PŁCIOWE, NIEOKREŚLONE
110	EPIRUBICINUM	C80	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY BEZ OKREŚLENIA JEGO UMIEJSCOWIENIA
111	EPIRUBICINUM	C81	CHOROBA HODGKINA
112	EPIRUBICINUM	C81.0	PRZEWAGA LIMFOCYTÓW
113	EPIRUBICINUM	C81.1	STWARDNIENIE GUZKOWE
114	EPIRUBICINUM	C81.2	MIESZANOKOMÓRKOWA
115	EPIRUBICINUM	C81.3	ZMNIEJSZENIE LIMFOCYTÓW
116	EPIRUBICINUM	C81.7	INNA CHOROBA HODGKINA
117	EPIRUBICINUM	C81.9	CHOROBA HODGKINA, NIEOKREŚLONA
118	EPIRUBICINUM	C82	CHŁONIAK NIEZIARNICZY GUZKOWY (GRUDKOWY)
119	EPIRUBICINUM	C82.0	Z MAŁYCH WPUKLONYCH (SZCELINOWATYCH = CLEAVED) KOMÓREK, GUZKOWY
120	EPIRUBICINUM	C82.1	MIESZANY Z MAŁYCH WPUKLONYCH (SZCELINOWATYCH = CLEAVED) I WIELKICH KOMÓREK, GUZKOWY
121	EPIRUBICINUM	C82.2	WIELKOMÓRKOWY, GUZKOWY
122	EPIRUBICINUM	C82.7	INNE POSTACIE CHŁONIAKA NIEZIARNICZEGO GUZKOWEGO
123	EPIRUBICINUM	C82.9	CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY
124	EPIRUBICINUM	C83	CHŁONIAKI NIEZIARNICZE ROZLANE
125	EPIRUBICINUM	C83.0	Z MAŁYCH KOMÓREK (ROZLANY)
126	EPIRUBICINUM	C83.1	Z MAŁYCH WPUKLONYCH (SZCELINOWATYCH = CLEAVED) KOMÓREK (ROZLANY)
127	EPIRUBICINUM	C83.2	MIESZANY Z DUŻYCH I MAŁYCH KOMÓREK (ROZLANY)
128	EPIRUBICINUM	C83.3	WIELKOMÓRKOWY (ROZLANY)
129	EPIRUBICINUM	C83.4	IMMUNOBLASTYCZNY (ROZLANY)
130	EPIRUBICINUM	C83.5	LIMFOBLASTYCZNY (ROZLANY)
131	EPIRUBICINUM	C83.6	NIEZRÓŻNICOWANY (ROZLANY)
132	EPIRUBICINUM	C83.7	GUZ (CHŁONIAK) BURKITTA
133	EPIRUBICINUM	C83.8	INNE POSTACIE ROZLANYCH CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH
134	EPIRUBICINUM	C83.9	ROZLANY CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY
135	EPIRUBICINUM	C84	OBWODOWY I SKÓRNY CHŁONIAK Z KOMÓREK T
136	EPIRUBICINUM	C84.0	ZIARNINIAK GRZYBIASTY
137	EPIRUBICINUM	C84.1	CHOROBA SEZARY' EGO
138	EPIRUBICINUM	C84.2	CHŁONIAK STREFY T
139	EPIRUBICINUM	C84.3	CHŁONIAK LIMFOEPITELIOIDALNY
140	EPIRUBICINUM	C84.4	OBWODOWY CHŁONIAK Z KOMÓREK T
141	EPIRUBICINUM	C84.5	INNE I NIEOKREŚLONE CHŁONIAKI T
142	EPIRUBICINUM	C85	INNE I NIEOKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH
143	EPIRUBICINUM	C85.0	MIĘSAK LIMFATYCZNY
144	EPIRUBICINUM	C85.1	CHŁONIAK Z KOMÓREK B, NIEOKREŚLONY
145	EPIRUBICINUM	C85.7	INNE OKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKA NIEZIARNICZEGO
146	EPIRUBICINUM	C85.9	CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY
147	EPIRUBICINUM	C88	ZŁOŚLIWE CHOROBY IMMUNOPROLIFERACYJNE
148	EPIRUBICINUM	C88.0	MAKROGLOBULINEMIA WALDENSTRÖMA
149	EPIRUBICINUM	C88.1	CHOROBA ŁAŃCUCHÓW CIĘŻKICH ALFA

Lp	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY- DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
150	EPIRUBICINUM	C88.2	CHOROBA ŁANCUCHÓW CIĘŻKICH GAMMA
151	EPIRUBICINUM	C88.3	CHOROBA IMMUNOPROLIFERACYJNA JELITA CIENKIEGO
152	EPIRUBICINUM	C88.7	INNE ZŁOŚLIWE CHOROBY IMMUNOPROLIFERACYJNE
153	EPIRUBICINUM	C88.9	ZŁOŚLIWE CHOROBY IMMUNOPROLIFERACYJNE, NIEOKREŚLONE
154	EPIRUBICINUM	C90	SZPICZAK MNOGI I NOWOTWORY ZŁOŚLIWE Z KOMÓREK PLAZMATYCZNYCH
155	EPIRUBICINUM	C90.0	SZPICZAK MNOGI
156	EPIRUBICINUM	C90.1	BIAŁACZKA PLAZMATYCZNOKOMÓRKOWA
157	EPIRUBICINUM	C90.2	POZASZPIKOWA POSTAĆ SZPICZAKA
158	EPIRUBICINUM	C91	BIAŁACZKA LIMFATYCZNA
159	EPIRUBICINUM	C91.0	OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA
160	EPIRUBICINUM	C91.1	PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA LIMFOCYTOWA
161	EPIRUBICINUM	C91.2	PODOSTRA BIAŁACZKA LIMFOCYTOWA
162	EPIRUBICINUM	C91.3	BIAŁACZKA PROLIMFOCYTARNA
163	EPIRUBICINUM	C91.4	BIAŁACZKA WŁOCHATOKOMÓRKOWA (HAIRY-CELL)
164	EPIRUBICINUM	C91.5	BIAŁACZKA DOROSŁYCH Z KOMÓREK T
165	EPIRUBICINUM	C91.7	INNA BIAŁACZKA LIMFATYCZNA
166	EPIRUBICINUM	C91.9	BIAŁACZKA LIMFATYCZNA, NIEOKREŚLONA
167	EPIRUBICINUM	C92	BIAŁACZKA SZPIKOWA
168	EPIRUBICINUM	C92.0	OSTRA BIAŁACZKA SZPIKOWA
169	EPIRUBICINUM	C92.1	PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA SZPIKOWA
170	EPIRUBICINUM	C92.2	PODOSTRA BIAŁACZKA SZPIKOWA
171	EPIRUBICINUM	C92.3	MIĘSAK SZPIKOWY
172	EPIRUBICINUM	C92.4	OSTRA BIAŁACZKA PROMIELOCYTOWA
173	EPIRUBICINUM	C92.5	OSTRA BIAŁACZKA SZPIKOWO-MONOCYTOWA
174	EPIRUBICINUM	C92.7	INNA BIAŁACZKA SZPIKOWA
175	EPIRUBICINUM	C92.9	BIAŁACZKA SZPIKOWA, NIEOKREŚLONA
176	EPIRUBICINUM	C93	BIAŁACZKA MONOCYTOWA
177	EPIRUBICINUM	C93.0	OSTRA BIAŁACZKA MONOCYTOWA
178	EPIRUBICINUM	C93.1	PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA MONOCYTOWA
179	EPIRUBICINUM	C93.2	PODOSTRA BIAŁACZKA MONOCYTOWA
180	EPIRUBICINUM	C93.7	INNA BIAŁACZKA MONOCYTOWA
181	EPIRUBICINUM	C93.9	BIAŁACZKA MONOCYTOWA, NIEOKREŚLONA
182	EPIRUBICINUM	C94	INNE BIAŁACZKI OKREŚLONEGO RODZAJU
183	EPIRUBICINUM	C94.0	OSTRA CZERWIENICA I BIAŁACZKA ERYTROBLASTYCZNA (ERYTROLEUKEMIA)
184	EPIRUBICINUM	C94.1	PRZEWLEKŁA CZERWIENICA
185	EPIRUBICINUM	C94.2	OSTRA BIAŁACZKA MEGAKARIOBLASTYCZNA
186	EPIRUBICINUM	C94.3	BIAŁACZKA Z KOMÓREK TUCZNYCH
187	EPIRUBICINUM	C94.4	OSTRA SZPIKOWICA UOGÓLNIONA
188	EPIRUBICINUM	C94.5	OSTRE ZWŁÓKNIENIE SZPIKU
189	EPIRUBICINUM	C94.7	INNA OKREŚLONA BIAŁACZKA
190	EPIRUBICINUM	C95	BIAŁACZKA Z KOMÓREK NIEOKREŚLONEGO RODZAJU
191	EPIRUBICINUM	C95.0	OSTRA BIAŁACZKA Z KOMÓREK NIEOKREŚLONEGO RODZAJU

Lp	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY- DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
192	EPIRUBICINUM	C95.1	PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA Z KOMÓREK NIEOKREŚLONEGO RODZAJU
193	EPIRUBICINUM	C95.2	PODOSTRA BIAŁACZKA Z KOMÓREK NIEOKREŚLONEGO RODZAJU
194	EPIRUBICINUM	C95.7	INNA BIAŁACZKA Z KOMÓREK NIEOKREŚLONEGO RODZAJU
195	EPIRUBICINUM	C95.9	BIAŁACZKA, NIEOKREŚLONA
196	EPIRUBICINUM	C96	INNY I NIEOKREŚLONY NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY TKANKI LIMFATYCZNEJ, KRWIOTWÓRCZEJ I TKANEK POKREWNYCH
197	EPIRUBICINUM	C96.0	CHOROBA LETTERERA-SIWEGO
198	EPIRUBICINUM	C96.1	HISTIOCYTOZA ZŁOŚLIWA
199	EPIRUBICINUM	C96.2	GUZY ZŁOŚLIWE Z KOMÓREK TUCZNYCH
200	EPIRUBICINUM	C96.3	PRAWDZIWY CHŁONIAK HISTIOCYTARNY
201	EPIRUBICINUM	C96.7	INNE OKREŚLONE NOWOTWORY ZŁOŚLIWE TKANKI LIMFATYCZNEJ, KRWIOTWÓRCZEJ I TKANEK POKREWNYCH
202	EPIRUBICINUM	C96.9	NOWOTWORY ZŁOŚLIWE TKANKI LIMFATYCZNEJ, KRWIOTWÓRCZEJ I POKREWNYCH, NIEOKREŚLONE
203	EPIRUBICINUM	D48	NOWOTWORY O NIEPEWNYM LUB NIEZNANYM CHARAKTERZE INNYCH I NIEOKREŚLONYCH UMIEJSCOWIEŃ
204	EPIRUBICINUM	D48.0	KOŚCI I CHRZĄSTKI STAWOWE
205	EPIRUBICINUM	D48.1	TKANKA ŁĄCZNA I INNE TKANKI MIĘKKIE
206	EPIRUBICINUM	D48.2	NERWY OBWODOWE I AUTONOMICZNY UKŁAD NERWOWY
207	EPIRUBICINUM	D48.3	PRZESTRZEŃ ZAOTRZEWNOWA
208	EPIRUBICINUM	D48.4	OTRZEWNA
209	EPIRUBICINUM	D48.5	SKÓRA
210	EPIRUBICINUM	D48.6	SUTEK
211	EPIRUBICINUM	D48.7	INNE OKREŚLONE UMIEJSCOWIENIE
212	EPIRUBICINUM	D48.9	NOWOTWÓR O NIEPEWNYM LUB NIEZNANYM CHARAKTERZE, NIEOKREŚLONY
213	EPIRUBICINUM	E85	AMYLOIDOZA /SKROBIAWICA/
214	EPIRUBICINUM	E85.0	SKROBIAWICE UKŁADOWE DZIEDZICZNE LUB RODZINNE, POSTAĆ NIE-NEUROPATYCZNA
215	EPIRUBICINUM	E85.1	SKROBIAWICA UKŁADOWA DZIEDZICZNA LUB RODZINNA, POSTAĆ NEUROPATYCZNA
216	EPIRUBICINUM	E85.2	SKROBIAWICA UKŁADOWA DZIEDZICZNA LUB RODZINNA, NIEOKREŚLONA
217	EPIRUBICINUM	E85.3	WTÓRNE AMYLOIDOZY NARZĄDOWE
218	EPIRUBICINUM	E85.4	ZLOKALIZOWANE (NARZĄDOWE) ODKŁADANIE SIĘ MAS SKROBIOWATYCH
219	EPIRUBICINUM	E85.8	INNE AMYLOIDOZY
220	EPIRUBICINUM	E85.9	AMYLOIDOZA, NIEOKREŚLONA

9. Piśmiennictwo

Problem zdrowotny	
PUO 2013	Krzakowski M., Warzocha K., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 Tom 1, VIA Medica Gdańsk 2013
Onkologia podręcznik dla studentów I lekarzy	Kordka R., Onkologia podręcznik dla studentów i lekarzy, Wydanie trzecie poprawione i uzupełnione, VIA Medica Gdańsk 2007
KRN	Krajowy Rejest Nowotworów www. http://onkologia.org.pl/
Rekomendacje kliniczne	
AHRQ 2011	O'Sullivan B, Rumble RB, Warde P, IMRT Indications Expert Panel. The role of IMRT in head & neck cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO); 2011 Jan 12. Various p. (Evidence-based series; no. 21-3-3).
ENT-UK 2011	Johnson A., Woodward R., Goodacre T., Martin I.C., Watkinson J.C., Head and Neck Cancer: Multidisciplinary Management Guidelines 4th edition, 2011, British Association of Otorhinolaryngology, The Royal College of Surgeons of England
HYCCN 2011	HYCCN Guidelines for the Management of Adult Patients With Head & Neck Cancers Version 1.2 reissue June 2011
NCCN 2013	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Head and Neck Cancers, version 2.2013
NCI 2014	National Cancer Institute at the National Institutes of Health - Paranasal Sinus and Nasal Cavity Cancer Treatment (PDQ),
Dowody naukowe – mitomycyna	
Smid 1995	Smid L, Lesnicar H, Zakotnik B, Soba E, Budihna M, Furlan L, Zargi M, Rudolf Z: Radiotherapy, combined with simultaneous chemotherapy with mitomycin C and bleomycin for inoperable head and neck cancer – preliminary report. Int. J. Radiation Oncology Biol Phys. 1995 vol. 32, no. 3, pp.769-775.
Harrison 1998	Harrison, L.B.R. et al.: A prospective phase II trial of concomitant chemotherapy and radiotherapy with delayed accelerated fractionation in unresectable tumors of the head and neck. Head and Neck 1998;20(6): 497-503.
Harrison 1994	Harrison, L.B.P. et al.: Management of unresectable malignant tumors at the skull base using concomitant chemotherapy and radiotherapy with accelerated fractionation. Skull Base Surgery 1994;4(3):127-131.
Hoppe 2008	Hoppe, B.S.N. et al.: Unresectable Carcinoma of the Paranasal Sinuses: Outcomes and Toxicities. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2008;72(3):763-769.
Macmillan 1991	Macmillan, C.H.C. et al: Concomitant chemo/radiotherapy for advanced carcinoma of the head and neck. British Journal of Radiology 1991;64(766):941-946.
Dowody naukowe – epirubicyna	
Fusconi 2002	Fusconi, M.M. et al: Leiomyosarcoma of the sinonasal tract: A case report and literature review. American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery 2002;23(2):108-111.
Ferguson 2001	Ferguson, M.J.D. et al: Locally recurrent adenoid cystic carcinoma of the left antrum: response to epirubicin, cisplatin and 5-fluorouracil. Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)) 2001;13(3): 236-237.
Salvan 1998	Salvan D, Julieron M, Marandas P, Janot F, Leridant AM, Domenge C, Mamelle G, Schwaab G, Luboinski B.: Combined transfacial and neurosurgical approach to malignant tumours of the ethmoid sinus. J Laryngol Otol. 1998;112(5):446-50.
Ferrand 2011	Ferrand, F.R.S. et al: Primary chemotherapy with fep regimen (farmorubicin, cisplatin, 5-fluorouracyl) followed by craniofacial resection and radiotherapy for paranasal adenocarcinoma - Single center results of a 10 year experience. European Journal of Cancer, Conference(var.pagings): September.