

## **ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**

**NIWOLUMAB (OPDIVO) W LECZENIU DOROSŁYCH  
PACJENTÓW Z NAWROTOWYM LUB PRZERZUTOWYM  
PŁASKONABŁONKOWYM RAKIEM JAMY USTNEJ, GARDŁA  
LUB KRTANI, KTÓRY ULEGŁ PROGRESJI PO LUB W TRAKCIE  
LECZENIA OPARTEGO NA POCHODNYCH PLATYNY**

Wersja 2.0



## HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 29 września 2017 roku

Analizę uzupełniono w celu dostosowania do zapisów rozporządzenia o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie znak OT.4331.6.2018.A1S.4. Uzupełnienie zakończono dnia 26.03.2018r

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] nadzorowanie prac, epidemiologia, status, refundacyjny, rekomendacje finansowe, wstępne założenia analizy klinicznej, uzasadnienie wyboru komparatorów,  
[REDACTED] wytyczne praktyki klinicznej, charakterystyki produktu leczniczego, problem zdrowotny  
[REDACTED] problem zdrowotny, epidemiologia, rekomendacje finansowe  
[REDACTED] problem zdrowotny  
[REDACTED] problem zdrowotny

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznany.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o.o.**

Al. Armii Ludowej 26,  
00-609 Warszawa

Zamawiającego reprezentowały:

[REDACTED]  
[REDACTED]

## SPIS TREŚCI

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>5</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>8</b>
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....	8
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY.....</b>	<b>9</b>
2.1. Definicje .....	9
2.2. Epidemiologia.....	9
2.2.1. Epidemiologia w Polsce .....	9
2.3. Etiologia .....	16
2.4. Patogeneza .....	17
2.5. Diagnostyka .....	17
2.5.1. Ocena stopnia zaawansowania ( <i>staging</i> ).....	19
2.5.2. Ocena złośliwości histologicznej ( <i>grading</i> ).....	24
2.6. Przebieg choroby .....	25
2.7. Rokowanie .....	27
2.8. Leczenie .....	28
2.8.1. Leczenie chirurgiczne .....	28
2.8.2. Radioterapia.....	29
2.8.3. Chemioradioterapia.....	29
2.8.4. Immunoonkologia.....	30
2.8.5. Ocena efektów terapii .....	32
<b>3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO.....</b>	<b>36</b>
3.1. Wytyczne praktyki klinicznej .....	36
3.2. Charakterystyka interwencji i komparatorów .....	39
3.2.1. Niwolumab (OPDIVO).....	39
3.2.2. Metotreksat (TREXAN, METHOTREXAT-EBEWE) .....	42
3.2.3. Cetuksymab (ERBITUX) .....	44
3.2.4. Docetaksel (DOCETAXEL ACCORD, DOCETAXEL KABI, DOCETAXEL TEVA, DOCETAXEL WINTHROP, TAXESPIRA, TAXOTERE, QVIDADOTAX, DOCETAXEL AQVIDA, CAMITOTIC).....	46
3.2.5. Paklitaksel (ARBAXANE, PACLIMEDAC, PACLITAXEL EBEWE, PACLITAXEL HOSPIRA, PACLITAXEL KABI, PACLITAXELIM ACCORD, PACLITAXELUM TEVA, SINDAXEL).....	49

3.2.6.	Cisplatyna (CISPLATIN EBEWE, CISPLATIN KABI, CISPLATIN TEVA, CISPLATINUM ACCORD) .....	52
3.2.7.	Karboplatyna (CARBOMEDAC, CARBOPLATIN PFIZER, CARBOPLATIN KABI, CARBOPLATIN EBEWE, CARBOPLATIN ACORD, CARBOPLATIN ACTAVIS) .....	55
3.2.8.	Fluorouracyl (FLUOROURACIL ACCORD, 5-FLUOROURACIL-EBEWE, FLUOROURACIL MEDAC).....	57
3.2.9.	Cyklofosfamid (ENDOXAN, DEMACYLAN) .....	58
3.2.10.	Dakarbazylna (DACARBAZIN TEVA, DETIMEDAC) .....	61
3.2.11.	Ifosfamid (HOLOXAN).....	62
3.2.12.	Doksorubicyna (ADRIPLASTINA PFS, ADRIPLASTINA R.D., DOXORUBICIN EBEWE, DOXORUBICIN MEDAC, DOXORUBICINUM ACCORD, CAELYX, MYOCET) .....	64
3.2.13.	Winblastyna (VINBLASTIN-RICHTER) .....	66
3.2.14.	Winkrystyna (VINCRISTIN-RICHTER, VINCRISTINE TEVA).....	67
3.2.15.	Winorelbina (NAVELBINE, NAVIREL, NEOCITEC).....	69
3.2.16.	Etopozyd (ETOPOSID ACTAVIS, ETOPOSIDE EBEWE, ETOPOSIDE KABI, ETOPOZYD ACCORD).....	71
3.2.17.	Bleomycyna (BLEOMEDAC).....	73
3.3.	Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych .....	74
3.3.1.	Aktualny status refundacyjny w Polsce .....	74
3.3.2.	Rekomendacje finansowe .....	76
3.4.	Wstępna analiza kliniczna.....	78
3.4.1.	Dowody naukowe dla niwolumabu .....	78
<b>4.</b>	<b>DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO .....</b>	<b>80</b>
4.1.1.	Populacja docelowa .....	80
4.1.2.	Interwencja.....	80
4.1.3.	Komparatory .....	80
4.1.4.	Punkty końcowe.....	80
<b>5.</b>	<b>UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW .....</b>	<b>82</b>
<b>6.</b>	<b>ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ .....</b>	<b>84</b>
6.1.	Analiza kliniczna.....	84
6.2.	Analiza ekonomiczna .....	84
6.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	85
<b>7.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>87</b>
<b>8.</b>	<b>SPIS TABEL .....</b>	<b>92</b>

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AE(s)</b>	Działanie/a niepożądane ( <i>Adverse Event(s)</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BSC</b>	Najlepsze leczenie podtrzymujące ( <i>Best Supportive Care</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja Oceny Leków i Technologii Medycznych ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence interval</i> )
<b>CRD</b>	Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania, Brytyjskiej Służby Zdrowia ( <i>Center For Review and Dissemination</i> )
<b>CR</b>	Całkowita odpowiedź na leczenie ( <i>Complete Response</i> )
<b>CT</b>	Tomografia komputerowa ( <i>Computed Tomography</i> )
<b>ECOG</b>	Skala sprawności wg Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicine Agency</i> )
<b>EORTC</b>	Kwestionariusz Europejskiej Organizacji ds. Badań i Leczenia Raka ( <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> )
<b>EOW</b>	Podanie co dwa tygodnie ( <i>Every Other Week</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Stowarzyszenie ds. Onkologii Medycznej ( <i>European Society of Medical Oncology</i> )
<b>FDA</b>	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>Haute Autorité de Santé</i> )
<b>HR</b>	Ryzyko względne ( <i>Hazard Ratio</i> )

<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>NCCN</b>	Narodowa sieć onkologiczna ( <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHS Scotland</b>	System Ochrony Zdrowia w Szkocji ( <i>National Health Service in Scotland</i> )
<b>NICE</b>	Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>NPGS</b>	Nowotwór płaskonabłonkowy głowy i szyi
<b>NVB</b>	Niwolumab
<b>ORR</b>	Obiektywna odpowiedź na leczenie ( <i>Objective Response Rate</i> )
<b>OS</b>	Całkowite przeżycie ( <i>Overall survival</i> )
<b>PBAC</b>	Australijska Agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PD</b>	Progresja choroby ( <i>Progressive disease</i> )
<b>PD-1</b>	Białko programowanej śmierci komórkowej-1 ( <i>Programmed Cell Death Protein -1</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby ( <i>Progression Free Survival</i> )
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>PR</b>	Częściowa odpowiedź na leczenie ( <i>Partial response</i> )
<b>PTO</b>	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RCT</b>	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RECIST</b>	Kryteria odpowiedzi na leczenie w terapii guzów litych ( <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i> )

<b>SD</b>	Stabilizacja choroby ( <i>Stable disease</i> )
<b>SEOM</b>	Hiszpańskie Stowarzyszenie ds. Onkologii Medycznej ( <i>Spanish Society of Medical Oncology</i> )
<b>TNM</b>	Klasyfikacja guz-węzły-przerzuty ( <i>tumour-nodes-metastases</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
<b>VEGF</b>	Czynnik wzrostu nabłonka ( <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> )
<b>VEGFR</b>	Receptor Czynnika Wzrostu Nabłonka ( <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i> )
<b>WBC</b>	Białe ciała krwi ( <i>White blood cells</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )

# 1. WSTĘP

## 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie preparatu Opdivo zawierającego 10 mg niwolumabu w każdym ml koncentratu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny. W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. Opis problemu zdrowotnego,
2. Przedstawienie aktualnych standardów postępowania w przedmiotowym wskazaniu (practice guidelines) w Polsce i na świecie,
3. Prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce w przedmiotowym wskazaniu,
4. Przedstawienie aktualnego statusu rejestracyjnego oraz refundacyjnego niwolumabu oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. Analizę rekomendacji dotyczących finansowania niwolumabu ze środków publicznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
6. Wstępną ocenę kliniczną niwolumabu w przedmiotowym wskazaniu,
7. Wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać niwolumab w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
8. Proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie niwolumabu ze środków publicznych.



## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Definicje

Nowotwory płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi (NPGS) to grupa obejmująca złośliwe raki umiejscowione w górnej części układu pokarmowego i oddechowego. NPGS stanowią około 90% wszystkich nowotworów rozwijających się w okolicy głowy i szyi, i w zależności od umiejscowienia oraz etiologii mogą wykazywać różnice w przebiegu naturalnym oraz rokowaniu. Najczęstsze lokalizacje NPGS obejmują:

- krtani (głośnia, nadgłośnia, podgłośnia), w tym:
- jamę ustną (wargi, język, dno jamy ustnej, podniebienie twarde, błona śluzowa jamy ustnej),
- gardło środkowe (podstawa języka, migdałki i podniebienie miękkie).

Rzadziej NPGS rozwijają się również w obszarach nosogardła, jam nosowych, zatok przynosowych i gruczołów ślinowych.

Grupa nowotworów jamy ustnej, gardła lub krtani obejmuje następujące jednostki chorobowe wg klasyfikacji ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, oraz C32). [1, 2]

### 2.2. Epidemiologia

NPGS stanowią około 6% wszystkich nowotworów i odpowiadają za około 5% zgonów nowotworowych. NPGS diagnozowane są pięciokrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet. [3]

Częstość zachorowań wzrasta z wiekiem, szczególnie u osób po 50. r.ż., a przedział wiekowy, w jakim najczęściej diagnozuje się NPGS, to 50–70 lat. Zachorowalność jest najwyższa u Afroamerykanów w porównaniu z osobami rasy białej, Azjatami i Latynosami. Co więcej częstość występowania NPGS skorelowana jest z regionem geograficznym. Rak krtani najczęściej występuje w Indiach, co najpewniej wynika z występujących czynników ryzyka, tj. żucie betelu czy powszechne używanie tabaki w krajach azjatyckich. Rak nosowej części gardła najczęściej diagnozowany jest w południowych Chinach i Afryce Północnej – miejscach, gdzie spożycie solonego mięsa i ryb jest wysokie. [4]

#### 2.2.1. Epidemiologia w Polsce

Dane dotyczące epidemiologii nowotworów jamy ustnej, gardła lub krtani w Polsce opracowano na podstawie informacji opublikowanych w Krajowym Rejestrze Nowotworów. Ogółem w 2014 roku zgłoszono 5935 przypadków zachorowania na nowotwory z grup: C00, C01, C02, C03, C04, C05,

C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32. Surowy współczynnik zapadalności w zależności od lokalizacji guza wahał się między 0,3 a 6,0 na 100 tys. osób. U mężczyzn zdiagnozowano 4684 (0,6–10,7 / 100 tys.) przypadków nowotworów a u kobiet 1250 (0,1–1,7 / 100 tys.). Zaraportowano również 3835 zgonów z powodu wyżej wymienionych nowotworów. Wśród mężczyzn liczba zgonów wynosiła 3133, a wśród kobiet 702. W całej populacji surowy współczynnik zgonów wahał się od 0,1 do 3,9 na 100 tys., z czego wśród mężczyzn wynosił od 0,1 do 7,2, natomiast wśród kobiet od 0,0 do 0,8 na 100 tys. (Tabela 1). [1, 2]. Nie odnaleziono informacji dotyczących chorobowości nowotworów jamy ustnej, gardła lub krtani.

Poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące zapadalności, trendów epidemiologicznych oraz rokowania w przypadku NPGS w Polsce z podziałem na lokalizację nowotworu. [1]

### **Nowotwór złośliwy wargi (ICD-10 C00)**

W populacji polskiej w 2014 roku zdiagnozowano 388 nowych przypadków złośliwego nowotworu wargi (1,0/100 tys.), z których 288 rozpoznano u mężczyzn (1,6/100 tys.), a 100 u kobiet (0,5/100 tys.). W latach 1999–2014 roku zaobserwowano spadek liczby zachorowań na ten rodzaj nowotworu u mężczyzn, natomiast u kobiet liczba zachorowań pozostała na niezmiennym poziomie (Tabela 1).

Z powodu złośliwego nowotworu wargi w Polsce w roku 2014 zmarło 89 osób (0,2/100 tys.). Liczba zgonów mężczyzn z powodu tego nowotworu zmniejszyła się z 131 zgonów (0,7/100 tys.) w 1999 roku do 66 zgonów (0,4/100 tys.) w 2014 roku. Wśród kobiet w omawianym okresie zaobserwowano niewielką redukcję liczby zgonów z 28 (0,1/100 tys.) w 1999 roku do 23 (0,1/100 tys.) w 2014 roku. (Tabela 1). [1, 2]

### **Nowotwór złośliwy nasady języka (ICD-10 C01)**

W całej populacji Polski w roku 2014 wystąpiło 238 nowych przypadków złośliwego nowotworu nasady języka (surowy współczynnik zachorowalności wyniósł 0,6/100 tys.). U mężczyzn zdiagnozowano 191 nowych przypadków (1,0/100 tys.), z kolei u kobiet raportowano 46 nowych zachorowań (0,2/100 tys.).

Na przestrzeni lat 1999–2014 zaobserwowano około 3-krotny wzrost liczby nowo diagnozowanych przypadków nowotworu nasady języka zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. W 1999 roku zdiagnozowano 59 nowych przypadków u mężczyzn (0,3/100 tys.) i 13 u kobiet (0,1/100 tys.). [1, 2]

W roku 2014 zanotowano 194 zgony w całej populacji Polski z powodu tego nowotworu (0,5/100 tys. osób). Liczba zgonów wśród mężczyzn wzrosła z 45 (0,2/100 tys.) w roku 1999 do 155 (0,8/100 tys.) w roku 2014. Wśród kobiet w roku 1999 w Polsce odnotowano 4 zgony (0,02/100 tys.) a w roku 2014 stwierdzono 39 zgonów (0,2/100 tys.), co wskazuje na niemal 10-krotny wzrost umieralności w tym okresie czasu (Tabela 1). [1, 2]

## **Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części języka (ICD-10 C02)**

W roku 2014 w ogólnej populacji Polski, na nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części języka zachorowało 503 osoby (1,3/100 tys.), w tym 347 mężczyzn (1,9/100 tys.) i 156 kobiet (0,8/100 tys.). W stosunku do roku 1999 u mężczyzn zaobserwowano 1,3-krotny wzrost zapadalności na ten rodzaj nowotworu, natomiast wśród kobiet odnotowano 2,4-krotny wzrost zapadalności.

Z powodu złośliwego nowotworu innych i nieokreślonych części języka w Polsce w roku 2014 zmarło 327 osób, a surowy współczynnik śmiertelności wynosił około 0,9/100 tys. W roku 2014 wśród mężczyzn zanotowano 243 zgony (1,3/100 tys.), podczas gdy w roku 1999 na ten rodzaj nowotworu zmarło 226 mężczyzn (1,2/100 tys.). Liczba zgonów kobiet wzrosła z 52 (0,3/100 tys.) w 1999 roku do 84 (0,4/100 tys.) w roku 2014 (Tabela 1). [1, 2]

## **Nowotwór złośliwy dziąsła (ICD-10 C03)**

W roku 2014 w ogólnej populacji Polski, na nowotwór złośliwy dziąsła zachorowało 160 osób (0,4/100 tys.), w tym 102 mężczyzn (0,6 /100 tys.) i 58 kobiet (0,3/100 tys.). W stosunku do roku 1999, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn, zaobserwowano około 2-krotny wzrost zapadalności na ten rodzaj nowotworu.

Z powodu złośliwego nowotworu dziąsła w populacji Polski w 2014 roku zmarło 47 osób (0,1/100 tys.), z czego 23 zgony odnotowano u mężczyzn i 24 u kobiet (0,1/100 tys. u mężczyzn i u kobiet). W latach 1999–2014 współczynnik surowy zgonów wzrósł 1,5-krotnie u mężczyzn i 4,8-krotnie u kobiet (Tabela 1). [1, 2]

## **Nowotwór złośliwy dna jamy ustnej (ICD-10 C04)**

Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy dna jamy ustnej w roku 2014 w całej populacji Polski wynosiła 283 osób (0,7/100 tys.). Wśród populacji mężczyzn w roku 2014 zanotowano 225 nowych przypadków (1,2/100 tys.), co stanowiło niemal 20-procentowej wzrost w stosunku do roku 1999, w którym liczba zachorowań wynosiła 182 (1,0/100 tys.). Wśród kobiet w roku 2014 rozpoznano 58 (0,3/100 tys.) nowych przypadków omawianego rodzaju nowotworu i również obserwowano wzrost zapadalności w stosunku do roku 1999, w którym zdiagnozowano 40 takich przypadków (0,2/100 tys.; Tabela 1). [1, 2]

W roku 2014 w Polsce z powodu nowotworu dna jamy ustnej zmarło 354 osób (0,9/100 tys.). Liczba zgonów mężczyzn wzrosła z 140 (0,8/100 tys.) w roku 1999 do 268 (1,4/100 tys.) w roku 2014. W przypadku populacji kobiet, w roku 1999 w Polsce odnotowano 32 zgony (0,2/100 tys.) a w roku 2014 liczba zgonów wzrosła do 86 (0,4/100 tys.; Tabela 1). [1, 2]

## **Nowotwór złośliwy podniebienia (ICD-10 C05)**

W roku 2014 w Polsce zdiagnozowano 163 nowych przypadków złośliwego nowotworu podniebienia (0,4/100 tys.), z których 102 rozpoznano u mężczyzn (0,6/100 tys.), a 61 u kobiet (0,3/100 tys.; Tabela 1).

Na przestrzeni lat 1999–2014 zaobserwowano wzrost liczby nowo diagnozowanych przypadków nowotworów podniebienia tak u mężczyzn (około 1,3-krotny), jak i u kobiet (około 2,5-krotny). W 1999 roku zdiagnozowano 77 (0,4/100 tys.) nowych przypadków u mężczyzn i 24 (0,1/100 tys.) u kobiet (Tabela 1). [1, 2]

W roku 2014 w Polsce zmarło 85 osób z powodu tego nowotworu, co przekłada się na surowy współczynnik umieralności około 0,2/100 tys. Liczba zgonów mężczyzn z powodu nowotworu podniebienia wzrosła z 42 (0,2/100 tys.) w roku 1999 do 61 (0,3/100 tys.) w roku 2014. W przypadku populacji kobiet, w roku 1999 w Polsce odnotowano 15 zgonów (0,1/100 tys.), a w roku 2014 – 24 zgony (0,1/100 tys.; Tabela 1). [1, 2]

### **Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej (ICD-10 C06)**

W roku 2014 w całej Polsce, na nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej zachorowało 201 osób (0,5/100 tys.), w tym 113 mężczyzn (0,6/100 tys.) i 88 kobiet (0,4/100 tys.). W stosunku do roku 1999 u mężczyzn zaobserwowano 1,6-krotny wzrost zapadalności na ten rodzaj nowotworu, natomiast wśród kobiet odnotowano 2,5-krotny wzrost zapadalności.

Z powodu złośliwego nowotworu innych i nieokreślonych części jamy ustnej w Polsce w roku 2014 zmarło 110 osób (0,3/100 tys.), w tym 63 mężczyzn (0,3/100 tys.) i 47 kobiet (0,2/100 tys.). W populacji mężczyzn odnotowano niewielki spadek liczby zgonów względem roku 1999, natomiast w populacji kobiet liczba zgonów wzrosła 1,8-krotnie (Tabela 1). [1, 2]

### **Nowotwór złośliwy migdałka (ICD-10 C09)**

W roku 2014 w ogólnej populacji Polski, na nowotwór złośliwy migdałka zachorowało 600 osób (1,6/100 tys.). Od 1999 do 2014 roku liczba zachorowań na ten rodzaj nowotworu w populacji mężczyzn wzrosła z 238 (1,3/100 tys.) do 442 (2,4/100 tys.). Wśród kobiet, w omawianym okresie, liczba nowych przypadków wzrosła z 80 do 158, a surowy współczynnik zachorowalności zwiększył się z 0,4/100 tys. do 0,8/100 tys. (Tabela 1). [1, 2]

Z powodu złośliwego nowotworu migdałka w Polsce w roku 2014 zmarło 296 osób, a surowy współczynnik śmiertelności wynosił około 0,8/100 tys. W roku 2014 wśród mężczyzn zanotowano 220 zgonów (1,2/100 tys.), podczas gdy w roku 1999 na ten rodzaj nowotworu zmarło 147 mężczyzn (0,8/100 tys.). Liczba zgonów kobiet wzrosła z 33 (0,2/100 tys.) w 1999 roku do 76 (0,4/100 tys.) w roku 2014 (Tabela 1). [1, 2]

### **Nowotwór złośliwy części ustnej gardła (ICD-10 C10)**

Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy części ustnej gardła (*oropharynx*) w roku 2014 w całej populacji Polski wynosiła 283 (0,7/100 tys.). Wśród populacji mężczyzn w roku 2014 zanotowano 225 nowych przypadków (1,2/100 tys.), co stanowiło niemal 20-procentowy wzrost w stosunku do roku 1999, w którym liczba zachorowań wynosiła 182 (1,0/100 tys.). Wśród kobiet w roku 2014 rozpoznano 58 (0,3/100 tys.) nowych przypadków omawianego rodzaju nowotworu i również obserwowano wzrost zapadalności w stosunku do roku 1999, w którym zdiagnozowano 40 takich przypadków (0,2/100 tys.; Tabela 1). [1, 2]

W roku 2014 w Polsce z powodu nowotworu części ustnej gardła zmarło 190 osób (0,5/100 tys.). Liczba zgonów mężczyzn wzrosła z 41 (0,2/100 tys.) w roku 1999 do 157 (0,8/100 tys.) w roku 2014. W przypadku populacji kobiet w roku 1999 w Polsce odnotowano 5 zgonów (0,03/100 tys.) a w roku 2014 już 33 zgony (0,2/100 tys.; Tabela 1). [1, 2]

### **Nowotwór złośliwy zachyłka gruszkowatego (ICD-10 C12)**

W Polsce w roku 2014 zdiagnozowano 131 nowych przypadków złośliwego nowotworu zachyłka gruszkowatego (0,3/100 tys.). Liczba nowych przypadków wynosiła 114 wśród mężczyzn (0,6/100 tys. osób) i 17 u kobiet (0,1/100 tys. u kobiet). W stosunku do roku 1999 u mężczyzn zaobserwowano 5-krotny wzrost zapadalności na ten rodzaj nowotworu, natomiast wśród kobiet odnotowano 8,5-krotny wzrost zapadalności (Tabela 1).

Na złośliwy nowotwór zachyłka gruszkowatego w Polsce w roku 2014 zmarło 49 osób (0,1/100 tys.). Liczba zgonów mężczyzn z powodu tego nowotworu wzrosła z 8 (0,04/100 tys.) w roku 1999 do 49 (0,3/100 tys.) w roku 2014. Wśród kobiet, zarówno w roku 1999 jak i w roku 2014 nie, odnotowano żadnego zgonu (Tabela 1). [1, 2]

### **Nowotwór złośliwy części krtaniowej gardła (ICD-10 C13)**

W roku 2014 w Polsce, na nowotwór złośliwy części krtaniowej (dolnej) gardła (*hypopharynx*), zachorowało 313 osób (0,8/100 tys. osób; Tabela 1).

Od roku 1999 do roku 2014 liczba zachorowań na nowotwór złośliwy części krtaniowej gardła w populacji mężczyzn wzrosła z 181 do 270, co odpowiadało wzrostowi zapadalności z 1,0 do 1,5 / 100 tys. osób. Wśród kobiet w omawianym okresie liczba zachorowań wzrosła z 18 (0,1/100 tys.) osób do 43 (0,2/100 tys. osób; Tabela 1) [1, 2]

Z powodu złośliwego nowotworu części krtaniowej gardła w Polsce w roku 2014 zmarły 264 osoby (0,7/100 tys.). Wśród mężczyzn odnotowano 224 zgony (1,2/100 tys. osób) w roku 2014, podczas gdy w roku 1999 zmarło 122 mężczyzn (0,7/100 tys. osób). Pośród kobiet liczba zgonów wzrosła z 12 w 1999 roku (0,06/100 tys.) do 40 w roku 2014 (0,2/100 tys. osób; Tabela 1). [1, 2]

## **Nowotwór złośliwy o innym i bliżej nieokreślonym umiejscowieniu w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła (ICD-10 C14)**

Liczba nowo zdiagnozowanych nowotworów o bliżej nieokreślonym umiejscowieniu w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła w Polsce, w 2014 roku, wyniosła 148 przypadków (0,4/100 tys.), z czego 118 przypadków odnotowano u mężczyzn (0,6/100 tys.), a 30 przypadków u kobiet (0,2/100 tys.; Tabela 1).

W latach 1999–2014 odnotowano niewielki spadek liczby nowo diagnozowanych przypadków nowotworu C14 u mężczyzn i wzrost u kobiet. W 1999 roku nowotwór w obszarze C14 zdiagnozowano u 137 mężczyzn (0,7/ 100 tys.) i 23 kobiet (0,1/100 tys.).

Z powodu nowotworów o bliżej nieokreślonym umiejscowieniu w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła w Polsce w 2014 roku zmarło 335 osób (0,9/100 tys.). Liczba zgonów wśród mężczyzn wzrosła z 189 (1,0/100 tys.) przypadków raportowanych w 1999 roku do 268 przypadków (1,4/100 tys.) w 2014 roku. Podobnie u kobiet odnotowano wzrost liczby zgonów z 33 przypadków (0,2/100 tys.) w 1999 roku do 67 przypadków (0,3/100 tys.) w roku 2014 (Tabela 1). [1, 2]

## **Nowotwór złośliwy krtani (ICD-10 C32)**

W roku 2014 w Polsce zdiagnozowano 2317 nowych przypadków złośliwego nowotworu krtani (6,0/100 tys.), z czego u mężczyzn opisano 1988 nowych przypadków (10,7/100 tys.), natomiast u kobiet raportowano 329 nowych przypadków (1,7/100 tys. Tabela 1).

Na przestrzeni lat 1999–2014 zaobserwowano spadek liczby nowo zdiagnozowanych przypadków złośliwych nowotworów krtani u mężczyzn i wzrost u kobiet. W 1999 roku zdiagnozowano 2374 (12,6/100 tys.) nowych przypadków u mężczyzn i 247 (1,2/100 tys.) u kobiet (Tabela 1). [1, 2]

W roku 2014 w Polsce z powodu nowotworu złośliwego krtani zmarło 1495 osób (3,9/100 tys.). Liczba zgonów mężczyzn spadła z 1493 (8,0/100 tys.) w roku 1999 do 1336 (7,2/100 tys.) w roku 2014. W przypadku populacji kobiet w roku 1999 w Polsce odnotowano 128 zgonów (0,6/100 tys.), a w roku 2014 już 159 zgonów (0,9/100 tys.; Tabela 1). [1, 2]

**Tabela 1.**  
**Liczba, surowy współczynnik oraz zmiana surowego współczynnika nowych zachorowań oraz zgonów w Polsce w roku 2013 [1, 2]**

ICD-10	Zapadalność N (/100 tys. osób) <sup>a</sup> [Δ2014/1999] <sup>b</sup>						Zgony N (/100 tys. osób) <sup>a</sup> [Δ2014/1999] <sup>b</sup>									
	Ogółem		Mężczyźni		Kobiety		Ogółem		Mężczyźni		Kobiety					
<b>C00</b>	388	(1,0)	288	(1,6)	[0,6x]	100	(0,5)	[1x]	89	(0,2)	66	(0,4)	[0,5x]	23	(0,1)	[0,8x]
<b>C01</b>	238	(0,6)	191	(1,0)	[3,3x]	46	(0,2)	[3,5x]	194	(0,5)	155	(0,8)	[3,5x]	39	(0,2)	[9,8x]
<b>C02</b>	503	(1,3)	347	(1,9)	[1,3x]	156	(0,8)	[2,4x]	327	(0,9)	243	(1,3)	[1,1x]	84	(0,4)	[1,6x]
<b>C03</b>	160	(0,4)	102	(0,6)	[2,2x]	58	(0,3)	[2,1x]	47	(0,1)	23	(0,1)	[1,5x]	24	(0,1)	[4,8x]
<b>C04</b>	490	(1,3)	384	(2,1)	[1,5x]	106	(0,5)	[2,1x]	354	(0,9)	268	(1,4)	[1,9x]	86	(0,4)	[2,7x]
<b>C05</b>	163	(0,4)	102	(0,6)	[1,3x]	61	(0,3)	[2,5x]	85	(0,2)	61	(0,3)	[1,5x]	24	(0,1)	[1,6x]
<b>C06</b>	201	(0,5)	113	(0,6)	[1,6x]	88	(0,4)	[2,5x]	110	(0,3)	63	(0,3)	[0,9x]	47	(0,2)	[1,8x]
<b>C09</b>	600	(1,6)	442	(2,4)	[1,9x]	158	(0,8)	[2x]	296	(0,8)	220	(1,2)	[1,5x]	76	(0,4)	[2,3x]
<b>C10</b>	283	(0,7)	225	(1,2)	[1,2x]	58	(0,3)	[1,5x]	190	(0,5)	157	(0,8)	[3,8x]	33	(0,2)	[6,6x]
<b>C12</b>	131	(0,3)	114	(0,6)	[5,1x]	17	(0,1)	[8,5x]	49	(0,1)	49	(0,3)	[6,5x]	0	(0,0)	nd
<b>C13</b>	313	(0,8)	270	(1,5)	[1,5x]	43	(0,2)	[2,4x]	264	(0,7)	224	(1,2)	[1,8x]	40	(0,2)	[3,3x]
<b>C14</b>	148	(0,4)	118	(0,6)	[0,9x]	30	(0,2)	[1,3x]	335	(0,9)	268	(1,4)	[1,4x]	67	(0,3)	[2x]
<b>C32</b>	2317	(6,0)	1988	(10,7)	[0,8x]	329	(1,7)	[1,3x]	1495	(3,9)	1336	(7,2)	[0,9x]	159	(0,8)	[1,2x]

- a) Surowy współczynnik zapadalności/śmiertelności na 100tys  
 b) Względna zmiana zapadalności/śmiertelności w okresie od 1999 do 2013.  
 c) Względna zmiana w stosunku do 2002 roku.

## 2.3. Etiologia

Aktualne doniesienia naukowe potwierdzają istotny wpływ niektórych czynników środowiskowych, nabytych, demograficznych oraz fenotypowych na rozwój NPGS.

Czynniki środowiskowe lub nabyte, które mogą się przyczynić do zachorowania obejmują:

- **ekspozycję na dym tytoniowy oraz bezdymne używanie tytoniu** – używanie wyrobów tytoniowych może spowodować zwiększenie szansy zachorowania na któryś z NPGS nawet ponad 2-krotnie (OR = 2,13 [95%CI: 1,53 - 2,98]), a szanse są tym większe, im więcej i częściej jest się narażonym na dym tytoniowy. Szansa na wystąpienie u danej osoby NPGS zmienia się również w zależności od rodzaju używanego wyrobu tytoniowego; [5]
- **zakażenia wirusami HPV, EBV** – wirus HPV jest jednym z najsilniejszych czynników ryzyka NPGS i w zależności od subgenotypu może znacznie podnosić szanse pojawienia się NPGS. Wg badań HPV16 może nawet ponad 20-krotnie zwiększać szanse wystąpienia nowotworu głowy i szyi (dla podtypu HCV14 E6: OR = 21,7 [95%CI: 13,9 – 32]). [6] Badania pokazują również, że pacjenci zakażeni wirusem EBV mają wyższe ryzyko zachorowania na NPGS; [7]
- **nadużywanie alkoholu** – osoby, które codziennie spożywają 3 lub więcej jednostek alkoholu są nawet dwukrotnie bardziej narażone na zachorowanie na NPGS (OR = 2,04; [95%CI 1,29-3,21]) w porównaniu z osobami, które nie piją alkoholu. Szansa na wystąpienie u danej osoby NPGS zmienia się również w zależności od rodzaju spożywanego alkoholu; [5]
- **ekspozycja zawodowa** – praca w zawodzie zdefiniowanym jako zawód wysokiego ryzyka (budownictwo, rolnictwo, przemysł drzewny, górnictwo, metalurgia i przemysł chemiczny) również prowadzi do podniesienia szansy wystąpienia NPGS. W porównaniu z zawodami niskiego ryzyka, może prowadzić do nawet trzykrotnego wzrostu szansy zachorowania na NPGS (OR = 3,42 [95%CI: 2,2 - 5,1]); [8]
- **zanieczyszczenie powietrza** – zanieczyszczone powietrze wewnątrz budynków może być przyczyną rozwoju NPGS. Używanie do opalania paliw stałych prowadzi do podwyższenia szansy zachorowania na nowotwory głowy i szyi – opalanie drewnem może podnosić szansę wystąpienia nowotworu gardła nawet czterokrotnie (OR = 4,05 [95%CI; 1,3-12,7]). Z kolei opalanie węglem podnosi pięciokrotnie ryzyko rozwoju raka krtani (OR = 4,12 [95%CI: 2,39 - 12,04]). [9]

Łączenie kilku czynników ryzyka może doprowadzić do sytuacji, w której ryzyko wystąpienia NPGS gwałtownie wzrasta. Badania pokazują, że osoby, które nadużywają alkoholu oraz aktywnie korzystają z produktów tytoniowych stanowią nawet 89% w grupie osób z rakiem krtani. [5]

Czynniki demograficzne i fenotypowe (fizyczne), mogące przyczynić się do zachorowania obejmują:

- **pleć męską** – u osób płci męskiej obserwuje się nawet 10-krotnie wyższą zapadalność na niektóre nowotwory z grupy NPGS,
- **starszy wiek** – Do rozwoju NPGS rzadko dochodzi przed ukończeniem 35-40. roku życia, a szczyt zapadalności przypada na ogół na szóstą i siódmą dekadę życia. W przypadku



nowotworów krtani, stanowiących najczęstszą grupę NPGS u mężczyzn, aż 93% diagnoz dotyczy pacjentów po 50. roku życia. [10, 11]

Aktualne dane wskazują, iż w rozwoju NPGS poza czynnikami nabytymi oraz demograficznymi istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne bądź epigenetyczne. Rozwój NPGS niejednokrotnie związany jest z obecnością mutacji w obrębie genów supresorowych, sekwencji mikrosatelitarnych. Komórki nowotworowe często posiadają podwyższony poziom ekspresji ważnych receptorów uczestniczących w aktywacji szlaków sygnałowych i promujących proliferację i migrację zmienionych komórek, neoangiogenezę oraz hamowaniu mechanizmów indukujących apoptozę. [12]

## 2.4. Patogeneza

Transformacja nowotworowa jest procesem złożonym; istnieje wiele przesłanek przemawiających za teorią, iż nowotwór spowodowany jest występowaniem licznych mutacji genetycznych w komórkach. Pojawienie się pierwszej mutacji inicjuje proces transformacji nowotworowej, a nagromadzenie się mutacji prowadzi do ciągłego wzrostu guza oraz nabywania przez niego zdolności do naciekania sąsiednich tkanek (etap promocji). Guzy, które poprzez indukcję angiogenezy wykształciły system naczyń krwionośnych, podlegają dalszemu rozwojowi oraz selekcji komórek o bardziej agresywnym fenotypie, które na skutek ciągłych mutacji nabywają zdolności do migracji i tworzenia przerzutów w odległych tkankach i narządach. [13]

Przebieg NPGS cechuje występowanie licznych zaburzeń molekularnych, przede wszystkim są to mutacje genów supresorowych, amplifikacje onkogenów, aberracje chromosomowe, a także nadekspresja czynników wzrostu. Skutkuje to progresją zmian nowotworowych oraz wytwarzaniem mechanizmów lekooporności. Niemal we wszystkich przypadkach NPGS można zaobserwować zwiększoną ekspresję EGFR (receptora naskórkowego czynnika wzrostu), co skutkuje zwiększeniem tempa proliferacji, migracji i zwiększeniem inwazyjności komórek nowotworowych. Ponadto ekspresja EGFR sprzyja zahamowaniu procesu apoptozy i promocji angiogenezy. Skutkiem jest progresja nowotworu i wytwarzanie mechanizmów oporności na chemio- i radioterapię. [14]

## 2.5. Diagnostyka

Diagnostyka NPGS obejmuje badanie przedmiotowe ogólne oraz laryngologiczne i badanie podmiotowe. Wywiad w kierunku nowotworów nabłonkowych głowy i szyi powinien uwzględniać występowanie charakterystycznych objawów, ich czas trwania i przebieg. Do typowych objawów zalicza się występowanie zaburzeń połykania, długotrwałego bólu gardła nieustępującego po leczeniu, występowanie chrypki, zaburzeń artykulacji mowy, zaburzenia słuchowe i oddechowe. Co więcej nowotwory jamy ustnej mogą dawać swoiste objawy, tj. występowanie białej lub czerwonej plamy na dziąśle, języku lub błonie śluzowej, obrzęk szczęki, wybroczyny i ból w jamie ustnej, zaś nowotwory gardła objawiają się kłopotami z oddychaniem lub mówieniem, bólem w szyi, częstymi bólami głowy,

dzwonieniem w uszach oraz trudnościami ze słuchem. Nowotwór krtani może powodować ból przy połykaniu oraz ból ucha, na nowotwory zatok przynosowych i jamy nosowej mogą wskazywać przewlekłe infekcje zatok nieodpowiadające na antybiotykoterapię, krwawienie z nosa, obrzęk lub inne problemy z oczami, ból zębów, a nowotwór ślinianek objawia się obrzękiem pod brodą lub w okolicach kości szczęki, drętwieniem lub paraliżem mięśni twarzy. [15] Badanie przedmiotowe powinno uwzględnić szczegółową ocenę wystąpienia objawów związanych z zajęciem nerwów czaszkowych oraz jamy ustnej i szyi. W kolejnym etapie wykonuje się badania endoskopowe i obrazowe. Rozpoznanie patomorfologiczne nowotworów płaskonabłonkowych głowy i szyi polega na ocenie wycinka pobranego metodą biopsji cienkoigłowej z pierwotnego ogniska lub z miejsca występowania przerzutów, najczęściej węzłów chłonnych. Jedynym nowotworem, do rozpoznania, którego wystarczające jest badanie cytologiczne materiału z biopsji jest rak dużych gruczołów ślinowych. W przypadku guzów o głębokim położeniu i/lub trudno dostępnych oraz wszystkich nowotworów o zaawansowaniu T2-4 lub z zajęciem węzłów chłonnych konieczna jest diagnostyka obrazowa metodami tomografii komputerowej lub magnetycznego rezonansu i USG. Badania diagnostyczne konieczne do wykonania w celu diagnostyki i oceny stopnia zaawansowania poszczególnych NPGS przedstawiono poniżej (Tabela 2). Celem wykluczenia odległych przerzutów oraz współwystępowania niezależnego nowotworu dróg oddechowych wykonuje się RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej. Badanie PET (pozytonowej tomografii emisyjnej) wykonuje się u chorych z zaawansowanym nowotworem (III–IV stopnia), kwalifikujących się do terapii radykalnej. [16]

**Tabela 2.**  
**Diagnostyka NPSG [16]**

Umiejscowienie nowotworu	Diagnostyka
<b>Warga</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Biopsja wycinkowa</li> <li>2. Stopień zaawansowania ocenia się na podstawie diagnostyki obrazowej: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. pantomogram lub KT żuchwy;</li> <li>b. USG szyi z ewentualną BAC<sup>a</sup>.</li> </ol> </li> </ol>
<b>Jama ustna</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Biopsja wycinkowa</li> <li>2. Badania obrazowe: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. KT lub MR;</li> <li>b. Pantomogram żuchwy przy podejrzeniu jej naciekania;</li> <li>c. USG szyi oraz ewentualna BAC węzłów chłonnych;</li> <li>d. RTG klatki piersiowej w dwóch projekcjach.</li> </ol> </li> </ol>
<b>Ustna część gardła</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Biopsja wycinkowa ogniska pierwotnego</li> <li>2. Stopień zaawansowania ocenia się na podstawie: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. KT (w razie wątpliwości dotyczących rozległości naciekania tkanek miękkich wykonuje się komplementarnie MR);</li> <li>b. USG szyi z oceną układu chłonnego i BAC podejrzanych węzłów chłonnych;</li> <li>c. RTG klatki piersiowej w 2 projekcjach;</li> <li>d. USG jamy brzusznej.</li> </ol> </li> </ol>
<b>Nosowa część gardła</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Biopsja wycinkowa ogniska pierwotnego</li> <li>2. Stopień zaawansowania ocenia się na podstawie: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. KT z techniką „okna kostnego” lub MR w celu dodatkowej oceny struktur podstawy czaszki i ekspansji wewnątrzczaszkowej;</li> <li>b. USG szyi z ewentualną BAC podejrzanych węzłów chłonnych;</li> <li>c. RTG klatki piersiowej w 2 projekcjach;</li> <li>d. USG jamy brzusznej;</li> <li>e. scyntygrafii kości;</li> <li>f. trepanobiopsji szpiku.</li> </ol> </li> </ol>
<b>Rak krtani oraz krtaniowej części gardła</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Biopsja wycinkowa w trakcie bezpośredniego wziernikowania narządu (badanie direktoskopowe lub f beroskopowe).</li> </ol>

	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Stopień zaawansowania ocenia się na podstawie: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. KT szyi;</li> <li>b. USG szyi z oceną węzłów chłonnych i przestrzeni przednagłośniowej;</li> <li>c. RTG klatki piersiowej w 2 projekcjach;</li> <li>d. KT klatki piersiowej (w przypadku masywnych przerzutów do węzłów chłonnych grupy III i IV szyi).</li> </ol> </li> </ol>
<b>Rak jamy nosowej i zatok obocznych nosa</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Biopsja wycinkowa</li> <li>2. Endoskopia / rynoskopia / lub pobranie materiału na drodze operacyjnej</li> <li>3. KT z wykorzystaniem techniki okna kostnego</li> <li>4. MR (dokładna ocena tkanek miękkich, oczodołu i przestrzeni wewnątrzczaszkowej)</li> </ol>
<b>Rak gruczołów ślinowych</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Weryfikacja mikroskopowa.</li> <li>2. BAC (rozpoznanie cytologiczne powinno być potwierdzone badaniem śródoperacyjnym warunkującym zakres resekcji)</li> <li>3. Ocena stopnia zaawansowania: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. badanie oburęczne;</li> <li>b. USG szyi z oceną gruczołów ślinowych i węzłów chłonnych;</li> <li>c. lub MR z oceną sąsiadujących struktur (objęcie podstawy czaszki i dołu podskroniowego);</li> <li>d. RTG klatki piersiowej w 2 projekcjach w celu wykluczenia przerzutów do płuc.</li> </ol> </li> </ol>

KT – tomografia komputerowa; BAC – Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa; MR- rezonans magnetyczny.  
a) Podejrzanie przerzutów w węzłach chłonnych lub zaawansowanie miejscowe T3-T4.

### 2.5.1. Ocena stopnia zaawansowania (staging)

Stosowany obecnie system oceny stopnia zaawansowania klinicznego nowotworów głowy i szyi opiera się na klasyfikacji TNM (ang. *Tumour-Nodes-Metastases*), gdzie stopień zaawansowania nowotworu klasyfikowany jest w zależności od wielkości guza pierwotnego (T), liczby węzłów chłonnych z przerzutami (cecha N) oraz obecności odległych przerzutów (cecha M). Na ocenę stopnia zaawansowania nowotworu składa się szereg badań obrazowych, histopatologicznych oraz diagnostycznych. Znajomość stopnia zaawansowania choroby ma podstawowe znaczenie dla podjęcia decyzji o leczeniu i ściśle wiąże się z rokowaniem.

Klasyfikacja uwzględnia trzy cechy rozpoznania:

- cecha T – wielkość guza pierwotnego; wyrażona w czterostopniowej skali określającej stopień rozrostu guza pierwotnego i jego stosunek do otaczających tkanek (im wyższy stopień, tym bardziej zaawansowany nowotwór),
- cecha N – liczba węzłów chłonnych z przerzutami, skala trzystopniowa (0–2) określa stopień rozprzestrzeniania się nowotworu do regionalnych węzłów chłonnych,
- cecha M – regionalne/odległe umiejscowienie przerzutów; skala dwustopniowa (0–1) określająca obecność przerzutów do narządów lub odległych węzłów chłonnych.

Na podstawie systemu TNM określa się stopień zaawansowania nowotworu w skali od 0 do IV, co pomaga w ustaleniu rokowania i doborze odpowiedniej formy leczenia. (Tabela 3) [17, 18]

**Tabela 3.**  
**Stopnie zaawansowania nowotworów głowy i szyi.**

Stopień	Opis
0	Nowotwór głowy i szyi rozwija się tylko w części głowy lub szyi, w której powstał. Brak jest komórek rakowych w głębszych warstwach tkanek, okolicznych strukturach lub odległych miejscach (TisN0M0)

Stopień	Opis
I	Średnica guza pierwotnego jest nie większa niż 2 cm, brak jest komórek nowotworu w węzłach chłonnych i odległych narządach (T1N0M0)
II	Średnica guza pierwotnego wynosi od 2 do 4 cm, brak jest komórek nowotworu w węzłach chłonnych i odległych narządach (T2N0M0)
III	Średnica guza pierwotnego jest większa niż 4 cm, brak jest komórek nowotworu w węzłach chłonnych i odległych narządach (T3N0M0)
	Średnica guza może być każdej wielkości, brak naciekania na pobliskie struktury oraz brak przerzutów w odległych narządach. Komórki nowotworowe obecne są w jednym węzle chłonnym zlokalizowanym po tej samej stronie ciała co guz pierwotny, a średnica zajętego węzła chłonnego jest nie większa niż 3 cm (T1-3N1M0)
	Średnica guza pierwotnego może być każdej wielkości, występuje naciekanie na pobliskie struktury. Węzły chłonne nie są zajęte, lub komórki nowotworowe obecne są w jednym węzle chłonnym zlokalizowanym po tej samej stronie ciała co guz pierwotny, a średnica zajętego węzła chłonnego jest nie większa niż 3 cm (T4aN0-1M0)
IVa	Średnica guza pierwotnego może być każdej wielkości i może naciekać na pobliskie struktury. Odległe narządy nie są zajęte przez komórki nowotworowe. (1) Komórki nowotworowe obecne są w jednym węzle chłonnym zlokalizowanym po tej samej stronie ciała co guz pierwotny, a średnica zajętego węzła chłonnego ma od 3 do 6 cm lub (2) komórki nowotworowe obecne są w jednym węzle chłonnym zlokalizowanym po drugiej stronie ciała co guz pierwotny, a średnica zajętego węzła chłonnego jest nie większa niż 6 cm lub (3) komórki nowotworowe obecne są w dwóch lub większej liczbie węzłów chłonnych zlokalizowanych po obu stronach ciała, a średnica zajętych węzłów chłonnych jest nie większa niż 6 cm (T1-4aN2M0)
	Guz nacieka na głębsze obszary i/lub tkanki. Komórki nowotworowe mogą być obecne w węzłach chłonnych, ale nie są obecne w odległych tkankach (T4bNM0)
IVb	Średnica guza pierwotnego może być każdej wielkości i może rozwijać się również w pobliskich strukturach. Komórki nowotworowe obecne są przynajmniej w jednym węzle chłonnym powiększonym do minimum 6 cm, ale nie są obecne w odległych tkankach (TN3M0)
IVc	Średnica guza pierwotnego może być każdej wielkości i może rozwijać się również w pobliskich strukturach oraz komórki nowotworowe mogą być obecne w węzłach chłonnych. Komórki nowotworowe obecne są w odległych tkankach (TNM1)

Klasyfikację stopnia zaawansowania poszczególnych NPGS, z wyjątkiem nosowej części gardła, umieszczono w poniższych tabelach (Tabela 4, Tabela 5).

**Tabela 4.**  
**Klasyfikacja TNM – stopień zaawansowania nowotworów krtani, części ustnej gardła, części krtaniowej gardła, jamy ustnej, gruczołów ślinowych i zatok przynosowych [19]**

Stopień	Charakterystyka							
	Warga, jama ustna, ustna część gardła	Krtaniowa część gardła	Krtań-nadgłośnia	Krtań- głośnia	Krtań-podgłośnia	Zatoka szczękowa	Jama nosowa i zatoka sitowa	Duże gruczoły ślinowe
<b>TX</b>	Brak możliwości oceny nowotworu pierwotnego							
<b>T<sub>is</sub></b>	Nowotwór <i>in situ</i>							
<b>T0</b>	Brak dowodu na występowanie pierwotnego nowotworu							
<b>T1</b>	Guz ≤2 cm w największym wymiarze	Guz ograniczony do jednego obszaru anatomicznego krtaniowej części gardła i osiagający w największym wymiarze < 2 cm	Guz ograniczony do jednego obszaru anatomicznego górnego piętra krtani z prawidłową ruchomością fałdów głosowych	Guz ograniczony do jednego lub obu fałdów głosowych (może naciekać spoidło przednie lub tylne), których ruchomość jest zachowana	Guz ograniczony do okolicy podgłośniowej	Guz ograniczony do błony śluzowej zatoki szczękowej, który nie powoduje nadżerek lub niszczenia kości	Guz ograniczony do jednej anatomicznej części jamy nosa lub sitowia, z naciekaniami kości lub bez	Guz osiąga w największym wymiarze < 2 cm i nie nacieka poza miąższ gruczołu
<b>T1a</b>	–	–	–	Guz ograniczony do jednego fałdu głosowego	–	–	–	–
<b>T1b</b>	–	–	–	Guz zajmuje oba fałdy	–	–	–	–
<b>T2</b>	Guz 2–4 cm w największym wymiarze	Guz obejmuje więcej niż jeden obszar anatomiczny krtaniowej części gardła lub tkanki miękkie sąsiednich okolic albo osiąga w największym wymiarze 2–4cm bez unieruchomienia połowy krtani	Guz nacieka błonę śluzową więcej niż jednego obszaru anatomicznego górnego piętra krtani lub głośni albo rejon położony poza nagłośnią (np. błonę śluzową podstawy języka, dołek zajęzykowy, przyśrodkową ścianę zachyłka gruszkowatego), bez unieruchomienia krtani	Guz nacieka górne piętro krtani lub okolicę podgłośniową bądź powoduje upośledzenie ruchomości fałdów głosowych	Guz nacieka jeden lub oba fałdy głosowe, których ruchomość jest prawidłowa lub upośledzona	Guz powodujący nadżerkę lub niszczenie kości, w tym szerzący się na podniebienie twarde lub przewód nosowy środkowy, z wyjątkiem szerzenia się na tylną ścianę zatoki szczękowej i wyrostek skrzydłowy	Guz zajmujący 2 części w jednej lokalizacji anatomicznej lub szerzący się na obszar sąsiadujący w obrębie kompleksu nosowo-sitowego, z naciekaniami kości lub bez	Guz osiąga w największym wymiarze > 2 i < 4 cm i nie nacieka poza miąższ gruczołu
<b>T3</b>	Guz >4 cm w największym	Guz osiąga w	Guz ograniczony do	Guz ograniczony do	Guz ograniczony	Guz naciekający	Guz szerzy się	Guz osiąga w

Stopień	Charakterystyka							
	Warga, jama ustna, ustna część gardła	Krtaniowa część gardła	Krtień-nadgłośnia	Krtień- głośnia	Krtień-podgłośnia	Zatoka szczękowa	Jama nosowa i zatoka sitowa	Duże gruczoły ślinowe
	wymiarze	największym wymiarze > 4 cm lub powoduje unieruchomienie połowy krtani bądź nacieka górny odcinek przełyku	krtani powodujący unieruchomienie strun głosowych lub naciekający jedną z wymienionych struktur: okolice zapierściennej, tkanki położone przed nagłośnią, przestrzeń okołgłośniową lub powierzchnie, w ograniczonym zakresie naciekający chrząstkę tarczową (np. warstwę wewnętrzną)	krtani powodujący unieruchomienie fałdów głosowych lub naciekający przestrzeń okołgłośniową albo płytko, ogniskowo naciekający chrząstkę tarczową	do krtani, powodujący unieruchomienie fałdów głosowych	jedną z następujących struktur: kość tylnej ściany zatoki szczękowej, tkankę podskórną, dno lub przyśrodkową ścianę oczodołu, dół skrzydłowy, zatoki sitowe	na przyśrodkową ścianę lub dno oczodołu, zatokę szczękową, podniebienie lub blaszkę sitową	największym wymiarze > 4 cm lub nacieka poza miąższ gruczołu
<b>T4</b>	<b>Warga:</b> guz zajmuje kość korową, wewnątrz wyrostka nerwowego, dno jamy ustnej lub skórę podbródka lub nosa	–	–	–	–	–	–	–
<b>T4a</b>	<b>Jama ustna:</b> Guz zajmuje sąsiadujące struktury (kość korową, mięśnie języka tj. mięsień bródkowo-językowy, nerw podjęzykowy, mięsień podniebienno-językowy, mięsień rylcowo-językowy, zatokę szczękową lub skórę twarzy)  <b>Ustna część gardła:</b> Guz nacieka krtani, głębokie/zewnętrzne mięśnie języka, mięsień skrzydłowy przyśrodkowy, podniebienie twarde lub żuchwę	Guz nacieka chrząstkę tarczową lub pierścieniową, kość gnykową, gruczoł tarczowy, przełyk lub centralny przedział tkanek miękkich	Guz rozlegle nacieka chrząstkę tarczową lub nacieka tkanki położone poza krtanią, np. tchawicę, tkanki miękkie szyi, w tym głębokie lub zewnętrzne mięśnie języka (bródkowo-językowy, gnykowo-językowy, podniebienno-językowy, rylcowo-językowy), mięśnie podgnykowe, tarczycę, przełyk	Guz rozlegle nacieka chrząstkę tarczową, przechodząc przez jej warstwę zewnętrzną, lub nacieka tkanki położone poza krtanią, np. tchawicę, tkanki miękkie szyi, w tym głębokie lub zewnętrzne mięśnie języka (bródkowo-językowy, gnykowo-językowy, podniebienno-językowy, rylcowo-językowy), mięśnie podgnykowe, tarczycę, przełyk	Guz przechodzi chrząstkę pierścieniową lub tarczową bądź nacieka tkanki położone poza krtanią, np. tchawicę, tkanki miękkie szyi, w tym głębokie zewnętrzne mięśnie języka (bródkowo-językowy, gnykowo-językowy, podniebienno-językowy), mięśnie podgnykowe, tarczycę, przełyk	Guz nacieka zawartość przedniej części oczodołu, skórę policzka, wyrostki skrzydłowe, dół podskroniowy, blaszkę sitową, zatokę klinową lub czołową	Guz nacieka jakkolwiek z następujących struktur: zawartość przedniej części oczodołu, skórę nosa lub policzka, minimalnie nacieka przedni dół czaszki, wyrostki skrzydłowe, zatokę klinową lub czołową	Guz nacieka skórę, żuchwę, przewód słuchowy lub nerw twarzowy

Stopień	Charakterystyka							
	Warga, jama ustna, ustna część gardła	Krtaniowa część gardła	Krtień-nadgłośnia	Krtień- głośnia	Krtień-podgłośnia	Zatoka szczękowa	Jama nosowa i zatoka sitowa	Duże gruczoły ślinowe
<b>T4b</b>	<p><b>Rak wargi i jamy ustnej:</b> Guz zajmuje mięśnie żuciowe, kanał skrzydłowy, podstawę czaszki, otacza tętnicę szyjną wewnętrzną</p> <p><b>Rak ustnej części gardła:</b> Guz nacieka mięsień skrzydłowy boczny, wyrostki skrzydłowe, boczną ścianę nosowej części gardła lub podstawę czaszki bądź obejmuje tętnicę szyjną</p>	Guz nacieka powieź przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje struktury śródpiersia	Guz nacieka przestrzeń przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje struktury śródpiersia	Guz nacieka przestrzeń przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje struktury górnego śródpiersia	Guz nacieka przestrzeń przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje struktury górnego śródpiersia	Guz nacieka jedną z następujących struktur: szczyt oczodołu, oponę twardą, mózg, środkowy dół czaszki, nerwy czaszkowe poza gałęzią szczękową nerwu trójdzielnego V2, nosową część gardła lub stek	Guz nacieka jakkolwiek z następujących struktur: szczyt oczodołu, mózg, środkowy dół czaszki, nerwy czaszkowe poza V2, nosową część gardła lub stek	Guz nacieka podstawę czaszki lub wyrostki skrzydłowe albo obejmuje tętnicę szyjną
<b>NX</b>	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione							
<b>N0</b>	Brak zajętych węzłów chłonnych							
<b>N1</b>	Zajęty 1 węzeł chłonny, guz osiągający w największym wymiarze ≤3 cm							
<b>N2</b>	Zajęty 1 węzeł chłonny między 3–6 cm lub wiele węzłów chłonnych							
<b>N3</b>	Zajęty 1 węzeł chłonny >6 cm							
<b>M0</b>	Brak odległych przerzutów							
<b>M1</b>	Obecne odległe przerzuty							
<b>Stopień zaawansowania</b>								
<b>0</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IVa</b>		<b>IVb</b>	<b>IVc</b>	
T <sub>is</sub> N0 M0	T1 N0 M0	T2 N0 M0	T3 N0 M0	T4a, N0, M0		T4b Każde N Mo	Każde T Każde N M1	
			T1-3 N1 M0	T4a, N1, M0		Każde T N3 Mo		
				T 1-4a, N2, M0				

**Tabela 5.**  
**Klasyfikacja TNM – stopień zaawansowania nowotworów nosowej części gardła**

Stopień	Charakterystyka nowotworów nosowej części gardła						
T1	Guz ograniczony do nosowej części gardła lub nacieka ustną część gardła bądź jamę nosową						
T2	Guz z cechami naciekania przestrzeni przygardłowej						
T3	Guz nacieka struktury kostne lub zatoki przynosowe						
T4	Guz szerzący się śródczaszkowo lub naciekające nerwy czaszkowe, dół podskroniowy, krtaniową część gardła, oczodół lub przestrzeń zwaczy						
N0	Brak zajętych węzłów chłonnych						
N1	Jednostronny przerzut w węzle/węzłach chłonnych szyi powyżej dołu nadobojczykowego lub jedno- bądź obustronne przerzuty w węzłach chłonnych zagardłowych, osiągające w największym wymiarze < 6 cm						
N2	Obustronne przerzuty w węzle/węzłach chłonnych umiejscowionych ponad dołem nadobojczykowym osiągające w największym wymiarze < 6 cm						
N3	Przerzuty w węzle/węzłach chłonnych osiągające > 6 cm lub umiejscowione w dole nadobojczykowym						
N3a	Średnica przerzutów > 6 cm						
N3b	Zajęcie dołu nadobojczykowego						
M0	Brak odległych przerzutów						
M1	Obecne odległe przerzuty						
Stopień zaawansowania							
0	I	IIA	IIB	III	IVa	IVb	IVc
T <sub>15</sub> N0 M0	T1 N0 M0	T2a N0 M0	T1-2N0- 1M0	T1-3 N0-2 M0	T4, N0-2, M0	Każde T N3 Mo	Każde T Każde N M1

### 2.5.2. Ocena złośliwości histologicznej (*grading*)

Ocena złośliwości histologicznej powszechnie nazywana z języka angielskiego *gradingiem* obok stopnia zaawansowania klinicznego (*staging*) stanowi standardowy element oceny nowotworu, gdyż pozwala na oszacowanie stopnia złośliwości zmiany, przez co odgrywa istotną rolę w doborze optymalnego postępowania terapeutycznego oraz w ocenie rokowania chorego. [20]

Histologiczną ocenę złośliwości nowotworów przeprowadza się za pomocą badania mikroskopowego, podczas którego określany/a jest:

- stopień zróżnicowania (dojrzałości) komórek nowotworowych,
- ocena budowy i funkcji,
- liczba podziałów komórkowych
- stopień martwicy guza. [20, 21]



Uwzględniając powyższe parametry, każdemu z nowotworów przypisuje się odpowiedni stopień złośliwości (G - *grade*) tj. G1, 2, 3 lub 4. W przypadku nowotworów G1 komórki nowotworowe i struktura tkanki wyglądają prawie jak normalne, a nowotwór rozwija się i rozsiewa wolno. Z kolei nowotwory ze stopniem G3 i 4 mają zmieniony wygląd komórek i tkanek oraz cechują się wyższą skłonnością do wzrostu i rozsiewu niż nowotwory z niższym stopniem złośliwości. [22]

Z punktu widzenia morfologicznego najczęstszymi nowotworami w obrębie głowy i szyi są nowotwory płaskonabłonkowe (około 90%). Wywodzą się one z nabłonka błon śluzowych i cechują się różnym stopniem zróżnicowania. [23] W przypadku tego rodzaju nowotworów w zależności od stopnia złośliwości histopatologicznej wyróżnia się trzy podstawowe podtypy, tj.:

- Raki płaskonabłonkowe o wysokim stopniu zróżnicowania (G1)
- Raki płaskonabłonkowe o pośrednim stopniu zróżnicowania (G2)
- Raki płaskonabłonkowe o niskim stopniu zróżnicowania (G3)

Raki o stopniu zróżnicowania G1 i G2 to w większości przypadków rak jamy ustnej, krtani lub krtaniowej części gardła, cechujące się wolną dynamiką progresji miejscowej i niskim ryzykiem przerzutów odległych, zaś raki G3 to zwykle nowotwory ustnej części gardła charakteryzujące się większą dynamiką wzrostu, wczesnym występowaniem przerzutów odległych oraz dużą wrażliwością na terapię. [14]

## 2.6. Przebieg choroby

Rozwój NPGS może być poprzedzony powstawaniem stanów przedrakowych. W zależności od umiejscowienia możemy wyróżnić między innymi rogowacenie białe, czyli leukoplakię oraz rogowacenie czerwone, czyli erytroplakię. Innymi stanami przedrakowymi mogą być nadmierne rogowacenie (hiperkeratoza) pachydermia krtani, brodawczaki krtani oraz dysplazja. [24]

Pierwsze symptomy rozwoju NPGS zależą przede wszystkim od umiejscowienia rozwijającego się nowotworu oraz od tego, jak się rozprzestrzenia. Nowotwory krtani lub gardła mogą być odczuwane jako guzki w gardle. Natomiast rak jamy ustnej może powodować owrzodzenia w jamie ustnej lub obrzęk szczęki. Prócz fizycznych NPGS nowotwory te często powodują objawy niespecyficzne, które są podobne do mniej poważnych schorzeń, takich jak przeziębienie. (np. zmiany w głosie, bóle głowy, ból gardła lub kaszel mogą być objawami nowotworu gardła). Niektórym NPGS może również towarzyszyć ból lub dzwonienie w uszach. [25]

Częstymi objawami NPGS są:

- Guzki w nosie, szyi i gardle,
- Ciągły ból gardła,
- Trudności w połykaniu (dysfagia),
- Częsty kaszel,
- Niewyjaśniona utrata wagi,

- Zmiana głosu i chrypka,
- Ból ucha lub problemy ze słyszeniem,
- Bóle głowy. [25]

Nowotwór może rozprzestrzeniać się w organizmie na trzy sposoby: przez tkanki, system limfatyczny i krew. Rozprzestrzenianie poprzez tkanki polega na zajmowaniu nowych struktur przez guza w pobliżu jego pierwotnego umiejscowienia. Komórki nowotworu mogą wędrować również poprzez system limfatyczny i krwionośny do innych części ciała, nawet bardzo oddalonych i zajmować w nich tkanki i narządy. [23]

NPGS cechuje wzrost miejscowy, częste przerzuty do pobliskich węzłów chłonnych i stosunkowo rzadkie przerzuty do narządów odległych. Raki powstałe po zakażeniu HPV cechują się bardziej nietypowymi komórkami nowotworowymi, wcześniejszymi przerzutami do węzłów chłonnych szyi, wyższą podatnością na RT i CT oraz lepszym rokowaniem ogólnym. [23]

Morfologia komórek guza posiada istotny wpływ na przebieg choroby oraz podatność na leczenie. Raki niezróżnicowane i niskozróżnicowane (G3) charakteryzują się szybszym wzrostem miejscowym w obszarze ustnej części gardła, szczególnie w okolicy migdałków i łuków podniebiennych, w nosowej części gardła i jamie nosa, podniebienia i tylnej ściany gardła. Nowotwory te charakteryzują się również wcześniejszym tworzeniem przerzutów do węzłów chłonnych i częstszymi przerzutami odległymi, jednak na ogół są one podatne na RT i CT. Z kolei raki wysokozróżnicowane (G1) i średniozróżnicowane (G2) zwykle rozwijają się wolno, szerzą się głównie miejscowo i najczęściej tworzą przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. [23]

Naturalny przebieg choroby i leczenie mają, szczególnie w przypadkach zaawansowanych, wyjątkowo negatywny wpływ na jakość życia pacjenta, przede wszystkim z przyczyn kosmetycznych i czynnościowych. NPGS często towarzyszą poważne dolegliwości fizyczne, które mogą utrudniać podstawowe czynności życiowe takie jak oddychanie, odżywianie i mowę, a niekiedy mogą również upośledzać wzrok, węch, słuch smak i funkcję układu nerwowego. Ubytki czynnościowe i zniekształcenia powodowane są samą chorobą oraz jej leczeniem i mogą mieć poważne skutki psychologiczne i społeczne. [16] Przekłada się to na trudności w adaptacji pacjenta do nowej sytuacji po okaleczeniu przez leczenie. Pacjenci poddawani usunięciu krtani wymagają intensywnej rehabilitacji przez specjalistów foniatry z zamysłem wykształcenia mowy przetykowej oraz ciągłej pomocy psychologicznej z powodu skutków utraty funkcji głosu. Pacjenci po rozległych zabiegach w obszarze głowy i szyi wymagają systematycznej, intensywnej rehabilitacji ruchowej dotyczącej także funkcji kończyn górnych. Z drugiej jednak strony liczba wykonywanych zabiegów okaleczających (między innymi usunięcie krtani) uległa ograniczeniu w wyniku rutynowego stosowania metod leczenia oszczędzającego. W ostatnich latach obserwowany jest też postęp w zakresie chirurgii odtwórczej, umożliwiający natychmiastowe odtworzenie nawet rozległych ubytków tkankowych, co przekłada się na poprawę efektu kosmetyczno-czynnościowego. [23]

Rehabilitacja powinna również obejmować chorych z nasilonymi, późnymi reakcjami popromiennymi, które mają zwykle charakter nieodwracalny. Na przykład zwłóknienie tkanek po RT powoduje utratę ich elastyczności, co przekłada się na zaburzenia w czynności narządów głowy i szyi oraz kończyn górnych. Również na tym polu postęp technologiczny terapii powoduje ograniczenie nasilenia tych objawów.

Skutki leczenia onkologicznego wymagające wdrożenia działań rehabilitacyjnych narastają proporcjonalnie do zaawansowania nowotworu w chwili rozpoznania. [23]

## 2.7. Rokowanie

Rokowanie pacjentów z NPGS różni się przede wszystkim w zależności od umiejscowienia nowotworu oraz od stopnia zaawansowania w czasie diagnozy. Innymi ważnymi czynnikami rokowniczymi są wiek pacjenta, jego stan ogólny oraz możliwość wykonania zabiegu chirurgicznego. Wczesna diagnoza, umożliwiająca podjęcie odpowiedniego leczenia, zdecydowanie zwiększa szanse na wyleczenie w porównaniu z pacjentami, u których nowotwór jest w wysokim stadium zaawansowania. [15]

Do oceny rokowania w chorobach nowotworowych najczęściej używa się miary przeżycia pacjentów po operacji przez określoną liczbę lat. Rakiem o najgorszym rokowaniu jest nowotwór dolnej części gardła, dla którego prawdopodobieństwo rocznego, 5-letniego oraz 10-letniego przeżycia wynosi odpowiednio 60,5% (60,4% mężczyzn i 60,7% kobiet), 27,8% (odpowiednio: 27,2% mężczyzn i 30,2% kobiet) oraz 21,6% [26] Stosunkowo złym rokowaniem charakteryzuje się też rak zatok, w przypadku którego 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia wynosi 51,4%. [26]

Pozostałe NPGS mają zbliżone odsetki przeżycia rocznego (w granicach 78-85%), pięcioletniego (ok. 56-67%), a dziesięcioletnie przeżycie waha się od 45% do 59% pacjentów. Prawdopodobieństwo przeżycia charakterystyczne dla wybranych NPGS przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 6).

**Tabela 6.**  
**Przeżycie roczne, pięć i dziesięcioletnie po leczeniu wybranych NPGS**

Nowotwór	Przeżycie roczne (%)	Przeżycie 5-letnie (%)	Przeżycie 10-letnie (%)
Dolna część gardła	60,4	27,2	17,9
Krtan <sup>a</sup>	85,3	65,4	54,7
Jama ustna	78,4	56,1	45,2
Ustna część gardła	83,7	65,6	57,7
Język	80,6	60,3	51,2
Ślinianki	85,8	67,0	59,3
Zatoki	74,8	51,4	42,6

a) Dane dla mężczyzn

W innym badaniu wykazano, że na przestrzeni lat (1982-2006) prognozy pacjentów z NPGS uległy znaczącej poprawie i na końcu ocenianego okresu 65,9% pacjentów z NPGS przeżywało przynajmniej pięć lat. Największy wzrost 5-letniego przeżycia odnotowano w przypadku nowotworu migdałka (+22,2%), a także w przypadku nowotworu języka (+14,4%), jamy ustnej (+11,8%), oraz nosowej części gardła (+8,3%). W przypadku NPGS o innych umiejscowieniach nie odnotowano istotnej statystycznie poprawy przeżywalności w ocenianym okresie czasu. [27]

## 2.8. Leczenie

Wybór odpowiedniej metody leczenia wiąże się z występowaniem szeregu czynników:

- Umiejscowienie i zaawansowanie nowotworu
- Zróżnicowanie histologiczne
- Wiek chorego
- Stopień sprawności chorego
- Współistnienie innych chorób
- Odżywienie

Celem leczenia jest przede wszystkim usunięcie guza, a także zachowanie odpowiedniej funkcji fizjologicznej, tj. zmysły, żucie i przelknięcie, oddychanie oraz mowa. Przy wyborze odpowiedniej terapii należy uwzględnić także doświadczenie ośrodka jak i oczekiwania oraz preferencje pacjenta. Preferowane powinny być terapie charakteryzujące się większym prawdopodobieństwem trwałego wyleczenia. Rutynowym postępowaniem u osób we wczesnym stadium zaawansowania choroby jest leczenie chirurgiczne lub radioterapia. Metody te można zastosować w skojarzeniu – w pierwszej linii leczy się pacjenta operacyjnie, a następnie poddaje radioterapii. U pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą wykorzystuje się chemioradioterapię (CRTH) z wykorzystaniem pochodnych platyny. U pacjentów niekwalifikujących się do innej formy terapii stosuje się terapię paliatywną lub objawową.[14]

### 2.8.1. Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne jest rutynowym postępowaniem u chorych z NPGS, a jego celem jest usunięcie pierwotnego guza przy jak najmniejszym okaleczeniu pacjenta pod względem czynnościowym i fizycznym. W przypadku wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych konieczne jest także usunięcie chirurgiczne układu chłonnego szyi. Terapia powinna być oszczędzająca pod względem żyły szyjnej wewnętrznej, mięśnia mostkowo-obojęczkowo-sutkowego oraz nerwu dodatkowego, z wyjątkiem przypadków naciekania przez nowotwór wyżej wymienionych struktur. Terapia chirurgiczna stanowi leczenie z wyboru u pacjentów z NPSG o niskim stadium zaawansowania zlokalizowanych w jamie ustnej, wardze dolnej oraz krtani. Dodatkowo metodę tę stosuje się w leczeniu raka gruczołów ślinowych, zatok obocznych nosa oraz zaawansowanych nowotworach jamy ustnej. W przypadku gdy nie ma możliwości zastosowania leczenia zachowawczego, operacyjne usunięcie narządu należy

rozważyć w przypadku zaawansowanego raka gardła (część ustna i krtaniowa) oraz krtani. Terapię chirurgiczną w skojarzeniu z radioterapią zaleca się stosować u chorych z rakiem jamy ustnej czy zatok obocznych, a także u pacjentów z zaawansowanym stadium NPGS.[14, 16]

### 2.8.2. Radioterapia

W leczeniu NPGS stosuje się radioterapię radykalną w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią. Standardowa terapia polega na zastosowaniu frakcjonowania konwencjonalnego w dawce 1,8–2,0 Gy / dzień przez 5 dni w tygodniu. Obecnie stosowaną techniką jest radioterapia konformalna, która polega na trójwymiarowym planowaniu i realizacji leczenia, a formą o najwyższym zaawansowaniu technologicznym jest technika IMRT, czyli napromienianie z możliwością modulacji intensywności wiązki. Metoda ta umożliwia zastosowanie maksymalnej dawki promieniowania przy zachowaniu kontroli zdrowych tkanek.

Dopuszczalne techniki radioterapii w leczeniu NPGS to:

- CAIR – frakcjonowanie w formie przyspieszonej / SIB-IMRT – hiperfrakcjonowanie (metody te zaleca się w leczeniu osób starszych, u których zdiagnozowano liczne choroby współistniejące, a napromienianie obejmuje małe powierzchnie np. w przypadku wczesnego raka głośni)
- Brachyterapia – napromienianie śródtkankowe (alternatywa we wczesnych rakach wargi dolnej lub jamy ustnej)

Radioterapia stosowana jako leczenie pierwszej linii zalecana jest na równi z leczeniem chirurgicznym w przypadkach wczesnego raka krtani (T1-2, N0). Co więcej, metoda ta stanowi leczenie z wyboru w przypadku pacjentów z rakiem nosowej, ustnej czy krtaniowej części gardła (T1-2, N0). Bardziej zaawansowane przypadki wymagają terapii skojarzonej z leczeniem chirurgicznym lub chemioradioterapii. Wśród wskazań do radioterapii wymienia się:

- Niewystarczający margines resekcji
- Niepewną radykalność resekcji
- Naciekanie tkanek rozproszonymi ogniskami raka
- Niskie zróżnicowanie nowotworu
- Stwierdzenie przerzutu w usuniętych węzłach chłonnych szyi

Radioterapia uzupełniająca stosowana jest w dawce całkowitej 60 Gy z możliwością podwyższenia do 66–70 Gy. [14, 16]

### 2.8.3. Chemioradioterapia

Jednoczesne stosowanie radioterapii oraz chemioterapii stanowi leczenie z wyboru u chorych z płaskonabłonkowym rakiem nosowej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani w III i IV stopniu zaawansowania, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego. Terapię skojarzoną zaleca się

również u chorych z miejscowo i regionalnie zaawansowanym rakiem krtani i krtaniowej części gardła, którzy wymagają terapii oszczędzającej.

Chemioradioterapia jest stosowana dodatkowo jako metoda uzupełniająca przy resekcji oraz współistnieniu niekorzystnych patomorfologicznych czynników rokowniczych:

- liczne przerzuty w węzłach chłonnych szyi,
- przekraczanie przez naciek torebki węzła chłonnego,
- naciekanie mięśni głębokich.

Radioterapię stosuje się w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 100 mg/m w dniach napromieniania i/lub w dawce 35–40 mg/m/tydzień.

Gdy u pacjenta występują duże zmiany w węzłach chłonnych, można rozważyć wstępne zastosowanie 2–3 cykli chemioradioterapii indukcyjnej z wykorzystaniem cisplatyny i fluorouracylu lub cisplatyny, docetakselu i fluorouracylu.

#### 2.8.4. Immunoonkologia<sup>1</sup>

Niwolumab (Opdivo®) jest nową, obiecującą opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu onkologicznym, zarówno pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, jak również w wielu innych wskazaniach.

Immunoonkologia stanowi obecnie obszar największych zainteresowań i nadziei w terapii chorób nowotworowych na świecie. W powszechnej opinii uważa się, że immunoterapia traktowana już dziś jako standard leczenia w wielu nowotworach (np. w czerniaku czy raku nerki), a w bardzo nieodległej przyszłości może całkowicie zmienić myślenie o rokowaniu w onkologii. [28–31]

Dotychczasowe leczenie systemowe w zaawansowanych nowotworach było oparte na chemioterapii oraz leczeniu ukierunkowanym molekularnie. Klasyczna chemioterapia polega głównie na blokowaniu podziałów komórkowych i w tym mechanizmie identyfikacji oraz eliminacji komórek nowotworowych.

Leki ukierunkowane molekularnie działają natomiast na specyficzne punkty uchwytu (receptory, zmutowane białka sygnałowe itd.) w patologicznie aktywnych szlakach proliferacyjnych, hamując w ten sposób selektywnie dzielące się klony komórek nowotworowych. W obu przypadkach dochodzi jednak, często bardzo szybko, do rozwoju oporności na leczenie i progresji nowotworu. Wynika to z faktu, że komórki nowotworowe są bardzo niestabilne genetycznie i bardzo szybko może dochodzić do kolejnych mutacji znoszących działanie leków cytostatycznych, zmieniających powinowactwo specyficznych punktów uchwytu dla leków ukierunkowanych molekularnie (oporność *in-pathway*) lub aktywujących alternatywne szlaki proliferacyjne (oporność *cross-pathway*). [32]

<sup>1</sup> Niniejszy rozdział został opracowany przez zamawiającego na podstawie dokumentu *Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV*. (dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/155/AW/155\\_AW\\_OT\\_4351\\_52\\_Opdivo\\_APD\\_2015.12.30.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/155/AW/155_AW_OT_4351_52_Opdivo_APD_2015.12.30.pdf))

Podstawową zaletą immunoonkologii jako nowego standardu leczenia jest aktywacja układu odpornościowego, którego działanie nie jest znoszone wystąpieniem mutacji. Układ immunologiczny w sposób „inteligentny” (mechanizmy samouczące) rozpoznaje komórki nowotworowe pomimo dryfu genotypowego i fenotypowego. [33] Stwarza to nadzieję na długotrwały efekt terapeutyczny, coraz częściej opisuje się nawet przypadki całkowitych wyleczeń. [34]

Pierwszą opcją z grupy immunoterapeutyków był ipilimumab, który został dopuszczony do obrotu w leczeniu czerniaka. Lek ten hamuje białko CTLA-4, które stanowi negatywny regulator aktywności limfocytów T, i w ten sposób, poprzez inhibicję mechanizmów hamujących, prowadzi do aktywacji odpowiedzi immunologicznej. Terapia ipilimumabem u części chorych daje spektakularne efekty; u około 20 – 25% chorych z przerzutowym czerniakiem obserwuje się wieloletnie, czasem nawet już 10-letnie przeżycia, co w takim odsetku nie było nigdy wcześniej opisywane u chorych z rozsianą postacią tego nowotworu. [35] W niektórych przypadkach opisuje się całkowite remisje mogące dokumentować w dłuższej obserwacji nawet pełną eradykację nowotworu i jego wyleczenie. [34]

Wraz z nadejściem ery leków działających na punkt kontrolny PD-1 (również regulujący aktywność układu immunologicznego) pojawiły się oczekiwania na takie same długotrwałe efekty terapii, ale u większej grupy chorych. Wyniki kolejnych badań klinicznych III fazy przedstawiają kilkukrotnie wyższe niż obserwowane dotychczas odsetki odpowiedzi na leczenie i około dwukrotnie wyższe odsetki rocznych przeżyć, co wydaje się potwierdzać te oczekiwania. [36, 37]

### **Interwencja oceniana (niwolumab)**

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. [38]

W badaniu I fazy dla niwolumabu odpowiedź obiektywną uzyskano u 27% pacjentów z RCC, poddanych uprzednio leczeniu systemowemu, a czas wolny od progresji choroby w 24. tygodniu leczenia był równy 56%. [39] W niniejszej publikacji analizowano również wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem oraz niedrobnokomórkowym nowotworem płuc, wynoszącą odpowiednio 28% i 18%. Z kolei w badaniu randomizowanym II fazy, zaprojektowanym do porównania różnych schematów dawkowania niwolumabu u chorych z przerzutującym stadium RCC wykazano, że mediana przeżycia całkowitego wynosi 25,5 m-ca. oraz 24,7 m-ca., odpowiednio w przypadku dawek 2 mg/kg m.c. oraz 10 mg/kg m.c. Z kolei mediana przeżycia wolnego od progresji choroby osiągnęła 4,0 mies. oraz 4,2 mies. odpowiednio w grupach

leczonych niwolumabem w dawce 2 mg/kg m.c. oraz 10 mg/kg m.c. Obiektywną odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 20-22% pacjentów, a mediana czasu jej trwania nie została osiągnięta w grupie chorych otrzymujących lek w dawce 2 mg/kg m.c., zaś u chorych leczonych niwolumabem w dawce 10 mg/kg m.c. wyniosła 22,3 m-ca. Profil bezpieczeństwa terapii był akceptowalny, a najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały epizody w obrębie skóry i zmęczenie. [40]

Niwolumab został dopuszczony do obrotu na terytorium całej Unii Europejskiej w leczeniu zaawansowanych stadiów nowotworów: RCC, czerniaka oraz niedrobnokomórkowego raka płuc. Ponadto, niwolumab sześciokrotnie uzyskał status leku przełomowego (ang.: *breakthrough therapy*), który przyznawany jest przez FDA dla interwencji przeznaczonych do leczenia ciężkich lub zagrażających życiu schorzeń, a wstępne dane kliniczne wskazują, iż w porównaniu z dostępnymi opcjami terapeutycznymi lek może wykazywać znaczną poprawę w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych. Wskazania, w których niwolumab uzyskał status leku przełomowego, to:

- w 2014 roku - leczenie niekwalifikującego się do resekcji lub rozsianego czerniaka, [41]
- w 2015 roku:
  - leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc, [42]
  - leczenie zaawansowanego RCC po niepowodzeniu terapii antyangiogennej, [43]
- w 2016 roku:
  - leczenie rozsianego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi po niepowodzeniu terapii platyną, [44, 45]
  - leczenie chłoniaków Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepu komórek macierzystych i brentuximabu, [46, 47]
  - leczenie zaawansowanego/metastatycznego raka pęcherza moczowego. [48]

## 2.8.5. Ocena efektów terapii

### Przeżycie całkowite

Głównym celem terapii zaawansowanych postaci NPGS jest przedłużenie życia chorych. Jednakże u chorych obarczonych bardzo złym rokowaniem, u których doszło do wznowy lub progresji po terapii pochodnymi platyny, najczęściej prowadzi się leczenie paliatywne z uwagi na brak skutecznej alternatywy terapeutycznej pozwalającej na poprawę przeżycia. Postępowanie to ma na celu podtrzymanie pogarszającej się jakości życia chorych.

Mając na uwadze powyższe, należy stwierdzić, iż najistotniejszym parametrem służącym do oceny efektywności klinicznej nowych terapii onkologicznych w leczeniu nawrotów lub progresji NPGS po wcześniejszej chemioterapii stanowi przeżycie całkowite (OS, ang.: *overall survival*), które zarówno w badaniach eksperymentalnych, jak i w doniesieniach odnoszących się do rzeczywistej praktyki klinicznej, definiowane jest jako czas od randomizacji do zgonu pacjenta. Analizę OS przeprowadza się najczęściej w oparciu o krzywe przeżycia uzyskane z wykorzystaniem estymatora Kaplana-Meiera,



a różnice pomiędzy grupami raportuje się za pomocą ilorazu hazardów (HR, ang.: *hazard ratio*). Efekty terapii w odniesieniu do OS można również raportować przy użyciu:

- Mediany OS – czasu liczonego od momentu rozpoczęcia przyjmowania leku, w którym prawdopodobieństwo przeżycia wyznaczone na podstawie estymatora Kaplana-Meiera wynosi 50%,
- Prawdopodobieństw przeżycia w określonych przedziałach czasu, wyznaczonych na podstawie estymatora Kaplana-Meiera (np. 5-letnie przeżycie),
- Rzeczywistego odsetka zgonów raportowanych w badaniu w okresie obserwacji.

### Drugorzędowe punkty końcowe opisujące odpowiedź na leczenie

Dodatkowo, w ocenie efektywności klinicznej terapii onkologicznych przydatna jest również analiza punktów końcowych odnoszących się do ryzyka progresji choroby oraz prawdopodobieństwa uzyskania oraz utrzymania odpowiedzi na leczenie. Należą do nich:

- PFS (*progression-free survival*) – przeżycie wolne od progresji; czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta (Tabela 7),
- CR (*complete response*) – całkowita odpowiedź na leczenie,
- PR (*partial response*) – częściowa odpowiedź na leczenie,
- ORR (*overall response rate*) – całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie (CR + PR),
- PD (*progressive disease*) – progresja choroby,
- SD (*stable disease*) – stabilizacja choroby (Tabela 7).

### Kryteria odpowiedzi obiektywnej RECIST

Większość badań klinicznych oceniających terapie nowotworowe do oceny odpowiedzi na leczenie stosuje kryteria RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), klasyfikujące odpowiedź na leczenie w oparciu o tempo przyrostu lub regresji zmian nowotworowych (Tabela 7).

Tabela 7.  
Powszechnie stosowane parametry oceny skuteczności terapii onkologicznej

Parametr	Definicja
<b>OS</b> <b>Przeżycie całkowite</b> (ang. <i>overall survival</i> )	Czas od randomizacji do zgonu lub odsetek pacjentów pozostających przy życiu w określonym czasie
<b>PFS</b> <b>Przeżycie wolne od progresji</b> (ang. <i>progression free survival</i> )	Czas od randomizacji do pierwszego udokumentowanego zgodnie z kryteriami RECIST epizodu progresji choroby lub zgonu, niezależnie od przyczyny
<b>CR</b> <b>Całkowita odpowiedź na leczenie</b> (ang. <i>complete response</i> )	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm
<b>PR</b> <b>Częściowa odpowiedź na leczenie</b> (ang. <i>partial response</i> )	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym

Parametr	Definicja
<b>ORR</b> <b>Obiektywna odpowiedź na leczenie</b> (ang. <i>objective response rate</i> )	Wystąpienie odpowiedzi całkowitej lub częściowej: CR + PR (W ocenie badacza)
<b>SD</b> <b>Stabilizacja choroby</b> (ang. <i>stable disease</i> )	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD
<b>PD</b> <b>Progresja choroby</b> (ang. <i>progressive disease</i> )	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany

Kryteria odpowiedzi obiektywnej RECIST w sposób adekwatny opisują dynamikę odpowiedzi na terapię lekami cytostatycznymi, w trakcie której redukcja wielkości guza w wyniku terapii inicjującej stanowi predyktor uzyskania odpowiedzi całkowitej w wyniku kontynuacji leczenia. Z kolei wzrost nowotworu we wczesnych fazach chemioterapii klasyfikowany jest jako progresja choroby i stanowi przesłankę do przerwania leczenia. [49]

Kryteria odpowiedzi obiektywnej RECIST nie zawsze są natomiast odpowiednie do oceny nowych terapii biologicznych, a w szczególności leczenia immuno-onkologicznego, ukierunkowanego na stymulację endogennych mechanizmów odpowiedzi immunologicznej gospodarza. W badaniach klinicznych oceniających skuteczność immunoterapeutyków zaobserwowano bowiem, iż niejednokrotnie uzyskanie odpowiedzi na poziomie ORR poprzedzone jest czasowym powiększeniem ocenianych zmian, co zgodnie z kryteriami RECIST kwalifikowane mogło być jako progresja choroby. Czasowy wzrost guza wynika z faktu, że na skutek terapii immuno-onkologicznej, w pewnych przypadkach komórki guza mogą być intensywnie naciekane przez komórki immunologiczne (przeważnie limfocyty), co powoduje wyraźny wzrost zmian przerzutowych w badaniach obrazowych. Zjawisko to wynika jednak z naciekania guza przez komórki immunologiczne i nie odzwierciedla postępującego wzrostu komórek nowotworowych. W takim przypadku przejściowy wzrost rozmiarów guza związany jest więc z odpowiedzią organizmu na nowotwór, a nie z progresją choroby. [49]

#### 2.8.5.1. Kryteria odpowiedzi na terapię immuno-onkologiczną (irRC)

Mając na uwadze, iż dotychczasowe kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST mogą nie pozwalać na właściwą ocenę skuteczności terapii immuno-onkologicznej, w 2007 roku panel ekspertów składający się z około 200 klinicystów oraz przedstawicieli organizacji regulujących obrót lekami opublikował następujące wnioski:

1. Czas do pojawienia się mierzalnej odpowiedzi przeciwnowotworowej może być dłuższy w przypadku terapii immuno-onkologicznych w porównaniu z leczeniem cytotoksycznym,
2. Odpowiedź na terapię immuno-onkologiczną może być poprzedzona wcześniejszą progresją choroby wg tradycyjnie przyjętych kryteriów RECIST,
3. Przerwanie terapii immuno-onkologicznej w niektórych przypadkach może nie być właściwe, o ile PD nie została potwierdzona,

4. Rekomenduje się dopuszczenie PD o niewielkim znaczeniu klinicznym w trakcie terapii immunoonkologicznej,
5. Trwała SD może odzwierciedlać adekwatną odpowiedź przeciwnowotworową. [49, 50]

Biorąc pod uwagę powyższe, w 2009 roku zaproponowane zostały nowe kryteria dedykowane dla oceny wczesnej odpowiedzi na terapię immunoonkologiczną (irRC, ang.: *immune-related response criteria*). [49] Podobnie jak w przypadku kryteriów RECIST, ocena irRC oparta została na pomiarze wielkości zmian, przy czym zmodyfikowano sposób pomiaru (dwuwymiarowy, zmiana minimum 5x5 mm) i liczbę mierzonych zmian docelowych. W przeciwieństwie do wcześniejszych skal kryteria irRC umożliwiają diagnozę odpowiedzi częściowej (irPR) lub stabilnej choroby (irSD) pomimo obecności nowych zmian o ile zmiana ogólnego obciążenia nowotworem (wyrażona sumą wymiarów indeksowanych oraz nowych zmian) nie przekracza ustalonych zakresów. Z kolei progresja choroby (irPD) nie zostanie stwierdzona pomimo pojawienia się nowych zmian, o ile ogólne obciążenie nowotworem nie ulegnie zwiększeniu o  $\geq 25\%$ . Dodatkowo, w celu ostatecznego stwierdzenia irCR, irPR oraz irPD konieczne jest potwierdzenie uzyskanego wyniku w powtórnym badaniu wykonanym  $\geq 4$  tygodniach. [49] W 2013 roku opublikowano zaktualizowane kryteria odpowiedzi w oparciu o pomiary jednowymiarowe guzów (irRECIST, ang.: *immune-related RECIST*), które dostosowano do dotychczasowych zaleceń RECIST, z tą różnicą iż nowe mierzalne zmiany wg. kryteriów RECIST stanowią podstawę do stwierdzenia progresji choroby, natomiast w przypadku irRECIST włączane są do ogólnego obciążenia nowotworem. [51]

W 2017 roku grupa robocza RECIST opublikowała nowe kryteria dedykowane do oceny i umożliwienia jednolitego raportowania odpowiedzi na terapię immunoonkologiczne w ramach badań klinicznych (iRECIST, ang.: *immune RECIST*). Kryteria iRECIST nie zostały dotychczas odpowiednio zwalidowane i nie mogą stanowić podstawy dla decyzji klinicznych. [52] Kryteria iRECIST zostały zaprojektowane w oparciu o RECIST 1.1, przy czym jedna z głównych modyfikacji dotyczy utworzenia nowego typu odpowiedzi – immunologicznej niepotwierdzonej progresji choroby (iUPD, ang.: *immune unconfirmed progressive disease*) odpowiadającej pierwszej PD według kryteriów RECIST 1.1. Potwierdzenie progresji w przypadku stwierdzenia iUPD wymaga przeprowadzenia ponownego badania po okresie 4-8 tygodni. W przypadku stwierdzenia pogorszenia w obrębie tej samej lub innej zmiany o odpowiednim nasileniu lub pojawienia się nowej zmiany diagnozuje się immunologiczną potwierdzoną progresję choroby (iCPD, ang.: *immune confirmed progressive disease*). [52]

### 3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

#### 3.1. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu nawrotowych NPGS dokonano przeszukania stron najważniejszych towarzystw naukowych (zagranicznych i polskich) zajmujących się NPGS oraz onkologią ogólną. Dokonano również niesystematycznego przeglądu baz informacji medycznej. W wyniku przeszukania odnaleziono cztery dokumenty zawierające wytyczne zagraniczne (UKNMG, NCCN, SEOM, ESMO) oraz jeden dokument polski (PTOK; Tabela 8).

Najbardziej aktualne opracowania, opublikowane w 2016 roku stanowią wytyczne międzynarodowe (NCCN) oraz brytyjskie (UKNMG). Dokumenty te jako jedyne uwzględniają doniesienia z najnowszych badań klinicznych.

Tabela 8.  
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej

Nazwa towarzystwa/organizacji	Nazwa publikacji	Rok publikacji/aktualizacji	Ref.
<b>Wytyczne zagraniczne</b>			
<b>UKNMG</b> <i>(United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines)</i>	Head and Neck Cancer	2016	[53]
<b>NCCN</b> <i>(National Comprehensive Cancer Network)</i>	NCCN Guidelines with NCCN Evidence Blocks™ – Very Advanced Head and Neck Cancer	2017	[54]
<b>SEOM</b> <i>(Servicio de Oncología Médica, Spain)</i>	SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (HNC) 2013	2013	[55]
<b>ESMO</b> <i>(European Society For Medical Oncology)</i>	Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines	2010	[56]
<b>Wytyczne polskie</b>			
<b>PTOK</b> <i>(Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)</i>	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi	2014	[16]

Wybór metody leczenia zależy od wielu czynników. Najważniejsze z nich to umiejscowienie nowotworu, jego zaawansowanie kliniczne (klasyfikacja pTNM) oraz zróżnicowanie histologiczne, a także wiek i stan chorego. Istotną rolę przy wyborze leczenia odgrywają również czynniki organizacyjne i doświadczenie ośrodka oraz oczekiwania i preferencje pacjenta (NCCN, UKNMG, ESMO, SEOM, PTOK).

## **Leczenie nowotworów pierwotnych**

W przypadku pacjentów z wczesnym NPGS (stadium I i II) bez przerzutów do węzłów chłonnych leczeniem pierwszego wyboru jest leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia (RT) (NCCN, UKNMG, ESMO, SEOM, PTOK). Obie metody charakteryzują się podobną skutecznością, a wybór pomiędzy nimi zależy m.in. od umiejscowienia i guza oraz preferencji pacjenta. Stosowanie samej RT skutkuje zachowaniem czynności narządów poddanych terapii, co czyni ją leczeniem z wyboru pacjentów, u których funkcja narządu jest istotna, np. zachowanie mowy w raku języka lub krtani. Najnowszym standardem leczenia za pomocą RT jest technika z modulacją intensywności wiązki (IMRT). Metoda ta pozwala na lepszą kontrolę dostarczania wiązki promieniowania w obrębie głowy i szyi. Z kolei leczenie chirurgiczne polega na operacyjnym usunięciu guza pierwotnego z marginesem zdrowej tkanki w ocenie histologicznej (najczęściej 5 mm) i powinno skutkować możliwie jak najmniejszym okaleczeniem pacjenta. W niektórych przypadkach samo leczenie chirurgiczne okazuje się skuteczne przy zadowalająco zachowanej funkcjonalności narządu (np. w raku jamy ustnej lub wargi dolnej). U części pacjentów zaleca się skojarzenie leczenia operacyjnego z napromieniowaniem (część przypadków wczesnego raka jamy ustnej i raka zatok obocznych). Chemioterapia (CT) w tym stadium zaawansowania nie jest stosowana rutynowo i jest przeważnie leczeniem uzupełniającym w skojarzeniu z chirurgią i RT. (NCCN, UKNMG, PTOK)

W przypadku nowotworów o wyższych stadiach zaawansowania (III–IV) leczenie chirurgiczne oraz RT wykazują niską skuteczność, co uzasadnia dodatkowe zastosowanie CT opartej na cisplatynie. CT podana w skojarzeniu z RT (chemoradioterapia) może mieć efekt uwrażliwiający komórki na promieniowanie. Udowodniono, że ta metoda polepsza miejscową kontrolę zmian nowotworowych i zwiększa przeżycie całkowite pacjentów. Zaleca się ją przede wszystkim u pacjentów ze złym rokowaniem, u pacjentów niekwalifikujących się do resekcji lub u pacjentów po resekcji guza, z czynnikami wysokiego ryzyka (PTOK, ESMO, SEOM). CT stosuje się też w ramach terapii indukcyjnej przed RT, przy czym kolejne dawki CT podawane są sekwencyjnie z RT. Chemioterapia sekwencyjna może być opcją u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, bez chorób współistniejących i tych, u których leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane (UKNMG, SEOM), jednak nie jest traktowana jako leczenie standardowe (ESMO).

Stosowność chemioterapii zależy od kilku czynników, m.in. obecności symptomów, wcześniejszej odpowiedzi na leczenie, występowania przerzutów. Często najważniejszym czynnikiem w kwalifikacji pacjenta do chemioterapii jest ogólny stan zdrowia oraz możliwość przyjęcia danej terapii (NCCN, UKNMG, ESMO, SEOM, PTOK).

## **Leczenie w przypadku nawrotów miejscowych i regionalnych oraz przerzutów do narządów odległych**

W przypadku pacjentów ze wznową lub progresją NPGS, w tym pacjentów z przerzutami (M1), należy rozważyć resekcję guza oraz RT (NCCN, UKNMG, SEOM, ESMO). Pozostałym pacjentom niekwalifikującym się do leczenia miejscowego rekomenduje się CT.

W pierwszej linii CT u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, w tym dla pacjentów z przerzutami, zalecana jest terapia złożona z pochodnych platyny (cisplatyna/karboplatyna) w połączeniu z cetuksymabem i 5-fluorouracyłem (UKNMG, ESMO, NCCN, SEOM, PTOK), pochodnych platyny połączonych z docetakselem / paklitakselem (NCCN, UKNMG) lub z pochodnych platyny w połączeniu z 5-fluorouracyłem (NCCN, PTOK). Ponadto NCCN rekomenduje również następujące schematy:

- cisplatyna/cetuksymab
- cisplatyna + docetaxel / paklitaxel / cetukstmnab
- cisplatyna / gemcytabina

Schematy z cisplatyną charakteryzuje stosunkowo wysoka toksyczność, dlatego należy je stosować wyłącznie u pacjentów w dobrym ogólnym stanie zdrowia i/lub z niskim stopniem zaawansowania raka. Jeśli pacjent nie powinien stosować pochodnych platyny lub ogólny stan pacjenta jest zły, powinno się rozważyć leczenie paklitakselem w kombinacji z cetuksymabem (SEOM), gemcytabiną w skojarzeniu z winorebliną (NCCN) lub CT w monoterapii (NCCN, UKNMG, ESMO, SEOM, PTOK). W monoterapii zaleca się przeważnie metotreksat (NCCN, ESMO, UKNMG, PTOK), cetyksymab (NCCN, ESMO), paklitaxel lub docetaxel (EKNMG, NCCN), a także gemcytabiną / kapecytabiną, fluorouracyl, winorebliną i afatanib oraz pembrolizumab i niwolumab. (NCCN). Zalecane leki stosowane w monochemioterapii przedstawiono poniżej. (Tabela 9)

**Tabela 9.**  
**Preparaty zalecane w monoterapii jako alternatywa dla schematów opartych na pochodnych platyny**

NCCN	PTOK	UKNMG	ESMO	SEOM
Paklitaxel Docetaxel Fluorouracyl Metotreksat Cetyksymab Gemcytabina Kapacytabina Winoreblina Afatanib Pembrolizumab* Niwolumab*	Metotreksat	Paklitaxel Docetaxel Metotreksat	Metotreksat Cetuksymab	Nie zalecają monoterapii

\*zalecany u pacjentów, u których nastąpiła wznowa lub progresją choroby podczas terapii opartej na pochodnych platyny.

Raki głowy i szyi cechują się średnią wrażliwością na CT, zatem terapia ma na celu głównie poprawę jakości życia (wyjątek stanowi rak nosowej części gardła, w którym CT wpływa na wydłużenie czasu przeżycia). (PTOK) Odpowiedź na takie leczenie waha się przeważnie w przedziale od 15 do 50%, (NCCN, UKNMG, PTOK), a mediana przeżycia pacjentów wynosi, zależnie od badań, od 6 do 12 miesięcy. (UKNMG, NCCN) Prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wynosi zaledwie około 20%. (NCCN)

Pacjentom nie kwalifikującym się do CT należy zaproponować najlepsze możliwe leczenie wspomagające i/lub leczenie paliatywne.

## **Postępowanie w przypadku braku odpowiedzi na terapię opartą na pochodnych platyny**

Najnowsze wytyczne NCCN w terapii nawrotowego, przerzutowego lub nieoperacyjnego raka jamy ustnej, gardła (bez nosogardła) lub krtani w przypadku, gdy nastąpiła progresja choroby podczas lub po leczeniu CT opartą na pochodnych platyny, zalecają stosowanie niwolumabu, którego skuteczność w odniesieniu do wydłużenia przeżycia ogółem została potwierdzona w ramach randomizowanego badania klinicznego (zalecenie kategorii 1). Wytyczne NCCN wymieniają również pembrolizumab jako opcję możliwą do stosowania w populacji zbliżonej do docelowej, z zaznaczeniem, iż jego skuteczność nie została potwierdzona w ramach badania porównawczego. Technologia ta oceniana była jedynie w ramach jednoramiennej próby eksperymentalnej, przez co uzyskana rekomendacja posiada niższą siłę dowodową w porównaniu z niwolumabem i oparta jest o jednoznaczny konsensus ekspertów NCCN (kategoria 2A). Na podstawie przesłanek o niskiej wiarygodności konsensus NCCN (kategoria 2B) dopuszcza również stosowanie afatynibu w przedmiotowym wskazaniu.

Z kolei wytyczne UK podkreślają, że nie ma przyjętego standardowego postępowania w razie progresji choroby po leczeniu związkami zawierającymi platynę. W niektórych przypadkach, w drugiej linii leczenia, można zastosować schemat oparty na innej niż wcześniej stosowana pochodnej platyny, np. karboplatynie w skojarzeniu z paklitakselem. Należy jednak podkreślić, że taka terapia może być źle tolerowana u pacjentów w złym stanie ogólnym. U pacjentów w stosunkowo dobrym stanie ogólnym, korzyści może przynieść monoterapia lekiem z grupy taksanów (paklitaksel, docetaksel) lub metotreksatem. Z kolei u pacjentów w gorszym ogólnym stanie zdrowia, u których stosowanie paliatywnej CT może pogorszyć jakość życia, bez wyraźnej korzyści odnośnie do czasu przeżycia, wytyczne zalecają BSC. Zgodnie z wytycznymi SEOM, u pacjentów, u których nie można zastosować terapii pochodnymi platyny (z uwagi na ogólny stan zdrowia lub wcześniejszą terapię tymi związkami) leczenie z wyboru obejmuje leczenie objawowe (BSC). U tych chorych można ponadto rozważyć zastosowanie terapii skojarzonej z paklitakselu i cetuksymabu. Pozostałe wytyczne nie wskazują standardowego postępowania w przypadku niepowodzenia leczenia pochodnymi platyny (ESMO, PTOK).

We wszystkich dokumentach, u pacjentów u których wyczerpane zostały możliwości terapeutyczne, rekomendowane jest zastosowanie BSC (NCCN, UKNMG, ESMO, SEOM, PTOK). Należy również w miarę możliwości oferować pacjentom udział w badaniach klinicznych np. z zakresu immunoterapii (NCCN, UKNMG, ESMO, SEOM).

## **3.2. Charakterystyka interwencji i komparatorów**

### **3.2.1. Niwolumab (OPDIVO)**

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. Kod ATC: L01XC17

**Mechanizm działania:** Preparat OPDIVO jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb) klasy IgG4 ukierunkowanym przeciw receptorowi zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1, ang.: *programmed cell death-1*), blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 obecny jest na powierzchni limfocytów T, a jego aktywacja następująca po połączeniu ze swoistym ligandem prowadzi do supresji aktywności komórki odpornościowej. Ligandy PD-L1 i PD-L2 występują na komórkach prezentujących antygeny, mogą również ulegać ekspresji w komórkach nowotworowych. Połączenie liganda z receptorem prowadzi do zahamowania proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Tym samym niwolumab poprzez związanie się z receptorem PD-1 uniemożliwia interakcję z ligandem, a tym samym zahamowanie przeciwnowotworowej reakcji immunologicznej. W badaniach *in vivo* zablokowanie aktywności receptora PD-1 prowadziło do zmniejszenia wzrostu guza. [38, 57]

### **Wskazania do stosowania:**

Wskazania do stosowania preparatu OPDIVO obejmują:

- Leczenie płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych
- Leczenie zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka u dorosłych (w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem)
- Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc (przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego) u pacjentów po przebytej chemioterapii
- Leczenie raka nerkowokomórkowego w monoterapii u pacjentów dorosłych po przebytej terapii
- Leczenie nawrotowego / opornego klasycznego chłoniaka Hodgkina u pacjentów dorosłych po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych i leczeniu brentyksumabem vedotin,
- Leczenie nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

**Status specjalny:** Amerykańska Agencja FDA sześciokrotnie przyznała status leku przełomowego dla niwolumabu w następujących wskazaniach:

- w 2014 roku - leczenie niekwalifikującego się do resekcji lub zaawansowanego czerniaka, bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie [41]
- w 2015 roku:
  - leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, [42]
  - leczenie zaawansowanego lub przerzutowego RCC, [43]
- w 2016 roku:
  - leczenie rozszianego NPGS po niepowodzeniu terapii platyną, [44, 45]
  - leczenie chłoniaków Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepu komórek macierzystych i brentuximabu [46, 47].
  - Leczenie raka pęcherza moczowego (zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny), po niepowodzeniu terapii pochodnymi platyny [48].



**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [38, 57]

**Dawkowanie:** Zalecana dawka produktu leczniczego Opdivo wynosi 3 mg/kg m.c. podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie. Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub przerwanie leczenia.

Leczenie należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta. [38, 57]

**Działania niepożądane:** bardzo często występujące: zmniejszenie apetytu, biegunka, nudności, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, zwiększenie aktywności enzymów (AspAT, AlAT, fosfatazy alkalicznej, lipazy, amylazy), zwiększenie stężenia kreatyniny, hipokalcemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia; często występujące: zakażenia górnych dróg oddechowych, reakcja związana z wlewem dożylnym, nadwrażliwość, niedoczynność i nadczynność tarczycy, hiperglikemia, neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, zespół suchego oka, nadciśnienie, zapalenie płuc, duszność, kaszel, zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcia, suchość w ustach, bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, gorączka, obrzęk (w tym obwodowy), zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, neutropenia, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała; niezbyt często występujące: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, eozynofilia, niewydolność nadnerczy, niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy, kwasica ketonowa, odwodnienie, kwasica metaboliczna, zapalenie wątroby, hiperbilirubinemia, polineuropatia, zapalenie błony naczyniowej oka, częstoskurcz, zapalenie naczyń, wysięk opłucnowy, zapalenie trzustki, rumień wielopostaciowy, łuszczyca, trądzik różowaty, pokrzywka, polimialgia reumatyczna, zapalenie stawów, kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek, ból, ból w klatce piersiowej; rzadko występujące: histiocytarne martwicze zapalenie węzłów chłonnych (choroba Kikuchi-Fujimoto), cukrzyca, zastój żółci, zespół Guillain-Barre, demielinizacja, zespół osłabienia mięśniowego, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzonego i odwodzącego), arytmia (w tym komorowa), migotanie przedsionków, nacieki w płucach, zapalenie żołądka, wrzody dwunastnicy, toksyczna nekroliza naskórka, miopatia. [38, 57]

**Status rejestracyjny:** Niwolumab (Opdivo®) po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu na terytorium całej Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Bristol-Myers Squibb przez Komisję Europejską dnia 19 czerwca 2015 r. We wnioskowanym wskazaniu preparat został zarejestrowany w dniu 28 kwietnia 2017 r. [58]

**Status refundacyjny w Polsce:** Obecnie preparat OPDIVO jest finansowany w Polsce w ramach programu lekowego B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43).

**Wytwórca:** Bristol-Myers Squibb

### 3.2.2. Metotreksat (TREXAN, METHOTREXAT-EBEWE)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Inne leki immunosupresyjne. Kod ATC: L04AW03. Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki, antymetabolity, analogi kwasu foliowego. Kod ATC: L01BA01. [59, 60]

**Mechanizm działania:** Substancja lecznicza metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego, który hamuje redukcję kwasu foliowego poprzez kompetycyjne hamowanie aktywności reduktazy dihydrofoliowej, co jest etapem łańcucha przemian w procesie syntezy DNA. Lek hamuje podziały komórek, głównie w okresie fazy S mitozy. Najskuteczniej działa na czynniki dzielące się tkanki, takie jak komórki nowotworów złośliwych, komórki płodu, nabłonek skóry, śluzówka jamy ustnej i jelit. Proliferacja komórek nowotworu złośliwego jest większa niż większości prawidłowych komórek, dzięki czemu metotreksat może spowalniać ich namnażanie bez powodowania nieodwracalnego uszkodzenia zdrowych tkanek. [59, 60]

**Wskazania do stosowania:** Metotreksat został dopuszczony do obrotu w następujących wskazaniach:

- chemioterapia przeciwnowotworowa: rak epidermoidalny głowy i szyi, rak płuca, rak piersi, rak pęcherza, rak szyjki macicy, rak jajników, rak jąder, mięsak kości;
- ostra i podostra białaczka limfatyczna u dzieci, ostra białaczka limfatyczna i szpikowa u dorosłych, w leczeniu i zapobieganiu postaci opanowych białaczek i chłoniaków.
- chłoniak nieziarniczny, chłoniak histiocytowy i limfocytowy, chłoniak Burkitta,
- łuszczyca,
- czynne reumatoidalne zapalenie stawów,
- ciężkie młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów,
- ciężkie łuszczycowe zapalenie stawów. [59, 60]

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą oraz:

- znaczna niewydolność wątroby lub nerek,
- istniejące wcześniej choroby układu krwiotwórczego takie jak: hipoplazja szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość, istotna niedokrwistość,
- nadużywanie alkoholu,
- ciężkie ostre lub przewlekłe zakażenia i zespół upośledzenia odporności,
- ciąża i karmienie piersią,
- w trakcie leczenia nie należy szczepić pacjentów żywymi szczepionkami,
- poważne ostre lub przewlekłe zakażenia, takie jak: gruźlica i zakażenie HIV,

- owrzodzenie jamy ustnej i rozpoznana czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy. [59, 60]

**Dawkowanie:** Dawkowanie zależy od jednostki chorobowej, sposobu podania oraz masy ciała lub powierzchni ciała pacjenta. Wyjątek stanowi podanie dokanałowe, gdzie maksymalna zalecana dawka wynosi 150 mg, a zalecane maksymalne stężenie 5mg/ml. Szczegółowe dawkowanie w przypadku nowotworów może się znacznie różnić również ze względu na schemat terapii (monoterapia, leczenie wspomagające przy RT, leczeniem chirurgicznym, polichemioterapią). W przypadku podania doustnego, w leczeniu chorób nowotworowych, pojedyncza dawka nie powinna przekraczać 30 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w ciągu nie więcej niż pięciu kolejnych dni. Następnie zaleca się przerwanie leczenia na co najmniej dwa tygodnie, aby umożliwić regenerację szpiku. Stosując wysokie dawki metatreksatu, powinno się suplementować folian wapnia w celu ochrony przed toksycznym działaniem produktu na zdrowe komórki. [59, 60]

**Działania niepożądane:** Zwykle występowanie i nasilenie działań niepożądanych uzależnione jest od wielkości dawki, częstości przyjmowania leku, sposobu podawania i okresu wywierania przez lek wpływu na organizm. [59, 60]

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występują: obniżona odporność na zakażenia, zapalenie gardła, leukopenia, ból głowy, ból brzucha, podwyższona aktywność transaminaz, nudności, zawroty głowy, zapalenie śluzówki, po większych dawkach metotreksatu obserwowano występowanie afazji, zapalenie pochwy, niedowładów lub niedowładu połowicznego i drgawek. [59, 60]

Często ( $>1/100$  do  $<1/10$ ) występują: zakażenia, zapalenie jamy ustnej, anoreksja, wymioty, biegunka, wysypka rumieniowa, łysienie, dreszcze, uczucie zmęczenia, martwica, gorączka, jadłowstręt, anemia, senność, toksyczne działanie na wątrobę, bóle stawów, niewydolność nerek, mocznica, krwimocz, neuropatia, nieostre widzenie, zapalenie naczyń, śródmiąższowe zapalenie płuc (może być śmiertelne), po podaniu doustnym i dokanałowym zgłaszano również ostry obrzęk płuc. [59, 60]

Niezbyt często ( $>1/1\ 000$  do  $<1/100$ ) występują: zakażenia oportunistyczne, chłoniak, zahamowanie czynności szpiku kostnego, małopłytkowość, niedokrwistość, reakcje typu anafilaktycznego, krwawienie z nosa, zapalenie płuc, włóknienie śródmiąższowe płuc, świąd, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórkowa, niewydolność nerek, nefropatia, hipogammaglobulinemia, owrzodzenie pochwy. [59, 60]

Rzadko ( $>1/10\ 000$  do  $<1/1\ 000$ ) występują: półpasiec, posocznica, cukrzyca, depresja, splątanie, niedowład połowiczny, niedociśnienie, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, duszność, zapalenia gardła, zapalenie dziąseł, owrzodzenia w przewodzie pokarmowym, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie jelit, hepatotoksyczność, włóknienie wokół żyły wrotnej, marskość wątroby, ostre zapalenie wątroby, nadwrażliwość na światło, trądzik, depigmentacja, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, bolesne uszkodzenie zmiany łuszcycowej, owrzodzenie skóry, osteoporoza, bóle stawowe, bóle

mięśniowe, nasilenie występowania guzków reumatycznych, osłabienie popędu płciowego, impotencja, zaburzenia miesiączkowania. [59, 60]

Bardzo rzadko (<1/10 000) występują: rozdrażnienie, dyzartria, afazja, letarg, zapalenie spojówek, niewyraźne widzenie, wysięk w osierdziu, zapalenie osierdzia, zapalenie naczyń krwionośnych, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*, przewlekła śródmiąższowa obturacyjna choroba płuc, zapalenie opłucnej, suchy kaszel, krwawe wymioty, teleanalgezie, czyraczność, wylewy podskórne, dysuria, azotemia, zapalenie pęcherza moczowego, krwimocz, powstawanie wadliwych komórek jajowych lub plemników, przemijająca oligospermia, bezpłodność, krwawienie z pochwy, ginekomastia. [59, 60]

Nieznana częstość (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) zdarzeń niepożądanych: posocznica prowadząca do śmierci, pancytopenia, eozynofilia, agranulocytoza, drgawki, tamponada osierdzia, zapalenie pęcherzyków płucnych, wysięk w opłucnej, niewydolność wątroby, przebarwienia paznokci i ostra zanokcica, poronienia uszkodzenia płodu, zwiększone ryzyko reakcji toksycznych w trakcie radioterapii, zmiany łuszczykowe mogą ulec nasileniu podczas jednoczesnego wpływu metatreksenu i promieniowania UV. [59, 60]

**Status rejestracyjny:** W Polsce zarejestrowanych jest 10 preparatów zawierających metotreksat (w tym jeden zgodnie z procedurą centralną). Dwa preparaty dostępne na polskim rynku posiadają wskazania w leczeniu NPGS (Trexan, Methotrexat-Ebewe). Trexan został dopuszczony do obrotu w Polsce 07.06.1990 roku, z kolei Methotrexat-Ebewe w 20.07.1994 roku. [59–61]

**Status refundacyjny w Polsce:** Preparaty Trexan oraz Methotrexat-Ebewe są finansowane w Polsce finansowany ze środków publicznych jako lek stosowane w chemioterapii i wydawane są bez odpłatności pacjenta. [62]

**Wytwórca:**

- Methotrexat-Ebewe - Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG [60]
- Trexan - Orion Corporation [59].

### 3.2.3. Cetuksymab (ERBITUX)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC 06. [63]

**Mechanizm działania:** Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciw receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR). Cetuksymab łączy się z EGFR z powinowactwem nawet 10 razy silniejszym od jego endogennych ligandów, przez co blokuje ich wiązanie z receptorem, a w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia ekspresji EGFR. Przez EGFR przekazywane są szlaki sygnałów związanych z kontrolą komórek, progresją cyklu komórkowego, angiogenezą, migracją komórek i inwazją komórkową (przerzutowaniem). Dodatkowo

cetuksymab ukierunkowuje efektorowe komórki cytotoksyczne na komórki wykazujące ekspresję EGFR. [63]

**Wskazania do stosowania:** Erbitux został dopuszczony do obrotu w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi:

- w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie,
- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i/lub z przerzutami. [63]

Erbitux jest również wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dzikiego

- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie,
- w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFOX,
- w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatynie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu. [63]

**Przeciwwskazania:** Erbitux jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi (stopień 3. lub 4.) reakcjami nadwrażliwości na Cetuksymab w wywiadzie. Przed leczeniem skojarzonym należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania dotyczące równoczesnego stosowania chemioterapeutyków lub radioterapii. [63]

**Dawkowanie:** Preparat Erbitux podawany jest we wlewie dożylnym raz w tygodniu.. Początkowa dawka wynosi 400 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, a kolejne dawki wynoszą 250 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. [63]

W leczeniu skojarzonym (np. z pochodnymi platyny w przypadku osób z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi, nawracającym i/lub z przerzutami) nie można podawać chemioterapii wcześniej niż po upływie godziny od zakończenia wlewu cetuksymabu. [63]

**Działania niepożądane:**

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występują: hipomagnezemia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, reakcje skórne, łagodne lub umiarkowane reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, zapalenie błon śluzowych a w niektórych przypadkach ciężkie oraz mogące prowadzić do krwawień z nosa. [63]

Często ( $>1/100$  do  $<1/10$ ) występują: odwodnienie w szczególności wtórne, hipokalcemia, jadłowstręt mogący prowadzić do zmniejszenia masy ciała, ból głowy, zapalenie spojówek, biegunka, nudności, wymioty, ciężkie reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego (w niektórych przypadkach kończące się zgonem), zmęczenie. [63]

Niezbyt często ( $>1/1\ 000$  do  $<1/100$ ) występują: zapalenie powiek, zapalenie rogówki, zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej, śródmiąższowa choroba płuc. [63]

**Bardzo rzadko** (<1/10 000) występują: zespół Stevensa-Johnsona. [63]

**Nieznana częstość** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) zdarzeń niepożądanych: jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, nadkażenia zmian skórnych. [63]

**Status rejestracyjny:** Erbitux został dopuszczony do obrotu na terytorium całej Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck KGaA przez Komisję Europejską dnia 29 czerwca 2004 r. [64] W dniu 24 listopada 2008 r. Komisja Europejska zezwoliła na dopuszczenie do obrotu na terytorium całej Unii Europejskiej Erbituxu w leczeniu pacjentów w rozważanym wskazaniu. [65]

**Status refundacyjny w Polsce:** Erbitux jest w Polsce finansowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” oraz B.52. „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie (ICD-10 C01, C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, C12, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)”. [62]

**Wytwórca:** Merck KGaA

### **3.2.4. Docetaxel (DOCETAXEL ACCORD, DOCETAXEL KABI, DOCETAXEL TEVA, DOCETAXEL WINTHROP, TAXESPIRA, TAXOTERE, QVIDADOTAX, DOCETAXEL AQVIDA, CAMITOTIC)**

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Taksoidy/taksany, leki przeciwnowotworowe. Kod ATC: L01CD02. [66–73]

**Mechanizm działania:** Docetaxel pobudza łączenie tubuliny w trwałe mikrotubule i hamuje ich rozpad co znacznie zmniejsza ilość wolnej tubuliny. Docetaxel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy. [66–73]

**Wskazania do stosowania:** Docetaxel w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem jest wskazany w indukcyjnym leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi. [66–73]

Poza tym Docetaxel jest również wskazany w terapii:

- raka piersi,
- niedrobnokomórkowego raka płuca,
- raka gruczołu krokowego,
- gruczolakoraka żołądka. [66–73]

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ponadto, nie należy stosować leku u pacjentów z:

- liczbą neutrofilów przed rozpoczęciem terapii  $<1\ 500$  komórek/mm<sup>3</sup>,
- ciężką niewydolnością wątroby. [66–73]

**Dawkowanie:** Docetaksel należy podawać pacjentom wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w stosowaniu leków cytotoksycznych oraz tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej. [66–73]

Przy stosowaniu docetakselu w przypadku nowotworów głowy i szyi jako premedykacje należy podać leki przeciwwymiotne oraz zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta. Wskazane jest też podanie G-CSF, by zmniejszyć ryzyko toksycznego działania na układ krwiotwórczy.

- CT indukcyjna, a następnie RT. Zalecana dawka wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w postaci wlewu trwającego 1 godzinę, a następnie podanie cisplatyny w takiej samej dawce w pierwszej dobie cyklu terapii. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu w dawce 750 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała na dobę przez pięć dni. Taki schemat podaje się co 3 tygodnie przez 4 kolejne cykle. Następnie pacjent powinien otrzymać RT.
- CT indukcyjna, a następnie CRT. Zalecana dawka wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w postaci wlewu trwającego 1 godzinę w pierwszej dobie, a następnie cisplatyna w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała we wlewie trwającym od 30 min do 3 godzin. Następnie podaje się pacjentowi 5-fluorouracyl w postaci wlewu ciągłego w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała na dobę od pierwszej do czwartej doby. Taki schemat podaje się co 3 tygodnie, przez kolejne 3 cykle. Następnie pacjent powinien otrzymać CRT. [66–73]

W przypadku, gdy u pacjenta podczas leczenia wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii z liczbą neutrofilów  $<500$  komórek/mm<sup>3</sup> przez okres dłuższy niż jeden tydzień i wystąpiły ciężkie lub masywne odczyny skórne lub objawy ciężkiej neuropatii obwodowej, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. W razie kolejnych epizodów neutropenii z powikłaniami należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 60 do 45 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Jeżeli objawy się utrzymują mimo zmniejszenia dawki, leczenie należy przerwać. [66–73]

W przypadku wystąpienia toksyczności przy podawaniu docetakselu wraz z cisplatyną i 5-fluorouracylem należy zmodyfikować dawkę wg zaleceń przedstawionych poniżej (Tabela 10). [66–73]

Tabela 10.

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki w przypadku wystąpienia toksyczności docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem. [66–73]

Objawy toksyczności	Dostosowanie dawki
Biegunka 3. stopnia	Pierwszy epizod: zmniejszyć dawkę 5-FU o 20%. Drugi epizod: zmniejszyć dawkę docetakselu o 20%.
Biegunka 4. stopnia	Pierwszy epizod: zmniejszyć dawki docetakselu i 5-FU o 20%. Drugi epizod: przerwać terapię.

Zapalenie jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej 3. stopnia	Pierwszy epizod: zmniejszyć dawkę 5-FU o 20%. Drugi epizod: przerwać jedynie podawanie 5-FU we wszystkich kolejnych cyklach. Trzeci epizod: zmniejszyć dawkę docetakselu o 20%.
Zapalenie jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej 4. stopnia	Pierwszy epizod: przerwać jedynie podawanie 5-FU we wszystkich kolejnych cyklach. Drugi epizod: zmniejszyć dawkę docetakselu o 20%.

W przypadku pacjentów, którym podano docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w skojarzeniu z cisplatyną, u których wystąpił spadek liczby płytek krwi <25 000 komórek na mm<sup>3</sup> lub wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, lub ciężka niehematologiczna toksyczność w późniejszych cyklach, należy zmniejszyć dawkę docetakselu do 65 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. [66–73]

**Działania niepożądane:** W badaniach dotyczących docetakselu opisano wystąpienie następujących działań niepożądanych:

Bardzo często (≥ 1/10): zakażenia, neutropenia, niedokrwistość, gorączka neutropeniczna, nadwrażliwość, brak łaknienia, obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa, zaburzenia smaku, duszność, zapalenie jamy ustnej, biegunka, nudności, wymioty, łysienie, odczyny skórne, zmiany w obrębie paznokci, bóle mięśni, zatrzymywanie płynów, astenia, ból. [66–73]

Często (>1/100 do <1/10): zakażenia związane z neutropenią, trombocytopenia, zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze krwi, krwotok, zaparcia, ból brzucha, krwawienie z przewodu pokarmowego, bóle stawów, reakcja w miejscu podania wlewu dożylnego, ból w klatce piersiowej bez związku z układem krążenia lub układem oddechowym, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT.

Niezbyt często (>1/1 000 do <1/100): niewydolność serca, zapalenie przełyku. [66–73]

**Status rejestracyjny:** Wszystkie produkty dopuszczone do obrotu na terenie Polski posiadają wskazanie w indukcyjnym leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi. Docetaxel Accord (data rejestracji: 22.05.2012 r.), Docetaxel Kabi (22.05.2012 r.), Docetaxel Teva (26.01.2010 r.), Docetaxel Winthrop (20.04.2007 r.), Taxespira (28.08.2015 r.), Taxotere (27.11.1995 r.) zostały dopuszczone do obrotu na terenie Unii Europejskiej decyzją Komisji Europejskiej. [65] Ponadto dopuszczenie do obrotu na terytorium Polski uzyskały również Qvidadotax, Docetaxel AqVida oraz Camitotic.

**Status refundacyjny w Polsce:** Ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu chemioterapii finansowane są Camitotic, Docetaxel – Ebewe, Docetaxel Accord oraz Docetaxel Kabi. Leki te wydawane są bez odpłatności pacjenta. [62]

**Wytwórca:**



Produkt leczniczy	Wytwórca
Docetaxel Accord	Accord Healthcare Ltd.
Docetaxel Kabi	Fresenius Kabi Oncology Plc.
Docetaxel Teva	Teva Pharma B.V.
Docetaxel Winthrop	Aventis Pharma S.A.
Taxespira	Hospira UK Limited
Taxotere	Aventis Pharma S.A.
Qvidadotax	AqVida GmbH
Docetaxel AqVida	AqVida GmbH
Camitotic	Actavis Group PTC ehf.

### 3.2.5. Paklitaksel (ARBAXANE, PACLIMEDAC, PACLITAXEL EBEWE, PACLITAXEL HOSPIRA, PACLITAXEL KABI, PACLITAXELIM ACCORD, PACLITAXELUM TEVA, SINDAXEL)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, taksoidy, kod ATC: L 01CD 01.[75]

**Mechanizm działania:** Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który sprzyja powstawaniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje je zapobiegając ich depolimeryzacji. W wyniku tego dochodzi do zahamowania prawidłowej dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubul, która jest niezbędna dla podstawowych czynności komórki związanych z interfazą i podziałem mitotycznym. Ponadto paklitaksel powoduje powstanie nieprawidłowych agregatów lub skupisk mikrotubul w trakcie całego cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy. [75]

#### **Wskazania do stosowania:**

Paklitaksel nie jest zarejestrowany we wskazaniu obejmującym nowotwory głowy i szyi.

Paklitaksel posiada wskazania rejestracyjne w leczeniu:

- raka jajnika:
  - w leczeniu I rzutu w skojarzeniu z cisplatiną, w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem jajnika lub resztkowym nowotworem (>1 cm) po wcześniejszej laparotomii;
  - w leczeniu drugiego rzutu, w leczeniu raka jajnika z przerzutami, w przypadkach, w których leczenie standardowe oparte na schematach zawierających platynę okazało się nieskuteczne.
- raka piersi:
  - w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych, u chorych po standardowej terapii antracykliną i cyklofosfamidem;

- w początkowym leczeniu miejscowo zaawansowanych lub przerzutowych postaci raka piersi albo w skojarzeniu z antracykliną u pacjentów, u których można stosować antracyklinę, albo w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentów ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2 - receptorów ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2) na poziomie 3+, oznaczanym w badaniu immunohistochemicznym i u których stosowanie antracyklin jest niewskazane;
- w monoterapii w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których leczenie antracykliną nie przyniosło rezultatów lub u pacjentów, którzy nie mogą zostać poddani standardowemu leczeniu antracykliną.
- zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca – w skojarzeniu z cisplatyną, jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego dającego szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii;
- mięsaku Kaposi'ego u chorych z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS), u których wstępna terapia antracyklinami liposomalnymi okazała się nieskuteczna. [75]

#### **Przeciwwskazania:**

Paklitaksel jest przeciwwskazany:

- u pacjentów z ciężką nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, w szczególności rycynooleinian makrogololiglicerolu,
- u pacjentów z początkową liczbą neutrofilii  $<1,5 \times 10^9/l$  ( $<1 \times 10^9/l$  dla pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego),
- podczas laktacji,
- u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego z współistniejącym ciężkim, niepoddającym się leczeniu zakażeniem. [75]

**Dawkowanie:** przed podaniem paklitakselu należy stosować premedykację z zastosowaniem glikokortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptorów  $H_2$ . Podane poniżej dawkowanie dotyczy zarejestrowanych wskazań:

- chemioterapia II rzutu w raku jajnika i raku piersi oraz chemioterapia adjuwantowa raka piersi – zaleca się podawanie paklitakselu w dawce  $175 \text{ mg/m}^2$  pc. przez 3 godziny z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy pomiędzy cyklami. W przypadku chemioterapii adjuwantowej raka piersi paklitaksel podaje się po zakończonym leczeniu antracykliną i cyklofosfamidem.
- chemioterapia I rzutu w raku jajnika – zaleca się podawanie paklitakselu w skojarzeniu z cisplatyną, przy czym w zależności od czasu trwania wlewu dożylnego zaleca się dawkę  $175 \text{ mg/m}^2$  pc. podawaną przez 3h lub dawkę  $135 \text{ mg/m}^2$  pc. w 24-godzinnej infuzji dożylniej. W obydwu przypadkach, po podaniu paklitakselu, stosuje się cisplatynę w dawce  $75 \text{ mg/m}^2$  pc. co 3 tygodnie;
- chemioterapia I rzutu w raku piersi:



- 
- |                       |   |
|-----------------------|---|
| • Paclitaxel Ebewe    | Ebewe Arzneimittel Ges.m.b.H  |
| • Paclitaxel Hospira  | Hospira UK limited  |
| • Paclitaxel Kabi     | Fresenius Kabi Deutschland GmbH Fresenius Kabi Oncology Plc.  |
| • Paclitaxelum Accord | Astron Healthcare Limited   |
| • Paclitaxelum TEVA   | Pliva Lachema a.s, TEVA Pharmaceutical Works Private Limited<br>Company Teva Operations Poland Sp. z o.o. |
| • Sindaxel            | S. C Sindan Pharma S.R.L., Actavis Italy S.p.A  |

### 3.2.6. Cisplatyna (CISPLATIN EBEWE, CISPLATIN KABI, CISPLATIN TEVA, CISPLATINUM ACCORD)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA01

**Mechanizm działania:** Cisplatyna to związek nieorganiczny zawierający metal ciężki – cis-diaminadichloroplatynę (II). Hamuje syntezę DNA poprzez tworzenie krzyżowych wiązań w obrębie kwasów nukleinowych. W mniejszym stopniu działa też poprzez hamowanie syntezy białek i RNA.

Najważniejszym mechanizmem działania cisplatyny jest hamowanie syntezy DNA. Dodatkowo inne mechanizmy, w tym zwiększenie immunogenności nowotworu, mogą przyczyniać się do aktywności przeciwnowotworowej cisplatyny. Onkologiczne właściwości cisplatyny są porównywalne z właściwościami związków alkilujących. Cisplatyna wykazuje również działanie immunosupresyjne, uwrażliwiające na promieniowanie i przeciwbakteryjne. Cisplatyna jest niespecyficzną fazowo dla cyklu komórkowego. Jej cytotoksyczne działanie polega na wiązaniu ze wszystkimi zasadami DNA, z preferencją dla atomu N-7 guaniny i adenozyne. [77]

**Wskazania do stosowania:** Cisplatyna jest wskazana do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi.

Ponadto cisplatyna uzyskała dopuszczenie do obrotu w leczeniu:

- zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder,
- zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników,
- zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego,
- zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc,
- zaawansowanego lub przerzutowego drobnokomórkowego raka płuc,
- w skojarzeniu z chemioterapią/radioterapią w leczeniu raka szyjki macicy.

Cisplatyna może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej. [77]

**Dawkowanie i sposób podawania:** Dawki cisplatyny zależą od choroby podstawowej, przewidywanej odpowiedzi na leczenie oraz od tego czy cisplatyna jest stosowana w monoterapii, czy jako składnik chemioterapii skojarzonej.

Wskazówki dotyczące dawki odnoszą się zarówno do pacjentów dorosłych jak i dzieci.

W monoterapii zalecane są następujące schematy dawkowania:

- pojedyncza dawka 50 do 120 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała co 3-4 tygodnie,
- 15 do 20 mg/m<sup>2</sup>/dobę przez pięć dni, co 3-4 tygodnie.

Jeżeli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawka cisplatyny musi zostać zmniejszona. Standardowo stosuje się dawkę 20 mg/m<sup>2</sup> lub większą podawaną raz na 3 do 4 tygodni. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zahamowaniem czynności szpiku kostnego dawkę leku należy odpowiednio zmniejszyć. Cisplatynę w postaci roztworu do infuzji przygotowanego zgodnie z instrukcjami należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 6 do 8 godzin.

Odpowiednie nawodnienie pacjenta musi być utrzymywane począwszy od 2 do 12 godzin przed podaniem leku, do co najmniej 6 godzin po podaniu cisplatyny. Nawodnienie jest konieczne, aby utrzymać właściwą diurezę podczas podawania cisplatyny i po jego zakończeniu. W tym celu należy podać we wlewie dożylnym jeden z następujących roztworów:

- chlorek sodu 0,9%;
- mieszanina chlorku sodu 0,9% i roztworu glukozy 5% (1:1).

Nawodnienie przed rozpoczęciem podawania cisplatyny: wlew dożylny 100 do 200 ml/godz. przez okres 6 do 12 godzin, całkowita objętość wlewu to co najmniej 1 litr.

Nawodnienie po rozpoczęciu podawania cisplatyny: wlew dożylny kolejnych 2 litrów z szybkością 100 do 200 ml/godz. przez okres 6 do 12 godzin.

Wymuszona diureza może okazać się konieczna, w przypadku gdy ilość wydalanego moczu jest mniejsza niż 100 do 200 ml/godz. po nawodnieniu. Diurezę wymuszoną można osiągnąć podając dożylnie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu) lub poprzez podanie leku moczopędnego, jeśli czynność nerek jest prawidłowa. Podanie mannitolu lub leku moczopędnego jest również wymagane, gdy stosowana dawka cisplatyny jest większa niż 60 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Pacjent musi pić duże ilości płynów przez 24 godziny po wlewie dożylnym cisplatyny, aby zapewnić odpowiednie wydalanie moczu. [77]

**Przeciwwskazania:** Cisplatyna jest przeciwwskazana:

- u pacjentów z obecnymi w wywiadzie reakcjami alergicznymi/nadwrażliwością na lek lub inne związki zawierające platynę, bądź którykolwiek inny składnik produktu leczniczego,
- u pacjentów z mielosupresją, z neuropatią wywołaną stosowaniem cisplatyny,
- u pacjentów odwodnionych (istnieje konieczność nawodnienia pacjenta przed i po podaniu leku w celu uniknięcia poważnych zaburzeń czynności nerek),
- u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami czynności nerek/niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min.),

- u pacjentów z zaburzeniami słuchu wynikającymi z nefrotoksyczności lub neurotoksyczności (szczególnie ototoksyczności) produktu leczniczego,
- u pacjentek karmiących piersią,
- u pacjentów jednocześnie stosujących żywe szczepionki, w tym szczepionkę przeciw żółtej gorączce,
- u pacjentów przyjmujących jednocześnie fenytoinę (stosowana profilaktycznie),
- u pacjentów, u których występowały zaburzenia związane z nefrotoksycznością, neurotoksycznością i ototoksycznością, ponieważ mogą się one kumulować. [77]

### **Zdarzenia niepożądane:**

**Bardzo często** ( $\geq 1/10$ ): Niewydolność szpiku kostnego, małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość, hiponatremia, ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, zaburzenia czynności kanalików nerkowych, zaburzenia słuchu (może być nieodwracalne i czasami jednostronne), ototoksyczność (szum w uszach i/lub osłabienie słuchu, zwłaszcza w zakresie wyższych częstotliwości (4000 do 8000 Hz), upośledzenie słuchu w zakresie częstotliwości 250 do 2000 Hz (normalny zakres), jadłowstręt, nudności, wymioty i biegunka (od 1 do 4 godzin po podaniu cisplatyny), niewydolność nerek, łagodne przemijające zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek z martwicą kanalikową (mocznica lub bezmocz), hiperurykemia (bezbobjawowa lub jako dna moczanowa), gorączka;

**Często** ( $>1/100$  do  $<1/10$ ): Zakażenia, posocznica, znaczny spadek liczby białych krwinek (poniżej  $1,5 \times 10^9/l$ ), zmniejszenie liczby płytek krwi (całkowita liczba poniżej  $50 \times 10^9/l$ ), niedokrwistość (zmniejszenie o ponad 2 g hemoglobiny), neurotoksyczność (neuropatia obwodowa najczęściej dwustronna i czuciowa, objaw Lhermitte'a, neuropatia autonomiczna, mielopatia rdzenia kręgowego, utrata smaku, ograniczone odczuwanie dotyku, pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego z ograniczoną ostrością widzenia i zaburzeniami czynności mózgu takimi jak: splątanie, zaburzenia mowy, pojedyncze przypadki ślepoty korowej, utrata pamięci, porażenie), głuchota i toksyczność przedsionkowa w połączeniu z zawrotami głowy pochodzenia obwodowego (błędnikowego), zaburzenia rytmu/czynności serca (arytmia, bradykardia, tachykardia, inne zmiany w EKG np. zmiany w odcinku ST, oznaki niedokrwienia mięśnia sercowego, szczególnie w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi), zapalenie żyły w okolicy miejsca wstrzyknięcia po dożylnym podaniu leku, duszność, zapalenie płuc i niewydolność oddechowa, przemijające zaburzenia czynności wątroby z podwyższoną aktywnością aminotransferaz oraz stężeniem bilirubiny we krwi, rumień i owrzodzenie skóry w okolicy wstrzyknięcia po podaniu dożylnym, wynaczynienie w miejscu wstrzyknięcia, miejscowy obrzęk i ból; [77]

**Status rejestracyjny:** Dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej uzyskały preparaty: Cisplatin Teva, Cisplatin Ebewe, Cisplatin Kabi, Cisplatinum Accord. [78, 79]

**Status refundacyjny w Polsce:** Produkty lecznicze Cisplatin Teva, Cisplatinum Accord i Cisplatin Ebewe są objęte refundacją w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (katalog C.11). [62]

### **Wytwórca:**

- Cisplatin-Ebewe Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
- Cisplatin Kabi Fresenius Kabi Oncology Plc
- Cisplatin Teva TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
- Teva Operations Poland Sp. z o.o. Pharmachemie B.V.
- Cisplatinum Accord Astron Healthcare Limited

### **3.2.7. Karboplatyna (CARBOMEDAC, CARBOPLATIN PFIZER, CARBOPLATIN KABI, CARBOPLATIN EBWE, CARBOPLATIN ACORD, CARBOPLATIN ACTAVIS)**

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA02. [79]

**Mechanizm działania:** Karboplatyna wykazuje działanie podobne do cisplatyny w stosunku do wielu nowotworów, niezależnie od miejsca występowania. Karboplatyna, podobnie jak cisplatyna wywołuje zmiany strukturalne DNA, co odpowiada działaniu „skracającemu nić DNA”. [79]

#### **Wskazania do stosowania:**

Karboplatyna nie jest zarejestrowana we wskazaniu obejmującym nowotwory głowy i szyi.

Karboplatyna zarejestrowana jest w następujących wskazaniach:

- w zaawansowanym raku jajnika jako leczenie I rzutu oraz II rzutu (u pacjentek, które wcześniej otrzymywały schematy leczenia zawierające cis platynę lub jeśli leczenie innymi lekami okazało się nieskuteczne);
- w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca. [79]

**Przeciwwskazania:** Karboplatyny jest przeciwwskazana:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą oraz inne związki zawierające platynę,
- u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek rozpoznaną przed rozpoczęciem terapii, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\leq 20$  ml/min.),
- pacjentów z ciężką mielosupresją,
- podczas jednoczesnego podania ze szczepionką przeciw żółtej febrze,
- u pacjentów z krwawieniem istotnym klinicznie,
- u pacjentów z krwawiącymi guzami,
- u kobiet w okresie ciąży i laktacji. [79]

**Dawkowanie:** Opisane dawkowanie dotyczy zarejestrowanych wskazań. Zalecana dawka karboplatyny u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny  $>60$  ml/min) wynosi  $400 \text{ mg/m}^2$  p.c. podana w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym trwającym od 15 do 60 minut. Leczenia nie należy powtarzać wcześniej niż po upływie 4 tygodni od poprzedniego kursu leczenia i (lub) dopóki liczba neutrofilów nie wyniesie  $\leq 2 \cdot 10^3$  komórek/ $\text{mm}^3$ , a liczba płytek krwi  $\leq 1 \cdot 10^5$  komórek/ $\text{mm}^3$ . U pacjentów z czynnikami ryzyka tj. uprzednie leczenie o działaniu mielosupresyjnym, radioterapia, zaawansowany wiek lub niski stopień sprawności pacjenta (punktacja 2-4 wg skali ECOG-Zubrod lub poniżej 80 wg skali Karnofsky'ego) zaleca się zmniejszenie początkowej dawki o 20–25%.

Przy kolejnych kursach leczenia należy dostosować dawkę poprzez określenie najniższych wartości wyników morfologii krwi (nadir) w cotygodniowych badaniach w trakcie początkowych kursów leczenia karboplatyną.

W leczeniu skojarzonym z innymi preparatami przeciwnowotworowymi dawkowanie karboplatyny zależne jest od wybranego schematu leczenia. Dawkowanie należy modyfikować w zależności od przyjętego schematu leczenia oraz wyników badań laboratoryjnych krwi. [79]

#### **Działania niepożądane:**

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ): Mielosupresja, leukopenia, nefrotoksyczność, nudności bez wymiotów, osłabienie ostrości słuchu, zmniejszenie stężenia elektrolitów w surowicy, zwiększenie poziomu stężenia fosfatazy AspAT lub stężenia bilirubiny całkowitej, hiperurykemia.

Często ( $>1/100$  do  $<1/10$ ): Zaburzenia nerek określone przez zmniejszenie klirensu kreatyniny do wartości poniżej 60 ml/min, reakcje alergiczne, neuropatia obwodowa, ototoksyczność kliniczna, zaburzenia smaku, osłabienie, łysienie, gorączka, dreszcze bez objawów infekcji, reakcje alergiczne. [79]

**Status rejestracyjny:** W Polsce zarejestrowanych jest 6 preparatów zawierających karboplatynę. Należą do nich: Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Actavis, Carboplatin-Ebewe, Carboplatin Kabi, Carboplatin Pfizer. [78, 79]

**Status rejestracyjny:** W Polsce finansowane ze środków publicznych jako leki stosowane w ramach chemioterapii (katalog C.6) są: Carbomedac, Carboplatin-Ebewe, Carboplatin Accord oraz Carboplatin Pfizer. [62]

#### **Wytwórca:**

- Carbomedac                      Medac Gesellschaft fuer klinische Spezialpraeparate mbH
- Carboplatin Accord            Astron Healthcare Limited
- Carboplatin Actavis            S.C. Sindan-Pharma S.R.L.



- 
- Actavis Italy S.p.A.- Nerviano Plant
  - Carboplatin-Ebewe Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
  - Carboplatin Kabi Fresenius Kabi Oncology Plc.
  - Carboplatin Pfizer Pfizer Service Company BVBA

### 3.2.8. Fluorouracyl (FLUOROURACIL ACCORD, 5-FLUOROURACIL-EBEWE, FLUOROURACIL MEDAC)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** cytostatyki, analogi puryn, kod ATC: L01BC02.[80]

**Mechanizm działania:** fluorouracyl jest antagonistą zasad pirymidynowych, który swoją aktywność przeciwnowotworową uzyskuje dopiero po enzymatycznym przekształceniu w aktywne formy ufosforylowane. [80]

**Wskazania do stosowania:** fluorouracyl stosowany jest w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu:

- w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi u pacjentów wcześniej nieleczonych,
- miejscowo nawracającego lub rozsianego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi.

Ponadto fluorouracyl dopuszczony został do obrotu w następujących wskazaniach:

- w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami,
- jako leczenie uzupełniające raka okrężnicy i odbytnicy,
- w leczeniu zaawansowanego raka żołądka,
- w leczeniu zaawansowanego raka dwunastnicy,
- w leczeniu zaawansowanego raka przełyku,
- w leczeniu raka piersi zaawansowanego lub z przerzutami,
- jako leczenie uzupełniające pierwotnego, operacyjnego, inwazyjnego raka piersi [81]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych preparatu, stężenie bilirubiny w osoczu powyżej 85  $\mu\text{mol/l}$ , ciąża i karmienie piersią, znaczące zmiany w składzie krwi, krwotoki, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego, ciężka biegunka, ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek, zahamowanie czynności szpiku kostnego, zwłaszcza po radioterapii lub leczeniu innymi lekami przeciwnowotworowymi, choroby zakaźne o ciężkim przebiegu (np. półpasiec, ospa wietrzna), ciężkie wyniszczenie.

W trakcie leczenia fluorouracylem należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. Nie zaleca się równoczesnej terapii z brywudyną, sorywudyną i ich analogami. Nie jest zalecane stosowanie 5-fluorouracylu u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy dihydropirymidyny. [80]

**Dawkowanie i sposób podawania w:** Zalecane jest stosowanie fluorouracylu w połączeniu z cisplatiną lub karboplatiną. Dawka waha się w granicach 600-1200 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała/ dobę podawana w ciągłym wlewie dożylnym przez kilka dni i powtarzana cyklicznie w zależności od zastosowanego schematu leczenia. W przypadku podawania fluorouracylu/cisplatiny lub karboplatyny w skojarzeniu z radioterapią należy odnieść się do wiedzy opisanej w literaturze. [81]

#### **Zdarzenia niepożądane:**

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ): gorączka, jadłowstręt, ciężka biegunka, opóźnione gojenie się ran, nudności, wymioty, hiperurykemia, zmiany w zapisie EKG typowe dla niedokrwienia, skurcz oskrzeli, zahamowanie czynności szpiku kostnego, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, agranulocytoza, niedokrwistość, zapalenie błon śluzowych przewodu pokarmowego (zapalenie jamy ustnej, gardła, przełyku, odbytnicy), krwawienie z nosa, pancytopenia, zahamowanie czynności układu odpornościowego ze zwiększoną częstością zakażeń, łysienie, zespół dłoniowo-podeszwowy z zaczerwienieniem, obrzękiem, bólem i złuszczeniem się skóry na dłoniach i podeszwach stóp, wyczerpanie, uogólnione osłabienie, zmęczenie, brak energii,

Często ( $>1/100$  do  $<1/10$ ): przemijający odwracalny zespół mózdkowy obejmujący beżład, przemijający stan splątania oraz zaburzenia ruchowe pochodzenia pozapiramidowego i zaburzenia pochodzenia korowego, które ustępują zwykle po odstawieniu fluorouracylu, dławicowy ból w klatce piersiowej [80]

**Status rejestracyjny:** Preparatami dopuszczonymi do obrotu w Polsce są: Fluorouracil Accord, 5-Fluorouracil Ebewe, Fluorouracil Medac. [79, 81]

**Status refundacyjny w Polsce:** preparaty Fluorouracil Accord, 5-Fluorouracil-Ebewe i Fluorouracil Medac są finansowane w Polsce ze środków publicznych jako lek stosowane w chemioterapii w ramach katalogu C.26 i wydawane są bez odpłatności pacjenta. [62]

#### **Wytwórca:**

- Fluorouracil Accord      Astron Healthcare Limited
- 5-Fluorouracil-Ebewe      Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
- Fluorouracil medac      Medac Gesellschaft fuer klinische Spezialpraeparate mbH

### **3.2.9. Cyklofosfamid (ENDOXAN, DEMACYLAN)**

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; cytostatyki; leki alkilujące; analogi iperytu azotowego, kod ATC: L01AA01

**Mechanizm działania:** cyklofosfamid to cytostatyk z grupy oksazofosforyn, chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Jest nieaktywny *in vitro* i ulega aktywacji w wątrobie za pomocą enzymów mikrosomalnych do 4-hydroksycyklofosfamidu, będącego w równowadze ze swoim tautomerem –

aldofosfamidem. Cyklofosfamid działa cytotoksycznie na nowotwory, prawdopodobnie poprzez wpływ na fazę G2 lub S cyklu komórkowego. Jego działanie polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami a DNA, które powodują fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA-białko. Podejrzewa się, że w działaniu cytotoksycznym mogą brać udział również inne mechanizmy, takie jak hamowanie procesów prowadzących do zmian w obrębie chromatyny lub polimeraz DNA. Cyklofosfamid wywiera dodatkowo działanie immunosupresyjne poprzez hamowanie komórek B i limfocytów CD4+, w mniejszym stopniu limfocytów CD8+ oraz hamuje supresorowe limfocyty T. [82]

**Wskazania do stosowania:** cyklofosfamid nie posiada wskazań w leczeniu NPGS. Lek został dopuszczony do obrotu w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w poniżej wymienionych chorobach:

- białaczki
  - ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa,
- chłoniaki złośliwe
  - ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak niezziarniczny, szpiczak mnogi
- lite guzy złośliwe z przerzutami lub bez przerzutów
  - rak jajnika, rak piersi, drobnokomórkowy rak płuc, neuroblastoma, mięsak Ewinga, mięśniakomięsak prążkowany u dzieci, kostniakomięsak, ziarniniak Wegenera,
- leczeniu immunosupresyjnym w przeszczepach organów (leczenie kondycjonujące, poprzedzające allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego w ciężkiej anemii aplastycznej, ostrej białaczce szpikowej i ostrej białaczce limfoblastycznej oraz przewlekłej białaczce szpikowej). [82, 83]

**Dawkowanie i sposób podawania w leczeniu nowotworów:** dawki, czas trwania i/lub przerwy w leczeniu należy dobierać indywidualnie, zależnie od schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta i funkcjonowania narządów, wyników kontrolnych badań laboratoryjnych (zwłaszcza monitorowania komórek krwi). W monoterapii ogólnie zaleca się następujące dawkowanie cyklofosfamidu:

- leczenie ciągłe: 3 do 6 mg/kg masy ciała (co odpowiada 120–240 mg/m<sup>2</sup> p. c.) na dobę,
- leczenie przerywane: 10 do 15 mg/kg masy ciała (co odpowiada 400–600 mg/m<sup>2</sup> p. c.) w odstępach 2 do 5 dni
- leczenie przerywane z zastosowaniem dużej dawki: 20 do 40 mg/kg masy ciała (co odpowiada 800–1600 mg/m<sup>2</sup> p. c.) w odstępach od 21 do 28 dni. [82]

W leczeniu skojarzonym może być konieczna redukcja dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia. Można rozważyć stosowanie czynników stymulujących hematopoezę w celu zmniejszenia ryzyka powikłań mielosupresyjnych i/lub ułatwienia dostarczenia zamierzonej dawki.

Cyklofosfamid należy podawać doustnie w postaci tabletek lub bardzo powolnego, przygotowanego zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL, wstrzyknięcia lub wlewu dożylnego. Czas podania powinien być dostosowany do objętości i rodzaju płynu użytego jako nośnik. Cyklofosfamid powinien być podawany rano wraz z odpowiednią ilością płynów (doustnie lub w postaci infuzji) w celu wymuszenia diurezy zmniejszającej ryzyko toksycznego działania na drogi moczowe. Podanie powinno być przeprowadzone jedynie przez lekarzy z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej w miejscach umożliwiających regularne monitorowanie wskaźników klinicznych, biochemicznych i hematologicznych, pod nadzorem specjalisty onkologa. [82, 83]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na cyklofosfamid lub którykolwiek z jego metabolitów, ostre zakażenia, aplazja szpiku lub zahamowanie czynności szpiku przed rozpoczęciem leczenia, zakażenia dróg moczowych, ostre zmiany w obrębie nabłonka przejściowego w wyniku chemioterapii cytotoksycznej lub radioterapii, obturacja odpływu moczu, karmienie piersią.

Nie należy stosować cyklofosfamidu w leczeniu chorób nienowotworowych, z wyjątkiem sytuacji zagrożenia życia, gdy konieczne jest zahamowanie czynności układu immunologicznego. [82, 83]

**Zdarzenia niepożądane:**

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ): gorączka, zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, immunosupresja, nudności, wymioty, łysienie, zapalenie pęcherza, krwinkomocz,

Często ( $>1/100$  do  $<1/10$ ): zmęczenie, zakażenia, krwotoczne zapalenie pęcherza, krew w moczu, dreszcze, stany astenii, osłabienie, złe samopoczucie, zapalenie błony śluzowej, gorączka neutropeniczna, nieprawidłowa czynność wątroby, osłabienie spermatogenezy [82, 83]

**Status rejestracyjny:** produkt leczniczy Endoxan został dopuszczony do obrotu w Polsce na podstawie pozwoleń wydanych firmie Baxter Polska Sp z o. o. dnia 1 września 1993 r. Ostatniego przedłużenia pozwoleń dokonano dnia 18 grudnia 2013 r. Produkt leczniczy Demacylan został dopuszczony do obrotu w Polsce na podstawie pozwolenia wydanego firmie Sandoz GmbH dnia 18 listopada 2014 r. [82, 83]

**Status refundacyjny:** Endoxan w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 200 g i 1000 mg oraz w postaci tabletek drażowanych w dawce 50 mg jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu NPGS w ramach katalogu chemioterapii C.13. Preparaty te wydawane są bezpłatnie. Dodatkowo Endoxan w postaci tabletek drażowanych 50 mg jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu nowotworów złośliwych (lek wydawany bezpłatnie) oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach. Poza wskazaniem refundowany jest również w chorobach autoimmunizacyjnych, amyloidozie, zespole hemofagocytowym; zespole POEMS, małopłytkowości odpornej na leczenie kortykosteroidami, anemii hemolitycznej odpornej na leczenie kortykosteroidami, sarkoidozie, śródmiąższowym zapaleniu płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL –

z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc (poziom odpłatności ryczałt). Preparat leczniczy Demacylan nie jest aktualnie refundowany w NPGS. [62]

**Wytwórca:**

- Endoxan (Baxter Polska Sp. z o. o.),
- Demacylan (Sandoz GmbH).

### 3.2.10. Dakarbazyna (DACARBAZIN TEVA, DETIMEDAC)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Leki alkilujące (kod ATC: L01AX04).

**Mechanizm działania:** Dakarbazyna to substancja cytostatyczna o działaniu alkilującym. Lek jest metabolizowany głównie przez system cytochromu P450 w wątrobie w reakcji N-demetylacji. W wyniku metabolizmu w wątrobie, pochodna monometylowa jest przekształcana do produktu pośredniego, który rozkłada się dając jon metylokarboniowy. Jon ten wykazuje działanie alkilujące, przyłączając się do grup nukleofilowych kwasów nukleinowych i innych makrocząsteczek. Szczególnie podatne na działanie alkilujące jest położenie 7 w guaninie cząsteczek DNA. Uważa się, że dakarbazyna zaburza syntezę DNA, RNA i białek. Jednak jej działanie cytotoksyczne nie jest swoiste dla żadnej fazy cyklu komórkowego. Dakarbazyna wykazuje największą skuteczność w hamowaniu syntezy RNA. Dakarbazyna powoli zabija komórki i u ludzi nie wykazuje działania immunosupresyjnego. [84]

**Wskazania do stosowania:**

Dakarbazyna nie uzyskała dopuszczenia do obrotu we wskazaniach obejmującym nowotwory głowy i szyi.

Dakarbazyny zarejestrowana została do leczenia przerzutowej postaci czerniaka złośliwego. Dakarbazynę posiada również wskazania rejestracyjne w chemioterapii skojarzonej w leczeniu:

- zaawansowanej ziarnicy złośliwej (choroba Hodgkina),
- zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich (z wyjątkiem mięsaka Kaposiego) u osób dorosłych. [84]

**Dawkowanie i sposób podawania:** Dakarbazyna może być podawana jedynie przez lekarza specjalistę, doświadczonego w terapii przeciwnowotworowej.

W monoterapii czerniaka złośliwego dakarbazynę stosuje się we wstrzyknięciu dożylnym w dawkach 200–250 mg/m<sup>2</sup> p.c./dobę przez 5 dni w cyklach 3-tygodniowych. Alternatywnie można podawać dakarbazynę w krótkiej infuzji dożylnej trwającej 15 do 30 min. Można również podawać dakarbazynę w dawce 850 mg/m<sup>2</sup> p.c./dobę pierwszego dnia, a następnie podawać lek co 3 tygodnie w postaci infuzji dożylnej.

O czasie trwania terapii lekarz decyduje indywidualnie, biorąc pod uwagę rodzaj i stopień zaawansowania choroby, zastosowane leczenie skojarzone i występujące u pacjenta reakcje niepożądane. W czerniaku złośliwym z przerzutami czas trwania terapii zależy od reakcji pacjenta i indywidualnej tolerancji leku. [84]

**Przeciwwskazania:** Dakarbazyna przeciwwskazana jest w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciąża i okres laktacji,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby i nerek,
- leukopenia i/lub małopłytkowość,
- jednoczesne stosowanie ze szczepionką przeciwko żółtej febrze, z fenytoiną stosowaną w profilaktyce oraz z żywymi atenuowanymi szczepionkami.

**Zdarzenia niepożądane:** Często (>1/100 do <1/10): niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, supresja szpiku kostnego, brak łaknienia, nudności, wymioty [84]

**Status rejestracyjny:** Dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej uzyskały preparaty: Dacarbazin Teva (16 grudnia 1999 roku) oraz Detimedac (23 listopada 2012). [84, 85]

**Status refundacyjny w Polsce:** Preparaty Dacarbazin TEVA oraz Detimedac są objęte refundacją w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (katalog C.16). [62]

**Wytwórca:**

- Dacarbazin TEVA (Pliva-Lachema a.s., Teva Operations Poland sp.z o.o.)
- Detimedac (Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH)

### 3.2.11. Ifosfamid (HOLOXAN)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** lek cytostatyczny należący do grupy substancji alkilujących, kod ATC: L01AA06. [86]

**Mechanizm działania:** Ifosfamid ulega aktywacji pod wpływem enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksy-ifosfamid, który pozostaje w równowadze z aldoifosfamidem. Następnie aldoifosfamid ulega rozpadowi do akroleiny (działanie urotoksyczne) oraz iperytu izofosfamid (metabolit alkilujący). Cytotoksyczne działanie ifosfamid polega na interakcji metabolitu alkilującego z DNA i wiąże się z rozpadem mostków fosfodiesterowych i powstawaniu wiązań krzyżowych. [86]

**Wskazania do stosowania:** Ifosfamid wskazany jest w:

- w monoterapii lub leczeniu skojarzonym guzów nieoperacyjnych lub z przerzutami;
- skojarzonym leczeniu zaawansowanych stadiów raka jądra oraz jajnika, przy braku adekwatnej odpowiedzi na wstępną chemioterapię;
- monoterapii zaawansowanych stadiów raka szyjki macicy oraz leczeniu nawrotów;

- objawowym leczeniu zaawansowanego, opornego na leczenie lub nawrotów raka piersi;
- w leczeniu skojarzonym drobnokomórkowego raka płuc;
- w monoterapii lub leczeniu skojarzonym mięsaków tkanek miękkich, w tym kościopochodnych i mięsaków prążkowanokomórkowych;
- w leczeniu skojarzonym mięsaka Ewinga przy nieskuteczności pierwotnego leczenia cytostatycznego;
- w leczeniu skojarzonym chłoniaka złośliwego nieziarniczego o wysokiej złośliwości, nieodpowiadającego na wstępne leczenie lub z nawrotowymi guzami;
- w leczeniu skojarzonym ziarnicy złośliwej przy braku skuteczności pierwotnego leczenia cytostatycznego u pacjentów z chłoniakami nowotworowymi lub opornymi na leczenie. [86]

**Przeciwwskazania:** nie należy stosować ifosfamid w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- znaczne zahamowanie czynności szpiku kostnego (w szczególności pacjenci wcześniej leczeni cytostatykami i/lub radioterapią);
- zapalenie pęcherza moczowego;
- niewydolność nerek i/lub utrudnienie odpływu moczu;
- ostre zakażenia;
- ciąża i laktacja. [86]

**Dawkowanie i sposób podawania:** dawkowanie ifosfamid musi być ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta, a dawki, czas trwania terapii i/lub przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta oraz funkcjonowania narządów i wyników badań laboratoryjnych. Stężenie ifosfamid w gotowym do użycia roztworze nie może przekraczać 4%. Dawkowanie ifosfamid w monoterapii jest następujące:

- dożylnie podawanie frakcjonowane – dawki podzielone wynoszące 30-60 mg/kg m.c. na dobę przez kolejnych 5 dni. Całkowita dawka podawana w całym cyklu wynosi 150-300 mg/kg m.c., a czas wlewu waha się od około 30 do 120 min, w zależności od objętości podawanego roztworu;
- podawanie we wlewie ciągłym – przeciętna dawka wynosi 125 mg/kg m.c. i podawana jest jako przedłużony, 24-godzinny wlew ciągły. Dawka maksymalna w jednym cyklu nie może przekraczać 200mg/kg m.c., przy czym należy mieć na uwadze, iż podanie dużej dawki pojedynczej może powodować nasilenie objawów hemato-, uro-, nefro- i neurotoksyczności ośrodkowej.

W przypadku terapii skojarzonej z innym cytostatykami należy postępować zgodnie z odpowiednimi schematami leczenia, przy czym w terapii skojarzonej z innymi, równie silnymi cytotoksykami, może być konieczne zmniejszenie dawki lub wydłużenie przerw między cyklami leczenia. [86]

**Działania niepożądane:**

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ): leukopenia, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, mielosupresja (objawiająca się niewydolnością szpiku kostnego), encefalopatia, ospałość, nudności/wymioty,

łyśnienie, hematuria, mikrohematuria, zaburzenia czynności nerek, strukturalne uszkodzenia nerek, gorączka. [86]

Często (>1/100 do <1/10): zakażenie, zmniejszony apetyt, kwasica metaboliczna, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, makrohemia, nefropatie, zaburzenia kanalikowe, zaburzenia spermatogenezy, zapalenie żyły, gorączka neutropeniczna, zmęczenie, złe samopoczucie. [86]

**Status rejestracyjny:** W Polsce zarejestrowany jest jeden preparat zawierający ifosfamid – Holoxan, dostępny jako proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w dawkach 1 lub 2g oraz jako roztwór do infuzji w dawce 40 mg/ml. Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest Baxter Polska Sp. z o.o., a pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydano w 1981 roku. [86]

**Status refundacyjny w Polsce:** Preparat Holoxan w postaci roztworu do wstrzykiwań jest w Polsce finansowany ze środków publicznych jako lek stosowany w chemioterapii (katalog C.31) i wydawany jest bez odpłatności pacjenta. [62]

**Wytwórca:** Baxter Oncology GmbH

### 3.2.12. Doksorubicyna (ADRIBLASTINA PFS, ADRIBLASTINA R.D., DOXORUBICIN EBEWE, DOXORUBICIN MEDAC, DOXORUBICINUM ACCORD, CAELYX, MYOCET)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** antracykliny i związki pochodne, kod ATC: L01DB01.

**Mechanizm działania:** doksorubicyna jest cytotoksycznym antybiotykiem z grupy antracyklin. Uważa się, iż jej cytotoksyczne działanie na komórki nowotworowe jest związane ze zdolnością doksorubicyny do interkalacji zasad nukleotydowych oraz do wiązania z lipidami błony komórkowej. Interkalacja hamuje replikację nukleotydów oraz działanie polimeraz DNA i RNA. Dodatkowo zakłada się, iż doksorubicyna wywiera hamujący wpływ na topoisomerazę II, co powoduje powstawanie rozszczepialnych kompleksów DNA, a także sprzyja tworzeniu reaktywnych form tlenu, uszkadzających DNA.

**Wskazania do stosowania:** Dostępne na polskim rynku preparaty doksorubicyny posiadają odmienny zakres wskazań rejestracyjnych. Przykłady wykorzystania doksorubicyny obejmują:

- drobnokomórkowy rak płuca (ang. SCLC– small cell lung cancer)
- rak piersi
- zaawansowany rak jajnika
- rak pęcherza moczowego (dopęcherzowo)
- leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe kostniakomięsaka
- zaawansowany mięsak tkanek miękkich u dorosłych
- mięsak Ewinga



- ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina)
- chłoniak nieziarniczny (ang. Non-Hodgkin's lymphoma)
- ostra białaczka limfatyczna
- ostra białaczka szpikowa
- zaawansowany szpiczak mnogi
- zaawansowany lub nawrotowy rak trzonu macicy
- guz Wilmsa
- zaawansowany rak brodawczakowaty i (lub) pęcherzykowy tarczycy
- rak anaplastyczny tarczycy
- zaawansowany nerwiak niedojrzały

**Dawkowanie i sposób podania:** dawka zależy od schematu dawkowania, stanu ogólnego i wcześniejszego leczenia pacjenta. W monoterapii standardowa dawka początkowa w 1. cyklu zwykle wynosi 60–90 mg/m<sup>2</sup> p. c. w postaci dawki pojedynczej lub podzielonej w ciągu kolejnych 3 dni lub w dniu 1. i 8. cyklu. Cykl należy powtarzać co 3–4 tyg. Doksorubicynę można podawać również w schemacie 10–20 mg/m<sup>2</sup> p. c./tyg. W przypadku terapii skojarzonej zalecana dawka wynosi 30–60 mg/m<sup>2</sup> p. c./cykl. Doksorubicynę, zależnie od informacji zawartych w danej ChPL, należy podawać dożylnie w postaci wstrzyknięcia albo krótkiego lub ciągłego wlewu. Preparat przed podaniem powinien zostać odpowiednio przygotowany w roztworze 0,9% chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy/dekstrozy, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL. Podanie należy przeprowadzać wyłącznie pod kontrolą lekarza specjalisty doświadczonego w terapii chemioterapeutykami.

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą lub inne antracykliny lub antracenoidy, długotrwałe zahamowanie czynności szpiku, ciężka niewydolność wątroby, ciężka niewydolność mięśnia sercowego, niedawno przebyty zawał serca, ciężka arytmia, przebyte leczenie maksymalnymi skumulowanymi dawkami doskroubicyny, aunorubicyny, epirubicyny, idarubicyny i/lub innymi antracyklinami i antracenoidami, zwiększona skłonność do krwawień, ciąża, karmienie piersią, zakażenie uogólnione, zapalenia błony śluzowej i jamy ustnej.

#### **Zdarzenia niepożądane:**

Bardzo często (≥ 1/10): zakażenie, leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, zmniejszenie łaknienia, zapalenie błony śluzowej lub jamy ustnej, wymioty, nudności, erytrodystezja dłoniowo–powierzchniowa, łysienie, gorączka, osłabienie, dreszcze, bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory, nieprawidłowy zapis EKG, nieprawidłowa aktywność aminotransferaz, zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedotlenienie lub martwica tkanek, gorączka neutropeniczna, zakrzepowe zapalenie żył, biegunka, miejscowe działanie toksyczne, oddzielenie się paznokci od łożyska, osutka, rumień, nadwrażliwość na światło

**Często** (>1/100 do <1/10): posocznica, zapalenie spojówek, zastoinowa niewydolność serca, tachykardia zatokowa, zapalenie przełyku, ból brzucha lub uczucie pieczenia, pokrzywka, wysypka, nadmierna pigmentacja skóry i paznokci, nadmierna pigmentacja paznokci, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, kardiomiopatia, tachyarytmia, bradykardia, zapalenie żył, krwotok, świąd, nadwrażliwość napromienianego obszaru, bakteriermia, zmiany EKG

**Status rejestracyjny:** statusy rejestracyjne produktów leczniczych zawierających doksorubicynę przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.  
Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających doksorubicynę [87–93]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Data ostatniego przedłużenia	Kategoria dostępności
Adriblastina PFS	Pfizer Europe MA EEIG	20.12.1999	4.10.2013	Lz
Adriblastina R.D.	Pfizer Europe MA EEIG	19.05.1977	24.08.2009	Lz
Doxorubicin-Ebewe	EBEWE Pharma Ges.m.b. Nfg. KG	20.07.1999	27.03.2013	Rp
Doxorubicin medac	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	20.04.2011	bd	Rp
Doxorubicin Accord	Accord Healthcare Ltd	11.03.2011	bd	Lz
Caelyx	Janssen-Cilag International N.V.	21.06.1996 rejestracja centralna	19.05.2006	Rpz
Myocet	Teva Pharma B.V	13.07.2000 rejestracja centralna	02.07.2010	Rpz

**Status refundacyjny:** preparaty lecznicze Adriblastina PFS, Caelyx, Doxorubicin-Ebewe, Doxorubicin Medac oraz Doxorubicin Accord są finansowane ze środków publicznych w leczeniu NPGS w ramach katalogu chemioterapii C.20. Produkty lecznicze dostępne są bezpłatnie. [62]

**Wytwórca:** zamieszczono w tabeli powyżej (Tabela 11).

### 3.2.13. Winblastyna (VINBLASTIN-RICHTER)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** środki przeciwnowotworowe, alkaloidy *Vinca* i analogi, kod ATC: L01CA01. [94]

**Mechanizm działania:** winblastyna jest cytostatykiem działającym poprzez hamowanie mitotycznego podziału komórek w stadium metafazy. Lek działa na zasadzie zaburzania lub hamowania mitozy. Ponadto winblastyna spowalnia w budowywanie do komórek kwasu glutaminowego i argininy. [94]

**Wskazania do stosowania:** winblastyna posiada zarejestrowane wskazania do stosowania w chorobie Hodgkina, chłoniakach nieziarniczych, przewlekłej białaczce limfatycznej i raku jąder. Niekiedy stosowana jest również w innych nowotworach nieoperacyjnych. [94]

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych. Dodatkowo nie należy jednocześnie stosować winblastyny z lekami neurotoksycznymi (izoniazyd, asparaginaza) oraz powinno się zachować szczególną ostrożność w czasie podawania winblastyny z mitomycyną, fentytoiną oraz lekami hamującymi metabolizm wątroby. [94]

**Dawkowanie i sposób podawania:** Winblastyna stosowana jest w leczeniu zamkniętym i podawana wyłącznie dożylnie. Przy ustalaniu indywidualnej dawki, zależnej od stanu klinicznego pacjenta, wskazań terapeutycznych i liczby leukocytów, należy zachować szczególną ostrożność. Wśród dorosłych pacjentów dawka początkowa podawana dożylnie raz w tygodniu wynosi 0,1 mg/kg m.c., która stopniowo zwiększa się o 0,05 mg/kg m.c., aż do osiągnięcia maksymalnej dawki tygodniowej wynoszącej 0,5 mg/kg m.c. (w przypadku zmniejszenia liczby leukocytów do 3000/mm<sup>3</sup> należy zaprzestać zwiększania dawki). Następnie co 7 do 14 dni stosuje się dawkę podtrzymującą, która powinna być mniejsza o 0,05 mg/kg m.c. od maksymalnej dawki tygodniowej lub podaje się dawkę 10mg raz lub dwa razy w miesiącu, aż do uzyskania remisji. [94]

**Działania niepożądane:**

Często (>1/100 do <1/10): leukopenia, łysienie, zaparcia. [94]

**Status rejestracyjny:** Preparat Vinblastin-Richter zostało dopuszczony do obrotu na terytorium Polski w 1979 roku, a ostatnie przedłużenie pozwolenia wydano 21.03.2014 r. [94]

**Status refundacyjny w Polsce:** Preparat Vinblastin-Richter finansowany jest w Polsce ze środków publicznych jako lek stosowany w chemioterapii (katalog C.60) i wydawany jest bez odpłatności pacjenta. [62]

**Wytwórca:** Gedeon Richter Plc.

### 3.2.14. Winkrystyna (VINCRISTIN-RICHTER, VINCRISTINE TEVA)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** środki przeciwnowotworowe, alkaloidy *Vinca* i analogi, kod ATC: L01CA02.

**Mechanizm działania:** winkrystyna jest cytostatycznym alkaloidem pochodzenia roślinnego. Działając na zasadzie połączenia się z wewnątrzkomórkowym białkiem tubuliną hamuje proces powstawania mikrotubul i tworzenia wrzeciona kariokinetycznego, co skutkuje zatrzymaniem mitozy w stadium metafazy. Dodatkowo, hamuje wybiórczo mechanizmy naprawy DNA oraz syntezę RNA poprzez hamowanie polimerazy RNA zależnej od DNA w komórkach nowotworowych. Może również wpływać na biosyntezę lipidów, cykliczny AMP i kalmodulino-zależną Ca<sup>2+</sup> ATPazę. [95, 96]

**Wskazania do stosowania:**

Winkrystyna nie jest zarejestrowana we wskazaniu obejmującym nowotwory głowy i szyi.

Winkrystynę stosuje się w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

Produkt Vincristin Teva jest wskazany w leczeniu:

- chłoniaków złośliwych, w tym ziarnicy złośliwej i chłoniaków nieziarnicznych,
- ostrej białaczki limfocytowej,
- nowotworów litych, w tym raka piersi (z przerzutami) i drobnokomórkowego raka płuca,
- mięsaka Ewinga, płodowego mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego, pierwotnych guzów neuroektodermalnych (takich jak rdzeniak zarodkowy czy nerwiak zarodkowy), guza Wilmsa i siatkówczaka,
- idiopatycznej plamicy małopłytkowej

Produkt Vincristin-Richter jest wskazany w leczeniu:

- wszystkich histopatologicznych podtypów i stadiów klinicznych chłoniaka nieziarniczego (non-Hodgkin Lymphoma),
- ostrej białaczki limfoblastycznej,
- choroby Hodgkina (ziarnica złośliwa),
- mięśniakomięsaka prążkowanego,
- mięsaków kości i tkanek miękkich,
- mięsaka Ewinga,
- nerwiaka niedojrzałego (neuroblastoma),
- guza Wilmsa,
- raka sutka,
- raka drobnokomórkowym płuc,
- większości guzów litych u dorosłych w chemioterapii skojarzonej. [95, 96]

**Dawkowanie i sposób podania:** zalecana dawka winkrystyny wynosi 1,0–1,4 mg (maks. 2 mg)/m<sup>2</sup> p. c. w pojedynczej dawce raz na tydzień. Całkowita dawka w trakcie 1. kursu nie powinna przekraczać 10-12 mg/m<sup>2</sup> p. c. w monoterapii lub leczeniu skojarzonym. Dawkę indywidualną należy ustalić bardzo dokładnie ze względu na ryzyko przedawkowania, zakońzonego zgonem. Podanie wyłącznie dożylnie w postaci odpowiednio przygotowanego wlewu lub wstrzyknięcia dożylnego pod ścisłym nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu cytostatykami. Podanie inną drogą może prowadzić do zgonu. [95, 96]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, zahamowanie czynności szpiku, zaburzenia nerwowo-mięśniowe, infekcje bakteryjne i wirusowe, ciężkie zaburzenia czynności wątroby, zaparcia lub zagrażająca niedrożność jelita, leczenie radioterapią, obejmującą wątrobę, choroby neurologiczne [95, 96]

**Zdarzenia niepożądane:**

Bardzo często (≥ 1/10): łysienie [95, 96] drgawki, nadciśnienie, zaburzenia oddawania moczu, parestezje, zniesienie odruchów głębokich, ataksja, nieprawidłowy chód, postępujący niedowład

czterech kończyn, zaparcia, nadmierne wydalanie kwasu moczowego z moczem, ostra nefropatia moczanowa, bóle żuchwy i kończyn, mrowienie i drętwienie opuszek palców stóp i rąk, zespół opadającej stopy i ręki, niedrożność porażenna jelit, objawy neurotoksyczności obwodowego i autonomicznego układu nerwowego (zaburzenia czuciowe, ruchowe lub autonomiczne), zaburzenia widzenia, niedociśnienie, biegunka, skurcz brzuszny [95]

**Często** (>1/100 do <1/10): nagłe wystąpienie duszności i skurcz oskrzeli, które mogą mieć przebieg ciężki i zagrażający życiu, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, neutropenia obwodowa (postać mieszana czuciowo-ruchowa), nudności, wymioty, ból brzucha, zaparcia, przemijająca trombocytoza, azoospermia (w leczeniu złożoną chemioterapią) [96]

**Status rejestracyjny:** produkt leczniczy Vincristin Teva został dopuszczony do obrotu w Polsce na podstawie pozwolenia wydanego firmie Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o. o. dnia 5 listopada 2008 r. Produkt leczniczy Vincristin-Richter został dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia wydanego firmie Gedeon-Richter Plc. dnia 28 kwietnia 1999 r. Produkty lecznicze Vincristin Teva oraz Vincristin-Richter są wydawane z przepisu lekarza (Rp). [79, 95, 96]

**Status refundacyjny:** preparaty lecznicze Vincristin Teva, oraz Vincristin-Richter są finansowane ze środków publicznych w leczeniu NPGS w ramach katalogu chemioterapii C.61. Preparaty dostępne są bezpłatnie. [62]

**Wytwórca:**

- Vincristin Teva (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o. o.)
- Vincristin-Richter (Gedeon-Richter Plc)

### 3.2.15. Winorelbina (NAVELBINE, NAVIREL, NEOCITEC)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące (alkaloidy *Vinca*).  
Kod ATC: L 01 CA 04. [97]

**Mechanizm działania:** Winorelbina to lek cytostatyczny z rodziny alkaloidów barwinka różowatego. Jej mechanizm działania polega na hamowaniu polimeryzacji tubuliny i wiązaniu się głównie z mikrotubulami mitotycznymi. Wpływ na mikrotubule aksonalne zaznacza się tylko przy dużych stężeniach. Indukcja spiralizacji tubuliny jest mniejsza niż po zastosowaniu winkrystyny. Winorelbina hamuje podziały mitotyczne w fazie G2-M, powodując śmierć komórki w interfazie lub podczas następczej mitozy. [97]

**Wskazania do stosowania:**

Winorelbina nie jest zarejestrowana we wskazaniu obejmującym nowotwory głowy i szyi.

Winorelbina jest wskazana w leczeniu:

- niedrobnokomórkowego raka płuca (3 lub 4. stadium),
- w monoterapii u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi (stadium 4), gdy chemioterapia oparta na schematach zawierających antracykliny lub taksany okazała się nieskuteczna lub nie może być zastosowana. [97, 98]

### **Dawkowanie i sposób podania:**

Lek podawany w formie infuzji dożylniej: W monoterapii zwykle podaje się dawkę 25-30 mg/m<sup>2</sup> p.c., raz na tydzień. W chemioterapii wielolekowej schemat leczenia zależy od protokołu chemioterapii. Produkt leczniczy może być stosowany w zwykłej dawce (25-30 mg/m<sup>2</sup> pc.), ale częstość podawania należy zmniejszyć, np. do podawania co trzy tygodnie w 1. 5. dniu lub w 1. lub 8. dniu, w zależności od schematu chemioterapii.

Lek podawany w formie kapsułek doustnych: W monoterapii trzy pierwsze podania zwykle zaleca się w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> powtarzanej co tydzień; w kolejnych podaniach zalecane jest zwiększenie dawek do 80 mg/m<sup>2</sup> na tydzień, poza przypadkami, kiedy po pierwszych trzech podaniach liczba neutrofilów raz osiągnęła wartość poniżej 500/mm<sup>3</sup> lub więcej niż raz 500–1000/mm<sup>3</sup>. W terapii łączonej dawka 80 mg/m<sup>2</sup> formy doustnej odpowiada 30 mg/m<sup>2</sup> formy dożylniej, zaś 60 mg/m<sup>2</sup> formy doustnej odpowiada 25 mg/m<sup>2</sup> formy dożylniej. Przeliczenie to należy przyjąć jako podstawę do tworzenia mieszanych sposobów dawkowania obejmujących formę doustną jak i dożylną zwiększających komfort pacjenta. [97, 98]

### **Przeciwwskazania:**

Winorelbina jest przeciwwskazana:

- u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na winorelbinę lub inne alkaloidy barwinka bądź którąkolwiek substancję pomocniczą,
- w przypadku liczby granulocytów obojętnochłonnych <1500/mm<sup>3</sup> lub ciężkie, trwające lub ostatnio przebyte zakażenie (w ciągu 2 tygodni),
- u pacjentów z chorobami mającymi wpływ na absorpcję leku,
- u pacjentów z chirurgiczną resekcją żołądka lub jelita cienkiego,
- w przypadku liczby płytek krwi <100 000/mm<sup>3</sup>,
- u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, niezwiązaną z procesem nowotworowym,
- u pacjentów wymagających długoterminowej terapii tlenowej,
- u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy,
- w przypadku ciąży,
- w przypadku karmienia piersią należy przerwać podczas leczenia winorelbina,
- u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji,
- w przypadku jednoczesnego stosowania szczepionki przeciw żółtej gorączce.

### **Zdarzenia niepożądane:**

**Bardzo często** ( $\geq 1/10$ ): niedokrwistość, zaburzenia neurologiczne (w tym utrata głębokich odruchów ścięgnistych; osłabienie kończyn dolnych w przypadku długotrwałej chemioterapii), zaburzenia neuromotoryczne, zaburzenia smaku, przebarwienie żyły i miejscowe zapalenie żyły, zawroty głowy, zapalenie jamy ustnej, nudności i wymioty, zaparcia (które rzadko przechodzą w porażenną niedrożność, zahamowanie czynności szpiku kostnego prowadzące głównie do neutropenii (ustępujące po 5 do 7 dniach; brak kumulacji w czasie), biegunka, przemijające zwiększenie wartości wyników badań czynności wątroby bez objawów klinicznych, łysienie (zwykle lekkie), reakcje w miejscu podania mogące obejmować rumień, piekący ból, uczucie zmęczenia, ból o różnym umiejscowieniu, w tym ból w klatce piersiowej i ból w obrębie guza

**Często** ( $>1/100$  do  $<1/10$ ): zakażenia wirusowe lub grzybicze o różnym umiejscowieniu (układ oddechowy, moczowy, pokarmowy), w stopniu łagodnym do umiarkowanego, zazwyczaj ustępujące po zastosowaniu odpowiedniego leczenia, małopłytkowość (rzadko ma charakter ciężki), biegunka (zwykle lekka do umiarkowanej), parestezja z objawami czuciowymi i ruchowymi ból stawów (w tym ból szczęki i ból mięśni), zwiększenie stężenia kreatyniny, osłabienie, uczucie zmęczenia, ból o różnym umiejscowieniu, w tym ból w klatce piersiowej i ból w obrębie guza, duszność, skurcz oskrzeli, bezsenność, zapalenie przetyku, zakażenie bakteryjne [97, 98]

**Status rejestracyjny:** Następujące preparaty winorelbiny uzyskały dopuszczenie do obrotu na terytorium Polski: Navelbine (17 lipca 2002), Navirel, Neocitec. [98]

**Status refundacyjny w Polsce:** Winorelbina (produkty lecznicze Navelbine, Navirel, Neocitec) jest dostępna bezpłatnie w ramach chemioterapii we wskazaniach określonych w katalogu C.63. [62]

**Wytwórca:**

- Navelbine (Pierre Fabre Medicament Production Aquitaine Pharm International)
- Navirel (Medac Gesellschaft fuer klinische Spezialpraeparate mbH)
- Neocitec (Lek Pharmaceuticals d.d. Salutas Pharma GmbH Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG)

### **3.2.16. Etopozyd (ETOPOSID ACTAVIS, ETOPOSIDE EBWE, ETOPOSIDE KABI, ETOPOZYD ACCORD)**

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki przeciwnowotworowe, pochodne podofilotoksyny, kod ATC: L01B C01.

**Mechanizm działania:** podstawowym działaniem leku jest hamowanie syntezy DNA. Działanie leku zależne jest od dawki: liza komórek wchodzących w fazę mitozy przy zastosowaniu dużych dawek ( $>10 \mu\text{g/ml}$ ) lub zahamowanie podziału komórek w fazie profazy po małych dawkach ( $0,3-10 \mu\text{g/ml}$ ).[99]

**Wskazania do stosowania:**

Etopozyd nie jest zarejestrowany we wskazaniu obejmującym nowotwory głowy i szyi.

Lek wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu:

- ostrej białaczki monocytowej (AML 5), ostrej białaczki mielomonocytowej (AML 4),
- opornego, nienasieniakowatego raka jądra,
- drobnokomórkowego raka płuc.

Etopozyd stosowany jest razem z innymi lekami przeciwnowotworowymi. U pacjentów z białaczkami etopozyd stosowany jest po niepowodzeniu standardowej terapii.[99]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną, substancje pomocnicze lub podofilotoksynę i jej pochodne, ciężkie zaburzenie czynności wątroby, ciężka mielosupresja; okres laktacji, u pacjentów z obniżoną odpornością jednoczesne przyjęcie szczepionki przeciwko żółtej febrze lub innych żywych szczepionek.

**Dawkowanie:** lek podaje się w postaci wlewu dożylnego 60–100 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała przez 5 dni, pomiędzy kolejnymi podaniami powinno się zachować odstęp 10-20 dni. Dla wskazań niehematologicznych kolejne podania mogą nastąpić po co najmniej 21 dniowej przerwie. Najczęściej stosowany schemat dawkowania to 100 mg/m<sup>2</sup> przez 5 dni lub 120 mg/m<sup>2</sup> co drugi dzień w dniach 1.,3. i 5.[99]

**Zdarzenia niepożądane:**

Bardzo często (≥ 1/10): zahamowanie czynności szpiku, leukocytopenia, trombocytopenia, neutropenia, niedokrwistość, zawał serca, arytmia, reakcje anafilaktyczne (gorączka, dreszcze, tachykardia, skurcz oskrzeli, duszność, hipotomia), ból brzucha, zaparcia, nudności, wymioty, jadłowstręt, hepatotoksyczność, łysienie, przebarwienia skóry, osłabienie, złe samopoczucie.

Często (>1/100 do <1/10): ostra białaczka, zawroty głowy, przemijające zmniejszenie ciśnienia po szybkim podaniu dożylnym, nadciśnienie, zapalenie błon śluzowych (w tym jamy ustnej i przełyku), biegunka, wysypka, pokrzywka, świąd, wynaczynienie, zapalenie żyły [99]

**Status rejestracyjny:** Dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej uzyskały preparaty: Etoposide Ebewe, Etoposid Actavis, Etopozyd Accord, Etoposide Kabi. [79, 100]

**Status refundacyjny w Polsce:** Preparaty Etoposid Actavis, Etoposide Ebewe, oraz Etopozyd Accord są objęte refundacją w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (katalog C.24). [62]

**Wytwórca:**

- Etoposid Actavis Actavis Group PTC ehf
- Etoposide Ebewe Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
- Etopozyd Accord Astron Healthcare Limited



- Etoposide Kabi Fresenius Kabi Oncology Plc.

### 3.2.17. Bleomycyna (BLEOMEDAC)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** inne antybiotyki cytostatyczne kod ATC: L01DC

**Mechanizm działania:** Działanie bleomycyny opiera się na interkalacji do pojedynczych i podwójnych nici DNA, co powoduje ich pęknięcia. Skutkiem tego jest zahamowanie wzrostu i podziału komórek oraz syntezy DNA. Lek wpływa w mniejszym stopniu także na RNA oraz na syntezę białek. [101]

**Wskazania do stosowania:** Bleomycyna jest wskazana do terapii: płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, zewnętrznych narządów płciowych i szyjki macicy, raka jąder (nasieniakowatego i nienasieniakowatego), wysięku w jamie opłucznej pochodzenia nowotworowego drogą doopłucnową, choroby Hodgkina, chłoniaków nieziarniczych o średnim i wysokim stopniu złośliwości u osób dorosłych. Bleomycyna w większości przypadków jest podawana z radioterapią i/lub lekami cytostatycznymi. [101]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na bleomycynę, potwierdzona pneumotoksyczność związana z podaniem bleomycyny lub zmniejszenie czynności płuc, mogące wskazywać na pneumotoksyczność, ostra infekcja płuc lub poważne zmniejszenie czynności płuc, ataksja-teleangiektazja, karmienie piersią [101]

**Dawkowanie:** Bleomycyna może być podana w formie zastrzyku dożylnego lub domięśniowego 10-15 x 10<sup>3</sup> IU/m<sup>2</sup> raz lub dwa razy w tygodniu. Leczenie kontynuowane jest najczęściej przez podawanie leku w ostępach 3-4 tygodni aż do osiągnięcia dawki skumulowanej 400 x 10<sup>3</sup> IU. Lek może być także kontynuowany w kolejnych tygodniach po pierwszym podaniu. Lek można podawać także poprzez infuzję dożylną 10–15 x 10<sup>3</sup> IU/m<sup>2</sup> trwająca 6-24 godzin, przez okres 4-7 kolejnych dni w ostępach 3-4 tygodni. Indywidualna tolerancja na dawkę maksymalna jest określana na podstawie wystąpienia zapalenia jamy ustnej. [101]

#### **Działania niepożądane:**

Bardzo często (≥ 1/10): śródmiąższowe zapalenie płuc, uszkodzenie błon śluzowych, uszkodzenie skóry,

Często (>1/100 do <1/10): gorączka, ciężka nadwrażliwość/reakcja idiosynkratyczna podobna do klinicznej anafilaksji [101]

**Status rejestracyjny:** Preparat Bleomedac został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego dnia 18.11.2011 r. Produkt leczniczy stosowany jest wyłącznie w lecznictwie zamkniętym. [101]

**Status refundacyjny w Polsce:** Preparat Bleomedac jest finansowany ze środków publicznych w ramach w leczeniu w ramach katalogu chemioterapii C.3. Lek wydawany jest pacjentom bezpłatnie. [62]

**Wytwórca:** Medac Gesellschaft fuer klinische Spezialpraeparate mbH

### 3.3. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

#### 3.3.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Obecnie w leczeniu chorych z NPGS finansowaniem ze środków publicznych w Polsce objęto szereg technologii medycznych refundowanych w różnych obszarach koszyka świadczeń gwarantowanych.

Cetuksymab finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego B. 52 (Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie), a jego stosowanie ograniczone jest wyłącznie do pierwszej linii farmakoterapii u chorych z potwierdzonym stopniem zaawansowania III lub IV, z wyłączeniem stopnia T1N1 i wyłączeniem obecności przerzutów odległych.

Pozostałe leki refundowane są w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii bez ograniczeń do stadium nowotworu i linii terapii. W ramach katalogu chemioterapii dostępne są leki z grup: antymetabolitów (metotreksat), taksanów (docetaksel, paklitaksel), pochodnych platyny (cisplatyna, karboplatyna), analogów puryn (fluorouracyl), leków alkilujących (cyklofosamid, dakarbazyna, ifosfamid), antracyklin (doksorubicyna), alkaloidów *Vinca* (winblastyna, winkrystyna, winorelbina).

Wszystkie leki refundowane są w terapii nowotworów jamy ustnej oraz gardła, natomiast w ramach terapii nowotworów krtanii finansowane są wyłącznie metotreksat, paklitaksel, cisplatyna, fluorouracyl oraz ifosfamid.

Wszystkie wspomniane leki wydawane są bez odpłatności pacjenta, a ich szczegółowe wskazania objęte refundacją w zakresie leczenia pacjentów z NPGS dla poszczególnych produktów leczniczych podano poniżej (Tabela 12).

Niwolumab w Polsce nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z NPGS. Jest natomiast finansowany we wskazaniu: czerniak skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43) w ramach programu lekowego B.59

**Tabela 12**  
**Status refundacyjny leków stosowanych w terapii NPGS dostępnych w Polsce (stan na 28 grudnia 2016 r.)**

Substancja czynna	Grupa limitowa	Lek	Poszczególne jednostki chorobowe NPGS objęte refundacją wg. kodu ICD-10	Załącznik wykazu leków
<b>Przeciwciała monoklonalne</b>				
<b>Cetuksymab</b>	1057.0 - Cetuximab	Erbitux	Wszystkie jednostki chorobowe NPGS; w skojarzeniu z radioterapią (miejscowo zaawansowana choroba)	B.52.
<b>Analogi kwasu foliowego</b>				
<b>Metotreksat</b>	1028.3, Methotrexatum p.o	Trexan Methotrexat-Ebewe	Wszystkie jednostki chorobowe NPGS	C.41.
<b>Taksoidy / taksany</b>				
<b>Docetaksel</b>	1013.0, - Docetaxelum	Camitotic Docetaxel-Ebewe Docetaxel Accord Docetaxel Kabi	Wszystkie jednostki chorobowe NPGS, oprócz nowotworów złośliwych krtani (C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)	C.19.
<b>Paklitaksel</b>	1032.0 - Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi Paclitaxel-Ebewe Paclitaxel Accord, Sindaxel	Wszystkie jednostki chorobowe NPGS	C.47
<b>Pochodne platyny</b>				
<b>Cisplatyna</b>	1008.0, Cisplatinum	Cisplatin Ebewe, Cisplatin Teva, Cisplatinum Accord	Wszystkie jednostki chorobowe NPGS	C.11.
<b>Karboplatyna</b>	1005.0, Carboplatinum	Carbomedac, Carboplatin Pfizer, Carboplatin Ebewe, Carboplatin Accord,	Wszystkie jednostki chorobowe NPGS, oprócz nowotworów złośliwych krtani (C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)	C.6.
<b>Analogi puryn</b>				
<b>Fluorouracyl</b>	1018.0, Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, 5-fluorouracil Ebewe, Fluorouracil Medac	Wszystkie jednostki chorobowe NPGS	C.26.
<b>Leki alkilujące</b>				
<b>Cyklofosfamid</b>	1010.1, Cyclophosphamidum inj. 1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	Endoxan	Wszystkie jednostki chorobowe NPGS, oprócz nowotworów złośliwych krtani (C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)	C.13.
<b>Dakarbazylna</b>	1012.0, Dacarbazinum	Dacarbazin Teva, Detimedac	Wszystkie jednostki chorobowe NPGS, oprócz nowotworów złośliwych krtani (C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)	C.16.
<b>Ifosfamid</b>	1023.0, Ifosfamidum	Holoxan	Wszystkie jednostki chorobowe NPGS	C.31.
<b>Antracykliny</b>				
<b>Doksorubicyna</b>	1014.1, Doxorubicinum	Adr blastina PFS, Doxorubicin Ebewe, Doxorubicin Medac, Doxorubicinum Accord, Caelyx,	Wszystkie jednostki chorobowe NPGS, oprócz nowotworów złośliwych krtani (C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)	C.20.
<b>alkaloidy Vinca i analogi</b>				

<b>Winblastyna</b>	1040.0, Vinblastinum	Vinblastin-Richter	Wszystkie jednostki chorobowe NPGS, oprócz nowotworów złośliwych krtani (C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)	C.60.
<b>Winkrystyna</b>	1041.0, Vincristinum	Vincristin-Richter, Vincristine Reva	Wszystkie jednostki chorobowe NPGS, oprócz nowotworów złośliwych krtani (C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)	C.61.
<b>Winorelbina</b>	1042.1, Vinorelbinum inj 1042.2, Vinorelbinum p.o.	Navelbine, Navirel, Neocitec	Wszystkie jednostki chorobowe NPGS, oprócz nowotworów złośliwych krtani (C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)	C.63.
<b>Etopozyd</b>	1016.0, Etoposidum	Etoposid Actavis, Etoposide Ebewe, Etopozyd Accord	Wszystkie jednostki chorobowe NPGS, oprócz nowotworów złośliwych krtani (C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)	C.24
<b>Bleomycyna</b>	1003.0, Bleomycinum	Bleomedac	Wszystkie jednostki chorobowe NPGS, oprócz nowotworów złośliwych krtani (C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)	C.3.

### 3.3.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji HTA na świecie, dotyczące finansowania niwolumabu, leków z grupy taksanów oraz cetuksyabu w leczeniu nowotworów głowy i szyi. Poszukiwano rekomendacji wydanych przez polską Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz stanowisk agencji zagranicznych z: Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Kanady (CADTH), Australii (PBAC), Francji (HAS) oraz Niemiec (IQWiG). Zestawienie odnalezionych rekomendacji przedstawiono poniżej. (Tabela 13)

**Tabela 13.**  
**Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące leków stosowanych w monoterapii w leczeniu NPGS**

Lek	AOTMiT	NICE	SMC	HAS	CADTH	PBAC	IQWiG
<b>Niwolumab</b>	BR	NR [102]	R [103]	BR	R [104]	BR	BR
<b>Docetaksel</b>	BR	BR	BR	BR	BR	R <sup>bc</sup>	BR
<b>Cetuksymab</b>	R <sup>a</sup> [105, 106]	R <sup>a</sup> [107]	R <sup>a</sup> [108]	R <sup>a</sup> [109]	BR	R <sup>a</sup>	BR
<b>Paklitaksel</b>	BR	BR	BR	BR	BR	BR	BR

R – rekomenduje, NR – nie rekomenduje, BR – brak rekomendacji.;

a) w skojarzeniu z radioterapią,

b) w skojarzeniu z cysplatyną i 5-fluorouracylem,

c) populacja nieobejmująca wnioskowanej.

### Niwolumab

Dnia 31 sierpnia 2017 roku agencja CADTH wydała pozytywną rekomendację odnośnie do finansowania niwolumabu ze środków publicznych u chorych z NPGS, pod warunkiem zapewnienia akceptowalnego poziomu efektywności kosztowej. Populacja refundacyjna obejmuje chorych, u

których nastąpił nawrót w ciągu 6 miesięcy od terapii ukierunkowanej na wyleczenie lub po chemioterapii paliatywnej z wykorzystaniem pochodnych platyny. [104] Podobnie szkocka agencja (SMC) zaopiniowała finansowanie niwolumabu u pacjentów z NPGS ulegającym progresji w trakcie lub po terapii opartej na pochodnych platyny. Przyjęta rekomendacja dotyczy ograniczonego stosowania niwolumabu przez maksymalnie 2 lata lub do momentu wystąpienia progresji / toksyczności. [103]

We wstępnym stanowisku, poddawanym konsultacjom społecznym, NICE nie rekomenduje finansowania niwolumabu ze środków publicznych w leczeniu NPGS w przypadku progresji w trakcie lub po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Podstawą do wydania negatywnej decyzji refundacyjnej była niepewność dotycząca oszacowania długotrwałego efektu w odniesieniu do przeżycia całkowitego, jak również brak efektywności kosztowej w porównaniu z technologiami referencyjnymi. [102] Żadna inna agencja nie wydała rekomendacji odnośnie do finansowania niwolumabu u pacjentów z NPGS.

### **Cetuksymab**

Żadna z agencji nie przedstawiła rekomendacji odnośnie do finansowania cetuksymabu w przedmiotowym wskazaniu. Odnaleziono jednak rekomendacje obejmujące finansowanie cetuksymabu w populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym nowotworem głowy i szyi, wydane przez agencje takie jak: AOTMiT, NICE, SMC, HAS i PBAC.

We wspomnianych rekomendacjach zaleca się:

- nieusuwanie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie cetuksymabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10 C02, C02.1, C02.9, C04, C04.8, C04.9, C08.0, C11.8, C14.1, C14.8, do czasu rozszerzenia programu „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie” (AOTMiT 2014), [105, 106]
- finansowanie cetuksymabu w leczeniu miejscowo zaawansowanego NPGS u chorych ze statusem sprawności wg Karnofskiego  $\geq 90\%$  z przeciwwskazaniem do wszelkich form chemioterapii opartej na pochodnych platyny lub u osób kontynuujących leczenie cetuksymabem (NICE 2008), [107]
- stosowanie cetuksymabu w połączeniu z RT u chorych z miejscowo zaawansowaną chorobą, pozostających w dobrym stanie ogólnym bez obecności przerzutów, u których stosowanie chemioradioterapii jest niewłaściwe lub niemogących stosować tego typu leczenia (SMC 2006), [108]
- stosowanie cetuksymabu w terapii miejscowo zaawansowanego NPGS w skojarzeniu z RT u chorych niekwalifikujących się do chemioterapii w lecznictwie szpitalnym (HAS 2006), [109]
- stosowanie cetuksymabu jako terapii indukcyjnej, tj. tydzień przed zastosowaniem RT lub w skojarzeniu z RT, u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NPGS (SIII, IVa, IVb),

niekwalifikujących się lub nietolerujących chemioterapii opartej na pochodnych cisplatyny (PBAC 2007). [110]

Dodatkowo agencja PBAC nie zaleca stosowania cetuksymabu w skojarzeniu z terapią opartą o pochodne platyny u pacjentów z wcześniej nieleczonym przerzutowym i/lub nawrotowym płaskonabłonkowym nowotworem głowy i szyi (PBAC 2016). [111] [112]

### **Docetaksel**

Żadna z agencji nie przedstawiła rekomendacji odnośnie do finansowania docetakselu w przedmiotowym wskazaniu. Odnaleziono natomiast jedną opinię wydaną przez PBAC w 2008 roku, dotyczącą populacji z nieoperowalnym, miejscowo zaawansowanym (SIII, IVa i IVb) płaskonabłonkowym nowotworem głowy i szyi, w której rekomendowano finansowanie docetakselu stosowanego jako terapia neoadjuwantowa w skojarzeniu z cysplatyną i 5-fluorouracylem. [113]

### **Paklitaksel**

Żadna z agencji nie przedstawiła rekomendacji odnośnie do finansowania paklitakselu w populacji pacjentów z nowotworami głowy i szyi.

## **3.4. Wstępna analiza kliniczna**

Celem wstępnej analizy klinicznej jest określenie ilości i jakości dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej niwolumabu oraz możliwości porównania go z potencjalnymi komparatorami, co umożliwi określenie zakresu dalszych analiz HTA.

### **3.4.1. Dowody naukowe dla niwolumabu**

W wyniku wstępnego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono jedno randomizowane badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia niwolumabem u pacjentów z nawracającym lub przerzutowym NPGS, po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny. Do badania kwalifikowano pacjentów pow. 18 r.ż., z nowotworami obejmującymi jamę ustną, gardło lub krtani, niepodlegających terapii z zamiarem wyleczenia. Włączeni pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 do dwóch grup, a stratyfikacja została przeprowadzona na podstawie wcześniejszej terapii cetuksymabem. W pierwszej grupie chorym podawano niwolumab dożylnie, w dawce 3 mg/kg m.c., co 2 tygodnie. Druga grupa otrzymywała raz w tygodniu standardową terapię z wykorzystaniem jednego z następujących leków:

- Metotreksat w dawce 40 – 60 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała
- Docetaksel w dawce 30 – 40 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała
- Cetuksymab w dawce 250 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, po dawce nasycającej 400 mg/m<sup>2</sup>

Skuteczność poszczególnych terapii oceniano w badaniu na podstawie następujących punktów końcowych:

- Pierwszorzędowy PK: przeżycie całkowite (OS)
- Drugorzędowe PK: czas wolny od progresji (PFS) oraz wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (na podstawie kryteriów RECIST)
- Dodatkowe PK: czas do uzyskania odpowiedzi, ocena OS, PFS i wskaźnika odpowiedzi w podgrupach (w zależności obecności HPV i od stopnia ekspresji PD-1), ocena profilu bezpieczeństwa, ocena jakości życia.

Ogółem, do badania zakwalifikowano 361 pacjentów: 240 w grupie niwolumabu i 121 w grupie otrzymującej terapię standardową.

Do analizy bezpieczeństwa wzięto pod uwagę 347 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku – 236 w grupie niwolumabu i 111 w grupie terapii standardowej.

Skróconą charakterystykę badania przedstawiono poniżej. (Tabela 14)

**Tabela 14.**  
**Charakterystyka badania Ferris 2016**

Badanie	Porównanie	N	OB	Populacja	Punkty końcowe
Ferris 2016	NVB 3mg/kg EOW <i>i.v.</i>	240	Mediana 5,1 mies. (0 – 16,8)	Pacjenci z nawrotowym lub zaawansowanym NPGS, po niepowodzeniu leczenia schematami opartymi na pochodnych platyny	OS; PFS; wskaźn k obiektywnej odpowiedzi, bezpieczeństwo, jakość życia
	MTX 40-60 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> DCX 30-40 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> CTX 400 mg p.c. → 250 mg <i>i.v.</i>	121			

## 4. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

### 4.1.1. Populacja docelowa

Populację w analizach HTA stanowić będą **dorośli pacjenci z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny**. Tak zdefiniowana populacja docelowa jest zbieżna z kryteriami rejestracyjnymi dla niwolumabu oraz odzwierciedla grupę chorych z bardzo złym rokowaniem, u których żadna z dostępnych w Polsce form terapii nie posiada udowodnionej skuteczności w odniesieniu do poprawy przeżywalności.

Zgodnie z rekomendacjami najnowszych wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych przez NCCN u chorych z nawrotowym, przerzutowym lub nieoperacyjnym NPGS w przypadku, gdy nastąpiła progresja choroby podczas lub po leczeniu CT opartą na pochodnych platyny zaleca się stosowanie niwolumabu lub pembrolizumabu.

Kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia niwolumabem w ramach programu lekowego obejmują:

6. histologicznie potwierdzony płaskonabłonkowy nowotwór jamy ustnej, gardła lub krtani;
7. udokumentowane wcześniejsze leczenie oparte na pochodnych platyny;
8. stwierdzony nawrót (miejscowy lub węzłowy) lub przerzuty odległe;
9. stan sprawności 0 lub 1 wg skali WHO lub ECOG;
10. brak aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy, bielactwa

### 4.1.2. Interwencja

Niwolumab (Opdivo) podawany dożylnie w dawce 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie.

### 4.1.3. Komparatory

Komparatorem dla niwolumabu w ramach analiz HTA będzie chemioterapia paliatywna wybierana przez lekarza prowadzącego spośród następujących opcji stosowanych w monoterapii:

- metotreksat *i.v.* w dawce 40-60 mg/m<sup>2</sup> p.c., lub
- docetaksel *i.v.* w dawce 30-40 mg/m<sup>2</sup> p.c., lub
- cetuksymab *i.v.* w dawce początkowej 400 mg p.c., a następnie podtrzymującej 250 mg p.c.

### 4.1.4. Punkty końcowe

- Pierwszorzędowy punkt końcowy:



- Całkowite przeżycie (OS),
- Pozostałe punkty końcowe:
  - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
  - Obiektywny odsetek odpowiedzi (ORR),
  - Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (CR),
  - Odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie (PR),
  - Odsetek pacjentów z stabilizacją choroby (SD),
  - Odsetek pacjentów z progresją choroby (PD).

## 5. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim terapie, które w praktyce klinicznej będą stanowić opcje konkurencyjne dla ocenianej interwencji i będą przez nią zastępowane w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej. Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTMiT w pierwszej kolejności jako komparatory rozważyć należy technologie stosowane powszechnie w praktyce klinicznej i refundowane ze środków publicznych w Polsce. [114]

Populację docelową dla niwolumabu stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny. Tak zdefiniowana grupa chorych charakteryzuje się bardzo złym rokowaniem i obejmuje pacjentów, u których uległy wyczerpaniu wszystkie dostępne dotychczas metody skutecznego leczenia umożliwiającego wydłużenie przeżycia. W aktualnych wytycznych praktyki klinicznej podkreślono, iż brak jest jednolitych standardów postępowania w tej szczególnie obciążonej grupie pacjentów. [53] Eksperci wskazują na możliwość kontynuacji chemioterapii paliatywnej, przy czym podkreślają jednocześnie, iż u chorych z gorszym ogólnym stanem zdrowia ta forma leczenia może pogorszyć jakość życia, bez wyraźnej korzyści odnośnie do czasu przeżycia. Z tego powodu dotychczasowe wytyczne praktyki klinicznej nie rekomendowały w sposób jednoznaczny stosowania którejkolwiek formy terapii u chorych po progresji w trakcie lub po terapii pochodnymi platyny, uzależniając dalsze postępowanie medyczne od takich czynników jak: intencja kontynuacji leczenia, ogólny stan zdrowia chorego, obecność przeciwwskazań medycznych do dalszej chemioterapii. U pacjentów w stosunkowo dobrym stanie ogólnym, jako terapię o potencjalnej korzyści w leczeniu paliatywnym, wymieniono monoterapię z wykorzystaniem taksanów (paklitaksel, docetaksel) lub metotreksatu lub leczenie skojarzone z wykorzystaniem paklitakselu i cetuksymabu. [53]

Najnowsze wytyczne NCCN w ramach klasycznej chemioterapii paliatywnej u osób z nawrotowym, nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem wymieniają szereg schematów terapeutycznych, pozostawiając ostateczną decyzję odnośnie do wyboru konkretnej formy leczenia w gestii lekarza oraz pacjenta. [54] Mając na uwadze powyższe, w tym zwłaszcza brak ujednoczonych standardów postępowania, należy stwierdzić, że chemioterapia paliatywna według decyzji lekarza, wydaje się właściwym komparatorem dla ocenianej interwencji u chorych w zadowalającym ogólnym stanie zdrowia. Skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu testowane było względem monochemioterapii z wykorzystaniem jednej z trzech substancji: metotreksatu, docetakselu lub cetuksymabu, a decyzja odnośnie do wyboru sposobu leczenia należała do badacza. Tym samym założenia grupy referencyjnej badania CheckMate 141 są spójne z wytycznymi praktyki klinicznej odnośnie do formy terapii oraz jej wyboru. Z tego powodu klasyczna chemioterapia paliatywna stosowana w badaniu CheckMate 141 w ramach grupy referencyjnej spełnia

kryteria komparatora dla ocenianej interwencji i będzie stanowiła technologię referencyjną dla ocenianej interwencji w ramach analiz HTA. [REDACTED]

Wskazania zawarte w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej opracowanych przez NCCN poszerzają zakres terapii możliwych do wykorzystania w populacji docelowej. Poza omawianą już klasyczną chemioterapią paliatywną wymieniają również niwolumab, którego skuteczność w odniesieniu do poprawy przeżycia całkowitego wykazano w ramach randomizowanego badania klinicznego. [54] Eksperti NCCN wymieniają również pembrolizumab jako opcję w populacji zbliżonej do docelowej, zaznaczając jednak, iż jego skuteczność nie została potwierdzona w ramach badania porównawczego. Technologia ta oceniana była jedynie w ramach jednoramiennej próby eksperymentalnej, przez co uzyskana rekomendacja posiada niższą siłę dowodową w porównaniu z niwolumabem i oparta jest o jednoznaczny konsensus ekspertów NCCN (kategoria 2A). Na podstawie przesłanek o niskiej wiarygodności konsensus NCCN (kategoria 2B) dopuszcza również stosowanie afatynibu w przedmiotowym wskazaniu. [54] Należy podkreślić, iż ani pembrolizumab, ani afatynib nie uzyskały dotychczas pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w leczeniu NPGS, a ich dostępność w Polsce ograniczona jest odpowiednio do terapii czerniaka skóry oraz niedrobnokomórkowego raka płuca. [116–118] Tym samym wymienione technologie nie będą rozważane w analizach HTA jako komparatory dla ocenianej interwencji, za czym przemawia fakt, iż nie są one dostępne w przedmiotowym wskazaniu w polskiej praktyce klinicznej, posiadają wskazania rejestracyjne jedynie w innych jednostkach chorobowych, a rekomendacje wytycznych odnośnie do ich stosowania w przedmiotowym wskazaniu oparte zostały o dowody i przesłanki o niskiej wiarygodności.

Podsumowując, komparatorem dla niwolumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny, będzie chemioterapia paliatywna wybierana przez lekarza prowadzącego, która w ramach badania III fazy stanowiła jedną z trzech opcji monoterapii: metotreksatem, docetakselem lub cetuksymabem.

## 6. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

### 6.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie poprzedzona systematycznym przeglądem literatury medycznej, obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w aktualnych wytycznych AOTMiT.

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Opdivo podawanego w monoterapii w postaci wlewu dożylnego względem chemioterapii paliatywnej realizowanej zgodnie z najlepszą wiedzą lekarza prowadzącego w leczeniu dorosłych pacjentów z nowotworem płaskonabłonkowym narządów głowy i szyi, u których doszło do wznowy lub progresji choroby po chemioterapii z wykorzystaniem pochodnych platyny.

W analizie klinicznej oprócz analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji przeprowadzona zostanie również poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.

### 6.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie ocena opłacalności leku Opdivo podawanego w monoterapii w postaci wlewu dożylnego względem chemioterapii paliatywnej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowotworem płaskonabłonkowym narządów głowy i szyi, u których doszło do wznowy lub progresji choroby po chemioterapii z wykorzystaniem pochodnych platyny.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzone zostanie porównanie kosztów i efektów zdrowotnych ocenianej interwencji oraz technologii opcjonalnych. Wybór metodyki analizy ekonomicznej będzie uzależniony od wniosków analizy klinicznej opartej na przeglądzie systematycznym literatury naukowej. W przypadku wykazania istotnej klinicznie przewagi leku Opdivo nad technologiami referencyjnymi w efektywności klinicznej, analiza ekonomiczna będzie przeprowadzona w formie analizy kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis*, CUA), w ramach której wyznaczone zostaną koszty uzyskania jednej dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY). Koszty i efekty zdrowotne zostaną poddane dyskontowaniu zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Z kolei w przypadku braku klinicznie istotnych różnic w efektywności klinicznej preparatu Opdivo, analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów (ang.: *Cost Minimisation Analysis*, CMA).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w analizach zostanie przyjęty dożywotni horyzont czasowy, za czym przemawia fakt, iż wyniki i koszty różniące ocenianych interwencji ujawniają się w ciągu całego życia chorego.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, analiza ekonomiczna będzie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

W ramach analizy zostanie przeprowadzona probabilistyczna analiza wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone będzie największą niepewnością. Ponadto zgodnie z obowiązującym rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, w ramach analizy ekonomicznej zostanie przeprowadzone wyszukiwanie dotyczące opracowanych na świecie analiz ekonomicznych dla rozpatrywanej technologii medycznej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA obowiązującymi w Polsce, opublikowanymi przez AOTMiT. Spełnione zostaną warunki z Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

### **6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Opdivo w terapii dorosłych pacjentów z nowotworem płaskonabłonkowym narządów głowy i szyi, u których doszło do wznowy lub progresji choroby po chemioterapii z wykorzystaniem pochodnych platyny.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) w 3-letnim horyzoncie czasowym. Wybrany horyzont czasowy powinien pozwolić na ujęcie w analizie czasu do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmować co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz rozpowszechnienie preparatu Opdivo w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji.

W ramach analizy wyznaczone będą wydatki płatnika publicznego, jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania aktualnego stanu finansowania terapii paliatywnej nowotworów płaskonabłonkowych narządów głowy i szyi (scenariusz istniejący) oraz wydatki, które płatnik publiczny będzie musiał ponieść w przypadku rozpoczęcia finansowania terapii z zastosowaniem preparatu Opdivo (scenariusz nowy). Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia będą przedstawione w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo zostaną przedstawione wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Didkowska J, Wojciechowska U. (2015) Nowotwory Złośliwe w Polsce w 2013 roku.
2. KRN. Raporty Krajowego Rejestru Nowotworów. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (3.1.2017).
3. Kordek R. *Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy*. 2007.
4. Ridge J, Glisson B, Lango M, Feigenberg S. Nowotwory narządów głowy i szyi. Dostęp: <https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwj0ppvx0LPWAhXGC5oKHW EJBBeQQFggmMAA&url=http%3A%2F%2Fczelej.com.pl%2Ffileuploader%2Fdownload%2Fdownload%2F%3Fd%3D0%26file%3Dcustom%252Fupload%252Ffile-1439814298.pdf&usq=AFQjCNEBSzRTynHbb8vDjj0m-QcuLadzNQ>.
5. Winn DM, Lee Y-CA, Hashibe M, Boffetta P, INHANCE consortium. (2015) The INHANCE consortium: toward a better understanding of the causes and mechanisms of head and neck cancer. *Oral Dis* 21(6):685–693.
6. Michaud DS, Langevin SM, Eliot M, Nelson HH, Pawlita M, McClean MD, Kelsey KT. (2014) High-risk HPV types and head and neck cancer. *Int. J. Cancer* 135(7):1653–1661.
7. Abdulmir AS, Hafidh RR, Abdulmuhamen N, Abubakar F, Abbas KA. (2008) The distinctive profile of risk factors of nasopharyngeal carcinoma in comparison with other head and neck cancer types. *BMC Public Health* 8:400.
8. Pinar T, Akdur R, Tuncbilek A, Altundag K, Cengiz M. (2007) The relationship between occupations and head and neck cancers. *J Natl Med Assoc* 99(1):64, 68–71.
9. Sapkota A, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Fabiánová E, Rudnai P, Janout V, Holcatova I, Brennan P, Boffetta P, Hashibe M. (2013) Indoor air pollution from solid fuels and risk of upper aerodigestive tract cancers in central and eastern Europe. *Environ. Res.* 120:90–95.
10. Raporty | KRN. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (16.2.2016).
11. Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory złośliwe krtani (C32). Dostęp: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-krtani-c32/> (23.12.2016).
12. CADONI G, BOCCIA S, PETRELLI L, DI GIANNANTONIO P, ARZANI D, GIORGIO A, DE FEO E, PANDOLFINI M, GALLÌ P, PALUDETTI G, RICCIARDI G. (2012) A review of genetic epidemiology of head and neck cancer related to polymorphisms in metabolic genes, cell cycle control and alcohol metabolism. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 32(1):1–11.
13. Gajewski P. (red.). *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2015*. Kraków 2015.
14. Meder J. (2011) Aktualne zasady postępowania diagnostyczno- terapeutycznego w onkologii. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego.
15. National Cancer Institute - National Institutes of Health. Head and Neck Cancers - Fact Sheet. [cgvFactSheet](https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/head-neck-fact-sheet), Dostęp: <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/head-neck-fact-sheet> (5.1.2017).
16. PTOK. (2014) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. Dostęp: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_01\\_Nowotwory%20nablonkowe%20glowy%20i%20szyi.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_01_Nowotwory%20nablonkowe%20glowy%20i%20szyi.pdf) (16.12.2016).
17. Cancer Treatment Centers of America. Head And Neck Cancer Staging: How is it Staged? Dostęp: <http://www.cancercenter.com/head-and-neck-cancer/stages/> (4.1.2017).
18. National Cancer Institute - National Institutes of Health. Laryngeal Cancer Treatment. [pdqCancerInfoSummary](https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/hp/laryngeal-treatment-pdq), Dostęp: <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/hp/laryngeal-treatment-pdq> (5.1.2017).
19. AAO-HN, American Head and Neck Society. (2008) TNM staging of head and neck cancer and neck dissection classification. Dostęp: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/cirugiamaxilo/neckdissectionpart1.pdf>.
20. Damjanov I, Fan F. *Cancer grading Manual*. 2013.
21. Tkanka łączna i tkanki miękkie | KRN. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-tkanki-lacznej-tkanek-miekkich/> (21.9.2017).
22. Stopień złośliwości histologicznej nowotworu. Dostęp: <http://www.sarcoma.pl/dla-chorych-i-opiekunow/abc-pacjenta-onkologicznego/wyswietl-haslo,stopien-zlosliwosci-histologicznej-nowotworu> (21.9.2017).
23. Krajowy Rejestr Nowotworów. Głowa i szyja. Nowotwory. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-narzadow-glowy-i-szyi/#r> (9.1.2017).
24. Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu. (2008) Nowotwory Głowy i Szyi. Dostęp: <http://www.e-onkologia.am.wroc.pl/docs/NOWOTWORZY%20GLOWY%20I%20SZYI.pdf> (9.1.2017).
25. Cancer Treatment Centers of America. Head and Neck Cancer Symptoms & Signs. Dostęp: <http://www.cancercenter.com/head-and-neck-cancer/symptoms/> (4.1.2017).

26. Cancer Research UK. (2016) Head and neck cancers survival statistics. Dostęp: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/head-and-neck-cancers/survival> (5.1.2017).
27. Pulte D, Brenner H. (2010) Changes in Survival in Head and Neck Cancers in the Late 20th and Early 21st Century: A Period Analysis. *Oncologist* 15(9):994–1001.
28. Finn OJ. (2008) Cancer immunology. *N. Engl. J. Med.* 358(25):2704–2715.
29. Eggermont AMM, Kroemer G, Zitvogel L. (2013) Immunotherapy and the concept of a clinical cure. *Eur. J. Cancer* 49(14):2965–2967.
30. Weber JS. (2014) Current Perspectives on Immunotherapy. *Seminars in Oncology* 41, Supplement 5:S14–S29.
31. Blank CU. (2014) The perspective of immunotherapy: new molecules and new mechanisms of action in immune modulation. *Curr Opin Oncol* 26(2):204–214.
32. Blank CU, Hooijkaas AI, Haanen JB, Schumacher TN. (2011) Combination of targeted therapy and immunotherapy in melanoma. *Cancer Immunol. Immunother.* 60(10):1359–1371.
33. Chin L, Garraway LA, Fisher DE. (2006) Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. *Genes Dev.* 20(16):2149–2182.
34. Addeo A, Rinaldi CR. (2013) Treatment with ipilimumab: a case report of complete response in a metastatic malignant melanoma patient. *Case Rep Oncol* 6(2):285–288.
35. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, Patt D, Chen T-T, Berman DM, Wolchok JD. (2015) Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J. Clin. Oncol.* 33(17):1889–1894.
36. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalciou C, i in. (2015) Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *New England Journal of Medicine* 372(4):320–330.
37. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, i in. (2015) Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *New England Journal of Medicine* 373(1):23–34.
38. EMA. (2016) Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf).
39. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Leming PD, Spigel DR, Antonia SJ, Horn L, Drake CG, i in. (2012) Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 366(1533–4406 (Electronic)):2443–2454.
40. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, Vaishampayan UN, Drabkin HA, George S, Logan TF, Margolin KA, Plimack ER, Lambert AM, Waxman IM, Hammers HJ. (2015) Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 33(1527–7755 (Electronic)):1430–1437.
41. FDA approves Opdivo for advanced melanoma. FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm427716.htm>.
42. FDA expands approved use of Opdivo in advanced lung cancer. Dostęp: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm466413.htm>.
43. Nivolumab (Opdivo Injection). FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm474092.htm>.
44. FDA Grants Nivolumab Breakthrough Designation for Head and Neck Cancer. Dostęp: <http://global.onclive.com/web-exclusives/fda-grants-nivolumab-breakthrough-designation-for-head-and-neck-cancer> (4.5.2016).
45. FDA Grants Breakthrough Designation to Nivolumab in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Dostęp: <http://www.ascopost.com/News/40506>.
46. Nivolumab Gets Breakthrough Designation for Hodgkin's Lymphoma | AJMC. Dostęp: <http://www.ajmc.com/meetings/past-event/newsroom/nivolumab-gets-breakthrough-designation-for-hodgkins-lymphoma> (4.5.2016).
47. U.S. Food and Drug Administration Accepts for Priority Review Bristol-Myers Squibb's Supplemental Biologics License Application for Opdivo® (nivolumab) for the Treatment of Classical Hodgkin Lymphoma Patients | BMS Newsroom. Dostęp: <http://news.bms.com/press-release/biologics/us-food-and-drug-administration-accepts-priority-review-bristol-myers-squibb> (5.5.2016).
48. Nivolumab Receives FDA Breakthrough Therapy Designation for Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma - The ASCO Post. Dostęp: <http://www.ascopost.com/News/42691> (14.6.2017).
49. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, Maio M, Binder M, Bohnsack O, Nichol G, Humphrey R, Hodi FS. (2009) Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin. Cancer Res.* 15(23):7412–7420.



50. Hoos A, Parmiani G, Hege K, Sznoł M, Loibner H, Eggermont A, Urba W, Blumenstein B, Sacks N, Keilholz U, Nichol G, Cancer Vaccine Clinical Trial Working Group. (2007) A clinical development paradigm for cancer vaccines and related biologics. *J. Immunother.* 30(1):1–15.
51. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, Suda M, Ramaiya NH, Hodi FS. (2013) Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. *Clin. Cancer Res.* 19(14):3936–3943.
52. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, Lin NU, Litière S, Dancey J, Chen A, Hodi FS, Therasse P, Hoekstra OS, Shankar LK, Wolchok JD, i in. (2017) iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 18(3):e143–e152.
53. Paleri V, Roland N (red.). (2016) Head and Neck Cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. Dostęp: <http://bahno.org.uk/wp-content/uploads/2014/03/UK-Head-and-Cancer-Guidelines-2016.pdf> (16.12.2016).
54. Adelstein D, Gillison ML, Pfister DG, Spencer S, Adkins D, Brizel DM, Burtness B, Busse PM, Caudell JJ, Cmelak AJ, Colevas AD, Eisele DW, Fenton M, Foote RL, Gilbert J, i in. (2017) NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 15(6):761–770.
55. Mesía R, Pastor M, Grau JJ, Barco E del, SEOM. (2013) SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (HNC) 2013. *Clin Transl Oncol* 15(12):1018–1024.
56. Grégoire V, Lefebvre J-L, Licitra L, Felip E, Group O behalf of the E-EGW. (2010) Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21(suppl 5):v184–v186.
57. FDA MedWatch. (2016) Opdivo - highlights of prescribing information. Dostęp: [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_opdivo.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_opdivo.pdf).
58. European Medicines Agency. OPDIVO - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/003985/WC500197949.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/003985/WC500197949.pdf).
59. URPL. Trexan - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=6775> (22.12.2016).
60. URPL. Methotrexat-Ebewe - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4321> (22.12.2016).
61. URPL. Rejestr Produktów Leczniczych. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1#results> (22.12.2016).
62. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM\\_MZ/2017/87/journal/4038](http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2017/87/journal/4038).
63. EMA. (2015) Erbitux - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000558/WC500029119.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf) (22.12.2016).
64. EMA. (2004) Erbitux - Procedural steps taken before authorisation. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_before\\_authorisation/human/000558/WC500029114.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_before_authorisation/human/000558/WC500029114.pdf) (22.12.2016).
65. EMA. (2015) Erbitux - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000558/WC500029115.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000558/WC500029115.pdf) (22.12.2016).
66. EMA. (2016) Docetaxel Accord - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002539/WC500128368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002539/WC500128368.pdf) (23.12.2016).
67. EMA. (2016) Docetaxel Kabi - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002325/WC500128838.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002325/WC500128838.pdf) (23.12.2016).
68. EMA. (2016) Docetaxel Teva - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001107/WC500073419.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001107/WC500073419.pdf) (23.12.2016).
69. EMA. (2016) Docetaxel Winthrop - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000808/WC500036788.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000808/WC500036788.pdf) (23.12.2016).
70. EMA. (2016) Taxespira/Docetaxel Hospira UK Limited - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003925/WC500193691.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003925/WC500193691.pdf) (23.12.2016).
71. EMA. (2016) Taxotere - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000073/WC500035264.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf) (23.12.2016).

72. URPL. Qvidadotax - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33377> (23.12.2016).
73. URPL. Docetaxel AqVida - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33637> (23.12.2016).
74. EMA. European public assessment reports. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=docetaxel&category=human&isNewQuery=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=docetaxel&category=human&isNewQuery=true) (23.12.2016).
75. ChPL - Paclitaxelum TEVA. Dostęp: <http://docplayer.pl/3529951-Charakterystyka-produktu-leczniczego-paclitaxelum-teva-6-mg-ml-koncentrat-do-sporzadzania-roztworu-do-infuzji.html>.
76. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 30 marca 2017 r. Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/legalact/getActPdf/2017/0/45>.
77. ChPL- Cisplatin Kabi. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33093>.
78. ChPL - Cisplatin Teva. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADIAMQA0ADIANwAtADIAMAAXADYAMAA1ADANAANAADAAMAawADAAMAAtADIAMQA3ADYAXwBCAC0AMgAwADEANgAwAdcAMQAYADAAMAAXADAAMA AA3AC4AcABKAGYA>.
79. URPL. (2017) Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej - Załącznik nr 1 do obwieszczenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 31 marca 2017 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (poz. 39). Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urz%C4%99du-z-dnia-31-marca-2017-r-w-sprawie-urz%C4%99dowego-wykazu-produkt%C3%B3w-leczniczych> (23.12.2016).
80. Charakterystyka Produktu Leczniczego: 5-Fluorouracil-Ebewe. Dostęp: <https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc11988/5-fluorouracil-ebewe-dokument.pdf>.
81. ChPL - Fluorouracil Accord. Dostęp: [http://chpl.com.pl/data\\_files/2014-04-23\\_fluorouracil\\_accord\\_var\\_024\\_spc.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2014-04-23_fluorouracil_accord_var_024_spc.pdf).
82. ChPL - Endoxan (cyklofosamid). Dostęp: [http://www.baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/Oncology/Endoxan\\_1\\_g.pdf](http://www.baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/Oncology/Endoxan_1_g.pdf).
83. ChPL- Demacylan (cyklofosamid).
84. ChPL - Dacarbazin Teva. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADKAMgAwADAALQAYADAAMQA1ADAAOAAyADYAMAAwADAAMAawADAALQA2ADUANwBfAEEALQAYADAAMQA2ADAANgAwADYAMgAxADMAOQAXADIALgBwAGQAZgA=>.
85. ChPL- Detimedac. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADIAOQAwADUANgAtADIAMAAXADcAMAAYADA AOQAwADAAMAawADAAMAAtADIAMAAXADEAXwBOAC0AMgAwADEANwAwADIAMgAzADAAMAawADYAM AAyAC4AcABKAGYA>.
86. ChPL Holoxan. Dostęp: [http://baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/Oncology/Endoxan\\_1%20g.pdf](http://baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/Oncology/Endoxan_1%20g.pdf).
87. ChPL- Adriblastina PFS. Dostęp: [http://chpl.com.pl/data\\_files/2013-03-08\\_adriblastina\\_pfs\\_chpl\\_final.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2013-03-08_adriblastina_pfs_chpl_final.pdf).
88. ChPL- Adriblastina R.D (doksorubicyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADkAMgA0ADIALQAYADAAMQA2ADAANwAxADE AMAAwADAAMAawADAALQAxADgAMgA1AF8AQQAtADIAMAAXADYAMAA4ADEAMgAwADAAMAAXADEAMw AuAHAZABmAA==>.
89. ChPL -Doxorubicin Ebewe. Dostęp: <https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc21477/doxorubicin-ebewe-dokument.pdf>.
90. ChPL- Doxorubicin Accord. Dostęp: [http://chpl.com.pl/data\\_files/2013-08-26\\_doxorubicinum\\_spc\\_final.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2013-08-26_doxorubicinum_spc_final.pdf).
91. ChPL- Doxorubicin Medac. Dostęp: [http://chpl.com.pl/data\\_files/2012-02-29\\_18042-spc-pl-doxorubicin-medac-2mgml-uk-h-2719-001.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2012-02-29_18042-spc-pl-doxorubicin-medac-2mgml-uk-h-2719-001.pdf).
92. ChPL - Caelyx (doksorubicyna). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170324137504/anx\\_137504\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170324137504/anx_137504_pl.pdf).
93. ChPL- Myocet (doksorubicyna). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150127130862/anx\\_130862\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150127130862/anx_130862_pl.pdf).
94. ChPL Vinblastin-Richter. Dostęp: <https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka-Vinblastin-Richter.pdf>.
95. ChPL- Vincristin Richter. Dostęp: <http://onkologia-online.pl/upload/1/391/Vincristin-Richter.PDF>.

96. ChPL- Vincristine Teva. Dostęp: <https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc22657/vincristine-teva-dokument.pdf>.
97. ChPL Navirel. Dostęp: [http://chpl.com.pl/data\\_files/2011-02-22\\_20110212\\_spc-pl-navirel-10mgml-dk-h-0857-001-fin.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2011-02-22_20110212_spc-pl-navirel-10mgml-dk-h-0857-001-fin.pdf).
98. ChPL Navelbine. Dostęp: [http://file.esculap.com/pl/20080613\\_navelbine\\_kaps\\_chpl.pdf](http://file.esculap.com/pl/20080613_navelbine_kaps_chpl.pdf).
99. Charakterystyka produktu leczniczego - Etopozyd Accord. EMA Dostęp: [www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl\\_etopozyd\\_accord\\_0.pdf](http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_etopozyd_accord_0.pdf) (27.9.2017).
100. Charakterystyka produktu leczniczego - Etoposid-Ebewe. EMA Dostęp: <https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product.../etoposid-ebewe-dokument.pdf> (27.9.2017).
101. (<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABI AHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAxADIALQAwADIALQAYADcAX wBwAGwALQBzAHAAYwAtAGMABABIAGEAcgAuAHAAZABmAA==>) ChPL- Bleomedac (bleomycyna).
102. National Institute for Health and Care Excellence. (2017) Nivolumab for treating squamous cell carcinoma of the head and neck after platinum - based chemotherapy. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10080/documents/appraisal-consultation-document>.
103. SMC. (2017) SMC No 1261/17 Nivolumab, 10mg/mL concentrate for solution for infusion (Opdivo®). Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/nivolumab\\_Opdivo\\_FINAL\\_August\\_2017\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/nivolumab_Opdivo_FINAL_August_2017_for_website.pdf).
104. CADTH, Pan-Canadian Oncology Drug Review. (2017) pCORD Expert Review Committee (pERC). Final Recommendation. Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_nivolumab\\_opdivo\\_schn\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_nivolumab_opdivo_schn_fn_rec.pdf).
105. AOTMiT. (2014) Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania cetyksymabu we wskazaniu: płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/298/REK/RP\\_4\\_2014\\_cetuksymab.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/298/REK/RP_4_2014_cetuksymab.pdf).
106. AOTMiT. (2013) Rekomendacja nr 75/ 2013 z dnia 1 lipca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Erbitux, cetuksymab, roztwór do infuzji, 5mg/ml, 1 fiołka a 20 ml oraz 1 fiołka a 100 ml, w ramach programu lek owego "leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/057/REK/RP\\_75\\_2013\\_Erbitux.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/057/REK/RP_75_2013_Erbitux.pdf).
107. NICE. Rekomendacja NICE w sprawie finansowania cetuksymabu we wskazaniu zaawansowany płaskonabłonkowy rak głowy i szyi. 2008 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta145/resources/cetuximab-for-the-treatment-of-locally-advanced-squamous-cell-cancer-of-the-head-and-neck-82598255956933>.
108. SMC. (2006) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania cetuksymabu we wskazaniu: zaawansowany płaskonabłonkowy rak głowy i szyi. Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/cetuximab\\_\\_Erbitux\\_279-06.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/cetuximab__Erbitux_279-06.pdf).
109. HAS. (2006) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania cetuksymabu we wskazaniu rak głowy i szyi. Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ct\\_3135\\_erbitux\\_ang.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ct_3135_erbitux_ang.pdf).
110. Health AGD of. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Cetuximab, solution for IV infusion, 100mg in 50mL, Erbitux®, March 2007. Australian Government Department of Health Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-03/pbac-psd-cetuximab-mar07> (21.9.2017).
111. PBAC. (2016) Rekomendacja PBAC cetuximab. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/cetuximab-psd-november-2016.pdf>.
112. PBAC. (2016) Rekomendacja PBAC CETUXIMAB. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/cetuximab-psd-march-2016.pdf>.
113. PBAC. (2008) Rekomendacja PBAC - Docetaxel. Dostęp: [http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-07/Docetaxel\\_Final\\_PSD\\_Sanofi\\_-\\_Aventis.pdf](http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-07/Docetaxel_Final_PSD_Sanofi_-_Aventis.pdf).
114. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) v.3.0. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>.
115. [REDACTED]
116. HTA Consulting. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/pl> (9.8.2016).
117. EMA. (2017) ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003820/WC500190990.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf).
118. EMA. (2017) ChPL Giotrif (afanitininib). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002280/WC500152392.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002280/WC500152392.pdf).

## 8. SPIS TABEL

Tabela 1.	Liczba, surowy współczynnik oraz zmiana surowego współczynnika nowych zachorowań oraz zgonów w Polsce w roku 2013 [1, 2].....	15
Tabela 2.	Diagnostyka NPSG [16].....	18
Tabela 3.	Stopnie zaawansowania nowotworów głowy i szyi.....	19
Tabela 4.	Klasyfikacja TNM – stopień zaawansowania nowotworów krtani, części ustnej gardła, części krtaniowej gardła, jamy ustnej, gruczołów ślinowych i zatok przynosowych [19].....	21
Tabela 5.	Klasyfikacja TNM – stopień zaawansowania nowotworów nosowej części gardła.....	24
Tabela 6.	Przeżycie roczne, pięcio i dziesięcioletnie po leczeniu wybranych NPGS.....	27
Tabela 7.	Powszechnie stosowanie parametry oceny skuteczności terapii onkologicznej.....	33
Tabela 8.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej.....	36
Tabela 9.	Preparaty zalecane w monoterapii jako alternatywa dla schematów opartych na pochodnych platyny.....	38
Tabela 10.	Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki w przypadku wystąpienia toksyczności docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem. [66–73].....	47
Tabela 11.	Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających doksorubicynę [87–93].....	66
Tabela 12.	Status refundacyjny leków stosowanych w terapii NPGS dostępnych w Polsce (stan na 28 grudnia 2016 r.).....	75
Tabela 13.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące leków stosowanych w monoterapii w leczeniu NPGS.....	76
Tabela 14.	Charakterystyka badania Ferris 2016.....	79