



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Temozolomidum we wskazaniach:**  
**nowotwór złośliwy żołądka (C16)**  
**nowotwór złośliwy jelita cienkiego (C17)**  
**nowotwór złośliwy jelita grubego (C18)**  
**nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (C19)**  
**nowotwór złośliwy odbytnicy (C20)**

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego

Raport Nr: AOTM-OT-434-26/2014

Warszawa, grudzień 2014 r.

**Wykaz skrótów**

<p><b>Agencja</b> – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p><b>ChPL</b> – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p><b>CI</b> – (ang. – Confidence Interval) przedział ufności</p> <p><b>CR</b> (ang. Complete response) – odpowiedź całkowita;</p> <p><b>CTC AE</b> – (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events)</p> <p><b>DOTA</b> – Chelator zwiększający stabilność kompleksu</p> <p><b>DTPA</b> – Chelator zwiększający stabilność kompleksu (Diethylenetriamine Pentaacetic Acid)</p> <p><b>EFS</b> (ang. event-free survival) - przeżycie wolne od zdarzeń</p> <p><b>ENETS</b> – Europejskie Stowarzyszenie Guzów Neuroendokrynych (European Neuroendocrine Tumor Society)</p> <p><b>ESMO</b> – ang. European Society for Medical Oncology</p> <p><b>FDA</b> – Agencja ds. Żywności i Leków w USA (Food and Drug Administration),</p> <p><b>GEP NET</b> – Guzy neuroendokryne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors)</p> <p><b>i.v.</b> – (łac. - in venam) dożylnie</p> <p><b>Komparator</b> – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p><b>Lek</b> – 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.)</p> <p><b>MD</b> – (ang. – Mean Difference) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p><b>MR</b> (ang. minor response) – odpowiedź minimalna;</p> <p><b>N</b> – liczba pacjentów w badaniu,</p> <p><b>n</b> – liczba pacjentów w grupie,</p> <p><b>NANEST</b> – Północno-Amerykańskie Stowarzyszenie Guzów Neuroendokrynych (North American Neuroendocrine Tumor Society)</p> <p><b>NCCN</b> – Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych (National Comprehensive Cancer Network)</p> <p><b>nd</b> – nie dotyczy,</p> <p><b>NNT</b> – (ang. – Number Needed to Treat) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p> <p><b>NTS</b> – ang. Neuroendocrine Tumour Society,</p> <p><b>OS</b> (ang. overall survival) – przeżywalność całkowita</p> <p><b>p</b> – wartość p,</p> <p><b>p.o.</b> – (łac. - per os) doustnie</p> <p><b>PD</b> (ang. progression disease) – progresja choroby</p> <p><b>PFS</b> (ang. progression-free survival)- przeżycie bez progresji</p> <p><b>PR</b> – (ang. Partial response) Częściowa odpowiedź na leczenie</p> <p><b>PRRT</b> – (ang. peptide receptor radionuclide radiotherapy) peptydowa receptorowa terapia radioizotopowa</p> <p><b>PSGN</b> – Polska Sieć Guzów Neuroendokrynych</p> <p><b>PUO</b> – Polska Unia Onkologii</p> <p><b>RCT</b> – randomizowane badanie kliniczne (ang. Randomised control trial),</p> <p><b>RD</b> – różnica ryzyk (ang. Risk difference),</p> <p><b>RECIST</b> – (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)</p> <p><b>Rozporządzenie</b> – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773),</p> <p><b>RR</b> – (ang. – Relative Risk, Risk Ratio) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu</p>
--

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**SST** – Somatostatyna,

**SSTA** – analogi somatostatyny,

**SSTR** – receptory dla somatostatyny (4,7,10-tetraazacyclododecane - 1,4,7,10-tetraacetic acid),

**SWOG** – (ang. Southwest Oncology Group)

**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

**TtP** (ang. time to progression) – czas do wystąpienia progresji choroby

**URPL** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**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.)

**WMD** – (ang. Weighted Mean Difference) średnia ważona różnic

**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 .....	5
2. Problem decyzyjny .....	7
2.1. Przedmiot i historia zlecenia .....	7
2.2. Problem zdrowotny .....	7
2.3. Skutki następstw stanu zdrowotnego, istotność ocenianej technologii medycznej, dowody naukowe – w opinii ekspertów klinicznych .....	19
2.4. Liczebność populacji .....	19
2.5. Interwencja oceniana i komparatory .....	21
2.5.1. Interwencja oceniana .....	21
2.5.2. Komparatory .....	26
3. Opinie ekspertów .....	28
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....	29
4.1. Rekomendacje kliniczne .....	29
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	34
5. Finansowanie ze środków publicznych .....	36
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	36
5.2. Stan finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych w innych krajach .....	37
6. Analiza kliniczna .....	38
6.1. Metodologia analizy klinicznej .....	38
6.2. Wyniki analizy klinicznej .....	40
6.3. Bezpieczeństwo .....	41
6.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	42
7. Podsumowanie .....	44
7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	44
8. Piśmiennictwo .....	48
9. Załączniki .....	51
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji dla temozolomidu w rozpatrywanym wskazaniu: C16-C20 .....	51
9.2. Strategia wyszukiwania publikacji dla temozolomidu we wskazaniu: guzy neuroendokrynne układu pokarmowego .....	53
9.3. Rozpoznanie wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 finansowane ze środków publicznych .....	55

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

26.11.2014; MZ-PLA-4610-351(2)/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

**Temozolomidum** we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów wg ICD-10:

- C16 Nowotwór złośliwy żołądka,
- C17 Nowotwór złośliwy jelita cienkiego,
- C18 Nowotwór złośliwy jelita grubego,
- C19 Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego,
- C20 Nowotwór złośliwy odbytnicy.

**– w przypadkach innych niż określone w ChPL.**

Typ zlecenia: Zlecenie na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy 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.).

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu: Nie dotyczy

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

Oceniana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną: temozolomidum, 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.) wraz z informacją o podmiocie odpowiedzialnym dla wnioskowanej technologii zestawiono w poniższej tabeli:

**Tabela 1. Wykaz leków zawierających substancję czynną: temozolomidum, objętych refundacją i ujętych w części C wykazu leków refundowanych: leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Podmiot odpowiedzialny	Kod EAN
	<b>Temozolomidum</b>			
Temozolomidum	Blastomat, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	Alvogen IPCo S.à.r.l.	5909991034252
	Blastomat, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.		5909991034283
	Blastomat, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.		5909991034320
	Blastomat, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.		5909991034351
	Blastomat, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.		5909991034382
	Blastomat, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.		5909991034429
	Temodal, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	Merck Sharp & Dohme Limited	5909990672158
	Temodal, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.		5909990672172
	Temodal, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.		5909990672196
	Temodal, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.		5909990672219
	Temodal, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.		5909990672233

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.		5909990716999
	Temomedac, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	4037353009967
	Temomedac, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.		4037353009974
	Temomedac, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.		4037353009981
	Temomedac, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.		4037353009998
	Temomedac, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.		4037353010000
	Temomedac, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.		4037353010017
	Temostad, kaps. twarde, 5 mg	5 szt.		STADA Arzneimittel AG,
	Temostad, kaps. twarde, 20 mg	5 szt.	5909990805105	
	Temostad, kaps. twarde, 100 mg	5 szt.	5909990805136	
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.	5909991061258
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.		5909991061265
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.		5909991061272
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.		5909991061289
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.		5909991061296
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.		5909991061302
	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 5 mg	but. (5 szt.)		Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 20 mg	but. (5 szt.)	5909991054724	
	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 100 mg	but. (5 szt.)	5909991054823	
	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 140 mg	but. (5 szt.)	5909991054922	
	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 180 mg	but. (5 szt.)	5909991054953	
	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 250 mg	but. (5 szt.)	5909991055004	
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (but.)	Teva Pharma B.V.	5909990744701
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (but.)		5909990744725
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (but.)		5909990744749
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps. (but.)		5909990744763
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (but.)		5909990744787
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (but.)		5909990746057

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia zlecenia

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 przedmiotowego 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. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Niniejsze opracowanie dotyczy produktów leczniczych zawierających substancję czynną temozolomidum we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:

- C16 Nowotwór złośliwy żołądka,
- C17 Nowotwór złośliwy jelita cienkiego,
- C18 Nowotwór złośliwy jelita grubego,
- C19 Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego,
- C20 Nowotwór złośliwy odbytnicy.

– w przypadkach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Wraz ze zleceniem MZ do AOTM przekazano również opinię Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, Prof. dr. hab. n. med. M. Krzakowskiego, nr KK/073-326/2014 z dnia 27 listopada 2014 r.

W trakcie opracowywania materiałów analitycznych, wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia (pismem znak: AOTM-RK-434-7(2)/APe/2014 z dnia 28 listopada 2014 r.) z prośbą o udostępnienie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań leków zawierających substancję *leuprorelinum* (leuprorelina) oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowym wskazaniu.

Źródło: korespondencja MZ, NFZ

### 2.2. Problem zdrowotny

Klasyfikację kodów ICD-10 oraz ich rozwinięcia przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 2. Oceniane wskazania według klasyfikacji ICD wraz z rozszerzeniami

C16: Nowotwór złośliwy żołądka	C17 Nowotwór złośliwy jelita cienkiego	C18 Nowotwór złośliwy jelita grubego	C19 Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego,	C20 Nowotwór złośliwy odbytnicy
<p>C16.0 Wpust</p> <p>-Ujście wpustowe</p> <p>-Połączenie przełykowo-wpustowe</p> <p>-Połączenie przełykowo-żołądkowe</p> <p>-Przełyk i żołądek;</p> <p>C16.1 Dno żołądka;</p> <p>C16.2 Trzon żołądka;</p> <p>C16.3 Ujście odźwiernika,</p> <p>-Ujście żołądka;</p> <p>C16.4 Odźwiernik</p> <p>-Część odźwiernikowa,</p> <p>-Kanał odźwiernika;</p> <p>C16.5 Krzywizna mniejsza żołądka, umiejscowienie nieokreślone</p>	<p>C17.0 Dwunastnica;</p> <p>C17.1 Jelito czcze;</p> <p>C17.2 Jelito kręte</p> <p>-Nie obejmuje: zastawka krętniczo-kałnicza (C18.0);</p> <p>C17.3 Uchyłek Meckela;</p> <p>C17.8 Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita cienkiego;</p> <p>C17.9 Jelito cienkie, umiejscowienie nieokreślone</p>	<p>C18.0 Jelito ślepe</p> <p>-Zastawka krętniczo-kałnicza;</p> <p>C18.1 Wyrostek robaczkowy;</p> <p>C18.2 Okrężnica wstępująca;</p> <p>C18.3 Zgięcie wątrobowe;</p> <p>C18.4 Okrężnica poprzeczna;</p> <p>C18.5 Zgięcie śledzionowe;</p> <p>C18.6 Okrężnica zstępująca;</p> <p>C18.7 Esica</p> <p>-Zgięcie esicy</p> <p>-Nie obejmuje: zgięcie esiczo-odbytnicze (C19);</p> <p>C18.8 Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita grubego;</p> <p>C18.9 Okrężnica,</p>	<p>Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego;</p> <p>Okrężnica z odbytnicą;</p> <p>Zgięcie krzyżowe (okrężnicy esowatej)</p>	<p>Nowotwór złośliwy odbytnicy;</p> <p>Bańka odbytnicy</p>

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

C16: Nowotwór złośliwy żołądka	C17 Nowotwór złośliwy jelita cienkiego	C18 Nowotwór złośliwy jelita grubego	C19 Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego,	C20 Nowotwór złośliwy odbytnicy
-Krzywizna mniejsza żołądka niesklasyfikowana w C16.1–C16.4; C16.6 Krzywizna większa żołądka, umiejscowienie nieokreślone -Krzywizna większa żołądka niesklasyfikowana w C16.0–C16.4; C16.8 Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie żołądka; C16.9 Żołądek, umiejscowienie nieokreślone -Rak żołądka BNO		umiejscowienie nieokreślone -Jelito grube BNO		

Źródło: <http://www.csioz.gov.pl/src/files/klasyfikacje/ICD10Towl.pdf> ; <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en>

### **C16: Nowotwór złośliwy żołądka**

**Definicja:** ICD-10: C16. Rak żołądka (łac. carcinoma ventriculi, ang. gastric cancer, stomach cancer) to pierwotny nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka błony śluzowej żołądka.

Na rozwój raka żołądka wpływają czynniki środowiskowe, w tym bakteryjne (*Helicobacter pylori*), oraz specyficzne zmiany genetyczne (m.in. polimorfizmy cytokin prozapalnych), które są istotne dla rozwoju tego nowotworu u młodszych osób (≤ 45 rż.) — przede wszystkim wrodzonego raka żołądka (mutacja genu E-kadheryny — CDH1). Infekcja *Helicobacter pylori* jest czynnikiem ryzyka raka żołądka typu jelitowego, którego długi proces rozwoju prowadzi od zapalenia błony śluzowej żołądka, przez fazę zapalenia zanikowego, do metaplastji jelitowej, a następnie dysplazji. Największy wpływ na nowotworzenie mają szczepy tej bakterii wykazujące ekspresję genów kodujących białko cagA, cytotoksyny vacA s1 lub vacA m1. Nie zaleca się jednak powszechnej eradykacji *Helicobacter pylori* jako sposobu prewencji raka żołądka. Wśród czynników środowiskowych wymienia się dietę zawierającą dużo soli, związków azotowych, palenie tytoniu i spożywanie alkoholu.

#### **Epidemiologia:**

Zachorowalność na raka gruczołowego żołądka w Polsce w roku 2006 wynosiła 3447 nowych zachorowań u mężczyzn (5,4% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów złośliwych) oraz 1870 zachorowań u kobiet (3,0%). Ilość zgonów w roku 2006 wynosiła odpowiednio 3535 u mężczyzn (6,83% zgonów z powodu choroby nowotworowej) oraz 1978 zgonów u kobiet (4,96%).

Pod względem zachorowalności nowotwory żołądka znajdują się na 6 miejscu u mężczyzn oraz na 11 u kobiet. Rak gruczołowy żołądka jest 3 nowotworem złośliwym w kolejności pod względem umieralności u mężczyzn oraz 8 u kobiet. Współczynnik zachorowalności na 100.000 osób populacji w Polsce wynosi 18,9 u mężczyzn oraz 9,5 u kobiet. Najczęściej diagnozowanymi postaciami raka żołądka są raki miejscowo zaawansowane, dające objawy kliniczne. Wczesny rak żołądka, ograniczony jedynie do błony śluzowej i podśluzowej, stanowi jedynie około 5% wszystkich wykrytych przypadków zachorowań na ten nowotwór.

Źródło: [http://www.onkonet.pl/dl\\_npp\\_rakzoladka.html](http://www.onkonet.pl/dl_npp_rakzoladka.html)

**Rozpoznanie:** Najczęściej występującym nowotworem żołądka jest gruczolakorak. Znacznie rzadziej występują chłoniaki, nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST, gastrointestinal stromal tumors), mięsaki i nowotwory neuroendokrynne (NET, neuroendocrine tumors).

Histokliniczna klasyfikacja Lauréna, uwzględniająca morfologię komórek i sposób naciekania, wyróżnia dwa podstawowe typy gruczolakoraka żołądka:

- jelitowy — cechujący się morfologicznym podobieństwem do błony śluzowej jelita. W strukturze przeważa budowa gruczolowa z komórkami przypominającymi cylindryczne komórki jelitowe oraz obecność komórek kubkowych wytwarzających kwaśne mukopolisacharydy. Towarzyszy mu zwykle zanikowe zapalenie błony śluzowej wraz z metaplastją jelitową. Typ jelitowy charakteryzuje się rozprężającym sposobem naciekania i lepszym rokowaniem;
- rozlany — cechujący się obecnością pojedynczych komórek lub małych gniazd raka o niewielkiej kohezji. Rozrasta się śródściennie z rozproszonymi komórkami nowotworowymi, nie tworząc wyraźnych granic. Ze względu na wysoki stopień złośliwości charakteryzuje się gorszym rokowaniem.

Klasyfikacja Lauréna ma znaczenie rokownicze oraz jest przydatna przy podejmowaniu decyzji klinicznych, między innymi dotyczących zakresu resekcji żołądka. Zmniejszanie zachorowalności na raka żołądka dotyczy głównie raka żołądka typu jelitowego.

Rozpoznanie choroby powinno być potwierdzone w badaniu histologicznym, łącznie z określeniem typu histologicznego nowotworu oraz stanu HER2. Podstawową metodą oceny receptora HER2 jest



we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

immunohistochemicznie określenie nadekspresji (HER2+++), a w przypadkach o granicznej wartości (HER2++) dodatkowo można ocenić amplifikację genu HER2 metodą FISH. Nadekspresja lub amplifikacja HER2 zależą od typu histologicznego raka i jego lokalizacji. Dodatni stan HER2 stwierdza się najczęściej w raku typu jelitowego zlokalizowanym we wpuście żołądka lub połączeniu przełykowo-żołądkowym. Podobnie jak w przypadku raka piersi, ocena stanu HER2 w raku żołądka powinna być dokonywana w pracowniach patomorfologicznych mających odpowiednie doświadczenie.

**Objawy:** Wczesnej postaci raka żołądka nie towarzyszą charakterystyczne objawy. Zaawansowana postać charakteryzuje się: chudnięciem, stałym słabym bólem w nadbrzuszu, uczuciem sytości poposiłkowej, nudnościami, objawami wynikającymi z niedokrwistości. Zaawansowana choroba objawia się wyczuwalnym w badaniu przedmiotowym guzem, puchliną brzuszną i symptomami przerzutów.

**Leczenie ogólne zasady:** Zalecane jest wycięcie przynajmniej 2/3 części żołądka z limfadenektomią D2, która obejmuje stacje węzłów chłonnych 1, 2\*, 3–7 (okołożołądkowe, D1) oraz 8, 9, 10\*, 11 i 12 (\*węzły chłonne okołowpustowe lewe i wnęki śledziony nie muszą być usuwane w czasie resekcji dalszej części żołądka). Należy dążyć do tego, aby wynik badania histologicznego preparatu chirurgicznego po regionalnej limfadenektomii zawierał ocenę więcej niż 15 węzłów chłonnych. Nie zaleca się splenektomii lub wycięcia ogona trzustki. Wycięcie śledziony jest dopuszczalne w przypadku jej bezpośredniego naciekania przez ciągłość lub zajęcia wnęki śledziony. Można rozważać jejunostomię odżywczą, zwłaszcza u chorych, u których przewiduje się pooperacyjną chemioradioterapię (CRT). Neoadiuwantową CRT niekiedy stosuje się w rakach połączenia przełykowo-żołądkowego, natomiast jej zastosowanie w rakach żołądka jest przedmiotem badań klinicznych. Napromienianie paliatywne u chorych z guzem nieresekcyjnym jest uzasadnione wyłącznie w przypadkach niedokrwistości spowodowanej krwawieniem z guza. U chorych na resekcyjnego raka żołądka lub raka połączenia przełykowo-żołądkowego okołoperacyjna CTH (stosowana zarówno przed operacją, jak i po zabiegu) pozwala uzyskać wydłużenie czasu przeżycia (całkowitego i wolnego od nawrotu choroby) w porównaniu z leczeniem operacyjnym. Podobne obserwacje dotyczą uzupełniającej CRT. Mimo że metoda ta została uznana za standardową w Stanach Zjednoczonych, w krajach europejskich zwykle wykorzystuje się ją u chorych po nieoptymalnej limfadenektomii (obejmującej < 15 węzłów chłonnych) lub po resekcji mikroskopowo nieradykalnej (R1). Chemioterapia rozlanego raka żołądka wpływa zarówno na przedłużenie czasu przeżycia, jak i poprawę jakości życia chorych. Według danych pochodzących z amerykańskiego rejestru *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) dotyczących chorych na raka żołądka, leczonych operacyjnie w latach 1991–2000, odsetek 5-letnich przeżyć w I stopniu zaawansowania nowotworu wynosi: 57–71%, w II — 33–46%, a w III — 9–20%. W Stanach Zjednoczonych i Europie przeżycia są 2-krotnie gorsze (20–25%) niż w Japonii (52%). Według danych z badania EUROCARE-4 odsetek 5-letnich przeżyć wyniósł w Polsce 14% (średnia europejska: 25%).

**Leczenie uogólnionego raka żołądka:** Paliatywna CTH u chorych na nieoperacyjnego raka żołądka w porównaniu z leczeniem objawowym wydłuża przeżycie i poprawia jego jakość. U części chorych z granicznie nieresekcyjnymi guzami zastosowanie leczenia systemowego może umożliwić wykonanie radykalnej resekcji. Wybór schematu terapii powinien zależeć od stanu sprawności chorych oraz profilu działań niepożądanych leków cytotoksycznych. Metaanalizy wskazują, że kapecytabina jest nieco skuteczniejsza niż FU oraz że schematy 3-lekowe zawierające antracyklinę mają przewagę nad 2-lekowymi. Z powodu toksyczności należy unikać stosowania FU w postaci wstrzyknięć, a nie ciągłych wlewów.

Do schematów CTH o największej skuteczności należy skojarzenie soli platyny (cisplatyna lub oksaliplatyna) z fluoropirymidyną oraz epirubicyną (ECF, ECX, EOX). Dodanie docetakselu do CTH zawierającej FU i cisplatynę (DCF) wpływa na wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z CTH 2-lekową, ale wiąże się z większą toksycznością, dlatego zalecana jest profilaktyka pierwotna granulopoetynami. Zastąpienie FU kapecytabiną oraz cisplatynę oksaliplatyną w schemacie ECF nie zmniejsza skuteczności leczenia, natomiast jest lepiej akceptowane przez chorych, nie wymaga dożylnego nawadniania i podawania ciągłych wlewów wymagających centralnego dostępu żylnego. Co więcej, w badaniu III fazy wykazano, że czas przeżycia chorych leczonych schematem EOX był nieco dłuższy niż grupy otrzymującej ECF (odsetek 1-roczyńskich przeżyć 47 v. 38%). Porównywalną skuteczność z CTH zawierającą sole platyny i FU ma irynotekan z FU oraz folinianem wapnia, zwłaszcza u chorych z przeciwwskazaniami do podania cisplatyny. Monoterapię FU można zastosować u chorych w gorszym stopniu sprawności, z przeciwwskazaniami do leczenia antracyklinami lub pochodnymi platyny. Dodanie trastuzumabu do CTH cisplatyną i fluoropirymidyną w leczeniu 1. linii chorych z guzami wykazującymi nadekspresję HER2 zwiększa medianę czasu przeżycia prawie o 3 miesiące. Największą korzyść odnoszą chorzy z nadekspresją receptora ocenioną immunohistochemicznie na 3+, której z reguły towarzyszy amplifikacja genu (mediana 17,9 v. 12,3 mies.).

Chemioterapię kolejnych linii można podawać wyłącznie wybranym chorym w dobrym stanie ogólnym. Dotychczas nie określono optymalnego schematu leczenia, ale wykazano, że podawanie irynotekanu ma przewagę nad leczeniem objawowym.

Źródło: Polska Unia Onkologii, *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu pokarmowego*, 2013.

### **C17 Nowotwór złośliwy jelita cienkiego**

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

**Definicja:** ICD-10: C17. Nowotwór złośliwy jelita cienkiego - guzy nowotworowe umiejscowione w jelicie cienkim. Najczęściej spotykanymi typami histologicznymi wśród złośliwych nowotworów jelita cienkiego są: rak gruczołowy (około 50%), rakowiak, chłoniak (zwykle niezziarniczny T-komórkowy; czynnikiem usposabiającym jest choroba trzewna), mięsak (najczęściej leiomyosarcoma, rzadziej angiosarcoma lub liposarcoma) oraz nowotwór podścieliska układu pokarmowego (GIST, gastrointestinal stromal tumour). Jelito cienkie (20–30%) to drugie po żołądku (50–60%) najczęstsze miejsce występowania GIST. Rakowiaki stanowią 20–50% wszystkich nowotworów jelita cienkiego i jest to drugie po wyrostku robaczkowym najczęstsze miejsce ich lokalizacji; częstość ich występowania rośnie. Rak gruczołowy najczęściej jest zlokalizowany w dwunastnicy i jelicie czczym (często wielomiejscowo synchroniczne lub metachroniczne), natomiast rakowiaki i mięsaki — w jelicie biodrowym.

Zgodnie z klasyfikacją Union for International Cancer Control/American Joint Cancer Committee (UICC/AJCC) zaawansowanie nowotworu określa się na podstawie systemu TNM.

**Tabela 3 Definicje cech TNM w nowotworach jelita cienkiego według UICC/AJCC (7. edycja z 2010 r.)**

Cecha	Definicja
<b>T</b>	<b>Guz pierwotny</b>
TX	Nie można ocenić guza
T0	Guz nieobecny
Tis	Rak przedinwazyjny
T1	Guz ograniczony do trzustki o średnicy ≤ 2 cm
T2	Guz ograniczony do trzustki o średnicy > 2 cm
T3	Guz przekraczający granice trzustki, ale bez naciekania pnia trzewnego i tętnicy krezkowej górnej
T4	Guz naciekający pień trzewny lub tętnicę krezkową górną
<b>N</b>	<b>Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych*</b>
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nieobecność przerzutów do węzłów chłonnych
N1	Obecność przerzutów do węzłów chłonnych
<b>M</b>	<b>Przerzuty odległe narządów</b>
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych

**Tabela 4 Klasyfikacja zaawansowania nowotworów jelita cienkiego według UICC/AJCC (7. edycja z 2010 r.)**

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1	N0	M0
<b>IB</b>	T2	N0	M0
<b>IIA</b>	T3	N0	M0
<b>IIB</b>	T1-3	N1	M0
<b>III</b>	T4	Każde N	M0
<b>IV</b>	Każde T	Każde N	M1

**Epidemiologia:** Nowotwory jelita cienkiego stanowią mniej niż 0,5% wszystkich nowotworów złośliwych i około 1–3% złośliwych nowotworów przewodu pokarmowego. W 2010 roku w Polsce rozpoznano je u 120 mężczyzn i 121 kobiet (standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi, odpowiednio, 0,42 i 0,34/105). Kilkukrotnie wyższe ryzyko wystąpienia raka jelita cienkiego towarzyszy chorobie Leśniowskiego-Crohna. Jest ono podwyższone również u chorych z polipami sporadycznymi, zespołem polipowatości rodzinnej (FAP, familial adenomatous polyposis), zespołem Lyncha (HNPCC, hereditary non-polyposis colorectal cancer), zespołem Peutz-Jeghersa (polipy żołądka i jelit, pigmentacja połączeń śluzówkowo-skrónych) oraz chorobą trzewną i AIDS. Do czynników zwiększających prawdopodobieństwo zachorowania należą przebyta cholecystektomia, palenie tytoniu i spożywanie alkoholu.

**Rozpoznanie:** Przedoperacyjne rozpoznanie tego nowotworu dotyczy około 50% chorych; pozostali są leczeni według wskazań nagłych lub poddawani zabiegom diagnostycznym — laparotomii bądź laparoskopii zwiadowczej. Nowotwory jelita cienkiego często powodują zwężenie światła jelita, a także wglóbiecie i niedrożność, rzadziej — napadowe (poposiłkowe) bóle brzucha oraz jawne lub utajone krwawienia do przewodu pokarmowego. U części chorych występuje utrata masy ciała, a w badaniu przedmiotowym wyczuwa się ruchomy guz w jamie brzusznej. U około 10% chorych (najczęściej z chłoniakami lub mięsakami) dochodzi do perforacji guza. W diagnostyce różnicowej tego nowotworu należy uwzględnić rakowiaka i wykonać badania laboratoryjne, w tym oznaczenie kwasu 5-hydroksyindoloocetowego w moczu.

**Objawy:** Raki jelita cienkiego długo przebiegają bezobjawowo, dlatego we wczesnych stadiach rozpoznaje się je przypadkowo. Z upływem czasu połowa złośliwych i większość niezłośliwych nowotworów staje się guzami

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

objawowymi. Objawy przez długi czas są niespecyficzne, co powoduje opóźnienie postawienia prawidłowej diagnozy o 6–8 miesięcy

**Leczenie:** Jedyną metodą leczenia radykalnego nowotworów jelita cienkiego jest leczenie operacyjne. Wykonanie resekcji R0 jest możliwe u 40–65% chorych i powinno obejmować zmieniony odcinek jelita z marginesem zdrowych tkanek oraz regionalnym układem chłonnym. Pierwotne chłoniaki jelita cienkiego leczy się operacyjnie oraz stosując chemioterapię i radioterapię. Dane dotyczące użyteczności leczenia systemowego nowotworów jelita cienkiego pochodzą głównie z badań retrospektywnych na niewielkiej populacji chorych. W badaniu prospektywnym II fazy u chorych z nieoperacyjnym rakiem jelita cienkiego lub brodawki Vatera **skojarzenie kapecytabiny z oksaliplatyną** pozwoliło na uzyskanie odpowiedzi obiektywnej u połowy pacjentów, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 13 miesięcy, a mediana czasu przeżycia całkowitego osiągnęła 20 miesięcy (jedne z najlepszych wyników opisanych w piśmiennictwie). U chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, będących w dobrym stanie sprawności ogólnej leczenie uzupełniające, oparte na fluoropirymidynie pozwala osiągnąć dłuższy czas wolny od progresji choroby. Schematem stosowanym podczas leczenia nowotworów jelita cienkiego jest również schemat skojarzenie fluorouracylu, mitomycyny i doksorubicyny (schemat FAM).

Źródło: Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu pokarmowego, 2013 Szczeklik 2013.

### **C18 Nowotwór złośliwy jelita grubego, C19 Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego, C20 Nowotwór złośliwy odbytnicy**

<b>Klasyfikacja ICD-10:</b>	C18 - Nowotwór złośliwy jelita grubego C19 - Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego C20 - Nowotwór złośliwy odbytnicy
-----------------------------	--

**Definicja:** Nowotwór jelita grubego (ang. *colorectal cancer*) jest to nowotwór występujący w **obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy**. Rak jelita grubego rozwija się w większości przypadków na podłożu uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka *in situ*, CIS) w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego (po nacieku poza blaszkę właściwą błony śluzowej)

Rak jelita grubego niemal zawsze jest gruczolakorakiem zbudowanym ze struktur cewkowych. Rak sygnetowatokomórkowy, podobnie jak rzadko spotykany drobnokomórkowy, charakteryzują się gorszym rokowaniem. Rak jelita grubego lokalizuje się: w odbytnicy (30–50%), esicy (15–20%), wstępnicy (14%), poprzeczniczy (9%) i zstępnicy (6%).

#### **Epidemiologia:**

Rak jelita grubego (ICD C18–C21) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych — w Polsce zajmuje pod tym względem 2. miejsce u obu płci (mężczyźni — 12,4%; kobiety — 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. W Europie jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym (stanowi prawie 14% wszystkich zachorowań). Według Krajowej Bazy Danych Nowotworowych w Polsce w 2010 roku raka okrężnicy (C18) rozpoznano u 9120 osób (mężczyźni — 4819; kobiety — 4301) i odnotowano 7061 zgonów z tego powodu (mężczyźni — 3768; kobiety — 3293). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł u mężczyzn 16,6/105, a u kobiet — 10,8/105, zaś umieralności, odpowiednio, 12,6 i 7,1.

Rak okrężnicy oraz esicy (C18–C19) w 2010 roku stanowił ponad 7,5% zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn i ponad 6,5% u kobiet. Rozpoznanie to dotyczyło 10 072 osób (5384 mężczyzn i 4688 kobiet), odnotowano 7379 zgonów (mężczyźni — 3944, kobiety — 3435). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł u mężczyzn 17/105, a u kobiet — 11/105, zaś umieralności, odpowiednio, 13/105 i 7/105.

Raka odbytnicy (C20) rozpoznano w 2010 roku w Polsce u 5496 osób (3229 mężczyzn i 2267 kobiet), odnotowując z tego powodu 3029 zgonów (1852 mężczyzn i 1177 kobiet). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 11,3 u mężczyzn i 5,8/105/rok u kobiet, a umieralności, odpowiednio, 6,3 i 2,7.

#### **Rozpoznanie:**

Objawy raka jelita grubego zależą od jego lokalizacji i stopnia zaawansowania. Do nieprawidłowości stwierdzanych w badaniach laboratoryjnych należą: niedokrwistość mikrocytarna, podwyższone stężenie CEA (u 10–15% chorych wynik jest prawidłowy) oraz pozytywny wynik testu na obecność krwi utajonej w kale. Endoskopia (rektoskopia, sigmoidoskopia, kolonoskopia) stanowi podstawę diagnostyki raka jelita grubego — umożliwia wykrycie guza, pobranie wycinków oraz kontrolę pozostałej części jelita (guzy synchroniczne). Ostatnio rośnie znaczenie kolonografii metodą KT (wirtualnej kolonoskopii).

- **Rak okrężnicy**

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

W przypadku raka jelita grubego wykonuje się następujące badania obrazowe: USG, KT jamy brzusznej i miednicy (przerzuty, powiększone węzły zaotrzewnowe i okolice guza, wielkość guza, naciekanie), rentgenogram i/lub KT klatki piersiowej (odległe przerzuty), EUS, MR (głębokość nacieku nowotworowego w ścianie odbytnicy i określenie wskazań do radioterapii przedoperacyjnej).

U każdego chorego na potencjalnie operacyjnego raka okrężnicy powinno się wykonać KT jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej w celu oceny lokalnego stopnia zaawansowania, obecności powiększonych węzłów chłonnych i przerzutów odległych oraz stopnia zagrożenia niedrożnością. W chorobie przerzutowej zakres badań obrazowych ustala się indywidualnie w zależności od sposobu leczenia.

Badanie PET-KT wykonuje się głównie u chorych z podejrzeniem przerzutów w badaniu KT (niejasny obraz i brak możliwości weryfikacji) oraz z przerzutami resekcyjnymi na podstawie badania KT, przed podjęciem decyzji o ich leczeniu operacyjnym (w celu wykluczenia innych, niewidocznych w KT ognisk rozsiewu). Niewątpliwie rola tego badania będzie rosła — zwłaszcza w ocenie nawrotów choroby i monitorowaniu leczenia.

U każdego chorego należy oznaczyć przedoperacyjne stężenie CEA. U chorych przed 50. rokiem życia oraz z II stopniem zaawansowania można rozważyć badanie niestabilności mikrosatelitarnej lub mutacji genów odpowiedzialnych za naprawę niesparowanych zasad (tzw. genów mutatorowych), ale nie jest to element standardowej praktyki klinicznej. Wydaje się, że obecność tych zmian u chorych nieleczonych uzupełniająco jest korzystnym czynnikiem prognostycznym.

Klasyfikację zaawansowania raka jelita grubego (okrężnicy lub odbytnicy) według sytemu TNM przedstawiono w tabelach 27 i 28, a porównanie różnych systemów klasyfikacyjnych — w tabeli 29. Klasyfikację Dukesa i zmodyfikowana Astler-Coller obecnie mają już tylko historyczne znaczenie i nie należy ich używać.

#### • Rak odbytnicy

Ogólne zasady rozpoznawania raka odbytnicy są podobne jak raka okrężnicy. Ocena zaawansowania raka odbytnicy jest podobna jak raka okrężnicy, przy czym standardem są rezonans magnetyczny (MR) i transrektalne USG (możliwość oceny miejscowego zaawansowania nowotworu i dokonanie kwalifikacji do leczenia skojarzonego). O ile światło odbytnicy jest wystarczająco szerokie, zawsze należy wykonać przedoperacyjną pełną kolonoskopię — jej wynik może zmienić plan postępowania chirurgicznego u 10–20% chorych (obecność guzów synchronicznych). U chorych, u których kolonoskopii nie można wykonać ze względu na zwężenie jelita lub jest ona niepełna ze względu na nieprawidłowe przygotowania jelita, badanie to powinno być przeprowadzone po operacji. U wszystkich chorych powinno się wykonać komputerową tomografię (KT) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy przed podjęciem decyzji leczniczych — nie umożliwia to jednak wiarygodnej oceny głębokości naciekania oraz stanu zwieraczy i dźwigacza odbytu. Najdokładniejszym badaniem określającym miejscowe zaawansowanie guza jest MR miednicy. Konieczne jest zastosowanie dedykowanego protokołu z obrazami o wysokiej rozdzielczości. Badanie MR cechuje się wysoką (sięgającą 90%) dokładnością w ocenie głębokości naciekania ściany odbytnicy. Szczególnie ważne są ocena stosunku (odległości) nacieku raka od powięzi mezorektalnej oraz ocena regionalnych węzłów chłonnych. Na podstawie badania MR, które umożliwia odróżnienie cech T2–T4, podejmuje się decyzję o wyborze leczenia (leczenie chirurgiczne pierwotne lub poprzedzone napromienianiem). Technika wysokiej rozdzielczości oraz obrazowanie wielopłaszczyznowe pozwalają na ocenę zwieraczy i dźwigacza odbytu, a także pozostałych struktur miednicy. Badanie MR umożliwia także ocenę odpowiedzi na przedoperacyjną chemioradioterapię (CRTH). Podobnie wysoką dokładnością w ocenie stopnia miejscowego zaawansowania cechuje się transrektalne badanie USG, mniej rozpowszechnione niż MR. Ograniczeniem metody jest jednak niewielki obszar badania, który nie pozwala na ocenę całego mezorektum, węzłów chłonnych biodrowych i pozostałych narządów miednicy. Rola badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) połączonej z KT (PET-KT) polega głównie na ocenie obecności wznowy pooperacyjnej (odróżnienie procesu nowotworowego od blizny w przypadku klinicznych podejrzeń nawrotu miejscowego).

**Objawy:** W poniższej tabeli przedstawiono objawy występowania raka jelita grubego:

Tabela 5. Objawy występowania raka jelita grubego

Objawy	Lewa połowa jelita grubego (%)	Prawa połowa jelita grubego (%)	Łącznie (%)
Krwawienie utajone	76	76	76
Bóle brzucha	57	60	59
Zmiana rytmu wypróżnień	60	37	56
Krwawienie jawne	66	14	52
Chudnięcie	35	42	36
Niedokrwistość	25	74	34
Wyczuwalny guz	8	32	14
Wzdęcie brzucha	12	16	13
Brak łaknienia	8	26	11
Gorączka	10	12	11

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

Objawy	Lewa połowa jelita grubego (%)	Prawa połowa jelita grubego (%)	Łącznie (%)
Niedrożność	7	5	6

### Leczenie nowotworów złośliwych jelita grubego

Zasadniczym sposobem leczenia raka jelita grubego jest resekcja guza połączona z usunięciem okolicznych węzłów chłonnych. W celu optymalizacji terapii u części chorych z miejscowo i regionalnie zaawansowaną chorobą leczenie operacyjne powinno być skojarzone z chemioterapią lub w przypadku raka odbytnicy – z radioterapią albo radiochemioterapią.

- Leczenie raka okrężnicy**

U chorych w stadium operacyjnym leczenie polega na resekcji części jelita z guzem i przynajmniej 5 cm marginesem oraz limfadenektomii obejmującej węzły chłonne do poziomu odejścia głównego naczynia tętniczego, a także węzły chłonne budzące podejrzenia obecności przerzutów. Podstawowym wskazaniem do stosowania leczenia uzupełniającego jest III stopień zaawansowania nowotworu. U chorych z tej grupy zawsze stosuje się uzupełniającą CTH, o ile nie występują przeciwwskazania wynikające z obecności schorzeń współistniejących lub oczekiwanej długości życia.

Źródło: Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu pokarmowego, 2013.

Tabela 6. Leczenie chorych na raka jelita grubego w stadium operacyjnym

Stopień zaawansowania	Chirurgia	Chemioterapia uzupełniająca
0 (Tis N0 M0, T1 N0 M0)	Resekcja miejscowa lub polipektomia	Brak wskazań
I (T2 N0 M0)	Szeroka resekcja miejscowa z wytworzeniem zespolenia jelita	Brak wskazań
II (T3 N0 M0, T4 N0 M0)	Szeroka resekcja miejscowa z wytworzeniem zespolenia jelita	U chorych z czynnikami ryzyka
III (każde T N1-2 M0)	Szeroka resekcja miejscowa z wytworzeniem zespolenia jelita	Schemat dwulekowy z oksaliplatyną (FOLFOX, FLOX) lub schematy oparte o 5-FU (zalecane wlewy ciągłe) bądź doustne fluoropirymidyny (kapecytabina)

Po wyłącznym leczeniu chirurgicznym, u około 50% chorych w stadium operacyjnym dochodzi do nawrotu. Chemioterapia uzupełniająca zmniejsza ryzyko nawrotu w tej grupie o około 15%. Wobec ograniczonej wartości czynników rokowniczych problemem pozostaje dobór chorych do leczenia uzupełniającego. Wyniki dużych badań randomizowanych oraz metaanalizy tych badań wskazują na znamienne korzyści z chemioterapii uzupełniającej u chorych w stopniu III oraz w stopniu II z kategorii wysokiego ryzyka nawrotu. **Tę grupę definiują następujące kryteria:** niski stopień zróżnicowania histologicznego (G3 i G4), guz T4, naciekanie naczyń, zabieg chirurgiczny z powodu niedrożności, perforacja guza T3. dodatkowo lub niepewne marginesy, ocena patologiczna mniej niż 12 węzłów chłonnych.

Stwierdzenie jakiegokolwiek z wymienionych czynników u chorych w stopniu II stanowi wskazanie do chemioterapii uzupełniającej.

Źródło: Łacko A., Rak jelita grubego. Postępy Nauk Medycznych;2/2011:137-145.

Tabela 7. Wybrane schematy chemioterapii i leki ukierunkowane molekularnie wykorzystywane w leczeniu raka jelita grubego (zalecenia PUO 2013)

Schemat	Lek	Dawka	Częstość podawania
LVFU2	Folinian wapniowy w postaci racemicznej lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce	200 mg/m <sup>2</sup> we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, dzień 1. i 2.	co 14 dni
	Fluorouracyl	400 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> , dzień 1. i 2.	
	Fluorouracyl	600 mg/m <sup>2</sup> we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h, dzień 1. i 2.	

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

Schemat	Lek	Dawka	Częstość podawania
Kapecytabina	Kapecytabina	1250 mg/m <sup>2</sup> p.o. 2 x razy dziennie, dzień 1.–14.	Co 21 dni
FOLFOX-4	Oksaliplatyna	85 mg/m <sup>2</sup> we wlewie i.v. przez 2 h jednocześnie z folinianem, dzień 1.	Co 14 dni
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej	200 mg/m <sup>2</sup> we wlewie i.v. przez 2 h, dzień 1. i 2.	
	Fluorouracyl	400 mg/m <sup>2</sup> i.v., dzień 1. i 2.	
	Fluorouracyl	600 mg/m <sup>2</sup> we wlewie i.v. przez 22 h, dzień 1. i 2.	
FOLFOXIRI	Irynotekan	150 mg/m <sup>2</sup> we wlewie i.v. przez 30 min, dzień 1.	co 14 dni
	Oksaliplatyna	65 mg/m <sup>2</sup> we wlewie i.v. przez 2 h jednocześnie z folinianem, dzień 2.	
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m <sup>2</sup> we wlewie i.v. przez 2 h, dzień 2. i 3.	
	Fluorouracyl	400 mg/m <sup>2</sup> i.v., dzień 2. i 3.	
FOLFIRI	Fluorouracyl	400 mg/m <sup>2</sup> i.v., dzień 1. i 2.	co 14 dni
	Fluorouracyl	600 mg/m <sup>2</sup> we wlewie i.v. przez 22 h, dzień 1. i 2.	
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce	200 mg/m <sup>2</sup> we wlewie i.v. przez 2 h, dzień 1. i 2.	
	Irynotekan	180 mg/m <sup>2</sup> we wlewie i.v. przez 30–90 min, dzień 1.	
CAPOX (XE-LOX)	Kapecytabina	850–1000 mg/m <sup>2</sup> p.o. 2 A dziennie, dzień 1.–14.	co 21 dni
	Oksaliplatyna	130 mg/m <sup>2</sup> i.v., dzień 1.	
Monoterapia irynotekaniem	Irynotekan	350 mg/m <sup>2</sup> i.v., dzień 1.	co 21 dni
Bewacyzumab z FOLFOX-4 (w drugiej linii)	Bewacyzumab FOLFOX-4	10 mg/kg wlew i.v. przez 30–90 min Dawki leków typowe	co 14 dni
Cetuksymab (w trzeciej linii)	Cetuksymab	Pierwsze podanie 400 mg/m <sup>2</sup> wlew i.v. przez 2 h, a następnie 250 mg/m <sup>2</sup> wlew i.v. przez 1 h	co 7 dni
Panitumumab (w trzeciej linii)	Panitumumab	6 mg/kg wlew i.v. przez 1 h	co 14 dni

#### • Leczenie raka odbytnicy

Leczenie chorych na raka odbytnicy wymaga współdziałania chirurga, radioterapeuty, onkologa klinicznego, radiologa i patologa — szczególnie ważna, poza chirurgią, jest rola radioterapii (RTH). Standardową metodą leczenia chirurgicznego raka odbytnicy jest całkowite wycięcie mezorektum (ang. Total mesorectal excision – TME) albo wycięcie miejscowe (z dostępu przez odbyt z dostępu tylnego albo drogą endoskopową (ang. Endoscopic microdissection – TEM)). Samodzielne leczenie operacyjne jest zalecane wyłącznie u chorych z nowotworem we wczesnym zaawansowaniu (T1-2, niektóre przypadki T3, N0). Większe zaawansowanie miejscowe guzów zlokalizowanych poniżej załamka otrzewnej: cecha T3-T3b w badaniu rezonansem magnetycznym (MR) oraz niektóre przypadki T4 (naciek ograniczony do pochwy lub otrzewnej, N0), stanowi wskazanie do radio- lub radiochemioterapii przedoperacyjnej, która zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego. Prosty i dobrze tolerowanym schematem napromieniania jest podanie 25 Gy w 5 frakcjach po 5 Gy. Porównywalną skuteczność ma wydłużona radioterapia (46-59 Gy we frakcjach 1,8-2 Gy) samodzielnie lub w skojarzeniu z chemioterapią z 5-FU.

Roli uzupełniającej CTH w raku odbytnicy nie zdefiniowano — stosuje się ją jednak na ogół w tym samym czasie jak w raku okrężnicy, zwłaszcza u chorych poddawanych tylko przedoperacyjnej RTH. Łączny czas trwania leczenia systemowego (przedoperacyjnej lub pooperacyjnej CTH — jeśli były stosowane — oraz uzupełniającej CTH) nie powinien przekraczać 6 miesięcy. Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi jedyną możliwością adiuwantowej CTH jest podawanie fluorouracylu i folinianu wapniowego — najlepiej w postaci wydłużonych wlewów dożylnych.

Zasady leczenia chirurgicznego choroby przerzutowej są podobne jak raka okrężnicy. U chorych na uogólnionego raka odbytnicy, których przewidywany czas przeżycia nie przekracza 3 miesięcy, należy wykonać paliatywne zabiegi endoskopowe (udrażniające, tamujące krwawienie) w zależności od dominujących objawów. Jeżeli spodziewany czas

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

przeżycia jest dłuższy, należy rozważyć paliatywne leczenie operacyjne (wycięcie ogniska pierwotnego lub wyłonienie stomii), gdy chory zgłasza dolegliwości. Alternatywnym postępowaniem może być paliatywne napromienianie okolicy guza pierwotnego i po krótkiej przerwie rozpoczęcie chemioterapii paliatywnej.

Źródło: Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu pokarmowego, 2013

### **Guzy neuroendokrynne**

**Definicja:** Guzy neuroendokrynne (NET; ang. *neuroendocrine tumors*) są rzadkimi, wolno rosnącymi nowotworami, wywodzącymi się z gruczołów wewnętrznego wydzielania z grup komórek endokrynnych obecnych wewnątrz tkanek gruczołowych oraz z komórek z rozproszonego układu endokrynnego. Do tej grupy min. zaliczane są nowotwory wywodzące się z wewnątrzwydzielniczej tkanki trzustki, przysadki i nadnerczy, komórek tarczycy wydzielających kalcytoninę (rak rdzeniasty).

W większości przypadków są to nowotwory złośliwe, najczęściej dające przerzuty do wątroby i węzłów chłonnych, jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych. Cechą charakterystyczną tej grupy nowotworów jest zdolność do syntezy, magazynowania i uwalniania hormonów i amin biogennych, których nadprodukcja wiąże się z występowaniem charakterystycznych objawów klinicznych, jak również ekspresja specyficznych białek receptorowych na powierzchni błony komórkowej, co pomaga w lokalizacji i leczeniu guzów. Guzy NET histologicznie charakteryzują się markerami komórek endokrynnych: chromograniną (Cg), synaptofizyną (SYN) oraz neuro-specyficzną elastazą (NSE).

Nowotwory NET występują najczęściej w: układzie pokarmowym, oddechowym, moczowo-płciowym oraz w gruczole piersiowym. Poszczególne guzy różnią się między sobą produkcją różnych substancji, obecnością lub brakiem czynności hormonalnej, objawami klinicznymi, właściwościami histopatologicznymi, przebiegiem klinicznym i rokowaniem (*Kos-Kudła 2004, Bodei 2009, Bolanowski 2009, Vinik 2004, Szczebłowska 2004*).

Najliczniejszą grupę guzów neuroendokrynnych stanowią guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (ang. *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*, GEP-NET), które stanowią 70% wszystkich guzów NET i 2% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego. GEP NET mogą być czynne (w ok. 50% przypadków) lub nieczynne hormonalnie. Mogą występować pojedynczo lub w przebiegu zespołów mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej. Pozostałe 39% guzów NET występuje w układzie oddechowym (27% guzów NET) oraz innych tkankach endokrynnych np. układzie moczowym, płciowym oraz gruczole piersiowym.

**Epidemiologia:** NET są rzadkimi nowotworami, których diagnostyka jest często problematyczna. Według polskich wytycznych leczenia guzów NET, zapadalność na te nowotwory wynosi obecnie 3 przypadki na 100 tys. osób rocznie, i wykazuje tendencję wzrostową. Wzrost ten jest tłumaczony przede wszystkim coraz lepszymi i bardziej dostępnymi metodami diagnostycznymi (*Kos-Kudła 2006*). Zachorowalność na guzy NET płuc i oskrzeli szacuje się na 1,35/100 tys. osób na rok, co stanowi ok. 1-2% wszystkich nowotworów płuc. Guzy częściej występują w prawym płucu, przy czym prawie 70% zmian znajduje się w oskrzelach głównych (*Oberg 2010*).

Obecnie brak spójnych danych na temat ogólnego występowania guzów NET w Europie. Badania przeprowadzone w latach 1993-2004 (opisujące 2030 pacjentów z guzami NET) na populacji norweskiej, wskazują, że zapadalność na guzy NET dla mężczyzn i kobiet wynosi: 3,5/100 tys. osób/rok oraz 3/100 tys. osób/rok. W innych badaniach epidemiologicznych dotyczących państw europejskich raportowano zachorowalność na poziomie 0,5-2,8/100 tys. osób/rok, zależnie od liczebności próby w badaniu, kraju lub regionie, w którym przeprowadzono badania, a także rodzaju i umiejscowienia guzów NET. Porównywanie wyników z poszczególnych badań epidemiologicznych jest utrudnione także ze względu na różnice w definicji i klasyfikacji guzów (*Hauso 2008*).

Na podstawie badania SEER przeprowadzonego w USA, zachorowalność na nowotwory NET oszacowano w roku 2007 na 5,76/100 tys. osób/rok. W badaniach SEER uwzględniono podział na rasy: białą, afroamerykańską, azjatycką oraz Indian, stwierdzając znaczące różnice pomiędzy nimi w zachorowalności na guzy NET, odpowiednio 4,92, 6,82, 3,19, 3,07/100tys. osób/rok (dane dotyczą lat 2000-2004). Rozpowszechnienie guzów NET w Stanach Zjednoczonych w 2004 roku oszacowano na około 35 przypadków na 100 tys. osób (*Yao 2008*).

Jak wspomniano powyżej wśród wszystkich guzów neuroendokrynnych najczęściej występują nowotwory GEP NET, pochodzące z komórek znajdujących się w trzustce lub przewodzie pokarmowym. Stanowią one około 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego i najczęściej umiejscowione są w jelicie cienkim, odbycie, okrężnicy i trzustce, rzadziej w żołądku i wyrostku robaczkowym (*Frankel 2012*).

**Obraz kliniczny:** Obraz kliniczny guzów NET może różnić się znacząco zależnie od typu i stopnia zaawansowania nowotworu, a także od ich czynności hormonalnej. Guzy NET przez bardzo długi okres czasu mogą rozwijać się bezobjawowo lub dawać jedynie objawy niespecyficzne. Trudno zdiagnozować szczególnie guzy nieczynne hormonalnie, które klinicznie manifestują się często dopiero w bardzo zaawansowanym stadium, zazwyczaj kiedy obecne są już przerzuty w wątrobie, co wiąże się ze złymi rokowaniami dla pacjenta. Objawy tych guzów często związane są z masą guza, uciskiem na narządy oraz z obecnością przerzutów. Często są to bóle brzucha, żółtaczka mechaniczna, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego.

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

Obraz kliniczny NET może różnić się w zależności od typu i stopnia zaawansowania nowotworu, a także od czynności hormonalnej.

W przypadku guzów czynnych hormonalnie diagnozowanie może być oparte między innymi o liczne zespoły objawów związanych z podwyższonym poziomem wydzielanych przez nie substancji w organizmie. Nowotwory NET w układzie oddechowym, przez wydzielanie hormonów ACTH, GHRH, ADH, mogą wywoływać zespół Cushinga, akromegalię, niedobór sodu we krwi, ból w klatce piersiowej, utratę wagi i duszności. W przypadku grasiczaków wydzielających ACTH może wystąpić ból w klatce, utrata wagi, duszność, zespół Cushinga, zespół żyły głównej górnej (*Kos-Kudła 2008*).

Okolo jedna trzecia wszystkich nowotworów GEP NET jest czynna hormonalnie, a wiele z nich może produkować jednocześnie kilka substancji, których stężenia może zmieniać się w czasie rozwoju guza. Najczęściej występującymi guzami są rakowiaki (58% wszystkich GEP NET czynnych hormonalnie) Ich definicja jest niejednoznaczna i choć zastrzeżono ten termin do opisu guza wydzielającego serotoninę, który wywołuje objawy zespołu rakowiaka w przypadku przerzutu do wątroby, to histopatologicznie rakowiaki często określane są jako guzy wysoko zróżnicowane produkujące serotoninę. Guzy te występować mogą w jelicie cienkim, trzustce, jądrach, jajnikach i płucach, choć w części prac termin „rakowiak” odnosi się do guza pochodzącego z komórek środkowego odcinka cewy jelitowej, wydzielającego dużą ilość serotoniny (w mniejszym stopniu histaminy, kortykotropiny, dopaminy, substancji P, prostaglandyny, kalikreiny i motyliny).

Do najczęstszych guzów trzustki zalicza się: insulinoma, gastrinoma i guzy niewydzielające. Insulinoma stanowią ok. 15% nowotworów GEP NET czynnych hormonalnie. Guzy te produkują insulinę, co związane jest z jej nieprawidłowo wysokim stężeniem we krwi, manifestującym się występowaniem hipoglikemii. Występują one przede wszystkim w trzustce, ale możliwa jest ich ektopowa lokalizacja w żołądku, dwunastnicy, uchyłku Meckela, drogach żółciowych i w sieci większej płuc. Oprócz insuliny, wydzielać mogą także gastrynę, ACTH, glukagon, HCG i somatostatynę. Insulinoma rzadko cechuje się złośliwym przebiegiem. Nowotwór gastrinoma stanowi okolo 12% nowotworów GEP NET czynnych hormonalnie, produkują gastrynę, a w mniejszym stopniu także inne hormony – np. ACTH. Występują najczęściej w trzustce i dwunastnicy, choć notowane były przypadki tych guzów w żołądku, wątrobie, drogach żółciowych, jajnikach, a także w sercu i płucach. Natomiast glukagonoma – wyspiak wywodzący się z komórek występujących w trzustce i produkujący glukagon, a w mniejszym stopniu także inne hormony. Guzy te stanowią okolo 1,2% nowotworów GEP NET czynnych hormonalnie (*Marek 2008, Kos-Kudła 2006*).

VIP-oma wywodzi się z komórek autonomicznego układu nerwowego, może być umiejscowiony w trzustce, układzie nerwowym lub nadnerczach. Wydzielanie wazoaktywnego polipeptydu jelitowego VIP nowotwory tego typu stanowią ok. 1,4% nowotworów GEP NET czynnych hormonalnie. Występują w trzustce, układzie nerwowym lub nadnerczach. Inne diagnozowane nowotwory to somatostatynoma (ok. 0,5% wszystkich GEP NET czynnych hormonalnie) występująca w trzustce, dwunastnicy, a także w jelicie cienkim, PP-oma, neurotensinoma, grelinoma.

Jedną z cech charakterystycznych GEP-NET może być złożony profil wydzielania dotyczący sekrecji kilku hormonów, co może się zmieniać w przypadku wznowy czy rozsiewu choroby. Ostatnio obserwuje się wzrost ilości nowych przypadków NET, co wynika ze wzrostu rzeczywistej zapadalności na te nowotwory, jak również ze wzrostu ich wykrywalności związanej z rozwojem technik lokalizacyjnych (*Bolanowski 2005, Kos-Kudła 2006*).

**Diagnostyka-Rozpoznanie:** Diagnostyka guzów NET jest problematyczna, przede wszystkim ze względu na brak lub niespecyficzne objawy, zwłaszcza w przypadku guzów hormonalnie nieczynnych. Polega ona na stwierdzeniu objawów klinicznych; diagnostyce biochemicznej oraz obrazowej, a następnie histopatologicznej.

Diagnostyka guzów NET (w tym GEP NET obejmuje):

- diagnostykę biochemiczną;
- diagnostykę obrazową;
- diagnostyką histologiczną.

W przypadku guzów GEP wykorzystywane są pomiary określonych hormonów: insuliny, gastryny, glukagonu, VIP i somatostatyny. Oznaczane są także specyficzne markery – np. kwas 5-hydroksyindolooctowy (5-HIAA) w podejrzeniu rakowiaka (czułość 73%, swoistość 100%) – oraz markery niespecyficzne: CgA, NSE a także podjednostki  $\alpha$  i  $\beta$  ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej ( $\alpha$ - i  $\beta$ -hCG), wykorzystywanej w diagnostyce guzów nieczynnych hormonalnie. Poziom CgA, glikoproteiny uwalnianej z większości guzów neuroendokrynych, jest podwyższony w większości guzów GEP, a szczególnie w przypadku rakowiaka (100-1000 krotnie) i używany jest jako wskaźnik zaawansowania choroby, skuteczności leczenia i przeżycia pacjentów.

W celu zlokalizowania ogniska pierwotne nowotworu, wykonuje się:

- tomografię komputerową (CT – *computer tomography*),
- magnetyczny rezonans jądrowy (MRI – *magnetic resonance imaging*),
- pozytronową tomografię a emisyjną (PET- *posytrone emission tomography*);
- scyntyografię receptorów somatostatynowych (SRS – *somatostatin receptor scintigraphy*),



we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

- endoskopową ultrasonografię (EUS – *endoscopic ultrasonography*),
- endoskopię,
- cewnikowanie naczyń żylnych (*Bolanowski 2005*).

Metoda SRS używana jest także w określaniu zaawansowania choroby, jej monitorowaniu po stosowanym leczeniu chirurgicznym i farmakologicznym, oraz kwalifikowaniu pacjentów do leczenia analogami somatostatyny, zarówno nieznakowanymi, jak i znakowanymi radionuklidami.

W Polsce główną techniką obrazowania stanowi USG, ze względu na szeroką dostępność i niskie koszty badania, jednak zdiagnozowanie guza NET tą metodą jest problematyczne. Guzy mają mało charakterystyczny wygląd (często struktury guzowate o obniżonej echogeniczności), podobny do wielu innych guzów. Często są także bardzo niewielkie.

Badania histopatologiczne przeprowadzane są w oparciu o wytyczne WHO z 2000 i 2010 roku, które pozwalają na ostateczne rozpoznanie guzów ze względu na ich cechy anatomiczne, patologiczne oraz czynnościowe.

Według wytycznych brytyjskich (*Ramage 2005*) raport histologiczny dotyczący guzów GEP, zgodnie z ich klasyfikacją zatwierdzoną przez WHO w 2000 roku, powinien obejmować:

- badanie mikroskopowe materiału operacyjnego, stwierdzające:
- rodzaj i wielkość badanego narządu,
- liczbę, wielkość i wygląd guza/guzów,
- głębokość naciekania i stosunek do tkanek otaczających narząd będący punktem wyjścia guza,
- badanie mikroskopowe oceniające:
- ogólny obraz morfologiczny,
- obecność ogólnych wskaźników neuroendokrynych: SYN, CpA,
- aktywność mitotyczną liczoną w 10 dużych polach widzenia (40 x),
- indeks proliferacyjny Ki 67 (% komórek),
- naciekanie naczyń krwionośnych, limfatycznych i przestrzeni okołonerwowych,
- stopień resekcyjności guza,
- naciekanie tkanek otaczających,
- stan węzłów chłonnych,
- ekspresję specyficznych wskaźników immunohistochemicznych określających profil wydzielniczy guza, a w guzach trzustki dodatkowo ekspresję insuliny, glukagonu, polipeptydu trzustkowego, somatostatyny, gastryny, VIP, ACTH oraz prolaktyny, o obecność przerzutów odległych

Źródło: *Bolanowski 2005, Plöckinger 2004, Öberg 2004, Ćwikła 2005, Ramage 2005, Szczeblowska 2005, Kos-Kudła 2008, Kos-Kudła 2006, Jarzab 2010.*

**Leczenie:** W terapii NET stosuje się chirurgiczne i niechirurgiczne metody leczenia. W przypadku GEP NET leczeniem z wyboru jest operacja, której zakres zależy od umiejscowienia i specyfiki (biologii) nowotworu:

- 1) leczenie z intencją wyleczenia (radykalne) - możliwe w I, II i III stopniu zaawansowania klinicznego;
- 2) leczenie cytoredukcyjne - stosowane, gdy istnieje możliwość zmniejszenia masy guza o 90% (głównie przerzuty w wątrobie);
- 3) leczenie paliatywne - stosowane w celu poprawy jakości życia (*Jarzab 2010*).

W przypadku przerzutów w wątrobie leczenie chirurgiczne może być zastosowane, kiedy istnieje możliwość ich usunięcia w 90% (*Kos-Kudła 2006*).

W przypadku farmakoterapii hormonalnej czynnych NET stosuje się analogi somatostatyny (SST) - oktreotyd i lanreotyd. Leki te zmniejszają wydzielanie hormonów i substancji biologicznie czynnych, kontrolują objawy choroby oraz hamują progresję choroby. Wskazaniami do leczenia analogami SST są opanowanie objawów NET czynnych hormonalnie (w tym leczenie przełomu rakowiaka, zaburzeń wodno-elektrolitowych u chorych z VIPoma i in.) oraz leczenie chorych, u których doszło do progresji i wystąpienia przerzutów. Przedmiotem dyskusji pozostają nadal wskazania do leczenia analogami SST chorych bez objawów, z przerzutami stwierdzonymi w chwili rozpoznania, po operacji, terapii radioizotopowej lub embolizacji<sup>13</sup>. IFN- $\alpha$  stosuje się w przypadku podobnych wskazań jak analogi SST. Jego działanie w opanowaniu objawów klinicznych jest jednak opóźnione, dlatego nie używa się go w leczeniu przełomu rakowiaka. Ze względu na większą liczbę działań niepożądanych stanowi on lek drugiego wyboru, jest też rzadziej stosowany w terapii antyproliferacyjnej w przypadku nowotworów nieczynnych hormonalnie. Leczenie INF- $\alpha$  może być zalecane dla guzów z indeksem proliferacyjnym mniejszym niż 2–3% (*Kos-Kudła 2008*).

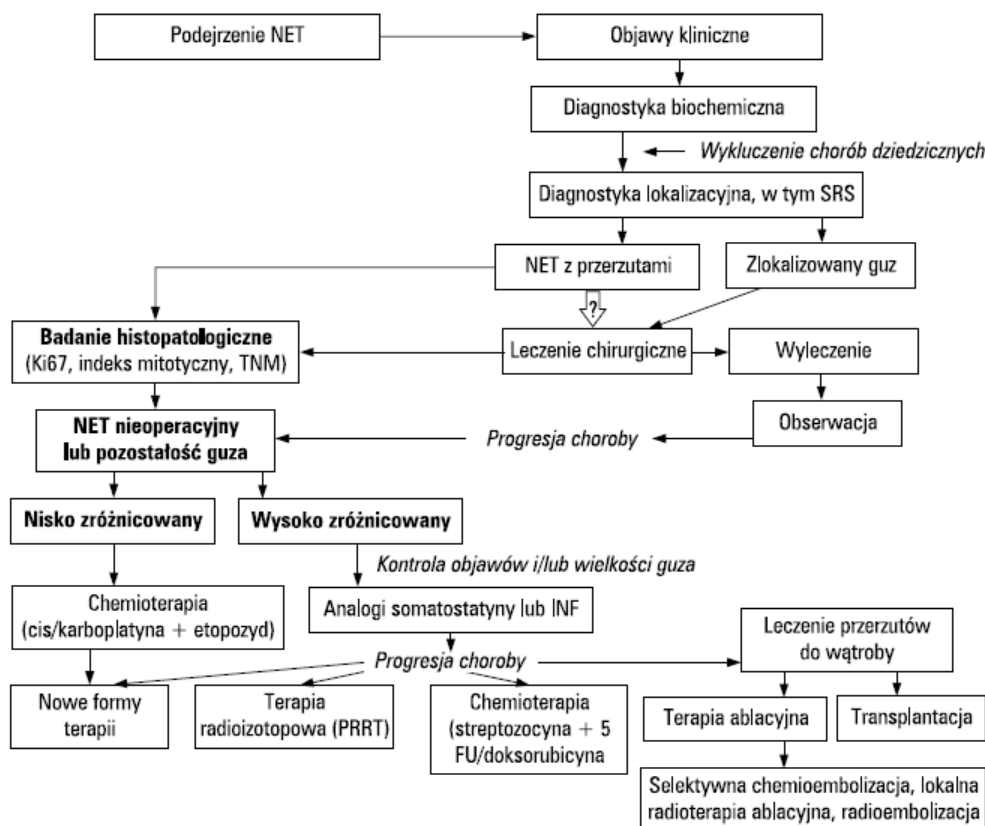
Do leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami SST kwalifikują się chorzy z silną ekspresją receptora SST potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym (III klasa intensywności gromadzenia znacznika, a w przypadku zmian

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

zlokalizowanych w wątrobie - klasa IV). Chorzy, u których obserwuje się intensywne gromadzenie znacznika we wszystkich ogniskach nowotworowych, których rozmiary są niewielkie, a wychwyty znacznika jednorodny, są dobrymi kandydatami do intensywnego leczenia, którego celem jest zmniejszenie masy guza.

Chemioterapia wykorzystywana jest w leczeniu guzów NET w przypadku nieskuteczności wcześniej omówionych sposobów leczenia, a także w przypadkach licznych przerzutów i guzów o wysokim stopniu proliferacji. Do często stosowanych cytostatyków należą streptozocyna, 5-fluorouracyl, doksorubicyna, cisplatyna i jej pochodne, a także etopozyd. Stosowanie chemioterapii dla guzów z niskim indeksem proliferacji jest mało skuteczne, a wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, dlatego też nie jest zalecane (Kos-Kudła 2008, Öberg 2004).

Nową opcję terapeutyczną stanowi sunitynib i ewerolimus, stosowane przede wszystkim w leczeniu nieresekcyjnych, przerzutowych guzów PNET o charakterze progresywnym.



**Rysunek 1. Proponowany algorytm postępowania w GEP NET**

Źródło: Kos-Kudła B, Bolanowski M, Handkiewicz-Junak D, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastrointestinal neuroendocrine tumors (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumors). *Endokrynologia Polska*. 2008; 59(1):41-56.

Jako leczenie zachowawcze rozważany może być interferon  $\alpha$ , stosowany w celu łagodzenia objawów GEP NET lub leczenia przyczynowego (skuteczność ~ 10%). Preparaty interferonu  $\alpha$  nie są obecnie refundowane w ocenianym wskazaniu (Jarząb 2010).

Źródło: Cancer Staging - National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/staging>, na podstawie raportu ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych (...), AOTM-DS-431-18-2013; Warszawa, 16 październik 2013 r.

## 2.3. Skutki następstw stanu zdrowotnego, istotność ocenianej technologii medycznej, dowody naukowe – w opinii ekspertów klinicznych

Tabela 8. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie skutków następstw stanu zdrowotnego oraz istotności ocenianych technologii medycznych we wskazaniach wg. ICD-10: C16-C20

Ekspert	Stanowisko
<b>Istotność ocenianych technologii medycznych</b>	
<b>Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej	Stosowanie temozolomidu u chorych z rozpoznaniem nowotworu złośliwego żołądka, jelita cienkiego, jelita grubego, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy (kod ICD-10: C16, C17, C18, C19, C20 wraz z rozszerzeniami) jest uzasadnione jedynie w przypadku nowotworów neuroendokrynnych w umiejscowieniu w wymienionych wyżej odcinkach układu pokarmowego.

## 2.4. Liczebność populacji

### **C16 - Nowotwór złośliwy żołądka**

w Polsce notuje się ponad 5300 nowych zachorowań rocznie (2006 rok), co pod względem częstości występowania nowotworów złośliwych stanowi 5 miejsce wśród mężczyzn oraz 7 miejsce wśród kobiet. Standaryzowane współczynniki zachorowalności oraz umieralności umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Liczba zachorowań oraz standaryzowane współczynniki zachorowalności i umieralności na raka żołądka (C16) w Polsce

Rozpoznanie	Płeć	2012			2011			2010		
		Liczba zachorowań	Wsp. zachorowalności	Wsp. umieralności	Liczba zachorowań	Wsp. zachorowalności	Wsp. umieralności	Liczba zachorowań	Wsp. zachorowalności	Wsp. umieralności
<b>C16</b>	K	1971	4.79	4.08	1858	4.54	3.83	1877	4.62	4.24
	M	3469	11.65	11.34	3510	11.96	11.61	3399	11.85	11.84

Źródło: [http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela\\_rok](http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_rok)

Rak żołądka jest często rozpoznawany w stadium zaawansowanym, ponieważ nie mają zastosowania w praktyce badania przesiewowe tego nowotworu (poza Japonią). Z uwagi na pierwotne zaawansowanie, u około 50% chorych na raka żołądka nie można przeprowadzić radykalnej resekcji. Wyniki leczenia raka żołądka są niezadowolające - odsetek przeżyć 5-letnich we wszystkich stopniach zaawansowania wynosi średnio 10 - 25%. Wczesny rak żołądka w Polsce stwierdzany jest jedynie w 5 - 8% przypadków •odsetek przeżyć 5-letnich w raku wczesnym żołądka przekracza 90%

Źródło: <http://www.e-onkologia.am.wroc.pl/docs/RAK%20ZOLADKA.pdf>

### **C17 – Nowotwór złośliwy jelita cienkiego**

Nowotwory jelita cienkiego stanowią mniej niż 0,5% wszystkich nowotworów złośliwych i około 1–3% złośliwych nowotworów przewodu pokarmowego. W 2012 roku w Polsce rozpoznano je u 140 mężczyzn i 141 kobiet (standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi, odpowiednio, 0,50 i 0,38/10<sup>5</sup>).

Tabela 10. Liczba zachorowań oraz standaryzowane współczynniki zachorowalności i umieralności na raka jelita cienkiego (C17) w Polsce

Rozpoznanie	Płeć	2012			2011			2010		
		Liczba zachorowań	Wsp. zachorowalności	Wsp. umieralności	Liczba zachorowań	Wsp. zachorowalności	Wsp. umieralności	Liczba zachorowań	Wsp. zachorowalności	Wsp. umieralności
<b>C16</b>	K	144	0.38	0.25	124	0.35	0.19	120	0.34	0.17
	M	140	0.50	0.30	128	0.46	0.31	121	0.42	0.22

Źródło: Źródło: [http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela\\_rok](http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_rok)

### **C18 Nowotwór złośliwy jelita grubego, C19 Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego, C20 Nowotwór złośliwy odbytnicy**

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

Zgodnie z danymi przedstawionymi w „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 rok”: „rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych – w Polsce zajmuje pod tym względem 2. miejsce u obu płci (mężczyźni – 12,4%; kobiety – 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. W Europie jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym (stanowi prawie 14% wszystkich zachorowań).” W 2010 r. standaryzowane współczynniki zachorowalności wynosiły:  $17,6/10^5$ /rok dla kobiet oraz  $29,6/10^5$ /rok dla mężczyzn.

Raki odbytnicy i okrężnicy rzadko występują u osób poniżej 40 r.ż., natomiast po przekroczeniu tego wieku ryzyko zachorowania wzrasta i osiąga szczyt w 8. dekadzie życia. Rak okrężnicy występuje nieznacznie częściej niż rak odbytnicy – niezależnie od płci.

W poniższej tabeli zestawiono liczbę zachorowań (w zależności od płci) oraz standaryzowane współczynniki zachorowalności i umieralności na raka okrężnicy (C18), zgięcia esico-odbytniczego (i odbytnicy (C20) w Polsce w latach 2009-2011.

**Tabela 11. Liczba zachorowań oraz standaryzowane współczynniki zachorowalności i umieralności na raka okrężnicy (C18), zgięcia esico-odbytniczego (C19) i odbytnicy (C20) w Polsce**

Rozpozna- nie	Płeć	2011			2010			2009		
		Liczba zachorowań	Wsp. zachorowalności	Wsp. umieralności	Liczba zachorowań	Wsp. zachorowalności	Wsp. umieralności	Liczba zachorowań	Wsp. zachorowalności	Wsp. umieralności
C18	K	4381	10,8	6,8	4301	10,8	7,1	4205	10,7	7,0
	M	4811	16,3	11,9	4819	16,6	12,6	4612	16,4	12,8
C19	K	477	1,2	0,4	387	1,0	0,3	399	1,1	0,3
	M	549	1,9	0,7	565	2,0	0,6	466	1,7	0,6
C20	K	2247	5,6	2,7	2267	5,8	2,8	2148	5,5	2,6
	M	3461	11,8	6,1	3229	11,3	6,3	3173	11,5	5,7

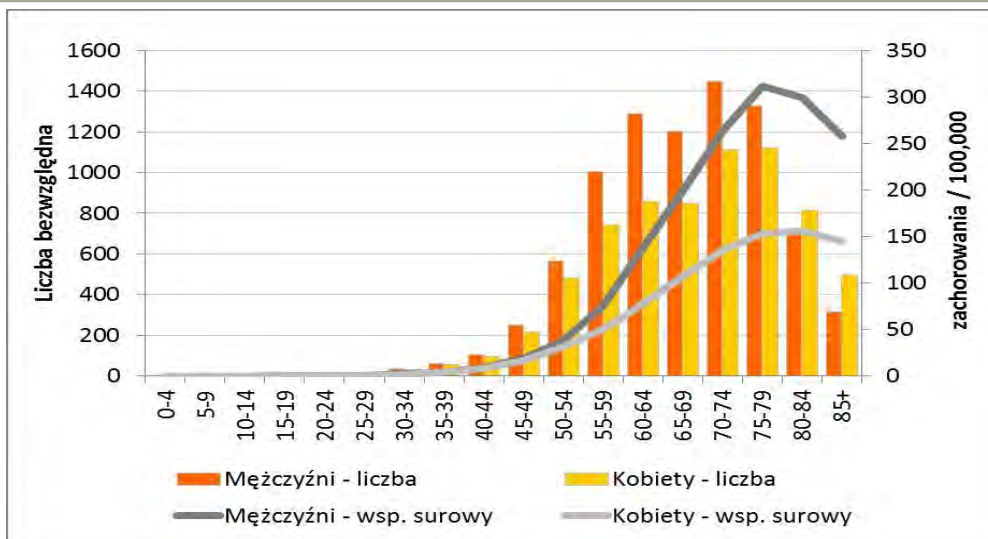
Wsp. – współczynnik zachorowalności/umieralności (na  $10^5$  mieszkańców/rok), K – kobiety; M – mężczyźni

Źródło: PUO 2013, Szczeklik 2013; Krajowy Rejestr Nowotworów: <http://epid.coi.waw.pl/krn/>

Nowotwory jelita grubego i odbytu są trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn (660 000 przypadków, 10%) i drugim u kobiet (570 000 przypadków, 9%). Prawie 60% zachorowań występuje w krajach rozwiniętych. Różnice w częstości występowania między populacjami są ponad 10-krotne: największą częstość występowania notuje się w Australii i Nowej Zelandii oraz Europie Zachodniej, a najniższą w Afryce i Południowo-Centralnej Azji. Zachorowania występują około 2-krotnie częściej w populacji mężczyzn niż kobiet. Nowotwory jelita grubego są odpowiedzialne na świecie za 8% zgonów nowotworowych, co stanowi czwartą najczęstszą nowotworową przyczynę zgonu na świecie powodującą rocznie około 600000 zgonów (8%).

W Polsce pod względem częstości występowania, nowotwory jelita grubego zajmują 2. miejsce u obu płci (mężczyźni - 12,4%; kobiety - 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego występuje po 50 roku życia (94%), przy czym ponad 75% zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 60 roku życia). Ryzyko zachorowania raka jelita grubego wzrasta z wiekiem, przy czym u mężczyzn jest około 1,5-2 razy wyższe niż u kobiet.

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)



Rysunek 2. Zachorowalność na nowotwory jelita grubego w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wiek

Źródło: na podstawie raportu AOTM- OT-4351-10/2014 oraz <http://onkologia.org.pl/jelito-grube/>

W poniższej tabeli zamieszczono informacje odnośnie liczby osób w Polsce z przedmiotowym wskazaniem (chorobowość), liczbę nowych przypadków danego wskazania w ciągu roku (zapadalność) oraz szacowaną liczbę, ewentualnie odsetek osób, u których stosowane są produkty lecznicze zawierające substancję czynną temozolomid w opinii ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinię.

Tabela 12. Oszacowania populacji w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych – we wskazaniach wg. ICD-10: C16-C20

Ekspert	Zapadalność	Chorobowość	Liczba (odsetek) osób stosujących temozolomid
Nowotwór złośliwy żołądka			
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej*	„Liczba nowych zachorowań na raka żołądka w Polsce wynosi rocznie około 5200-5300”		

Źródło: Na podstawie raportu AOTM-OT-4351-18/2013.

**Guzy neuroendokryne** – Patrz str. 15

## 2.5. Interwencja oceniana i komparatory

### 2.5.1. Interwencja oceniana

W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje odnośnie mechanizmu działania substancji czynnej będącej przedmiotem zlecenia.

Tabela 13. Oceniane interwencje – mechanizm działania

Substancja czynna	Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna	Mechanizm działania
Temozolomidum	kod ATC: L01A X03.	Leki przeciwnowotworowe - Inne leki alkilujące,	Temozolomid jest triazenem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej przemianie do aktywnego karboksamidu monometylotriazenoimidazolu (MTIC). Przypuszcza się, że cytotoksyczność MTIC wynika głównie z alkilacji guaniny w pozycji O6 z dodatkową alkilacją w pozycji N7. Rozwijające się w następstwie tego cytotoksyczne uszkodzenia obejmują przypuszczalnie nieprawidłową naprawę adduktu metylowego.

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

### 2.5.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje dotyczące zagadnień rejestracyjnych dla produktów leczniczych: temozolomid. Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r oceniana interwencja jest obecnie refundowana w ramach załącznika C64.

**Tabela 14. Zestawienie informacji dotyczących rejestracji produktów leczniczych zawierających substancje czynne temozolomid**

Substancja czynna	Nazwa Handlowa	Podmiot odpowiedzialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Wskazanie zarejestrowane
Temozolomid	Blastomat	Alvogen IPCo S.àr.l.	19.12.2012	Temozolomide jest wskazany do stosowania w leczeniu: – dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią, a następnie w monoterapii – dzieci od 3 lat, młodzieży oraz pacjentów dorosłych z glejakiem złośliwym, jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.
	Temodal	Merck Sharp & Dohme Limited	26.01.1999.	
	Temomedac	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	25.01.2010	
	Temostad	STADA Arzneimittel AG	14.04.2010	
	Temozolomide Glenmark	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o	kwiecień 2013	
	Temozolomide Polpharma	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA	marzec 2013	
	Temozolomide Teva	Teva Pharma B.V.	28.01.2010	

### 2.5.1.2. Wskazania, których dotyczy zlecenie Ministra Zdrowia

Wskazania, których dotyczy zlecenie Ministra Zdrowia to: **C16 nowotwór złośliwy żołądka, C17 nowotwór złośliwy jelita cienkiego, C18 nowotwór złośliwy jelita grubego, C19 nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego, C20 nowotwór złośliwy odbytnicy.**

Temozolomid nie jest obecnie refundowany we wnioskowanych wskazaniach. W poniższej tabeli przedstawiono wykaz substancji czynnych finansowanych w rozważanym wskazaniu zgodnie z obecnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.

**Tabela 15. Zestawienie produktów leczniczych refundowanych we wskazaniach według ICD-10: C16-C20 zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.**

Wskazanie	Substancje refundowane we wnioskowanych wskazaniu
<b>C16 wraz z rozszerzeniami</b>	Kapecytabina, Karboplatyna, Cisplatyna, Cyklofosfamid, Dakarbazyna, Docetaksel, Doksorubicyna, Epirubicyna, Etopozyd, Fluorouracyl, Ifosfamid, Irinotekan, Lanreotyd, Mytomycyn, Oktreotyd, Oksaliplatyna, Winblastyna, Winkrytsyna, Winoreblina.
<b>C17 wraz z rozszerzeniami</b>	Karboplatyna, Cisplatyna, Cyklofosfamid, Dakarbazyna, Doksorubicyna, Etopozyd, Fluorouracyl, Ifosfamid, Irinotekan, Lanreotyd, Mytomycyn, Oktreotyd, Oksaliplatyna, Winblastyna, Winkrytsyna, Winoreblina.
<b>C18 wraz z rozszerzeniami</b>	Kapecytabina, Karboplatyna, Cisplatyna, Cyklofosfamid, Dakarbazyna, Doksorubicyna, Etopozyd, Fluorouracyl, Ifosfamid, Irinotekan, Lanreotyd, Mytomycyn, Oktreotyd, Oksaliplatyna, Winblastyna, Winkrytsyna, Winoreblina.
<b>C19 wraz z rozszerzeniami</b>	Kapecytabina, Karboplatyna, Cisplatyna, Cyklofosfamid, Dakarbazyna, Docetaksel, Doksorubicyna, Etopozyd, Fluorouracyl, Ifosfamid, Irinotekan, Lanreotyd, Mytomycyn, Oktreotyd, Oksaliplatyna, Winblastyna, Winkrytsyna,
<b>C20 wraz z rozszerzeniami</b>	Kapecytabina, Karboplatyna, Cisplatyna, Cyklofosfamid, Dakarbazyna, Doksorubicyna, Etopozyd, Fluorouracyl, Ifosfamid, Irinotekan, Lanreotyd, Mytomycyn, Oktreotyd, Oksaliplatyna, Winblastyna, Winkrytsyna, Winoreblina

### 2.5.1.3. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Temozolomid był już przedmiotem obrad AOTM. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną podlegały wielokrotnie ocenie Rady Przejrzystości, ale we wskazaniach innych niż rozważane w niniejszym opracowaniu. Wydane w tej sprawie stanowiska i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Dotychczasowe stanowiska/opinie/uchwały Rady Przejrzystości dotyczące ocenianej technologii**

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko RK
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 38/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.</b></p> <p>Usunięcie świadczenia obejmującego podawanie irinotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9 oraz <b>temozolomidu</b> i kapecytabiny w <b>rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C25.9</b>, realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zadane usunięcie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancje czynne temozolomid i kapecytabinę w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone) realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Brak przekonujących dowodów naukowych wskazujących na przydatność w monoterapii i leczeniu skojarzonym leków zawierających substancje czynne temozolomid i kapecytabinę w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C25.9.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 265/2012 z dnia 20 stycznia 2014 r.</b></p> <p>Usunięcie świadczenia obejmującego podawanie <b>temozolomidu</b> w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 <b>C47.9</b>, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie temozolomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C47.9, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Nie odnaleziono żadnych rekomendacji, klinicznych bądź refundacyjnych, odnoszących się do stosowania temozolomidu w leczeniu nowotworów złośliwych nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego. Ponadto, zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C47.9, chemioterapia nie znajduje zastosowania.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 181/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r.</b></p> <p>Objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających <b>temozolomid</b> w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-13121-32/JOR/12</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada rekomenduje objęcie refundacją leku przy danych klinicznych odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w zakresie leków zawierających temozolomid, stosowanych u dzieci w nowotworach ośrodkowego układu nerwowego w zakresie wskazań ICD-10 C.71.0-C71.9 oraz C72.0-C72.3.</p> <p>W odniesieniu do innych guzów litych Rada nie znalazła przekonujących dowodów, uzasadniających objęcie refundacją leków zawierających temozolomid, z urzędu. Rada sugeruje finansowanie leków zawierających temozolomid w tych rozpoznaniach w ramach chemioterapii niestandardowej, po wykorzystaniu innych dostępnych opcji terapeutycznych.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Zastosowanie temozolomidu w nowotworach złośliwych ośrodkowego układu nerwowego u dzieci posiada uzasadnienie w badaniach klinicznych oraz zaleceniach towarzystw naukowych. <u>Nie ma natomiast danych potwierdzających efektywność tych leków w odniesieniu do innych guzów litych.</u></p>
<p><b>Uchwała nr 47/12/2008 z dnia 10 września 2008 r.</b></p> <p>Finansowanie ze środków publicznych <b>temozolomidu</b> (Temodal®) w <b>leczeniu glejaków złośliwych mózgu</b> wykazujących wznowę lub progresję i w leczeniu nowozdiagnozowanych glejaków wielopostaciowych</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie temozolomidu (Temodal) w leczeniu glejaków złośliwych mózgu, pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania, zbliżonego do poziomu efektywności kosztowej rekomendowanego przez WHO.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują, że temodal (TMZ) jest lekiem, który w istotny statystycznie sposób przedłuża życie pacjentów ze złośliwymi glejakami.</p>

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

Tabela 17. Dotychczasowe stanowisk/opinie/uchwały Rady dotyczące leczenia guzów neuroendokrynych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko RK
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 175/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r.</b></p> <p>Usunięcie świadczenia obejmującego podawanie ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.2, C20, C21.0, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów C17.2 (nowotwór złośliwy jelita krętego), C20 (nowotwór złośliwy odbytnicy), C21.0 (nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje dotyczące stosowania ewerolimusu dotyczące jednak szerszego niż przedmiotowe wskazanie. Są to polskie wytyczne PSGN 2013, dopuszczające możliwość stosowania ewerolimusu w nowotworach neuroendokrynych jelita cienkiego oraz wytyczne NANETS 2010 (USA), zgodnie z którymi ewerolimus można rozważyć u pacjentów z nowotworem złośliwym jelita krętego, u których wykorzystano już inne opcje terapii. Rekomendacje oparto na badaniu klinicznym, z którego nie można wyodrębnić ocenianej populacji, stąd wnioskowanie o skuteczności klinicznej jest niemożliwe. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji finansowych dotyczących finansowania ewerolimusu w przedmiotowych wskazaniach. Ze względu na fakt, iż nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych ani badań pierwotnych dla przedmiotowego wskazania, a ponadto brak jest możliwości obliczenia wskaźnika ICER/ICUR dla ewerolimusu w omawianych wskazaniach oraz ze względu na brak danych umożliwiających określenie populacji, co uniemożliwia wykonanie analizy skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, Rada orzekła jak na wstępie.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r.</b></p> <p>Usunięcie świadczenia obejmującego podawanie streptozocyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie streptozocyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że streptozocyna odgrywa ważną rolę w omawianym wskazaniu i terapia ta rekomendowana jest w omawianym wskazaniu w kilku zaleceniach klinicznych ekspertów. Umiarkowane koszty terapii w porównaniu z innymi lekami onkologicznymi dodatkowo uzasadniają utrzymanie możliwości jej stosowania pomimo braku rejestracji streptozocyny w procedurze centralnej (EMA).</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 224/2013 z dnia 21 października 2013</b></p> <p>Usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie schematu DOTATATE+ 90Y/177Lu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C17, C20, C26, C73, C74.0, C75,9 – rozumianego jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podanie schematu DOTATATE+ 90Y/177Lu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C17, C20, C26, C73, C74.0, C75,9 – rozumianego jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Leczenie nowotworów neuroendokrynych przy pomocy znakowanych radioizotopem analogów somatostatyny można rozważyć w sytuacjach nawrotu po leczeniu chirurgicznym lub pierwotnego uogólnienia i niemożności leczenia operacyjnego. Dostępne doniesienia naukowe wskazują, że schemat leczenia DOTATATE+90Y/177Lu pozwala na skuteczne kontrolowanie rozwoju choroby, co przejawia się wydłużeniem okresu przeżycia całkowitego, wydłużeniem okresu wolnego od progresji choroby i stabilizacją choroby. Za dalszym finansowaniem wnioskowanego schematu przemawia również dotychczasowe doświadczenie kliniczne i zalecenia międzynarodowe oraz akceptowalny profil</p>



we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko RK
	<p>bezpieczeństwa. Należy podkreślić, że leczenie powyższe powinno być wdrażane jedynie u chorych z wysoką ekspresją receptora dla somatostatyny, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 202/2013 z dnia 23 września 2013 r.</b></p> <p>Usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie streptozocyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: ICD10: C15.9; ICD10: C16.9; ICD10: C18.9; ICD10: C34.3</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada przejrzystości uważa za zasadne usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie streptozocyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: ICD10: C15.9; ICD10: C16.9; ICD10: C18.9; ICD10: C34.3</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dane z piśmiennictwa dotyczące zastosowania streptozocyny w nowotworach neuroendokrynnych przełyku, żołądka, okrężnicy lub płuca (nowotworom tym odpowiadają kody ICD10 C15.9; C16.9; C18.9; C34.3 obejmujące także inne niż neuroendokrynnego typu mikroskopowe guzy) są bardzo skąpe, głównie z uwagi na rzadkość występowania tych schorzeń. Dostępne doniesienia wskazują jednak, że streptozocyna stosowana samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi cytostatykami wykazuje w omawianych przypadkach niezadawalający odsetek odpowiedzi i nie ma istotnego wpływu na czas przeżycia chorych. Lek nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (European Medicine Agency) ani w urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych w Polsce.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 167/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r.</b></p> <p>Ocena leku Afinitor (ewerolimus) kod EAN: 5909990711567 w ramach programu lekowego: leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Afinitor (ewerolimus) w we wskazaniu leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada zaznacza, że cel programu lekowego to: „Wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby u chorych na nieoperacyjny lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowany nowotwór neuroendokrynnego trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym”, dlatego korekty wymaga tytuł programu lekowego („Leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym”), w którym brak jest informacji, że dotyczy też średnio zróżnicowanych nowotworów. Rada akceptuje zaproponowany instrument podziału ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Ewerolimus wydłuża przeżycia wolne od progresji choroby oraz zwiększa prawdopodobieństwo jej stabilizacji i zmniejszenia masy guza. Jest lekiem o dowiedzionej skuteczności klinicznej w przedmiotowym wskazaniu i akceptowalnych działaniach niepożądanych. Przy przyjęciu instrumentu podziału ryzyka, jest efektywny kosztowo.</p>
<p><b>Stanowisko RP nr 72/2013 z dnia 20.05.2013 r.</b></p> <p>Zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Zastosowanie znakowanych radioizotopowo peptydów w leczeniu chorych na nieoperacyjne guzy neuroendokrynnego” jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Zastosowanie znakowanych radioizotopowo peptydów w leczeniu chorych na nieoperacyjne guzy neuroendokrynnego” jako świadczenia gwarantowanego w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych zastosowania znakowanych radioizotopowo peptydów w leczeniu chorych na nieoperacyjne guzy neuroendokrynnego u chorych z wysoką ekspresją receptora dla somatostatyny, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym, w ramach leczenia szpitalnego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dane z piśmiennictwa (Bushnell 2003, Filice 2012) wskazują, że odpowiedź na leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny w subpopulacji chorych z nieoperacyjnymi guzami</p>

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko RK
	neuroendokrynnymi, wykazującymi ekspresją receptora dla SST, odnotowywana jest w 30 do 70% przypadków, w znaczącym klinicznie odsetku przypadków uzyskuje się też stagnację choroby. Zdaniem Rady, w ślad za rekomendacjami PSGN, wskazaniem do leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami SST powinna być wysoka ekspresja receptora dla SST potwierdzona w badaniu scyntygraficznym (III klasa gromadzenia, bądź klasa IV w przypadku zmian zlokalizowanych w wątrobie). W Polsce, dostępne komercyjnie SSTA są poddawane znakowaniu za pomocą nuklidów: <sup>90</sup> Y, <sup>177</sup> Lu w Instytucie Energii Atomowej POLATOM w Świerku. Dostępność krajowej technologii znakowania radioizotopowego przyczynia się do racjonalizacji kosztów leczenia, alternatywę stanowiłoby leczenie za granicą.

### 2.5.2. Komparatory

Nie odnaleziono żadnych badań klinicznych oraz wytycznych praktyki klinicznej dla ocenianej substancji czynnej – temozolomidu dla wskazań: ICD-10: C16-C20.

Natomiast zidentyfikowano 3 rekomendacje kliniczne, 1 rekomendację refundacyjną oraz 1 badanie CCT dotyczące stosowania substancji czynnej – temozolomid w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego – GEP NET (w tym najczęściej wskazywane były GEP NET trzustki, żołądka i jelita grubego).

Ponadto w opinii Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Klinicznej w sprawie zasadności wydania decyzji o objęciu refundacją preparatów zawierających substancję temozolomid we wskazaniu ICD-10: C16-C20 w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: „Stosowanie temozolomidu u chorych z rozpoznaniem nowotworu złośliwego żołądka, jelita cienkiego, jelita grubego, zgięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy (kod ICD-10: C16, C17, C18, C19, C20 wraz z rozszerzeniami) jest uzasadnione jedynie w przypadku nowotworów neuroendokrynnych w umiejscowieniu w wymienionych wyżej odcinkach układu pokarmowego”.

Biorąc pod uwagę powyższe wydaje się, że w rzeczywistej praktyce klinicznej temozolomid jest stosowany we wskazaniu off-label – guzy neuroendokrynnego układu pokarmowego (GEP NET).

Odnalezione rekomendacje wskazują, iż podstawową leczeniem GEP NET jest zabieg chirurgiczny, jednakże w wielu przypadkach ze względu na znaczny stopień zaawansowania choroby metoda ta nie może być stosowana.

Podstawową rolę w leczeniu farmakologicznym NET odgrywają analogi SST (oktreotyd, lanreotyd) hamujące progresję choroby oraz pozwalające na kontrolowanie objawów choroby w guzach hormonalnie czynnych. Zalecenia do stosowania SSTA różnią się zależnie od stopnia zaawansowania oraz umiejscowienia guza (wytyczne PSGN, NANETS). Analogii SST mogą być stosowane w połączeniu z ewerolimusem.

Chemioterapia GEP NET ma zastosowanie w zaawansowanym stadium choroby. W rakach neuroendokrynnych chemioterapię można rozważać w sytuacjach nawrotu po leczeniu chirurgicznym lub pierwotnego uogólnienia. Podjęcie chemioterapii powinno być uzależnione od lokalizacji, stopnia zaawansowania i indeksu proliferacji nowotworu, a także poprzedzone rozważeniem innych opcji leczenia, takich jak bioterapia.

W guzach o niskim indeksie proliferacji wskazane są kombinacje leków: streptozocyna oraz 5-fluorouracyl lub/ oraz doksorubicyna, natomiast przy nowotworach z wysokim indeksem proliferacyjnym stosuje się cisplatinę lub karboplatinę z etopozydem. Innymi substancjami stosowanymi w chemioterapii są między innymi: paklitaksel, irynotekan, oksaliplatinę, fluorouracyl z folianem wapnia, kapecytabina, dakarbazyna, cyklofosfamid oraz temozolomid.

Natomiast farmakoterapia INF- $\alpha$  (w Polsce niefinansowany) ze względu na większą liczbę działań niepożądanych stanowi leczenie II rzutu. Inne substancje lecznicze, jak sunitynib, są stosowane głównie w leczeniu NET trzustki, w monoterapii lub w terapii skojarzonej m.in. z oktreotydem.

Podsumowując w świetle dostępnych danych naukowych uznano, iż komparatorami dla temozolomidu we wskazaniu guzy neuroendokrynnego układu pokarmowego (GEP NET), finansowanymi ze środków publicznych i stosowanymi w aktualnej praktyce klinicznej będzie chemioterapia, w tym: **dakarbazyna, streptozotocyna, fluorouracyl, doksorubicyna, cisplatinę, etopozyd, kapecytabina, bewacyzumab.**

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

Dakarbazyna – grupa limitowa: 1012.0, Dacarbazinum, poziom odpłatności: bezpłatne (wiele wskazań, w tym: C16-C20)
Fluorouracyl – grupa limitowa: 1018.0, Fluorouracilum, poziom odpłatności: bezpłatne (wiele wskazań, w tym: C16-C20)
Doksorubicyna – grupa limitowa: 1014.1, Doxorubicinum, poziom odpłatności: bezpłatne (wiele wskazań, w tym: C16-C20)
Cisplatyna – grupa limitowa: 1008.0, Cisplatinum, poziom odpłatności: bezpłatne (wiele wskazań, w tym: C16-C20)
Etopozyd – grupa limitowa: 1016.0, Etoposidum, poziom odpłatności: bezpłatne (wiele wskazań, w tym: C16-C20)
Kapecytabina – grupa limitowa: 1006.0, Capecitabinum, poziom odpłatności: bezpłatne (wiele wskazań, w tym: C16-C20)
Bewacyzumab – grupa limitowa: 1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab, poziom odpłatności: bezpłatne (wiele wskazań, w tym: C18-C20)

Źródło: Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. (poz. 71). Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> (3.12.2014 r.).

### 3. Opinie ekspertów

Poniższa tabela zawiera zestawienie opinii ekspertów klinicznych w sprawie finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych w rozpatrywanym wskazaniu off-label.

**Tabela 18. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania temozolomidum we wskazaniach według ICD-10: C16-C20**

Ekspert	Stanowisko własne
<b>Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej	Stosowanie temozolomidu u chorych z rozpoznaniem nowotworu złośliwego żołądka, jelita cienkiego, jelita grubego, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy (kod ICD-10: C16, C17, C18, C19, C20 wraz z rozszerzeniami) jest uzasadnione jedynie w przypadku nowotworów neuroendokrynnych w umiejscowieniu w wymienionych wyżej odcinkach układu pokarmowego.

Źródło: korespondencja AOTM.

## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

W ramach niniejszego raportu przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie stron internetowych wybranych towarzystw i instytucji naukowych w celu odnalezienia rekomendacji postępowania klinicznego dla ocenianej substancji czynnej temozolomid w przedmiotowym wskazaniu, tj. nowotwór złośliwy żołądka (C16), nowotwór złośliwy jelita cienkiego (C17), nowotwór złośliwy jelita grubego (C18), nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), nowotwór złośliwy odbytnicy (C20), (data ostatniego wyszukiwania: 03.12.2014 r.).

Nie odnaleziono żadnych wytycznych praktyki klinicznej dla ocenianej substancji czynnej – temozolomidu dotyczących analizowanych wskazań: ICD-10: C16-C20.

Opierając się na opinii Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Klinicznej w sprawie zasadności wydania decyzji o objęciu refundacją preparatów zawierających substancję temozolomid we wskazaniu ICD-10: C16-C20 w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: „Stosowanie temozolomidu u chorych z rozpoznaniem nowotworu złośliwego żołądka, jelita cienkiego, jelita grubego, zgięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy (kod ICD-10: C16, C17, C18, C19, C20 wraz z rozszerzeniami) jest uzasadnione jedynie w przypadku nowotworów neuroendokrynnych w umiejscowieniu w wymienionych wyżej odcinkach układu pokarmowego”, wydaje się, że w rzeczywistej praktyce klinicznej temozolomid jest stosowany we wskazaniu off-label – guzy neuroendokrynne układu pokarmowego.

W związku z powyższym przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie stron internetowych wybranych towarzystw i instytucji naukowych w celu odnalezienia rekomendacji postępowania klinicznego dla wskazania: guzy neuroendokrynne układu pokarmowego. Zidentyfikowano 7 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego (GEP NET), w tym dwa polskie zalecenia. Spośród ww. 7 rekomendacji, w 3 odniesiono się do ocenianej substancji czynnej temozolomid.

We wszystkich odnalezionych rekomendacjach jako podstawowy sposób leczenia GEP NET wymieniane jest leczenie chirurgiczne, jednakże w wielu przypadkach ze względu na znaczny stopień zaawansowania choroby metoda ta nie może być stosowana.

Podstawową rolę w leczeniu farmakologicznym GEP NET odgrywają analogi SST (oktreotyd, lanreotyd) hamujące progresję choroby oraz pozwalające na kontrolowanie objawów choroby w guzach hormonalnie czynnych. Wszystkie agencje, których wytyczne odnaleziono, są zgodne, że głównym wskazaniem do leczenia SSTA jest opanowanie objawów guzów GEP NET czynnych hormonalnie. Dodatkowo, wytyczne polskie zalecają tę terapię u pacjentów z progresją choroby z przerzutami, nawet kiedy nie występują objawy kliniczne. Zalecenia do stosowania SSTA różnią się zależnie od stopnia zaawansowania oraz umiejscowienia guza (wytyczne PSGN, NANETS). Analogii SST mogą być stosowane w połączeniu z ewerolimusem.

Podjęcie chemioterapii w leczeniu guzów GEP NET powinno być uzależniona od lokalizacji, stopnia zaawansowania i indeksu proliferacji nowotworu, a także poprzedzona rozważeniem innych opcji leczenia, takich jak bioterapia i chirurgia paliatywna (PSGN, ENETS, NANETS). Szczegółowe wskazania do stosowania chemioterapii to: progresja nowotworów po wcześniejszej interwencji chirurgicznej – w przypadku guzów nisko zróżnicowanych oraz wysoko zróżnicowanych z wysokim indeksem proliferacyjnym, a także charakter progresywny wysoko zróżnicowanych guzów z niskim indeksem proliferacyjnym – po wcześniejszym nieskutecznym leczeniu chirurgicznym i biologicznym.

W guzach o niskim indeksie proliferacji wskazane są kombinacje leków: streptozocyna oraz 5-fluorouracyl lub/ oraz doksorubicyna, natomiast przy nowotworach z wysokim indeksem proliferacyjnym stosuje się cisplatynę lub karboplatynę z etopozydem. Wielolekowe schematy leczenia są bardziej skuteczne niż monoterapia (PSGN, ENETS, NANETS, ESMO). Innymi substancjami stosowanymi w chemioterapii są między innymi: paklitaksel, irynotekan, oksaliplatyna, fluorouracyl z folianem wapnia, kapecytabina, dakarbazyna, cyklofosamid oraz temozolomid.

Chemioterapia GEP NET ma zastosowanie w zaawansowanym stadium choroby. W rakach neuroendokrynnych chemioterapię można rozważać w sytuacjach nawrotu po leczeniu chirurgicznym lub

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

pierwotnego uogólnienia. Powszechnie zaleca się skojarzenie streptozocyny z doksorubicyną lub fluorouracylem.

Farmakoterapia INF- $\alpha$  ze względu na większą liczbę działań niepożądanych stanowi leczenie II rzutu. Inne substancje lecznicze, jak sunitynib i pazopanib, są stosowane głównie w leczeniu NET trzustki, w monoterapii lub w terapii skojarzonej m.in. z oktreotydem.

**Tabela 19. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w GEP NET**

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	PSGN 2008 <sup>1</sup>	<p><u>Leczenie chirurgiczne:</u></p> <p>Leczeniem z wyboru GEP NET jest postępowanie chirurgiczne, którego zakres zależy od lokalizacji i biologii nowotworu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leczenie radykalne (całkowita resekcja guza)</li> <li>- leczenie cytoredukcyjne (zmniejszenie masy nowotworu)</li> <li>- leczenie paliatywne (leczenie przerzutów, żółtaczk mechanicznej, niedrożności i krwawienia z przewodu pokarmowego, leczenie bólu)</li> </ul> <p>W większości przypadków leczenie chirurgiczne nie jest możliwe, ze względu na znaczny stopień zaawansowania choroby w momencie rozpoznania</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Podstawową rolę w leczeniu farmakologicznym odgrywają analogi SST - jest to „złoty standard” leczenia NET. Formy długodziałające umożliwiają stosowanie leku co 2-4 tyg. Formy krótkodziałające podawane są w przypadku konieczności szybkiego opanowania objawów GEP NET, np. przełomów rakowiaka</li> <li>- Wskazaniami do leczenia analogami SST są: opanowanie objawów czynnych hormonalnie NET (w tym leczenie przełomu rakowiaka, zaburzeń wodno-elektrolitowych w <i>VIP-oma</i> i in.) oraz leczenie pacjentów z progresją choroby z przerzutami, nawet przy braku objawów klinicznych.</li> <li>- Zaleca się stosowanie analogów SST w okresie okołoperacyjnym u chorych z guzami hormonalnie czynnymi, co ma uchronić między innymi przed wystąpieniem przełomu rakowiaka.</li> <li>- Analogi SST nie są leczeniem I rzutu w <i>insulinoma</i> i <i>gastrinoma</i>, ale mogą łagodzić objawy kliniczne choroby</li> <li>- INF-<math>\alpha</math> ze względu na większą liczbę działań niepożądanych stanowi leczenie II rzutu w kontroli objawów klinicznych w guzach hormonalnie czynnych, jest też rzadziej stosowany w terapii antyproliferacyjnej w guzach nieczynnych hormonalnie. Leczenie INF-a może być zalecane dla guzów z indeksem proliferacyjnym mniejszym niż 2–3%. Jego działanie jest opóźnione, dlatego nie stosuje się go w leczeniu przełomu rakowiaka.</li> <li>- Istnieją rozbieżne opinie na temat korzyści wynikających ze skojarzonego stosowania analogów SST i INF-a</li> </ul> <p><u>Chemioterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chemioterapia GEP NET ma zastosowanie w zaawansowanym stadium (niedoszczętność pierwotnego leczenia chirurgicznego lub nawrót po pierwotnym leczeniu i niemożność zastosowania paliatywnego leczenia miejscowego). Stosowanie chemioterapii z założeniem uzupełniającym po doszczętnym leczeniu chirurgicznym nie znajduje uzasadnienia w świetle obecnego stanu wiedzy.</li> <li>- Standardowym postępowaniem w przypadku progresji po leczeniu chirurgicznym GEP NET o niskim zróżnicowaniu histologicznym jest stosowanie chemioterapii z</li> </ul>

<sup>1</sup> Kos-Kudła B. i in., Zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych. Endokrynologia Polska 2008; 59 (1): 41-56.

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>udziałem cisplatyny i etopozydu. Inny schemat przewiduje zastąpienie cisplatyny karboplatiną, i/lub dodatek paklitakselu. Nie zaleca się innych schematów.</p> <p>- <b>W NET trzustki</b> o wysokim zróżnicowaniu najwyższą aktywność w monoterapii wykazują streptozocyna, doksorubicyna, fluorouracyl, dakarbazyna i <b>temozolomid</b>. Stosowanie schematów wielolekowych jest bardziej skuteczne w porównaniu z monoterapią. Powszechnie zaleca się skojarzenie streptozocyny z doksorubicyną lub fluorouracylem.</p>
Polska	PUO 2013 <sup>2</sup>	<p>- Wybór metody leczenia zależy od stopnia zaawansowania choroby</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u></p> <p>- Podstawową metodą leczenia jest leczenie chirurgiczne, mające na celu całkowite wyleczenie (resekcja) lub łagodzenie objawów choroby.</p> <p><u>Chemioterapia:</u></p> <p>- Metody leczenia systemowego oraz radioterapia mają ograniczone zastosowanie w postępowaniu paliatywnym.</p> <p>- W rakach neuroendokrynnych chemioterapię można rozważać w nowotworach o niskim stopniu zróżnicowania w sytuacjach nawrotu po leczeniu chirurgicznym lub pierwotnego uogólnienia.</p> <p>- W schematach leczenia stosuje się: dakarbazyna, streptozotocyna, fluorouracyl, doksorubicyna oraz cisplatyna i etopozyd.</p> <p>- Wysokozróżnicowane raki neuroendokrynnne jelita nie odpowiadają na chemioterapię i rozważa się ją tylko przy progresji, wobec niemożności lub niepowodzenia leczenia analogami SST.</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <p>- We wszystkich czynnych guzach endokrynnych, niezależnie od tego, czy są gruczolakami czy rakami, istotne znaczenie mają farmakologiczne metody zapobiegania lub łagodzenia objawów hipersekcji, swoiste dla typu guza.</p>
Europa	ESMO 2012 <sup>3</sup>	<p><u>Choroba zaawansowana/ z przerzutami:</u></p> <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u></p> <p>- Należy je rozważyć w przypadku zlokalizowanych przerzutów lub gdy &gt;70% masy guza można poddać resekcji.</p> <p>- Leczenie chirurgiczne często jest wspomagane terapią systemową</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <p>- Analogi SST są standardową terapią zarówno czynnych i nieczynnych GET NET każdej wielkości (II, A)</p> <p>- INFα jest leczeniem II linii ze względu na istotne działania niepożądane; umożliwia kontrolę objawów u pacjentów, u których analogi SST nie dają zadowalających efektów</p> <p>- Analogi SST nie są rekomendowane w przerzutowym stadium NEC (III, B)</p> <p>- Ewerolimus, inhibitor kinazy mTOR może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem SST</p> <p>- Inne substancje lecznicze to sunitynib i pazopanib, stosowane głównie w leczeniu NET trzustki, w monoterapii lub w skojarzeniu z oktreotydem lub bewacyzumabem. Pazopanib jest lepiej tolerowany niż sunitynib ze względu na mniejsze działania niepożądane.</p> <p><u>Chemioterapia:</u></p>

<sup>2</sup> <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>

<sup>3</sup> Oberg K, Akerstrom G, G. Rindi, Jelic S. and On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 2010; 21 (Supplement 5): v223–v227.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chemioterapia jest rekomendowana w NETs stadium G2 i G3</li> <li>- U pacjentów z NET trzustki, u których wstąpiły nieoperacyjne przerzuty do wątroby rekomendowana jest terapia systemowa ze streptozotocyną i 5-fluorouracylem lub doksorubicyną (II, B)</li> <li>- <b>NET trzustki</b> może być leczony także <b>temozolomidem</b> w monoterapii lub z kapecytabiną (III, B)</li> <li>- W przypadku przerzutów do wątroby związanych z zaawansowanym stadium NET (G3), bez względu na lokalizację pierwotnego NET, rekomendowane jest szybkie rozpoczęcie terapii cisplatyną lub etopozydem.</li> <li>- Inne leki stosowane w terapii systemowej: oksaliplatylna, irynotekan</li> </ul>
UK/Irlandia	NTS 2012 <sup>4</sup>	<p><u>Leczenie chirurgiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jest jedyną metodą całkowitego wyleczenia NET. Możliwość wykonania resekcji zależy od rozrostu i stopnia zaawansowania guza.</li> </ul> <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analogi SST: jest to jedyne leczenie hormonalne o udowodnionej skuteczności. Nadekspresja receptorów SST występuje w 75-95% NETs. Rekomendowane dawki oktreotydu o przedłużonym uwalnianiu to 12, 20 lub 30 mg co 4 tygodnie</li> <li>- Analogi SST znakowane izotopowo: PRRT zalecane u pacjentów z nieoperacyjnym, objawowym guzem neuroendokrynnym. Odpowiedzi na leczenie obserwowane są u pacjentów, u których inne opcje terapeutyczne nie mogą zostać zastosowane (Grade C).</li> <li>- INFα stosowany jest w monoterapii lub z analogiem SST, jeśli pacjent nie odpowiada na maksymalne dawki SST.</li> </ul> <p><u>Chemioterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjenci powinni otrzymywać chemioterapię w ramach badania klinicznego, jeśli jest to możliwe</li> <li>- Słabo zróżnicowane NTEs należy leczyć schematami opartymi na platynie (II, B)</li> <li>- Pozostałe NETs (szczególnie guzy trzustki) leczone są schematem opartym na streptozocynie</li> </ul> <p><u>Celowana radioterapia analogami somatostatyny (PRRT):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jest standardem leczenia pacjentów z nieoperacyjnymi NETs</li> </ul>
USA	NCCN 2015 <sup>5</sup>	<p><u>Leczenie operacyjne:</u></p> <p>Jest podstawowym postępowaniem w NET, jeśli tylko można przeprowadzić resekcję guza</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjenci z chorobą przerzutową i NET czynnymi hormonalnie powinni być leczeni oktreotydem. Standardowe dawki to 20-30 mg i.m. co 4 tygodnie.</li> <li>- Ewerolimus może być stosowany u pacjentów z zaawansowaną chorobą przerzutową (kategoria 3)</li> <li>- Analogi SST znakowane radioizotopowo mogą być stosowane u pacjentów z zaawansowanym NET</li> <li>- Pacjenci z zaawansowanym, nieoperacyjnym NET trzustki: ewerolimus 10 mg/dzień lub sunitynib 37,5mg/dzień (kategoria 2A), chemioterapia - streptozocyna w monoterapii lub z doksorubicyną, tomozolamid w monoterapii lub z kapecytabiną (2A); oktreotyld (2B)</li> </ul>

<sup>4</sup> Ramage JK, Ahmed A, Ardill J et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). Gut 2012;61:6-32.

<sup>5</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine Tumors Version 1.2015



we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Ameryka Północna	NANETS 2010 <sup>6 7 8</sup>	<p><b>NETs żołądka i trzustki:</b></p> <p><u>Leczenie operacyjne:</u> Jest podstawowym postępowaniem, jeśli tylko można przeprowadzić resekcję guza</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insulinoma: diazoksyd, analogi somatostatyny i inhibitory mTOR (rapamycyna, everolimus) stosowane są w kontrolowaniu hipoglikemii</li> <li>- Gastrinoma: antagoniści receptora H2 i inhibitory pompy protonowej (prazole) umożliwiają kontrolę hipersekcji kwasu solnego w żołądku; analogi somatostatyny również są skuteczne w ograniczaniu hipersekcji gastryny i kwasu solnego</li> <li>- Inne NETs: długo działające analogi somatostatyny (oktreotyd, lanreotyd) są skuteczne w początkowym leczeniu <i>glucagnomas</i>, <i>VIPomas</i>, <i>GRFomas</i> i <i>somatostainomas</i>. U części pacjentów, u których terapia somatostatyną jest niewystarczająca, można rozważyć dodanie interferonu <math>\alpha</math> lub monoterapię INF<math>\alpha</math>.</li> </ul> <p><u>Leczenie zaawansowanych NETs trzustki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- resekcja przerzutów do wątroby, transplantacja, embolizacja/chemoembolizacja tętnicy wątrobowej, krioablacja</li> <li>- PRRT może wpłynąć na stabilizację choroby lub przynajmniej częściową odpowiedź</li> <li>- Tradycyjna chemioterapia: w przypadku dobrze zróżnicowanych NETs streptozocyna+fluorouracyl, streptozocyna+doksorubicyna, streptozocyna+doksorubicyna+fluorouracyl; w przypadku słabo zróżnicowanych NETs cisplatyna+etopozyd</li> <li>- Bioterapia: analogi SST z/bez INF<math>\alpha</math></li> <li>- Nowe chemioterapeutyki: <b>temozolomid</b> w monoterapii lub w schemacie z kapecytabiną</li> </ul> <p><b>NETs jelit:</b></p> <p><u>Leczenie operacyjne:</u> Jest podstawowym postępowaniem w NET, jeśli tylko można przeprowadzić resekcję guza</p> <p><u>Leczenie adjuwantowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analogi somatostatyny: oktreotyd i lanreotyd</li> <li>- INF<math>\alpha</math>: monoterapia lub w połączeniu z analogiem SST</li> <li>- Analogi SST i/lub INF<math>\alpha</math> umożliwiają stabilizację choroby</li> <li>- inhibitory mTOR – ewerolimus nie jest uważany za standard, ale może być rozważony u pacjentów u których nie ma innych możliwości terapii</li> <li>- inhibitory VEGF (bewacyzumab) i kinazy tyrozynowej (sunitynib, sorafinib)</li> <li>- PRRT w badaniach klinicznych były związane z całkowitą odpowiedzią na poziomie 20-30%</li> </ul>
Świat	ENETS 2012 <sup>9 10 11</sup>	<p><u>NETs żołądka i dwunastnicy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- NETs G2: rekomendowane jest jedynie leczenie chirurgiczne</li> </ul>

<sup>6</sup> Kulke MH i in., NANETS Treatment Guidelines, Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Stomach and Pancreas, Pancreas 2010, 39 (6): 735-752

<sup>7</sup> Boudreaux JP i in., *The NANETS Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum*, Pancreas 2010, 39 (6): 753-766

<sup>8</sup> Anthony LB i in., *The NANETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors (NETs), Well-Differentiated NETs of the Distal Colon and Rectum*, Pancreas 2010, 39 (6): 767-774

<sup>9</sup> Fave GD i in., *ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Gastroduodenal Neoplasms*, Neuroendocrinology 2012;95:74–87

<sup>10</sup> Jensen RT i in., *ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes*, Neuroendocrinology 2012;95:98–119

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- NETs G3: rekomendowane jest leczenie chirurgiczne w połączeniu z chemioterapią</li> <li><b>Leczenie zaawansowanej choroby:</b></li> <li>- Analogi SST mogą być stosowane w rakowiaku żołądka oraz w NETs G1</li> <li>- NETs G3 mogą być leczone etopozydem z cisplatyną</li> <li>- U pacjentów z dobrze zróżnicowaną chorobą przerzutową należy rozważyć chemioterapia lub PRRT</li> <li><u>NETs jelit:</u></li> <li>- Leczenie chirurgiczne należy przeprowadzić jeśli to możliwe, w celu całkowitego wyleczenia lub jako leczenie paliatywne</li> <li><b>Leczenie zaawansowanej choroby:</b></li> <li>- analogi SST rekomendowane są jako leczenie I linii nieaktywnych hormonalnie NETs w fazie G1 i wolno postępujących</li> <li>- wczesne podawanie analogu SST i INF<math>\alpha</math> w celach antyproliferacyjnych nie jest rekomendowane</li> <li>- chemioterapia może być opcją terapeutyczną jeśli zawiodą inne</li> <li>- PRRT nie jest rekomendowane jako leczenie I linii, a jedynie w przypadku nieskutecznych innych terapii;</li> <li>- everolimus może być rozważany jedynie w postępującej chorobie i po nieskutecznym leczeniu SST</li> <li><u>NETs trzustki:</u></li> <li>- analogi SST: ograniczanie objawów przełomu rakowiaka, zespołu rakowiaka oraz VIPomy. Nie są one jednak rekomendowane w przypadku insulinomy, kiedy nie wykazano na komórkach guza wysokiej ekspresji SSTR2 (ze względu na możliwość nasilenia hipoglikemii) i gastrinomy, jeśli tylko guzy te nie mają charakteru progresywnego. Należy rozważyć SST także dla innych czynnych hormonalnie guzów trzustki, dobrze zróżnicowanych</li> <li>- INF<math>\alpha</math> nie jest zalecany w leczeniu guzów nisko zróżnicowanych, a także do leczenia antyproliferacyjnego</li> <li>- znakowane analogi SST można stosować w przypadku guzów nieczynnych hormonalnie</li> <li>- Zależnie od typu guza, jego stopnia zaawansowania oraz czynności hormonalnej zalecanymi lekami są dokсорubicyna, streptozocyna i, 5-fluorouracyl, a w guzach o niskim indeksie proliferacji lub nisko zróżnicowanych cisplatyna, etopozyd lub karboplatyna. Chemioterapia stosowana jest często po nieskuteczności innych dostępnych terapii.</li> </ul>

Podsumowując odnalezione wytyczne praktyki klinicznej, strategia postępowania terapeutycznego GEP NET polega na leczeniu chirurgicznym. W przypadku niskiego indeksu proliferacyjnego stosuje się terapię biologiczną (analogi somatostatyny, terapię izotopową), a w przypadku nowotworów o wysokim indeksie proliferacyjnym chemioterapię, w tym: dakarbazyna, streptozotocyna, fluorouracyl, dokсорubicyna, cisplatyna etopozyd, kapecytabina, bewacyzumab oraz temozolomid (w monoterapii lub w skojarzeniu z kapecytabiną). Podobne postępowanie dotyczy chorych, u których przeprowadzono radykalne leczenie, a doszło do nawrotu choroby.

#### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania substancji czynnej temozolomid w przedmiotowym wskazaniu, tj. nowotwór złośliwy żołądka (C16), nowotwór złośliwy jelita cienkiego (C17), nowotwór złośliwy jelita grubego (C18), nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), nowotwór złośliwy odbytnicy (C20), (data ostatniego wyszukiwania: 03.12.2014 r.).

Przeszukano następujące bazy danych oraz witryny internetowe towarzystw naukowych:

<sup>11</sup> Pape UF i in., *ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Neuroendocrine Neoplasms from the Jejunum-Ileum and the Appendix Including Goblet Cell Carcinomas*, Neuroendocrinology 2012;95:135–156

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

- Anglia i Walia – NICE <http://guidance.nice.org.uk/CG>
- KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre <http://kce.fgov.be>
- Nowa Zelandia – New Zealand Guidelines Group <http://www.nzgg.org.nz/search>
- Szkocja - SIGN <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- Australia - Healthdirect (Australian Government) <http://www.healthdirect.gov.au/>
- Dania <http://www.irf.dk/>
- Niemcy – Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) <http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html>
- Szwecja – the Swedish National Board of Health and Welfare <http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines>
- Włochy <http://www.snlg-iss.it/>
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee <http://www.pbac.pbs.gov.au/>
- MSAC - Medical Services Advisory Committee <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/completed-assessments>
- HAS - Haute Autorité de Santé [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j\\_5/accueil](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil)
- Ontario - Ministry of Health and Long-Term Care [http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced\\_rec\\_table.html](http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced_rec_table.html)
- CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health <http://www.cadth.ca/>
- PTAC - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee <http://www.pharmac.health.nz/about/committees/ptac>
- NICE - National Institute for Health and Care Excellence <http://guidance.nice.org.uk/Type>
- SMC - Scottish Medical Consortium <http://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/AdviceDirectory/SMCAdviceDirectory>

**Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych** dotyczących finansowania temozolomidu we wskazaniu ICD-10: C16-C20.

Opierając się na opinii Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Klinicznej w sprawie zasadności wydania decyzji o objęciu refundacją preparatów zawierających substancję temozolomid we wskazaniu ICD-10: C16-C20 w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: „Stosowanie temozolomidu u chorych z rozpoznaniem nowotworu złośliwego żołądka, jelita cienkiego, jelita grubego, zgięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy (kod ICD-10: C16, C17, C18, C19, C20 wraz z rozszerzeniami) jest uzasadnione jedynie w przypadku nowotworów neuroendokrynych w umiejscowieniu w wymienionych wyżej odcinkach układu pokarmowego”, wydaje się, że w rzeczywistej praktyce klinicznej temozolomid jest stosowany we wskazaniu off-label – guzy neuroendokryne układu pokarmowego.

W związku z powyższym przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych odnośnie finansowania temozolomidu we wskazaniu: guzy neuroendokryne układu pokarmowego (GEP NET).

**Odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną** odnośnie finansowania temozolomidu we wskazaniu PNET – guzy neuroendokryne trzustki.

#### **Healthdirect (Australian Government) 2011**

Guzy neuroendokryne trzustki (PNET)

Chemioterapia stanowi inną opcję leczenia pacjentów z guzami neuroendokrynymi trzustki (PNETs) i może być stosowana jako dodatek do zabiegu lub samodzielnie spowolnić postęp choroby. Chemioterapia jest rekomendowana dla pacjentów, którzy cierpią na chorobę, która nie jest podatna na zabieg chirurgiczny lub analogi somatostatyny. Chemioterapia jest czasami stosowana, w celu zmniejszenia rozmiaru guza przed wycięciem chirurgicznym.

Najbardziej powszechnie stosowane środki chemioterapeutyczne to streptozocyna w skojarzeniu z doksorubicyną lub 5-fluorouracylem. Ponadto w badaniach wykazano obiecujący efekt temozolomidu u populacji z PNETs.

Źródło: <http://www.healthdirect.gov.au/> <http://www.myvmc.com/diseases/pancreatic-neuroendocrine-tumour-pnet/> (3.12.2014 r.).

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

### 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Temozolomid jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach chemioterapii nowotworów. Szczegółowe wskazania wg ICD-10, w zakresie których powyższa substancja czynna jest finansowana w ramach chemioterapii zdefiniowano w załączniku do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.71 z dnia 22 października 2014 r.)<sup>12</sup>

Temozolomid jest finansowany w ramach leków stosowanych w chemioterapii (kategoria C - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) w leczeniu nowotworów złośliwych mózgu (C71.0- C71.9) oraz u dzieci we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego zakwalifikowanych do rozpoznań wg ICD-10.

Szczegółowe zestawienie finansowanych ze środków publicznych rozpoznań wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 dla ocenianej substancji zostało przedstawione w rozdziale 9.3 niniejszego opracowania.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące aktualnych cen produktów leczniczych, zawierających ocenianą substancję czynną:

**Tabela 20. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną temozolomid DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.71**

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDS
<b>Substancja czynna temozolomidum; grupa limitowa: 1080.0, Temozolomidum</b>							
Blastomat, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	5909991034252	24,84	26,08	26,08	bezpłatne	0
Blastomat, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	5909991034283	99,36	104,33	104,33	bezpłatne	0
Blastomat, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	5909991034320	496,8	521,64	521,64	bezpłatne	0
Blastomat, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	5909991034351	695,52	730,3	730,3	bezpłatne	0
Blastomat, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	5909991034382	894,24	938,95	938,95	bezpłatne	0
Blastomat, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909991034429	1242	1304,1	1304,1	bezpłatne	0
Temodal, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	5909990672158	218,16	229,07	147,19	bezpłatne	0
Temodal, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	5909990672172	1090,8	1145,34	735,97	bezpłatne	0
Temodal, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909990672196	2727	2863,35	1839,93	bezpłatne	0
Temodal, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	5909990672219	1527,12	1603,48	1030,36	bezpłatne	0
Temodal, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	5909990672233	1963,44	2061,61	1324,75	bezpłatne	0
Temodal, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	5909990716999	54,54	57,27	36,8	bezpłatne	0
Temomedac, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	4037353009967	35,64	37,42	36,8	bezpłatne	0
Temomedac, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	4037353009974	140,4	147,42	147,19	bezpłatne	0
Temomedac, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	4037353009981	700,92	735,97	735,97	bezpłatne	0
Temomedac, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	4037353009998	972	1020,6	1020,6	bezpłatne	0
Temomedac, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	4037353010000	1080	1134	1134	bezpłatne	0
Temomedac, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	4037353010017	1500,12	1575,13	1575,13	bezpłatne	0
Temostad, kaps. twarde, 5 mg	5 szt.	5909990805082	24,3	25,52	25,52	bezpłatne	0
Temostad, kaps. twarde, 20 mg	5 szt.	5909990805105	97,2	102,06	102,06	bezpłatne	0
Temostad, kaps. twarde, 100 mg	5 szt.	5909990805136	466,56	489,89	489,89	bezpłatne	0
Temostad, kaps. twarde, 140 mg	5 szt.	5909990805150	680,4	714,42	714,42	bezpłatne	0

<sup>12</sup> <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html;jsessionid=946AF1ADF81E8FAABD89D2BC1CA842D3?year=2014&act=71> (03.12.2014 r.)

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDS
Temostad, kaps. twarde, 180 mg	5 szt.	5909990805174	874,8	918,54	918,54	bezpłatne	0
Temostad, kaps. twarde, 250 mg	5 szt.	5909990805198	1215	1275,75	1275,75	bezpłatne	0
Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	5909991061258	24,84	26,08	26,08	bezpłatne	0
Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	5909991061265	99,36	104,33	104,33	bezpłatne	0
Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	5909991061272	496,8	521,64	521,64	bezpłatne	0
Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	5909991061289	695,52	730,3	730,3	bezpłatne	0
Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	5909991061296	894,24	938,95	938,95	bezpłatne	0
Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909991061302	1242	1304,1	1304,1	bezpłatne	0
Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 5 mg	but. (5 szt.)	5909991054687	35,91	37,71	36,8	bezpłatne	0
Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 20 mg	but. (5 szt.)	5909991054724	143,64	150,82	147,19	bezpłatne	0
Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 100 mg	but. (5 szt.)	5909991054823	718,2	754,11	735,97	bezpłatne	0
Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 140 mg	but. (5 szt.)	5909991054922	1005,48	1055,75	1030,36	bezpłatne	0
Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 180 mg	but. (5 szt.)	5909991054953	1292,76	1357,4	1324,75	bezpłatne	0
Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 250 mg	but. (5 szt.)	5909991055004	1795,5	1885,28	1839,93	bezpłatne	0
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (but.)	5909990744701	35,64	37,42	36,8	bezpłatne	0
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (but.)	5909990744725	118,8	124,74	124,74	bezpłatne	0
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (but.)	5909990744749	626,4	657,72	657,72	bezpłatne	0
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps. (but.)	5909990744763	864	907,2	907,2	bezpłatne	0
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (but.)	5909990744787	1080	1134	1134	bezpłatne	0
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (but.)	5909990746057	1512	1587,6	1587,6	bezpłatne	0

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDS - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Źródło: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html;jsessionid=946AF1ADF81E8FAABD89D2BC1CA842D3?year=2014&act=71> (03.12.2014 r.)

W odpowiedzi na prośbę o udostępnienie danych kosztowych dla rozpoznań będących przedmiotem oceny, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej Prezes NFZ przekazał następujące dane odnośnie kosztów poniesionych przez płatnika związanych z udzielaniem świadczeń polegających na podaniu temozolomidu w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

**Tabela 21. 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	TEMOZOLOMIDUM	C20	1	4 860,00

Źródło systemy informatyczne NFZ stan na 03.12.2014 r.

Z przedstawionych w powyższej tabeli danych wynika, że w 2014 roku temozolomidem leczono 1 pacjenta z rozpoznaniem C20 na łączną sumę 4 860 PLN. W systemie sprawozdawczo-rozliczeniowym NFZ nie odnaleziono informacji na temat finansowania temozolomidu u chorych z rozpoznaniem: nowotwór złośliwy żołądka (C16), nowotwór złośliwy jelita cienkiego (C17), nowotwór złośliwy jelita grubego (C18), nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (C19).

## 5.2. Stan finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych w innych krajach

Nie odnaleziono danych na temat finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych w innych krajach w omawianym wskazaniu.

## 6. Analiza kliniczna

### 6.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu identyfikacji doniesień naukowych dotyczących efektywności klinicznej temozolomidu w rozpatrywanym wskazaniu – nowotwór złośliwy żołądka (C16), nowotwór złośliwy jelita cienkiego (C17), nowotwór złośliwy jelita grubego (C18), nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), nowotwór złośliwy odbytnicy (C20) przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach danych:

- Medline (via PubMed),
- Embase (via Ovid),
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL),

z datą odcięcia 1 grudnia 2014 r. dla baz Medline Embase oraz Cochrane. W rozdziale „9. Załączniki” znajdują się szczegółowe strategie wyszukiwania zaimplementowane przez analityków w celu przeszukania powyższych baz danych. Proces selekcji doniesień naukowych dokonało 2 analityków.

Podczas konstruowania strategii oparto się o schemat **PICOS**:

- **Populacja** – pacjenci z nowotworem złośliwym żołądka (C16), nowotworem złośliwym jelita cienkiego (C17), nowotworem złośliwym jelita grubego (C18), nowotworem złośliwym zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), nowotworem złośliwym odbytnicy (C20).
- **Interwencja** – temozolomid
- **Komparatory** – nie ograniczono,
- **Punkty końcowe** – nie ograniczono,
- **Inne** – artykuły w języku polskim lub angielskim.

Do przeglądu włączono – przeglądy systematyczne, metaanalizy, przeglądy niesystematyczne oraz badania pierwotne.

W wyniku wykonanego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych nie odnaleziono przeglądów systematycznych (zawierających bądź nie metaanalizę wyników) ani badań pierwotnych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej substancji czynnej temozolomid w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem kwalifikowanym do kodu wg ICD-10: C16-C20 (nowotwór złośliwy żołądka, nowotwór złośliwy jelita cienkiego, nowotwór złośliwy jelita grubego, nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego, nowotwór złośliwy odbytnicy).

W świetle odnalezionych dowodów naukowych oraz w oparciu na opinii eksperta Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Klinicznej w sprawie zasadności wydania decyzji o objęciu refundacją preparatów zawierających substancję temozolomid we wskazaniu ICD-10: C16-C20 w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: „Stosowanie temozolomidu u chorych z rozpoznaniem nowotworu złośliwego żołądka, jelita cienkiego, jelita grubego, zgięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy (kod ICD-10: C16, C17, C18, C19, C20 wraz z rozszerzeniami) jest uzasadnione jedynie w przypadku nowotworów neuroendokrynnych w umiejscowieniu w wymienionych wyżej odcinkach układu pokarmowego”, wydaje się, że w rzeczywistej praktyce klinicznej temozolomid jest stosowany we wskazaniu off-label – guzy neuroendokrynne układu pokarmowego (GEP NET).

W związku z powyższym w celu identyfikacji doniesień naukowych dotyczących efektywności klinicznej temozolomidu we wskazaniu – guzy neuroendokrynne układu pokarmowego, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie w następujących bazach danych:

- Medline (via PubMed),
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL),

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

z datą odcięcia 2 grudnia 2014 r. dla baz Medline Embase oraz Cochrane. W rozdziale „9. Załączniki” znajdują się szczegółowe strategie wyszukiwania zaimplementowane przez analityków w celu przeszukania powyższych baz danych. Proces selekcji doniesień naukowych dokonało 2 analityków.

Podczas konstruowania strategii oparto się o schemat **PICOS**:

- **Populacja** – pacjenci z guzami neuroendokrynnymi (w tym układu pokarmowego),
- **Interwencja** – temozolomid,
- **Komparatory** – nie ograniczono,
- **Punkty końcowe** – nie ograniczono,
- **Inne** – artykuły w języku polskim lub angielskim.

Do przeglądu włączono – przeglądy systematyczne, metaanalizy, przeglądy niesystematyczne oraz badania pierwotne.

Spośród 402 rekordów po weryfikacji tytułów i abstraktów i usunięciu duplikatów do analizy pełnych tekstów włączono 2 publikacje. Po analizie pełnych tekstów do analizy ostatecznie włączono 1 publikację. Wykluczenie publikacji miało miejsce zwykle z powodu niewłaściwego wskazania.

#### Ograniczenia analizy:

- Ze względu na ograniczenia czasowe przy wyszukiwaniu uwzględniono tylko publikacje w języku polskim i angielskim.
- Ograniczeniem niniejszego opracowania, było przeprowadzenie wyszukiwania i selekcji publikacji przez 2 osoby na różnych etapach. Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.
- Nie uwzględniono publikacji w postaci abstraktów i doniesień konferencyjnych.

Przeprowadzono także wyszukiwanie w bazie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (data dostępu 01.12.2014 r.) w celu odnalezienia prowadzonych bądź ukończonych badań klinicznych dla temozolomidu we wnioskowanej populacji. Zastosowano słowo kluczowe: temozolomide nie stosując żadnych filtrów dotyczących faz badań, lokalizacji czy badanej populacji. Otrzymano łącznie 604 rekordów, które analizowano pod kątem populacji spełniającej kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Podczas weryfikacji poszczególnych rekordów wykluczano, te które dotyczyły wskazań sklasyfikowanych do innych kodów wg ICD-10 niż kod C16-C20. W wyniku selekcji rekordów z bazy [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) odnaleziono dwa badania pierwotne o statusie zakończone, które dotyczyły bezpośrednio wskazania rak jelita grubego i guzy neuroendokrynnne, jednakże dla ww. badań nie przewidziano publikacji, a tym samym nie przedstawiono wyników. Odnaleziono ponadto badania w większości przypadków odnosiły się do guzów mózgu (ang. brain tumors), szczegółowa analiza kryteriów włączenia pacjentów do badań wskazywała na glejaki (ang. glioblastoma) co dyskwalifikowało badania pod względem szczegółowego rozpoznania.

#### Podsumowanie

- Nie odnaleziono przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizy oraz badań pierwotnych dotyczących ocenianego leku w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem kwalifikowanym do kodu wg ICD-10: C16-C20 (nowotwór złośliwy żołądka, nowotwór złośliwy jelita cienkiego, nowotwór złośliwy jelita grubego, nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego, nowotwór złośliwy odbytnicy).
- Odnaleziono jedno badanie pierwotne dotyczących ocenianego leku w leczeniu pacjentów z guzami neuroendokrynnymi (w tym m.in. raka żołądka i raka jelita grubego).

## 6.2. Wyniki analizy klinicznej

Poniżej przedstawiono opis badań włączonych do analizy klinicznej na podstawie analizy pełnych tekstów. Opisano 1 publikację (*Welin 2011*).

### Welin 2011

#### **Cel**

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii temozolomidem oraz terapii skojarzonej temozolomidem + kapecytabiną u pacjentów z ze słabo zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi, którzy odpowiedzieli na leczenie I linii.

#### **Materiał i metoda**

Pod względem metodologicznym jest to badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne). Do badania włączono 25 pacjentów ze słabo zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi, leczonych na terenie Szwecji i Norwegii w latach 2004-2009.

W terapii I rzutu 24 pacjentów otrzymywało cisplatynę / etopozyd, 1 pacjent ze względu na upośledzenie czynność nerek otrzymał docetaksel (Taxotere) i doksorubicynę.

W terapii II rzutu pacjenci otrzymywali temozolomid w monoterapii w dawce od 150 mg/m<sup>2</sup> (n=2) do 200 mg/m<sup>2</sup> (n=3) przez 5 dni co cztery tygodnie lub temozolomid w dawce 150 mg/m<sup>2</sup> w połączeniu z kapecytabiną w dawce 1000 mg dwa razy dziennie (n=8) lub 750 mg dwa razy dziennie (n=11) w dniach 1-14. Ponadto w podgrupie 7 pacjentów do terapii temozolomid dodano bevacizumab w dawce 5 mg/kg w dniach 14 i 28. Działania niepożądane zebrano w oparciu o dokumentację medyczną.

Pierwszorzędowe punkty końcowe to:

- przeżycie całkowite (overall survival, OS),
- przeżycie wolne od progresji choroby (median progression-free survival PFS),
- odpowiedź całkowita (overall response, OR),
- całkowita odpowiedź (complete response, CR),
- częściowa odpowiedź (partial response, PR),
- stabilizacja choroby (stable disease, SD).

Brak danych nt. testowanej hipotezy.

Badanie było finansowane m.in. przez Norwegian Cancer Society, fundację Eckbo i Lions Cancer.

### **Wyniki**

#### Charakterystyka pacjentów

Do badania włączono 25 pacjentów ze słabo zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi. Charakterystykę poszczególnych pacjentów zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 22. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania**

<b>Liczba pacjentów</b>	<b>25</b>
Mężczyźni	13
Kobiety	12
Mediana wieku (zakres)	55 (32-76)
<b>Guz pierwotny</b>	
trzustki	10
<b>jelita grubego</b>	<b>5</b>
<b>żołądka</b>	<b>2</b>
oskrzeli	3
nieznany	5
resekcja pierwotnego guza	7
<b>Miejsce przerzutów</b>	



we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

wątroba	19
węzły chłonne	15
płuca	8
kość	6
Jajniki, mózg, skóra, śledziona, trzustka i otrzewna	1

#### Odpowiedź na leczenie

Odsetek wszystkich odpowiedzi na leczenie wyniósł 33%. Jeden pacjent (4%) osiągnął całkowitą odpowiedź (CR) i był wolny od objawów choroby w 48 miesiącu po rozpoczęciu leczenia drugiej linii.

U siedmiu pacjentów (29%) stwierdzono częściową odpowiedź (PR) z medianą czasu trwania 19 miesięcy (95%CI: 9 do 48 miesięcy). U dziewięciu pacjentów (38%) stwierdzono częściową regresję i stabilizację choroby (SD) z medianą czasu trwania 18 miesięcy. Jeden pacjent zmarł po 2 miesiącach z powodu zawału mięśnia sercowego, nie podejrzewa się że był związany z chorobą lub terapią. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla wszystkich pacjentów wynosiła 6 miesięcy (95%CI: 4 do 14 miesięcy). Mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 22 miesiące (95%CI: 8 do 27 miesięcy).

**Tabela 23. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego w miesiącach**

Kategoria	Liczba	PFS (95% CI)	OS (95% CI)	OS od diagnozy (95% CI)
<b>Wszyscy pacjenci</b>	25	6 (4-14)	22 (8-27)	32 (22-42)
<b>CR + PR</b>	8	15 (8-22)	22 (7,5-36)	31 (10-52)
<b>SD</b>	10	7 (4-10)	18	21 (19-60)
<b>PD</b>	7	2 (2)	8 (0-8)	16 (0-40)

CR – całkowita odpowiedź; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji; PD – postępującą chorobą; PR – częściowa odpowiedź; SD – stabilizacja choroby.

Źródło: Wellin S., Sorbye H., Sebjornsen S. i wsp. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 2011;117: 4617–4622.

### 6.3. Bezpieczeństwo

#### Welin 2011

U jednego pacjenta rozwinęła się cukrzyca insulinoniezależna, która ustąpiła po zaprzestaniu terapii. U jednego z pacjentów wstrzymano podawanie kapecytabiny z powodu podwyższonych enzymów wątrobowych, u innego ze względu na ból w klatce piersiowej (podejrzenia anginy piersiowej – znany skutek uboczny kapecytabiny). Jednakże obaj pacjenci nadal przyjmowali temozolomid oraz w 1 przypadku również bewacyzumab. U jednego pacjenta rozwinęła się małopłytkowość i leukopenia stopnia 3 jednakże nadal kontynuowano terapię z obniżonymi dawkami temozolomidu. Ponadto nie odnotowano żadnych innych działań niepożądanych stopnia 3-4.

Źródło: Wellin S., Sorbye H., Sebjornsen S. i wsp. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 2011;117: 4617–4622.

#### Charakterystyka produktu leczniczego Temodal

Z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania temozolomidu w ocenianej populacji chorych, informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania tego leku przedstawiono w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego Temodal.

#### Doświadczenie uzyskane w badaniach klinicznych

U pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym leczonych temozolomidem w skojarzeniu z radioterapią lub w monoterapii poprzedzonej radioterapią, lub w monoterapii u pacjentów z glejakiem wykazującym wznowę czy regresję, bardzo często występującymi działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, zaparcia, jadłowstręt, bóle głowy i zmęczenie. Drgawki bardzo często występowały u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym, otrzymujących monoterapię. Wysypka bardzo często występowała u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

otrzymujących temozolomid równocześnie z radioterapią lub w monoterapii, zaś często występowała w przypadku glejaka wykazującego wznowę. Większość odchyień w parametrach hematologicznych (stopnia 3. i 4.) zgłaszano często lub bardzo często w obu wskazaniach.

Obserwowano mielosupresję (neutropenia i trombocytopenia), która jest znanym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę większości leków cytotoksycznych, w tym temozolomidu. Po zsumowaniu zaburzeń wyników laboratoryjnych i zdarzeń niepożądanych występujących w okresie leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że zaburzenia liczby granulocytów obojętnochłonnych w stopniu 3. i 4., w tym neutropenia, wystąpiły u 8% pacjentów. Zaburzenia liczby trombocytów w stopniu 3. i 4., w tym trombocytopenia, wystąpiły u 14 % pacjentów otrzymujących temozolomid.

#### Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Podczas badań klinicznych najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w szczególności nudności (43%) i wymioty (36%). Objawy te wykazywały zwykle stopień nasilenia 1 lub 2 (0-5 epizodów wymiotów w ciągu 24 godzin) i ustępowały samoistnie albo były szybko opanowywane za pomocą standardowego leczenia przeciwwymiotnego. Częstość występowania ciężkich nudności i wymiotów wynosiła 4%.

Trombocytopenia i neutropenia stopnia 3 lub 4 występowały odpowiednio u 19% i 17 % pacjentów leczonych z powodu glejaka złośliwego. Doprowadziło to do hospitalizacji i(lub) przerwania leczenia temozolomidem odpowiednio u 8% i 4% pacjentów. Spodziewana mielosupresja (występowała zwykle w czasie pierwszych kilku cykli z największym nasileniem (nadir) między dniem 21 i dniem 28), ustępowała szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie stwierdzono skłonności do kumulowania się mielosupresji. Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a neutropenii lub leukopenii ryzyko zakażeń.

### 6.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dokumentów, dotyczących bezpieczeństwa stosowania temozolomidu, przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL);
- *European Medicine Agency* (EMA);
- *Food and Drug Administration* (FDA);
- *La Revue Prescrire* (wersja angielskojęzyczna).

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) odnaleziono komunikat pt: "Ciężkie toksyczne uszkodzenie wątroby związane ze stosowaniem temozolomidu". (data publikacji 20.12.2013 r)

#### Podsumowanie:

- Zgłoszono występowanie przypadków uszkodzenia wątroby, w tym przypadków niewydolności wątroby zakończonych zgonem, u pacjentów przyjmujących temozolomid. Toksyczny wpływ temozolomidu na wątrobę może wystąpić kilka lub więcej tygodni po rozpoczęciu leczenia lub po przerwaniu leczenia temozolomidem
- Należy przeprowadzić badania czynności wątroby:
  - przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku nieprawidłowych wyników, należy dokładnie rozważyć decyzję o rozpoczęciu leczenia temozolomidem, oceniając ryzyko i korzyści dla danego pacjenta;
  - po każdym cyklu leczenia
- U pacjentów stosujących lek w schemacie 42-dniowym, w połowie cyklu leczenia należy powtórzyć badania czynności wątroby
- U pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko kontynuacji leczenia

#### Uzasadnienie:

Temozolomid jest wskazany w leczeniu:

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

- Dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią a następnie w monoterapii
- Dzieci w wieku od 3 lat, młodzieży oraz pacjentów dorosłych z glejakiem złośliwym, jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.

#### Zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa

Dokonano przeglądu ciężkich, w tym zakończonych zgonem, przypadków hepatotoksyczności opisywanych u pacjentów przyjmujących temozolomid. Łącznie zidentyfikowano 44 przypadki uszkodzenia wątroby, w tym przypadki niewydolności wątroby zakończone zgonem. Przypadki niewydolności wątroby zakończone zgonem występowały średnio od 42 do 77 dnia od rozpoczęcia leczenia temozolomidem. Zgłoszono również przypadki toksycznego wpływu leku na wątrobę nieprowadzące do zgonu, o zmiennym czasie ujawnienia do 122 dni. Charakterystyki Produktów Lecznicych zawierających temozolomid przedstawiają informacje o hepatotoksyczności, ale nie obejmują one przypadków uszkodzenia komórek wątroby i niewydolnością wątroby prowadzących do zgonu oraz szczególnych zaleceń dotyczących monitorowania czynności wątroby.

W związku z powyższym profil bezpieczeństwa temozolomidu jest aktualizowany o ryzyko uszkodzenia hepatocytów oraz wystąpienia niewydolności wątroby w całej Unii Europejskiej.

Źródło: <http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp/ciezkie-toksyczne-uszkodzenie-watroby-zwiazane-ze-stosowaniem-temozolomidu> (02.12.2014 r.)

Na stronie internetowej EMA odnaleziono także potwierdzenie powyższych informacji. Podczas wcześniejszych posiedzeń komitetu, podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy Temodal (temozolomid) został poproszony o dostarczenie do EMA dodatkowych informacji dotyczących przypadków niewydolności wątroby. Podczas posiedzenia w dniach 04-07.11.2013 PRAC uznał, że należy bezpośrednio komunikować się z osobami wykonującymi zawody medyczne (lekarze) w celu wyjaśniania wątpliwości związanych z wystąpieniem przypadków uszkodzenia wątroby, w tym przypadków niewydolności wątroby zakończonych zgonem, u pacjentów przyjmujących temozolomid. PRAC rekomendował aby podmioty odpowiedzialne, posiadające pozwolenie na leki zawierające temozolomid, powinny współpracować, w celu wspólnego przesłania DHPC do pracowników służby zdrowia.

Źródło: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2013/12/WC500158393.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/12/WC500158393.pdf) (02.12.2014 r.)

Na stronie internetowej FDA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa, które nie byłyby uwzględnione w aktualnej wersji Charakterystyki Produktu Leczniczego Temodal.

Źródło: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/021029s022lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021029s022lbl.pdf) (02.12.2014 r.)

W artykule przeglądowym dotyczącym przypadków występowania neuropatii obwodowej, jako jedną z substancji czynnych wymieniono temozolomid.

Źródło: Rev Prescrire April 2013; 33 (354): 269-275 Advers Effects

## 7. Podsumowanie

### 7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Problem decyzyjny

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 przedmiotowego 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. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Niniejsze opracowanie dotyczy produktów leczniczych zawierających substancję czynną temozolomidum we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:

- C16 Nowotwór złośliwy żołądka,
- C17 Nowotwór złośliwy jelita cienkiego,
- C18 Nowotwór złośliwy jelita grubego,
- C19 Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego,
- C20 Nowotwór złośliwy odbytnicy.

– w przypadkach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

#### Problem zdrowotny

##### C16: Nowotwór złośliwy żołądka

Rak żołądka (łac. carcinoma ventriculi, ang. gastric cancer, stomach cancer) to pierwotny nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka błony śluzowej żołądka. Zachorowalność na raka gruczołowego żołądka w Polsce w roku 2006 wynosiła 3447 nowych zachorowań u mężczyzn (5,4% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów złośliwych) oraz 1870 zachorowań u kobiet (3,0%). Ilość zgonów w roku 2006 wynosiła odpowiednio 3535 u mężczyzn (6,83% zgonów z powodu choroby nowotworowej) oraz 1978 zgonów u kobiet (4,96%).

##### C17 Nowotwór złośliwy jelita cienkiego

Nowotwór złośliwy jelita cienkiego są to guzy nowotworowe umiejscowione w jelicie cienkim. Najczęściej spotykanymi typami histologicznymi wśród złośliwych nowotworów jelita cienkiego są: rak gruczołowy (około 50%), rakowiak, chłoniak (zwykle niezziarniczny T-komórkowy; czynnikiem usposabiającym jest choroba trzewna), mięsak (najczęściej leiomyosarcoma, rzadziej angiosarcoma lub liposarcoma) oraz nowotwór podścieliska układu pokarmowego (GIST, gastrointestinal stromal tumour). Jelito cienkie (20–30%) to drugie po żołądku (50–60%) najczęstsze miejsce występowania GIST. Nowotwory jelita cienkiego stanowią mniej niż 0,5% wszystkich nowotworów złośliwych i około 1–3% złośliwych nowotworów przewodu pokarmowego. W 2010 roku w Polsce rozpoznano je u 120 mężczyzn i 121 kobiet (standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi, odpowiednio, 0,42 i 0,34/105).

##### C18 Nowotwór złośliwy jelita grubego, C19 Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego, C20 Nowotwór złośliwy odbytnicy

Nowotwór jelita grubego (ang. colorectal cancer) jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy. Rak jelita grubego rozwija się w większości przypadków na podłożu uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka *in situ*, CIS) w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego (po nacieku poza blaszkę właściwą błony śluzowej). Rak jelita grubego lokalizuje

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

się: w odbytnicy (30–50%), esicy (15–20%), wstępnicy (14%), poprzecznicy (9%) i zstępnicy (6%). Rak jelita grubego (ICD C18–C21) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych — w Polsce zajmuje pod tym względem 2. miejsce u obu płci (mężczyźni — 12,4%; kobiety — 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. W Europie jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym (stanowi prawie 14% wszystkich zachorowań). Według Krajowej Bazy Danych Nowotworowych w Polsce w 2010 roku raka okrężnicy (C18) rozpoznano u 9120 osób (mężczyźni — 4819; kobiety — 4301) i odnotowano 7061 zgonów z tego powodu (mężczyźni — 3768; kobiety — 3293). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł u mężczyzn 16,6/105, a u kobiet — 10,8/105, zaś umieralności, odpowiednio, 12,6 i 7,1. Rak okrężnicy oraz esicy (C18–C19) w 2010 roku stanowił ponad 7,5% zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn i ponad 6,5% u kobiet. Rozpoznanie to dotyczyło 10 072 osób (5384 mężczyzn i 4688 kobiet), odnotowano 7379 zgonów (mężczyźni — 3944, kobiety — 3435). Raka odbytnicy (C20) rozpoznano w 2010 roku w Polsce u 5496 osób (3229 mężczyzn i 2267 kobiet), odnotowując z tego powodu 3029 zgonów (1852 mężczyzn i 1177 kobiet). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 11,3 u mężczyzn i 5,8/105/rok u kobiet, a umieralności, odpowiednio, 6,3 i 2,7.

### Guzy neuroendokrynne

Guzy neuroendokrynne, NET (ang. neuroendocrine tumors) są rzadkimi, wolno rosnącymi nowotworami, wywodzącymi się z gruczołów wewnętrznego wydzielania z grup komórek endokrynych obecnych wewnątrz tkanek gruczołowych oraz z komórek z rozproszonego układu endokrynnego. Nowotwory NET są rzadkimi nowotworami, których diagnostyka jest często problematyczna. Według polskich wytycznych leczenia guzów NET, zapadalność na te nowotwory wynosi obecnie 3 przypadki na 100 tys. osób rocznie, i wykazuje tendencję wzrostową. Wzrost ten jest tłumaczony przede wszystkim coraz lepszymi i bardziej dostępnymi metodami diagnostycznymi.

Najliczniejszą grupę guzów neuroendokrynych stanowią guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (ang. gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, GEP-NET), które stanowią 70% wszystkich guzów NET i 2% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego. GEP NET mogą być czynne (w ok. 50% przypadków) lub nieczynne hormonalnie. Mogą występować pojedynczo lub w przebiegu zespołów mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej.

Najczęściej występującymi guzami GEP NET są rakowiaki (58% wszystkich czynnych hormonalnie). Guzy te występować mogą w jelicie cienkim, trzustce, jądrach, jajnikach i płucach, choć w części publikacji termin „rakowiak” odnosi się do guza pochodzącego z komórek środkowego odcinka cewy jelitowej, wydzielającego dużą ilość serotoniny.

Guzy GEP NET są w większości złośliwe (z wyjątkiem insulinoma), jednak stopień ich złośliwości jest bardzo zróżnicowany w zależności od rodzaju guza.

Przyjmuje się, że guzy neuroendokrynne okrężnicy mają najgorsze rokowanie spośród wszystkich GEP NET układu pokarmowego. Pięcioletnie przeżycie dotyczy 33-60% pacjentów.

Mediana 5-letniego przeżycia dla guzów NET G1/G2 zaawansowanych miejscowo, regionalnie i systemowo wynosi odpowiednio 223, 111 i 33 miesiące, natomiast dla guzów G3/G4 odpowiednio 34, 14 i 5 miesięcy. Stwierdzono także silną korelację między czasem przeżycia, a miejscem pierwotnego wystąpienia nowotworu z najgorszymi prognozami dla pacjentów z guzami wątroby, żołądka oraz okrężnicy. Dłuższą przeżywalność obserwowano u pacjentów z guzami odbytu, trzustki czy wyrostka robaczkowego.

### **Oceniana technologia medyczna**

Temozolomid wg ChPL jest wskazany do stosowania w leczeniu: dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią, a następnie w monoterapii oraz u dzieci od 3 lat, młodzieży oraz pacjentów dorosłych z glejakiem złośliwym, jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.

Temozolomid jest obecnie finansowany w ramach leków stosowanych w chemioterapii (kategoria C - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) w leczeniu nowotworów złośliwych mózgu (C71.0- C71.9) oraz u dzieci we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego zakwalifikowanych do rozpoznania wg ICD-10. Poziom odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie.

### **Alternatywne technologie medyczne**

W świetle odnalezionych dowodów naukowych oraz w oparciu na opinii eksperta Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Klinicznej w sprawie zasadności wydania decyzji o objęciu refundacją preparatów zawierających substancję temozolomid we wskazaniu ICD-10: C16-C20 w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: „Stosowanie temozolomidu u chorych z rozpoznaniem nowotworu złośliwego żołądka, jelita cienkiego, jelita grubego, zgięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy (kod ICD-10: C16, C17, C18, C19, C20 wraz z rozszerzeniami) jest uzasadnione jedynie w przypadku nowotworów neuroendokrynnych w umiejscowieniu w wymienionych wyżej odcinkach układu pokarmowego”, wydaje się, że w rzeczywistej praktyce klinicznej temozolomid jest stosowany we wskazaniu off-label – guzy neuroendokrynnego układu pokarmowego (GEP NET).

Na podstawie odnalezionych danych naukowych uznano, iż komparatorami dla temozolomidu we wskazaniu guzy neuroendokrynnego układu pokarmowego (GEP NET), finansowanymi ze środków publicznych i stosowanymi w aktualnej praktyce klinicznej będzie chemioterapia, w tym: dakarbazyna, streptozotocyna, fluorouracyl, doksorubicyna, cisplatyna, etopozyd, kapecytabina, bewacyzumab.

### Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizy oraz badań pierwotnych dla temozolomidu w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem kwalifikowanym do kodu wg ICD-10: C16-C20 (nowotwór złośliwy żołądka, nowotwór złośliwy jelita cienkiego, nowotwór złośliwy jelita grubego, nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego, nowotwór złośliwy odbytnicy).

Odnaleziono jedno badanie pierwotne – kliniczno-kontrolne (retrospektywne) *Welin 2011* – dotyczące ocenianego leku w leczeniu pacjentów z guzami neuroendokrynnymi.

Odpowiedź na leczenie temozolomidem w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z kapecytabiną u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi (w tym m.in. rak żołądka i rak jelita grubego).

Odsetek wszystkich odpowiedzi na leczenie wyniósł 33%. Jeden pacjent (4%) osiągnął całkowitą odpowiedź (CR) i był wolny od objawów choroby w 48 miesiącu po rozpoczęciu leczenia drugiej linii.

U siedmiu pacjentów (29%) stwierdzono częściową odpowiedź (PR) z medianą czasu trwania 19 miesięcy (95%CI: 9 do 48 miesięcy). U dziewięciu pacjentów (38%) stwierdzono częściową regresję i stabilizację choroby (SD) z medianą czasu trwania 18 miesięcy. Jeden pacjent zmarł po 2 miesiącach z powodu zawału mięśnia sercowego, nie podejrzewa się że był związany z chorobą lub terapią. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla wszystkich pacjentów wynosiła 6 miesięcy (95%CI: 4 do 14 miesięcy). Mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 22 miesiące (95%CI: 8 do 27 miesięcy).

### Bezpieczeństwo stosowania

Nie odnaleziono danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania temozolomidu w populacji wg ICD-10: C16-C20.

Badanie *Welin 2011* (temozolomid w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z kapecytabiną w leczeniu pacjentów z guzami neuroendokrynnymi, w tym m.in. rak żołądka i rak jelita grubego).

U jednego pacjenta rozwinęła się cukrzyca insulinozależna, która ustąpiła po zaprzestaniu terapii. U jednego z pacjentów wstrzymano podawanie kapecytabiny z powodu podwyższonych enzymów wątrobowych, u innego ze względu na ból w klatce piersiowej (podejrzenia anginy piersiowej – znany skutek uboczny kapecytabiny). Jednakże obaj pacjenci nadal przyjmowali temozolomid oraz w 1 przypadku również bewacyzumabu. U jednego pacjenta rozwinęła się małopłytkowość i leukopenia stopnia 3 jednakże nadal kontynuowano terapię z obniżonymi dawkami temozolomidu. Ponadto nie odnotowano innych działań niepożądanych stopnia 3-4.

### Charakterystyki Produktów Leczniczych zawierających temozolomid

U pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym leczonych temozolomidem w skojarzeniu z radioterapią lub w monoterapii poprzedzonej radioterapią, lub w monoterapii u pacjentów z glejakiem wykazującym wznowę czy progresję, bardzo często występującymi działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, zaparcia, jadłowstręt, bóle głowy i zmęczenie.

Komunikat URPL pt: "Ciężkie toksyczne uszkodzenie wątroby związane ze stosowaniem temozolomidu".  
(data publikacji 20.12.2013 r)

Dokonano przeglądu ciężkich, w tym zakończonych zgonem, przypadków hepatotoksyczności opisywanych u pacjentów przyjmujących temozolomid. Łącznie zidentyfikowano 44 przypadki uszkodzenia wątroby, w tym przypadki niewydolności wątroby zakończone zgonem. Przypadki niewydolności wątroby zakończone zgonem występowały średnio od 42 do 77 dnia od rozpoczęcia leczenia temozolomidem. Zgłoszono również przypadki toksycznego wpływu leku na wątrobę nieprowadzące do zgonu, o zmiennym czasie ujawnienia do 122 dni. Charakterystyki Produktów Leczniczych zawierających temozolomid przedstawiają informacje o hepatotoksyczności, ale nie obejmują one przypadków uszkodzenia komórek wątroby i niewydolnością wątroby prowadzących do zgonu oraz szczególnych zaleceń dotyczących monitorowania czynności wątroby.

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

---

W związku z powyższym profil bezpieczeństwa temozolomidu jest aktualizowany o ryzyko uszkodzenia hepatocytów oraz wystąpienia niewydolności wątroby w całej Unii Europejskiej.

Na stronie internetowej EMA odnaleziono potwierdzenie powyższych informacji.

### **Rekomendacje kliniczne i refundacyjne**

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej dla ocenianej substancji czynnej – temozolomid dotyczących analizowanych wskazań: ICD-10: C16-C20.

Natomiast zidentyfikowano 7 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego (GEP NET), w tym dwa polskie zalecenia. Spośród 7 odnalezionych rekomendacji, w 3 odniesiono się do ocenianej substancji czynnej temozolomid: PSGN 2008, ESMO 2012, NANETS 2010. W ww. wytycznych Temozolomid jest rekomendowany w leczeniu guzów neuroendokrynnych trzustki i żołądka.

Podsumowując odnalezione wytyczne praktyki klinicznej, strategia postępowania terapeutycznego GEP NET polega na leczeniu chirurgicznym. W przypadku niskiego indeksu proliferacyjnego stosuje się terapię biologiczną (analogi somatostatyny, terapię izotopową), a w przypadku nowotworów o wysokim indeksie proliferacyjnym - chemioterapię, w tym: dakarbazyna, streptozocyna, fluorouracyl, doksorubicyna, cisplatyna etopozyd, kapecytabina, bewacyzumab oraz temozolomid (w monoterapii lub w skojarzeniu z kapecytabiną).

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnośnie finansowania temozolomidu we wskazaniach ICD-10: C16-C20.

Natomiast odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną odnośnie finansowania temozolomidu we wskazaniu PNET – guzy neuroendokrynnie trzustki.

Australian Government 2011: najbardziej powszechnie stosowane środki chemioterapeutyczne w PNET to streptozocyna w skojarzeniu z doksorubicyną lub 5-fluorouracylem. Ponadto w badaniach wykazano obiecujący efekt temozolomidu u populacji z PNETs.

## 8. Piśmiennictwo

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia. Raport w sprawie usunięcia świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie DOTATATE+90Y w rozpoznaniach ICD-10: C17, C17.2, C17.8, C17.9, C18, C18.1, C20, C25, C25.4, C34.9, C74.0, C75.9, C80, C74.1, C73; DOTATATE+177Lu w rozpoznaniach ICD-10: C17.9, C18.0, C20, C25.4, C34.9, C74.0, C74.1, C75.9, C80; DOTATATE+90Y/177Lu w rozpoznaniu ICD-10: C17, C20, C26, C73, C74.0, C75.9. Raport Nr: AOTM- DS-431-18-2013. AOTM 2013.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Zaltrap (afibercept) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”. Raport Nr: AOTM- OT-4351-10/2014.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej leku Herceptin (trastuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka żołądka”. Raport Nr: AOTM- OT-4351-18/2013.
4. Anthony LB i in., The NANETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors (NETs), Well-Differentiated NETs of the Distal Colon and Rectum, Pancreas 2010, 39 (6): 767-774.
5. Bodei L, Ferone D. Introduction: Neuroendocrine tumors. Journal of Endocrinological Investigations. 2009.
6. Bolanowski M, Kos-Kudła B. Możliwości rozpoznawania i leczenia guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego. Postepy Higieny i Medycyny Doświadczalnej. 2005; (59):48–55.
7. Bolanowski M. Guzy neuroendokryne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego (zasady postępowania rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych). 2008; 59(1):87–96.
8. Boudreaux JP i in., The NANETS Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum, Pancreas 2010, 39 (6): 753-766.
9. Cancer Staging - National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/staging>, (data dostępu 03.12.2014 r.)
10. Charakterystyka Produktu leczniczego temozolomidum.
11. Ćwikła J. Diagnostyka obrazowa guzów neuroendokrynych. Onkologia w Praktyce Klinicznej. 2(1):18–31.
12. Ćwikła J.B. i in., Evaluation of radiological and clinical efficacy of 90Y-DOTATATE therapy in patients with progressive metastatic midgut neuroendocrine carcinomas, Pol J Radiol, 2009; 74(1): 25-32
13. ESMO 2010 - Oberg K, Akerstrom G, G. Rindi, Jelic S. and On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 2010; 21 (Supplement 5): v223–v227.
14. Fave GD i in., ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Gastroduodenal Neoplasms, Neuroendocrinology 2012;95:74–87.
15. Fraenkel M et al. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2012 Dec;26(6):691-703.
16. Gulenchyn KY, Yao X, Asa SL, Singh S, Law C. Radionuclide therapy in neuroendocrine tumours: a systematic review. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2012 May;24(4):294-308.
17. Gupta S.K., Singla S., Bal Ch., Renal and Hematological Toxicity Patients of Neuroendocrine Tumor After Peptide Receptor Radionuclide Therapy with 177Luc-DOTATATE, Cancer Biotherapy and radiopharmaceuticals 2012, Vol. 27, Nr 9, s. 593-599
18. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. Cancer. 2008; 113(10):2655–2664.
19. Health Policy Advisory Committee on Technology Australia and New Zealand, Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) using somatostatin analogues to treat neuroendocrine tumors, Australia 2011.
20. Healthdirect (Australian Government). Pancreatic Neuroendocrine Tumour (PNET) <http://www.healthdirect.gov.au/>. (data dostępu: 03.12.2014 r.)
21. Hörsch D, Ezziddin S, Haug A, Gratz KF, Dunkelmann S, Krause BJ, Schümichen C, Bengel FM, Knapp WH, Bartenstein P, Biersack HJ, Plöckinger U, Schwartz-Fuchs S, Baum RP. Peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumors in Germany: first results of a multi-institutional cancer registry. Recent Results Cancer Res. 2013;194:457-65.



we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

22. Jarzab B., Handkiewicz-Junak D. Najważniejsze zasady diagnostyki i leczenia w świetle aktualnych rekomendacji Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynych. Guzy neuroendokryne - część II Medycyna Praktyczna - portal dla lekarzy 2010.
23. Jensen RT i in., ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes, *Neuroendocrinology* 2012;95:98–119.
24. Kos-Kudła B. Diagnostyka i leczenie guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP NET). *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2006; 1(1):3–9.
25. Kos-Kudła B (red. nauk.), Guzy neuroendokryne układu pokarmowego, *Via Medica*, Gdańsk 2010, str. 182.
26. Kos-Kudła B, Bolanowski M, Handkiewicz-Junak D, et al. [Diagnostic and therapeutic guidelines for gastrointestinal neuroendocrine tumors (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumors)]. *Endokrynologia Polska*. 2008; 59(1):41–56.
27. Kos-Kudła B. Guzy neuroendokryne. *Endokrynologia Pol* 2004;55:492-499.
28. Kos-Kudła B. i in., Zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynych układu pokarmowego rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych. *Endokrynologia Polska* 2008; 59 (1): 41-56.
29. Kos-Kudła B. Polskie zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynych układu pokarmowego (GEP NET). *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2006; 1(4):173–178.
30. Krajowy Rejestr Nowotworów: <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (data dostępu: 02.12.2014 r.)
31. Kulke MH i in., NANETS Treatment Guidelines, Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Stomach and Pancreas, *Pancreas* 2010, 39 (6): 735-752.
32. Kunikowska J. i in., Polish Experience in Peptide Receptor Radionuclide Therapy, Theranostics, Gallium-68 and Other Radionuclides, *Recent Results in Cancer Research*. 2013;194:467-78.
33. Łacko A., Rak jelita grubego. *Postępy Nauk Medycznych*;2/2011:137-145.
34. Marek B, Kajdaniuk D. Insulinoma □ diagnostyka i leczenie. *Endokrynologia Polska*. 2007; 58(1):58–62.
35. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, et al. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 1992; 326(8):519–523
36. New and Emerging Health Technology Report Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) using somatostatin analogues to treat neuroendocrine tumours August HealthPACT Health Policy Advisory Committee on Technology Australia and New Zealand 2011 [http://www.health.qld.gov.au/healthpact/docs/nehtr/WP040\\_PRRT\\_v1.1.pdf](http://www.health.qld.gov.au/healthpact/docs/nehtr/WP040_PRRT_v1.1.pdf)
37. Niederle Martin B, Hackl Monika, Kaserer Klaus, Niederle Bruno, Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters, *Endocrine-Related Cancer* (2010) 17 909–918
38. NTS 2012 - Ramage JK, Ahmed A, Ardill J et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012;61:6-32.
39. Oberg K, Akerstrom G, G. Rindi, Jelic S. and On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2010; 21 (Supplement 5): v223–v227.
40. Öberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Annals of Oncology*. 2004; 15(6):966–973.
41. P.Gajewski, A.Szczeklik. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków, Medycyna Praktyczna 2013.
42. Pach D, Sowa-Staszczak A, Kunikowska J, Królicki L, Trofimiuk M, Stefańska A, Tomaszuk M, Głowa B, Mikołajczak R, Pawlak D, Jabrocka-Hybel A, Hubalewska-Dydejczyk AB. Repeated cycles of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) – Results and side-effects of the radioisotope <sup>90</sup>Y-DOTA TATE, <sup>177</sup>Lu-DOTA TATE or <sup>90</sup>Y/<sup>177</sup>Lu-DOTA TATE therapy in patients with disseminated NET. 2012 Jan;102(1):45-50. Epub 2011 Aug 30.
43. Pape UF i in., ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Neuroendocrine Neoplasms from the Jejunum and the Appendix Including Goblet Cell Carcinomas, *Neuroendocrinology* 2012;95:135–156.
44. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology*. 2004; 80(6):394–424.

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

45. Ploekinger U, Kloepfel G, Wiedenmann B, Lohmann R; representatives of 21 German NET Centers, The German NET-registry: an audit on the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors, *Neuroendocrinology*. 2009;90(4):349-63. doi: 10.1159/000242109. Epub 2009 Sep 23.
46. Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu pokarmowego, 2013.
47. PSGN 2010 - Kos-Kudła B. i in., Zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynych układu pokarmowego rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych. *Endokrynologia Polska* 2008; 59 (1): 41-56.
48. Public summary of opinion on orphan designation Yttrium (90Y) edotreotide for the treatment of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours, EMA, 2010
49. Radiopeptidtherapie 90Yttrium und 177Lutetium Somatostatinanaloge zur Behandlung von inoperablen neuroendokrinen Tumoren Systematischer Review Decision Support Document Nr. 040 ISSN
50. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012;61:6-32.
51. Ramage JK, Davies AHG, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut*. 2005; 54(suppl 4):iv1–iv16.
52. Rindi G. WHO Classification of Tumours. *Tumori*. 2010;806–9.
53. Sansovini M. i in, Treatment with Radiolabelled Somatostatin Analog 177Lu-DOTATATE for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumours, *Neuroendocrinology* 2013;97(4):347-54
54. SHC-2012 – Publication of the superior Health Council N0 8838
55. Starzyńska T et al. Guzy neuroendokryne jelita grubego (zasady postępowania rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych). *Endokrynologia Polska/Polish Journal of Endocrinology Tom/Volume 59; Numer/Number 1/2008*.
56. Szczelbłowska D. Diagnostyka i leczenie guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego w świetle aktualnie obowiązujących standardów. *Pol. Merk. Lek.* 2007; 22(131):437–441.
57. Szczelbłowska D. Diagnostyka i leczenie guzów neuroendokrynych w świetle aktualnie obowiązujących standardów. *Pol. Mer. Lek.* 2007 XXII, 131 471.
58. Szczeklik A red. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2012. *Medycyna Praktyczna. Układu wewnątrzwydzielniczego*. W: *Choroby wewnętrzne*. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków
59. Vinik AI. Diffuse Hormonal Systems. *www.endotext.com* 2004:1-124.
60. Wellin S., Sorbye H., Sebjornsen S. i wsp. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 2011;117: 4617–4622.
61. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after „carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008; 26(18):3063–3072.

#### Wykaz stron internetowych

1. <http://onkologia.org.pl/jelito-grube/> (data dostępu: 02.12.2014 r.)
2. [http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela\\_rok](http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_rok) (data dostępu: 02.12.2014 r.)
3. <http://www.csioz.gov.pl/src/files/klasyfikacje/ICD10TomI.pdf> ;  
<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en> (data dostępu: 02.12.2014 r.)
4. <http://www.e-onkologia.am.wroc.pl/docs/RAK%20ZOLADKA.pdf> Cancer Institute.  
<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/staging>, (data dostępu 03.12.2014 r.)
5. [http://www.onkonet.pl/dl\\_npp\\_rakzoladka.html](http://www.onkonet.pl/dl_npp_rakzoladka.html) (data dostępu: 02.12.2014 r.)

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji dla temozolomidu w rozpatrywanym wskazaniu: C16-C20

**Tabela 1. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie PubMed (data dostępu: 2014.12.01)**

Search	Query	Items found
#55	Search (((((((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR Stomach Neoplasms[Title/Abstract]) OR Malignant neoplasm of stomach[Title/Abstract])) OR ((small intestine cancer[Title/Abstract]) OR Small intestinal neoplasm*[Title/Abstract])) OR (((("Colonic Neoplasms"[Mesh]) OR Colonic Neoplasms[Title/Abstract]) OR Malignant neoplasm of colon[Title/Abstract])) OR Rectosigmoid neoplasm[Title/Abstract]) OR ((Rectal Neoplasms[Title/Abstract]) OR "Rectal Neoplasms"[Mesh])) AND (((("temozolomide" [Supplementary Concept]) OR temozolomid*[Title/Abstract]) OR ((Temozolomidum[Title/Abstract] OR Temostad[Title/Abstract] OR Temozolomide Glenmark[Title/Abstract] OR Blastomat[Title/Abstract] OR Temozolomide Teva[Title/Abstract] OR Temomedac[Title/Abstract] OR Temozolomide Polpharma[Title/Abstract] OR Temodal[Title/Abstract]))))	30
#54	Search (((("temozolomide" [Supplementary Concept]) OR temozolomid*[Title/Abstract]) OR ((Temozolomidum[Title/Abstract] OR Temostad[Title/Abstract] OR Temozolomide Glenmark[Title/Abstract] OR Blastomat[Title/Abstract] OR Temozolomide Teva[Title/Abstract] OR Temomedac[Title/Abstract] OR Temozolomide Polpharma[Title/Abstract] OR Temodal[Title/Abstract]))	3983
#53	Search (Temozolomidum[Title/Abstract] OR Temostad[Title/Abstract] OR Temozolomide Glenmark[Title/Abstract] OR Blastomat[Title/Abstract] OR Temozolomide Teva[Title/Abstract] OR Temomedac[Title/Abstract] OR Temozolomide Polpharma[Title/Abstract] OR Temodal[Title/Abstract])	46
#52	Search temozolomid*[Title/Abstract]	3660
#51	Search "temozolomide" [Supplementary Concept]	2549
#46	Search (((((((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR Stomach Neoplasms[Title/Abstract]) OR Malignant neoplasm of stomach[Title/Abstract])) OR ((small intestine cancer[Title/Abstract]) OR Small intestinal neoplasm*[Title/Abstract])) OR (((("Colonic Neoplasms"[Mesh]) OR Colonic Neoplasms[Title/Abstract]) OR Malignant neoplasm of colon[Title/Abstract])) OR Rectosigmoid neoplasm[Title/Abstract]) OR ((Rectal Neoplasms[Title/Abstract]) OR "Rectal Neoplasms"[Mesh]))	163685
#45	Search (Rectal Neoplasms[Title/Abstract]) OR "Rectal Neoplasms"[Mesh]	37919
#44	Search Malignant neoplasm of rectum[Title/Abstract]	0
#43	Search Rectal Neoplasms[Title/Abstract]	180
#42	Search "Rectal Neoplasms"[Mesh]	37893
#39	Search Rectosigmoid neoplasm[Title/Abstract]	3
#37	Search Malignant neoplasm of rectosigmoid junction[Title/Abstract]	0
#36	Search cancers of the rectosigmoid junction[Title/Abstract]	0
#35	Search rectosigmoid junction cancer[Title/Abstract]	0
#28	Search (((("Colonic Neoplasms"[Mesh]) OR Colonic Neoplasms[Title/Abstract]) OR Malignant neoplasm of colon[Title/Abstract])	67440
#27	Search Malignant neoplasm of colon[Title/Abstract]	1
#26	Search Colonic Neoplasms[Title/Abstract]	443

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

Search	Query	Items found
#25	Search "Colonic Neoplasms"[Mesh]	67320
#17	Search (small intestine cancer[Title/Abstract]) OR Small intestinal neoplasm*[Title/Abstract]	52
#16	Search Small intestinal neoplasm*[Title/Abstract]	25
#14	Search small intestine cancer[Title/Abstract]	27
#13	Search Malignant neoplasm of small intestine[Title/Abstract]	0
#5	Search (("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR Stomach Neoplasms[Title/Abstract]) OR Malignant neoplasm of stomach[Title/Abstract]	74770
#4	Search Malignant neoplasm of stomach[Title/Abstract]	3
#3	Search Stomach Neoplasms[Title/Abstract]	165
#2	Search "Stomach Neoplasms"[Mesh]	74750

**Tabela 2. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie EMBASE (przez OVID) (data dostępu: 2014.12.01)**

#	Searches	Results
1	exp stomach tumor/	81960
2	Stomach Neoplasms.ti,ab,kw.	1803
3	Malignant neoplasm of stomach.ti,ab,kw.	4
4	1 or 2 or 3	82056
5	Malignant neoplasm of small intestine.ti,ab,kw.	0
6	small intestine cancer.ti,ab,kw.	33
7	"Small intestinal neoplasm*".ti,ab,kw.	36
8	6 or 7	69
9	exp colon tumor/	190267
10	Colonic Neoplasms.ti,ab,kw.	1036
11	Malignant neoplasm of colon.ti,ab,kw.	4
12	9 or 10 or 11	190356
13	rectosigmoid junction cancer.ti,ab,kw.	2
14	cancers of the rectosigmoid junction.ti,ab,kw.	3
15	Malignant neoplasm of rectosigmoid junction.ti,ab,kw.	0
16	Rectosigmoid neoplasm.ti,ab,kw.	4
17	13 or 14 or 16	9
18	exp rectum tumor/	145375
19	Rectal Neoplasms.ti,ab,kw.	780
20	Malignant neoplasm of rectum.ti,ab,kw.	2
21	18 or 19 or 20	145408
22	4 or 8 or 12 or 17 or 21	283566
23	exp temozolomide/	13489
24	"temozolomid*".ti,ab,kw.	6800
25	(Temozolomidum or Temostad or Temozolomide Glenmark or Blastomat or Temozolomide Teva or Temomedac or Temozolomide Polpharma or Temodal).ti,ab,kw.	80
26	23 or 24 or 25	13785
27	22 and 26	1006
28	limit 27 to randomized controlled trial	17

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

29	limit 27 to meta analysis	12
30	limit 27 to "systematic review"	21
31	28 or 29 or 30	<b>39</b>

**Tabela 3. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w Cochrane Library ID Search Hits Edit Delete (data dostępu: 2014.12.01)**

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Stomach Neoplasms] explode all trees	1706
#2	Stomach Neoplasms:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1981
#3	Malignant neoplasm of stomach:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	74
#4	#1 or #2 or #3	1981
#5	Malignant neoplasm of small intestine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#6	small intestine cancer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	117
#7	Small intestinal neoplasm*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	78
#8	#5 or #6 or #7	184
#9	MeSH descriptor: [Colonic Neoplasms] explode all trees	1288
#10	Colonic Neoplasms:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1548
#11	Malignant neoplasm of colon:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	51
#12	#9 or #10 or #11	1686
#13	rectosigmoid junction cancer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#14	cancers of the rectosigmoid junction:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#15	Malignant neoplasm of rectosigmoid junction:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#16	Rectosigmoid neoplasm:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	57
#17	#13 or #14 or #15 or #16	58
#18	MeSH descriptor: [Rectal Neoplasms] explode all trees	1218
#19	Rectal Neoplasms:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1829
#20	Malignant neoplasm of rectum:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13
#21	#18 or #19 or #20	1902
#22	#4 or #8 or #12 or #17 or #21	5044
#23	temozolomide:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	266
#24	temozolomid*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	268
#25	Temozolomidum or Temostad or Temozolomide Glenmark or Blastomat or Temozolomide Teva or Temomedac or Temozolomide Polpharma or Temodal:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#26	#23 or #24 or #25	270
#27	#22 and #26	<b>2</b>

## 9.2. Strategia wyszukiwania publikacji dla temozolomidu we wskazaniu: guzy neuroendokrynne układu pokarmowego

**Tabela 4. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie PubMed (data dostępu: 2014.12.02)**

Search	Query	Items found
#16	Search (((("Neuroendocrine Tumors"[Mesh]) OR Neuroendocrine	<b>378</b>

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

Search	Query	Items found
	Tumors[Title/Abstract] OR GEP-NET[Title/Abstract]) AND (((temozolomid*[Title/Abstract] OR temozolomide[Title/Abstract] OR "temozolomide" [Supplementary Concept])	
#15	Search ((temozolomid*[Title/Abstract] OR temozolomide[Title/Abstract] OR "temozolomide" [Supplementary Concept])	3978
#14	Search temozolomid*[Title/Abstract]	3661
#13	Search temozolomide[Title/Abstract]	3655
#12	Search "temozolomide" [Supplementary Concept]	2549
#9	Search (("Neuroendocrine Tumors"[Mesh]) OR Neuroendocrine Tumors[Title/Abstract]) OR GEP-NET[Title/Abstract]	136253
#8	Search gastro entero pancreatic neuroendocrine[Title/Abstract]	0
#7	Search GEP-NET[Title/Abstract]	131
#6	Search gastro-entero-pancreatic neuroendocrine[Title/Abstract]	0
#5	Search Neuroendocrine Tumors[Title/Abstract]	4566
#4	Search "Neuroendocrine Tumors"[Mesh]	134608

**Tabela 5. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w Cochrane Library ID Search Hits Edit Delete (data dostępu: 2014.12.02)**

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Neuroendocrine Tumors] explode all trees	1372
#2	Neuroendocrine Tumors:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	184
#3	gastro-entero-pancreatic neuroendocrine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#4	GEP-NET:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#5	gastro entero pancreatic neuroendocrine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#6	#1 or #2 or #3 or #4	1475
#7	temozolomide:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	266
#8	temozolomid*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	268
#9	#7 or #8	268
#10	#6 and #9	<b>28</b>

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

### 9.3. Rozpoznania wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 finansowane ze środków publicznych

Nazwa substancji czynnej	Kod ICD-10 oraz jego nazwa
TEMOZOLOMID - Nowotwory u dzieci we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego zakwalifikowanych do poniższych rozpoznań wg ICD-10	C22.0 RAK KOMÓREK WATROBY
	C22.1 RAK PRZEWODÓW ÓLCIOWYCH WEWNATRZ WATROBOWYCH
	C22.3 MIESAK NACZYNIOWY WATROBY
	C22.4 INNE MIESAKI WATROBY
	C22.7 INNE NIEOKRESŁONE RAKI WATROBY
	C22.9 WATROBA, NIEOKRESŁONA
	C38.0 SERCE
	C38.1 SRÓDPIERSIE PRZEDNIE
	C38.2 SRÓDPIERSIE TYLNE
	C38.3 SRÓDPIERSIE, CZĘŚĆ NIEOKRESŁONA
	C38.4 OPŁUCNA
	C40.0 ŁOPATKA I KOŚCI DŁUGIE KONCZYNY GÓRNEJ
	C40.1 KOŚCI KRÓTKIE KONCZYNY GÓRNEJ
	C40.2 KOŚCI DŁUGIE KONCZYNY DOLNEJ
	C40.3 KOŚCI KRÓTKIE KONCZYNY DOLNEJ
	C40.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE KOŚCI I CHRZASTKI STAWOWEJ KONCZYNY
	C40.9 KOŚCI I CHRZASTKI STAWOWE KONCZYNY, NIEOKRESŁONE
	C41.0 KOŚCI CZASZKI I TWARZY
	C41.1 ŻUCHWA
	C41.2 KOŚCI KREGOSŁUPA
	C41.3 KOŚCI ŁEBRA, MOSTKA I OBOJCZYKA
	C41.4 KOŚCI MIEDNICY, KOSĆ KRZYŻOWA I GUZICZNA
	C41.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE KOŚCI I CHRZASTKI STAWOWEJ
	C41.9 KOŚCI I CHRZASTKI STAWOWE, NIEOKRESŁONE
	C45.0 MIEDZYBŁONIAK OPŁUCNEJ
	C45.1 MIEDZYBŁONIAK OTRZEWNEJ
	C45.2 MIEDZYBŁONIAK OSIERDZIA
	C45.7 MIEDZYBŁONIAK INNYCH UMIEJSCOWIEN
	C45.9 MIEDZYBŁONIAK, NIEOKRESŁONY
	C47.0 NERWY OBWODOWE GŁOWY, TWARZY I SZYI
	C47.1 NERWY OBWODOWE KONCZYNY GÓRNEJ ŁĄCZNIE Z BARKIEM
	C47.3 NERWY OBWODOWE KLATKI PIERSIOWEJ
	C47.4 NERWY OBWODOWE BRZUCHA
	C47.6 NERWY OBWODOWE TUŁOWIA, NIEOKRESŁONE
	C47.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE NERWÓW OBWODOWYCH I AUTONOMICZNEGO UKŁADU NERWOWEGO
	C47.9 NERWY OBWODOWE I AUTONOMICZNY UKŁAD NERWOWY, NIEOKRESŁONE
	C48.0 PRZESTRZEN ZAOTRZEWNOWA
	C48.1 OKRESŁONA CZĘŚĆ OTRZEWNEJ
	C48.2 OTRZEWNA, NIEOKRESŁONA
	C48.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE PRZESTRZENI ZAOTRZEWNOWEJ I OTRZEWNEJ
	C49.0 TKANKA ŁĄCZNA I INNE TKANKI MIEKKE GŁOWY, TWARZY I SZYI
	C49.1 TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIEKKA KONCZYNY GÓRNEJ ŁĄCZNIE Z BARKIEM
	C49.2 TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIEKKA KONCZYNY DOLNEJ ŁĄCZNIE Z BIODREM
	C49.3 TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIEKKA KLATKI PIERSIOWEJ
	C49.4 TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIEKKA BRZUCHA
	C49.5 TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIEKKA MIEDNICY
	C49.6 TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIEKKA TUŁOWIA, NIEOKRESŁONA
	C49.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE TKANKI ŁĄCZNEJ I TKANKI MIEKKEJ
	C49.9 TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIEKKA, NIEOKRESŁONE
	C63.0 NAJADRZE
	C64 NOWOTWÓR ZŁOSLIWY NERKI, Z WYJĄTKIEM MIEDNICZKI NERKOWEJ
	C65 NOWOTWÓR ZŁOSLIWY MIEDNICZKI NERKOWEJ
	C66 NOWOTWÓR ZŁOSLIWY MOCZOWODU
	C67.0 TRÓJKĄT PECHERZA MOCZOWEGO
	C67.1 SZCZYT PECHERZA MOCZOWEGO
	C67.2 ŚCIANA BOCZNA PECHERZA MOCZOWEGO
	C67.3 ŚCIANA PRZEDNIA PECHERZA MOCZOWEGO
	C67.4 ŚCIANA TYLNA PECHERZA MOCZOWEGO
	C67.5 SZYJA PECHERZA MOCZOWEGO
	C67.6 UJSCIE MOCZOWODU
	C67.7 MOCZOWNIK
	C67.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE PECHERZA MOCZOWEGO
	C67.9 PECHERZ MOCZOWY, NIEOKRESŁONY
C68.0 CEWKA MOCZOWA	

we wskazaniach: nowotwór złośliwy – żołądka (C16), jelita cienkiego (C17), jelita grubego (C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), odbytnicy (C20)

Nazwa substancji czynnej	Kod ICD-10 oraz jego nazwa
	C68.1 GRUCZOŁY CEWKI MOCZOWEJ
	C68.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE UKŁADU MOCZOWEGO
	C68.9 UKŁAD MOCZOWY, NIEOKRESLONY
	C69.2 SIATKÓWKA
	C69.6 OCZODÓŁ
	C71.0 MÓZG Z WYJĄTKIEM PŁATÓW I KOMÓR
	C71.1 PŁAT CZOŁOWY
	C71.2 PŁAT SKRONIOWY
	C71.3 PŁAT CIEMIENIOWY
	C71.4 PŁAT POTYLICZNY
	C71.5 KOMORY MÓZGOWE
	C71.6 MÓZDZEK
	C71.7 PIEN MÓZGU
	C71.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE MÓZGU
	C71.9 MÓZG, NIEOKRESLONY
	C72.0 RDZEN KREGOWY
	C72.1 OGON KONSKI
	C72.2 NERW WECHOWY
	C72.3 NERW WZROKOWY
	C72.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE MÓZGU I INNYCH CZĘŚCI CENTRALNEGO SYSTEMU NERWOWEGO
	C72.9 CENTRALNY SYSTEM NERWOWY, NIEOKRESLONE
	C74.0 KORA NADNERCZY
	C74.1 RDZEN NADNERCZY
	C74.9 NADNERCZE, NIEOKRESLONE
	C76.0 GŁOWA, TWARZ I SZYJA
	C76.1 KLATKA PIERSIOWA
	C76.2 BRZUCH
	C76.3 MIEDNICA
	C76.4 KONCZYNA GÓRNA
	C76.5 KONCZYNA DOLNA
	C76.7 INNE NIEDOKŁADNIE OKRESLONE UMIEJSCOWIENIE
	C76.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE INNYCH I NIEDOKŁADNIE OKRESLONYCH UMIEJSCOWIEN
	C97 NOWOTWORY ZŁOSLIWE NIEZALEŻNYCH (PIERWOTNYCH) MNOGICH UMIEJSCOWIEN
	D33.0 MÓZG, NADNAMOTOWE
	D33.1 MÓZG, PODNAMOTOWE
	D33.2 MÓZG, NIEOKRESLONY
	D33.4 RDZEN KREGOWY
	D33.7 INNE OKRESLONE CZĘŚCI CENTRALNEGO SYSTEMU NERWOWEGO
	D33.9 CENTRALNY SYSTEM NERWOWY, NIEOKRESLONY
	D43.0 MÓZG, NADNAMOTOWE
	D43.1 MÓZG, PODNAMOTOWE
	D43.2 MÓZG, NIEOKRESLONY
	D43.3 NERWY CZASZKOWE
	D43.4 RDZEN KREGOWY
	D43.7 INNE CZĘŚCI CENTRALNEGO SYSTEMU NERWOWEGO
	D43.9 CENTRALNY SYSTEM NERWOWY, NIEOKRESLONE