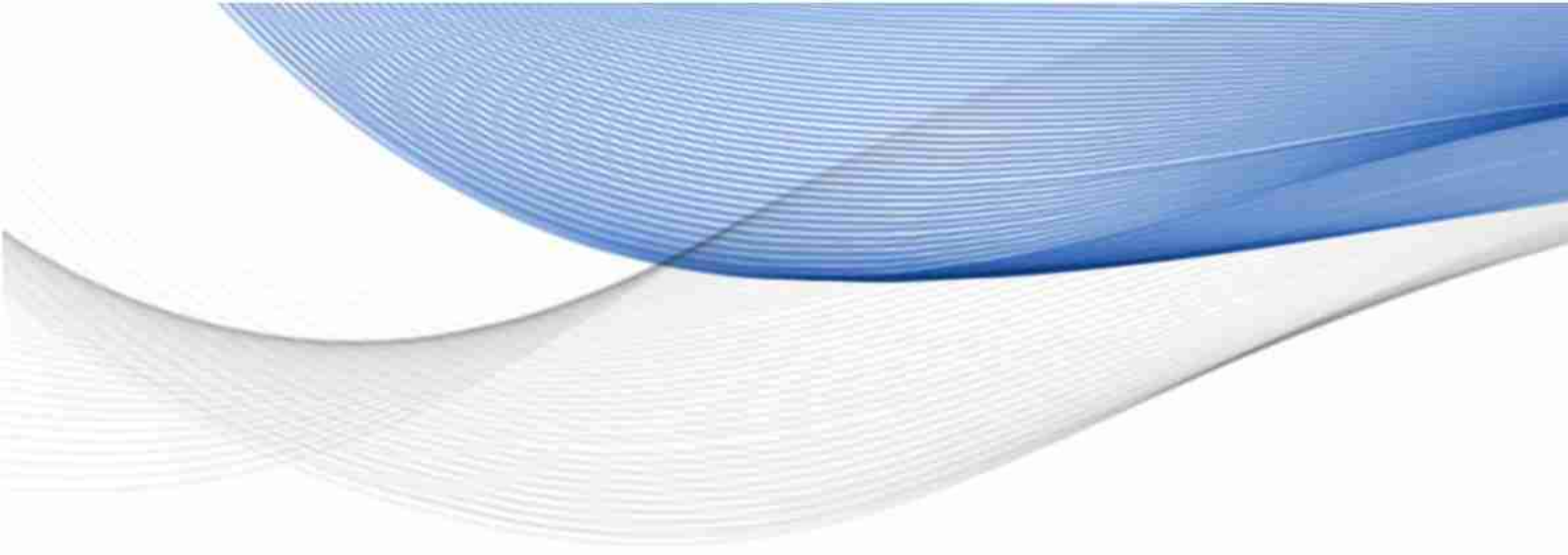


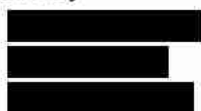


Pembrolizumab (Keytruda®) w okołooperacyjnym leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2025

Autorzy



Dane kontaktowe

HealthQuest Sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel. +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez firmę MSD.

Zamawiający

MSD Polska
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
Słowa kluczowe	10
1 Cel analizy	11
2 Problem zdrowotny	13
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	13
2.2 Etiologia i patogeneza	14
2.3 Rozpoznawanie	14
2.3.1 Ocena stopnia zróżnicowania histologicznego	15
2.3.2 Ocena stopnia zaawansowania wg skali TNM	15
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie	20
2.5 Epidemiologia	21
2.6 Obciążenie chorobą	27
2.6.1 Obciążenie objawami	27
2.6.2 Funkcjonowanie społeczne i emocjonalne	28
2.6.3 Obciążenie chorobą na podstawie danych <i>Global Burden of Disease</i> (GBD)	29
2.6.4 Obciążenie ekonomiczne	29
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	39
2.8 Aktualne postępowanie medyczne	51
2.9 Wybór populacji docelowej	52
3 Interwencja	53
3.1 Charakterystyka pembrolizumabu	53
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	54
3.1.2 Przeciwwskazania	58
3.1.3 Przedawkowanie	58
3.1.4 Działania niepożądane	58
3.2 Status refundacyjny w Polsce	68
3.2.1 Aktualny status refundacyjny w Polsce	68
3.2.2 Wnioskowane warunki refundacji dla pembrolizumabu	69
3.2.3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla pembrolizumabu	69
3.3 Rekomendacje refundacyjne	71
3.3.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	71
3.3.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	71
4 Technologie opcjonalne	73
4.1 Refundowane technologie medyczne w Polsce	73
4.2 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	75

4.2.1	Resekcja chirurgiczna.....	76
4.2.2	Radioterapia pooperacyjna.....	77
4.2.3	Cisplatyna	77
5	Efekty zdrowotne	83
6	Rodzaj i jakość dowodów	86
7	Podsumowanie	87
8	Aneks 1. Propozycja zmian w treści programu lekowego	89
	Spis rycin.....	97
	Spis tabel.....	98
	Bibliografia.....	100

Wykaz skrótów i akronimów

5-FU	5-fluorouracyl
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BAC	biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
BSC	najlepsze leczenie objawowe (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	cisplatyna
CPS	łączny pozytywny wynik (ang. <i>combined positive score</i>)
CRT	chemioradioterapia
DALY	lata życia skorygowane o niesprawność (ang. <i>disability-adjusted life years</i>)
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)
EGFR	receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HNSCC	rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. <i>head and neck squamous cell carcinoma</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
pc.	powierzchnia ciała
PEM	pembrolizumab
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RFS	przeżycie bez nawrotu (ang. <i>relapse-free survival</i>)
RT	radioterapia
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i> - program National Cancer Institute
SoC	terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i>)
TK	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i> , CT)
TNM	klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (ang. <i>tumor - guz, nodus - węzeł, metastasis - przerzuty</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

YLD	utraczone lata życia z powodu niesprawności (ang. <i>years lived with disability</i>)
YLL	utraczone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (ang. <i>years of life lost</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) w okołooperacyjnym leczeniu miejscowo zaawansowanego, resekcyjnego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , jako leczenie neoadjuwantowe w monoterapii, kontynuowane jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny, a następnie jako monoterapia. Wnioskowane wskazanie jest węższe niż wskazanie rejestracyjne (ChPL Keytruda) i obejmuje pacjentów z rakiem jamy ustnej, ustnej części gardła p16-, krtaniowej części gardła i krtani w stadium III/IVA oraz ustnej części gardła p16+ w stadium III T4 N0-2 (według 8. wydania TNM) zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32).

Populacja (P)

Nabłonkowe nowotwory głowy i szyi obejmują raki umiejscowione w górnej części układu pokarmowego i oddechowego (wargi, jama ustna, gardło, krtań, jama nosowa, gruczoły ślinowe, zatoki oboczne nosa). Naturalny przebieg kliniczny i rokowanie w wymienionych nowotworach mogą się różnić w zależności od umiejscowienia, ale podobieństwa diagnostyczne i terapeutyczne powodują ich ujmowanie w jednej grupie. Zdecydowaną większość nowotworów nabłonkowych głowy i szyi, ponad 90% wszystkich przypadków, stanowią raki płaskonabłonkowe o różnym stopniu zróżnicowania, wywodzące się z nabłonka błon śluzowych (PTOK 2014, KRN).

Nowotwory narządów głowy i szyi cechuje ogólnie niekorzystne rokowanie, które zależy w głównej mierze od umiejscowienia i etiologii nowotworu. Ważnym czynnikiem prognostycznym jest również stan okolicznych węzłów chłonnych. Zgodnie z danymi KRN przeżycie 5-letnie w grupie chorób ICD-10 C00-C14 jest na poziomie ok. 45% (względne/standaryzowane) i ok. 37% (obserwowane), natomiast w przypadku raka krtani (ICD-10 C32) 5-letnie przeżycie wynosi ok. 51% (względne/standaryzowane) i ok. 42% (obserwowane) (KRN Raporty).

Nowotwory głowy i szyi są 8. najczęściej występującym nowotworem na świecie (IARC 2025). W ostatnich latach liczba zachorowań i zgonów z powodu nowotworów głowy i szyi opisanych kodami ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14 i C32 w Polsce jest na stabilnym poziomie, tj. ok. 5 500 nowych zachorowań rocznie i ok. 4 tys. zgonów rocznie (KRN Raporty). Nowotwory o wymienionych kodach w 2022 roku stanowiły 6% wszystkich nowych zachorowań na nowotwory i 2% zgonów z powodu nowotworów, z czego 77% nowych przypadków i 79% zgonów raportowano u mężczyzn (KRN Raporty).

Z kolei w publikacji Seiwert 2005 oszacowano, że około 50% przypadków HNSCC rozpoznawanych jest w stadium lokalnego zaawansowania (III, IVA, IVB wg klasyfikacji TNM) (Seiwert 2005).

Rak głowy i szyi powoduje znaczne obciążenie objawami, takimi jak ból, owrzodzenie, zajęcie tkanki, które z reguły utrudniają podstawowe czynności życiowe (oddychanie,

odżywianie i mowę), a niekiedy mogą upośledzać wzrok, słuch, węch, smak i inne funkcje układu nerwowego. Zniekształcenia i ubytki czynnościowe powodowane chorobą oraz jej leczeniem mają bardzo negatywne skutki psychologiczne, emocjonalne i społeczne (PTOK 2014, KRN). Wszystko to powoduje pogorszenie jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia. Zgodnie z danymi IHME w Polsce w 2023 roku z powodu raka wargi, jamy ustnej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani utracono 130 019 lat życia skorygowanych o niesprawność (DALY), 3 001 lat życia z powodu niesprawności (YLD) oraz 127 018 lat życia z powodu przedwczesnego zgonu (YLL). Leczenie HNSCC powoduje znaczne obciążenie ekonomiczne wynikające zarówno z kosztów bezpośrednich, jak i pośrednich, związanych z utratą produktywności pacjentów i ich opiekunów.

Na podstawie najnowszych wytycznych klinicznych u dorosłych chorych z resekcyjnym, płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, ustnej części gardła p16-, krtaniowej części gardła i krtani w stadium III/IVA oraz ustnej części gardła p16+ w stadium III T4 N0-2 (zgodnie z 8. wydaniem TNM) możliwe jest zastosowanie następujących schematów leczenia:

- PEM + operacja + RT ± CIS + PEM,
- operacja + RT ± CT,
- neoCT + operacja + RT ± CT,
- operacja,
- CRT jednoczasowa;
- RT radykalna;
- neoCT + RT ± CT.

W ramach radioterapii najczęściej zalecana jest teleradioterapia z modulacją intensywności dawki (ang. *Intensity-Modulated Radiotherapy*, IMRT), natomiast ramach chemioterapii pooperacyjnej wytyczne zdecydowanie preferują stosowanie cisplatyny i tylko w przypadku przeciwwskazań do cisplatyny dopuszczają stosowanie innych leków jak docetaksel czy cetuksymab. Chemioterapia neoadjuwantowa zalecana jest jedynie u wybranych pacjentów (bardziej zaawansowanych, na granicy resekcyjności). Sama operacja jest postępowaniem w przypadku niskiego stopnia zaawansowania oraz przeciwwskazań do terapii uzupełniającej. Radioterapię radykalną i chemioradioterapię (bez resekcji) stosuje się u chorych z HNSCC, którzy nie kwalifikują się do operacji oraz w ramach postępowania oszczędzającego, jako alternatywa dla okaleczających zabiegów chirurgicznych.

Interwencja (I)

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Pembrolizumab wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.

Z powodu niedawnej publikacji wyników badania KEYNOTE-689 (Uppaluri 2025) pembrolizumab w okołooperacyjnym leczeniu raka głowy i szyi uwzględniono jedynie w wytycznych amerykańskich *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2025), które są często aktualizowane. Pembrolizumab w okołooperacyjnym leczeniu raka głowy i szyi zarejestrowany został przez FDA 12 czerwca 2025 roku, natomiast przez Komisję Europejską 29 października 2025 roku. Ponadto, 3 października 2025 roku pembrolizumab w analizowanym wskazaniu uzyskał pozytywną rekomendację refundacyjną od *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC 2025).

Obecnie pembrolizumab (Keytruda®) nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, preparat leczniczy Keytruda® jest refundowany w ramach grupy limitowej „1143.0, Pembrolizumab” w 10 programach lekowych, w tym również w ramach leczenia neoadjuwantowego, kontynuowanego następnie jako leczenie adjuwantowe w przypadku raka płuca (program lekowy B.6) i raka piersi (program lekowy B.9.FM).

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu w ramach istniejącego programu lekowego B.52. *Leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)*. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań w ramach istniejącej grupy limitowej 1143.0, Pembrolizumab w katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Komparatory (C)

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, aktualna praktyką w Polsce [REDAKTOWANE] schemat operacja + RT ± CIS zostanie w największym stopniu zastąpiony przez terapię PEM + operacja + RT ± CIS + PEM. W związku z powyższym, w niniejszej analizie komparator stanowi schemat operacja + RT ± CIS.

Typ badań (S)

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną) i opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) oraz badania pozwalające na ocenę efektywności praktycznej analizowanej interwencji i komparatora, w których oceniono predefiniowane na podstawie wytycznych, istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające ważną rolę w analizowanej jednostce chorobowej.

Podsumowanie

Na podstawie niniejszej analizy określono schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*), który przedstawiono w poniższej tabeli.

Rak głowy i szyi to choroba o złym rokowaniu, prowadząca do wysokiego odsetka nawrotów i zgonów. Dlatego niezwykle ważne jest jej wczesne wykrycie i skuteczne leczenie na wczesnych etapach zaawansowania. Pembrolizumab jest pierwszą od 2004 roku terapią rozszerzającą dotychczasowy schemat leczenia resekcyjnego HNSCC, gdzie operację uzupełnia się pooperacyjną radioterapią ± cisplatyną, w związku z czym stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w analizowanej populacji chorych.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym, resekcyjnym, płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, ustnej części gardła p16-, krtaniowej części gardła i krtani w stadium III/IVA oraz ustnej części gardła p16+ w stadium III T4 N0-2 (zgodnie z 8. wydaniem TNM; ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32), u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .
Interwencja (I)	Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym w monoterapii (2 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub 1 dawka 400 mg), kontynuowanym jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny (3 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub 2 dawki po 400 mg co 6 tygodni), a następnie jako monoterapia (12 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 6 dawek po 400 mg co 6 tygodni) (ChPL Keytruda): • PEM + operacja + RT $\pm$ CIS + PEM (PEM+SoC).
Komparator (C)	• operacja + RT $\pm$ CIS (SoC).
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: • przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od progresji, choroby, zdarzeń lub nawrotu, • czas do wystąpienia progresji, choroby, zdarzenia lub nawrotu, • radiologiczna odpowiedź na leczenie, • odpowiedź patomorfologiczna, • punkty końcowe związane z operacją, • jakość życia. Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane łącznie, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane o dużym nasileniu, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, • zgony.
Typ badań (S)	• Badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego; CIS - cisplatyna; CPS - łączny pozytywny wynik (ang. *combined positive score*); PEM - pembrolizumab; RT - radioterapia; SoC - opieka standardowa (ang. *standard of care*); TNM - klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (ang. *tumor - guz, nodus - węzeł, metastasis - przerzuty*).

Słowa kluczowe

pembrolizumab, resekcyjny, płaskonabłonkowy rak głowy i szyi, leczenie okołooperacyjne, leczenie neoadjuwantowe, leczenia adjuwantowe, analiza problemu decyzyjnego

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) w okołooperacyjnym leczeniu miejscowo zaawansowanego, resekcyjnego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , jako leczenie neoadjuwantowe w monoterapii, kontynuowane jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny, a następnie jako monoterapia. Wnioskowane wskazanie jest węższe niż wskazanie rejestracyjne i obejmuje pacjentów z rakiem jamy ustnej, ustnej części gardła p16-, krtaniowej części gardła i krtani w stadium III/IVA oraz ustnej części gardła p16+ w stadium III T4 N0-2 (8. wydanie TNM) zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32).

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania pembrolizumabu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;

- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi (ang. *head and neck squamous cell carcinoma*, HNSCC) to heterogenna grupa nowotworów umiejscowionych w górnej części układu oddechowego i pokarmowego. Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi obejmują:

- wargi,
- jamę ustną,
- gardło,
- krtani,
- jamę nosową,
- gruczoły ślinowe,
- zatoki oboczne nosa (PTOK 2014, KRN).

Nowotwory te różnią się między sobą przebiegiem klinicznym i rokowaniem, ze względu jednak na pewne cechy wspólne ujmowane są jako jedna grupa. Ponad 90% wszystkich przypadków nowotworów nabłonkowych głowy i szyi stanowią raki płaskonabłonkowe o różnym stopniu zróżnicowania, wywodzące się z nabłonka błon śluzowych (PTOK 2014).

Przedmiotem niniejszej analizy są nowotwory opisane następującymi kodami ICD-10 (zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego B.52 Leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi):

C01 - Nowotwór złośliwy nasady języka,

C02 - Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części języka,

C03 - Nowotwór złośliwy dziąsła,

C04 - Nowotwór złośliwy dna jamy ustnej,

C05 - Nowotwór złośliwy podniebienia,

C06 - Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej,

C09 - Nowotwory złośliwe migdałka,

C10 - Nowotwór złośliwy części ustnej gardła,

C12 - Nowotwór złośliwy schyłku gruszkowatego,

C13 - Nowotwór złośliwy części krtaniowej gardła,

C14 - Nowotwór złośliwy o innym i o bliżej nieokreślonym umiejscowieniu w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła,

C32 - Nowotwór złośliwy krtani.

2.2 Etiologia i patogeneza

Do czynników rakotwórczych w przypadku powstawania płaskonabłonkowych raków narządów głowy i szyi zalicza się:

- ekspozycję błon śluzowych na dym tytoniowy (podstawowy czynnik);
- nadużywanie wysokoprocentowego alkoholu;
- niedostateczną higienę jamy ustnej;
- mechaniczne drażnienie błony śluzowej (np. niedopasowane protezy stomatologiczne, ukruszone zęby);
- infekcje wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. *human papilloma virus* – HPV), szczególnie typu 16 (dotyczy to głównie raka ustnej części gardła, rzadziej raka jamy ustnej i krtani);
- zakażenie wirusem Epsteina-Barr występuje u 70-90% chorych na raka nosowej części gardła (PTOK 2014, KRN).

Szczególnie ryzykowna jest jednoczesna ekspozycja na dym tytoniowy i alkohol - efekt kancerogeny synergistyczny, a nie addytywny (PTOK 2014).

U pacjentów z nowotworami nabłonkowymi głowy i szyi często stwierdza się również zaburzenia molekularne, takie jak mutacje genów supresorowych (np. *TP53*), mutacje w sekwencjach mikrosatelitarnych (mutacje genów *missmatch repair* odpowiedzialnych za naprawę DNA), ekspresję, nadekspresję i mutacje receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, ang. *epidermal growth factor receptor*) i innych z rodziny HER, mutacje w genach czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*) i odpowiednich receptorów oraz amplifikacja niektórych onkogenów (np. BCL-1 czy INT-2). Aktywacja szlaków sygnałowych związanych z czynnikami wzrostu lub ich receptorami skutkuje nasileniem proliferacji i migracji komórek nowotworowych, hamowaniem mechanizmów apoptozy, przyspieszeniem neoangiogenezy oraz stymulowaniem tworzenia przerzutów z efektem klinicznym w postaci progresji nowotworu oraz indukcji oporności na napromienianie i chemioterapię (CTH) (PTOK 2014).

Chorzy na płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi cechują się zwiększonym ryzykiem wystąpienia drugiego niezależnego nowotworu. Drugie nowotwory pierwotne rozwijają się głównie w drogach oddechowych (płuco, krtień) lub górnym odcinku przewodu pokarmowego (jama ustna, gardło, przełyk). Ryzyko to szacuje się na prawie 2% rocznie oraz 36% w ciągu 20 lat. Podstawową przyczyną tego zjawiska jest narażenie na wspólne dla obu nowotworów czynniki kancerogenne (PTOK 2014).

2.3 Rozpoznawanie

Rozpoznanie patomorfologiczne nowotworu narządów głowy i szyi opiera się na ocenie biopsji wycinkowej pobranej – najlepiej – z ogniska pierwotnego lub przerzutowo zmienionego węzła chłonnego. Ocena cytologiczna materiału pobranego drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) jest niewystarczająca dla ustalenia rozpoznania

pierwotnego. Wyjątek stanowią nowotwory dużych gruczołów ślinowych, w przypadku których wyjściowym leczeniem jest zawsze zabieg operacyjny (PTOK 2014).

Algorytm diagnostyczny mający na celu ustalenie stopnia klinicznego zaawansowania w przypadku nowotworów głowy i szyi obejmuje (KRN):

- wywiad,
- badanie lekarskie z oceną węzłów chłonnych szyjnych oraz nadobojczykowych,
- badanie laryngologiczne, w tym endoskopowe,
- biopsję podejrzanych zmian,
- badanie obrazowe (między innymi tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny),
- ultrasonografia węzłów chłonnych szyi.

Konieczne jest również wykonanie podstawowych badań wykluczających przerzuty odległe lub obecność drugiego, niezależnego, nowotworu dróg oddechowych, które obejmują zwykle rentgenografię (RTG) klatki piersiowej w 2 projekcjach i USG jamy brzusznej (PTOK 2014).

2.3.1 Ocena stopnia zróżnicowania histologicznego

Z patomorfologicznego punktu widzenia wyróżnia się trzy podstawowe podtypy raka płaskonabłonkowego, zależnie od stopnia zróżnicowania nowotworu:

- wysoko zróżnicowane (G1);
- średnio zróżnicowane (G2);
- nisko zróżnicowane (G3).

Cecha GX oznacza, że stopień zróżnicowania histologicznego nie może być oceniony.

Raki wysoko zróżnicowane rozwijają się przede wszystkim w obrębie jamy ustnej, krtani i krtaniowej części gardła; raki o niskim stopniu zróżnicowania obejmują ustną część gardła, szczególnie okolice migdałków i łuków podniebiennych oraz podniebienia miękkiego i tylnej ściany gardła, natomiast w jamie nosowej i nosowej części gardła dominują raki nisko zróżnicowane nierogowaciejące i niezróżnicowane (PTOK 2014).

2.3.2 Ocena stopnia zaawansowania wg skali TNM

W odniesieniu do nabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi stosuje się klasyfikację zaawansowania klinicznego (TNM) i patomorfologicznego (pTNM) rekomendowaną przez AJCC (*American Joint Committee on Cancer*), gdzie:

- T (*tumor* - guz) określa wielkość guza pierwotnego, jego umiejscowienie i naciekanie sąsiednich struktur;
- N (*nodus* - węzeł) określa stan regionalnych węzłów chłonnych - wielkość przerzutu oraz ilość zajętych węzłów chłonnych;
- M (*metastasis* - przerzut) określa obecność lub brak przerzutów odległych.

Klasyfikacja pTNM może być oceniona jedynie u chorych po doszczętnym leczeniu chirurgicznym, na podstawie badania patomorfologicznego usuniętych tkanek. Kategorie pT, pN i pM zazwyczaj odpowiadają kategoriom klinicznym T, N i M (PTOK 2014, NCCN 2025). Klasyfikację TNM zgodnie z 8. wydaniem przedstawiono w tabeli poniżej (Amin 2017, NCCN 2025).

Tab. 2. Klasyfikacja TNM w raku jamy ustnej, części ustnej i krtaniowej gardła oraz krtani (Amin 2017, NCCN 2025).

Cecha	Charakterystyka
Cecha T - jama ustna, część ustna (p16-) i krtaniowa gardła, krtani	
TX	guz pierwotny nie może być oceniony
Tis	rak <i>in situ</i>
Cecha T - jama ustna	
T1	guz ≤ 2 cm z DOI ≤ 5 mm
T2	guz ≤ 2 cm z DOI > 5 mm lub guz > 2 cm i ≤ 4 cm z DOI ≤ 10 mm
T3	guz > 2 cm i ≤ 4 cm z DOI > 10 mm lub guz > 4 cm z DOI ≤ 10 mm
T4a	umiarkowanie zaawansowana choroba miejscowa: guz > 4 cm z DOI > 10 mm lub guz nacieka wyłącznie sąsiednie struktury (np. przez warstwę korową żuchwy lub szczęki lub zajmuje zatokę szczękową lub skórę twarzy). <i>Uwaga: W przypadku raka wychodzącego z wyrostka zębodołowego powierzchowne naciekanie kości lub kieszonki zębowej nie jest wystarczające do zakwalifikowania guza jako T4.</i>
T4b	bardzo zaawansowana choroba miejscowa: guz nacieka przestrzeń żwaczy, wyrostki skrzydłowe lub podstawę czaszki i/lub obejmuje tętnicę szyjną wewnętrzną.
Cecha T - ustna część gardła p16-	
T1	guz ≤ 2 cm w największym wymiarze
T2	guz > 2 cm i ≤ 4 cm w największym wymiarze
T3	guz > 4 cm w największym wymiarze lub rozszerzenie na językową powierzchnię nagłośni
T4a	umiarkowanie zaawansowana choroba miejscowa: guz nacieka krtani, zewnętrzne mięśnie języka, mięsień skrzydłowy przyśrodkowy, podniebienie twarde lub żuchwę;
T4b	bardzo zaawansowana choroba miejscowa: guz nacieka mięsień skrzydłowy boczny, wyrostki skrzydłowe, boczną ścianę nosowej części gardła lub podstawę czaszki lub obejmuje tętnicę szyjną
Cecha T - ustna część gardła p16+	
T0	brak klinicznych cech guza pierwotnego
T1	guz ≤ 2 cm w największym wymiarze
T2	guz > 2 cm i ≤ 4 cm w największym wymiarze
T3	guz > 4 cm w największym wymiarze lub rozszerzenie na językową powierzchnię nagłośni
T4	umiarkowanie zaawansowana choroba miejscowa: guz nacieka krtani, zewnętrzny mięsień języka, mięsień skrzydłowy przyśrodkowy, podniebienie twarde lub żuchwę lub dalej

Cecha	Charakterystyka
Cecha T - krtaniowa część gardła	
T1	guz ograniczony do jednego obszaru anatomicznego krtaniowej części gardła i/lub osiagający w największym wymiarze ≤ 2 cm
T2	guz obejmuje więcej niż jeden obszar anatomiczny krtaniowej części gardła lub tkanki miękkie sąsiednich okolic albo osiąga w największym wymiarze > 2 cm, ale ≤ 4 cm, bez unieruchomienia połowy krtani
T3	guz osiąga w największym wymiarze > 4 cm lub powoduje unieruchomienie połowy krtani bądź nacieka błonę śluzową przetyku
T4a	umiarkowanie zaawansowana choroba miejscowa: guz nacieka chrząstkę tarczową, kość gnykową, tarczycę, przetyk lub centralny przedział tkanek miękkich (mięśnie przedkrtaniowe i tłuszcz podskórny)
T4b	bardzo zaawansowana choroba miejscowa: guz nacieka powięź przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje struktury śródpiersia.
Cecha T - krtani	
T1	nagłośnia: guz ograniczony do jednego obszaru anatomicznego nagłośni z prawidłową ruchomością fałdów głosowych; głośnia: guz ograniczony do jednego fałdu głosowego (T1a) lub obu fałdów głosowych (T1b) (może naciekać spoidło przednie lub tylne), których ruchomość jest zachowana podgłośnia: guz ograniczony do podgłośni
T2	nagłośnia: guz nacieka błonę śluzową więcej niż jednego obszaru anatomicznego nagłośni lub głośni albo rejon położony poza nagłośnią (np. błonę śluzową podstawy języka, dółek zajęzkowy, przyśrodkową ścianę zachyłka gruszkowatego) bez unieruchomienia krtani; głośnia: guz nacieka nagłośnię i/lub podgłośnię i/lub powoduje upośledzenie ruchomości fałdów głosowych podgłośnia: guz nacieka jeden lub oba fałdy głosowe, których ruchomość jest prawidłowa lub upośledzona
T3	nagłośnia: guz ograniczony do krtani powodujący unieruchomienie strun głosowych i/lub naciekający jedną z wymienionych struktur: okolicę zapierścienną, tkanki położone przed nagłośnią, przestrzeń okołogłosniową i/lub wewnętrzną warstwę chrząstki tarczowatej. głośnia: guz ograniczony do krtani powodujący unieruchomienie fałdów głosowych i/lub naciekający przestrzeń okołogłosniową i/lub wewnętrzną warstwę chrząstki tarczowatej. podgłośnia: guz ograniczony do krtani, powodujący unieruchomienie fałdów głosowych i/lub wewnętrznej warstwy chrząstki tarczowatej
T4a	Umiarkowanie zaawansowana choroba miejscowa: nagłośnia: guz nacieka zewnętrzną warstwę chrząstki tarczowatej i/lub nacieka tkanki położone poza krtanią (np. tchawicę, tkanki miękkie szyi, w tym głębokie lub zewnętrzne mięśnie języka, mięśnie podgnykowe, tarczycę lub przetyk). głośnia: guz nacieka zewnętrzną warstwę chrząstki tarczowatej i/lub tkanki położone poza krtanią (np. tchawicę, chrząstkę pierścieniową, tkanki miękkie szyi, w tym głębokie lub zewnętrzne mięśnie języka, mięśnie podgnykowe, tarczycę lub przetyk), podgłośnia: guz nacieka chrząstkę pierścieniową lub tarczową i/lub nacieka tkanki położone poza krtanią (np. tchawicę, tkanki miękkie szyi, w tym głębokie zewnętrzne mięśnie języka, mięśnie podgnykowe, tarczycę lub przetyk)
T4b	Bardzo zaawansowana choroba miejscowa:

Cecha	Charakterystyka
	nagłośnia, głośnia, podgłośnia: guz nacieka przestrzeń przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje struktury śródpiersia.
Cecha N (pN i cN) - jama ustna, część ustna (p16-) i krtaniowa gardła, krtąń	
Nx	regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0	brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	przerzut w pojedynczym węźle chłonnym po stronie guza, osiągający w największym wymiarze ≤ 3 cm oraz ENE(-)
N2	przerzuty o zaawansowaniu jak poniżej:
N2a	przerzut w pojedynczym węźle chłonnym po stronie guza, osiągający w największym wymiarze > 3 cm, ale ≤ 6 cm oraz ENE(-) w pN2a dodatkowo: przerzut w pojedynczym węźle chłonnym po stronie guza, osiągający w największym wymiarze ≤ 3 cm oraz ENE(+)
N2b	przerzuty w wielu węzłach chłonnych po stronie guza, z których każdy osiąga w największym wymiarze ≤ 6 cm oraz ENE(-)
N2c	przerzuty obustronnie lub do węzłów chłonnych po stronie przeciwnej do guza, z których każdy osiąga w największym wymiarze ≤ 6 cm oraz ENE(-)
N3	przerzuty o zaawansowaniu jak poniżej:
N3a	przerzut do węzła chłonnego >6 cm w największym wymiarze oraz ENE(-)
N3b	cN3b: przerzut do jakiegokolwiek węzła chłonnego oraz klinicznie jawne ENE(+) pN3b: przerzut w pojedynczym węźle chłonnym po stronie guza, osiągający w największym wymiarze > 3 cm oraz ENE(+), lub przerzuty w wielu węzłach chłonnych po stronie guza, po stronie przeciwnej do guza lub obustronnie oraz ENE(+), lub przerzut w pojedynczym węźle chłonnym po stronie przeciwnej do guza oraz ENE(+)
Cecha cN - ustna część gardła p16+	
NX	regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0	brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	przerzut(y) w ≥ 1 węźle chłonnym po stronie guza, osiągający w największym wymiarze ≤ 6 cm
N2	przerzuty obustronnie lub do węzła/węzłów chłonnych po stronie przeciwnej do guza nie większe niż 6 cm,
N3	przerzuty do węzłów chłonnych osiągające w największym wymiarze >6 cm
Cecha pN - ustna część gardła p16+	
NX	regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
pN0	brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
pN1	przerzuty w ≤ 4 węzłach chłonnych
pN2	przerzuty w >4 węzłach chłonnych
Cecha M - wspólne dla wszystkich lokalizacji	
Mx	przerzuty odległe nie są ocenione
M0	przerzuty odległe nieobecne
M1	przerzuty odległe obecne

DOI - głębokość naciekania (ang. *depth of invasion*); ENE - rozszerzenie pozawęzłowe (ang. *extranodal extension*).

Określenie cech TNM umożliwia zakwalifikowanie danego nowotworu do konkretnego stopnia zaawansowania klinicznego, określanego liczbami rzymskimi od I do IV z podpunktami literowymi (np. Ia, Ib, IIc, IIIa, IV). Głównym celem klasyfikacji jest określenie rokowania, planowania leczenia oraz ocena wyników i możliwości ich porównania z wynikami uzyskanymi w różnych ośrodkach.

Stadia kliniczne scharakteryzowano w tabeli zamieszczonej poniżej (NCCN 2025).

Tab. 3. Kliniczne i patomorfologiczne stopnie zaawansowania raka jamy ustnej, ustnej (p16-) i krtaniowej części gardła i krtani (Amin 2017, NCCN 2025).

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IVB	Każde T	N3	M0
	T4b	Każde N	M0
IVC	Każde T	Każde N	M1

Tab. 4. Kliniczne stopnie zaawansowania ustnej części gardła p16+ (Amin 2017, NCCN 2025).

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
I	T0, T1, T2	N0, N1	M0
II	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
III	T0, T1, T2, T3	N3	M0
	T4	N0, N1, N2, N3	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

Tab. 5. Patomorfologiczne stopnie zaawansowania ustnej części gardła p16+ (Amin 2017, NCCN 2025).

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
I	T0, T1, T2	N0, N1	M0
II	T0, T1, T2	N2	M0
	T3, T4	N0, N1	M0
III	T3, T4	N2	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie

Obraz kliniczny

Nowotworom narządów głowy i szyi często towarzyszą poważne dolegliwości fizyczne, takie jak ból, owrzodzenie, zajęcie tkanki, które z reguły utrudniają podstawowe czynności życiowe (oddychanie, odżywianie i mowę), a niekiedy mogą upośledzać wzrok, słuch, węch, smak i inne funkcje układu nerwowego. Zniekształcenia i ubytki czynnościowe powodowane chorobą oraz jej leczeniem mają bardzo negatywne skutki psychologiczne i społeczne (PTOK 2014, KRN).

Częstym pierwszym objawem nowotworu głowy i szyi jest powiększenie szyjnych węzłów chłonnych, które spowodowane jest obecnością przerzutów w tych strukturach (KRN).

Przebieg naturalny

Na naturalny przebieg choroby i podatność na leczenie wpływa stopień zróżnicowania raka płaskonabłonkowego. Raki o wysokim i średnim zróżnicowaniu charakteryzuje zwykle względnie powolna progresja (głównie miejscowa i przerzuty najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych). Przerzuty w narządach odległych występują względnie rzadko (10-20%). Raki nisko zróżnicowane i niezróżnicowane charakteryzują się szybszym wzrostem miejscowym i wcześniej tworzą przerzuty w węzłach chłonnych oraz znacznie częściej dają przerzuty w narządach odległych (do 40%) (PTOK 2014).

Rokowanie

Nowotwory narządów głowy i szyi cechuje ogólnie niekorzystne rokowanie, które zależy w głównej mierze od umiejscowienia i etiologii nowotworu. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami wargi, jamy ustnej i gardła w ciągu pierwszej dekady XXI wyniosły około 50% (zarówno w przypadku mężczyzn, jak i kobiet). Przeżycia 1-roczone wynosiły około 70% (KRN). Ważnym czynnikiem prognostycznym jest również stan okolicznych węzłów chłonnych.

Zgodnie z danymi KRN przeżycie 5-letnie w grupie chorób ICD-10 C00-C14 w ostatnich latach było na poziomie ok. 45% (względne/standaryzowane) i ok. 37% (obserwowane), natomiast w przypadku raka krtani (ICD-10 C32) 5-letnie przeżycie wynosiło ok. 51% (względne/standaryzowane) i ok. 42% (obserwowane) (KRN Raporty) - patrz tabela poniżej.

Tab. 6. Przeżycie 5-letnie w Polsce w przypadku ICD-10: C00-C14 i C32 (KRN Raporty).

ICD-10	Lata	Względne	Obserwowane	Standaryzowane
C00-C14	2000-2005	45,3%	36,3%	45,3%
C00-C14	2005-2010	45,4%	37,2%	45,4%
C00-C14	2010-2015	44,3%	36,8%	44,3%
C32	2000-2005	50,4%	41,3%	50,4%
C32	2005-2010	51,0%	42,1%	51,0%
C32	2010-2015	51,3%	42,7%	51,3%

Monitorowanie postępu choroby/wyników leczenia

Ocena skuteczności leczenia systemowego obejmuje 4 kategorie, definiowane najczęściej zgodnie ze skalą RECIST (tabela poniżej): odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR), odpowiedź częściowa (ang. *partial response*, PR), stabilizacja choroby (ang. *stable disease*, SD) i progresja choroby (ang. *progressive disease*, PD). Poprawna ocena odpowiedzi na leczenie wymaga dokonania dokładnego pomiaru zmian chorobowych przed leczeniem oraz jego powtórzeń w określonych odstępach czasu (zwykle wykorzystuje się do tego badania obrazowe, np. tomografię komputerową) (Płuzański 2014).

Tab. 7. Kategorie odpowiedzi na leczenie systemowe wg klasyfikacji RECIST (Płuzański 2014).

Odpowiedź	Klasyfikacja RECIST
Całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i> , CR)	ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm
Częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i> , PR)	zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
Stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i> , SD)	odpowiedź nie spełnia kryteriów CR i PR oraz PD
Progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> , PD)	zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany

2.5 Epidemiologia

Na podstawie danych pochodzących z portalu *Global Cancer Observatory* (GCO), prowadzonego przez *International Agency for Research on Cancer* (IARC) w 2022 r. w populacji osób w wieku 15+ lat na całym świecie odnotowano 770 096 nowych zachorowań i 384 545 zgonów z powodu raka wargi, jamy ustnej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani, a szacowana 5-letnia chorobowość wynosi 2,14 mln - patrz tabela poniżej. Nowotwory głowy i szyi są 8. najczęściej występującym nowotworem na świecie. Mężczyźni są znacznie bardziej narażeni na HNSCC niż kobiety (IARC 2025).

Tab. 8. Wskaźniki epidemiologiczne dla raka wargi, jamy ustnej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani u osób w wieku 15+ lat w różnych częściach świata (IARC 2024).

Region	Zachorowalność		Umieralność		Chorobowość		
	Liczba	ASR	Liczba	ASR	1-roczna	3-letnia	5-letnia
Afryka	29 845	5,2	18 450	3,3	17 245	46 359	71 464
Ameryka Łacińska	48 480	8,5	25 211	4,3	35 118	91 832	138 809
Ameryka Północna	62 451	13,6	13 872	2,6	54 660	141 662	212 367
Europa	148 237	14,9	65 682	6,3	122 847	316 977	475 619
Oceania	6 734	15,7	1 764	3,7	5 414	13 943	20 970
Azja	474 349	11,7	259 566	6,3	308 385	803 936	1 220 606
Polska	9 865	20,5	5 183	10,2	8 214	21 340	32 204

Region	Zachorowalność		Umieralność		Chorobowość		
	Liczba	ASR	Liczba	ASR	1-rocza	3-letnia	5-letnia
Świat	770 096	11,4	384 545	5,6	543 669	1 414 709	2 139 835

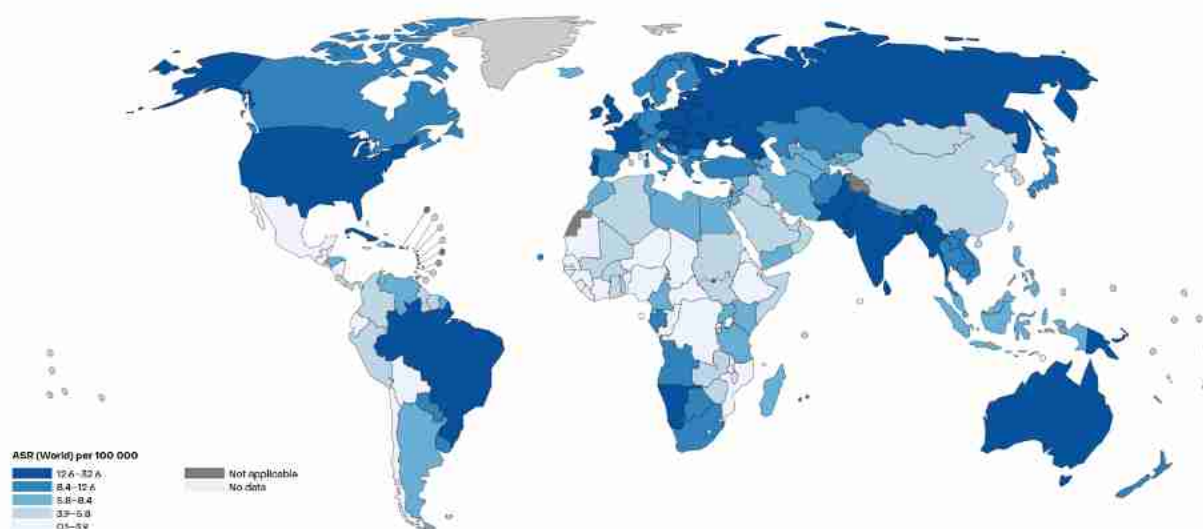
ASR - wskaźnik standaryzowany według wieku (ang. *age-standardised rate*).

Analiza globalnych trendów z wykorzystaniem bazy danych GBD (*Global Burden of Disease*) z lat 1990-2019 wykazała, że standaryzowane względem wieku wskaźniki zachorowalności na HNSCC stopniowo rosły, a szacowana roczna zmiana procentowa w latach 1990-2019 wyniosła 0,35 (Zhou 2024). Rosnącą częstość występowania nowotworów głowy i szyi można przypisać wzrostowi palenia tytoniu, spożycia alkoholu i częstości zakażeń HPV (głównie związanych z rakiem jamy ustnej i gardła) (Gormley 2022).

Na rysunkach poniżej przedstawiono światowe współczynniki zachorowalności, umieralności i 5-letniej chorobowości na raka wargi, jamy ustnej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani dla osób w wieku 15+ lat w 2022 r. na podstawie danych pochodzących z portalu *Global Cancer Observatory* (GCO), prowadzonego przez *International Agency for Research on Cancer* (IARC) (IARC 2025).

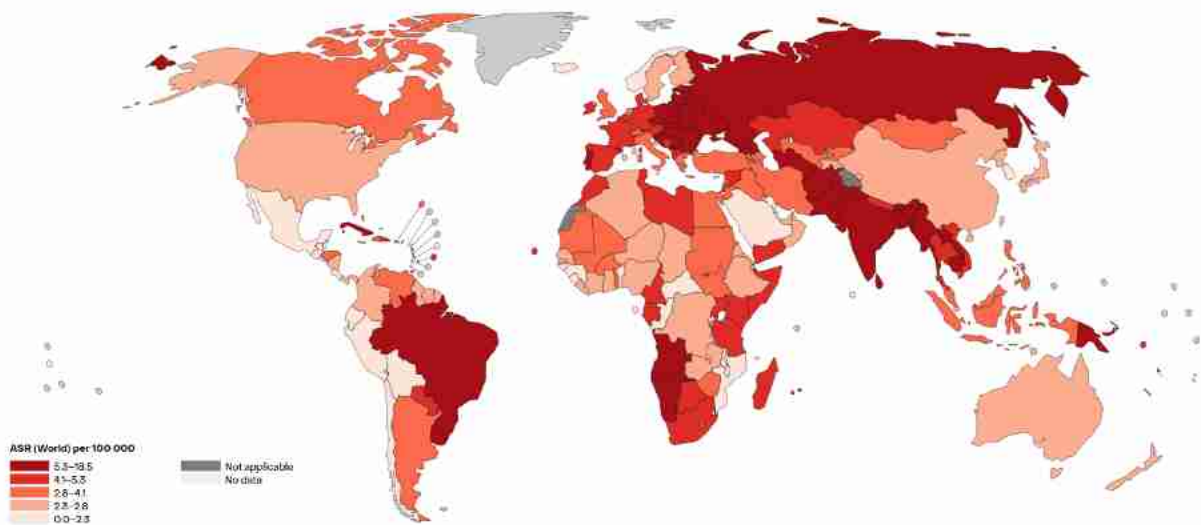
Ryc. 1. Globalne wskaźniki zachorowalności na raka wargi, jamy ustnej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani u chorych w wieku 15+ lat standaryzowane według wieku (ASR) (IARC 2025).

Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence, Both sexes, age [15-85+], in 2022
Lip, oral cavity + Oropharynx + Hypopharynx + Larynx



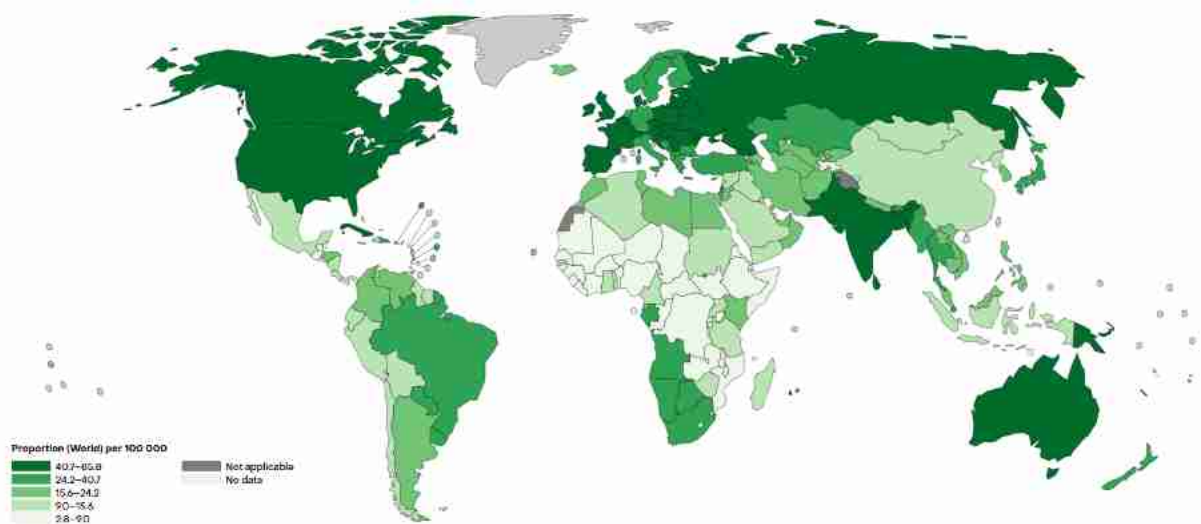
Ryc. 2. Globalne wskaźniki umieralności na raka wargi, jamy ustnej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani u chorych w wieku 15+ lat standaryzowane według wieku (ASR) (IARC 2025).

Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Mortality, Both sexes, age [15-85+], in 2022
Lip, oral cavity + Oropharynx + Hypopharynx + Larynx



Ryc. 3. 5-letnia chorobowość w przypadku raka wargi, jamy ustnej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani u chorych w wieku 15+ lat standaryzowane według wieku (ASR) (IARC 2025).

Estimated number of prevalent cases (5-year), as a proportion (World) per 100 000, Both sexes, age [15-85+], in 2022
Lip, oral cavity + Oropharynx + Hypopharynx + Larynx



W ostatnich latach liczba zachorowań i zgonów z powodu nowotworów głowy i szyi opisanych kodami ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14 i C32 jest na stabilnym poziomie, tj. ok. 5 500 nowych zachorowań rocznie i ok. 4 tys. zgonów rocznie - szczegóły w tabelach poniżej (KRN Raporty).

Tab. 9. Liczba zachorowań i współczynniki zachorowalności w latach 1999-2022 w Polsce w przypadku ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14 i C32 (KRN Raporty).

Rok	Liczba zachorowań	ASW	ASE	Współczynnik surowy	Ryzyko skumulowane
1999	4596	13,30	18,55	14,85	1,43
2000	4697	13,49	18,88	15,24	1,46
2001	4652	13,17	18,32	14,97	1,40
2002	4695	12,99	18,35	14,99	1,42
2003	4793	13,03	18,28	15,21	1,40
2004	4810	12,84	18,11	15,17	1,40
2005	5058	13,18	18,86	15,87	1,48
2006	4947	12,86	18,22	15,45	1,41
2007	5091	12,93	18,39	15,83	1,43
2008	5237	13,00	18,63	16,24	1,45
2009	5319	12,95	18,72	16,45	1,47
2010	5073	12,16	17,44	15,54	1,36
2011	5056	11,86	17,24	15,47	1,36
2012	5336	12,29	17,90	16,31	1,42
2013	5340	12,15	17,77	16,32	1,41
2014	5653	12,59	18,43	17,28	1,47
2015	5942	13,00	19,18	18,17	1,53
2016	5751	12,44	18,41	17,60	1,47
2017	5625	12,04	17,81	17,24	1,42
2018	5436	11,47	17,02	16,69	1,37
2019	5474	11,45	16,96	16,84	1,36
2020	5024	10,34	15,48	15,47	1,25
2021	5789	11,93	18,07	18,05	1,47
2022	5529	11,38	17,21	17,30	1,41
2023	5549	11,35	17,11	17,37	1,39

ASE - standaryzowany wg wieku współczynnik zachorowalności w odniesieniu do standardowej populacji Europy;
 ASW - standaryzowany wg wieku współczynnik zachorowalności w odniesieniu do standardowej populacji świata.

Tab. 10. Liczba zgonów i współczynniki umieralności w latach 1999-2022 w Polsce w przypadku ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14 i C32 (KRN Raporty).

Rok	Liczba zgonów	ASW	ASE	Wsp. Surowy	Ryzyko skumulowane
1999	2880	8,12	12,13	9,31	1,00
2000	2894	8,11	12,08	9,39	0,99
2001	3003	8,18	12,33	9,66	1,02
2002	3043	8,19	12,28	9,72	1,01
2003	2995	7,96	11,95	9,51	0,98
2004	3094	8,01	12,13	9,76	1,01
2005	3154	7,99	12,18	9,89	1,01
2006	3304	8,24	12,54	10,32	1,05
2007	3305	8,11	12,35	10,28	1,03
2008	3314	7,98	12,22	10,27	1,03
2009	3347	7,91	12,27	10,35	1,03
2010	3351	7,70	11,81	10,26	0,98
2011	3251	7,35	11,39	9,94	0,96
2012	3413	7,61	11,67	10,43	0,97
2013	3551	7,80	12,03	10,85	1,00
2014	3746	8,09	12,56	11,45	1,06
2015	3896	8,17	12,88	11,92	1,11
2016	3898	8,03	12,77	11,93	1,10
2017	4026	8,23	12,96	12,34	1,10
2018	4116	8,28	13,15	12,64	1,13
2019	4020	8,00	12,64	12,36	1,08
2020	4147	8,17	12,97	12,77	1,11
2021	4075	7,97	12,85	12,71	1,11
2022	3928	7,68	12,34	12,29	1,07
2023	4035	7,75	12,59	12,63	1,10

ASE - standaryzowany wg wieku współczynnik umieralności w odniesieniu do standardowej populacji Europy; ASW - standaryzowany wg wieku współczynnik umieralności w odniesieniu do standardowej populacji świata.

Nowotwory o kodach ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14 i C32 (łącznie 5 549 nowych przypadków) w 2023 roku stanowiły 3% wszystkich nowych zachorowań na nowotwory i 4% zgonów z powodu nowotworów (4 035 zgonów) - patrz tabela poniżej. 77% nowych przypadków i 80% zgonów z powodu wymienionych kodów ICD-10 raportowano u mężczyzn (KRN Raporty).

Tab. 11. Epidemiologia nowotworów głowy i szyi w Polsce - liczba nowych zachorowań i zgonów w 2023 r. (KRN Raporty).

Kod ICD-10	Wskazanie	Liczba nowych zachorowań			Liczba zgonów		
		Kobiety	Mężczyźni	Łącznie	Kobiety	Mężczyźni	Łącznie
C00-D09	Nowotwory łącznie	95 635	96 503	192 138	46 298	53 249	99 547
C01	Nasada języka	70	202	272	38	136	174
C02	Inne i nieokreślone części języka	190	453	643	132	327	459
C03	Dziąsło	49	63	112	19	32	51
C04	Dno jamy ustnej	138	321	459	106	313	419
C05	Podniebienie	64	113	177	28	67	95
C06	Inne i nieokreślone części jamy ustnej	141	228	369	64	147	211
C09	Migdałek	201	562	763	85	319	404
C10	Część ustna gardła	61	216	277	65	204	269
C12	Zachyłek gruszkowaty	22	150	172	16	85	101
C13	Część krtaniowa gardła	30	207	237	33	231	264
C14	Inne i bliżej nieokreślone umiejscowienie w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła	45	113	158	42	127	169
C32	Krtień	290	1620	1910	182	1237	1419
SUMA		1 301	4 248	5 549	810	3 225	4 035
% względem wszystkich nowotworów		1%	4%	3%	2%	6%	4%

Szczyt zachorowań przypada na 6. i 7. dekadę życia - patrz rysunek poniżej (KRN Raporty).

Ryc. 4. Zachorowalność według wieku w Polsce - dane za 2023 r. (KRN Raporty).



Dane literaturowe wskazują, że ok. 90% HNSCC jest typu płaskonabłonkowego. CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej ≥ 1 występuje u ok. 95% pacjentów (Uppaluri 2025).

Z kolei w publikacji Seiwert 2005 oszacowano, że około 50% przypadków HNSCC rozpoznawanych jest w stadium lokalnego zaawansowania (III, IVA, IVB wg klasyfikacji TNM) (Seiwert 2005).

2.6 Obciążenie chorobą

2.6.1 Obciążenie objawami

HNSCC jest wyniszczającą, bardzo bolesną i objawową chorobą, która wpływa na komunikację, odżywianie, oddychanie i wygląd fizyczny pacjentów, a niekiedy może upośledzać wzrok, słuch, węch, smak i inne funkcje układu nerwowego (Wissinger 2014a, PTOK 2014, KRN). Pacjenci z HNSCC zgłaszają poważne i uporczywe problemy fizyczne (tj. martwicę popromienną, zapalenie błony śluzowej, utratę smaku i dysfagię), funkcjonalne (tj. ból, trudności w połykaniu, zaburzenia głosu i zły stan uzębienia) oraz psychospołeczne (tj. depresję, zniekształcenie twarzy, izolację społeczną i opóźnienia w powrocie do pracy) (Covrig 2021, Ojo 2012). Biorąc pod uwagę bliskość tych nowotworów do wielu struktur anatomicznych (np. krtani, gardła, jamy ustnej), które są zaangażowane w krytyczne aspekty funkcji fizjologicznych i społecznych, pacjenci z HNSCC doświadczają znacznego obciążenia objawami, takimi jak ból w jamie ustnej/gardle oraz trudności w połykaniu i mówieniu. W konsekwencji nowotwory i ich leczenie mogą mieć znaczący wpływ na codzienne życie pacjenta i funkcjonowanie, np. zdolność pacjenta do pełnego otwarcia ust lub poruszania językiem (Mehanna 2010). Wyniki skali H&N35 wykazały, że suchość w ustach, lepka ślina i problemy z zębami były oceniane jako najgorsze objawy. Nie zaobserwowano znaczących

różnic między różnymi lokalizacjami nowotworów głowy i szyi (nosowo-gardłowej, ustno-gardłowej, gardłowo-krtaniowej i jamie ustnej) (Wan Leung 2011).

Oceniając jakość życia, należy zwrócić szczególną uwagę na wyniki dotyczące trudności w połykaniu i bólu, ponieważ objawy te mogą wynikać zarówno z samego nowotworu, jak i skutków ubocznych leczenia (Cmelak 2020, Wissinger 2014b). W miarę postępu HNSCC do bardziej zaawansowanych stadiów (stadium III i wyższe) pacjenci doświadczają znacznego pogorszenia jakości życia i nasilenia objawów, które utrzymują się po zakończeniu leczenia (Longacre 2012). Nawet po zakończeniu terapii pacjenci mogą nadal doświadczać poważnych następstw, takich jak upośledzenie funkcji głowy i szyi oraz funkcji ogólnych i mięśniowo-szkieletowych. W szczególności obrzęk limfatyczny i zwłóknienie, które leżą u podstaw nieprawidłowości tkanek miękkich powodujących trudności w połykaniu, wiążą się ze znacznym obciążeniem objawami (Murphy 2015). CRT powoduje poprawę wyników leczenia onkologicznego u pacjentów z miejscowo zaawansowanym HNSCC w porównaniu z samą radioterapią, jednak wpływ na funkcje połykania i mowy nie jest w pełni scharakteryzowany i może niekorzystnie wpływać na długoterminową jakość życia (Dittberner 2020). Długoterminowe skutki uboczne leczenia CRT u pacjentów z miejscowo zaawansowanym HNSCC obejmują trwałą utratę śliny, martwicę popromienną kości, niedoczynność tarczycy, nadczynność przytarczyc, zawroty głowy, bóle głowy i uszkodzenia struktur szyi. Skutki uboczne stanowią wyzwanie dla pacjentów i ich opiekunów i wymagają stosowania strategii łagodzących ich skutki przez całe życie (Osazuwa-Peters 2021, Wang 2023).

Osoby, które przeżyły HNSCC, mogą doświadczać objawów ogólnoustrojowych, takich jak zmęczenie, rozległy i uogólniony ból oraz zaburzenia nastroju, które mają znaczący i negatywny wpływ na stan pacjenta (Murphy 2015). Dysfunkcja jamy ustnej, utrata apetytu, pogorszenie funkcjonowania społecznego i wysoki poziom lęku zostały zidentyfikowane jako bariery utrudniające osobom, które przeżyły HNSCC, powrót do pracy po leczeniu (Verdonck-de Leeuw 2010). Ponadto, ból ma bezpośredni wpływ na jakość życia i jest niezależnym czynnikiem prognostycznym przeżycia, przy czym 5-letnie wskaźniki przeżycia całkowitego są niższe u pacjentów z silnym bólem w porównaniu z pacjentami z bólem nie tak silnym w przypadku raka jamy ustnej (31% vs. 52%) i raka gardła (33% vs. 53%); $p < 0,001$ dla obu przypadków (Reyes-Gibby 2014).

2.6.2 Funkcjonowanie społeczne i emocjonalne

Oprócz objawów fizycznych u wielu pacjentów z HNSCC występują również zaburzenia funkcjonowania społecznego i emocjonalnego, co powoduje skutki psychologiczne związane z utratą różnych funkcji, takich jak oddychanie, mówienie, jedzenie i potencjalne zniekształcenie twarzy (Urba 2012). W skali EORTC QLQ-C30 najgorzej oceniano funkcjonowanie emocjonalne pacjentów, a następnie funkcjonowanie społeczne i funkcjonowanie w roli. Ponadto, pacjenci zgłaszali zmęczenie i trudności finansowe jako najczęstsze problemy (Bhardwaj 2021). Utrata różnych funkcji, takich jak mowa i potencjalne zniekształcenie twarzy, może mieć wpływ psychologiczny na pacjentów z HNSCC z powodu izolacji społecznej i depresji (Karvonen-Gutierrez 2008). Ocena wskaźników samobójstw wśród pacjentów z nowotworami wykazała, że nowotwory głowy i szyi wraz z nowotworami płuc i żołądka były związane z najwyższymi wskaźnikami samobójstw (Misono 2008). Pacjenci z HNSCC są dwukrotnie bardziej narażeni na śmierć samobójczą niż pacjenci

z innymi typami nowotworów (Kam 2015, Osazuwa-Peters 2021, Wulff-Burchfield 2019, Murphy 2015, Bhardwaj 2021).

2.6.3 Obciążenie chorobą na podstawie danych *Global Burden of Disease* (GBD)

W celu pomiaru obciążenia chorobą posłużono się wskaźnikiem DALY, który definiuje się jako lata życia skorygowane niesprawnością (ang. *Disability-Adjusted Life Year*). Wskaźnik ten odzwierciedla lata życia utracone na skutek przedwczesnego zgonu bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku życia w zdrowiu. Wartość DALY obliczana jest jako suma utraconych lat życia z powodu przedwczesnego zgonu - YLL (ang. *Years of Life Lost*) oraz lat przeżytych w niepełnosprawności - YLD (ang. *Years lived with disability*) dla osób z daną jednostką chorobową lub jej skutkami (CEAR).

Zgodnie z danymi IHME w Polsce w 2023 roku z powodu raka wargi, jamy ustnej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani utracono 130 019 lat życia skorygowanych o niesprawność (DALY), 3 001 lat życia z powodu niesprawności (YLD) oraz 127 018 lat życia z powodu przedwczesnego zgonu (YLL). Wartości DALY, YLD i YLL, związane z rakiem wargi, jamy ustnej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani w Polsce w 2023 r. zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 13. Obciążenie rakiem wargi, jamy ustnej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani w Polsce w 2023 r. (IHME 2023).

Rak	DALY		YLD		YLL	
	Liczba	Wskaźnik*	Liczba	Wskaźnik*	Liczba	Wskaźnik*
Wargi i jama ustna	53 063,88	135,99	1 217,13	1,43	34 751,81	89,06
Gardło środkowe i dolne	35 309,02	90,49	557,21	3,12	40 419,69	103,59
Krtąń	41 646,12	106,73	1 226,42	3,14	51 846,75	132,87
Łącznie	130 019,02	333,21	3 000,76	7,69	127 018,25	325,52

* współczynnik na 100 tys. osób.

2.6.4 Obciążenie ekonomiczne

Miejscowo zaawansowany HNSCC wiąże się z wysokimi kosztami opieki zdrowotnej, które rosną wraz z postępem choroby i nawrotami (Borsetto 2021, Schernberg 2019). Koszt nawrotu HNSCC może być znaczny, a całkowite koszty dla pacjentów pozostają wyższe przez co najmniej 5 lat po rozpoznaniu (Nocon 2021, Wissinger 2014b). Koszty leczenia miejscowo zaawansowanego HNSCC wynikają z konieczności stosowania multidyscyplinarnych metod leczenia, przedłużonego czasu opieki, rehabilitacji po leczeniu i ciągłej obserwacji, co przyczynia się zarówno do bezpośrednich, jak i pośrednich kosztów opieki zdrowotnej (Schernberg 2019, Wissinger 2014b, Bensimon 2022).

2.6.4.1 Koszty bezpośrednie

W analizie ekonomicznej przeprowadzonej w Belgii, Francji, Włoszech, Szwajcarii i Wielkiej Brytanii oszacowano całkowite koszty leczenia cetuksymabem w skojarzeniu z radioterapią

i samą radioterapią u pacjentów z miejscowo zaawansowanym HNSCC na podstawie randomizowanego badania III fazy, w którym porównano CRT i RT (NCT00004227). Głównym źródłem danych w modelu były dane dotyczące poszczególnych pacjentów. W przypadku, gdy zbiór danych nie dostarczał wystarczających informacji, wykorzystano opinie lokalnych ekspertów klinicznych oraz opublikowane krajowe koszty referencyjne. Wyniki wykazały, że koszt CRT wynosił od 14 291 do 21 064 EUR, a koszt samej RT wynosił od 6 158 do 10 710 EUR - patrz tabela poniżej (Brown 2008).

Tab. 14. Koszty leczenia cetuksymabem i radioterapią (CRT) oraz samą radioterapią (RT) u pacjentów z zaawansowanym rakiem głowy i szyi w poszczególnych krajach (Brown 2008).

Kraj	RT, EUR	CRT, EUR
Belgia	9 395	18 638
Francja	9 373	21 064
Włochy	6 158	14 291
Szwajcaria	9 552	20 695
Wielka Brytania	10 710	20 575

RT - radioterapia, CRT - chemioradioterapia (tu: cetuksymab + radioterapia).

Na podstawie włoskiego badania retrospektywnego z 2024 r., które objęło 32 pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej w stadium I-IV, którzy byli leczeni chirurgicznie w okresie od stycznia 2018 r. do stycznia 2020 r., oszacowano, że średni całkowity bezpośredni koszt leczenia raka płaskonabłonkowego jamy ustnej i monitorowania pooperacyjnego wyniósł 26 338 EUR na pacjenta. Choroba w stadium IV w porównaniu z chorobą w stadium III wiązała się z wyższymi całkowitymi bezpośrednimi kosztami leczenia (39 957 EUR vs 30 361 EUR), kosztami intensywnej terapii (1 613 EUR vs 1 383 EUR) oraz kosztami rekonwalescencji (12 505 EUR vs 7303 EUR). Koszt leczenia chirurgicznego wyniósł 13 800 EUR (zakres: 750-24 600) u pacjentów w stadium III i 16 801,3 EUR (zakres: 6900-30 000) u pacjentów w stadium IV. Koszt terapii uzupełniającej (radioterapia i chemioterapia) wyniósł 4348,4 EUR (zakres: 0-5670) dla pacjentów w stadium III i 5025,2 EUR (zakres: 0-5670) dla pacjentów w stadium IV. Koszt powikłań i leczenia nowotworów wtórnych wyniósł 6971 EUR (zakres: 0-19 068) dla pacjentów w stadium III i 7259,3 EUR (0-37 518) dla pacjentów w stadium IV (Gissi 2024).

W hiszpańskim badaniu retrospektywnym porównano koszty całkowitej laryngektomii z chemioterapią indukcyjną w leczeniu zaawansowanego raka krtani u 96 pacjentów z rakiem krtani w stadium III (T3N0-1) w latach 1984-1994. Wyniki badania wykazały, że średni koszt na pacjenta w grupie pacjentów leczonych całkowitą laryngektomią z lub bez pooperacyjnej radioterapii wyniósł 5 853 EUR, natomiast w grupie pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie od chemioterapii indukcyjnej - 6 452 EUR. Zastosowanie chemioterapii indukcyjnej w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem krtani wiązało się ze wzrostem kosztów o 600 EUR w porównaniu z leczeniem obejmującym całkowitą laryngektomię i pooperacyjną radioterapię. Bardziej szczegółowe wyniki wykazały, że spośród różnych strategii leczenia resekcyjnego raka krtani chemioterapia + całkowita laryngektomia + radioterapia wiązała się z najwyższymi kosztami (7 921 EUR), następnie całkowita laryngektomia + radioterapia (6 048

EUR), całkowita laryngektomia ratunkowa (4 807 EUR), całkowita laryngektomia (4 339 EUR) i chemioterapia + radioterapia (4 164 EUR) (León 2000).

We Francji bezpośrednie koszty medyczne związane z opieką nad pacjentami z nowotworami głowy i szyi wyniosły w 2012 r. 665 mln EUR. U około 60% pacjentów zdiagnozowano nowotwór głowy i szyi w stadium zaawansowanym, a średni koszt bezpośredni w ciągu 3 lat wyniósł 46 791 EUR, w porównaniu z 43 791 EUR w przypadku pacjentów, u których zdiagnozowano przerzuty odległe (Schernberg 2019).

W Wielkiej Brytanii w analizie bazy danych w latach 2003-2009 zbadano koszty opieki zdrowotnej pacjentów z HNSCC po resekcji chirurgicznej. Wśród 11 403 pacjentów z rakiem głowy i szyi średni koszt opieki zdrowotnej po operacji wyniósł 23 212 GBP w ciągu 5 lat. Całkowity koszt opieki zdrowotnej po operacji oszacowano na 255,5 mln GBP w ciągu 5-letniego okresu obserwacji (Kim 2011).

W Grecji w ramach badania retrospektywnego przeanalizowano dokumentację szpitalną 42 pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej w stadium III w okresie od stycznia 1993 r. do grudnia 1999 r. Koszt leczenia operacyjnego raka jamy ustnej w stadium III oszacowano na 10 316 USD. Średni koszt leczenia pacjentów ze stadium III wyniósł 10 780 EUR (ok. 9500 USD), a koszt leczenia jednego pacjenta w stadium III wyniósł 10,3 tys. USD (Zavras 2002).

W Stanach Zjednoczonych roczny bezpośredni koszt leczenia raka głowy i szyi szacuje się na 5,71 mld USD (korekta na 2024 przy użyciu wskaźnika inflacji związanej ze zdrowiem), co stanowi znaczne obciążenie ekonomiczne (Mariotto 2011). Analiza roszczeń pacjentów z zaawansowanym lub miejscowo zaawansowanym HNSCC objętych prywatnym ubezpieczeniem w latach 2003-2008 wykazała, że mediana kosztów opieki nad pacjentami z HNSCC przekraczała 4000 USD miesięcznie, a całkowita mediana kosztów opieki szacowana była na 112 173 USD (Reveles 2017). Większość kosztów związanych z leczeniem HNSCC wynika z wizyt ambulatoryjnych (23%), radioterapii (18%) i hospitalizacji (16%). W innej analizie roszczeń pacjentów z HNSCC zidentyfikowanych w latach 2013-2016 oszacowano, że skorygowane średnie całkowite koszty bezpośrednie leczenia HNSCC były o 40 238-86 300 USD wyższe niż w przypadku dopasowanych pacjentów bez nowotworu ($p < 0,01$ dla wszystkich porównań). Łącznie RT i chemioterapia stanowiły około 54% i 75% całkowitych kosztów bezpośrednich wśród pacjentów z HNSCC. Ponadto analiza roszczeń dotyczących HNSCC zidentyfikowanych w latach 2004-2007 wykazała, że średni całkowity koszt opieki zdrowotnej w przypadku pacjentów poddanych resekcji chirurgicznej wyniósł 34 450 USD na pacjenta rocznie. Większość średnich kosztów całkowitych stanowiły koszty leczenia, wynoszące 32 401 USD (Amonkar 2011).

Koszty nawrotów nowotworów głowy i szyi mogą być znaczne. Badanie oceniające obciążenie ekonomiczne związane z nowotworami głowy i szyi na podstawie danych komercyjnych i danych Medicare wykazało, że w Stanach Zjednoczonych całkowite koszty związane z nawrotami nowotworów jamy ustnej w ciągu 6 miesięcy wyniosły 25 837 USD (Wissinger 2014b). Inne badanie wykazało, że skorygowane koszty całkowite w ciągu 6 miesięcy wyniosły 21 141 USD i 60 414 USD na pacjenta odpowiednio w przypadku nawrotowego i przerzutowego HNSCC ($p < 0,0001$). Około 46-58% kosztów dodatkowych można przypisać wizytom ambulatoryjnym, 27-37% - hospitalizacji, a 11-13% - kosztom farmaceutycznym (Kim 2012).

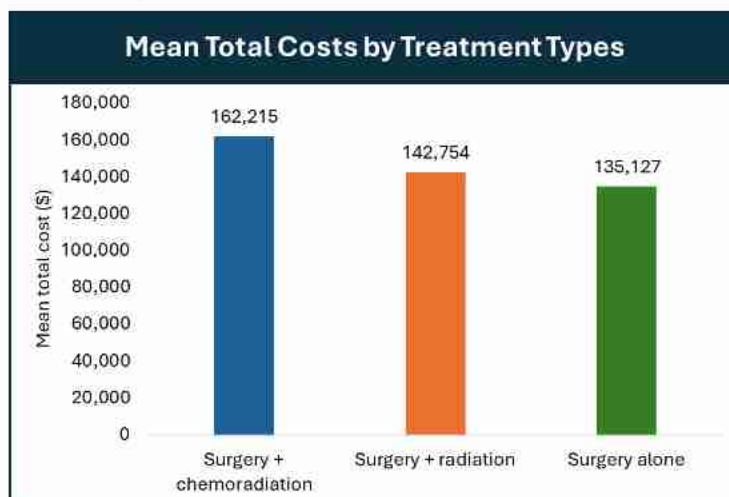
Pacjenci z rakiem głowy i szyi, u których po leczeniu występują działania niepożądane związane z leczeniem, ponoszą znaczne obciążenia finansowe. W analizie amerykańskiej komercyjnej bazy danych z lat 2000-2010 średnie miesięczne całkowite koszty opieki zdrowotnej dla pacjentów z rakiem głowy i szyi, u których po leczeniu cetuksymabem wystąpiły skórne działania niepożądane wyniosły 12 539 USD w porównaniu z 9 684 USD u pacjentów bez skórnych działań niepożądanych (Ray 2013). W innej analizie komercyjnej bazy danych z lat 1999-2006 pacjenci, u których po leczeniu taksanami i chemioterapią zawierającą platynę wystąpiła neuropatia obwodowa związana z chemioterapią, ponosili dodatkowy koszt w wysokości około 50 000 USD na pacjenta rocznie (Pike 2012).

Wśród starszych pacjentów (≥ 66 lat) koszt 5-letniego leczenia (bez leków na receptę) w ramach programu Medicare był wyższy o 34 489 USD w porównaniu z dopasowaną grupą kontrolną i wynosił 79 165 USD (Wissinger 2014b, Hollenbeak 2013). Badanie obejmujące 1091 starszych pacjentów z nowotworem głowy i szyi (stadium III do IVB), zidentyfikowanych na podstawie bazy danych SEER-Medicare od 1 stycznia 2004 r. do 31 grudnia 2014 r., wykazało, że stosowanie CRT wiązało się z wyższymi wydatkami Medicare. Pacjenci otrzymujący CRT mieli istotnie statystycznie wyższy wskaźnik wizyt na oddziale ratunkowym (skorygowany IRR=1,38 [95% CI: 1,05;1,82]) w porównaniu z pacjentami z grupy otrzymującej wyłącznie RT. Wydatki w ciągu 90 dni po leczeniu dla pacjentów otrzymujących CRT wyniosły 48 620 USD (95% CI: 46 466-50 775 USD) w porównaniu z 27 622 USD (95% CI: 25 118-30 126 USD) dla pacjentów otrzymujących wyłącznie RT (Saraswathula 2019).

W innym badaniu amerykańskim, w którym wykorzystano dane SEER-Medicare z lat 2006-2011, oszacowano średnie wydatki na pacjenta z miejscowo zaawansowanym, płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej leczonym cetuksymabem, karboplatiną i cisplatyną odpowiednio na 61 133 USD, 65 721 USD i 48 709 USD (Amini 2018).

W retrospektywnym badaniu kohortowym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych zidentyfikowano 438 pacjentów z nieprzerzutowym rakiem płaskonabłonkowym krtani T4 (w wieku ≥ 66 lat) w latach 2006-2015 na podstawie danych z bazy SEER-Medicare. Spośród 438 pacjentów 95 poddano wyłącznie zabiegowi chirurgicznemu, 98 zabiegowi chirurgicznemu + RT, a 79 zabiegowi chirurgicznemu + CRT. W badaniu stwierdzono, że średnia łączna kwota płatności wszystkich płatników z tytułu roszczeń związanych z leczeniem raka krtani w ciągu 12 miesięcy od diagnozy była najwyższa w przypadku pacjentów poddanych zabiegowi chirurgicznemu + CRT (162 215 USD), następnie zabiegowi chirurgicznemu + RT (142 754 USD) i samemu zabiegowi chirurgicznemu (135 127 USD) u pacjentów z rakiem krtani (McDermott 2023) - patrz rysunek poniżej.

Ryc. 5. Średnie koszty całkowite poniesione przez wszystkich płatników w związku z roszczeniami dotyczącymi raka krtani w ciągu 12 miesięcy od diagnozy według rodzajów leczenia (McDermott 2023).



W badaniu stwierdzono, że zabieg chirurgiczny + CRT wiązał się z wyższymi kosztami farmaceutycznymi, kosztami pogotowia ratunkowego, kosztami ambulatoryjnymi i kosztami trwałego sprzętu medycznego w porównaniu z innymi metodami leczenia. Koszty sali operacyjnej i oddziału intensywnej terapii oraz koszty wizyt u lekarza były wyższe w grupie pacjentów poddanych operacji i radioterapii, natomiast koszty fizjoterapii i terapii zajęciowej oraz koszty terapii mowy były wyższe w grupie poddanej wyłącznie zabiegowi chirurgicznemu (McDermott 2023) - patrz tabela poniżej.

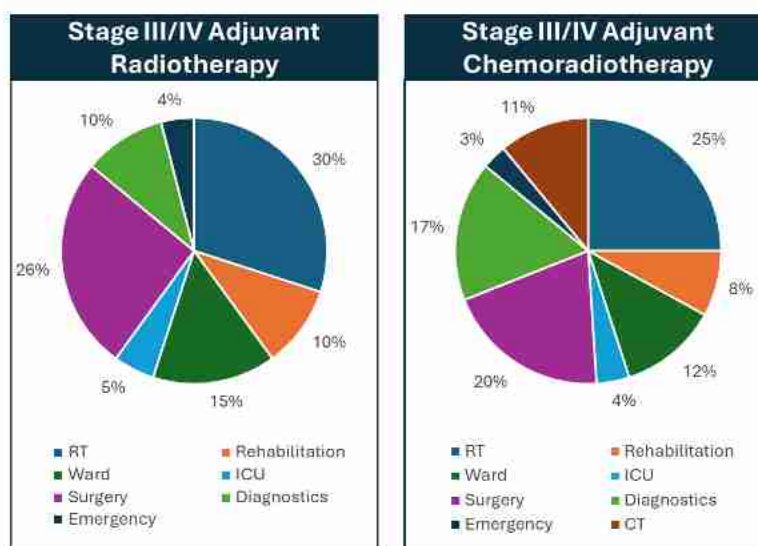
Tab. 15. Koszty związane z nieprzerzutowym rakiem płaskonabłonkowym krtani T4 w zależności od rodzaju leczenia (McDermott 2023).

Rodzaj kosztu	Rodzaj leczenia, średnia (SD)		
	Operacja	Operacja + radioterapia	Operacja + chemioradioterapia
Sala operacyjna + oddział intensywnej terapii	79 575 (105 025)	90 522 (126 760)	77 623 (61 665)
Apteka	29 005 (43 420)	27 071 (42 498)	41 022 (106 666)
Fizjoterapia i terapia zajęciowa	7 871 (9 576)	6 943 (8 559)	6 314 (7 702)
Terapia mowy	3 579 (4 596)	3 194 (4 291)	3 115 (3 054)
Pogotowie ratunkowe	4 609 (5 445)	5 157 (4 771)	5 267 (4 637)
Wizyta u lekarza	498 (248)	593 (832)	254 (254)
Wizyta ambulatoryjna	5 696 (8 332)	16 684 (12 795)	27 382 (18 902)
Krajowa historia roszczeń	13 744 (9 989)	19 572 (11 899)	23 713 (11 537)
Trwały sprzęt medyczny	9 487 (29 217)	7 104 (9 662)	11 833 (13 320)
Hospicjum	115 494 (121 408)	908 156 (102 984)	90 279 (122 278)
Opieka domowa	5 148 (4 041)	5 058 (4 680)	6 349 (6 166)

W brazylijskiej analizie kosztów opieki zdrowotnej nad pacjentami z rakiem krtani (2000-2006) średni całkowity koszt na pacjenta wyniósł 37 529 BRL w ciągu 6-letniego okresu obserwacji po wstępnej diagnozie. Średni koszt wyniósł 27 667 BRL w pierwszym roku po rozpoznaniu; koszty obejmowały głównie radioterapię i hospitalizację (Wissinger 2014b, Pinto 2011).

W prospektywnym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w Indiach określono bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej u 50 pacjentów z operacyjnym rakiem jamy ustnej w stadium III-IVB w okresie od października 2019 r. do marca 2020 r. W badaniu stwierdzono, że u pacjentów z rakiem jamy ustnej w stadium III-IVB całkowite bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej były wyższe w przypadku choroby w stadium IV w porównaniu z chorobą w stadium III (stadium III: 2392 USD; stadium IVA: 2833 USD; stadium IVB: 3045 USD) (Singh 2021) - patrz rysunek poniżej.

Ryc. 6. Rozkład kosztów w oparciu o wykorzystane usługi (Singh 2021).



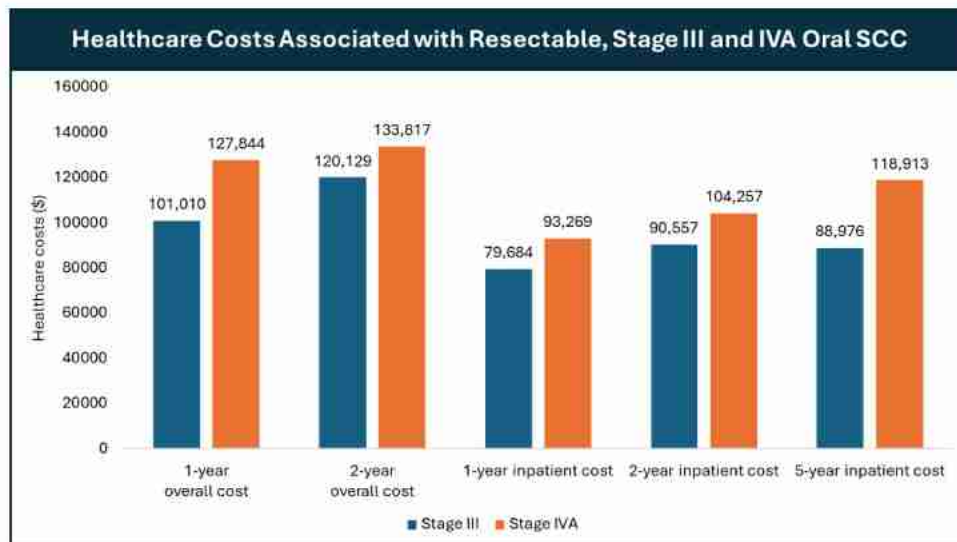
W chińskim badaniu prospektywnym oceniono koszty hospitalizacji 192 pacjentów z operacyjnym, nieprzerzutowym rakiem języka, leczonych w okresie od stycznia 2011 r. do grudnia 2016 r. W badaniu stwierdzono, że średni całkowity koszt hospitalizacji był znacznie wyższy u pacjentów z zaawansowanym rakiem języka, którzy zostali poddani chemioterapii indukcyjnej, w porównaniu z pacjentami, którzy nie zostali poddani chemioterapii indukcyjnej (68 000 RMB w porównaniu z 44 000 RMB, $p < 0,001$) (Huang 2018).

W badaniu przekrojowym przeprowadzonym w Bangladeszu oceniono koszty leczenia raka jamy ustnej u pacjentów, u których w okresie od stycznia do maja 2022 r. w dwóch szpitalach onkologicznych zdiagnozowano raka jamy ustnej w stadium III. Średni koszt leczenia pacjentów wyniósł 48 780 BDT (SD: 90 321,49; 95% CI: od -31 867,23 do 129 427,20) (Shahjalal 2025).

W australijskim retrospektywnym przeglądzie kart pacjentów oceniono obciążenie ekonomiczne u pacjentów z resekcyjnym rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej (stadium III-VA), którzy zostali zidentyfikowani w okresie od czerwca 2002 r. do czerwca 2016 r. Średni całkowity koszt leczenia pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej w ciągu 2 lat

wyniósł 92 958 AUD (mediana 102 722 AUD, zakres 11 662 -181 512 AUD). Średnio 92,8% kosztów poniesiono w pierwszym roku po rozpoznaniu. Koszty hospitalizacji, koszty leczenia ambulatoryjnego i koszty całkowite wzrastały wraz ze stopniem zaawansowania nowotworu - koszty ogólne i koszty hospitalizacji były wyższe u pacjentów z chorobą w stadium IVA w porównaniu z pacjentami w stadium III (Pollaers 2019).

Ryc. 7. Koszty opieki zdrowotnej związane z pacjentami z resekcyjnym rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej w stadium III i IVA (Pollaers 2019).



2.6.4.2 Koszty pośrednie

Ze względu na brak danych dotyczących populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem głowy i szyi, dane te zostały uzupełnione danymi dotyczącymi ogólnej populacji pacjentów z nowotworami głowy i szyi. Wysokie koszty pośrednie związane z nowotworami głowy i szyi można przypisać kilku czynnikom, w tym absencji w pracy, krótkotrwałej niezdolności do pracy oraz utracie wydajności (Wissinger 2014b, Rosi-Schumacher 2023), co przyczynia się do znacznego obciążenia ekonomicznego związanego z nowotworami głowy i szyi. Wielu pacjentów z HNSCC doświadcza ogólnego upośledzenia funkcji, które wpływa na zdolność do wykonywania codziennych czynności i zwiększa ryzyko bezrobocia i wcześniejszej emerytury lub renty (Murphy 2015, Kjaer 2013). Koszty pośrednie są dodatkowo pogłębiane przez nawrót choroby (Bensimon 2022).

Na podstawie danych z irlandzkiego rejestru raka głowy i szyi z lat 2004-2011 oszacowano, że średnia utrata produktywności na pacjenta w ciągu całego życia, wynikająca z tymczasowej i trwałej nieobecności w pracy oraz skrócenia czasu pracy, wyniosła łącznie 222 000 EUR. Średnio pacjenci z rakiem głowy i szyi mieli 9 miesięcy przerwy w pracy, a 70% pacjentów, którzy powrócili do pracy, zgłaszało skrócenie czasu pracy średnio o 20 godzin tygodniowo (Pearce 2013).

W badaniu opartym na danych z Norweskiego Rejestru Nowotworów oceniono wszystkich pacjentów z nowotworami w 2001 r. i stwierdzono, że pacjenci z nowotworami głowy i szyi mieli o około 59% do 68% mniejsze szanse na zatrudnienie w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej bez nowotworów, a średni spadek ich zarobków wynosił od 16% do 17% (Syse 2008).

W Stanach Zjednoczonych koszty pośrednie związane z utratą wydajności również przyczyniają się do znacznego obciążenia ekonomicznego związanego z HNSCC (szacowane na 4,54 mld USD). Przedwczesny zgon powoduje znaczne koszty pośrednie związane z pacjentami z HNSCC, szacowane na 357 398 USD utraconych dochodów na każdy zgon (Bradley 2008; - koszty przeliczono na 2019 r. przy użyciu wskaźnika inflacji związanej ze zdrowiem).

Szacunkowe koszty pośrednie związane z przedwczesną śmiercią, obniżoną produktywnością za życia i obciążeniem opiekunów wyniosły 556 412 USD na pacjenta w przypadku pacjentów z miejscowo zaawansowanym HNSCC leczonych CRT, przy czym koszty pośrednie związane z przedwczesną śmiercią stanowiły 83% tej kwoty. Ponadto wśród pacjentów, którzy rozpoczęli CRT, u 95% spodziewano się w pozostałym okresie życia progresji lub przedwczesnej śmierci z powodu HNSCC, co skutkowało utratą 14,1 lat życia. Ponadto stwierdzono, że w Stanach Zjednoczonych całkowite koszty pośrednie związane z nawrotem raka w ciągu 6 miesięcy wyniosły 25 837 USD (Bensimon 2022) - patrz tabela poniżej.

Tab. 16. Koszty pośrednie miejscowo zaawansowanego HNSCC leczonego za pomocą CRT (Bensimon 2022).

Kategoria kosztu	Koszty, USD/pacjent
Koszty pośrednie łącznie	556 412
- przedwczesny zgon	461 347
- utrata produktywności za życia	47 777
- pośrednie koszty opieki	47 287

Amerykańskie badanie dotyczące pacjentów z rakiem krtani wykazało, że krótkotrwała niezdolność do pracy i utrata wydajności stanowią znaczne obciążenie społeczne, wynoszące średnio 5 881 USD utraconych zarobków na pacjenta (korekta na 2019 rok przy użyciu wskaźnika inflacji związanej ze zdrowiem; Wissinger 2014b, Cohen 2012). W innej analizie roszczeń, obejmującej pacjentów z lat 2013-2016, oszacowano, że całkowite skorygowane koszty pośrednie były około dwa do trzech razy wyższe w latach 2013 i 2015. W 2016 r. średnie koszty pośrednie były o 576 USD niższe wśród pacjentów z HNSCC, prawdopodobnie ze względu na ograniczoną ilość danych (Berger 2019). W analizie roszczeń pacjentów w wieku 65 lat i starszych z nowotworami głowy i szyi oszacowano, że koszty utraconego czasu pacjenta wyniosły 101 187 USD w początkowej fazie leczenia w 2005 r. Koszty miały tendencję do wzrostu w ostatnim roku życia pacjentów (Wissinger 2014b, Yabroff 2007).

Koszty społeczne i ekonomiczne nowotworów głowy i szyi w Polsce nie są dokładnie znane. Wg szacunków opartych na danych ZUS oraz KRN, koszty pośrednie absencji chorobowej, niepełnosprawności i przedwczesnych zgonów mogą wynosić ponad 1,2 mld PLN (Zlecenie 62/2021, Macioch 2014) - patrz tabela poniżej.

Tab. 17. Koszty pośrednie związane z absencją chorobową, niepełnosprawnością i przedwczesnym zgonem u pacjentów z nowotworami głowy i szyi (Zlecenie 62/2021, Tomasz Macioch 2014).

ICD-10	Absencja chorobowa (populacja ogólna)	Niepełnosprawność (populacja ogólna)	Przedwczesny zgon (populacja ogólna)	Całkowity koszt absenteizmu (populacja ogólna)
C01	4 268 253	7 887 115	29 370 750	41 526 118
C02	7 292 930	7 146 200	89 586 817	104 025 947
C03	2 052 771	2 212 576	9 265 798	13 531 145
C04	8 427 547	16 224 590	98 496 686	123 148 823
C05	3 187 388	3 212 085	15 813 455	22 212 928
C06	3 889 078	4 470 188	26 456 484	34 815 751
C09	8 105 031	11 075 956	77 114 745	96 295 732
C10	6 213 518	7 224 650	42 352 747	55 790 915
C12	1 621 297	3 479 396	8 346 192	13 446 884
C13	6 265 818	13 287 079	53 454 852	73 007 750
C14	2 269 234	4 709 896	94 199 377	101 178 508
C32	47 328 501	142 040 708	387 314 147	576 683 355

2.6.4.3 Zużycie zasobów

W ramach retrospektywnego badania przeprowadzonego we Francji dokonano przeglądu dokumentacji medycznej w celu oceny długości pobytu w szpitalu 121 pacjentów z rakiem jamy ustnej oraz rakiem jamy ustnej i gardła w stadium T3 i T4 w okresie od stycznia 1981 r. do grudnia 1988 r. W badaniu stwierdzono, że średni czas pobytu w szpitalu z powodu operacji wynosił 29 dni, przy czym czas hospitalizacji był krótszy niż 20 dni u 92% pacjentów (Pinsolle 1992).

W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym we Włoszech oceniono hospitalizację 32 pacjentów z nieprzerzutowym rakiem jamy ustnej, którzy w okresie od stycznia 2018 r. do stycznia 2020 r. zostali poddani zabiegom chirurgicznym i uzupełniającej chemioterapii. W badaniu tym odnotowano, że mediana czasu intensywnej i zwykłej hospitalizacji wyniosła 11,92 (zakres: 2-22) dni i 20 (zakres: 7-48) dni dla pacjentów z rakiem jamy ustnej w stadium odpowiednio III i IV (Gissi 2024).

W brytyjskim badaniu retrospektywnym zidentyfikowano 129 pacjentów z miejscowo zaawansowanym, płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej (T1-4 N1-3/T3-4 N0), którzy byli leczeni w okresie od października 2014 r. do października 2016 r. i byli obserwowani przez co najmniej 24 miesiące. Spośród 93 pacjentów, którzy otrzymali pooperacyjne leczenie uzupełniające, 20 (16%) otrzymało CRT, a 73 (56%) otrzymało RT. W badaniu odnotowano średni czas pobytu w szpitalu wynoszący 11 dni u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie uzupełniające w ciągu 42 dni od operacji oraz 16 dni u pacjentów, którzy leczenie uzupełniające rozpoczęli po upływie 42 dni od operacji (Brooker 2021).

W badaniu przeprowadzonym w Grecji przeanalizowano dokumentację szpitalną 42 pacjentów leczonych w okresie od stycznia 1993 r. do grudnia 1999 r. W badaniu tym średni czas hospitalizacji pacjentów z operacyjnym rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej (stadium III: T3N0M0-T1, T2N1M0) wyniósł 34,3 dni (zakres: 8-122 dni) (Zavras 2002).

W irlandzkim badaniu retrospektywnym oceniono czas hospitalizacji 277 pacjentów w latach 2002-2010. W badaniu tym odnotowano, że mediana czasu hospitalizacji wyniosła 13 dni u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej, gardła i krtani w stadium III, którzy zostali poddani zabiegowi chirurgicznemu (McDevitt 2016).

W badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych odnotowano, że średni czas pobytu w szpitalu był znacznie dłuższy w grupie chorych, którzy przeszli operację w porównaniu z grupą CRT (5,1 vs. 0,4 dnia, $p < 0,001$) u pacjentów z rakiem jamy ustnej i gardła. W badaniu kliniczno-kontrolnym oceniono czas pobytu w szpitalu u pacjentów z rakiem jamy ustnej i gardła w stadium II-IVA, którzy zostali poddani operacji w okresie od stycznia 2013 r. do grudnia 2014 r. Spośród 30 zidentyfikowanych pacjentów 15 zostało poddanych operacji, a 15 otrzymało CRT. U wszystkich pacjentów z grupy CRT zdiagnozowano chorobę w stadium III-IVA, natomiast w grupie operacji u 93,3% pacjentów zdiagnozowano chorobę w stadium III-IVA. W tym samym badaniu przedstawiono dane dotyczące wizyt na oddziale ratunkowym, wizyt ambulatoryjnych i wizyt w klinice. W badaniu stwierdzono, że średnia liczba wizyt na oddziale ratunkowym wyniosła 0,13 w grupie CRT i 0,1 w grupie operacji. Średnia liczba wizyt ambulatoryjnych i wizyt w klinice była niższa w grupie operacji w porównaniu z grupą CRT (wizyty ambulatoryjne: 14,3 vs 24,5, $p = 0,02$; wizyty w klinice: 10,1 vs 19,5, $p = 0,001$) (Tam 2018).

W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych oceniono ponowne przyjęcie do szpitala 167 pacjentów z rakiem krtani i jamy ustno-gardłowej w stadium III, którzy przeszli pierwotną operację w latach 2004-2007. W badaniu tym odnotowano, że odsetek ponownych przyjęć w ciągu 30 dni wyniósł 23,3% wśród pacjentów, którzy przeszli pierwotną operację z powodu raka krtani i jamy ustno-gardłowej w stadium III (Chaudhary 2017).

W badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych oceniono ekonomiczne i kliniczne obciążenie związane z nawrotem choroby po operacji u łącznie 502 starszych pacjentów z miejscowo zaawansowanym HNSCC. Badaniem objęto 333 pacjentów z nawrotem choroby (kohorta 1; mediana czasu obserwacji: 17,1 miesiąca) i 169 pacjentów bez nawrotu choroby (kohorta 2; mediana czasu obserwacji: 26,6 miesiąca). W analizie uwzględniono pacjentów z nowo zdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym HNSCC w stadium III-IVB (2007-2019) (krtień, gardło dolne, jama ustna lub gardło środkowe), którzy przeszli resekcję w ciągu 4 miesięcy od pierwotnej diagnozy. Wyniki wykazały, że pacjenci z nawrotem choroby ponosili znacznie większe koszty związane ze zużyciem zasobów z wszystkich przyczyn. W kohorcie z nawrotami odnotowano więcej hospitalizacji (0,16 vs 0,11), wizyt ambulatoryjnych (3,15 vs 1,67) i dni hospitalizacji (2,08 vs 1,56) (wszystkie $p < 0,01$). Koszty opieki zdrowotnej z wszystkich przyczyn były również znacznie wyższe w kohorcie z nawrotami: całkowite koszty leczenia, hospitalizacji i leczenia ambulatoryjnego były odpowiednio o 3732 USD, 1756 USD i 1607 USD wyższe u pacjentów z nawrotami (wszystkie $p < 0,001$) (Zheng 2024).

W badaniu przeprowadzonym w Kanadzie oceniono hospitalizacje wśród 2228 pacjentów z rakiem jamy ustnej i gardła w stadium III (operacyjnym) w okresie od stycznia 2010 r. do grudnia 2017 r. Spośród nich 197 (8,8%) hospitalizacji dotyczyło pacjentów w stadium III, z czego 84 były hospitalizacjami nieplanowanymi, a 113 planowanymi. W badaniu stwierdzono, że odsetek hospitalizacji pacjentów z rakiem jamy ustnej i gardła w stadium III wyniósł 8,8% (MiriMoghaddam 2024).

W badaniu retrospektywnym przeanalizowano 81 pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym krtani, którzy przeszli całkowitą laryngektomię w okresie od stycznia 2018 r. do grudnia 2021 r. W badaniu stwierdzono, że średni czas pobytu w szpitalu był dłuższy u pacjentów z rakiem krtani, u których zastosowano ręczne szycie w porównaniu z użyciem liniowego zszywacza chirurgicznego i techniką z użyciem płyta tarczycy (odpowiednio 44,77 dni w porównaniu z 37,46 dni i 36,99 dni) (Han 2024).

Wu i wsp. ocenili długość pobytu w szpitalu u pacjentów z rakiem jamy ustnej i gardła w stadium III-IV, którzy zostali poddani leczeniu chirurgicznemu w okresie od stycznia 2021 r. do stycznia 2023 r. Zidentyfikowano łącznie 102 pacjentów, których podzielono na dwie grupy: poddanych neoadjuwantowej chemioterapii immunologicznej ($n = 51$) i poddanych zabiegowi chirurgicznemu ($n = 51$). Mediana wieku wynosiła 59 lat (zakres: 34-75 lat) w grupie poddanej neoadjuwantowej chemioterapii immunologicznej i 58 lat (zakres: 32-86 lat) w grupie poddanej natychmiastowej operacji. W obu grupach większość pacjentów stanowili mężczyźni w porównaniu z kobietami (76,5% vs 23,5%). W grupie poddanej neoadjuwantowej chemoimmunoterapii 1,96% pacjentów miało wynik p16+, natomiast w grupie poddanej natychmiastowej operacji 3,92% pacjentów miało wynik p16+. Średni czas pobytu w szpitalu po operacji był dłuższy w grupie poddanej natychmiastowej operacji w porównaniu z grupą poddaną neoadjuwantowej chemoimmunoterapii (9,41 vs 8,22 dni) (Wu 2025).

W badaniu retrospektywnym przeprowadzonym w Egipcie oceniono długość pobytu w szpitalu u 91 pacjentów z zaawansowanym rakiem krtani (T3 lub T4a), którzy w latach 2015-2022 przeszli całkowitą laryngektomię pierwotną lub ratunkową w szpitalu trzeciego stopnia referencyjności. Średni wiek uczestników wynosił 59,03 lat, a większość (93,4%) stanowili mężczyźni. W całej populacji średni czas pobytu w szpitalu wyniósł 9,22 dnia (SD: 3,3, zakres: 5-20). Ponadto średni czas pobytu w szpitalu wyniósł 6 (1,5) dni, 8,8 (1,3) dni, 11,4 (2,9) dni i 13,1 (1,8) dni odpowiednio dla pacjentów, którzy przeszli pierwotną całkowitą laryngektomię za pomocą zszywacza, ratującą laryngektomię za pomocą zszywacza, konwencjonalną całkowitą laryngektomię i konwencjonalną ratującą całkowitą laryngektomię (Teaima 2024).

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie wytycznych klinicznych przeprowadzono 18.12.2025 r. Odnaleziono następujące wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu operacyjnego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi:

- wytyczne polskie:
 - Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2014 r. (PTOK 2014);
- wytyczne zagraniczne:
 - *European Head and Neck Society (EHNS)*, *European Society for Medical Oncology (ESMO)* i *European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO)* z 2020 r. (EHNS-ESMO-ESTRO 2020);
 - *National Comprehensive Cancer Network* z 2025 r. (NCCN 2025);
 - *National Cancer Institute* z 2025 r. (NCI 2025);

- o multidyscyplinarne wytyczne brytyjskich towarzystw naukowych z 2024 r. (UK Guidelines 2024);
- o Japanese Clinical Practice Guidelines for Head and Neck Cancer - 2025 Edition (Hanai 2025);
- o konsensus ekspertów z Ameryki Łacińskiej z 2024 r. (LA Consensus 2024);
- o *Spanish Society of Medical Oncology (Sociedad Española de Oncología Médica)* z 2021 r. (SEOM 2021).

Z powodu niedawnej publikacji badania KEYNOTE-689 pembrolizumab rekomendowany jest tylko w amerykańskich wytycznych NCCN 2025, które są często aktualizowane.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie odnalezionych wytycznych dotyczących leczenia operacyjnego HNSCC. Pod tabelą dodano objaśnienie kategorii/stopnia/poziomu/siły poszczególnych rekomendacji.

Tab. 18. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia operacyjnego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi w stopniu III/IVA.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2014 Polska	Rak jamy ustnej: • T3-4N0: wycięcie z marginesem tkanek zdrowych + zależnie od wskazań, resekcja części lub połowy żuchwy oraz jednoczesna rekonstrukcja z użyciem odległych płatów unaczynionych + wycięcie węzłów chłonnych grup I, II i III szyi po stronie zmian + uzupełniająca RTH lub CRTH, zależnie od czynników rokowniczych wymienionych w części ogólnej. • Każde TN1-3: wycięcie z marginesem tkanek zdrowych + SND lub CND (zależnie od stopnia zaawansowania zmian węzłowych) po stronie zmian + uzupełniająca RTH lub CTH, zależnie od czynników rokowniczych. Rak ustnej części gardła:

	• T3-4N0: radykalna CRTH niezależnie od stopnia zróżnicowania raka (70 Gy z cisplatyną, np. 100 mg/m², w dniach 1., 22. i 43. napromieniania lub 1. i 22. dnia w przypadku przyspieszonej RTH, lub 35-40 mg/m² co tydzień) albo resekcja struktur ustnej części gardła z dojścia przez mandibulotomię lub odcinkową resekcję żuchwy + wycięcie węzłów chłonnych grup I, II i III szyi + najczęściej jednoczesna rekonstrukcja przy użyciu odległych i unaczynionych płatów (uzupełniająca RTH lub CRTH). Wybór postępowania powinien uwzględniać indywidualne wskazania (w tym zakres naciekania i stopień zróżnicowania raka, stopień sprawności chorego oraz doświadczenie ośrodka). W przypadku naciekania żuchwy oraz w raku gruczolowym postępowaniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne. U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną można rozważyć wyłączną RTH z wykorzystaniem hiperfrakcjonowania dawki (2 frakcje 1,2 Gy dziennie, 5 dni w tygodniu, dawka całkowita 81,6 Gy/68 frakcji/7 tygodni), przyspieszoną RTH (np. SIB - IMRT, CAIR) lub RTH skojarzoną z cetuksymabem. Stosowanie cetuksymabu rozpoczyna się tydzień przed pierwszą frakcją napromieniania w dawce wysycającej 400 mg/m² w 2-godzinym wlewie dożylnym, a kolejne cykle w dawce 250 mg/m² w godzinnym wlewie podaje się co tydzień do końca RTH. • T1-2N1 – radykalna CRTH (zasady RTH jak w T1-2N0, ale objętość napromieniana powinna obejmować cały układ chłonny szyi z elektywnym napromienianiem węzłów chłonnych grupy IV szyi i nadobojczykowych do dawki 50 Gy; schemat CTH jak w T3-4N0) lub leczenie chirurgiczne (zasady jak w T1-2N0) + CND + uzupełniająca RTH albo (z wyboru) uzupełniająca CRTH, zależnie od patomorfologicznych czynników rokowniczych. • T1-4N2-3 – leczenie chirurgiczne (zasady jak w T1-2N1) + uzupełniająca RTH lub (z wyboru) CRTH, zależnie od patomorfologicznych czynników rokowniczych (przy przeciwwskazaniach do leczenia cisplatyną stosuje się leczenie zachowawcze jak w T3-4N0). W przypadku masywnych przerzutów w węzłach chłonnych, które zmieniają warunki anatomiczne, celowe może być rozważenie zastosowania przed CRTH 2-3 cykli indukcyjnej CTH według schematu PF (cisplatyna 100 mg/m² dzień 1. i fluorouracyl 1000 mg/m² wlew ciągły w dniach 1.-4. w rytmie co 21 dni) lub – lepiej – TPF (docetaksel 75 mg/m² dzień 1., cisplatyna 75 mg/m² dzień 1. oraz fluorouracyl 750 mg/m² wlew ciągły w dniach 1.-4. w rytmie co 21 dni). Uzyskanie regresji zmian w węzłach chłonnych zapewnia realizację napromieniania zgodną z pierwotnym planem. W przypadku przeciwwskazań do leczenia cisplatyną stosuje się opcje leczenia zachowawczego jak w T3-4N0. Integralną część protokołów leczenia zachowawczego powinno stanowić szybkie (ok. 6 tygodni po CTH/RTH) chirurgiczne usunięcie węzłów chłonnych (CND), jeżeli pierwotnie zajęte węzły nie uległy całkowitej regresji. Leczenie chirurgiczne jest zalecane w rakach wysoko zróżnicowanych podstawy języka i raku gruczolowym. W rakach nisko zróżnicowanych lub niezróżnicowanych leczeniem z wyboru jest zawsze CRTH. Rak krtaniowej części gardła:
--	---

	• T3-4aN0 – leczenie chirurgiczne (laryngofaryngektomia) + uzupełniająca RTH lub CRTH, w zależności od patomorfologicznych czynników rokowniczych, lub radykalna CRTH jako leczenie oszczędzające narząd (zasady jak w T1-2N0; schemat CTH jak w raku krtani i ustnej części gardła), pod warunkiem nienaciekania chrząstki tarczowatej i pierścieniowatej oraz braku obturacji dróg oddechowych. Opcje leczenia zachowawczego jak w raku krtani i krtaniowej części gardła. • Każde T (z wyjątkiem T4b) N1-3 – leczenie chirurgiczne jak wyżej + CND + uzupełniająca RTH lub CRTH, lub – jeżeli naciek nie obejmuje chrząstki tarczowatej i pierścieniowatej - wyłączna CRTH (zasady jak w T3-4aN0). W przypadku masywnych zmian węzłowych możliwe jest rozważenie indukcyjnej CTH (jak w raku ustnej części gardła i krtani N2-3). U chorych niekwalifikujących się do CRTH można rozważyć wyłączną RTH (np. hiperfrakcjonowana) lub w skojarzeniu z cetuksymabem (dawki i schematy jak w raku ustnej części gardła). Wybór metody zależy od czynników związanych z nowotworem (masa guza, stopień zróżnicowania) oraz osobą chorego (stopień sprawności, stan odżywienia, wiek). Ze względu na złe rokowanie preferowane są metody szczególnie agresywne. Rak nagłośni: • T3N0 (leczenie wg wskazań indywidualnych, w zależności od masy guza, drożności dróg oddechowych i stopnia zróżnicowania raka) – radykalna CRTH (zasady RTH jak w przypadkach T1-2N0, schemat CTH jak w przypadku raka głośni i ustnej części gardła) lub leczenie chirurgiczne (laryngektomia całkowita i elektywne wycięcie węzłów chłonnych grup II i III szyi) + uzupełniająca RTH. • T1-2N1 – leczenie chirurgiczne (resekcja oszczędzająca) + CND + uzupełniająca RTH (celowe oszczędzenie struktur krtani ze względu na wysokie ryzyko powikłań; preferowane napromienianie, w miarę możliwości ograniczone do układu chłonnego szyi) lub radykalna CRTH (zasady jak w T3N0; podobnie opcje postępowania zachowawczego). Wyboru metody dokonuje się indywidualnie, w zależności od przewidywanego zakresu resekcji, oczekiwanej jakości życia, doświadczenia ośrodka i preferencji chorego. W związku z wysokim ryzykiem powikłań przy uzupełniającym napromienianiu pooperacyjnym leczeniem z wyboru jest CRTH. • T1-2N2-3 – postępowanie jak w T1-2N1. W przypadku masywnych zmian w węzłach chłonnych możliwe jest rozważenie indukcyjnej CTH (jak w raku ustnej części gardła cN2-3). • T3-4aN1-3 – laryngektomia całkowita + CND + uzupełniająca RTH lub CRTH, w zależności od patomorfologicznych czynników rokowniczych, bądź przy nieobecności naciekania chrząstki tarczowatej radykalna CRTH jako metoda oszczędzająca narząd (technika i opcje jak wyżej). Wybór metody ma charakter indywidualny, przy czym preferuje się CRTH (leczenie oszczędzające narząd). W przypadku masywnych zmian węzłowych należy rozważyć indukcyjną CTH. Jeżeli po leczeniu zachowawczym nie uzyskano całkowitej regresji klinicznej zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych, konieczne jest wycięcie układu chłonnego szyi w ciągu 4-6 tygodni po CRTH (dotyczy głównie cechy N2-3). W zaawansowanych przypadkach (T4b i/lub N3) niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego stosuje się postępowanie jak w raku głośni. Rak głośni:
--	--

	• T3N0 – radykalna CRTH (RTH – objęcie krtani wraz z układem chłonnym szyi oraz węzłami chłonnymi przytchawiczymi górnymi, frakcjonowanie konwencjonalne, dawka całkowita 70 Gy/35 frakcji, opcja RTH przyspieszonej; CTH – cisplatyna 100 mg/m² w dniach napromieniania 1., 22., 43. lub w dawce 40 mg/m² co tydzień) bądź radykalne leczenie chirurgiczne (zwykle laryngektomia całkowita, w wybranych przypadkach laryngektomia subtotalna, rekonstrukcyjna) + uzupełniająca RTH z objęciem łoży po usuniętej krtani i układu chłonnego szyi wraz z węzłami przytchawiczymi górnymi. Decyzja o wyborze metody postępowania powinna być podejmowana indywidualnie, po poinformowaniu chorego o możliwości leczenia z zachowaniem narządu (CRTH). W przypadku upośledzenia drożności dróg oddechowych konieczne jest wykonanie tracheostomii, która nie jest bezwzględnym przeciwwskazaniem dla leczenia oszczędzającego. U chorych kwalifikowanych do leczenia zachowawczego z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną należy rozważyć wyłączną RTH, z użyciem na przykład hiperfrakcjonowania dawki lub frakcjonowania przyspieszonego, lub RTH skojarzoną z cetuksymabem (dawki i schematy jak w raku ustnej części gardła). • T4aN0 – leczenie chirurgiczne (laryngektomia całkowita + wg wskazań resekcja sąsiadujących struktur krtaniowej lub ustnej części gardła) + uzupełniająca RTH lub CRTH. W przypadkach cechy T4a bez naciekania chrząstek tarczowatej i pierścieniowatej należy rozważyć leczenie oszczędzające krtani (metodą z wyboru jest CRTH) według zasad jak w T3N0 (inne opcje leczenia zachowawczego jak w T3N0). • Każde T (z wyjątkiem T4b) N1-3 – leczenie chirurgiczne + CND + uzupełniająca RTH lub CRTH (zależnie od patomorfologicznych czynników rokowniczych) albo wyłącznie CRTH (wg zasad jak w T3N0), o ile nie stwierdza się naciekania chrząstki tarczowatej i pierścieniowatej. W przypadku masywnych zmian węzłowych (cN2-3) możliwe jest rozważenie CTH indukcyjnej (jak w raku ustnej części gardła z cechą N2-3). Pozostałe metody leczenia zachowawczego – jak w T3N0. Jeżeli pod wpływem RTH nie uzyskano całkowitej regresji klinicznej w obrębie zawierających przerzuty węzłów chłonnych, należy je usunąć w ciągu około 6 tygodni po napromienianiu. Rak podgłośni: • T3N0 – laryngektomia całkowita + resekcja wężyny i płata tarczycy + jednostronna elektywna operacja węzłowa uwzględniająca przedział przedni szyi + uzupełniająca RTH obejmująca węzły górnego śródpiersia. • T4aN0 – laryngektomia całkowita + resekcja wężyny i płata tarczycy + ezofagektomia z zabiegiem rekonstrukcyjnym + obustronna elektywna operacja węzłowa uwzględniająca przedni przedział szyi + uzupełniająca RTH (jak wyżej). • T1-4aN+ – leczenie chirurgiczne jak wyżej z radykalnym wycięciem układu chłonnego szyi po stronie zmian + uzupełniająca RTH.
EHNS-ESMO-ESTRO 2020 Europa	Jama ustna: • T3-4a N0-3 i T1-4a N1-3: standardowo resekcja chirurgiczna (T i N), następnie RT lub CRT pooperacyjna, jeśli wskazane [IV, A]. • T3-4a N0-3 i T1-4a N1-3: opcjonalnie chemioradioterapia radykalna (T i N) w przypadku przeciwwskazań do operacji [IV, B].

	Część ustna gardła (p16- i p16+): - T1-2 N0-1: standardowo RT (T i N) [IV, A] lub resekcja chirurgiczna przez jamę ustną (T i N), a następnie RT lub CRT, jeśli wskazane [IV, A]. - T3-4 N0, T1-4 N1-3: standardowo CRT jednoczasowa (T i N) [IV, A] opcjonalnie resekcja chirurgiczna (T i N), a następnie RT lub CRT, jeśli wskazane [IV, B]. Część krtaniowa gardła: - T1-2 N1-3, T3 N0-3: standardowo CRT jednoczasowa (T i N) [IV, A]; jeśli konieczna jest całkowita laryngektomia, jednoczesna CRT (T i N) lub indukcyjna ChT, po której następuje (i) RT (T i N) w przypadku całkowitej lub częściowej odpowiedzi po indukcji lub (ii) operacja (T i N) w przypadku stanu stabilnego lub choroby postępującej po indukcji [I, A]; opcjonalnie resekcja chirurgiczna (T i N) i usunięcie węzłów chłonnych, a następnie RT lub CRT, jeśli wskazane [IV, A]. - T4a N0-3: standardowo resekcja chirurgiczna (T i N), a następnie RT lub CRT, jeśli wskazane [IV, A]; opcjonalnie CRT (T i N) [IV, B] lub indukcyjna ChT, po której następuje (i) RT (T i N) w przypadku całkowitej lub częściowej odpowiedzi po indukcji lub (ii) operacja (T i N) w przypadku stanu stabilnego lub choroby postępującej po indukcji [I, A]; Krtień: - T1-3 N0-3: standardowo resekcja chirurgiczna zachowawcza (laserowa) (T i N), następnie RT lub CRT, jeśli wskazane (T1-3 N0-3) lub RT (T1-2 N0) lub CRT (T3 lub N1-3) [IV, A]. - T1-2 N2-3, T3b N0-3: standardowo CRT jednoczasowa (T i N) [I, A]; jeśli konieczna jest całkowita laryngektomia, jednoczesna CRT (T i N) lub indukcyjna ChT, po której następuje (i) RT (T i N) w przypadku całkowitej lub częściowej odpowiedzi po indukcji lub (ii) operacja w przypadku stanu stabilnego lub choroby postępującej po indukcji [I, A]; opcjonalnie resekcja chirurgiczna (T i N) i usunięcie węzłów chłonnych, a następnie RT lub CRT, jeśli wskazane [IV, B]. - T4a N0-3: standardowo resekcja chirurgiczna (T i N), a następnie RT lub CRT [IV, A]; opcjonalnie CRT jednoczasowa (T i N) [IV, B].
NCCN 2025 USA	Rekomendacje domyślnie są kategorii 2A chyba, że zaznaczono inaczej. Jama ustna: T3 N0, T1-3 N1-3, T4a N0-3: preferowana resekcja chirurgiczna guza pierwotnego i wycięcie układu chłonnego szyi w zakresie zależnym od potrzeb; w przypadku CPS ≥ 1 zalecany jest pembrolizumab w leczeniu neoadjuwantowym (z wyjątkiem N3), a następnie adjuwantowym w skojarzeniu z RT $\pm$ cisplatyna; w przypadku braku zastosowania pembrolizumabu, po resekcji można rozważyć RT (brak niepożądanych cech patomorfologicznych) lub CRT (przekraczanie torebki węzła i/lub marginesy dodatnie; kat. 1). W przypadku marginesów dodatnich można rozważyć ponowną resekcję chirurgiczną, a następnie RT (jeśli marginesy ujemne). W przypadku innych czynników ryzyka można rozważyć RT lub CRT. Ewentualnie udział w badaniu klinicznym. Ustna część gardła p16-:

	• T1-2 N1: resekcja chirurgiczna guza pierwotnego i wycięcie układu chłonnego szyi w zakresie zależnym od potrzeb, jeżeli CPS ≥ 1 zalecany jest pembrolizumab w leczeniu neoadjuwantowym (z wyjątkiem N0), a następnie adjuwantowym w skojarzeniu z RT $\pm$ cisplatyna; w przypadku braku zastosowania pembrolizumabu, po resekcji można rozważyć RT (brak niepożądanych cech patomorfologicznych) lub CRT (przekraczanie torebki węzła $\pm$ marginesy dodatnie). W przypadku samych marginesów dodatnich można rozważyć ponowną resekcję chirurgiczną, RT lub CRT. W przypadku innych czynników ryzyka można rozważyć RT lub CRT. Zamiast resekcji chirurgicznej pacjentom można zaoferować radykalną RT lub jednoczasową CRT (kat. 2B) lub udział w badaniu klinicznym. • T3-4a N0-1, T1-4a N2-3: resekcja chirurgiczna guza pierwotnego i wycięcie układu chłonnego szyi w zakresie zależnym od potrzeb, w przypadku CPS ≥ 1 zalecany jest pembrolizumab w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie adjuwantowym w skojarzeniu z RT $\pm$ cisplatyna; w przypadku braku zastosowania pembrolizumabu po resekcji zalecana jest RT (brak niepożądanych cech patomorfologicznych) lub CRT (przekraczanie torebki węzła i/lub marginesy dodatnie, kat. 1). W przypadku innych czynników ryzyka RT lub CRT. Zamiast resekcji chirurgicznej pacjentom można zaoferować jednoczasową CRT lub chemioterapię indukcyjną (kat. 3) i po niej RT/CRT lub udział w badaniu klinicznym. Ustna część gardła p16+: • T4 N0-3: resekcja chirurgiczna guza pierwotnego i wycięcie układu chłonnego szyi w zakresie zależnym od potrzeb, następnie obserwacja (brak niepożądanych cech patomorfologicznych) lub CRT (przekraczanie torebki węzła i/lub marginesy dodatnie). W przypadku innych czynników ryzyka RT lub można rozważyć CRT. Zamiast resekcji chirurgicznej pacjentom można zaoferować jednoczasową CRT (preferowana) lub chemioterapię indukcyjną (kat. 3) i po niej RT/CRT lub udział w badaniu klinicznym. Krtaniowa część gardła: • T2-3 N0-3, T1 N+: resekcja chirurgiczna guza pierwotnego (laryngofaryngektomia częściowa lub całkowita $\pm$ tyreoidektomia częściowa lub całkowita) i wycięcie układu chłonnego w zakresie zależnym od potrzeb, w przypadku CPS ≥ 1 zalecany jest pembrolizumab w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie adjuwantowym w skojarzeniu z RT $\pm$ cisplatyna; w przypadku braku zastosowania pembrolizumabu, po resekcji do rozważenia RT (pN1 i brak innych niepożądanych cech patomorfologicznych) lub CRT (przekraczanie torebki węzła i/lub marginesy dodatnie). W przypadku innych czynników ryzyka RT lub można rozważyć CRT. Zamiast resekcji chirurgicznej pacjentom można zaoferować jednoczasową CRT lub chemioterapię indukcyjną (kat. 3) i po niej RT/CRT/resekcję chirurgiczną w zależności od odpowiedzi na leczenie lub udział w badaniu klinicznym.
--	--

	• T4a N0-3: resekcja chirurgiczna guza pierwotnego (laryngofaryngektomia całkowita ± tyreoidektomia częściowa lub całkowita) i wycięcie układu chłonnego w zakresie zależnym od potrzeb, w przypadku CPS ≥1 zalecany jest pembrolizumab w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie adjuwantowym w skojarzeniu z RT ± cisplatyna; w przypadku braku zastosowania pembrolizumabu, po resekcji CRT (przekraczanie torebki węzła i/lub marginesy dodatnie, kat. 1). W przypadku innych czynników ryzyka RT lub można rozważyć CRT. Zamiast resekcji chirurgicznej pacjentom można zaoferować jednoczasową CRT (kat. 3) lub chemioterapię indukcyjną (kat. 3) i po niej RT/CRT/resekcję chirurgiczną lub udział w badaniu klinicznym. Głośnia: • T3 N0-1: resekcja chirurgiczna guza pierwotnego (laryngofaryngektomia całkowita ± tyreoidektomia) i wycięcie układu chłonnego w zakresie zależnym od potrzeb, w przypadku CPS ≥1 zalecany jest pembrolizumab w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie adjuwantowym w skojarzeniu z RT ± cisplatyna; w przypadku braku zastosowania pembrolizumabu, po resekcji RT (pN1 i brak innych niepożądanych cech patomorfologicznych) lub CRT (przekraczanie torebki węzła i/lub marginesy dodatnie, kat. 1). W przypadku innych czynników ryzyka RT lub można rozważyć CRT. Zamiast resekcji chirurgicznej pacjentom można zaoferować jednoczasową CRT lub RT (w przypadku przeciwwskazań do CRT) lub chemioterapię indukcyjną (kat. 3) i po niej RT/CRT/resekcję chirurgiczną lub udział w badaniu klinicznym. • T3 N2-3: resekcja chirurgiczna guza pierwotnego (laryngofaryngektomia + tyreoidektomia) i wycięcie układu chłonnego w zakresie zależnym od potrzeb, w przypadku CPS ≥1 zalecany jest pembrolizumab w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie adjuwantowym w skojarzeniu z RT ± cisplatyna (z wyjątkiem N3); w przypadku braku zastosowania pembrolizumabu, po resekcji RT do rozważenia (pN1 i brak innych czynników ryzyka) lub CRT (przekraczanie torebki węzła i/lub marginesy dodatnie, kat. 1). W przypadku innych czynników ryzyka RT lub można rozważyć CRT. Zamiast resekcji chirurgicznej pacjentom można zaoferować jednoczasową CRT lub chemioterapię indukcyjną (kat. 3) i po niej RT/CRT/resekcję chirurgiczną lub udział w badaniu klinicznym. • T4a N0-3: resekcja chirurgiczna guza pierwotnego (laryngofaryngektomia + tyreoidektomia) i wycięcie układu chłonnego w zakresie zależnym od potrzeb, w przypadku CPS ≥1 zalecany jest pembrolizumab w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie adjuwantowym w skojarzeniu z RT ± cisplatyna (z wyjątkiem N3); w przypadku braku zastosowania pembrolizumabu, po resekcji obserwacja (brak niepożądanych cech patomorfologicznych) lub RT do rozważenia (pN1 i brak innych czynników ryzyka) lub CRT (przekraczanie torebki węzła i/lub marginesy dodatnie, kat. 1). W przypadku innych czynników ryzyka - RT lub można rozważyć CRT. W przypadku braku zgody na resekcję chirurgiczną pacjentom można zaoferować jednoczasową CRT lub chemioterapię indukcyjną (kat. 3) i po niej RT/CRT/resekcję chirurgiczną lub udział w badaniu klinicznym. Nagłośnia:
--	--

	• T3 N0: resekcja chirurgiczna guza pierwotnego (laryngofaryngektomia całkowita + tyreoidektomia) i wycięcie układu chłonnego w zakresie zależnym od potrzeb, w przypadku CPS ≥ 1 zalecany jest pembrolizumab w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie adjuwantowym w skojarzeniu z RT $\pm$ cisplatyna; w przypadku braku zastosowania pembrolizumabu, po resekcji obserwacja (pN0 i brak innych niepożądanych cech patomorfologicznych), RT (pN1 i brak innych czynników ryzyka) lub CRT (przekraczanie torebki węzła i/lub marginesy dodatnie, kat. 1). W przypadku innych czynników ryzyka RT lub można rozważyć CRT. Zamiast resekcji chirurgicznej pacjentom można zaoferować jednoczasową CRT lub RT (w przypadku przeciwwskazań do CRT) lub chemioterapię indukcyjną i po niej RT/CRT/resekcję chirurgiczną lub udział w badaniu klinicznym. • T1-2 N+, wybrane T3 N1: resekcja chirurgiczna guza pierwotnego (endoskopowa lub otwarta laryngektomia częściowa) i wycięcie układu chłonnego w zakresie zależnym od potrzeb, w przypadku CPS ≥ 1 zalecany jest pembrolizumab w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie adjuwantowym w skojarzeniu z RT $\pm$ cisplatyna (z wyjątkiem N3); w przypadku braku zastosowania pembrolizumabu, po resekcji RT do rozważenia (brak niepożądanych cech patomorfologicznych) lub CRT (przekraczanie torebki węzła i/lub marginesy dodatnie, kat. 1). W przypadku innych czynników ryzyka RT lub można rozważyć CRT. Zamiast resekcji chirurgicznej pacjentom można zaoferować jednoczasową CRT lub RT radykalną (mała objętość guza, przeciwwskazania do CT) lub chemioterapię indukcyjną (kat. 3) i po niej RT/CRT/resekcję chirurgiczną lub udział w badaniu klinicznym. • T3 N1-3: resekcja chirurgiczna guza pierwotnego (laryngektomia całkowita + tyreoidektomia) i wycięcie układu chłonnego w zakresie zależnym od potrzeb, w przypadku CPS ≥ 1 zalecany jest pembrolizumab w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie adjuwantowym w skojarzeniu z RT $\pm$ cisplatyna (z wyjątkiem N3); w przypadku braku zastosowania pembrolizumabu, po resekcji RT (brak niepożądanych cech patomorfologicznych) lub CRT (przekraczanie torebki węzła i/lub marginesy dodatnie, kat. 1). W przypadku innych czynników ryzyka RT lub można rozważyć CRT. Zamiast resekcji chirurgicznej pacjentom można zaoferować jednoczasową CRT lub chemioterapię indukcyjną (kat. 3) i po niej RT/CRT/resekcję chirurgiczną lub udział w badaniu klinicznym. • T4a N0-3: resekcja chirurgiczna guza pierwotnego (laryngofaryngektomia + tyreoidektomia) i wycięcie układu chłonnego w zakresie zależnym od potrzeb, w przypadku CPS ≥ 1 zalecany jest pembrolizumab w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie adjuwantowym w skojarzeniu z RT $\pm$ cisplatyna (z wyjątkiem N3); w przypadku braku zastosowania pembrolizumabu, po resekcji obserwacja (brak niepożądanych cech patomorfologicznych) lub RT do rozważenia (pN1 i brak innych czynników ryzyka) lub CRT (przekraczanie torebki węzła i/lub marginesy dodatnie, kat. 1). W przypadku innych czynników ryzyka - RT lub można rozważyć CRT. W przypadku braku zgody na resekcję chirurgiczną pacjentom można zaoferować jednoczasową CRT lub chemioterapię indukcyjną (kat. 3) i po niej RT/CRT/resekcję chirurgiczną lub udział w badaniu klinicznym. Leczenie systemowe skojarzone z radioterapią (zamiast operacji):
--	--

	- W leczeniu skojarzonym z radioterapią w sekwencji jednoczesnej (leczenie wyłączone i uzupełniające chirurgię) preferowana cisplatyna w dawce 100mg/m² w rytmie co 3 tygodnie, opcjonalnie frakcjonowanie dawki cotygodniowe 35-40mg/m², opcjonalnie karboplatyna. - Powyższe dotyczy zarówno raków płaskonabłonkowych, jak też raka nosowej części gardła. - W przypadku przeciwwskazań do podawania pochodnych platyny, radioterapia kojarzona w sekwencji jednoczesnej z cetuksymabem (dotyczy raków płaskonabłonkowych jamy ustnej, ustnej i krtaniowej części gardła i krtani). - W leczeniu skojarzonym z chemioradioterapią sekwencyjnie (indukcja) preferowany schemat TPF (docetaksel, cisplatyna, 5-fluorouracyl) - dotyczy raków płaskonabłonkowych. - W przypadku raka nosowej części gardła w leczeniu indukcyjnym preferowany jest schemat PG (cisplatyna, gemcytabina), opcjonalnie PF (cisplatyna, 5 fluorouracyl) lub TPF. W leczeniu uzupełniającym po chemioradioterapii preferowany jest schemat PF, opcjonalnie zastąpienie cisplatyny karboplatyną. - W przypadku raków drobnokomórkowych, neuroendokrynnych i nerwiaka węchowego sekwencyjnie do radioterapii preferowany schemat PE (cisplatyna, etopozyd). W ramach radioterapii najczęściej zalecana jest teleradioterapia z modulacją intensywności dawki (ang. <i>Intensity-Modulated Radiotherapy</i>, IMRT).
NCI 2025 USA	W przypadku, gdy chirurgiczne usunięcie zmiany jest możliwe, standardem jest operacja z usunięciem guza pierwotnego i węzłów chłonnych + radioterapia pooperacyjna (z lub bez chemioterapii). Gdy guza nie można usunąć chirurgicznie lub gdy operacja groziłaby bardzo dużą utratą funkcji narządu - leczenie preferowane to radioterapia z jednoczesną chemioterapią. U wybranych pacjentów można zastosować chemioterapię neoadjuwantową, a następnie chemioradioterapię. Wybór strategii zależy od: stanu ogólnego pacjenta, lokalizacji i rozmiaru guza, obecności przerzutów w węzłach chłonnych, możliwości zachowania funkcji narządu (np. mowa, połykanie). Jama ustna: - resekcja chirurgiczna ± radioterapia pooperacyjna, - radioterapia radykalna, - chemioradioterapia (w przypadku guza nieresekcyjnego). Część ustna gardła: - resekcja chirurgiczna + radioterapia pooperacyjna ± chemioterapia, - radioterapia radykalna, - chemioradioterapia, - chemioterapia neoadjuwantowa + chemioradioterapia. Część krtaniowa gardła: - resekcja chirurgiczna + radioterapia pooperacyjna ± chemioterapia, - chemioradioterapia, - chemioterapia neoadjuwantowa + resekcja + radioterapia. Krtień: - chemioradioterapia,

	• chemioterapia neoadjuwantowa + chemioradioterapia, • radioterapia radykalna (gdy nie można zastosować chemioterapii i resekcji), • resekcja chirurgiczna ± radioterapia pooperacyjna.
UK Guidelines 2024 Wielka Brytania	Leczenie musi być prowadzone przez zespół wielodyscyplinarny. Standardem leczenia miejscowo zaawansowanego HNSCC w stadium III/IVA jest: • resekcja chirurgiczna + radioterapia ± chemioterapia; • radioterapia radykalna ± chemioterapia; • chemioradioterapia jednoczasowa; • chemioterapia indukcyjna ± operacja + radioterapia • chemioterapia indukcyjna ± radioterapia. Pooperacyjną radioterapię stosuje się w przypadku dużych guzów T3-T4, zajęcia wielu węzłów chłonnych oraz inwazji okołonerwowej lub okołonaczyniowej. Cisplatynę należy dodać w przypadku marginesów dodatnich i/lub rozszerzenia pozawęzłowego w dawce 100 mg/m² co 3 tygodnie (standardowo) lub 40 mg/m² co tydzień (alternatywnie). Chemioterapia indukcyjna nie jest zalecana rutynowo, jedynie w wybranych przypadkach. W leczeniu ważna jest również odpowiednia rehabilitacja, opieka stomatologiczna, wsparcie żywieniowe, psychologiczne i edukacja.
Hanai 2025 Japonia	Standardem postępowania jest jednoczasowa chemioradioterapia z cisplatyną w dawce 100 mg/m² co 3 tygodnie. Leczenie chirurgiczne stosowane jest, gdy guz jest resekcyjny, istnieją przeciwwskazania do chemioradioterapii, występuje niedostateczna odpowiedź na CRT lub dotyczy specyficznych lokalizacji, jak np. rak jamy ustnej. Po operacji można zastosować radioterapię ± chemioterapię (cisplatyna w dawce 40 mg/m² co tydzień; w przypadku marginesów dodatnich i/lub rozszerzenia pozawęzłowego). Chemioterapia indukcyjna tylko w wybranych przypadkach.
LA Consensus 2024 Ameryka Łacińska	W leczeniu miejscowo zaawansowanego raka głowy i szyi zalecane są głównie dwie strategie: resekcja chirurgiczna + leczenie uzupełniające (głównie jama ustna i ustna część gardła) oraz chemioradioterapia radykalna (głównie krtaniowa część gardła i krtąń). Leczenie uzupełniające jest zalecane po zabiegu chirurgicznym w przypadku obecności czynników wysokiego ryzyka. Chemioradioterapia jednoczasowa zamiast samej radioterapii zalecana jest u pacjentów z dodatnimi marginesami chirurgicznymi, przerzutowymi węzłami chłonnymi z rozszerzeniem pozawęzłowym, obecnością więcej niż dwóch dodatnich węzłów chłonnych. W ramach chemioterapii adjuwantowej można stosować cisplatynę raz na tydzień (40 mg/m²) w skojarzeniu z radioterapią uzupełniającą zamiast schematu w dużej dawce (100 mg/m² raz na 3 tygodnie). U pacjentów, którzy nie kwalifikują się do cisplatyny, radioterapia w skojarzeniu z docetakselem jest opcją. Chemioterapia indukcyjna (neoadjuwantowa) może być rozważona w przypadku guzów jamy ustnej nieoperacyjnych lub granicznie operacyjnych w ściśle wybranych przypadkach po konsultacji wielodyscyplinarnej. W miejscowo zaawansowanym raku krtani/gardła dolnego stosuje się strategie oszczędzające narząd (niechirurgiczne). Chemioradioterapia jednoczasowa i chemioterapia indukcyjna, po której następuje radioterapia, są równie uzasadnionymi strategiami oszczędzającymi narząd, co pozwala zrównoważyć wyniki onkologiczne, jakość życia i stan pacjenta.

	W przypadku raka krtani lub krtaniowej części gardła cetuksymab podawany jednocześnie z radioterapią może być rozważony u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do cisplatyny, jednak ze względu na brak solidnych dowodów, należy to starannie rozważyć w krajach o ograniczonych zasobach. Nie ma dowodów na zalecanie cetuksymabu w skojarzeniu z radioterapią u pacjentów z rakiem jamy ustnej niekwalifikujących się do cisplatyny.
SEOM 2021 Hiszpania	Leczenie musi być planowane przez zespół wielodyscyplinarny (I-A). Zalecane strategie leczenia: • resekcja chirurgiczna + radioterapia ± chemioterapia; • radioterapia radykalna ± jednoczesna chemioterapia (CRT); • chemioterapia indukcyjna + radioterapia ± chemioterapia (u wybranych chorych). Chemioterapia zalecana jest w raku wysokiego ryzyka, tj. w przypadku marginesów dodatnich lub rozszerzenia pozawęzłowego. W ramach chemioterapii zalecana jest cisplatyna w dawce 100 mg/m² co 3 tygodnie (standardowo) lub 100 mg/m² co tydzień (alternatywnie). Cetuksymab można stosować tylko, gdy cisplatyna jest przeciwwskazana (nefropatia, neuropatia, zaburzenia kardiologiczne, zaburzenia słuchu). Chemioterapia indukcyjna tylko u wybranych pacjentów z bardzo dużą masą guza, szybkim wzrostem lub w ramach strategii ochrony narządu - nie poprawia OS względem samego CRT, ale zwiększa odsetek odpowiedzi. Najlepszy schemat chemioterapii indukcyjnej to docetaksel + cisplatyna + 5-FU (TPF). W ramach radioterapii najczęściej zalecana jest teleradioterapia z modulacją intensywności dawki (ang. <i>Intensity-Modulated Radiotherapy</i>, IMRT). Wybór leczenia zależy od lokalizacji i resekcyjności guza, ryzyka powikłań, stanu ogólnego pacjenta i możliwości zachowania narządu. Locally advanced SCCHN (stage III-IVa,b) <pre> graph TD A[Locally advanced SCCHN stage III-IVa,b] --> B[Multidisciplinary team] B --> C[Surgery-based treatment] B --> D[RT-based treatment] C --> E(()) E --> F[CRT] E --> G[RT] E --> H[Major Criteria: Positive surgical margins, Extracapsular extension] D --> I[Concomitant therapy] D --> J[Sequential therapy] D --> K[RT alone] I --> L(()) L --> M[CRT] L --> N[BioRT] J --> O[TPF] O --> P(()) P --> Q[CRT] P --> R[BioRT] P --> S[RT] K --> T[RT] </pre> BioRT - leczenie biologiczne (cetuksymab) + radioterapia; CRT - chemioradioterapia; RT - radioterapia; TPF - docetaksel + cisplatyna + 5-fluorouracyl.

Wytyczne PTOK 2014:

1. Jakość dowodów naukowych

I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją.

II – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez doboru losowego).

III – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych.

IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub oparte na opiniach ekspertów.

2. Kategorie rekomendacji

A – Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej.

B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej.

C – Wskazania określone indywidualnie.

Wytyczne EHNS-ESMO-ESTRO 2020:

I - Dowody pochodzące z co najmniej jednego, dużego randomizowanego, kontrolowanego badania, charakteryzującego się dobrą jakością metodologiczną (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy przeprowadzonej na podstawie poprawnie przeprowadzonych badań bez heterogeniczności.

II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań o wykazanej heterogeniczności.

III - Prospektywne badania kohortowe.

IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne (ang. *case-control studies*).

V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.

A - Mocne dowody skuteczności z istotną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja.

B - Mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie rekomendowane.

C - Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub innych negatywnych aspektów (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalnie.

D - Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dotyczące niekorzystnych wyników, na ogół niezalecane.

E - Silne dowody przemawiające przeciwko skuteczności lub za występowaniem działań niepożądanych, nigdy niezalecane.

Wytyczne NCCN 2025:

kategoria 1 - rekomendacja na podstawie dowodów o wysokiej jakości, jednolity konsensus członków NCCN, że interwencja jest właściwa.

kategoria 2A - rekomendacja na podstawie dowodów z niższego poziomu wiarygodności, jednolity konsensus członków NCCN, że interwencja jest właściwa.

kategoria 2B - rekomendacja na podstawie dowodów z niższego poziomu wiarygodności, konsensus członków NCCN, że interwencja jest właściwa.

kategoria 3 - rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, ale duża rozbieżność opinii członków NCCN, że interwencja jest właściwa.

2.8 Aktualne postępowanie medyczne

Przy opracowywaniu planu leczenia w każdym przypadku należy wziąć pod uwagę (PTOK 2014):

- czynniki zależne od nowotworu:
 - stopień zaawansowania klinicznego,
 - stopień zaawansowania histopatologicznego,
 - umiejscowienie,
- czynniki zależne od pacjenta:
 - wiek,
 - stopień sprawności,
 - choroby towarzyszące,
 - stan odżywienia.

Na podstawie najnowszych wytycznych klinicznych (rozdz. 2.7) u dorosłych chorych z resekcyjnym, płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, ustnej części gardła p16-, krtaniowej

części gardła i krtani w stadium III/IVA oraz ustnej części gardła p16+ w stadium III T4 N0-2 (zgodnie z 8. wydaniem TNM) możliwe jest zastosowanie następujących schematów leczenia:

- PEM + operacja + RT ± CIS + PEM,
- operacja + RT ± CT,
- neoCT + operacja + RT ± CT,
- operacja,
- neoCT + RT ± CT;
- CRT jednoczasowa;
- RT radykalna.

W ramach radioterapii najczęściej zalecana jest teleradioterapia z modulacją intensywności dawki (ang. *Intensity-Modulated Radiotherapy*, IMRT).

W ramach chemioterapii pooperacyjnej wytyczne zdecydowanie preferują stosowanie cisplatyny i tylko w przypadku przeciwwskazań do cisplatyny dopuszczają stosowanie innych leków jak docetaksel czy cetuksymab.

Chemioterapia neoadjuwantowa zalecana jest jedynie u wybranych pacjentów (bardziej zaawansowanych, na granicy resekcyjności). W ramach chemioterapii neoadjuwantowej zalecany schemat składa się z docetakselu, cisplatyny i 5-fluorouracylu (TPF).

Sama operacja jest postępowaniem w przypadku niskiego stopnia zaawansowania oraz przeciwwskazań do terapii uzupełniającej.

Zgodnie z PTOK 2014 radioterapię radykalną i chemioradioterapię (bez resekcji) stosuje się u chorych z HNSCC, którzy nie kwalifikują się do operacji oraz w ramach postępowania oszczędzającego, jako alternatywa dla okaleczających zabiegów chirurgicznych.

Spośród wymienionych powyżej schematów jedynie pembrolizumab nie jest refundowany w Polsce, pozostałe terapie są w Polsce stosowane.

Szczegółowy opis resekcji chirurgicznej, radioterapii i cisplatyny przedstawiono w rozdz. 4.2.

2.9 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z proponowanymi zmianami w treści programu lekowego B.52 (rozdz. 8) populację docelową stanowią dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym, resekcyjnym, płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, ustnej części gardła p16-, krtaniowej części gardła i krtani w stadium III/IVA oraz ustnej części gardła p16+ w stadium III T4 N0-2 (zgodnie z 8. wydaniem TNM; ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32), u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przedstawiono w BIA Keytruda.

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu pembrolizumabu w okołooperacyjnym leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi została wydana 29 października 2025 roku.

Pembrolizumab w okołooperacyjnym leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi został zarejestrowany przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) 12 czerwca 2025 roku.

3.1 Charakterystyka pembrolizumabu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące pembrolizumabu.

Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) (ChPL Keytruda).

Tab. 19. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, 05901549325126
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1); kod ATC: L01FF02
Substancja czynna	pembrolizumab
Wskazanie rejestracyjne	Pembrolizumab w monoterapii do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego, resekcyjnego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowane jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny, a następnie jako monoterapia u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .
Wnioskowane wskazanie	Pembrolizumab do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego, resekcyjnego płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, ustnej części gardła p16-, krtaniowej części gardła i krtani w stadium III/IVA oraz ustnej części gardła p16+ w stadium III T4 N0-2 (zgodnie z 8. wydaniem TNM) jako leczenie neoadjuwantowe w monoterapii, kontynuowane jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny, a następnie jako monoterapia u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32).
Dawkowanie	Leczenie musi być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu nowotworów.

	W neoadjuwantowym i adjuwantowym leczeniu resekcyjnego, miejscowo zaawansowanego HNSCC, pacjentom należy podawać w leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jako 2 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub 1 dawkę po 400 mg lub do momentu stwierdzenia progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, a następnie leczenie adjuwantowe produktem leczniczym Keytruda® w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny jako 3 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub 2 dawki po 400 mg co 6 tygodni, a następnie leczenie produktem leczniczym Keytruda® w monoterapii jako 12 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 6 dawek po 400 mg co 6 tygodni lub aż do nawrotu choroby lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjenci, u których stwierdzono progresję choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub u których wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności związane z przyjmowaniem produktu leczniczego Keytruda® stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym w monoterapii, nie powinni otrzymywać produktu leczniczego Keytruda® w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny w leczeniu adjuwantowym.
Sposób podawania	Produkt leczniczy Keytruda® podawany jest we wlewie dożylnym. Musi być podawany w infuzji przez 30 minut. Produktu leczniczego Keytruda® nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy Keytruda® jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda® wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny produktu leczniczego Keytruda®.

Tab. 20. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 marca 2020 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/15/1024/002.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Czerniak</u>

	• w monoterapii do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem; • w monoterapii w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji. <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u> • w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany do stosowania w leczeniu resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuc z wysokim ryzykiem nawrotu u osób dorosłych; • w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny; • w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, <i>tumour proportion score</i>) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej; • w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej; • w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych; • w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną. <u>Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. MPM, <i>malignant pleural mesothelioma</i>)</u> • w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nieoperacyjnego nienabłonkowatego złośliwego międzybłoniaka opłucnej u osób dorosłych. <u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. <i>classical Hodgkin lymphoma</i>)</u> • w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>, ASCT), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia. <u>Rak urotelialny</u>
--	--

	• w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami; • w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny; • w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10. <u>Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. <i>head and neck squamous cell carcinoma</i>)</u> • w monoterapii do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego, resekcyjnego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowane jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny, a następnie jako monoterapia u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1; • w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1; • w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu. <u>Rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>)</u> • w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych; • w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych; • w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych. <u>Nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. <i>microsatellite instability high, MSI-H</i>) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. <i>mismatch repair deficient, dMMR</i>)</u> <u>Rak jelita grubego (ang. <i>colorectal cancer</i>)</u> • w monoterapii jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach: ◦ leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami;
--	---

	- o leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny. <u>Nowotwory inne niż rak jelita grubego</u> • w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z: - o zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii; - o nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii. <u>Rak przetyku</u> • w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przetyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10. <u>Potrójnie ujemny rak piersi (ang. <i>triple-negative breast cancer</i>)</u> • w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie; • w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami. <u>Rak endometrium (ang. <i>endometrial carcinoma</i>)</u> • w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia układowego. • w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii. <u>Rak szyjki macicy</u> • w skojarzeniu z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią) jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia.
--	---

	- w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1. <u>Gruzołakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego (ang. <i>gastro-oesophageal junction</i>)</u> - w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczołakoraka żołądka lub gruczołakoraka połączenia żołądkowo-przelykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1; - w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczołakoraka żołądka lub gruczołakoraka połączenia żołądkowo-przelykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1. <u>Rak dróg żółciowych (ang. BTC, biliary tract carcinoma)</u> - w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania
Podmiot odpowiedzialny	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Holandia

3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.3 Przedawkowanie

Nie ma informacji dotyczących przedawkowania pembrolizumabu.

W przypadku przedawkowania, pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych i zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu.

Częstości występowania podane poniżej określono na podstawie wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych produktu leczniczego, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego.

Pembrolizumab w monoterapii

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 7631 pacjentów z różnymi typami nowotworów oraz przyjmujących cztery różne dawki (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie). W tej populacji pacjentów mediana czasu obserwacji wynosiła 8,5 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 39 miesięcy), a do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu należały: zmęczenie (31%), biegunka (22%) i nudności (20%). Większość działań niepożądanych zgłoszonych w przypadku monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane o podłożu immunologicznym i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną. Częstość występowania działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w leczeniu pembrolizumabem stosowanym w monoterapii jako leczenie adjuwantowe wynosiła 37% wszystkich stopni i 9% stopni 3-5 oraz w leczeniu choroby z przerzutami wynosiła 25% wszystkich stopni i 6% stopni 3-5. W leczeniu adjuwantowym nie stwierdzono nowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, radioterapią lub chemioradioterapią

W przypadku skojarzonego podawania pembrolizumabu, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL dotyczącą odpowiednich produktów leczniczych wchodzących w skład leczenia skojarzonego.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, RT lub CRT oceniono w badaniach klinicznych w grupie 6695 pacjentów z różnymi typami nowotworów, którzy otrzymywali pembrolizumab co 3 tygodnie w dawce wynoszącej 200 mg, 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: nudności (51%), niedokrwistość (50%), biegunka (35%), zmęczenie (35%), zaparcia (32%), wymioty (27%), zmniejszenie liczby neutrofili (26%) i zmniejszenie łaknienia (26%). Działania niepożądane stopni 3-5 u pacjentów z NDRP występowały z częstością wynoszącą 69% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 61% w grupie stosującej tylko chemioterapię. U pacjentów z HNSCC występowały one z częstością wynoszącą 80% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem (chemioterapię lub RT z chemioterapią lub bez chemioterapii) i 79% w grupie otrzymującej chemioterapię z cetuksymabem lub RT z chemioterapią lub bez chemioterapii, u pacjentów z rakiem przełyku występowały one z częstością wynoszącą 86% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 83% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z TNBC występowały one z częstością wynoszącą 80% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 77% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z rakiem szyjki macicy występowały one z częstością wynoszącą 77% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem (chemioterapia z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu lub w skojarzeniu z CRT) i 71% w grupie stosującej chemioterapię z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu lub tylko CRT, u pacjentów z rakiem żołądka występowały one z częstością wynoszącą 74% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem (chemioterapia z trastuzumabem lub bez trastuzumabu) i 68% w grupie stosującej chemioterapię z

trastuzumabem lub bez trastuzumabu, u pacjentów z rakiem dróg żółciowych występowały one z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z EC występowały one z częstością wynoszącą 59% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 46% w grupie stosującej tylko chemioterapię, a u pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej występowały one z częstością wynoszącą 44% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 30% w grupie stosującej tylko chemioterapię.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących pembrolizumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią, RT lub CRT lub innymi lekami przeciwnowotworowymi lub zgłoszone po wprowadzeniu pembrolizumabu do obrotu. Te działania niepożądane przedstawione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstości występowania są określone następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono w kolejności zmniejszającego się nasilenia. Działania niepożądane występujące w przypadku stosowania leczenia pembrolizumabem lub składników leczenia skojarzonego podawanych w monoterapii mogą wystąpić podczas leczenia tymi produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu, nawet jeśli takie działania nie były zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa skojarzonego stosowania pembrolizumabu, znajdują się w ChPL odpowiednich produktów leczniczych wchodzących w skład leczenia skojarzonego.

Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w Tabeli 2 mogą nie być w pełni związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii, ale mogą być wywołane chorobą zasadniczą lub stosowaniem innych produktów leczniczych w skojarzeniu.

Tab. 21. Działania niepożądane występujące podczas stosowania pembrolizumabu.

Częstość występowania	Działania niepożądane	
	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Często	zapalenie płuc	zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	niedokrwistość	niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia
Często	trombocytopenia, neutropenia, limfopenia	gorączka neutropeniczna, leukopenia, limfopenia
Niezbyt często	leukopenia, immunologiczna thrombocytopenia, eozynofilia	niedokrwistość hemolityczna*, eozynofilia

Rzadko	niedokrwistość hemolityczna*, limfocytoza hemofagocytarna, wybiórcza aplazja czerwonych krwinek	immunologiczna thrombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego		
Często	reakcja związana z infuzją dożylną*	reakcja związana z infuzją dożylną*
Niezbyt często	sarkoidoza*	
Rzadko		sarkoidoza
Częstość nieznana	odrzućcie przeszczepionego narządu łitego	
Zaburzenia endokrynologiczne		
Bardzo często	niedoczynność tarczycy*	niedoczynność tarczycy*
Często	nadczynność tarczycy	niedoczynność kory nadnerczy*, nadczynność tarczycy*, zapalenie tarczycy*
Niezbyt często	niedoczynność kory nadnerczy*, zapalenie przysadki mózgowej*, zapalenie tarczycy*	zapalenie przysadki mózgowej*
Rzadko	niedoczynność przytarczyc	niedoczynność przytarczyc
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia	hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia
Często	hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia	hiponatremia, hipokalcemia
Niezbyt często	cukrzyca typu 1*	cukrzyca typu 1*
Zaburzenia psychiczne		
Bardzo często		bezsenna
Często	bezsenna	
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	ból głowy	neuropatia obwodowa, ból głowy
Często	zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku	zawroty głowy, zaburzenia smaku
Niezbyt często	zespół miasteniczny*, epilepsja	zapalenie mózgu*, epilepsja, letarg
Rzadko	zespół Guillain-Barré*, zapalenie mózgu*, zapalenie rdzenia kręgowego*, zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne)*	zespół miasteniczny*, zespół Guillain-Barré*, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne)
Zaburzenia oka		
Często	suchość oczu	suchość oczu
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka*	zapalenie błony naczyniowej oka*

Rzadko	zespół Vogta- Koyanagi-Harady	-
Zaburzenia serca		
Często	zaburzenia rytmu serca [#] (w tym migotanie przedsionków)	zaburzenia rytmu serca [#] (w tym migotanie przedsionków)
Niezbyt często	zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia*, wysięk osierdziowy	zapalenie mięśnia sercowego*, zapalenie osierdzia*, wysięk osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe		
Często	nadciśnienie tętnicze	nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często	-	zapalenie naczyń*
Rzadko	zapalenie naczyń*	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	duszność, kaszel	duszność, kaszel
Często	zapalenie płuc*	zapalenie płuc*
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	biegunka, ból brzucha*, nudności, wymioty, zaparcia	biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha*, zaparcia,
Często	zapalenie jelita grubego*, suchość w jamie ustnej	zapalenie jelita grubego*, zapalenie żołądka*, suchość w jamie ustnej
Niezbyt często	zapalenie trzustki*, zapalenie żołądka*, owrzodzenie przewodu pokarmowego*	zapalenie trzustki*, owrzodzenie przewodu pokarmowego*
Rzadko	zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, perforacja jelita cienkiego, celiakia	zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, perforacja jelita cienkiego, celiakia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Często	zapalenie wątroby*	zapalenie wątroby*
Niezbyt często	stwardniające zapalenie dróg żółciowych	stwardniające zapalenie dróg żółciowych*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	Świąd*, wysypka*	wysypka*, łysienie, świąd*
Często	ciężkie reakcje skórne*, rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, bielactwo*, wyprysk, łysienie, trądzikopodobne zapalenie skóry	ciężkie reakcje skórne*, rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wyprysk
Niezbyt często	łuszczyca, rogowacenie liszajowate*, grudki, zmiana koloru włosów	łuszczyca, rogowacenie liszajowate*, bielactwo*, grudki
Rzadko	zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty, martwica toksyczno-rozplywna naskórka	zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty, zmiana koloru włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	bóle mięśniowo - szkieletowe*,	bóle mięśniowo - szkieletowe*,

	ból stawów	ból stawów
Często	zapalenie mięśni*, bóle kończyn, zapalenie stawów*	zapalenie mięśni*, bóle kończyn, zapalenie stawów*
Niezbyt często	zapalenie pochewki ścięgna*	zapalenie pochewki ścięgna*
Rzadko	zespół Sjögrena	zespół Sjögrena
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często	-	ostre uszkodzenie nerek
Niezbyt często	zapalenie nerek*	zapalenie nerek*, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego
Rzadko	niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	zmęczenie, astenia, obrzęk*, gorączka	zmęczenie, astenia, gorączka, obrzęk*
Często	objawy grypopodobne, dreszcze	objawy grypopodobne, dreszcze
Badania diagnostyczne		
Bardzo często	-	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
Często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, hiperkalcemia
Niezbyt często	zwiększenie aktywności amylazy	zwiększenie aktywności amylazy

Na podstawie standardowych zapytań dotyczących występowania bradyarytmii i tachyarytmii.

* Następujące terminy oznaczają grupę powiązanych zdarzeń opisujących raczej stan kliniczny niż pojedyncze zdarzenie:

- niedokrwistość hemolityczna (niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna i niedokrwistość hemolityczna z ujemnym odczynem Coombsa);
- reakcja związana z infuzją dożylną (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość, reakcja nadwrażliwości związana z infuzją dożylną, zespół uwalniania cytokin i choroba posurowicza);
- sarkoidoza (sarkoidoza skórna i sarkoidoza płucna);
- niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym i autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy);

- niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona, ostra niedoczynność kory nadnerczy, wtórna niedoczynność kory nadnerczy oraz pierwotna niedoczynność kory nadnerczy);
- zapalenie tarczycy (autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, nieme zapalenie tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy, ostre zapalenie tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym);
- nadczynność tarczycy (choroba Gravesa);
- zapalenie przysadki mózgowej (niedoczynność przysadki i limfocytarne zapalenie przysadki mózgowej);
- cukrzyca typu 1 (cukrzycowa kwasica ketonowa);
- zespół miasteniczny (miastenia rzekomoporaźna, w tym zaostrzenie);
- zapalenie mózgu (autoimmunologiczne zapalenie mózgu i niezakaźne zapalenie mózgu);
- zespół Guillain-Barré (neuropatia aksonalna i polineuropatia demielinizacyjna);
- zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego);
- aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i niezakaźne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych);
- zapalenie błony naczyniowej oka (zapalenie siatkówki i naczyńki, zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego);
- zapalenie mięśnia sercowego (autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego);
- zapalenie osierdzia (zapalenie osierdzia o podłożu autoimmunologicznym, zapalenie opłucnej i osierdzia oraz zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia);
- zapalenie naczyń (zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego, zapalenie aorty i olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic);
- zapalenie płuc (śródmiażdżowa choroba płuc, organizujące się zapalenie płuc, zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, choroba płuc o podłożu immunologicznym i autoimmunologiczna choroba płuc);
- ból brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu);
- zapalenie jelita grubego (mikroskopowe zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, krwotoczne zapalenie jelita, autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego oraz immunologiczne zapalenie jelit);
- zapalenie żołądka (nadżerkowe zapalenie żołądka, krwotoczne zapalenie żołądka oraz zapalenie żołądka o podłożu immunologicznym);
- zapalenie trzustki (autoimmunologiczne zapalenie trzustki, ostre zapalenie trzustki oraz zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym);
- owrzodzenie przewodu pokarmowego (wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy);
- zapalenie wątroby (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, polekowe uszkodzenie wątroby oraz ostre zapalenie wątroby);
- stwardniające zapalenie dróg żółciowych (zapalenie dróg żółciowych o podłożu immunologicznym);
- świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa i świąd narządów płciowych);
- wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka okołomieszkowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych);
- ciężkie reakcje skórne (wysypka złuszcżająca, pęcherzyca oraz następujące reakcje stopnia ≥ 3 : zapalenie naczyń skóry, pęcherzowe oddzielanie się naskórka, złuszcżające zapalenie skóry, uogólnione złuszcżające zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, liszaj płaski, liszaj płaski jamy ustnej, pemfigoid, świąd, świąd narządów płciowych, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa, martwica skóry i wykwity skórne na podłożu toksycznym);
- bielactwo (odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopigmentacja powiek);
- rogowacenie liszajowate (liszaj płaski i liszaj twardzinowy);
- bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi);
- zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, martwicze zapalenie mięśni, polimialgia reumatyczna i rabdomioliza);
- zapalenie stawów (obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe, wysięk stawowy, autoimmunologiczne zapalenie stawów i zapalenie stawów o podłożu immunologicznym);
- zapalenie pochewki ścięgna (zapalenie ścięgien, zapalenie błony maziowej i bóle ścięgien);

- zapalenie nerek (autoimmunologiczne zapalenie nerek, zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, cewkowośródmiażdżowe zapalenie nerek i niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek lub ostre uszkodzenie nerek z cechami zapalenia nerek, zespół nerczycowy, kłębuszkowe zapalenie nerek, błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek i ostre kłębuszkowe zapalenie nerek);
- obrzęki (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu).

Opis wybranych działań niepożądanych

Dane na temat wymienionych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym zebrano od pacjentów, którzy otrzymywali pembrolizumab w czterech wielkościach dawek (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie lub 200 mg co 3 tygodnie) w ramach badań klinicznych.

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

Zapalenie płuc wystąpiło u 324 (4,2%) pacjentów, w tym 2, 3, 4 lub 5 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 143 (1,9%), 81 (1,1%), 19 (0,2%) i 9 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuc wynosiła 3,9 miesiąca (zakres: od 2 dni do 27,2 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,0 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 51,0+ miesiąca). Zapalenie płuc występowało częściej u pacjentów, u których w przeszłości stosowano radioterapię klatki piersiowej (8,1%), niż u pacjentów, u których nie stosowano wcześniej radioterapii klatki piersiowej (3,9%). Zapalenie płuc było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 131 (1,7%) pacjentów. Zapalenie płuc ustąpiło u 196 pacjentów, u 6 pacjentów pozostały następstwa.

Zapalenie płuc wystąpiło u 230 (6,1%) pacjentów z NDRP, w tym zapalenie płuc stopnia 2., 3., 4. lub 5. stwierdzono odpowiednio u 103 (2,7%), 63 (1,7%), 17 (0,4%) i 10 (0,3%) pacjentów. Zapalenie płuc wystąpiło u 8,9% pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NDRP, u których w przeszłości stosowano radioterapię klatki piersiowej. U pacjentów z cHL, częstość występowania zapalenia płuc (wszystkich stopni) zawierała się w przedziale od 5,2% do 10,8%, odpowiednio, u pacjentów z cHL biorących udział w badaniu KEYNOTE-087 (n=210) i w badaniu KEYNOTE-204 (n=148).

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

Zapalenie jelita grubego wystąpiło u 158 (2,1%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 49 (0,6%), 82 (1,1%) i 6 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia jelita grubego wynosiła 4,3 miesiąca (zakres: od 2 dni do 24,3 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,1 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 45,2 miesiąca). Zapalenie jelita grubego było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 48 (0,6%) pacjentów. Zapalenie jelita grubego ustąpiło u 132 pacjentów, u 2 pacjentów pozostały następstwa. U pacjentów z CRC leczonych pembrolizumabem w monoterapii (n=153) częstość występowania zapalenia jelita grubego wynosiła 6,5% (wszystkich stopni), w tym 2,0% stanowiły działania stopnia 3., a 1,3% działania stopnia 4.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

Zapalenie wątroby wystąpiło u 80 (1,0%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 12 (0,2%), 55 (0,7%) i 8 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia wątroby wynosiła 3,5 miesiąca (zakres: od 8 dni do 26,3 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,3 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 29,0+ miesiąca). Zapalenie wątroby było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 37 (0,5%) pacjentów. Zapalenie wątroby ustąpiło u 60 pacjentów.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

Zapalenie nerek wystąpiło u 37 (0,5%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 11 (0,1%), 19 (0,2%) i 2 (< 0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia nerek wynosiła 4,2 miesiąca (zakres: od 12 dni do 21,4 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 3,3 miesiąca (zakres: od 6 dni do 28,2+ miesiąca). Zapalenie nerek było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 17 (0,2%) pacjentów. Zapalenie nerek ustąpiło u 25 pacjentów, u 5 pacjentów pozostały następstwa. U pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (n=488) częstość występowania zapalenia nerek wynosiła 1,4% (wszystkich stopni), w tym 0,8% stanowiły działania stopnia 3., a 0,4% działania stopnia 4.

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym Niedoczynność kory nadnerczy wystąpiła u 74 (1,0%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 34 (0,4%), 31 (0,4%) i 4 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy wynosiła 5,4 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 23,7 miesiąca). Mediana czasu trwania nie została uzyskana (zakres: od 3 dni do 40,1+ miesiąca). Niedoczynność kory nadnerczy była przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 13 (0,2%) pacjentów. Niedoczynność kory nadnerczy ustąpiła u 28 pacjentów, u 11 pacjentów pozostały następstwa.

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 52 (0,7%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 23 (0,3%), 24 (0,3%) i 1 (< 0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia przysadki mózgowej wynosiła 5,9 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 17,7 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 3,6 miesiąca (zakres: od 3 dni do 48,1+ miesiąca). Zapalenie przysadki mózgowej było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 14 (0,2%) pacjentów. Zapalenie przysadki mózgowej ustąpiło u 23 pacjentów, u 8 pacjentów pozostały następstwa.

Nadczynność tarczycy wystąpiła u 394 (5,2%) pacjentów, w tym 2 lub 3 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 108 (1,4%) i 9 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia nadczynności tarczycy wynosiła 1,4 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 23,2 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,6 miesiąca (zakres: od 4 dni do 43,1+ miesiąca). Nadczynność tarczycy była przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 4 (0,1%) pacjentów. Nadczynność tarczycy ustąpiła u 326 (82,7%) pacjentów, u 11 pacjentów pozostały następstwa. Częstość występowania nadczynności tarczycy u pacjentów z czerniakiem, NDRP oraz RCC leczonych pembrolizumabem w monoterapii w leczeniu adjuwantowym (n=2060) wyniosła 11,0%, przy czym większość przypadków była stopnia 1. lub 2.

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 939 (12,3%) pacjentów, w tym 2 lub 3 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 687 (9,0%) i 8 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności tarczycy wynosiła 3,4 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 25,9 miesiąca). Mediana czasu trwania nie została uzyskana (zakres: od 2 dni do 63,0+ miesiąca). Niedoczynność tarczycy była przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 6 (0,1%) pacjentów. Niedoczynność tarczycy ustąpiła u 216 (23,0%) pacjentów, u 16 pacjentów pozostały następstwa. U pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina (n=389) częstość występowania nadczynności tarczycy wynosiła 17%, przy czym wszystkie przypadki były stopnia 1. lub 2. U pacjentów z nawrotowym lub z przerzutami HNSCC leczonych pembrolizumabem w monoterapii (n=909), częstość występowania niedoczynności tarczycy (wszystkich stopni) wynosiła 16,1%, przy czym stopień 3 wystąpił u 0,3% pacjentów. Częstość występowania niedoczynności tarczycy u pacjentów z nawrotowym lub z przerzutami HNSCC leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-FU (n=276) wynosiła 15,2%, przy czym wszystkie przypadki były stopnia 1. lub 2. U pacjentów z resekcyjnym, miejscowo zaawansowanym HNSCC leczonych pembrolizumabem w leczeniu neoadjuwantowym oraz w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny w leczeniu adjuwantowym (n=361) częstość występowania niedoczynności tarczycy

wynosiła 24,7%, przy czym wszystkie przypadki były stopnia 1. lub 2. U pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem lub lenwatynibem (n=1456) częstość występowania niedoczynności tarczycy wynosiła 46,2% (wszystkich stopni), przy czym stopień 3 lub 4 wystąpił u 0,8% pacjentów. Częstość występowania niedoczynności tarczycy u pacjentów z czerniakiem, NDRP oraz RCC leczonych pembrolizumabem w monoterapii w leczeniu adjuwantowym (n=2060) wyniosła 18,5%, przy czym większość przypadków była stopnia 1. lub 2.

Niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym

Ciężkie reakcje skórne o podłożu immunologicznym wystąpiły u 130 (1,7%) pacjentów, w tym reakcje stopnia 2., 3., 4. lub 5. odpowiednio u 11 (0,1%), 103 (1,3%), 1 (< 0,1%) i 1 (< 0,1%) pacjentów otrzymujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia ciężkich reakcji skórnych wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: od 2 dni do 25,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,9 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 47,1+ miesiąca). Ciężkie reakcje skórne były przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 18 (0,2%) pacjentów. Ciężkie reakcje skórne ustąpiły u 95 pacjentów, u 2 pacjentów pozostały następstwa.

Obserwowano wystąpienie rzadkich przypadków SJS i TEN, w tym przypadków zakończonych zgonem.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

U pacjentów leczonych pembrolizumabem w monoterapii zmianę wyjściowych wyników badań laboratoryjnych na nieprawidłowe wyniki stopnia 3. lub 4. odnotowano u następującego odsetka pacjentów: 9,9% - zmniejszenie liczby limfocytów, 7,3% - zmniejszenie stężenia sodu, 5,7% - zmniejszenie stężenia hemoglobiny, 4,6% - zwiększenie stężenia glukozy, 4,5% - zmniejszenie stężenia fosforanów, 3,1% - zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 2,9% - zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 2,6% - zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, 2,2% - zmniejszenie stężenia potasu, 2,1% - zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, 1,7% - zwiększenie stężenia bilirubiny, 1,7% - zmniejszenie liczby płytek krwi, 1,7% - zwiększenie stężenia potasu, 1,6% - zwiększenie stężenia wapnia, 1,4% - zmniejszenie stężenia albumin, 1,3% - zmniejszenie stężenia wapnia, 1,2% - zwiększenie stężenia kreatyniny, 0,8% - zmniejszenie liczby leukocytów, 0,8% - zwiększenie stężenia magnezu, 0,6% - zmniejszenie stężenia glukozy, 0,2% - zmniejszenie stężenia magnezu oraz 0,2% - zwiększenie stężenia sodu.

U pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, RT lub CRT zmianę wyjściowych wyników badań laboratoryjnych na nieprawidłowe wyniki stopnia 3. lub 4. Odnotowano u następującego odsetka pacjentów: 36,2% - zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, 31,9% - zmniejszenie liczby limfocytów, 23,7% - zmniejszenie liczby leukocytów, 20,3% - zmniejszenie stężenia hemoglobiny, 11,8% - zmniejszenie liczby płytek krwi, 9,6% - zmniejszenie stężenia sodu, 7,8% - zmniejszenie stężenia potasu, 7,2% - zmniejszenie stężenia fosforanów, 5,5% - zwiększenie stężenia glukozy, 5,2% - zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 4,6% - zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 3,4% - zmniejszenie stężenia wapnia, 3,0% - zwiększenie stężenia bilirubiny, 3,0% - zwiększenie stężenia potasu, 2,9% - zwiększenie stężenia kreatyniny, 2,4% - zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, 2,2% - zmniejszenie stężenia albumin, 1,6% - zwiększenie stężenia wapnia, 0,8% - zmniejszenie stężenia glukozy oraz 0,4% - zwiększenie stężenia sodu.

U pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem lub lenwatynibem zmianę wyjściowych wyników badań laboratoryjnych na nieprawidłowe wyniki stopnia 3. lub 4. odnotowano u następującego odsetka pacjentów: 23,0% - zwiększenie aktywności lipazy (nieoznaczone u pacjentów leczonych pembrolizumabem i aksytynibem), 12,3% - zmniejszenie liczby limfocytów, 11,4% - zmniejszenie stężenia sodu, 11,2% - zwiększenie aktywności amylazy, 11,2% - zwiększenie stężenia triglicerydów, 10,4% - zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 8,9% - zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 7,8% - zwiększenie stężenia glukozy, 6,8% -

zmniejszenie stężenia fosforanów, 6,1% - zmniejszenie stężenia potasu, 5,1% - zwiększenie stężenia potasu, 4,5% - zwiększenie stężenia cholesterolu, 4,4% - zwiększenie stężenia kreatyniny, 4,2% - zmniejszenie stężenia hemoglobiny, 4,0% - zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, 3,1% - zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, 3,0% - zmniejszenie liczby płytek krwi, 2,8% - zwiększenie stężenia bilirubiny, 2,2% - zmniejszenie stężenia wapnia, 2,2% - zwiększenie stężenia magnezu, 1,7% - zmniejszenie liczby leukocytów, 1,5% - zmniejszenie stężenia magnezu, 1,5% - wydłużenie czasu protrombinowego (zwiększenie INR), 1,4% - zmniejszenie stężenia glukozy, 1,2% - zmniejszenie stężenia albuminy, 1,0% - zwiększenie stężenia wapnia, 0,4% - zwiększenie stężenia sodu oraz 0,1% - zwiększenie stężenia hemoglobiny.

Immunogenność

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych pembrolizumabem w monoterapii w dawce 2 mg/kg mc. co trzy tygodnie, 200 mg co trzy tygodnie lub 10 mg/kg mc. co dwa lub trzy tygodnie u 36 (1,8%) z 2034 pacjentów podlegających ocenie stwierdzono obecność związanych z leczeniem przeciwciał skierowanych przeciwko pembrolizumabowi, z czego u 9 pacjentów (0,4%) odnotowano przeciwciała neutralizujące skierowane przeciwko pembrolizumabowi. Nie stwierdzono cech wskazujących na zmianę farmakokinetyki ani profilu bezpieczeństwa w przypadku rozwoju przeciwciał wiążących lub neutralizujących skierowanych przeciwko pembrolizumabowi.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

3.2.1 Aktualny status refundacyjny w Polsce

Leczenie pembrolizumabem w okołooperacyjnym leczeniu raka głowy i szyi nie jest obecnie finansowane w Polsce.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, preparat leczniczy Keytruda® jest refundowany w ramach grupy limitowej „1143.0, Pembrolizumab” w 10 programach lekowych:

- B.4 Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10:C18-C20);
- B.6 Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10:C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45);
- B.9.FM Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10:C50);
- B.10 Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10:C64);
- B.52 Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi;
- B.58 Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10:C15-C16);
- B.59 Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10:C43);
- B.148 Leczenie na chorych raka endometrium (ICD-10: C54);
- B.141.FM Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68);
- B.159 Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10:C53).

Pembrolizumab finansowany w ramach programów lekowych znalazł się na 10. miejscu wśród substancji czynnych finansowanych w ramach onkologicznych programów lekowych o największej liczbie pacjentów w 2020 roku (Jakubiak 2022).

3.2.2 Wnioskowane warunki refundacji dla pembrolizumabu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania pembrolizumabu w okołooperacyjnym leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym, resekcyjnym, płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, ustnej części gardła p16-, krtaniowej części gardła i krtani w stadium III/IVA oraz ustnej części gardła p16+ w stadium III T4 N0-2 (8. wydaniem TNM), u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , jako leczenie neoadjuwantowe w monoterapii, kontynuowane jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny, a następnie jako monoterapia w ramach istniejącego programu lekowego B.52. *Leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)* - w rozdz. 8 przedstawiono propozycje zmian w treści programu lekowego B.52. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań w ramach istniejącej grupy limitowej 1143.0, Pembrolizumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka (RSS), którego szczegóły opisano w rozdz. 3.2.3.

Tab. 22. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	13 039,48 PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie (0,00 PLN)
Grupa limitowa	1143.0, Pembrolizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	tak

3.2.3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla pembrolizumabu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Keytruda® ze środków publicznych w okołooperacyjnym leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym, resekcyjnym, płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, ustnej części gardła p16-, krtaniowej części gardła i krtani w stadium III/IVA oraz ustnej części gardła p16+ w stadium III T4 N0-2 (8. wydaniem TNM), u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , jako leczenie neoadjuwantowe w monoterapii, kontynuowane jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny, a następnie jako monoterapia.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych w ramach istniejącego programu lekowego B.52. *Leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)* dla pembrolizumabu finansowanego w ramach grupy limitowej 1143.0, Pembrolizumab w katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Zgodnie z Ustawą refundacyjną Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0

3.3 Rekomendacje refundacyjne

3.3.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Nie odnaleziono wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących okołooperacyjnego leczenia HNSCC, w tym stosowania pembrolizumabu.

3.3.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla pembrolizumabu stosowanego w leczeniu okołooperacyjnym płaskonabłonkowego raka głowy i szyi u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 . Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 18.12.2025 r.):

- Wielka Brytania - <https://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja - <https://scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia - <https://awttc.nhs.wales/>;
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia - <https://www.pharmac.govt.nz/>;
- Kanada - <https://www.cda-amc.ca/>;
- Szwecja - <http://www.sbu.se/>;
- Norwegia - <https://www.fhi.no/>.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 1 pozytywną rekomendację dla pembrolizumabu w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC wydaną przez *Canada's Health Agency* (CDA-AMC) 3 października 2025 r.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 25. Rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE	Pembrolizumab w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC.	W toku.
SMC	-	Nie odnaleziono rekomendacji
AWTTC	-	Nie oceniano ze względu na planowane wydanie rekomendacji NICE.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE	-	Nie odnaleziono rekomendacji
HAS	-	Nie odnaleziono rekomendacji
NHCI	-	Nie odnaleziono rekomendacji
G-BA	-	Nie odnaleziono rekomendacji
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji
PBAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji
CDA-AMC 03.10.2025	Pembrolizumab w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC.	Pozytywna warunkowa.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji

4 Technologie opcjonalne

4.1 Refundowane technologie medyczne w Polsce

W leczeniu miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi aktualnie w Polsce refundowane są:

- resekcja chirurgiczna w ramach odpowiedniej grupy JGP (Zarządzenie nr 57/2025/DSOZ),
- radioterapia w ramach katalogu radioterapii (Zarządzenie nr 76/2025/DSOZ),
- chemioterapia w ramach katalogu C (Obwieszczenie MZ).

Zgodnie z wytycznymi w ramach chemioterapii (w skojarzeniu z radioterapią) najczęściej zalecana jest cisplatyna (NCCN 2025, PTOK 2014). W tabeli poniżej zestawiono sposób i poziom finansowania cisplatyny (Obwieszczenie MZ).

Tab. 26. Sposób i poziom finansowania cisplatyny ze środków publicznych (NFZ).

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego o zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	2024-04-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	126,00	136,08	144,24	66,40	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	2022-11-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	12,60	13,61	14,43	6,64	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	2022-11-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	63,00	68,04	72,12	33,20	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	2024-04-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	8,00	8,64	9,18	6,64	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	2024-04-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	58,00	62,64	66,40	66,40	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	2024-04-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	33,20	C.11.	bezpłatny	0

4.2 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Przy wyborze odpowiedniego komparatora dla pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu rozważano całe schematy terapeutyczne stosowane w leczeniu okołooperacyjnym dostępne w ramach aktualnej praktyki medycznej w warunkach polskich zakładając, że zastosowanie danej terapii przed operacją może mieć wpływ na dalsze postępowanie np. w ramach terapii adjuwantowej.

Na podstawie najnowszych wytycznych klinicznych (rozdz. 2.7) u dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym, resekcyjnym, płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, ustnej części gardła p16-, krtaniowej części gardła i krtani w stadium III/IVA oraz ustnej części gardła p16+ w stadium III T4 N0-2 (zgodnie z 8. wydaniem TNM) możliwe jest zastosowanie następujących schematów leczenia:

- PEM + operacja + RT ± CIS + PEM,
- operacja + RT ± CT,
- neoCT + operacja + RT ± CT,
- operacja,
- CRT jednoczasowa;
- RT radykalna;
- neoCT + RT ± CT.

W ramach chemioterapii pooperacyjnej wytyczne zdecydowanie preferują stosowanie cisplatyny i tylko w przypadku przeciwwskazań do cisplatyny dopuszczają stosowanie innych leków, takich jak docetaksel czy cetuksymab (rozdz. 2.7). Niemniej, wnioskowane wskazanie uwzględnia wyłącznie chorych kwalifikujących się do leczenia cisplatyną, w związku z czym pozostałe leki stosowane w ramach chemioterapii pooperacyjnej nie były brane pod uwagę przy wyborze komparatorów.

Zgodnie z PTOK 2014 radioterapię radykalną i chemioradioterapię stosuje się u chorych z HNSCC, którzy nie kwalifikują się do resekcji oraz w ramach postępowania oszczędzającego, jako alternatywa dla okaleczających zabiegów chirurgicznych. Jest zatem wysoce prawdopodobne, że pacjenci niedecydujący się dotychczas na operację, nadal nie będą korzystali z tego typu leczenia, nawet w przypadku dostępu do okołooperacyjnego leczenia pembrolizumabem [REDAKTOWANE]. W związku z tym, RT radykalna, CRT jednoczasowa i neoCT + RT ± CT nie stanowią komparatora w niniejszej analizie. Podobnie, pacjenci leczeni dotychczas za pomocą samej resekcji chirurgicznej prawdopodobnie nadal będą korzystali wyłącznie z takiego leczenia - sama operacja nie stanowi komparatora w niniejszej analizie.

Zgodnie z PTOK 2014 [REDAKTOWANE] chemioterapia indukcyjna nie jest standardem postępowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego HNSCC, stosuje się ją rzadko, zazwyczaj w bardziej zaawansowanych przypadkach, co więcej [REDAKTOWANE]

██████████ w związku z czym schemat neoCT + operacja + RT/CRT nie stanowi komparatora w niniejszej analizie.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi ██████████ schemat operacja + RT ± CT (przy czym w ramach chemioterapii najczęściej zalecana jest cisplatyna; m.in. NCCN 2025, PTOK 2024) zostanie w największym stopniu zastąpiony przez terapię PEM + operacja + RT ± CIS + PEM.

W związku z powyższym, w niniejszej analizie **komparator** dla PEM + operacja + RT ± CIS + PEM stanowi schemat **operacja + RT ± CIS**.

Poniżej przedstawiono charakterystykę resekcji chirurgicznej, radioterapii i cisplatyny, które wchodzi w skład zarówno ramienia interwencji, jak i komparatora.

4.2.1 Resekcja chirurgiczna

Zgodnie z PTOK 2014 podstawową zasadą w przypadku resekcji chirurgicznej jest doszczętność wycięcia przy możliwie najmniejszym okaleczeniu fizycznym i czynnościowym. Celem leczenia chirurgicznego jest usunięcie guza pierwotnego z marginesem przynajmniej 5 mm zdrowej tkanki w ocenie histologicznej (z wyjątkiem laserowej mikrochirurgii raka krtani i języka, w przypadku której zostawia się mniejsze marginesy). Często niezbędnym elementem postępowania chirurgicznego jest wycięcie układu chłonnego szyi, które jest wskazane zawsze w przypadku przerzutów w węzłach chłonnych i leczenia chirurgicznego ogniska pierwotnego. Należy dążyć do zaoszczędzenia żyły szyjnej wewnętrznej, mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego i – przede wszystkim – nerwu dodatkowego (wymienione struktury usuwa się w przypadkach naciekania przez nowotwór lub braku możliwości usunięcia węzłów przy ich zachowaniu). W razie wskazań do obustronnego usunięcia węzłów chłonnych (zwykle w przypadku cechy N2c) należy dążyć do zaoszczędzenia przynajmniej jednej żyły szyjnej wewnętrznej. W przypadku klinicznej cechy N1 można rozważyć selektywne wycięcie układu chłonnego szyi, obejmujące, zależnie od lokalizacji nowotworu, wybrane grupy węzłów chłonnych (np. I, II, III w przypadku raka jamy ustnej). Elektywne usunięcie węzłów chłonnych szyi u chorych z kliniczną cechą N0 wykonuje się w nowotworach o wysokim (> 20%) ryzyku obecności mikroprzerzutów w węzłach chłonnych. Wycięcie dotyczy zwykle wybranych grup układu chłonnego szyi, w zależności od najbardziej prawdopodobnego kierunku spływu chłonki (najczęściej grupy I–III). Obecnie w niektórych lokalizacjach ogniska pierwotnego można rozważać wykonanie biopsji węzła wartowniczego (rak jamy ustnej cT-2N0). W przypadku rozległych resekcji istotną rolę odgrywa chirurgia rekonstrukcyjna. Postęp w tej dziedzinie wiąże się z powszechnym stosowaniem odległych płatów unaczynionych (prostych lub złożonych) lub – optymalnie – wolnych płatów z mikrochirurgicznym zespoleniem naczyń (uzyskuje się dobry efekt estetyczno-czynnościowy, nawet po bardzo rozległych resekcjach). Szybki rozwój dotyczy również technik endoskopowych (przydatnych głównie w przypadku miejscowo zaawansowanych raków krtani). Złożoność i wielodyscyplinarność postępowania u chorych na nowotwory rejonu głowy i szyi uzasadniają konieczność prowadzenia leczenia chirurgicznego w jednostkach specjalistycznych. Wyłączne leczenie chirurgiczne jest stosowane w rakach o niskim stopniu zaawansowania (T1N0, rzadziej T2N0) zlokalizowanych w jamie ustnej, na wardze dolnej oraz – alternatywnie dla radioterapii – w raku krtani. Resekcja jest metodą leczenia z wyboru w rakach gruczołów ślinowych, zatok obocznych nosa (niezależnie od stopnia zaawansowania) oraz w zaawansowanych nowotworach jamy

ustnej. Leczenie chirurgiczne jest również celowe u części chorych na zaawansowane raki ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani, jeżeli nie ma możliwości leczenia zachowawczego oszczędzającego narząd. W niektórych lokalizacjach nowotworu (np. większość raków jamy ustnej, praktycznie wszystkie przypadki raka zatok obocznych), mimo wczesnego zaawansowania, resekcja jest zwykle uzupełniana napromienianiem.

4.2.2 Radioterapia pooperacyjna

Zgodnie z PTOK 2014 uzupełniającą radioterapię stosuje się rutynowo u chorych z bardziej zaawansowanymi nowotworami, a o kwalifikacji decyduje ostateczny wynik badania histologicznego. Wskazania do uzupełniającej radioterapii pooperacyjnej obejmują:

- niewystarczający margines resekcji (w przypadku braku radykalności w badaniu mikroskopowym należy zawsze rozważyć możliwość ponownej resekcji – jeżeli wycięcie nie jest możliwe, to radioterapia powinna być prowadzona według zasad napromieniania radykalnego);
- niepewną radykalność resekcji (np. resekcja guza we fragmentach, do negatywnych wycinków brzeżnych);
- naciekanie tkanek rozproszonymi ogniskami raka;
- niskie zróżnicowanie nowotworu;
- stwierdzenie nawet pojedynczego przerzutu w usuniętych węzłach chłonnych szyi.

W uzupełniającej radioterapii stosuje się rutynowo frakcjonowanie konwencjonalne, a zalecana dawka całkowita wynosi 60 Gy, z możliwością podwyższenia do 66-70 Gy na obszar szczególnie wysokiego ryzyka nawrotu. U chorych w starszym wieku lub z upośledzoną sprawnością (WHO II lub III) można rozważyć skrócone napromienianie z podwyższeniem dawki frakcyjnej (np. dawka frakcyjna 2,5 Gy i dawka całkowita 50 Gy). Objętość napromieniana powinna obejmować łożę po usuniętym guzie lub okolicę anatomiczną, w której był on zlokalizowany, a także całość lub część układu chłonnego szyi (zawsze w przypadku cechy pN+ oraz jako leczenie elektywne u chorych na raka jamy ustnej, górnego piętra krtani oraz ustnej i krtaniowej części gardła, niezależnie od cechy N).

4.2.3 Cisplatyna

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cisplatyny, które opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (RPL) dla produktu Cisplatin-Ebewe® (Cisplatin-Ebewe ChPL).*

Tab. 27. Charakterystyka cisplatyny.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Cisplatin-Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml
--	---

* Według Raportu refundacyjnego za styczeń-sierpień 2025 r. kwota refundacji produktów Cisplatin-Ebewe była największa wśród wszystkich preparatów zawierających substancję czynną cisplatyna (największy udział w ramach grupy limitowej).

	Produkt Cisplatin-Ebewe dostępny jest w Polsce w następujących opakowaniach: <u>1 mg/ml</u> • 1 fiol. 10 ml, 05909990958481; • 1 fiol. 20 ml, 05909990958498, • 1 fiol. 50 ml, 05909990958504; • 1 fiol. 100 ml, 05909990958535.
Kod ATC i nazwa grupy	Leki przeciwnowotworowe, związki platyny; kod ATC: L01XA01
Substancja czynna	cisplatyna
Wskazania	• Chemioterapia skojarzona nowotworów złośliwych jajnika i jądra. • Chemioterapia nowotworów złośliwych szyjki macicy, zaawansowanego raka pęcherza moczowego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, raka płuca.
Dawkowanie	Dawki cisplatyny zależą od choroby podstawowej, oczekiwanej reakcji oraz od tego, czy cisplatyna zastosowana będzie w monoterapii, czy będzie składnikiem chemioterapii skojarzonej. Jeśli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, jej dawkę należy zmniejszyć. Zazwyczaj stosowana dawka wynosi co najmniej 20 mg/m² pc., co 3 do 4 tygodni.
Droga podania	Roztwór cisplatyny przygotowany zgodnie z instrukcją należy podawać w infuzji dożylniej przez 6 do 8 godzin.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Cisplatyna [cis-diaminodichloroplatyna (II)] jest związkiem nieorganicznym zawierającym metal ciężki. Cisplatyna hamuje syntezę DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych w obrębie i pomiędzy niciami DNA. W mniejszym stopniu hamuje syntezę białka i RNA. Mimo że podstawowym działaniem cisplatyny zdaje się być zahamowanie syntezy DNA, na aktywność przeciwnowotworową składają się również inne działania leku, takie jak wzmocnienie immunogenności nowotworu. Działanie onkologiczne cisplatyny może być porównane z działaniem czynników alkilujących. Cisplatyna posiada także właściwości immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i działanie przeciwbakteryjne. Wydaje się, że działanie cisplatyny nie zależy od cyklu komórkowego. Cytotoksyczne działanie cisplatyny wynika z wiązania ze wszystkimi zasadami DNA, z przewagą wiązań w pozycji N-7 guaniny i adenozy.

4.2.3.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny cisplatyny.

Tab. 28. Status rejestracyjny cisplatyny.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.03.2012 r.
--------------------------------------	---

	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.05.2017 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19903.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Cisplatin-Ebewe przeznaczony jest do stosowania w monoterapii lub jako składnik ustalonej chemioterapii w leczeniu nowotworów zaawansowanych lub z przerzutami: rak jądra i rak jajnika (III i IV stopień zaawansowania) oraz rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (leczenie paliatywne). Ponadto odnotowano skuteczność leku w raku płuc, nowotworach pęcherza moczowego, nowotworach szyjki macicy.
Status leku sierocego	bd
Warunki dopuszczenia do obrotu	bd

bd - brak danych.

4.2.3.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Cisplatyna może wywoływać u niektórych pacjentów reakcje alergiczne. Jej stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiły reakcje alergiczne na cisplatynę, inne związki zawierające platynę lub na którykolwiek ze składników tego produktu leczniczego.
- Cisplatyna powoduje kumulacyjne działanie nefrotoksyczne. Z tego względu jej stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.
- Wykazano również, że cisplatyna ma kumulacyjne działanie neurotoksyczne (zwłaszcza ototoksycznie) i nie powinna być stosowana u pacjentów z zaburzeniami słuchu. Jej stosowanie jest również przeciwwskazane u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego i pacjentów odwodnionych.
- Pacjentki otrzymujące cisplatynę nie powinny karmić piersią.
- Przeciwwskazane jest jednoczesne szczepienie przeciw żółtej febrze.
- Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie z fenytoiną stosowaną profilaktycznie.

4.2.3.3 Przedawkowanie

Należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do nieumyślnego przedawkowania.

Ostre przedawkowanie cisplatyny może spowodować niewydolność nerek, niewydolność wątroby, głuchotę, działanie toksyczne na oczy (w tym odwarstwienie siatkówki), znaczne zahamowanie czynności szpiku kostnego, oporne na leczenie nudności i wymioty i (lub) zapalenie nerwów. Przedawkowanie może zakończyć się zgonem.

Przedawkowanie leku może spowodować nasilenie opisanych wyżej działań toksycznych. Odpowiednie nawodnienie i diureza osmotyczna zastosowane bezpośrednio po przedawkowaniu mogą przyczynić się do zmniejszenia toksyczności cisplatyny.

Przedawkowanie cisplatyny (>200 mg/m² pc.) może wywierać bezpośredni wpływ na ośrodek oddechowy w wyniku przenikania cisplatyny przez barierę krew-mózg, co z kolei może

spowodować zaburzenia oddychania prowadzące do zgonu oraz zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej.

Nie ma specyficznej odtrutki w przypadku przedawkowania cisplatyny. Hemodializa, nawet rozpoczęta w 4 godziny od przedawkowania, ma niewielki wpływ na usunięcie cisplatyny z organizmu ze względu na jej silne i szybkie wiązanie z białkami.

W razie przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące.

4.2.3.4 Działania niepożądane

Działania niepożądane zależą od zastosowanej dawki i mogą się nasilać wraz z kumulacją dawki.

Najczęściej (>10%) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po podaniu cisplatyny były zaburzenia krwi i układu chłonnego (leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość), zaburzenia żołądka i jelit (jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka), zaburzenia ucha (zaburzenia słuchu), zaburzenia nerek i dróg moczowych (niewydolność nerek, hiperurykemia) oraz gorączka.

U około 1/3 pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą dawkę cisplatyny, zgłaszano ciężkie działanie toksyczne na nerki, szpik kostny i narząd słuchu. Wymienione działania są zazwyczaj zależne od podanej dawki i nasilają się wraz z dawką skumulowaną. Ototoksyczność może być cięższa u dzieci.

Niżej wymieniono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości. Częstości określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 29. Działania niepożądane (wg MedDRA) zgłaszane podczas badań klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Posocznica
Częstość nieznana	Zakażenia (powikłania zakaźne, u niektórych pacjentów zakończone zgonem)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Niewydolność szpiku kostnego, małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość
Częstość nieznana	Dodatni odczyn Coombsa, niedokrwistość hemolityczna
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	
Rzadko	Ostra białaczka
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	Reakcje rzekomoanafilaktyczne (tj. obrzęk twarzy, świszczący oddech, skurcz oskrzeli, tachykardia, niedociśnienie tętnicze)
Rzadko	Immunosupresja
Zaburzenia endokrynologiczne	

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Częstość nieznana	Zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hiponatremia
Niezbyt często	Hipomagnezemia
Rzadko	Hipercholesterolemia
Bardzo rzadko	Zwiększenie stężenia żelaza we krwi
Częstość nieznana	Odwodnienie, hipokaliemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, hipokalcemia, tężyczka
Zaburzenia układu nerwowego	
Rzadko	Drgawki, neuropatia obwodowa, leukoencefalopatia, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii, utrata czynności życiowych mózgu (w tym jeden przypadek ciężkich powikłań mózgowo-naczyniowych, zapalenia tętnic mózgu, zamknięcia tętnicy szyjnej, encefalopatii)
Częstość nieznana	Incydent mózgowo-naczyniowy, udar krwotoczny, udar niedokrwieny, brak odczuwania smaku, zapalenie tętnic mózgowych, objaw Lhermitte'a, mielopatia, neuropatia autonomiczna
Zaburzenia oka	
Częstość nieznana	Niewyraźne widzenie, nabyta ślepota barw, ślepota korowa, zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, pigmentacja siatkówki, zaburzenia poruszania oczami
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Ototoksyczność
Częstość nieznana	Szum w uszach, głuchota, zaburzenia przedsionkowe z zawrotami głowy
Zaburzenia serca	
Często	Zaburzenia rytmu serca, bradykardia, tachykardia i inne zmiany w EKG (np. zmiany odcinka ST, objawy niedokrwienia)
Rzadko	Zawał mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze
Bardzo rzadko	Zatrzymanie czynności serca
Częstość nieznana	Zaburzenia serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa
Częstość nieznana	Mikroangiopatia zakrzepowa (z zespołem hemolityczno-mocznicowym), choroba Raynauda
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Metaliczny osad na dziąsłach
Rzadko	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Częstość nieznana	Wymioty, nudności, jadłowstręt, czkawka, biegunka, ból żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Częstość nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zmniejszenie stężenia albuminy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Częstość nieznana	Zatorowość płucna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Częstość nieznana	Wysypka, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Częstość nieznana	Skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Częstość nieznana	Ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek (w tym zwiększenie stężenia azotu mocznikowego, kreatyniny, kwasu moczowego i (lub) zmniejszenie klirensu kreatyniny), zaburzenia kanalikowe
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Zaburzenia spermatogenezy i owulacji, bolesna ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Gorączka
Częstość nieznana	Astenia, złe samopoczucie, wynaczynienie w miejscu podania (z miejscowym uszkodzeniem tkanek miękkich, w tym z zapaleniem tkanki łącznej, zwłóknieniem i martwicą, bólem, obrzękiem i rumieniem)

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych dla wybranych schorzeń onkologicznych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (PFS/DFS). Wytyczne EMA wskazują, że przedłużone przeżycie wolne od progresji lub przeżycie wolne od choroby (PFS/DFS) jest w większości przypadków uważane za istotne miary korzyści dla pacjentów, ale wielkość efektu leczenia powinna być wystarczająco duża, aby zrównoważyć toksyczność i problemy z tolerancją (EMA 2012).

W wyjątkowych przypadkach pierwszorzędowymi punktami końcowymi mogą być: czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP) lub czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF), kontrola objawów, czas do progresji objawowej (ang. *time to symptomatic tumour progression*, TTSP). Niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3 i 6 m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta.

Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczących konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku. W związku z tym, inne punkty końcowe pokazujące korzyści kliniczne oraz kontrolę paliatywną (kontrola bólu, utrata masy ciała, stan sprawności) powinny zostać uwzględnione w badaniu. Progностyczne i predykcyjne

markery molekularne i mechanizmy oporności powinny być aktywnie badane. W przypadku badań podtrzymujących w porównaniu do placebo/BSC, rekomendowanym punktem końcowym jest OS.

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) z 2018 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą (FDA 2018):

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienie badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane zaślepienie),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie bez progresji choroby (w tym zgonu, ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie).[†]

Zgodnie z wytycznymi EMA, cele terapii neoadjuwantowej obejmują poprawę ogólnego wyniku (OS, DFS/PFS), umożliwiając przeprowadzenie operacji i zachowanie organu (np. operacja mniej inwazyjna). Jeśli głównym celem leczenia neoadjuwantowego jest zachowanie organu, należy wykazać co najmniej nie gorsze DFS/PFS w porównaniu do komparatora. Jeśli całkowita odpowiedź patologiczna (ang. *pathological complete response*, pCR) stanowi drugorzędowy punkt końcowy w badaniu pacjenci, u których nie przeprowadzono operacji powinni być rozpatrywani jako chorzy bez odpowiedzi (EMA 2012).

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) jest złotym standardem oceny skuteczności leczenia w większości chorób onkologicznych, jednak pozyskanie dojrzałych danych, zwłaszcza w przypadku raka operacyjnego (tj. na wczesnych etapach zaawansowania nowotworu) zajmuje dużo czasu oraz znacznie zwiększa koszty badań. **W związku z tym, w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów na wczesnych stadiach zaawansowania raka, jako pierwszorzędowe punkty końcowe stosowane są surogaty, takie jak EFS, PFS, DFS czy RFS.** Ponadto, wczesnym wyznacznikiem skuteczności terapii neoadjuwantowej może być odpowiedź patomorfologiczna (Chen 2023, Nie 2023).

W przypadku oceny terapii neoadjuwantowych przydatne mogą być również punkty końcowe związane z operacją, takie jak odsetek opóźnionych operacji, kompletność resekcji (np. odsetek resekcji R0) czy zachowanie funkcji zarządu (Bridgham 2025).

[†] Preferowane PFS; TTP akceptowane w przypadku, gdy większość zgonów jest niezwiązana z rakiem.

Zgodnie z przeglądem Hezel 2016 pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniach z udziałem chorych z rakiem głowy i szyi powinny być przeżycie całkowite i jakość życia związana ze zdrowiem, natomiast za racjonalnie prawdopodobne w przewidywaniu korzyści klinicznych uznano surogaty, takie jak przeżycie wolne od progresji choroby, kontrola miejscowa i czas do progresji.

Mając na uwadze powyższe wytyczne, ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od progresji, choroby, zdarzeń lub nawrotu,
- czas do progresji, choroby, zdarzeń lub nawrotu,
- radiologiczna odpowiedź na leczenie,
- odpowiedź patomorfologiczna,
- punkty końcowe związane z operacją,
- jakość życia.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane o dużym nasileniu,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zgony.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną randomizowane badania kliniczne, opracowania wtórne oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w okołooperacyjnym leczeniu miejscowo zaawansowanego, resekcyjnego, płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, ustnej części gardła p16-, krtaniowej części gardła i krtani w stadium III/IVA oraz ustnej części gardła p16+ w stadium III T4 N0-2 (8. wydanie TNM) zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32) u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , jako leczenie neoadjuwantowe w monoterapii, kontynuowane jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny, a następnie jako monoterapia, a także ocena aspektów ekonomicznych poprzez analizę użyteczności kosztowej oraz wpływu na budżet płatnika, związanych z wydaniem pozytywnej decyzji refundacyjnej w porównaniu do stosowania operacji uzupełnionej radioterapią z cisplatyną lub bez cisplatyny.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 30. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym, resekcyjnym, płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, ustnej części gardła p16-, krtaniowej części gardła i krtani w stadium III/IVA oraz ustnej części gardła p16+ w stadium III T4 N0-2 (zgodnie z 8. wydaniem TNM; ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32), u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .
Interwencja (I)	Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym w monoterapii (2 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub 1 dawka 400 mg), kontynuowanym jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny (3 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub 2 dawki po 400 mg co 6 tygodni), a następnie jako monoterapia (12 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 6 dawek po 400 mg co 6 tygodni) (ChPL Keytruda): • PEM + operacja + RT $\pm$ CIS + PEM (PEM+SoC).
Komparator (C)	• operacja + RT $\pm$ CIS (SoC).
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: • przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od progresji, choroby, zdarzeń lub nawrotu, • czas do wystąpienia progresji, choroby, zdarzenia lub nawrotu, • radiologiczna odpowiedź na leczenie, • odpowiedź patomorfologiczna, • punkty końcowe związane z operacją,

	• jakość życia. Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane łącznie, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane o dużym nasileniu, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, • zgony.
Typ badań (S)	• Badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego; CIS - cisplatyna; CPS - łączny pozytywny wynik (ang. *combined positive score*); PEM - pembrolizumab; RT - radioterapia; SoC - opieka standardowa (ang. *standard of care*); TNM - klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (ang. *tumor* - guz, *nodus* - węzeł, *metastasis* - przerzuty).

8 Aneks 1. Propozycja zmian w treści programu lekowego

Załącznik B.52.

LECZENIE CHORYCH Z PŁASKONABŁONKOWYM RAKIEM NARZĄDÓW GŁOWY I SZYI (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1. Pembrolizumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani <i>1.1 Leczenie okołooperacyjne pembrolizumabem płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi - leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym</i> 1.1.1. Kryteria kwalifikacji 1) histologicznie potwierdzony, nieprzerzutowy, płaskonabłonkowy nowotwór: a) ustnej części gardła stopnia III T4 N0-2 p16+ lub b) ustnej części gardła stopnia III/IVA p16- lub c) jamy ustnej, krtaniowej części gardła lub krtani stopnia III/IVA (z wykluczeniem raka typu nosogardłowego); 2) możliwość przeprowadzenia resekcji chirurgicznej;	1. Pembrolizumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania (w tym okresowe wstrzymanie leczenia) prowadzone jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. 2. Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania (w tym okresowe	1. Pembrolizumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani 1.1. Badania przy kwalifikacji do leczenia 1) badanie podmiotowe i przedmiotowe; 2) ocena stanu sprawności w skali ECOG; 3) pomiar masy ciała; 4) badania laboratoryjne: a) morfologia krwi, b) oznaczenie stężenia kreatyniny, c) oznaczanie stężenia glukozy, d) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej, e) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej, f) oznaczenie poziomu sodu, wapnia, potasu, g) oznaczenie poziomu TSH,

3) chorzy wcześniej nieleczeni systemowo i nie poddawani radioterapii płaskonabłonkowego raka regionu głowy i szyi; 4) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG; 5) ekspresja CPS ≥ 1 6) wiek powyżej 18. roku życia; 7) wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia; 8) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 9) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią; 10) nieobecność przeciwwskazań: a) w przypadku monoterapii: brak przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, b) w przypadku terapii skojarzonej: brak przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu i chemioterapii opartej na cisplatynie, zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, w celu zapewnienia kontynuacji	wstrzymanie leczenia) prowadzone jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.	h) test ciążowy u kobiet w wieku prokreacyjnym; 5) badanie obrazowe – obligatoryjne – umożliwiające rozpoznanie nowotworu lub miejscowego nawrotu lub uogólnienia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi – TK lub inne, jeżeli wymaga tego stan kliniczny pacjenta; 6) Potwierdzenie obecności ekspresji PDL1 zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych przy użyciu przeciwciała DAKO 22C3 lub przeciwciała Ventana SP263. 1.2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) badanie podmiotowe i przedmiotowe; 2) morfologia krwi; 3) wskaźniki biochemiczne: oznaczenie stężenia kreatyniny, glukozy, bilirubiny całkowitej, sodu, potasu, wapnia, aminotransferaz, TSH. Badania należy wykonywać co 6 tygodni lub częściej w zależności od sytuacji klinicznej. 1.3. Monitorowanie skuteczności leczenia 1) badanie przedmiotowe; 2) badania laboratoryjne; 3) badanie obrazowe – obligatoryjne – umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST – TK lub inne, jeżeli wymaga tego stan kliniczny pacjenta.
--	--	--

leczenia, pod warunkiem że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego. 1.2 Leczenie pembrolizumabem nieresekcyjnego, nie kwalifikującego się do leczenia radykalnego, płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi: a) ekspresja CPS ≥ 1 – pembrolizumab w monoterapii w przypadku wolnej progresji oraz niewielkiego nasilenia dolegliwości i objawów związanych z nowotworem, b) ekspresja CPS ≥ 1 – pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) w przypadku dynamicznej progresji lub nasilonych dolegliwości i objawów zależnych od nowotworu (możliwość uzyskania szybszej odpowiedzi indukowanej przez chemioterapię); 1.2.1 Kryteria kwalifikacji 1) histologicznie potwierdzony płaskonabłonkowy nowotwór jamy ustnej, ustnej lub krtaniowej części gardła lub krtani (z wykluczeniem raka typu nosogardłowego) z nawrotem miejscowym lub/i regionalnym po leczeniu loko regionalnym lub przerzutami odległymi; 2) brak możliwości ratującego leczenia chirurgicznego lub radioterapii; 3) niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z wyłączeniem: a) chemioterapii lub b) leczenia celowanego stosowanego łącznie z napromienianiem w ramach leczenia radykalnego lub		Badania należy wykonywać co 12 tygodni lub częściej w zależności od sytuacji klinicznej. 2. Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny 2.1. Badania przy kwalifikacji do leczenia niwolumabem 1) badanie przedmiotowe; 2) ocena sprawności w skali ECOG; 3) pomiar masy ciała; 4) badania laboratoryjne: a) morfologia krwi, b) oznaczenie stężenia kreatyniny, c) oznaczanie stężenia glukozy, d) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej, e) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej, f) oznaczenie poziomu sodu, wapnia, potasu, g) oznaczenie poziomu TSH, h) test ciążowy u kobiet w wieku prokreacyjnym; 5) badanie obrazowe umożliwiające rozpoznanie nawrotu lub przerzutów PRGiSz: TK lub inne, jeżeli wymaga tego stan kliniczny pacjenta. 2.2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) badanie podmiotowe i przedmiotowe; 2) morfologia krwi;
---	--	--

c) immunoterapii (jednak dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie immunoterapii okołooperacyjnej, jeśli zostało ono zakończone w okresie co najmniej 12 miesięcy przed rozpoczęciem ponownego leczenia immunoterapią); 4) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG; 5) wiek powyżej 18. roku życia; 6) wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia; 7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu I., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 8) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią; 9) nieobecność przeciwwskazań: a) w przypadku monoterapii: brak przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, b) w przypadku terapii skojarzonej: brak przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu i chemioterapii opartej na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 1.3 Określenie czasu leczenia w programie		3) parametry biochemiczne surowicy: oznaczenie stężenia kreatyniny, glukozy, bilirubiny całkowitej, sodu, potasu, wapnia, aminotransferaz, TSH. Badania należy wykonywać co 6 tygodni lub częściej w zależności od sytuacji klinicznej. 2.3. Monitorowanie skuteczności leczenia 1) badanie przedmiotowe; 2) Badanie laboratoryjne; 3) badanie obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST: TK lub inne, jeżeli wymaga tego stan kliniczny pacjenta. Badania należy wykonywać co 12 tygodni lub częściej w zależności od sytuacji klinicznej. 3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej chorego danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do
---	--	--

Czas leczenia w programie określa lekarz. Leczenie pembrolizumabem należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne a leczenie jest tolerowane przez pacjenta, przy czym w przypadku leczenia okołooperacyjnego stosowanie pembrolizumabu obejmuje: a) w leczeniu przedoperacyjnym w ramach monoterapii podanie maksymalnie 2 cykli leczenia (2 dawki po 200 mg w odstępie 3 tygodni lub 1 dawka 400 mg), b) oraz jako kontynuację w leczeniu uzupełniającym – w skojarzeniu z radioterapią lub chemioradioterapią opartą na cisplatynie u pacjentów o wysokim ryzyku nawrotu podanie maksymalnie 3 cykli (3 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 2 dawek po 400 mg co 6 tygodni), a następnie w ramach monoterapii podanie maksymalnie 12 cykli (12 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 6 dawek po 400 mg co 6 tygodni). W przypadku leczenia okołooperacyjnego pembrolizumabem płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani, zabieg chirurgiczny powinien być wykonany w okresie 6 tygodni $\pm$ 10 dni od daty kwalifikacji do programu. W przypadku wystąpienia powikłań po resekcji, skutkujących koniecznością odroczenia rozpoczęcia leczenia skojarzonego radio- lub radiochemioterapią z pembrolizumabem, dopuszcza się przed jego wdrożeniem podanie maksymalnie 4 cykli pembrolizumabu (po 200 mg co 3 tygodnie lub 2 cykli po 400 mg co 6 tygodni) jako leczenia pomostowego. Cykle te wliczają się do całkowitej liczby cykli objętych schematem leczenia okołooperacyjnego pembrolizumabem. 1.4 Kryteria wyłączenia z programu		NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
--	--	---

1) progresja choroby oceniona na podstawie obecnie obowiązujących kryteriów klasyfikacji RECIST, która musi być potwierdzona na podstawie kolejnej oceny badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni; 2) nadwrażliwość na pembrolizumab; 3) wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według kryteriów CTC (ang. Common Toxicity Criteria) zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego; 4) kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą lub nie są w stanie stosować dopuszczalnej metody antykoncepcji w celu uniknięcia ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 5 miesięcy po jego zakończeniu; 5) kobiety w ciąży lub karmiące piersią. 2. Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny 2.1. Leczenie niwolumabem 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 2.1.1. Kryteria kwalifikacji 1) histologicznie potwierdzony płaskonabłonkowy nowotwór jamy ustnej, gardła lub krtani; 2) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (w tym stosowaną w skojarzeniu z lekami anty-EGFR);		
---	--	--

3) brak wcześniejszego leczenia lekami z grupy anty-PD-L/PD-L1; 4) udokumentowany nawrót (miejscowy lub węzłowy) lub uogólnienie (przerzuty) stwierdzony w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem jednej z pochodnych platyny (w tym stosowanych w skojarzeniu z lekami anty-EGFR); 5) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG; 6) brak aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy, bielactwa. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 2.2. Określenie czasu leczenia w programie Czas leczenia w programie określa lekarz. Leczenie należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne a leczenie jest tolerowane przez pacjenta. 2.3. Kryteria czasowego zawieszenia leczenia niwolumabem Zgodnie z opisem w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Podawanie niwolumabu można wznowić w przypadku całkowitego ustąpienia działania niepożądanego lub zmniejszenia stopnia nasilenia do stopnia I.		
---	--	--

2.4. Kryteria wyłączenia z udziału w programie 1) progresja choroby oceniona na podstawie obecnie obowiązujących kryteriów klasyfikacji RECIST, która w razie potrzeby powinna być potwierdzona na podstawie kolejnej oceny badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni; 2) nadwrażliwość na lek; 3) wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia w stopniu 3 lub 4 według kryteriów CTC (ang. Common Toxicity Criteria) zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego; 4) kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą lub nie są w stanie stosować dopuszczalnej metody antykoncepcji w celu uniknięcia ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 5 miesięcy po jego zakończeniu; 5) kobiety w ciąży lub karmiące piersią.		
---	--	--

Spis rycin

Ryc. 1. Globalne wskaźniki zachorowalności na raka wargi, jamy ustnej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani u chorych w wieku 15+ lat standaryzowane według wieku (ASR) (IARC 2025).	22
Ryc. 2. Globalne wskaźniki umieralności na raka wargi, jamy ustnej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani u chorych w wieku 15+ lat standaryzowane według wieku (ASR) (IARC 2025).....	23
Ryc. 3. 5-letnia chorobowość w przypadku raka wargi, jamy ustnej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani u chorych w wieku 15+ lat standaryzowane według wieku (ASR) (IARC 2025).....	23
Ryc. 4. Zachorowalność według wieku w Polsce - dane za 2023 r. (KRN Raporty).	26
Ryc. 5. Średnie koszty całkowite poniesione przez wszystkich płatników w związku z roszczeniami dotyczącymi raka krtani w ciągu 12 miesięcy od diagnozy według rodzajów leczenia (McDermott 2023).....	33
Ryc. 6. Rozkład kosztów w oparciu o wykorzystane usługi (Singh 2021).....	34
Ryc. 7. Koszty opieki zdrowotnej związane z pacjentami z resekcyjnym rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej w stadium III i IVA (Pollaers 2019).....	35

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	9
Tab. 2. Klasyfikacja TNM w raku jamy ustnej, części ustnej i krtaniowej gardła oraz krtani (Amin 2017, NCCN 2025).	16
Tab. 3. Kliniczne i patomorfologiczne stopnie zaawansowania raka jamy ustnej, ustnej (p16-) i krtaniowej części gardła i krtani (Amin 2017, NCCN 2025).	19
Tab. 4. Kliniczne stopnie zaawansowania ustnej części gardła p16+ (Amin 2017, NCCN 2025).	19
Tab. 5. Patomorfologiczne stopnie zaawansowania ustnej części gardła p16+ (Amin 2017, NCCN 2025).	19
Tab. 6. Przeżycie 5-letnie w Polsce w przypadku ICD-10: C00-C14 i C32 (KRN Raporty). ...	20
Tab. 7. Kategorie odpowiedzi na leczenie systemowe wg klasyfikacji RECIST (Płuzański 2014).	21
Tab. 8. Wskaźniki epidemiologiczne dla raka wargi, jamy ustnej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani u osób w wieku 15+ lat w różnych częściach świata (IARC 2024).	21
Tab. 9. Liczba zachorowań i współczynniki zachorowalności w latach 1999-2022 w Polsce w przypadku ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14 i C32 (KRN Raporty).....	24
Tab. 10. Liczba zgonów i współczynniki umieralności w latach 1999-2022 w Polsce w przypadku ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14 i C32 (KRN Raporty).....	25
Tab. 11. Epidemiologia nowotworów głowy i szyi w Polsce - liczba nowych zachorowań i zgonów w 2023 r. (KRN Raporty).	26
	
Tab. 13. Obciążenie rakiem wargi, jamy ustnej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani w Polsce w 2023 r. (IHME 2023).	29
Tab. 14. Koszty leczenia cetuksymabem i radioterapią (CRT) oraz samą radioterapią (RT) u pacjentów z zaawansowanym rakiem głowy i szyi w poszczególnych krajach (Brown 2008).....	30
Tab. 15. Koszty związane z nieprzerzutowym rakiem płaskonabłonkowym krtani T4 w zależności od rodzaju leczenia (McDermott 2023).	33
Tab. 16. Koszty pośrednie miejscowo zaawansowanego HNSCC leczonego za pomocą CRT (Bensimon 2022).	36
Tab. 17. Koszty pośrednie związane z absencją chorobową, niepełnosprawnością i przedwczesnym zgonem u pacjentów z nowotworami głowy i szyi (Zlecenie 62/2021, Tomasz Macioch 2014).	37
Tab. 18. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia operacyjnego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi w stopniu III/IVA.	40

Tab. 19. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	53
Tab. 20. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	54
Tab. 21. Działania niepożądane występujące podczas stosowania pembrolizumabu.	60
Tab. 22. Wnioskowany sposób finansowania.	69
Tab. 23. Cena leku Keytruda® - wariant bez RSS (Obwieszczenie MZ).	70
Tab. 24. Cena leku Keytruda® - wariant z RSS (dane Wnioskodawcy).	70
Tab. 25. Rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu.	71
Tab. 26. Sposób i poziom finansowania cisplatyny ze środków publicznych (NFZ).	74
Tab. 27. Charakterystyka cisplatyny.	77
Tab. 28. Status rejestracyjny cisplatyny.	78
Tab. 29. Działania niepożądane (wg MedDRA) zgłaszane podczas badań klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.	80
Tab. 30. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	87

Bibliografia

- Amin 2017** Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress DM, Byrd DR, Winchester DP. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017 Mar;67(2):93-99.
- Amini 2018** Amini A, Eguchi M, Jones BL, Stokes WA, Gupta A, McDermott JD, Massarelli E, Bradley CJ, Karam SD. Comparing outcomes of concurrent chemotherapy regimens in patients 65 years old or older with locally advanced oropharyngeal carcinoma. *Cancer.* 2018 Nov 15;124(22):4322-4331.
- Amonkar 2011** Amonkar MM, Chastek B, Samant N, Teitelbaum A. Economic burden of resected squamous cell carcinoma of the head and neck in a US managed-care population. *J Med Econ.* 2011;14(4):421-32.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- Bhardwaj 2021** Bhardwaj T. Quality of Life of Head and Neck Cancer Patients: Psychosocial Perspective using Mixed Method Approach. *Indian J Palliat Care.* 2021 Apr-Jun;27(2):291-298.
- Borsetto 2021** Borsetto D, Sethi M, Polesel J, Tomasoni M, Deganello A, Nicolai P, Bossi P, Fabbis C, Molteni G, Marchioni D, Tofanelli M, Cragnolini F, Tirelli G, Ciorba A, Pelucchi S, Corazzi V, Canzi P, Benazzo M, Lupato V, Giacomarra V, Cazzador D, Bandolin L, Menegaldo A, Spinato G, Obholzer R, Fussey J, Boscolo-Rizzo P. The risk of recurrence in surgically treated head and neck squamous cell carcinomas: a conditional probability approach. *Acta Oncol.* 2021 Jul;60(7):942-947.
- Bradley 2008** Bradley CJ, Yabroff KR, Dahman B, Feuer EJ, Mariotto A, Brown ML. Productivity costs of cancer mortality in the United States: 2000-2020. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Dec 17;100(24):1763-70.
- Bridgham 2025** Bridgham K, Kenny HL, Samarah H. Surgical Endpoints in Neoadjuvant Head and Neck Cancer Trials: A Systematic Review. <https://www.researchposters.com/Posters/COSM/COSM2025/B132.pdf> [dostęp 09.10.2025 r.].
- Brooker 2021** Brooker RC, Hobkirk A, Cashman H, Sato T, Broderick D, Wong H, Kyzas P, Haridass A, Sacco JJ, Schache AG. Adjuvant management of locally advanced oral squamous cell carcinoma - real-world challenges and opportunities. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2021 Oct;59(8):952-958.
- Brown 2008** Brown B, Diamantopoulos A, Bernier J, Schöffski P, Hieke K, Mantovani L, Launois R, Griebisch I, Robinson P. An economic evaluation of cetuximab combined with radiotherapy for patients with locally advanced head and neck cancer in Belgium, France, Italy, Switzerland, and the United Kingdom. *Value Health.* 2008 Sep-Oct;11(5):791-9.
- CDA-AMC 2025** Canada's Drug Agency. Reimbursement Recommendation. Pembrolizumab (Keytruda). Indication: For the treatment of adult patients with resectable locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) whose tumours express PD-L1 [Combined Positive Score (CPS) ≥ 1], as neoadjuvant treatment as monotherapy, continued as adjuvant treatment in combination with radiotherapy (RT) with or without cisplatin and then as monotherapy. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PC0410-Pembrolizumab_Recommendation.pdf [dostęp 17.11.2025 r.].

CEAR	The Global Health Cost Effectiveness Analysis Registry. http://ghcearegistry.org/orchard/the-daly [dostęp: 17.11.2025 r.]
Chaudhary 2017	Chaudhary H, Stewart CM, Webster K, Herbert RJ, Frick KD, Eisele DW, Gourin CG. Readmission following primary surgery for larynx and oropharynx cancer in the elderly. <i>Laryngoscope</i> . 2017 Mar;127(3):631-641.
Chen 2023	Chen LN, Wei AZ, Shu CA. Neoadjuvant immunotherapy in resectable non-small-cell lung cancer. <i>Ther Adv Med Oncol</i> . 2023 Mar 28;15:17588359231163798.
ChPL Cisplatin Ebewe	ChPL Cisplatin - Ebewe Charakterystyka Produktu Leczniczego. Cisplatin - Ebewe. https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp 09.10.2025 r.].
ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego. Keytruda® (pembrolizumab). https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 17.11.2025 r.]
Cmelak 2020	Cmelak A, Dietrich MS, Li S, Ridner S, Forastiere A, Burtneess BA, Cella D, Murphy BA. ECOG-ACRIN 2399: analysis of patient related outcomes after Chemoradiation for locally advanced head and neck Cancer. <i>Cancers Head Neck</i> . 2020 Dec 22;5(1):12.
Cohen 2012	Cohen SM, Kim J, Roy N, Asche C, Courey M. The impact of laryngeal disorders on work-related dysfunction. <i>Laryngoscope</i> . 2012 Jul;122(7):1589-94.
Covrig 2021	Covrig VI, Lazăr DE, Costan VV, Postolică R, Ioan BG. The Psychosocial Role of Body Image in the Quality of Life of Head and Neck Cancer Patients. What Does the Future Hold?-A Review of the Literature. <i>Medicina (Kaunas)</i> . 2021 Oct 9;57(10):1078.
EHNS-ESMO-ESTRO 2020	Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V; EHNS Executive Board. Electronic address: secretariat@ehns.org ; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org ; ESTRO Executive Board. Electronic address: info@estro.org . Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> . 2020 Nov;31(11):1462-1475.
EMA 2012	European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/703715/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf [Dostęp: 05.10.2020].
Gissi 2024	Gissi DB, Suárez-Fernandez C, Rossi R, Vitali F, Marzi Manfroni A, Gabusi A, Morandi L, Balbi T, Montebugnoli L, Foschini MP, Tarsitano A. Direct healthcare costs of oral cancer: A retrospective study from a tertiary care center. <i>J Craniomaxillofac Surg</i> . 2024 May;52(5):630-635.
Gormley 2022	Gormley M, Creaney G, Schache A, Ingarfield K, Conway DI. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. <i>Br Dent J</i> . 2022 Nov;233(9):780-786.
Han 2024	Han, B., et al., Comparing Closure Techniques for Pharyngeal Mucosa After Total Laryngectomy: Manual Suture, Linear Stapler, and Thyroid Gland Flap—A Retrospective Analysis. <i>Ear, Nose & Throat Journal</i> , 2024: p. 01455613241282758.
Hanai 2025	Hanai N, Ando M, Ishiki H, Ueda N, Okano S, Okamoto I, Ozawa H, Kano S, Kanda T, Saito Y, Shinomiya H, Takanari K, Tomioka T, Fuseya H, Honma Y, Motegi A, Yasuda K, Kodaira T, Kurita H, Nibu KI, Yoshimoto S, Homma A. Summary of Japanese clinical practice guidelines for head and neck cancer

	- 2025 update edited by the Japan Society for Head and Neck Cancer. <i>Auris Nasus Larynx</i> . 2025 Oct 21;52(6):709-724.
Hollenbeak 2013	Hollenbeak CS, Mackley H, Koch W, et al. Abstract No. S170. Costs associated with head and neck cancer in the elderly. 8th International Conference on Head and Neck Cancer, Toronto; 2012.
Huang 2018	Huang T, Liu H, Zhang P, Zhao Y. Effect of induction chemotherapy on the quality-of-life in patients with advanced stage tongue cancer by a prospective study. <i>J Int Med Res</i> . 2018 Apr;46(4):1461-1466.
IARC 2025	International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory (GCO). https://gco.iarc.fr/en [dostęp: 17.11.2025 r.]
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta, Tom I, wydanie 2008, World Health Organization. https://klasyfikacje.stat.gov.pl/static/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf [dostęp: 17.11.2025 r.]
IHME 2023	Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Health Data Exchange. GBD Results. https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/ [dostęp 17.11.2025 r.].
Jakubiak 2022	Jakubiak K, Władysław M, Rutkowski J, Walocha A, Kozioł B. Nowe terapie w leczeniu chorych na nowotwory. Modern Healthcare Institute. https://www.mzdrowie.pl/wp-content/uploads/2022/02/01-raport-onkologia-2022-2.pdf [dostęp: 17.11.2025 r.]
Kam 2015	Kam D, Salib A, Gorgy G, Patel TD, Carniol ET, Eloy JA, Baredes S, Park RC. Incidence of Suicide in Patients With Head and Neck Cancer. <i>JAMA Otolaryngol Head Neck Surg</i> . 2015 Dec;141(12):1075-81.
Karvonen-Gutierrez 2008	Karvonen-Gutierrez CA, Ronis DL, Fowler KE, Terrell JE, Gruber SB, Duffy SA. Quality of life scores predict survival among patients with head and neck cancer. <i>J Clin Oncol</i> . 2008 Jun 1;26(16):2754-60.
Kim 2011	Kim K, Amonkar MM, Högberg D, Kasteng F. Economic burden of resected squamous cell carcinoma of the head and neck in an incident cohort of patients in the UK. <i>Head Neck Oncol</i> . 2011 Oct 28;3:47.
Kim Le 2012	Kim Le T, Winfree KB, Yang H, Marynchenko M, Yu AP, Frois C, Wu EQ. Treatment patterns and economic burden of metastatic and recurrent locally-advanced head and neck cancer patients. <i>J Med Econ</i> . 2012;15(4):786-95.
Kjær 2013	Kjær T, Bøje CR, Olsen MH, Overgaard J, Johansen J, Ibfelt E, Steding-Jessen M, Johansen C, Dalton SO. Affiliation to the work market after curative treatment of head-and-neck cancer: a population-based study from the DAHANCA database. <i>Acta Oncol</i> . 2013 Feb;52(2):430-9.
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory narządów głowy i szyi. Dostęp online: http://onkologia.org.pl/nawotwory-narzadow-glowy-i-szyi/ [Dostęp: 17.11.2025 r.].
LA Consensus 2024	Matos LL, Kowalski LP, Chaves ALF, de Oliveira TB, Marta GN, Curado MP, de Castro Junior G, Farias TP, Bardales GS, Cabrera MA, Capuzzo RC, de Carvalho GB, Cernea CR, Dedivitis RA, Dias FL, Estefan AM, Falco AH, Ferraris GA, Gonzalez-Motta A, Gouveia AG, Jacinto AA, Kulcsar MAV, Leite AK, Lira RB, Mak MP, De Marchi P, de Mello ES, de Matos FCM, Montero PH, de Moraes ED, de Moraes FY, Morais DCR, Poenitz FM, Poitevin A, Riveros HO, Sanabria Á, Ticona-Castro M, Vartanian JG, Viani G, Vines EF, William Junior WN, Conway D, Virani S, Brennan P; HEADSpAcE Consortium. Latin American Consensus on the Treatment of Head and Neck Cancer. <i>JCO Glob Oncol</i> . 2024 Apr;10:e2300343.

León 2000	León X, Quer M, Orús C, López-Pousa A, Pericay C, Vega M. How much does it cost to preserve a larynx? An economic study. <i>Eur Arch Otorhinolaryngol.</i> 2000;257(2):72-6.
Longacre 2012	Longacre ML, Ridge JA, Burtress BA, Galloway TJ, Fang CY. Psychological functioning of caregivers for head and neck cancer patients. <i>Oral Oncol.</i> 2012 Jan;48(1):18-25.
Mariotto 2011	Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2011 Jan 19;103(2):117-28.
McDermott 2023	McDermott JD, Amini A, Molina E, Stokes WA, Karam SD. Treatment outcomes and cost comparisons for older adults with T4 laryngeal squamous cell cancer. <i>Head Neck.</i> 2023 Mar;45(3):664-674.
Mehanna 2010	Mehanna H, Paleri V, West CM, Nutting C. Head and neck cancer--Part 1: Epidemiology, presentation, and prevention. <i>BMJ.</i> 2010 Sep 20;341:c4684.
MiriMoghaddam 2024	MiriMoghaddam M, Bohloul B, Lai H, Viegas S, Amin M. Trends and predictors of unplanned hospitalization among oral and oropharyngeal cancer patients; an 8-year population-based study. <i>Oral Oncol.</i> 2024 Apr;151:106742.
Misono 2008	Misono S, Weiss NS, Fann JR, Redman M, Yueh B. Incidence of suicide in persons with cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2008 Oct 10;26(29):4731-8.
Murphy 2015	Murphy BA, Deng J. Advances in Supportive Care for Late Effects of Head and Neck Cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2015 Oct 10;33(29):3314-21.
NCCN 2025	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers. Version 1.2026. Dostęp online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf [dostęp: 18.12.2025 r.].
NCI 2025	National Cancer Institute. Head and Neck Cancer—Health Professional Version. https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/hp/adult/hypopharyngeal-treatment-pdq [dostęp 17.11.2025 r.].
Nie 2023	Nie R, Chen F, Provencio M, Wang Y, van den Ende T, van Laarhoven HWM, Yuan S, Pless M, Hayoz S, Zhou Z, Li Y, Rothschild SI, Cai M. Predictive value of radiological response, pathological response and relapse-free survival for overall survival in neoadjuvant immunotherapy trials: pooled analysis of 29 clinical trials. <i>Eur J Cancer.</i> 2023 Jun;186:211-221.
Nocon 2021	Nocon CC, Kennedy A, Jaffe J, Pruitt J, Kuchta K, Bhayani MK. Costs Associated With Imaging Surveillance After Treatment for Head and Neck Cancer. <i>JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 2021 Jul 1;147(7):632-637.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r.
Ojo 2012	Ojo B, Genden EM, Teng MS, Milbury K, Misiukiewicz KJ, Badr H. A systematic review of head and neck cancer quality of life assessment instruments. <i>Oral Oncol.</i> 2012 Oct;48(10):923-937.
Osazuwa-Peters 2021	Osazuwa-Peters N, Barnes JM, Okafor SI, Taylor DB, Hussaini AS, Adjei Boakye E, Simpson MC, Graboyes EM, Lee WT. Incidence and Risk of Suicide Among Patients With Head and Neck Cancer in Rural, Urban, and Metropolitan Areas. <i>JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 2021 Dec 1;147(12):1045-1052.
Pearce 2013	Pearce AM, Timmons A, Hanly P, O'Neill C, Sharp L. Workforce participation and productivity losses after head and neck cancer. <i>Value in Health</i> 2013;16(7): A418-A418.

Pike 2012	Pike CT, Birnbaum HG, Muehlenbein CE, Pohl GM, Natale RB. Healthcare costs and workloss burden of patients with chemotherapy-associated peripheral neuropathy in breast, ovarian, head and neck, and nonsmall cell lung cancer. <i>Chemother Res Pract.</i> 2012;2012:913848.
Pinsolle 1992	Pinsolle J, Demeaux H, Coustal B, Siberchicot F, Caudry M, Maire JP, Michelet FX. Results of surgical treatment of T3 and T4 tumors of the oral cavity and oropharynx. <i>Am J Surg.</i> 1992 Dec;164(6):587-91.
Pinto 2011	Pinto M, Ugá MA. Cost of treating patients with smoking history in a specialized cancer hospital. <i>Rev Saude Publica.</i> 2011 Jun;45(3):575-82.
Plużański 2014	Plużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. Nowotwory, <i>Journal of Oncology</i> 2014, volume 64, number 4, 331-335.
Pollaers 2019	Pollaers K, Massingham I, Friedland PL, Farah CS. The economic burden of oral squamous cell carcinoma in Australia. <i>J Oral Pathol Med.</i> 2019 Aug;48(7):588-594.
PTOK 2014	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Aktualizacja na dzień 07.08.2014. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_01_Nowotwory_nablonkowe_glowy_i_szyi_20140807.pdf [dostęp: 17.11.2025 r.]
Ray 2013	Ray S, Bonthapally V, Holen KD, Gauthier G, Wu EQ, Cloutier M, Guérin A. Economic burden of dermatologic adverse drug reactions in the treatment of colorectal, non-small cell lung, and head and neck cancers with epidermal growth factor receptor inhibitors. <i>J Med Econ.</i> 2013;16(2):221-30.
Reveles 2017	Reveles IA, et al. Cost of Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. <i>The American Journal of Pharmacy Benefits</i> , 2017. 9(3): p. 89-94.
Reyes-Gibby 2014	Reyes-Gibby CC, Anderson KO, Merriman KW, Todd KH, Shete SS, Hanna EY. Survival patterns in squamous cell carcinoma of the head and neck: pain as an independent prognostic factor for survival. <i>J Pain.</i> 2014 Oct;15(10):1015-22.
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Saraswathula 2019	Saraswathula A, Chen MM, Colevas AD, Divi V. Assessing Care Value for Older Patients Receiving Radiotherapy With or Without Cisplatin or Cetuximab for Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer. <i>JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 2019 Dec 1;145(12):1160-1167.
Schernberg 2019	Schernberg A, Sagaon-Teyssier L, Schwarzingen M; EPICORL Study Group. Clinical and economic burden of head and neck cancer: a nationwide retrospective cohort study from France. <i>Clinicoecon Outcomes Res.</i> 2019 Jul 22;11:441-451.
Seiwert 2005	Seiwert TY, Cohen EEW. State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer. <i>British Journal of Cancer</i> (2005) 92, 1341 - 1348.
SEOM 2021	Mesia R, Iglesias L, Lambea J, Martínez-Trufero J, Soria A, Taberna M, Trigo J, Chaves M, García-Castaño A, Cruz J. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020). <i>Clin Transl Oncol.</i> 2021 May;23(5):913-921. doi: 10.1007/s12094-020-02533-1. Epub 2021 Feb 26. Erratum in: <i>Clin Transl Oncol.</i> 2021 May;23(5):1001.

Shahjalal 2025	Shahjalal M, Mosharaf MP, Dahal PK, Hoque ME, Mahumud RA. Cancer driven direct medical costs in Bangladesh: Evidence from patient perspective. <i>J Cancer Policy</i> . 2025 Mar;43:100565.
Singh 2021	Singh AG, Chaukar D, Gupta S, Pramesh CS, Sullivan R, Chaturvedi P, Badwe R. A prospective study to determine the cost of illness for oral cancer in India. <i>Ecancermedalscience</i> . 2021 Jun 17;15:1252.
Syse 2008	Syse A, Tretli S, Kravdal Ø. Cancer's impact on employment and earnings--a population-based study from Norway. <i>J Cancer Surviv</i> . 2008 Sep;2(3):149-58.
Tam 2019	Tam K, Orosco RK, Dimitrios Colevas A, Bedi N, Starmer HM, Beadle BM, Holsinger FC. Cost comparison of treatment for oropharyngeal carcinoma. <i>Laryngoscope</i> . 2019 Jul;129(7):1604-1609.
Teaima 2025	Teaima AA, Mostafa BE, Nabil KM, Mady OM. Stapler Versus Manual Suturing for Pharyngeal Closure in Total Laryngectomy. <i>Ann Otol Rhinol Laryngol</i> . 2025 May;134(5):320-325.
UK Guidelines 2024	Homer JJ, Winter SC, Abbey EC, et al. Head and Neck Cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines, Sixth Edition. <i>J Laryngol Otol</i> . 2024 Apr;138(S1):S1-S224.
Uppaluri 2025	Uppaluri R, Haddad RI, Tao Y, Le Tourneau C, Lee NY, Westra W, Chernock R, Tahara M, Harrington KJ, Klochikhin AL, Braña I, Vasconcelos Alves G, Hughes BGM, Oliva M, Pinto Figueiredo Lima I, Ueda T, Rutkowski T, Schroeder U, Mauz PS, Fuereder T, Laban S, Oridate N, Popovtzer A, Mach N, Korobko Y, Costa DA, Hooda-Nehra A, Rodriguez CP, Bell RB, Manschot C, Benjamin K, Gumuscu B, Adkins D; KEYNOTE-689 Investigators. Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2025 Jul 3;393(1):37-50.
Urba 2012	Urba S, Gatz J, Shen W, Hossain A, Winfree K, Koustenis A, Peterson P, Cohen EE. Quality of life scores as prognostic factors of overall survival in advanced head and neck cancer: analysis of a phase III randomized trial of pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin monotherapy. <i>Oral Oncol</i> . 2012 Aug;48(8):723-9.
Ustawa refundacyjna	Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 26 czerwca 2025 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20250000907 [dostęp 05.08.2025 r.].
Verdonck-de Leeuw 2010	Verdonck-de Leeuw IM, van Bleek WJ, Leemans CR, de Bree R. Employment and return to work in head and neck cancer survivors. <i>Oral Oncol</i> . 2010 Jan;46(1):56-60.
Wang 2023	Wang H, Zheng Z, Zhang Y, Bian C, Bao J, Xin Y, Jiang X. Locally advanced head and neck squamous cell carcinoma treatment efficacy and safety: a systematic review and network meta-analysis. <i>Front Pharmacol</i> . 2023 Sep 19;14:1269863.
Wan Leung 2011	Wan Leung S, Lee TF, Chien CY, Chao PJ, Tsai WL, Fang FM. Health-related quality of life in 640 head and neck cancer survivors after radiotherapy using EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35 questionnaires. <i>BMC Cancer</i> . 2011 Apr 12;11:128.
Wissinger 2014a	Wissinger E, Griebisch I, Lungershausen J, Byrnes M, Travers K, Pashos CL. The humanistic burden of head and neck cancer: a systematic literature review. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2014 Dec;32(12):1213-29.

Wissinger 2014b	Wissinger E, Griebisch I, Lungershausen J, Foster T, Pashos CL. The economic burden of head and neck cancer: a systematic literature review. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2014 Sep;32(9):865-82.
Wu 2025	Wu WJ, An PG, Liu Q, Zhang ZQ, Hu X, Yao J, Zhang J. Neoadjuvant chemoimmunotherapy brings superior quality of life of patients with locally advanced oral or oropharyngeal cancer: A propensity score-matched analysis. <i>Oral Oncol</i> . 2025 Mar;162:107218.
Wulff-Burchfield 2019	Wulff-Burchfield E, Dietrich MS, Ridner S, Murphy BA. Late systemic symptoms in head and neck cancer survivors. <i>Support Care Cancer</i> . 2019 Aug;27(8):2893-2902.
Yabroff 2007	Yabroff KR, Davis WW, Lamont EB, Fahey A, Topor M, Brown ML, Warren JL. Patient time costs associated with cancer care. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 2007 Jan 3;99(1):14-23.
Zavras 2002	Zavras A, Andreopoulos N, Katsikeris N, Zavras D, Cartsos V, Vamvakidis A. Oral cancer treatment costs in Greece and the effect of advanced disease. <i>BMC Public Health</i> . 2002 Jul 19;2:12.
Zheng 2025	Zheng D, Zhang S, Bidadi B, Lerman N, Song Y, Song R, Li J, Zhu A, Tang Y, Signorovitch J, Merchant S, Hanna GJ. Real-world treatment patterns and clinical outcomes among elderly patients with locoregionally advanced head and neck squamous cell carcinoma in the United States. <i>Front Oncol</i> . 2025 Sep 10;15:1606990.
Zhou 2024	Zhou T, Huang W, Wang X, Zhang J, Zhou E, Tu Y, Zou J, Su K, Yi H, Yin S. Global burden of head and neck cancers from 1990 to 2019. <i>iScience</i> . 2024 Feb 20;27(3):109282.