



# Gastroenterologia Kliniczna

POSTĘPY I STANDARDY

Rok 2022, tom 14, numer 3, strony 95–130

Bożena Cybulska-Stopa, Adam Antczak, Dariusz M. Kowalski, Beata Kos-Kudła, Tomasz Kubiątkowski, Przemysław Leszek, Adam Maciejczyk, Jarosław Reguła, Paweł Wiechno, Piotr Rutkowski

**Wspólne stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiej Grupy Raka Płuca, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego i Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego określające minimalne wymagania diagnostyczne w zakresie rozpoznawania i monitorowania wybranych powikłań terapii immunologicznych u chorych na nowotwory**

Jakub Pałucki, Jakub Kucharz

**Ocena odpowiedzi w immunoterapii nowotworów.  
Współpraca pomiędzy onkologiem a radiologiem**

Ireneusz Raczyński, Joanna Didkowska, Barbara Radecka

**Zaawansowany rak trzustki — ewolucja w zakresie rozpoznawania i leczenia systemowego chorych w ostatnich dziesięcioleciach**

70  
MEiN  
2021



tvmed | OGLĄDAJ  
TERAZ

## MULTIMEDIAŁNA PLATFORMA WIEDZY MEDYCZNEJ

# tvmed

- Ponad 5000 wyemitowanych nagrań
- Ponad 300 transmitowanych konferencji
- Ponad 2000 współpracujących z nami specjalistów
- Ponad 1600 godzin materiałów wideo

Dostęp do najlepszej wiedzy medycznej  
w ramach jednej prostej opłaty.  
Warto skorzystać już dziś!

[www.tvmed.pl](http://www.tvmed.pl)

**Redaktor Naczelny:** prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła  
**Redakcja:** Izabela Hallmann (redaktor wydawcy)  
dr n. med. Maria Janiak  
prof. dr hab. n. med. Michał F. Kamiński

## RADA NAUKOWA

**Przewodniczący:** prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Butruk  
**Członkowie:** prof. dr hab. n. med. Krzysztof Bujko  
prof. dr hab. n. med. Andrzej Habor  
prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski  
dr hab. n. med. Maria Litwiniuk, prof. UMP  
prof. dr hab. n. med. Janina Orłowska  
prof. dr hab. n. med. Jerzy Ostrowski  
prof. dr hab. n. med. Wojciech Polkowski  
prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski  
prof. dr hab. n. med. Roman Tomecki  
prof. dr hab. n. med. Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz  
prof. dr hab. n. med. Marek Z. Wojtukiewicz

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji.

## Gastroenterologia Kliniczna

(ISSN 2081-1020, e-ISSN 2081-5115)

jest czasopismem wydawanym cztery razy w roku  
przez VM Media Sp. z o.o. VM Group Sp. K.  
ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk  
tel.: 58 320 94 94; faks: 58 320 94 60  
e-mail: [viamedica@viamedica.pl](mailto:viamedica@viamedica.pl); <https://journals.viamedica.pl/>  
Wersja elektroniczna czasopisma znajduje się na stronie:  
[https://journals.viamedica.pl/gastroenterologia\\_kliniczna](https://journals.viamedica.pl/gastroenterologia_kliniczna)

## Adres Redakcji:

VM Media Sp. z o.o. VM Group Sp. K.  
ul. Świętokrzyska 73  
80-180 Gdańsk  
tel.: 58 320 94 94  
faks: 58 320 94 60  
e-mail: [gastro@viamedica.pl](mailto:gastro@viamedica.pl)



21-0518.006.001

**Prenumerata:** W 2023 roku cena prenumeraty w wersji elektronicznej: 85 zł dla odbiorców indywidualnych, 170 zł dla instytucji. Istnieje możliwość zamówienia pojedynczego numeru — tel.: 58 320 94 94, e-mail: [prenumerata@viamedica.pl](mailto:prenumerata@viamedica.pl)  
Zamówienia drogą elektroniczną:  
[https://journals.viamedica.pl/gastroenterologia\\_kliniczna](https://journals.viamedica.pl/gastroenterologia_kliniczna)

**Reklamy:** kontakt VM Media Sp. z o.o. VM Group Sp. K. Dział Sprzedaży, ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk tel.: 58 320 94 94, e-mail: [dsk@viamedica.pl](mailto:dsk@viamedica.pl)  
Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Czasopismo znajduje się w wykazie czasopism oraz recenzowanych materiałów z konferencji międzynarodowych opublikowanym przez Ministerstwo Edukacji i Nauki w dniu 1 grudnia 2021 roku i posiada 70 punktów. Index Copernicus 64,35

Nota prawna: [https://journals.viamedica.pl/gastroenterologia\\_kliniczna/about/legalNote#legalNote](https://journals.viamedica.pl/gastroenterologia_kliniczna/about/legalNote#legalNote)  
Zasady edycji i informacje dla autorów są dostępne na: [https://journals.viamedica.pl/gastroenterologia\\_kliniczna](https://journals.viamedica.pl/gastroenterologia_kliniczna)



## Spis treści

**Wspólne stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiej Grupy Raka Płuca, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego i Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego określające minimalne wymagania diagnostyczne w zakresie rozpoznawania i monitorowania wybranych powikłań terapii immunologicznych u chorych na nowotwory**

*Common statement of Experts of Polish Oncological Society, Polish Lung Cancer Group, Polish Society of Lung Diseases, Polish Society of Gastroenterology, Polish Society of Endocrinology and Polish Society of Cardiology for minimal requirements in diagnosis and monitoring of selected adverse events of immunotherapy in oncological patients*

Bożena Cybulska-Stopa, Adam Antczak, Dariusz M. Kowalski, Beata Kos-Kudła, Tomasz Kubiatowski, Przemysław Leszek, Adam Maciejczyk, Jarosław Reguła, Paweł Wiechno, Piotr Rutkowski..... 95

**Ocena odpowiedzi w immunoterapii nowotworów. Współpraca pomiędzy onkologiem a radiologiem**

*Response assessment in cancer immunotherapy. Cooperation between the oncologist and the radiologist*

Jakub Pałucki, Jakub Kucharz ..... 107

**Zaawansowany rak trzustki — ewolucja w zakresie rozpoznawania i leczenia systemowego chorych w ostatnich dziesięcioleciach**

*Advanced pancreatic cancer: diagnosis and systemic treatment evolution over the last decades*

Ireneusz Raczyński, Joanna Didkowska, Barbara Radecka ..... 118





**Bożena Cybulska-Stopa<sup>1</sup>, Adam Antczak<sup>2</sup>, Dariusz M. Kowalski<sup>3</sup>, Beata Kos-Kudła<sup>4</sup>, Tomasz Kubiawski<sup>5</sup>, Przemysław Leszek<sup>6</sup>, Adam Maciejczyk<sup>7</sup>, Jarosław Reguła<sup>8,9</sup>, Paweł Wiechno<sup>10</sup>, Piotr Rutkowski<sup>11</sup>**

<sup>1</sup>Klinika Onkologii Klinicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie

<sup>2</sup>Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>3</sup>Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

<sup>4</sup>Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>5</sup>Klinika Onkologii i Immunoonkologii, Mazurskie Centrum Onkologii w Olsztynie

<sup>6</sup>Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii, Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

<sup>7</sup>Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu; Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>8</sup>Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

<sup>9</sup>Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

<sup>10</sup>Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

<sup>11</sup>Kliniki Nowotworów Tkanki Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

# Wspólne stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiej Grupy Raka Płuca, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego i Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego określające minimalne wymagania diagnostyczne w zakresie rozpoznawania i monitorowania wybranych powikłań terapii immunologicznych u chorych na nowotwory

Common statement of Experts of Polish Oncological Society, Polish Lung Cancer Group, Polish Society of Lung Diseases, Polish Society of Gastroenterology, Polish Society of Endocrinology and Polish Society of Cardiology for minimal requirements in diagnosis and monitoring of selected adverse events of immunotherapy in oncological patients

**Przedrukowano za zgodą z: Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja 2022**

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Cybulska-Stopa B, Antczak A, Kowalski DM, et al. Common statement of Experts of Polish Oncological Society, Polish Lung Cancer Group, Polish Society of Lung Diseases, Polish Society of Gastroenterology, Polish Society of Endocrinology and Polish Society of Cardiology for minimal requirements in diagnosis and monitoring of selected adverse events of immunotherapy in oncological patients. *Oncol, Clin Pract.*

DOI: 10.5603/OCP.2022.0040

Należy cytować wersję pierwotną.

**Adres do korespondencji:**

Prof. dr n. med. Piotr Rutkowski,  
Klinika Nowotworów Tkanki Miękkich, Kości i Czerniaków,  
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa,  
e-mail: Piotr.Rutkowski@pib-nio.pl

## WSTĘP

Wprowadzenie do terapii onkologicznej nowej strategii leczenia — immunoterapii, polegającej na walce z chorobą nowotworową poprzez aktywację układu immunologicznego, przyczyniło się do znacznego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych na nowotwory [1–4]. Lekami aktywującymi układ odpornościowy są przede wszystkim inhibitory punktów kontrolnych (ICIs, *immune checkpoint inhibitors*), do których należą przeciwciała monoklonalne anty-CTLA-4 (*anti-cytotoxic T lymphocyte antigen-4*) oraz anty-PD-1/L1 (*anti-programmed cell death 1/ligand 1*). Obecnie zostały zarejestrowane przez amerykańską Agencję do spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) lub/i Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) następujące ICIs: anty-CTLA-4 (ipilimumab), anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab, cemiplimab), anty-PD-L1 (atezolizumab, awelumab, durwolumab) [4].

Problemem jest występowanie swoistych toksyczności związanych ze stosowaniem immunoterapii — tak zwanych powikłań immunologicznych (irAE, *immune-related adverse events*), które w części przypadków mogą być bardzo ciężkie lub nawet prowadzić do zgonu. Należy również zwrócić uwagę na fakt, że obecnie ICIs coraz częściej stosowane są z innymi lekami, na przykład chemioterapią (rak płuca), lekami ukierunkowanymi molekularnie (rak nerki) lub są podawane łącznie (czerniak, rak płuca) [5], co może być przyczyną wzrostu ryzyka wystąpienia i nasilenia działań niepożądanych. Dlatego niezmiernie ważna jest odpowiednia kwalifikacja chorych do terapii lekami immunologicznymi oraz odpowiednie ich monitorowanie. Wskazana jest również stała edukacja w tym względzie personelu medycznego oraz chorych i ich opiekunów.

W artykule przedstawiono wspólne stanowisko towarzystw naukowych (Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiej Grupy Raka Płuca, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego i Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego) określające minimalne wymagania diagnostyczne (parametry labo-

ratoryjne i/lub obrazowe) w rozpoznawaniu, monitorowaniu oraz leczeniu najczęstszych powikłań leków immunologicznych u chorych na nowotwory złośliwe.

## ZALECANE POSTĘPOWANIE PRZED ROZPOCZĘCIEM I W TRAKCIE TERAPII IMMUNOLOGICZNYCH ICIS

Zebranie dokładnego wywiadu, wykonanie odpowiednich badań dodatkowych przed rozpoczęciem oraz w trakcie immunoterapii ma kluczowe znaczenie dla bezpieczeństwa chorych podczas leczenia inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych. Należy zauważyć, że powikłania immunologiczne mogą dotyczyć praktycznie każdego narządu i występować na różnych etapach leczenia (często nawet po zakończeniu immunoterapii) [6–11]. Za rozwój irAEs odpowiadają te same mechanizmy, za pomocą których immunoterapia wywiera działanie przeciwnowotworowe. Są to mianowicie aktywowane limfocyty T wymykające się ośrodkowej kontroli z powodu zahamowania punktów kontrolnych układu odpornościowego, co niestety może prowadzić do niekontrolowanego rozwoju irAEs. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że początkowo niewielkie objawy mogą ulec w krótkim czasie znacznemu nasileniu i prowadzić do ciężkiego przebiegu irAEs, dlatego niezmiernie ważne jest wykonanie odpowiednich badań przed rozpoczęciem immunoterapii oraz monitorowanie chorych w trakcie leczenia. Zalecane postępowanie oraz badania przed rozpoczęciem i w trakcie immunoterapii przedstawiono w tabeli 1.

Kolejnym aspektem jest potrzeba stałej edukacji chorych i ich bliskich (opiekunów) w zakresie możliwości wystąpienia i przebiegu irAEs. Dobrą praktyką powinno być zaopatrzenie chorych w odpowiednie materiały informacyjne (np. broszury informacyjne, karty referencyjne) dotyczące irAEs i postępowania w razie ich pojawienia się. Należy również poinformować chorych o konieczności stosowania odpowiedniej antykoncepcji podczas stosowania ICIs, a problemy prokreacji powinny być omówione zawsze przed rozpoczęciem leczenia.

Nie ma wiele danych dotyczących stosowania ICIs u chorych z wcześniej istniejącymi chorobami autoimmunologicznymi, ponieważ w większości przypadków byli oni wykluczeni z badań klinicznych oceniających ICIs z obawy, że zaburzenia auto-



**Tabela 1.** Zalecane postępowanie oraz badania przed rozpoczęciem i w trakcie immunoterapii

Badania przed immunoterapią	Częstość badań w trakcie immunoterapii
<p><b>Wywiad w kierunku chorób:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• autoimmunologicznych (<i>colitis ulcerosa</i>, choroba Leśniowskiego-Crohna, choroby tkanki łącznej itp.)</li> <li>• endokrynologicznych (choroby tarczycy, trzustki itd.)</li> <li>• innych narządów (choroby serca i naczyń, niewydolność nerek, choroby hematologiczne itd.)</li> </ul>	Ocena w kierunku potencjalnych działań niepożądanych przy każdej wizycie i przed każdym podaniem immunoterapii
<p><b>Wywiad w kierunku chorób zakaźnych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w zależności od potrzeby badania — HBsAg, HBsAb, HBCAb, hCAb, CMV p/ciało, T-spot test, HIV p/ciało, HIV antygen (p24)</li> </ul>	Wykonanie badań istotne, jeśli u chorych rozwijają się irAEs i wymagane jest leczenie immunosupresyjne, jak glikokortykosteroidy i/lub leczenie anty-TNF $\alpha$
<p><b>Wyściowa ocena funkcji przewodu pokarmowego:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• częstość wypróżnień, konsystencja stolca</li> </ul>	Ocena przy każdej wizycie i przed każdym podaniem ICIs
<p><b>Badanie przedmiotowe powłok skórnych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie skóry i błon śluzowych z uwzględnieniem rozległości i rodzaju występujących zmian</li> </ul>	Ocena przy każdej wizycie i przed każdym podaniem ICIs
<p><b>Badania obrazowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena stopnia zaawansowania choroby (TK, MRI, PET-CT) w zależności od wskazań</li> <li>• badanie MRI ośrodkowego układu nerwowego w zależności od wskazań</li> </ul>	Okresowe badania obrazowe w zależności od programu lekowego i wskazań
<p><b>Badania laboratoryjne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morfologia krwi z rozmazem</li> <li>• ALAT, ASPAT, ALP</li> <li>• Bilirubina</li> <li>• Kreatynina</li> <li>• Mocznik</li> <li>• Elektrolity (Na, K, Ca)</li> <li>• Glukoza</li> <li>• Białko całkowite</li> <li>• Albuminy</li> </ul>	Badania co 4–6 tygodni w trakcie immunoterapii (lub przed każdym podaniem immunoterapii), w zależności od programu lekowego i wskazań
<p><b>Tarczycza:</b> TSH fT4</p>	Badania co 4–6 tygodni w trakcie immunoterapii (lub przed każdym podaniem immunoterapii), w zależności od programu lekowego i wskazań
<p><b>Układ sercowo-naczyniowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EKG</li> <li>• rozważyć wykonanie badań laboratoryjnych troponina sercowego oraz NT-proBNP</li> <li>• konsultacja kardiologiczna rozważana indywidualnie u chorych z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym</li> </ul>	Rozważyć okresowe badania u chorych z nieprawidłowymi wartościami wyjściowymi lub zgłaszającymi objawy
<p><b>Układ oddechowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena saturacji O<sub>2</sub></li> </ul>	Rozważyć okresowe badania u chorych z nieprawidłowymi wartościami wyjściowymi lub zgłaszającymi objawy
<p><b>Układ mięśniowo-szkieletowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie/ocena czynnościowa w razie potrzeby u chorych z istniejącą wcześniej chorobą</li> </ul>	Niewymagane rutynowe kontrole u chorych bezobjawowych
<p><b>Trzustka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania wstępne nie są wymagane</li> </ul>	Niewymagane rutynowe kontrole u chorych bezobjawowych

ALAT — aminotransferaza alaninowa; ALP (*alkaline phosphatase*) — fosfataza alkaliczna; ASPAT — aminotransferaza asparaginianowa; CMV — cytomegalowirus; fT4 (*free thyroxine*) — tyroksyna; HIV (*human immunodeficiency virus*) — wirus ludzkiego niedoboru odporności; irAEs (*immune-related adverse events*) — powikłania immunologiczne; MRI (*magnetic resonance imaging*) — rezonans magnetyczny; NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PET-CT (*positron emission tomography-computed tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna z komputerową tomografią; TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor alpha*) — czynnik martwicy nowotworów alfa; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście TK — tomografia komputerowa; TSH (*thyroid stimulating hormone*) — tyreotropina

immunologiczne mogą zwiększać ryzyko rozwoju ciężkich irAEs. Jednak analiza danych z piśmiennictwa na temat chorych z istniejącą wcześniej chorobą autoimmunologiczną, którzy otrzymali terapię ICIs, wskazuje, że w tej grupie irAEs nie rozwijały się *de novo* ze zwiększoną częstością, ale dochodziło do zaostrzenia istniejącej wcześniej autoimmunizacji [12]. Biorąc pod uwagę prawdopodobieństwo zaostrzenia choroby autoimmunologicznej, kliniczne decyzje dotyczące stosowania ICIs u chorych z istniejącą chorobą autoimmunologiczną powinny być dokładnie przeanalizowane, a korzyści z terapii ICIs powinny przeważać nad ewentualnymi konsekwencjami zaostrzenia choroby autoimmunologicznej.

### POWIKŁANIA IMMUNOLOGICZNE ZWIĄZANE Z UKŁADEM POKARMOWYM

Powikłania immunologiczne związane z przewodem pokarmowym należą do najczęstszych występujących podczas leczenia inhibitorami punktów kontrolnych (anty-CTLA-4, anty-PD-1, anty-PD-L1) i w części przypadków mogą mieć bardzo gwałtowny przebieg, prowadzący nawet do śmierci. Z tego powodu przed rozpoczęciem immunoterapii należy zebrać dokładny wywiad w kierunku chorób układu pokarmowego jak również motoryki przewodu (częstość wypróżnień, konsystencja stolca), by móc ustalić czy po rozpoczęciu leczenia doszło do rzeczywistej zmiany i zwiększenia liczby wypróżnień [13–19].

Niezmiernie ważne jest zebranie wywiadu w kierunku następujących chorób:

- wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*colitis ulcerosa*),
- choroba Leśniowskiego-Crohna,
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby,
- mikroskopowe zapalenie jelit,
- przewlekła biegunka (czynnościowa).

W przypadku współistnienia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, choroby Leśniowskiego-Crohna czy autoimmunologicznego zapalenia jelita grubego należy mieć na uwadze ryzyko zaostrzenia tych chorób w trakcie immunoterapii, jak również brać pod uwagę zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań immunologicznych.

### BIEGUNKA I ZAPALENIE JELITA

Obecność biegunki może wskazywać na rozwijające się zapalenie jelita grubego lub inne poważne i potencjalnie zagrażające życiu toksyczości immunologiczne. Biegunka wymaga ścisłego monitorowania, ponieważ w bardzo krótkim czasie może prowadzić do znacznego odwodnienia, a w konsekwencji zaburzeń wodno-elektrolitowych, ostrej niewydolności nerek i zgonu.

Wystąpienie biegunki należy do najczęstszych toksyczości immunologicznych, jak również do głównych objawów rozwijającego się immunologicznego zapalenia jelita grubego. Pozostałymi objawami wskazującymi na zapalenia jelita grubego są przede wszystkim ból brzucha oraz obecność krwi w kale, spadek masy ciała, gorączka, nudności lub/i wymioty. Immunologiczne zapalenie jelita grubego może prowadzić do wielu powikłań, w tym perforacji jelit, niedokrwienia, martwicy, krwawienia, ostrego rozdęcia okrężnicy (*megacolon toxicum*).

W diagnostyce różnicowej biegunki i toksyczości należy wykluczyć:

- zakażenie *Clostridium difficile* lub innymi patogenami [u każdego chorego, u którego występuje nasilona biegunka podczas leczenia anty-CTLA-4, anty-PD-1 lub anty-PD-L1, należy wykonać badanie mikrobiologiczne/mykologiczne kału, badanie w kierunku infekcji CMV (*cytomegalovirus*); IgM (*immunoglobulin M*); PCR (*polymerase chain reaction*)];
- wystąpienie przerzutów nowotworowych do przewodu pokarmowego — szczególnie u chorych na czerniaka.

Badaniem z wyboru potwierdzającym rozpoznanie immunologicznego zapalenia jelit jest kolonoskopia z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego. Rozpoznanie zapalenia jelita grubego o podłożu immunologicznym (bez biegunki) opiera się zazwyczaj na badaniu histologicznym.

Diagnostyka różnicowa biegunki lub zapalenia jelita grubego w stopniu 1 powinna obejmować oznaczenie morfologii krwi z rozmazem, prób wątrobowych i ner-

kowych, elektrolitów, glukozy. Dodatkowe badania należy przeprowadzić u chorych z biegunką lub objawami zapalenia jelita grubego, jeśli są  $\geq G2$  [20] i powinny one obejmować analizę stolca (*C. difficile*), ocenę kalprotektyny w stolcu lub inne badania w kierunku infekcji, w tym w kierunku COVID-19 w zależności od wskazań klinicznych. Można również rozważyć oznaczenie TSH (*thyroid stimulating hormone*) i diagnostykę celiakii (przeciwciała przeciw transglutaminazie z całkowitym stężeniem IgA) w przypadku klinicznego podejrzenia celiakii wywołanej przez ICIs [13–19]. Należy również wykluczyć progresję choroby lub rozsiew nowotworowy w obrębie jamy brzusznej (u chorych na czerniaka często dochodzi do wystąpienia przerzutów do przewodu pokarmowego).

W przypadkach nasilonej biegunki lub objawów zapalenia jelita grubego stopnia  $\geq 3$  (G3/G4) lub ich długotrwałego ( $\geq 5$  dni) utrzymywania się w stopniu 2 (G2), jak również w przypadkach budzących wątpliwości co do rozpoznania toksyczności immunologicznej, należy wykonać badanie endoskopowe jelita grubego (sigmoidoskopię i/lub kolonoskopię) z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego [13–19]. W przypadkach, gdy czynniki, takie jak podejrzenie perforacji jelita lub ostre rozdęcie okrężnicy (*megacolon toxicum*) wykluczają wykonanie kolonoskopii, należy wykonać badanie tomografii komputerowej (TK), które jest skuteczną i nieinwazyjną opcją. Nieprawidłowości w obrazie TK związane z indukowanym immunoterapią zapaleniem okrężnicy obejmują obrzęk krezki i pogrubienie ściany jelita.

Wskazane badania dodatkowe u chorych z podejrzeniem/rozpoznaniem biegunki i/lub immunologicznym zapaleniem jelit przedstawiono w tabeli 2.

## ZAPALENIE WĄTROBY

Zapalenie wątroby związane z terapią immunologiczną jest z reguły bezobjawowe, a rozpoznanie zwykle stawia się na podstawie wzrostu stężeń transaminazy alaninowej (ALT) i/lub transaminazy asparaginianowej (AST) w surowicy krwi. Należy zazna-

**Tabela 2.** Wskazane badania dodatkowe u chorych z podejrzeniem/rozpoznaniem biegunki i/lub immunologicznym zapaleniem jelit

<b>Badania laboratoryjne</b>
Morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym leukocytów Kreatynina, mocznik Elektrolity (sód, potas, wapń) AST, ALT Bilirubina Glukoza TSH, fT4 Badanie w kierunku CMV (IgM, PCR)
<b>Badania obrazowe</b>
USG jamy brzusznej Tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy
<b>Badania stolca</b>
Badanie bakteriologiczne ( <i>C. difficile</i> ) Badanie mikologiczne Kalprotektyna w stolcu
<b>Badania endoskopowe</b>
Sigmoidoskopia z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego Kolonoskopia z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego

ALAT — aminotransferaza alaninowa; ASPAT — aminotransferaza asparaginianowa; CMV — cytomegalowirus; fT4 (*free thyroxine*) — tyroksyna; IgM — immunoglobina M; PCR (*polymerase chain reaction*) — reakcja łańcuchowa polimerazy; TSH (*thyroid stimulating hormone*) — tyreotropina; USG — ultrasonografia

czyć, że podwyższone wartości ALT/AST mogą być również związane z uszkodzeniem mięśni, w tym mięśnia sercowego, dlatego wskazane jest poszerzenie diagnostyki w tym kierunku (oznaczenie kinazy kreatynowej, troponiny, EKG, itp.).

W diagnostyce różnicowej należy również uwzględnić: pojawienie się lub/i progresję przerzutów nowotworowych do wątroby, żółtaczkę zastoinową, infekcje i zakażenia [w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, CMV, cytomegalowirusem, wirusem Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*), posocznicę], zakrzepicę żył wątrobowych, dietę (w tym spożywanie alkoholu), stosowanie innych leków, używek lub suplementów diety (medycyna alternatywna) przez chorego, inne choroby autoimmunologiczne, uwarunkowania genetyczne lub inne choroby współistniejące. Badania laboratoryjne oceniające czynność wątroby powinny być wykonywane przed każdą infuzją immunoterapii.

Badania diagnostyczne w momencie wystąpienia toksyczności stopnia  $\geq 2$  powinny obejmować oznaczenie stężeń ALT, AST,

fosfatazy alkalicznej, ocenę krzepnięcia [PT (*prothrombin time*)/INR (*international normalized ratio*)], oznaczenie bilirubiny w surowicy, poziomu żelaza, panelu autoimmunologicznego zapalenia wątroby: przeciwciała przeciwjądrowe (ANA, *anti-nuclear antibodies*), przeciw cytoplazmie neutrofilii (ANCA, *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*), antymitochondrialne (AMA, *anti-mitochondrial antibodies*), obwodowe ANCA (p-ANCA, *peripheral ANCA*) i przeciwko mięśniom gładkim (ASMA, *anti-smooth muscle antibodies*) i badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby [HCV (*hepatitis C virus*), HBV (*hepatitis B virus*)] oraz w kierunku CMV, EBV [13–19].

W przypadku chorych, u których występuje toksyczność wątrobowa stopnia  $\geq 3$ , należy rozważyć wykonanie badań obrazowych jamy brzusznej [np. tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) itp.], jeśli u pacjenta występowała wcześniej choroba wątroby lub istnieje podejrzenie progresji choroby/przerzutów do wątroby.

Biopsję można rozważyć w celu ustalenia przyczyny niepowodzenia steroidoterapii lub podejrzenia steroidoopornego immunologicznego zapalenia wątroby [13–19].

Badania laboratoryjne [ALT, ASP, ALP (*alkaline phosphatase*), GGTP (*gamma glutamylotranspeptidase*), bilirubina, albuminy, PT/INR] należy powtarzać raz w tygodniu w przypadku toksyczności wątrobowej G1–G2 oraz co 1–2 dni u przy toksyczności  $\geq G3$ .

Wskazane badania dodatkowe u chorych z podejrzeniem/rozpoznaniem immunologicznego zapalenia wątroby przedstawiono w tabeli 3.

### POWIKŁANIA IMMUNOLOGICZNE ZWIĄZANE Z UKŁADEM ENDOKRYNOLOGICZNYM

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym związane ze stosowaniem immunoterapii stosunkowo często dotyczą układu endokrynologicznego i, co należy podkreślić, w większości przypadków będą się utrzymywać nawet po zakończeniu immunoterapii. Zwykle przypisuje się to trwałemu uszkodzeniu określonego narządu

**Tabela 3.** Wskazane badania dodatkowe u chorych z podejrzeniem/rozpoznaniem immunologicznego zapalenia wątroby

Badania laboratoryjne
Morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym leukocytów
Kreatynina, mocznik
Elektrolity (sód, potas, wapń)
AST, ALT, ALP, GGTP
Bilirubina
Glukoza
Układ krzepnięcia (PT/INR)
Albuminy
TSH, fT4
Badanie w kierunku CMV (IgM, PCR), EBV
Badanie w kierunku HBV (HBsAg) i HCV (anty-HCV)
Panel autoimmunologicznego zapalenia wątroby (ANA, ANCA, ASMA) — w wybranych przypadkach
Badania obrazowe
USG jamy brzusznej
MRI wątroby
Tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy
Badania histopatologiczne
Biopsja wątroby (w przypadku braku reakcji na leczenie glikokortykoidami)

ALP (*alkaline phosphatase*) — fosfataza alkaliczna; ALAT — aminotransferaza alaninowa; ANA (*anti-nuclear antibodies*) — przeciwciała przeciwjądrowe; ANCA (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) — przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilii; ASMA (*anti-smooth muscle antibodies*) — przeciwciała mięśniom gładkim; ASPAT — aminotransferaza asparaginianowa; CMV — cytomegalowirus; EBV (*Epstein-Barr virus*) — wirus Epsteina-Barr; GGTP (*gamma glutamylotranspeptidase*) — gamma-glutamylotranspeptydaza; fT4 (*free thyroxine*) — tyroksyna; IgM — immunoglobulina M; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy czynnik znormalizowany; HBV (*hepatitis B virus*) — wirus zapalenia wątroby typu B; HCV (*hepatitis C virus*) — wirus zapalenia wątroby typu C; MRI (*magnetic resonance imaging*) — rezonans magnetyczny; NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PCR (*polymerase chain reaction*) — reakcja łańcuchowa polimerazy; PT (*prothrombin time*) — czas protrombinowy; TSH (*thyroid stimulating hormone*) — tyreotropina; USG — ultrasonografia

wewnątrzwydzielniczego lub upośledzeniu funkcji na skutek autoimmunizacji. Najczęstsze endokrynopatie to niedoczynność lub nadczynność tarczycy oraz zapalenie przysadki. Rzadko uszkodzenie dotyczy wielu narządów wewnątrzwydzielniczych, niemniej jednak może to bardzo utrudniać rozpoznanie i leczenie, ponieważ zapalenie przysadki, tarczycy lub nadnerczy w wyniku stosowania immunoterapii daje często niespecyficzne objawy, jak na przykład nudności i wymioty, ból głowy, zmęczenie czy zaburzenia widzenia. Częstość występowania endokrynopatii jest również trudna do określenia ze względu na różne metody oceny, diagnozowania i monitorowania w badaniach klinicznych. Objawy mogące

**Tabela 4.** Objawy mogące sugerować rozwój endokrynologicznych toksyczności immunologicznych

Objawy mogące sugerować rozwój endokrynologicznych toksyczności immunologicznych
Ból głowy
Zaburzenia widzenia
Tachykardia
Zwiększona potliwość
Męczliwość lub osłabienie
Bóle mięśni
Przyrost lub utrata masy ciała
Zawroty głowy lub omdlenia
Zaburzenia łaknienia (wzmószony apetyt lub pragnienie)
Utrata owłosienia
Zmiany nastroju lub zachowania, lub objawy amnestyczne
Uczucie zimna
Zaparcia
Zmiana tembru głosu
Poliuria
Nudności lub wymioty
Bóle brzucha

sugerować rozwój endokrynologicznych toksyczności immunologicznych zostały przedstawione w tabeli 4.

## NADCZYNNOŚĆ/NIEDOCZYNNOŚĆ TARCZYCY

Zaburzenia czynności tarczycy w trakcie immunoterapii są najczęstszym powikłaniem immunologicznym dotyczącym układu wewnątrzwydzielniczego. Mogą przebiegać pod postacią nadczynności lub niedoczynności tarczycy, a w części przypadków początkowa nadczynność tarczycy przechodzi w niedoczynność. U większości chorych niedoczynność i nadczynność tarczycy przebiegają bezobjawowo lub wykazują niejednoznaczne objawy, co wymaga rutynowego monitorowania parametrów biochemicznych krwi, takich jak TSH, wolna trójjodotyronina (fT3, *free threejodotyronin*) i tyroksyna (fT4, *free thyroxine*). Czynność tarczycy (TSH, fT4) należy badać co 4–6 tygodni podczas leczenia ICIs i kontynuować co 6–12 miesięcy po zakończeniu leczenia ICIs.

## ZAPALENIE PRZYSADKI

Zapalenie przysadki jest poważnym powikłaniem związanym ze stosowaniem immunoterapii ponieważ może prowadzić do

znacznych zaburzeń hormonalnych, w tym do wtórnej niewydolności nadnerczy spowodowanej niedoborem ACTH (*adrenocorticotrophic hormone*), niewydolność nadnerczy może być stanem wymagającym natychmiastowej interwencji medycznej, wtórnej niedoczynności tarczycy spowodowanej niedoborem TSH lub zaburzeń związanych z niedoborami hormonu folikulotropowego (FSH, *follicle-stimulating hormone*) i luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*).

Najczęstszymi objawami zapalenia przysadki są zmęczenie, nudności, wymioty, osłabienie, ból głowy, zaburzenia widzenia i zaburzenia funkcji płciowych (w tym utrata libido lub zaburzenia miesiączkowania i erekcji). Rozpoznanie niedoczynności przysadki ustala się na podstawie badania stężenia hormonów wytwarzanych przez przysadkę: niskie stężenia ACTH, TSH, FSH, LH, hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*), prolaktyny oraz badań obrazowych, w tym MRI. Dzięki wykonaniu MRI (najlepiej wg protokołu przysadkowego) można potwierdzić immunologiczne zapalenie przysadki oraz wykluczyć inne przyczyny zaburzeń w przysadce, w tym pojawienie się przerzutów. Ponadto należy zauważyć, że wyniki oznaczeń kortyzolu i ACTH mogą być zaburzone, jeśli chorzy otrzymują sterydy na początku leczenia, na przykład chorzy na raka płuca otrzymujący jednocześnie chemioterapię i inhibitory punktów kontrolnych z premedykacją deksametazonem.

## PIERWOTNA NIWYDOLNOŚĆ NADNERCZY

Niewydolność nadnerczy rzadko występuje w przebiegu terapii ICIs. Jest jednak stanem nagłym, wymagającym pilnej interwencji. Może powodować odwodnienie, niedociśnienie i zaburzenia równowagi elektrolitowej (hiperkaliemia, hiponatremia) do przełomu nadnerczowego włącznie. W przypadku podejrzenia przełomu nadnerczowego wskazane są podanie dożylnych glikokortykosteroidów i natychmiastowa hospitalizacja.

## CUKRZYCA TYPU I

Leczenie inhibitorami punktów kontrolnych wiąże się z ostrym początkiem cukrzycy typu 1 w około 0,2–0,9% przypadków.

**Tabela 5.** Wskazane badania dodatkowe u chorych z podejrzeniem/rozpoznananiem powikłań immunologicznych związanych z układem endokrynologicznym

Badania laboratoryjne
Morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym leukocytów
Kreatynina, mocznik
AST, ALT
Bilirubina
Elektrolity (sód, potas, chlor, wapń, magnez)
Glukoza
TSH, fT3, fT4
Badania laboratoryjne przy podejrzeniu zapalenia przysadki mózgowej lub niewydolności nadnerczy
ACTH, FSH, LH, GH, prolaktyna, kortyzol, IGF-1, testosteron (mężczyźni), estradiol (kobiety)
Test rezerwy nadnerczowej (test z Synacthenem)
Badania obrazowe przy podejrzeniu zapalenia przysadki mózgowej
MRI mózgu wg protokołu przysadkowego

ACTH (*adrenocorticotropic hormone*) — adrenokortykotropina; ALAT — aminotransferaza alaninowa; ASPAT — aminotransferaza asparaginianowa; GH (*growth factor*) — hormon wzrostu; FSH (*follicle-stimulating hormone*) — hormon folikulotropowy; fT3 (*free threeiodotyronin*) — wolna trójiodotyronina; fT4 (*free thyroxine*) — tyroksyna; LH (*luteinizing hormone*) — hormon luteinizujący; MRI (*magnetic resonance imaging*) — rezonans magnetyczny; TSH (*thyroid stimulating hormone*) — tyreotropina

Niestety w wielu przypadkach u chorych występuje ciężka hiperglikemia lub nawet kwasica ketonowa. Część chorych jest jednak bezobjawowa, a część ma objawy, takie jak zmęczenie, nudności, wymioty, utrata masy ciała, wielomocz lub polidypsja. Wszystkie przypadki wymagają leczenia insuliną w momencie rozpoznania i najczęściej trwałej suplementacji insuliny. Cukrzyca związana z terapią ICIs może rozwinąć się zaraz po rozpoczęciu leczenia ICIs, ale też nawet po roku od początku terapii ICIs. Niezwykle ważne jest więc monitorowanie stężenia glukozy przy każdej dawce immunoterapii.

Wskazane badania dodatkowe u chorych z podejrzeniem/rozpoznananiem powikłań immunologicznych związanych z układem endokrynologicznym zostały przedstawione w tabeli 5.

## POWIKŁANIA IMMUNOLOGICZNE ZWIĄZANE Z UKŁADEM ODDECHOWYM

Rozpoznanie immunologicznego zapalenia płuc (IZP) nie jest łatwe. Zarówno objawy kliniczne, jak i radiologiczne nie są charakterystyczne i wymagają różnicowania

z infekcyjnym zapaleniem płuc, progresją choroby nowotworowej lub zapaleniem płuc wywołanym radioterapią. W okresach zwiększonej liczby zakażeń wirusem SARS-CoV-2 różnicowanie między IZP a chorobą COVID-19 przebiegającą z zapaleniem płuc może być problematyczne z uwagi na podobieństwo objawów klinicznych i radiologicznych [21].

Najczęstszym zgłaszanym przez chorych objawem są duszność i kaszel, rzadziej inne objawy, jak gorączka, ból i dyskomfort w klatce piersiowej, tachykardia i uczucie kołatania serca czy zmęczenie [22].

U ponad połowy chorych na IZP występują objawy toksyczności ze strony innych narządów [23]. Co istotne, u 1/3 chorych IZP przebiega bezobjawowo [23].

Wstępnym badaniem obrazowym jest rentgenografia (RTG) klatki piersiowej pozwalająca ujawnić nowe patologiczne zmiany w obrębie mięszu płuc, ale niepozwalająca na dokładnie określenie ich charakteru. Zasadne wydaje się jednak monitorowanie radiologicznej odpowiedzi z użyciem RTG klatki piersiowej na zastosowane leczenie, szczególnie u chorych w dobrym stanie ogólnym lub uzyskujących szybką poprawę kliniczną, ponieważ jest to badanie łatwo dostępne, tanie, a jego wykonanie nie obciąża chorego.

Podstawowym badaniem radiologicznym w rozpoznawaniu IZP jest spiralna TK klatki piersiowej z kontrastem. Pozwala ona ocenić charakter zmian mięszu płuc i węzły chłonne przez co jest pomocna w diagnostyce różnicowej między IZP a wspomnianymi powyżej innymi możliwymi przyczynami obserwowanych patologii. Obraz IZP w TK klatki piersiowej nie jest charakterystyczny i najczęściej przyjmuje postać konsolidacji i matowej szyby, ale również organizującego się zapalenia płuc, różnych zmian śródmiąższowych (pogrubienie przegród międzyzrazikowych, nacieki wokół pęczków oskrzelowo-naczyniowych, podopłucnowych zmian siateczkowatych i plastra miodu), zapalenia płuc z nadwrażliwości z guzkami śródzrazikowymi, naciekami okołoskrzelikowymi i obrazem pączkującego drzewa czy kombinację wyżej wspomnianych obrazów [22, 23]. W przypadku wyboru

TK jako metody monitorowania odpowiedzi na leczenie metodą komplementarną może być użycie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości, pozwalającej na lepszą, w porównaniu do standardowej TK, ocenę charakteru i nasilenia zmian śródmiąższowych u chorych z utrwalonymi zmianami radiologicznymi [24].

Badania laboratoryjne są pomocne w diagnostyce różnicowej oraz rozpoznawaniu współistniejących innych toksyczności narządowych immunoterapii. Immunologiczne zapalenie płuc wiąże się z umiarkowanym wzrostem stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), a zmniejszenie stężenia CRP koreluje z odpowiedzią na leczenie [25]. Z tego powodu dodatkowe badania laboratoryjne (np. oznaczenie stężenia prokalcytoniny w surowicy) lub badania bakteriologiczne i wirusologiczne mogą być konieczne w celu różnicowania IZP i zapalenia płuc wywołanego czynnikiem infekcyjnym.

W wybranych sytuacjach wskazane jest wykonanie bronchofiberoskopii z pobraniem materiału biologicznego i/lub płukaniem płuc płucowo-oskrzelowym (BAL, *bronchoalveolar lavage*). Wynik BAL chorych na IZP charakteryzuje się zwiększonym odsetkiem limfocytów [26]. Płukanie płucowo-oskrzelowe może być wykorzystane do wykonania posiewów bakteriologicznych, mykologicznych oraz do badania w kierunku infekcji *Pneumocystis jiroveci*. Alternatywnym, prostszym do uzyskania materiałem z dolnych dróg oddechowych do badania bakteriologicznego jest płwocina — dodatni wynik posiewu przemawia za etiologią infekcyjną.

W szczególnych przypadkach bronchofiberoskopia umożliwia również pobranie materiału tkankowego drogą biopsji przezoskrzelowej podejrzanych zmian radiologicznych. Badanie histopatologiczne umożliwia rozpoznanie typu zapalenia płuc (organizujące się zapalenie płuc, ziarniniakowe zapalenie płuc, rozlane uszkodzenie płuc, zapalenie płuc, rozlane uszkodzenie płuc, rozlane uszkodzenie płuc) [27].

Badania czynnościowe płuc, czyli spirometria z oceną natężonej objętości wydechowej 1-sekundowej (FEV<sub>1</sub>, *forced*

**Tabela 6.** Badania dodatkowe u chorych z podejrzeniem/rozpoznanem immunologicznego zapalenia płuc

<b>Badania laboratoryjne</b>
Morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym leukocytów Kreatynina, mocznik AST, ALT Bilirubina CRP Prokalcytonina TSH, fT3, fT4 Gazometria krwi tętniczej (ewentualnie arterializowanej krwi wciągnąwośniczkowej w przypadku braku możliwości nakłucia tętnicy)
<b>Badania obrazowe</b>
RTG klatki piersiowej TK klatki piersiowej
<b>Badania czynnościowe płuc</b>
Spirometria DLco Bodypletyzmografia
<b>Badania bakteriologiczne</b>
Posiewy płwociny Posiewy popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych Posiewy krwi Oznaczenie antygenu <i>Legionella</i> w moczu Oznaczenie antygenu <i>Streptococcus</i> w moczu Test PCR/test antygenowy wobec SARS-CoV-2 i grypy
<b>Bronchofiberoskopia</b>
Posiewy popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych Ocena składu komórkowego popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych Biopsja przezoskrzelowa płuca

Wytłuszczono badania niezbędne; ALAT — aminotransferaza alaninowa; ASPAT — aminotransferaza asparaginianowa; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; DLco (*diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*) — transfer tlenu węgla; fT3 (*free threeiodotyronin*) — wolna trójiodotyronina; fT4 (*free thyroxine*) — tyroksyna; RTG — rentgenogram; TK — tomografia komputerowa; PCR (*polymerase chain reaction*) — reakcja łańcuchowa polimerazy; TSH (*thyroid stimulating hormone*) — tyreotropina

*expiratory volume in one second*) i natężona pojemność życiowa (FVC, *forced vital capacity*) oraz transfer tlenu węgla (DLco, *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*) powinny być wykonane u chorych z utrwalonymi zmianami w miąższu płuc. U chorych z podejrzeniem zaburzeń o typie restrykcyjnym ujawnionych w spirometrii, należy wykonać bodypletyzmografię w celu rozpoznania restrykcji miąższu płuc. Badania dodatkowe u chorych z podejrzeniem/rozpoznanem immunologicznego zapalenia płuc przedstawiono w tabeli 6.

## POWIKŁANIA IMMUNOLOGICZNE ZWIĄZANE Z UKŁADEM SERCOWO-NACZYNIOWYM

Toksyczności immunologiczne związane z układem sercowo-naczyniowym w trakcie immunoterapii są obserwowane stosunkowo rzadko, jednak ich konsekwencje bywają bardzo poważne i w części przypadków mogą nawet prowadzić do zgonu. Jednak, z uwagi na wysoką skuteczność immunoterapii w leczeniu chorych na nowotwory, nieuzasadnione jest zaniechanie leczenia immunologicznego przy braku wyraźnych dowodów klinicznych na możliwość rozwoju toksyczności kardiologicznej w trakcie immunoterapii, ponieważ może to znacząco pogorszyć rokowanie chorych. Dlatego grupa chorych leczona immunoterapią powinna być objęta szczególnym nadzorem kardiologicznym [28, 29].

Analiza dostępnych prowadzonych badań wskazuje, że potencjalne zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań w trakcie immunoterapii jest związane zarówno z nowotworem, jego uprzednim i/lub równoległym leczeniem, stanem układu odpornościowego i sercowo-naczyniowego oraz najprawdopodobniej — czynnikami genetycznymi. Potencjalne czynniki ryzyka wpływające na częstsze wystąpienie powikłań w trakcie immunoterapii przedstawiono w tabeli 7.

W prowadzeniu nadzoru kardiologicznego w trakcie immunoterapii bardzo istotna jest ocena wstępna obejmująca dokładny wywiad kardiologiczny, pomiar podstawowych funkcji serca (EKG, echokardiografia), ocena podstawowych parametrów biochemicznych, z uwzględnieniem troponin sercowych i N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*). Stwierdzone w trakcie badania wstępnego nieprawidłowości/schorzenia kardiologiczne powinny zostać skorygowane bądź ustabilizowane klinicznie przed rozpoczęciem immunoterapii [30].

W prowadzeniu nadzoru nad chorymi otrzymującymi immunoterapię, szeroko dostępne, najbardziej przydatne, a równocześnie najmniej obciążające i łatwe do przeprowadzenia wydaje się wykonanie

**Tabela 7.** Potencjalne czynniki ryzyka wystąpienia toksyczności kardiologicznych u chorych leczonych lekami immunologicznymi [30]

Grupy czynników ryzyka	Czynniki ryzyka
Czynniki związane bezpośrednio z rodzajem leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Skojarzona immunoterapia: anty-PD1 z anty-CTLA-4 (np. niwolumab z ipilimumabem)</li> <li>Połączenie immunoterapii z innymi lekami kadiotoksycznymi (np. leczeniem ukierunkowanym molekularnie — inhibitory kinazy tyrozynowej VEGF)</li> </ul>
Obecne/przebyte choroby układu sercowo-naczyniowego	<ul style="list-style-type: none"> <li>Choroba niedokrwienna serca</li> <li>Niewydolność serca</li> <li>Zapalenie mięśnia sercowego</li> <li>Stan po zawale serca</li> <li>Uszkodzenie serca wywołane wcześniejszą terapią onkologiczną (np. chemioterapia z antracyklinami)</li> </ul>
Choroba autoimmunologiczna (obecna lub/i w wywiadzie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Toczeń rumieniowaty układowy</li> <li>Reumatoidalne zapalenie stawów</li> <li>Sarkoidoza</li> <li>zespół Dresslera</li> </ul>
Wystąpienie toksyczności immunologicznych w innych układach	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zapalenie mięśni szkieletowych związane z immunoterapią</li> </ul>
Czynniki związane z nowotworem	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antygeny sercowe obecne w guzie</li> <li>Sercowe klony komórek T</li> </ul>
Czynniki genetyczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dotychczas nie poznane</li> </ul>

anty-CTLA-4 (*anti-cytotoxic T lymphocyte antigen-4*) — przeciwciała monoklonalne anty-CTLA-4; anty-PD1 (*anti-programmed cell death 1*) — przeciwciała przeciw receptorowi programowanej śmierci 1; VEGF (*vascular endothelial growth factor*) — czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

EKG, oznaczenie NT-proBNP oraz troponin sercowych. Są to oznaczenia wstępne, gdyż w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości w ich wartościach czy wątpliwości klinicznych wskazane jest ich dodatkowe indywidualne uzupełnienie. Bardzo istotne pozostaje nie tylko stwierdzenie nieprawidłowości, ale porównanie ich z badaniem wstępnym (dynamika zmian), co ułatwia decyzje terapeutyczne. Szczególnie cenne wydaje się oznaczenie troponiny sercowej, prostego, swoistego markera uszkodzenia mięśnia sercowego [30–35]. Badania dodatkowe u chorych z podejrzeniem/rozpoznananiem toksyczności immunologicznych dotyczących układu sercowo-naczyniowego przedstawiono w tabeli 8.



**Tabela 8.** Badania dodatkowe u chorych z podejrzeniem /rozpoznaniem toksyczności immunologicznych dotyczących układu sercowo-naczyniowego [30]

Ocena kardiologiczna chorych przed rozpoczęciem immunoterapii
Wywiad w kierunku przebytych schorzeń i ocena klasycznych czynników ryzyka EKG Ocena markerów sercowych: troponina sercowa oraz NT-proBNP (do rozważenia) Echokardiogram (do rozważenia)
Ocena kardiologiczna chorych z grupy wysokiego ryzyka przed rozpoczęciem i w trakcie immunoterapii
EKG Badanie markerów sercowych (troponina sercowa i NT-proBNP) przed rozpoczęciem immunoterapii oraz przed 2. i 4. podaniem; następnie przed 6. i 12., a potem co kolejne 3 podania aż do zakończenia leczenia Badanie echokardiograficzne do rozważenia po 2. lub przed 3. dawką oraz co 3–6 miesięcy u chorych z wyjściowym uszkodzeniem lewej/prawej komory
Badania w przypadku pojawienia się nowych objawów związanych z układem krążenia np. ból w klatce piersiowej, duszność, kołatanie serca, omdlenie, utrata przytomności
EKG Badanie markerów sercowych (troponina sercowa i NT-proBNP) Echokardiografia Konsultacja kardiologiczna — zawsze w przypadku pojawienia się nowej patologii w badaniu EKG, enzymów sercowych, echokardiogramie

EKG — elektrokardiografia; NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

## KONFLIKT INTERESÓW

T.K.: honoraria za wykłady od firm BMS, Gilead, Roche, MSD, AstraZeneca. Bez wpływu na treść artykułu.

B.C-S: honoraria za wykłady od firm MSD, BMS, Pierre Fabre, Novartis oraz granty zjazdowe od firm MSD, Pierre Fabre, Novartis. Bez wpływu na treść tego artykułu.

P.L.: honoraria za wykłady od firm AstraZeneca, Bausch Health, Bayer, Boehringer Ingelheim, Gedeon Richter, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Polpharma, Roche, Roche Diagnostic, Servier, Zentiva. Bez wpływu na treść tego artykułu.

P.R.: honoraria za wykłady i Advisory Boards od firm MSD, BMS, Merck, Sanofi, Pierre Fabre, Blueprint Medicines, Philogen, AstraZeneca. Bez wpływu na treść tego artykułu.

B.K-K.: doradztwo dla firm Merck, IPSA, Ipsen, Novartis, Pfizer, honoraria od firm Merck, IPSA, Ipsen, Novartis, Pfizer. Bez wpływu na treść artykułu.

Pozostali autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

- Hui E. Immune checkpoint inhibitors. *J Cell Biol.* 2019; 218(3): 740–741, doi: [10.1083/jcb.201810035](https://doi.org/10.1083/jcb.201810035), indexed in Pubmed: [30760493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30760493/).
- Cybulska-Stopa B, Pacholczak-Madej R, Kamińska-Winciorek G, et al. First-line treatment of advanced/metastatic melanoma with anti-PD-1 antibodies: multicenter experience in Poland. *Immunotherapy.* 2021; 13(4): 297–307, doi: [10.2217/imt-2020-0217](https://doi.org/10.2217/imt-2020-0217), indexed in Pubmed: [33353420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33353420/).
- Jacob JB, Jacob MK, Parajuli P. Review of immune checkpoint inhibitors in immuno-oncology. *Adv Pharmacol.* 2021; 91: 111–139, doi: [10.1016/bs.apha.2021.01.002](https://doi.org/10.1016/bs.apha.2021.01.002), indexed in Pubmed: [34099106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34099106/).
- Marin-Acevedo JA, Kimbrough EO, Lou Y. Next generation of immune checkpoint inhibitors and beyond. *J Hematol Oncol.* 2021; 14(1): 45, doi: [10.1186/s13045-021-01056-8](https://doi.org/10.1186/s13045-021-01056-8), indexed in Pubmed: [33741032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33741032/).
- Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer.* 2021; 9(6), doi: [10.1136/jitc-2021-002435](https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002435), indexed in Pubmed: [34172516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34172516/).
- Cybulska-Stopa B, Ziętek M, Czarnecka A, et al. Development of immunity-related adverse events correlates with baseline clinical factors, survival and response to anti-PD-1 treatment in patients with inoperable or metastatic melanoma. *J Dermatolog Treat.* 2021; 33(4): 2168–2174, doi: [10.1080/09546634.2021.1937477](https://doi.org/10.1080/09546634.2021.1937477).
- Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1): 306, doi: [10.1186/s40425-019-0805-8](https://doi.org/10.1186/s40425-019-0805-8), indexed in Pubmed: [31730012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31730012/).
- Haanen JB, Carbone F, Robert C, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28(suppl\_4): iv119–iv142, doi: [10.1093/annonc/mdx225](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225), indexed in Pubmed: [28881921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881921/).
- Martins F, Sofiya L, Sykietis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019; 16(9): 563–580, doi: [10.1038/s41571-019-0218-0](https://doi.org/10.1038/s41571-019-0218-0), indexed in Pubmed: [31092901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31092901/).
- Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, et al. Association Between Immune-Related Adverse Events and Recurrence-Free Survival Among Patients With Stage III Melanoma Randomized to Receive Pembrolizumab or Placebo: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6(4): 519–527, doi: [10.1001/jamaoncol.2019.5570](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.5570), indexed in Pubmed: [31895407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31895407/).
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Five-Year Survival and Correlates Among Patients With Advanced Melanoma, Renal Cell Carcinoma, or Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Nivolumab. *JAMA Oncol.* 2019; 5(10): 1411–1420, doi: [10.1001/jamaoncol.2019.2187](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2187), indexed in Pubmed: [31343665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31343665/).

12. Abdel-Wahab N, Shah M, Lopez-Olivo MA, et al. Use of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2018; 168(2): 121–130, doi: [10.7326/M17-2073](https://doi.org/10.7326/M17-2073), indexed in Pubmed: [29297009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29297009/).
13. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res.* 2015; 4(5): 560–575, doi: [10.3978/j.issn.2218-6751.2015.06.06](https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2015.06.06), indexed in Pubmed: [26629425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26629425/).
14. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer.* 2021; 9(6), doi: [10.1136/jitc-2021-002435](https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002435), indexed in Pubmed: [34172516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34172516/).
15. Wang DY, Ye F, Zhao S, et al. Incidence of immune checkpoint inhibitor-related colitis in solid tumor patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology.* 2017; 6(10): e1344805, doi: [10.1080/2162402X.2017.1344805](https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1344805), indexed in Pubmed: [29123955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29123955/).
16. Arnaud-Coffin P, Mailliet D, Gan HK, et al. A systematic review of adverse events in randomized trials assessing immune checkpoint inhibitors. *Int J Cancer.* 2019; 145(3): 639–648, doi: [10.1002/ijc.32132](https://doi.org/10.1002/ijc.32132), indexed in Pubmed: [30653255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30653255/).
17. Wang DY, Ye F, Zhao S, et al. Incidence of immune checkpoint inhibitor-related colitis in solid tumor patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology.* 2017; 6(10): e1344805, doi: [10.1080/2162402X.2017.1344805](https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1344805), indexed in Pubmed: [29123955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29123955/).
18. Wang Y, Zhou S, Yang F, et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019; 5(7): 1008–1019, doi: [10.1001/jamaoncol.2019.0393](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0393), indexed in Pubmed: [31021376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31021376/).
19. Abu-Sbeih H, Ali FS, Luo W, et al. Importance of endoscopic and histological evaluation in the management of immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *J Immunother Cancer.* 2018; 6(1): 95, doi: [10.1186/s40425-018-0411-1](https://doi.org/10.1186/s40425-018-0411-1), indexed in Pubmed: [30253811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30253811/).
20. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 published: May 28, 2009 U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health, National Cancer Institute.
21. Russano M, Citarella F, Napolitano A, et al. COVID-19 pneumonia and immune-related pneumonitis: critical issues on differential diagnosis, potential interactions, and management. *Expert Opin Biol Ther.* 2020; 20(9): 959–964, doi: [10.1080/14712598.2020.1789097](https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1789097), indexed in Pubmed: [32588674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32588674/).
22. Zhang Q, Tang L, Zhou Y, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer: Current Understanding in Characteristics, Diagnosis, and Management. *Front Immunol.* 2021; 12: 663986, doi: [10.3389/fimmu.2021.663986](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.663986), indexed in Pubmed: [34122422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34122422/).
23. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol.* 2017; 35(7): 709–717, doi: [10.1200/JCO.2016.68.2005](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.2005), indexed in Pubmed: [27646942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27646942/).
24. Elicker B, Kallianos K, Henry T. The role of high-resolution computed tomography in the follow-up of diffuse lung disease. *Eur Respir Rev.* 2017; 26(144): 170008, doi: [10.1183/16000617.0008-2017](https://doi.org/10.1183/16000617.0008-2017).
25. Lauwyck J, Beckwee A, Santens A, et al. 1131P C-reactive protein as biomarker for immune-related adverse events in melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors in the adjuvant setting. *Ann Oncol.* 2020; 31(Supplement 4): S759, doi: [10.1016/j.annonc.2020.08.1254](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1254).
26. Kowalski B, Valaperti A, Bezel P, et al. Analysis of cytokines in serum and bronchoalveolar lavage fluid in patients with immune-checkpoint inhibitor-associated pneumonitis: a cross-sectional case-control study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2022; 148(7): 1711–1720, doi: [10.1007/s00432-021-03750-z](https://doi.org/10.1007/s00432-021-03750-z), indexed in Pubmed: [34347128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34347128/).
27. Larsen BT, Chae JM, Dixit AS, et al. Clinical and Histopathologic Features of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Pneumonitis. *Am J Surg Pathol.* 2019; 43(10): 1331–1340, doi: [10.1097/PAS.0000000000001298](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001298), indexed in Pubmed: [31162288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31162288/).
28. Brumbaugh AD, Narurkar R, Parikh K, et al. Cardiac Immune-Related Adverse Events in Immune Checkpoint Inhibition Therapy. *Cardiol Rev.* 2019; 27(2): 97–107, doi: [10.1097/CRD.0000000000000217](https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000217), indexed in Pubmed: [29912044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29912044/).
29. Domagala-Kulawik J, Leszek P, Owczarek W, et al. Immunotherapy of solid tumors: safety of treatment. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130(9): 766–778, doi: [10.20452/pamw.15314](https://doi.org/10.20452/pamw.15314), indexed in Pubmed: [32329982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32329982/).
30. Brumbaugh AD, Narurkar R, Parikh K, et al. Cardiac Immune-Related Adverse Events in Immune Checkpoint Inhibition Therapy. *Cardiol Rev.* 2019; 27(2): 97–107, doi: [10.1097/CRD.0000000000000217](https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000217), indexed in Pubmed: [29912044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29912044/).
31. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol.* 2018; 19(9): e447–e458, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30457-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30457-1), indexed in Pubmed: [30191849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30191849/).
32. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(16): 1755–1764, doi: [10.1016/j.jacc.2018.02.037](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.037), indexed in Pubmed: [29567210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29567210/).
33. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, et al. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol.* 2019; 5(9): 1310–1317, doi: [10.1001/jamaoncol.2019.1022](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1022), indexed in Pubmed: [31169866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31169866/).
34. Varricchi G, Marone G, Mercurio V, et al. Immune Checkpoint Inhibitors and Cardiac Toxicity: An Emerging Issue. *Curr Med Chem.* 2018; 25(11): 1327–1339, doi: [10.2174/0929867324666170407125017](https://doi.org/10.2174/0929867324666170407125017), indexed in Pubmed: [28403786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28403786/).
35. Zhang L, Zlotoff DA, Awadalla M, et al. Major Adverse Cardiovascular Events and the Timing and Dose of Corticosteroids in Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *Circulation.* 2020; 141(24): 2031–2034, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044703](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044703), indexed in Pubmed: [32539614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32539614/).

Jakub Pałucki<sup>1</sup>, Jakub Kucharz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Radiologii I, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

# Ocena odpowiedzi w immunoterapii nowotworów. Współpraca pomiędzy onkologiem a radiologiem

Response assessment in cancer immunotherapy. Cooperation between the oncologist and the radiologist

Przedrukowano za zgodą z: *Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja* 2022; 8 (2): 154–163

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Pałucki J, Kucharz J. Response assessment in cancer immunotherapy. Cooperation between the oncologist and the radiologist. *Oncol Clin Pract.* DOI: 10.5603/OCP.2020.0028.

Należy cytować wersję pierwotną.

## STRESZCZENIE

Jednym z paradygmatów w onkologii klinicznej jest prowadzenie leczenia systemowego pod warunkiem uzyskiwania przez pacjenta zysku terapeutycznego. Ocena korzyści z leczenia powinna być oparta na przesłankach klinicznych w połączeniu z radiologiczną oceną odpowiedzi. W oczywisty sposób implikuje

to konieczność współpracy klinicysty z radiologiem. Odmienność odpowiedzi na leczenie, w tym szczególnie występowanie tzw. odpowiedzi atypowych na immunoterapię, wymaga szczególnie ścisłej współpracy klinicystów i radiologów.

**Gastroenterologia Kliniczna 2022, tom 14, nr 3, 107–117**

**Słowa kluczowe: kryteria oceny odpowiedzi, immunoterapia, pseudoprogresja, odpowiedź atypowa**

## ABSTRACT

One of the paradigms in clinical oncology is to continue the treatment provided that the patient obtains a therapeutic benefit. The assessment of the benefit of treatment should be based on clinical judgment in combination with radiological response assessment. This obviously means the need for cooperation be-

tween the clinician and the radiologist. Various responses to treatment, especially so-called atypical responses to immunotherapy require particularly close cooperation.

**Gastroenterologia Kliniczna 2022, tom 14, nr 3, 107–117**

**Key words: response assessment criteria, immunotherapy, pseudoprogression, atypical response**

## ZNACZENIE METOD OCENY ODPOWIEDZI NA LECZENIE W ONKOLOGII

Jednym z paradygmatów w onkologii klinicznej jest prowadzenie leczenia systemowego pod warunkiem uzyskiwania przez pacjenta zysku terapeutycznego [1].

W przypadku choroby uogólnionej może być on mierzony wydłużeniem czasu wolnego od progresji, uzyskaniem odpowiedzi (co ma kardynalne znaczenie u pacjentów objawowych, u których zmniejszenie masy guza może prowadzić do zmniejszenia nasilenia dolegliwości), czy wreszcie, naj-

**Adres do korespondencji:**  
dr hab. n. med. Jakub Kucharz  
Klinika Nowotworów  
Układu Moczowego  
Narodowy Instytut Onkologii  
im. M. Skłodowskiej-Curie  
— Państwowy Instytut Badawczy  
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
e-mail: jakub.kucharz@pib-nio.pl

bardziej pożądanym, wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego [2]. Jednocześnie należy pamiętać o potencjalnych działaniach niepożądanych danej terapii, które mogą negatywnie wpływać na jakość życia chorego. Ocena korzyści z leczenia powinna być oparta na przesłankach klinicznych, takich jak stan sprawności, nasilenie dolegliwości czy zapotrzebowanie na leki przeciwbólowe, w połączeniu z radiologiczną oceną odpowiedzi. W oczywisty sposób implikuje to konieczność współpracy klinicysty z radiologiem, który powinien mieć dostęp do niezbędnych danych klinicznych dotyczących poszczególnych pacjentów. Dotyczą one przede wszystkim rozpoznania histopatologicznego, rodzaju prowadzonego leczenia systemowego, efektów poprzednich linii oraz czasu ich trwania, przebytego leczenia chirurgicznego czy innych form leczenia miejscowego (szczególnie radioterapia oraz metody ablacyjne, jak np. termoablacja). Kolejnym niezwykle istotnym aspektem jest dostarczenie radiologowi zapisów poprzednio wykonanych badań obrazowych, jeżeli przeprowadzono je w innym ośrodku. Tylko takie działanie pozwoli na ocenę ewolucji zmian stwierdzanych w badaniach obrazowych, a także ocenę dynamiki choroby. Istotna jest także możliwość bezpośredniego kontaktu radiologa z lekarzem prowadzącym.

### **IMMUNOTERAPIA W LECZENIU NOWOTWORÓW NA PRZYKŁADZIE RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO**

Rak nerkowokomórkowy (RCC, *renal cell carcinoma*) stanowi około 3% nowotworów złośliwych [3]. U około 50% pacjentów choroba wykrywana jest przypadkowo w trakcie wykonywania badań obrazowych jamy brzusznej z innych powodów [4]. U około 20% pacjentów z rozpoznaniem RCC stwierdza się obecność synchronicznych przerzutów odległych, u kolejnych 30% do uogólnienia dochodzi w toku obserwacji [4]. Rak jasnokomórkowy nerki jest nowotworem opornym na leczenie z zastosowaniem cytostatyków [5]. Efektywną formą leczenia w wybranych grupach chorych okazało się jednak zastosowanie immunoterapii opartej na cytokinach — interleukinie-2 lub interferonie alfa ( $IFN-\alpha$ ) [6]. Interferon

alfa wykazuje działanie antyangiogenne, antyproliferacyjne oraz immunomodulujące. W badaniach wykazano, że immunoterapia z zastosowaniem tej cytokiny wydłuża medianę przeżycia chorych na RCC o 2,5 miesiąca w porównaniu z medroksyprogesteronem [7]. Największe korzyści z tego postępowania obserwowano u pacjentów z grupy o korzystnym rokowaniu wg skali *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) [8], w dobrym stanie sprawności oraz z przerzutami ograniczonymi do płuc. Postępy w biologii molekularnej [9, 10] doprowadziły do zastosowania w leczeniu RCC leków wpływających hamująco na angiogenezę — bewacyzumabu (przeciwciała anty-VEGF) w skojarzeniu z  $IFN-\alpha$  [11, 12], inhibitorów wielokinazowych — sorafenibu, sunitynibu oraz pazopanibu [13–15]. W grupie o niekorzystnym wg MSKCC rokowaniu zarejestrowano temsytrolimus (inhibitor mTOR) [16]. Następnie pojawiły się możliwości leczenia drugiej i kolejnych linii po niepowodzeniu leczenia antyangiogenne. W tym wskazaniu zarejestrowano inhibitor mTOR (ewerolimus) [17] oraz inhibitory wielokinazowe kolejnych generacji — aksytynib [18] i kabozantynib (dodatkowo hamujący kinazy MET i AXL) [19]. Badania z zakresu nauk podstawowych pozwalające na lepsze rozumienie mechanizmów immunologicznych doprowadziły do opracowania leków z grupy inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego (ICI, *immune checkpoint inhibitors*). Wpływają one na regulację aktywacji limfocytów, różnicowanie, a także na zahamowanie ich apoptozy [20]. W badaniach klinicznych III fazy u chorych na RCC wykazano skuteczność: ICI w monoterapii [21], skojarzenia przeciwciała anty-PD-1 z przeciwciałem anty-CTLA4 [22, 23], a także terapii skojarzonych ICI z inhibitorem wielokinazowym [24, 25].

W leczeniu chorych na przerzutowego raka nerkowokomórkowego zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) są obecnie: niwolumab (przeciwciała anty-PD-1; w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem), ipilimumab (przeciwciała anty-CTLA4) w skojarzeniu z niwolumabem, awelumab (przeciwciała anty-PD-L1) w skojarzeniu z aksytynibem oraz pembrolizumab (pre-

ciwciało anti-PD-1) w skojarzeniu z aktywnym.

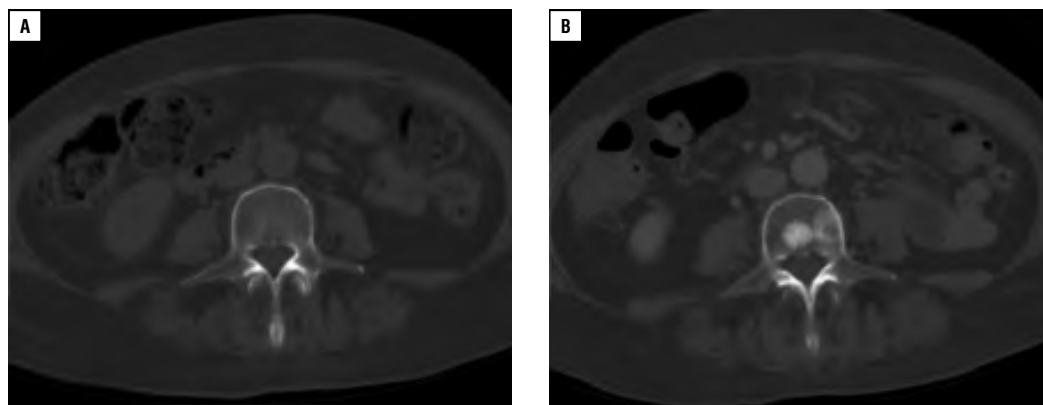
Zastosowanie immunoterapii w leczeniu chorych na jasnokomórkowego RCC jest rekomendowane przez towarzystwa naukowe w leczeniu pierwszej linii [terapię skojarzone ICI/ICI w grupie o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu wg *International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC) oraz TKI-VEGFR/ICI niezależnie od grupy rokowniczej] oraz w leczeniu drugiej bądź trzeciej linii (monoterapia ICI) [26, 27].

W Polsce aktualnie refundowany jest wyłącznie niwolumab w ramach leczenia drugiej linii, stosowany po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogenego z zastosowaniem inhibitora wielokinazowego. Niwolumab w tym wskazaniu został zarejestrowany na podstawie badania CheckMate 025 [21]. Było to randomizowane badanie III fazy, w którym chorych po jednej lub dwóch liniach leczenia antyangiogenego randomizowano (w stosunku 1:1) do immunoterapii niwolumabem (3 mg/kg mc.) lub leczenia ukierunkowanego molekularnie inhibitorem mTOR — ewerolimusem (10 mg/d.). W trakcie *2020 Genitourinary Cancers Symposium* organizowanego pod auspicjami Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) zaprezentowano końcową analizę wyników wspomnianego badania (po 60 miesiącach obserwacji). Mediana przeżycia całkowitego w grupie pacjentów otrzymujących immunoterapię wyniosła 25,8 miesiąca (95% CI 22,2–29,8) wobec 19,7 miesiąca (95% CI 17,6–22,1) w ramieniu kontrolnym, ryzyko względne (HR, *hazard ratio*) zgonu 0,73;  $p < 0,0001$ . Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła odpowiednio 4,2 miesiąca vs. 4,5 miesiąca, HR dla progresji 0,84 (0,72–0,99),  $p = 0,03$ . Oceny odpowiedzi dokonywano na podstawie kryteriów RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Odpowiedź obiektywną stwierdzono odpowiednio u 23% vs. 4% pacjentów. Progresję jako najlepszą odpowiedź stwierdzono u 35% pacjentów leczonych niwolumabem oraz 26% otrzymujących ewerolimus. Według protokołu badania dozwolona była kontynuacja leczenia po progresji, jeżeli w ocenie

badacza pacjent odnosił korzyść z leczenia. Biorąc pod uwagę możliwość występowania zjawiska pseudoprogresji, jest to niezmiernie istotny aspekt, gdyż w tej sytuacji zakończenie leczenia wyłącznie na podstawie stwierdzenia progresji w badaniach obrazowych może pozbawić chorego efektywnego leczenia. W tym kontekście niezwykle istotna jest ocena stanu klinicznego pacjenta poddawanego immunoterapii. W przypadku pseudoprogresji stan chorego zwykle pozostaje stabilny bądź poprawia się, podczas gdy w przypadku rzeczywistej progresji obserwuje się jego pogorszenie [28].

## RADIOLOGICZNE KRYTERIA OCENY ODPOWIEDZI W ONKOLOGII

Obiektywna ocena odpowiedzi na leczenie (niezależnie od danych klinicznych) jest możliwa na podstawie badań obrazowych. Jako pierwsze wprowadzono w 1979 roku kryteria Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) (Miller i wsp. [29]). W kolejnych latach powstało wiele innych radiologicznych metod oceny, spośród których kryteria RECIST są powszechnie akceptowane w codziennej praktyce i badaniach klinicznych. Kryteria te opublikowane w 2000 roku, a następnie zmodyfikowane w roku 2009 [30] jako wersja 1.1 są nadal obowiązujące w ocenie standardowych terapii cytotoksycznych stosowanych w leczeniu większości nowotworów litych. Istnieje wiele publikacji na ten temat (m.in. Płuzański [31]), do których odsyłamy zainteresowanych czytelników. Należy jednak podkreślić podstawowe zasady, na których kryteria te są oparte. Są to kryteria anatomiczne, oceniające wyłącznie wielkość zmian (guza pierwotnego i/lub przerzutów). Tomografia komputerowa (TK) jest preferowaną metodą oceny obrazowej przy wykorzystaniu RECIST 1.1, ale w niektórych przypadkach wykorzystuje się również MR. Mierzy się jeden wymiar liniowy zmiany (największy wymiar poprzeczny lub wymiar osi krótkiej w przypadku węzłów chłonnych). Kryteria RECIST precyzyjnie definiują zmiany mierzalne i niemierzalne. Z tych pierwszych wybieramy zmiany docelowe (*target lesions*). Pozostałe zmiany



**Rycina 1.** Reakcja osteoblastyczna. Badanie TK u chorej na niedrobnokomórkowego raka płuca w trakcie chemioterapii. (A) badanie przed rozpoczęciem leczenia — nie widać zmian w kościach; (B) badanie po kolejnym cyklu chemioterapii — pojawienie się ognisk blastycznych w trzonie kręgu odpowiada uwapnieniu przerzutów obecnych, lecz niewidocznych w wyjściowym badaniu TK

(zarówno mierzalne, jak i niemierzalne) to zmiany nietargetowe (*non-target lesions*). Proponujemy używanie tych określeń, które już przyjęły się w codziennej praktyce i lepiej oddają ich znaczenie niż określenia „zmiany docelowe i niedocelowe”, niekiedy używane w piśmiennictwie. Kryteria RECIST zakładają 4 kategorie odpowiedzi: całkowita regresja, częściowa regresja, stabilizacja i progresja choroby. Warto podkreślić, że interpretacja (opis radiologiczny) kolejnego badania TK wykonywanego w trakcie leczenia chorego powinna kończyć się wnioskiem, do której kategorii odpowiedzi to badanie należy. Decyzję o kontynuacji lub przerwaniu terapii podejmuje oczywiście lekarz onkolog na podstawie całości obrazu klinicznego i badań dodatkowych, ale to radiolog musi dostarczyć mu precyzyjnych informacji, wynikających z badania obrazowego.

### KLUCZOWA OCENA PROGRESJI CHOROBY

Szczególne odpowiedzialność spoczywa na radiologu w przypadku podejrzenia (na podstawie oceny badań obrazowych) progresji choroby. Kryteria RECIST 1.1. przyjmują następujące definicje progresji choroby [30]:

- wzrost sumy zmian target o 20% lub więcej (co najmniej 5 mm w wartościach bezwzględnych) w stosunku do badania, w którym suma ta była najmniejsza (nadir) i/lub
- pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian i/lub
- ewidentny (niebudzący wątpliwości) wzrost wielkości zmian *non-target*.

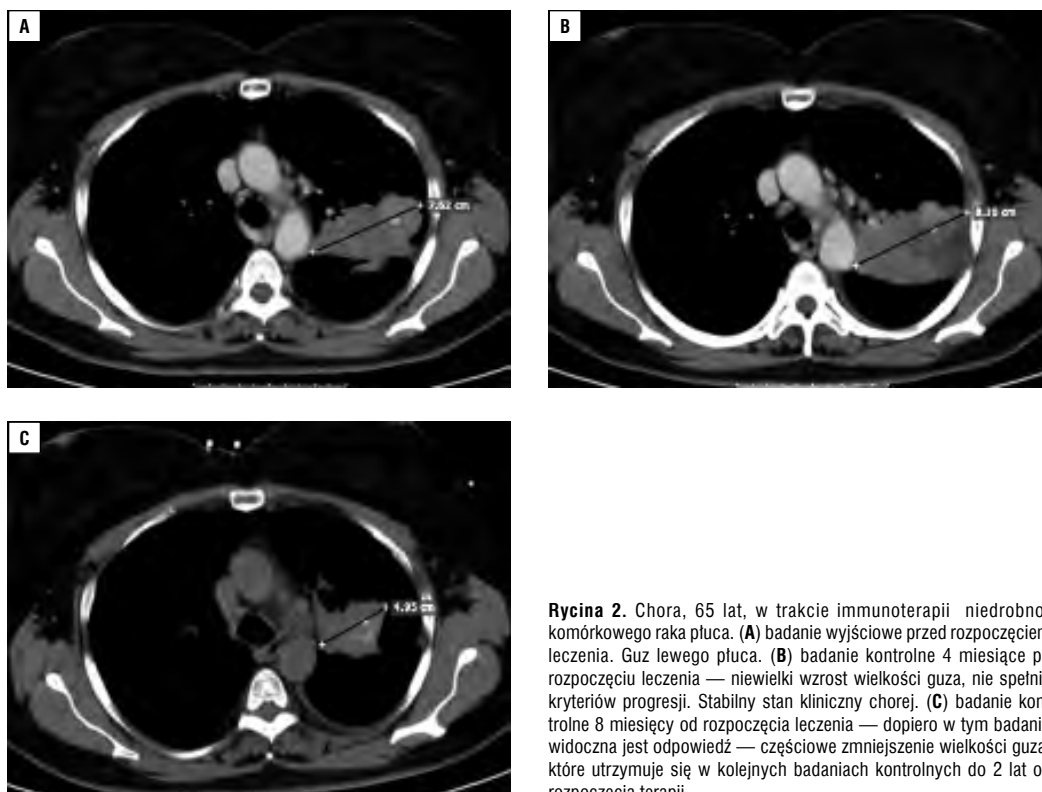
Bardzo ważne jest, aby badanie bieżące oceniać porównawczo nie tylko z poprzednim, ale także z badaniami wcześniejszymi: z wyjściowym oraz (co jest kluczowe dla rozpoznania progresji choroby) z tym badaniem, w którym suma wymiarów zmian była najmniejsza (nadir).

W przypadku pojawienia się nowych zmian ważne jest, by mieć pewność, że reprezentują one rzeczywiście objawy choroby nowotworowej. Na przykład pojawienie się (lub wzrost ilości) płynu w jamach opłucnowych czy jamie otrzewnej może być objawem reakcji na leczenie (odczyn zapalny, retencja wody w organizmie), a nie samej choroby [32, 33].

Z kolei pojawienie się ognisk blastycznych (sklerotycznych) w kościach, obserwowane w kolejnych badaniach TK w trakcie leczenia, najczęściej oznacza reakcję osteoblastyczną (uwapnianie się ognisk przerzutowych w szpiku kostnym, niewidocznych w poprzednich badaniach TK) i nie może być traktowane jako objaw progresji choroby — przeciwnie, jest to korzystna reakcja na leczenie [34] (ryc. 1). Podane powyżej przykłady wymagają szczególnej uwagi w trakcie interpretacji badań obrazowych, powinny być odpowiednio opisane i ocenione, łącznie ze stanem klinicznym chorego.

### OCENA ODPOWIEDZI NA IMMUNOTERAPIĘ. NOWE KRYTERIA ODPOWIEDZI (irRC, irRECIST, iRECIST)

Kryteria RECIST zostały opracowane i wprowadzone do powszechnego stosowania w 2000 roku, a więc w okresie, gdy podstawą



**Rycina 2.** Chora, 65 lat, w trakcie immunoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca. (A) badanie wyjściowe przed rozpoczęciem leczenia. Guz lewego płuca. (B) badanie kontrolne 4 miesiące po rozpoczęciu leczenia — niewielki wzrost wielkości guza, nie spełnia kryteriów progresji. Stabilny stan kliniczny chorej. (C) badanie kontrolne 8 miesięcy od rozpoczęcia leczenia — dopiero w tym badaniu widoczna jest odpowiedź — częściowe zmniejszenie wielkości guza, które utrzymuje się w kolejnych badaniach kontrolnych do 2 lat od rozpoczęcia terapii

chemioterapii w onkologii były leki cytotoksyczne. Rozwój nowych terapii, a zwłaszcza coraz szersze stosowanie immunoterapii, nasywa pytanie, czy kryteria te są wiarygodne w ocenie odpowiedzi w nowych rodzajach terapii. Ponieważ immunoterapia opiera się na całkowicie innym mechanizmie działania niż standardowe terapie cytotoksyczne można się spodziewać innych odpowiedzi na leczenie niż te, które obserwowano dotychczas. Reakcja na leczenie może wystąpić (i być obserwowana w badaniach obrazowych) z większym opóźnieniem, trwającym nawet do kilku miesięcy od rozpoczęcia podawania leku (ryc. 2). Może także utrzymywać się dłużej, nawet po zakończeniu podawania leku [35].

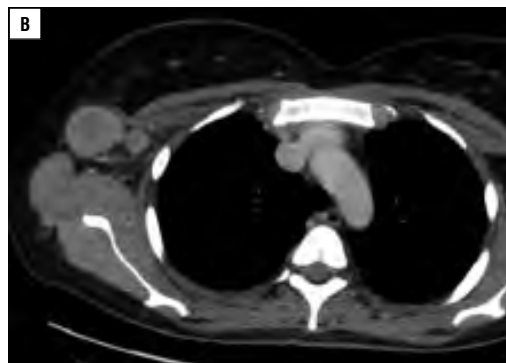
## REAKCJE ATYPOWE

Zaobserwowano także reakcje, które nie zdarzały się w trakcie standardowych terapii. Należy tu wymienić przede wszystkim zjawisko pseudoprogresji, które polega na początkowym wzroście wielkości zmian nowotworowych i/lub pojawieniu się nowych ognisk po rozpoczęciu leczenia, a następnie ich zmniejszaniu się w dalszym ciągu terapii

(ryc. 3). Zjawisko to zaobserwowano po raz pierwszy w trakcie immunoterapii chorych na rozsianego czerniaka, a następnie podczas terapii innych nowotworów [36].

Mechanizm wzrostu wielkości guza lub jego przerzutów jest tłumaczony naciekiem z komórek układu immunologicznego (głównie limfocytów T) w obrębie zmian nowotworowych, co prowadzi do przejściowego powiększania się ich objętości widocznego w badaniach obrazowych lub badaniu klinicznym. Potwierdzono to w badaniach histopatologicznych usuniętych przerzutów czerniaka z płuc. Zmiany niewidoczne w badaniu wyjściowym (z powodu zbyt małych rozmiarów) mogą pojawiać się w trakcie immunoterapii również z powodu przejściowego ich powiększania się (naciek zapalny i martwica w ich obrębie), co sprawia, że stają się uchwytne w badaniu obrazowym (ryc. 4). W przypadku pseudoprogresji ten wzrost wielkości nie jest spowodowany zwiększeniem ilości komórek nowotworowych, co odróżnia to zjawisko od prawdziwej progresji.

Częstość pseudoprogresji w przypadku rozsianego czerniaka sięga 10% obserwowanych chorych w trakcie immunoterapii



**Rycina 3.** Zjawisko pseudoprogresji. Kobieta, 30 lat, chora na rozsia-nego czerniaka skóry tułowia. (A) badanie wyjściowe — powiększony węzeł chłonny pachowy prawy (zmiana target). (B) pierwsze badanie po rozpoczęciu immunoterapii — wyraźny wzrost wielkości, spełnia kryteria progresji (RECIST 1.1.). (C) badanie po kolejnych 2 cyklach immunoterapii — wyraźne zmniejszenie wielkości węzła chłonnego do prawidłowych wymiarów — całkowita regresja



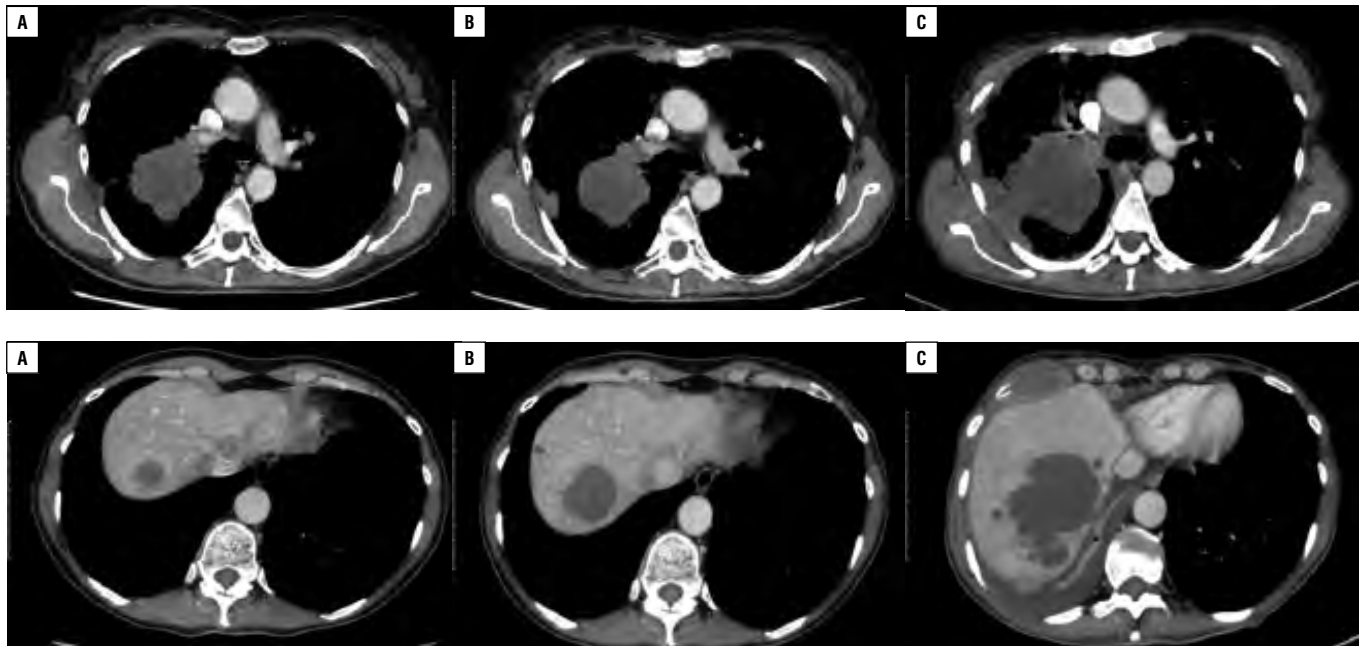
**Rycina 4.** Zjawisko pseudoprogresji — pojawienie się nowych ognisk. Kobieta, 75 lat, chora na niedrobnokomórkowego raka płuca. (A) badanie wyjściowe przed rozpoczęciem immunoterapii — prawidłowy obraz wątroby. (B) pierwsze badanie kontrolne w trakcie immunoterapii. Pojawiło się ognisko o obrazie przerzutu w wątrobie. (C) kolejne badanie kontrolne — ognisko uległo całkowitej regresji

[37]. W niedrobnokomórkowym raku płuca jest znacznie rzadsze — do 5% [38]. Nie wiadomo, jak częste jest to zjawisko w trakcie immunoterapii innych nowotworów — wymaga to dalszych obserwacji. Zjawisko pseudoprogresji w trakcie immunoterapii, choć nieczęste, może być jednak źródłem pomyłek diagnostycznych, które prowadzą do zbyt wczesnego zakończenia leczenia. Stąd propozycje, które pojawiły się w trakcie badań klinicznych, aby pomimo rozpoznania progresji w badaniach obrazowych nie przerywać leczenia, jeżeli stan kliniczny chorego jest stabilny. Zjawisko to stało się również

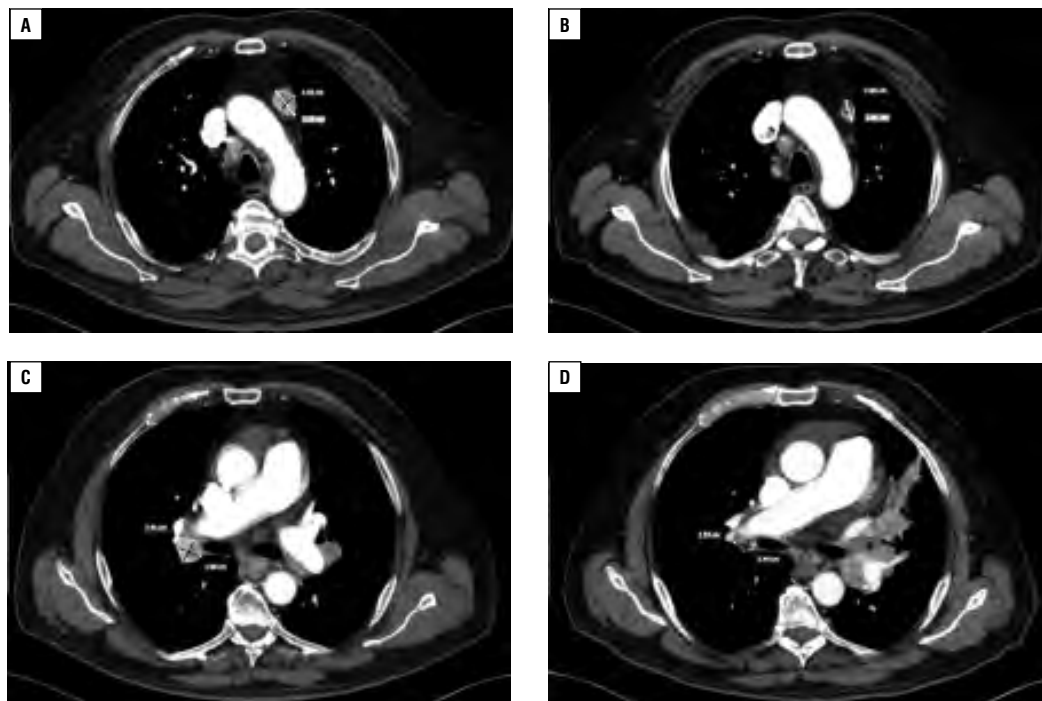
podstawą do opracowania innych kryteriów oceny odpowiedzi w immunoterapii.

Drugą, bardzo istotną reakcją atypową jest hiperprogresja. Zjawisko to, opisane stosunkowo niedawno, w trakcie immunoterapii [39] określa gwałtowny wzrost nowotworu po rozpoczęciu leczenia. Istotne jest tu tempo wzrostu guza (TGR, *tumor growth rate*), które może znacznie przyśpieszyć po zastosowa-





**Rycina 5.** Hiperprogressja. Kobieta, 54 lata, chora na niedrobnokomórkowego raka płuca. (A) badanie w trakcie chemioterapii — guz płuca (górny rząd) i przerzuty w wątrobie (dolny rząd). (B) w kolejnym badaniu stwierdzono progresję choroby (wzrost wielkości przerzutów w wątrobie). Rozpoczęto immunoterapię. (C) pierwsze badanie kontrolne w trakcie immunoterapii — znaczny wzrost wielkości guza płuca oraz przerzutów w wątrobie. Pojawiły się nowe przerzuty w opłucnej i kościach. Wyraźne pogorszenie stanu klinicznego chorej



**Rycina 6.** Przykład odpowiedzi mieszanej. Mężczyzna, 60 lat, w trakcie immunoterapii rozlanego raka jasnokomórkowego nerki. Strona lewa (A, C) — badanie przed rozpoczęciem leczenia. Powiększone węzły chłonne śródpiersia i wnęki prawego oraz lewego płuca. Strona prawa (B, D) — badanie po rozpoczęciu immunoterapii. Wyraźne zmniejszenie wielkości węzłów chłonnych śródpiersia oraz wnęki prawego płuca i jednoczesny wzrost wielkości węzłów chłonnych wnęki płuca lewego

niu immunoterapii, co łączy się z wyraźnym pogorszeniem stanu klinicznego chorych. Ponad dwukrotny wzrost TGR w ostatnim badaniu w porównaniu z tempem wzrostu w badaniach poprzednich nasuwa podejrzenie hiperprogressji. Ten agresywny i niekorzystny

mechanizm odpowiedzi na immunoterapię opisano u 9% chorych leczonych z powodu różnych typów nowotworów (ryc. 5).

Kolejnym rodzajem atypowej odpowiedzi na immunoterapię jest odpowiedź mieszana (*dissociated response*) (ryc. 6).

Występuje ona w sytuacji, gdy część zmian nowotworowych w trakcie leczenia ulega zmniejszeniu, a część się powiększa [40]. Zjawisko to zostało jak dotąd słabo opisane. Brak jest precyzyjnych definicji, kiedy można je rozpoznać i jakich kryteriów w badaniach obrazowych należy użyć w tej sytuacji. Tazdait i wsp. zaobserwowali taki typ odpowiedzi u 7,5% chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w trakcie immunoterapii i powiązali go z lepszym przeżyciem niż w grupie chorych z prawdziwą progresją [41]. Zwrócono także uwagę na możliwość zastosowania radioterapii, w wybranych przypadkach, na ogniska, które powiększają się w trakcie immunoterapii (np. przerzuty w mózgu lub kościach) z dobrą reakcją na leczenie i wydłużeniem czasu przeżycia [42].

### KRYTERIA OCENY ODPOWIEDZI W IMMUNOTERAPII NOWOTWORÓW

Do oceny immunoterapii zaproponowano użycie odmiennych kryteriów oceny odpowiedzi, uwzględniających atypowe reakcje na leczenie. Pierwszą propozycją były kryteria opracowane dla oceny immunoterapii rozsianego czerniaka [36]. Kryteria te, nazwane *immune-related response criteria* (irRC) zostały oparte na kryteriach WHO. Są to kryteria dwuwymiarowe (dwa wymiary wielkości zmian), w których ocenia się sumę iloczynów wymiarów poprzecznych zmian uznanych za *target*. W przypadku pojawienia się nowych zmian ich wymiary dodaje się do sumy wymiarów zmian mierzonych. Progresja jest zdefiniowana jako wzrost sumy wymiarów zmian  $\geq 25\%$ . Niezbędne jest potwierdzenie wzrostu wielkości zmian w badaniu kontrolnym, wykonanym nie wcześniej niż 4 tygodnie po badaniu aktualnym. Ten sposób pomiaru pozwala kontynuować leczenie nawet w przypadku spełnienia kryteriów progresji w badaniu obrazowym, przy braku cech klinicznych progresji choroby. Dopiero potwierdzenie wzrostu wymiarów zmian  $\geq 25\%$  w dwóch kolejnych badaniach może stanowić podstawę do wstrzymania leczenia.

**Kryteria irRECIST.** Kolejną propozycją oceny immunoterapii były kryteria oparte na zasadach RECIST 1.1. (jednowymiarowe,

oceniające sumę największych wymiarów zmian *targetowych*), ale zachowujące podstawowe zasady irRC w przypadku podejrzenia progresji choroby (PD, *progressive disease*). Kryteria te, określane jako *immune-related RECIST* (irRECIST), wymagają potwierdzenia PD w dwóch kolejnych badaniach kontrolnych oraz włączają wymiary nowych zmian mierzalnych do całkowitej sumy zmian *targetowych*. Wprowadzono je do stosowania w 2013 roku [43] w badaniach klinicznych nowych leków w immunoterapii. Autorzy ci wykazali wysoką zgodność kryteriów irRECIST z irRC w ocenie odpowiedzi na leczenie w grupie chorych na zaawansowanego czerniaka, przy czym kryteria irRECIST cechowały się lepszą odtwarzalnością (*reproducibility*), co umożliwiło porównywanie skuteczności leczenia z wcześniejszymi badaniami klinicznymi, których metodologia była oparta na standardowych kryteriach RECIST 1.1. [43]. Warto również pokreślić, że kryteria te są prostsze w stosowaniu i mniej czasochłonne niż irRC.

**Kryteria iRECIST.** Jedną z ostatnich propozycji są kryteria opracowane dla potrzeb immunoterapii przez grupę roboczą RECIST [44]. Opierają się one na zasadach RECIST 1.1. dotyczących pomiarów oraz wyboru zmian *target* i *non-target*, ale wprowadzają modyfikacje w celu dostosowania oceny odpowiedzi do atypowych reakcji spotykanych w immunoterapii. Wprowadzono tu pojęcie niepotwierdzonej progresji (iUPD, *immune unconfirmed progressive disease*), która wymaga potwierdzenia w badaniu kontrolnym, wykonanym w okresie następnym 4–8 tygodni. Ocena iUPD opiera się na zasadach RECIST 1.1., natomiast progresja potwierdzona (iCPD, *immune confirmed progressive disease*) występuje w sytuacji, gdy w kolejnym badaniu kontrolnym pojawiają się dodatkowe nowe zmiany lub powiększą się uprzednio stwierdzone nowe zmiany, lub suma zmian *targetowych* powiększy się o dodatkową wielkość  $\geq 5$  mm lub zostanie odnotowany (oceniany jakościowo) jakikolwiek wzrost wielkości zmian *non-target*. Jeżeli tak się nie stanie, nadal wynik badania określamy jako progresję niepotwierdzoną, a leczenie jest utrzymane (oczywiście w korelacji z obrazem klinicznym). Należy podkreślić,

że wystarczy niewielki wzrost sumy zmian *target* ( $\geq 5$  mm) lub jakkolwiek wzrost wielkości zmian *non-target*, aby potwierdzić progresję choroby. Szczegółowe zasady stosowania kryteriów iRECIST podane są na stronie internetowej <https://recist.eortc.org/irecist/>. Kryteria irRECIST i iRECIST są oparte na standardowych kryteriach RECIST 1.1., a różnica polega na ocenie w przypadku podejrzenia progresji choroby. Zarówno irRC, irRECIST jak i iRECIST wymagają kolejnego badania obrazowego wykonanego po 4–8 tygodniach w celu potwierdzenia progresji choroby.

Opisane powyżej kryteria oceny odpowiedzi w immunoterapii nowotworów stosuje się głównie w badaniach klinicznych. Nie zostały jeszcze wprowadzone do codziennej praktyki klinicznej ani do programów lekowych. Wzrastająca częstość terapii opartych na inhibitorach punktów kontrolnych stwarza ryzyko błędnej oceny odpowiedzi na leczenie przy ścisłym trzymaniu się zasad RECIST 1.1. Większość programów lekowych oparta jest na kryteriach RECIST 1.1. W przypadku wzrostu wielkości zmian *target* (spełniającego kryteria progresji) lub pojawienia się nowych zmian taki wynik badania obligatoryjnie prowadzi do przerwania leczenia. Jest duże prawdopodobieństwo, że u części chorych przerwanie leczenia jest przedwczesne i może wykluczyć ich z terapii, która stwarza nadzieję na poprawę przeżycia. Radiolog oceniający badanie w sposób obiektywny i zgodny z zasadami dostarcza onkologowi informacje, na podstawie których podejmuje on decyzje. Stwierdzenie progresji choroby w badaniu TK nie wymaga obecnie jej potwierdzenia w kolejnym badaniu kontrolnym, co zamyka możliwości weryfikacji, jaki jest rzeczywisty efekt leczenia. Należy dążyć do zmiany zapisów w Programach Lekowych Narodowego Funduszu Zdrowia, w taki sposób, aby uwzględnić możliwość reakcji atypowych w przebiegu immunoterapii i pozwolić na kontynuowanie leczenia aż do wykonania badania potwierdzającego lub wykluczającego podejrzenie progresji po 4–8 tygodniach.

Analiza badań obrazowych (TK) powinna być prowadzona przez radiologów

znających kryteria oceny odpowiedzi w onkologii i doświadczonych w ich stosowaniu. Konieczna jest ocena kolejnych badań kontrolnych, łącznie z badaniem wyjściowym. Ważne jest ustalenie tego badania, w którym suma zmian targetowych jest najmniejsza (nadir), będzie ono podstawą do oceny ewentualnej progresji choroby. Niedopuszczalna jest sytuacja, w której badanie bieżące jest porównywane jedynie z poprzednim.

Radiolog oceniający badania chorego musi znać jego podstawowe dane kliniczne, ale także podstawowe informacje dotyczące leczenia (jego rodzaj, nazwa podawanego leku, początek stosowania, przebyte zabiegi operacyjne oraz inne rodzaje leczenia). Niezbędna jest tu ciągła współpraca pomiędzy onkologiem a radiologiem. Tak jak od radiologów należy wymagać umiejętności stosowania kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie, od onkologów powinniśmy wymagać podstawowych informacji klinicznych zawartych w skierowaniu na badanie obrazowe i możliwości bezpośredniego kontaktu w przypadku pojawienia się jakichkolwiek wątpliwości w trakcie interpretacji tego badania. Niedopuszczalne są sytuacje (niestety powszechne), gdy na skierowaniu na badanie widnieje tylko nazwisko chorego i numer statystyczny choroby. Jednocześnie onkolog kierujący chorego na badanie w trakcie leczenia (przy zaznaczeniu na skierowaniu, że opis powinien być wykonany zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.) powinien otrzymać interpretację obrazu oraz wniosek końcowy — do jakiej kategorii odpowiedzi należy wynik tego badania. Coraz częstsze stosowanie programów lekowych i zaawansowanych terapii przeciwnowotworowych, w których ocena odpowiedzi oparta jest na obiektywnych informacjach dostarczanych przez badania obrazowe, wymaga stosowania „wspólnego języka” zrozumiałego przez onkologów i radiologów. Kryteria RECIST oraz ich modyfikacje (zwłaszcza stosowane w immunoterapii) mogą i powinny być takim właśnie językiem. Aby to osiągnąć, niezbędna jest ścisła współpraca pomiędzy onkologami i radiologami — zwłaszcza w ramach towarzystw naukowych, wspólnych konferencji i warsztatów.

## Piśmiennictwo

1. Krzakowski M, Wyrwicz L. Leczenie systemowe. In: Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K, Wysocki P (ed.). *Onkologia Kliniczna. Tom I. Via Medica, Gdańsk* 2014: 107–134.
2. Plużański A, Sacha T. Ocena wartości przeciwnowotworowego leczenia. In: Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K, Wysocki P (ed.). *Onkologia Kliniczna. Tom I. Via Medica, Gdańsk* 2014: 400–411.
3. Gupta K, Miller JD, Li JZ, et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev.* 2008; 34(3): 193–205, doi: [10.1016/j.ctrv.2007.12.001](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2007.12.001), indexed in Pubmed: [18313224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18313224/).
4. Pantuck A, Zisman A, Rauch M, et al. Incidental renal tumors. *Urology.* 2000; 56(2): 190–196, doi: [10.1016/S0090-4295\(00\)00655-5](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(00)00655-5).
5. Makhov P, Joshi S, Ghatala P, et al. Resistance to Systemic Therapies in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Mechanisms and Management Strategies. *Mol Cancer Ther.* 2018; 17(7): 1355–1364, doi: [10.1158/15357163.MCT-17-1299](https://doi.org/10.1158/15357163.MCT-17-1299), indexed in Pubmed: [29967214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29967214/).
6. Rini BI, Battle D, Figlin RA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer.* 2016; 4(1): 81, doi: [10.1186/s40425-016-0180-7](https://doi.org/10.1186/s40425-016-0180-7), indexed in Pubmed: [27891227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27891227/).
7. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet.* 1999; 353(9146): 14–17, indexed in Pubmed: [10023944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10023944/).
8. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999; 17(8): 2530–2540, doi: [10.1200/JCO.1999.17.8.2530](https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.8.2530), indexed in Pubmed: [10561319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10561319/).
9. Shuin T, Kondo K, Torigoe S, et al. Frequent somatic mutations and loss of heterozygosity of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene in primary human renal cell carcinomas. *Cancer Res.* 1994; 54(11): 2852–2855.
10. Mittal K, Koon H, Elson P, et al. Dual VEGF/VEGFR inhibition in advanced solid malignancies: clinical effects and pharmacodynamic biomarkers. *Cancer Biol Ther.* 2014; 15(8): 975–981, doi: [10.4161/cbt.29187](https://doi.org/10.4161/cbt.29187), indexed in Pubmed: [24842548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24842548/).
11. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007; 370(9605): 2103–2111, doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)61904-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61904-7), indexed in Pubmed: [18156031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18156031/).
12. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2010; 28(13): 2137–2143, doi: [10.1200/JCO.2009.26.5561](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.5561), indexed in Pubmed: [20368558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20368558/).
13. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol.* 2009; 27(20): 3312–3318, doi: [10.1200/JCO.2008.19.5511](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.5511), indexed in Pubmed: [19451442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19451442/).
14. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27(22): 3584–3590, doi: [10.1200/JCO.2008.20.1293](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.1293), indexed in Pubmed: [19487381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19487381/).
15. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28(6): 1061–1068, doi: [10.1200/JCO.2009.23.9764](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.9764), indexed in Pubmed: [20100962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20100962/).
16. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356(22): 2271–2281, doi: [10.1056/NEJMoa066838](https://doi.org/10.1056/NEJMoa066838), indexed in Pubmed: [17538086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17538086/).
17. Motzer R, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008; 372(9637): 449–456, doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)61039-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61039-9).
18. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011; 378(9807): 1931–1939, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)61613-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61613-9), indexed in Pubmed: [22056247](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22056247/).
19. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. METEOR investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(7): 917–927, doi: [10.1016/S14702045\(16\)30107-3](https://doi.org/10.1016/S14702045(16)30107-3), indexed in Pubmed: [27279544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27279544/).
20. Zitvogel L, Kroemer G. Targeting PD-1/PD-L1 interactions for cancer immunotherapy. *Oncoimmunology.* 2012; 1(8): 1223–1225, doi: [10.4161/onci.21335](https://doi.org/10.4161/onci.21335), indexed in Pubmed: [23243584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23243584/).
21. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(19): 1803–1813, doi: [10.1056/NEJMoa1510665](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665), indexed in Pubmed: [26406148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26406148/).
22. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(14): 1277–1290, doi: [10.1056/NEJMoa1712126](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126), indexed in Pubmed: [29562145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562145/).
23. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. CheckMate 214 investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(10): 1370–1385, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)304139](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)304139), indexed in Pubmed: [31427204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31427204/).

24. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019; 380(12): 1116–1127, doi: [10.1056/NEJMoa1816714](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816714), indexed in Pubmed: [30779529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30779529/).
25. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019; 380(12): 1103–1115, doi: [10.1056/NEJMoa1816047](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816047), indexed in Pubmed: [30779531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30779531/).
26. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019; 30(5): 706–720, doi: [10.1093/annonc/mdz056](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz056), indexed in Pubmed: [30788497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30788497/).
27. Albiges L, Powles T, Staehler M, et al. Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibition Is the New Backbone in First-line Treatment of Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2019; 76(2): 151–156, doi: [10.1016/j.eururo.2019.05.022](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.05.022), indexed in Pubmed: [31151678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31151678/).
28. Vrankar M, Unk M. Immune RECIST criteria and symptomatic pseudoprogression in non-small cell lung cancer patients treated with immunotherapy. *Radiol Oncol*. 2018; 52(4): 365–369, doi: [10.2478/raon-2018-0037](https://doi.org/10.2478/raon-2018-0037), indexed in Pubmed: [30367809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30367809/).
29. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981; 47(1): 207–214, doi: [10.1002/1097-0142\(19810101\)47:1<207::aid-cnrcr2820470134>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810101)47:1<207::aid-cnrcr2820470134>3.0.co;2-6), indexed in Pubmed: [7459811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7459811/).
30. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009; 45(2): 228–247, doi: [10.1016/j.ejca.2008.10.026](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026), indexed in Pubmed: [19097774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097774/).
31. Płuźański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. NOWOTWORY. *Journal of Oncology*. 2014; 64(4): 331–335, doi: [10.5603/njo.2014.0055](https://doi.org/10.5603/njo.2014.0055).
32. Kim WK, Shingare AB, Ramaiya NH, et al. Fluid Retention Associated with Imatinib Treatment in Patients with GIST. *Korean J Radiol*. 2015; 16(2): 304–313.
33. Howard SA, Krajewski KM, Thornton E, et al. Decade of molecular targeted therapy: abdominal manifestations of drug toxicities-what radiologists should know. *AJR Am J Roentgenol*. 2012; 199(1): 58–64, doi: [10.2214/AJR.11.7432](https://doi.org/10.2214/AJR.11.7432), indexed in Pubmed: [22733894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22733894/).
34. Stattaus J, Hahn S, Gauler T, et al. Osteoblastic response as a healing reaction to chemotherapy mimicking progressive disease in patients with small cell lung cancer. *Eur Radiol*. 2009; 19(1): 193–200, doi: [10.1007/s00330-008-1115-6](https://doi.org/10.1007/s00330-008-1115-6), indexed in Pubmed: [18677488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18677488/).
35. Dromain C, Beigelman C, Pozzessere C, et al. Imaging of tumour response to immunotherapy. *Eur Radiol Exp*. 2020; 4(1): 2, doi: [10.1186/s41747-019-0134-1](https://doi.org/10.1186/s41747-019-0134-1), indexed in Pubmed: [31900689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31900689/).
36. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(23): 7412–7420, doi: [10.1158/10780432.CCR-09-1624](https://doi.org/10.1158/10780432.CCR-09-1624), indexed in Pubmed: [19934295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19934295/).
37. Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Evaluation of immune-related response criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab. *J Clin Oncol*. 2016; 34(13): 1510–1517, doi: [10.1200/JCO.2015.64.0391](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.0391), indexed in Pubmed: [26951310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26951310/).
38. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(18): 2004–2012, doi: [10.1200/JCO.2014.58.3708](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.3708), indexed in Pubmed: [25897158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25897158/).
39. Champiat S, Dercle L, Ammari S, et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/ PD-L1. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(8): 1920–1928, doi: [10.1158/10780432.CCR-16-1741](https://doi.org/10.1158/10780432.CCR-16-1741), indexed in Pubmed: [27827313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27827313/).
40. Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, et al. Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol*. 2019; 30(3): 385–396, doi: [10.1093/annonc/mdz003](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz003), indexed in Pubmed: [30657859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30657859/).
41. Tazdait M, Mezquita L, Lahmar J, et al. Patterns of responses in metastatic NSCLC during PD-1 or PDL-1 inhibitor therapy: Comparison of RECIST 1.1, irRECIST and iRECIST criteria. *Eur J Cancer*. 2018; 88: 38–47, doi: [10.1016/j.ejca.2017.10.017](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.017), indexed in Pubmed: [29182990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29182990/).
42. Liniker E, Menzies AM, Kong BY, et al. Activity and safety of radiotherapy with anti-PD-1 drug therapy in patients with metastatic melanoma. *Oncoimmunology*. 2016; 5(9): e1214788, doi: [10.1080/2162402X.2016.1214788](https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1214788), indexed in Pubmed: [27757312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27757312/).
43. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, et al. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(14): 3936–3943, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-13-0895](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0895), indexed in Pubmed: [23743568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23743568/).
44. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017; 18(3): e143–e152, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30074-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30074-8), indexed in Pubmed: [28271869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28271869/).

Ireneusz Raczyński<sup>1</sup>, Joanna Didkowska<sup>2</sup>, Barbara Radecka<sup>3, 4</sup>

<sup>1</sup>Praktyka Lekarska Ogólna w Warszawie

<sup>2</sup>Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

<sup>3</sup>Oddział Kliniczny Onkologii, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski

<sup>4</sup>Opolskie Centrum Onkologii im. Prof. Tadeusza Koszarowskiego w Opolu

# Zaawansowany rak trzustki — ewolucja w zakresie rozpoznawania i leczenia systemowego chorych w ostatnich dziesięcioleciach

## Advanced pancreatic cancer: diagnosis and systemic treatment evolution over the last decades

Przedrukowano za zgodą z: *Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja* 2022; 8 (5): 344–353

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Raczyński I, Didkowska J, Radecka B. Advanced pancreatic cancer: diagnosis and systemic treatment evolution over the last decades. *Oncol Clin Pract.* 2022; 18. DOI: 10.5603/OCP.2022.0030.

Należy cytować wersję pierwotną.

### STRESZCZENIE

Rak trzustki jest jednym z częściej występujących nowotworów złośliwych układu pokarmowego. Charakteryzuje się złym rokowaniem i wysoką śmiertelnością, co głównie ma związek z wykrywaniem w zaawansowanym stadium. W artykule przedstawiono charakterystykę epidemiologiczną i kliniczną raka trzustki oraz aktualne

strategie leczenia systemowego chorych w zaawansowanym stadium choroby z uwzględnieniem chemioterapii pierwszej i drugiej linii, terapii ukierunkowanych molekularnie oraz immunoterapii.

**Gastroenterologia Kliniczna 2022, tom 14, nr 3, 118–130**

**Słowa kluczowe:** zaawansowany rak trzustki, leczenie systemowe, leczenie ukierunkowane molekularnie, immunoterapia

### ABSTRACT

Pancreatic cancer is one of common malignant neoplasms. It is characterised by poor prognosis and high mortality, which is mainly due to detection in advanced stage. The review presents the epidemiological and clinical characteristics of pancreatic cancer as well as current

strategies of systemic treatment of advanced disease, including first- and second-line chemotherapy as well as molecularly targeted therapies and immunotherapy.

**Gastroenterologia Kliniczna 2022, tom 14, nr 3, 118–130**

**Key words:** advanced pancreatic cancer, systemic treatment, targeted therapy, immunotherapy

### WSTĘP

Rak trzustki zajmuje na świecie 12. miejsce pod względem częstości występowania i stanowi 6. przyczynę zgonów z powodu chorób nowotworowych. Ta dysproporcja jest związana z rozpoznawaniem choro-

by w wysokich stopniach zaawansowania (w ponad połowie przypadków w stadium rozsiewu) oraz ograniczonymi możliwościami leczenia zaawansowanej choroby [1, 2]. Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) chorych na raka trzustki z przerzutami wynosi 3–6 miesięcy, a 5 lat

#### Adres do korespondencji:

Lek. Ireneusz Raczyński  
Praktyka Lekarska Ogólna  
ul. Cylichowska 23 B,  
04–769 Warszawa  
tel.: +48 734 466 224  
e-mail: ireneusz.raczynski@wp.pl

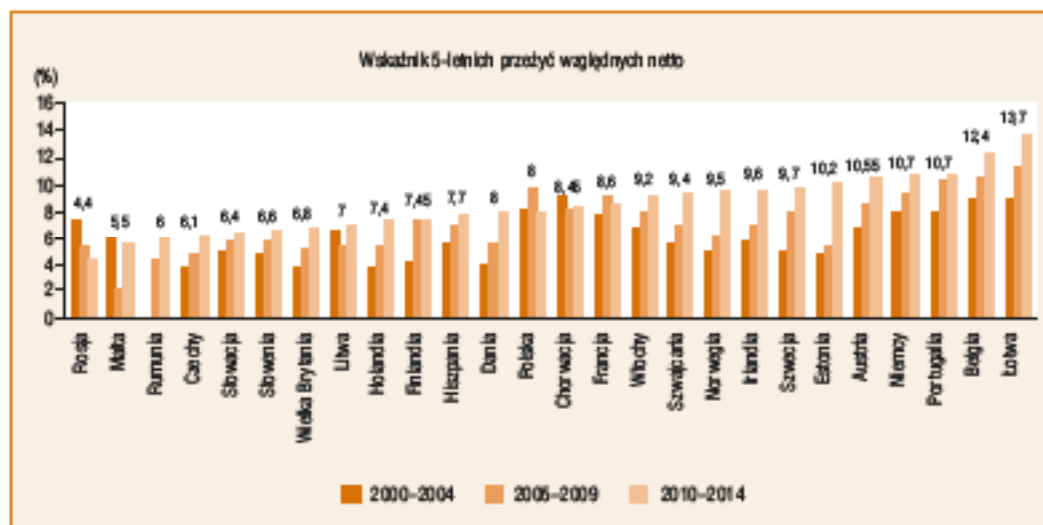
przeżywa jedynie 0,5–9% chorych (średnio ok. 3%) [3]. Wprawdzie w przypadku choroby wczesnej, dającej możliwość zastosowania leczenia chirurgicznego z leczeniem uzupełniającym odsetek 5-letnich przeżyć sięga 25%, jednak to również nie jest wynikiem zadowalającym [4]. Co więcej, tylko u co dziesiątego chorego rak trzustki jest rozpoznawany we wczesnym stadium, a ponadto u 3/4 takich chorych pomimo pierwotnego radykalnego leczenia dochodzi do nawrotu choroby. Standardowym leczeniem chorych na miejscowo zaawansowanego i uogólnionego (pierwotnie lub w przypadku nawrotu) raka trzustki jest chemioterapia. Przez wiele lat nie obserwowano znaczącego postępu w zakresie systemowego leczenia chorych na zaawansowanego raka trzustki. W ostatnim dziesięcioleciu do leczenia wprowadzono schematy wielolekowe — FOLFIRINOX i gemcytabinę w skojarzeniu z paklitaksellem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą (nab-P, nab-paklitaksel) w pierwszej linii oraz schemat kojarzący nanoliposomalny irynotekan (nal-IRI) z fluoropiridynami w drugiej linii, które poprawiają wyniki leczenia, ale ich stosowanie ogranicza się do chorych w dobrym stanie sprawności [5, 6]. Najnowsze osiągnięcia w tym obszarze dotyczą zastosowania leków ukierunkowanych molekularnie oraz immunoterapii w wybranych podgrupach chorych, zdefiniowanych na podstawie oznaczania biomarkerów molekularnych.

## EPIDEMIOLOGIA

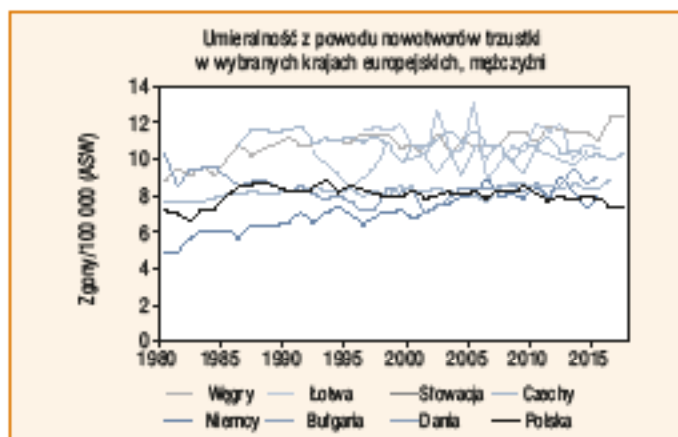
Roczniana śmiertelność odnotowuje się 459 000 nowych zachorowań na raka trzustki (2,5% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów) oraz 432 000 zgonów z powodu tej choroby (4,5% wszystkich zgonów z powodu nowotworów). Wielu autorów przewiduje, że w 2030 roku rak trzustki będzie jednym z nowotworów najczęściej prowadzących do zgonu [3, 7, 8]. Obecnie stosunek umieralności do zachorowalności jest w przypadku raka trzustki bardzo wysoki i wynosi 98% [9].

Nowotwory trzustki występują 3–4 razy częściej w krajach o wysokim wskaźniku rozwoju społecznego (HDI, *human development index*). Najwyższe współczynniki zachorowalności (ASW, *world age-standardized rates*) notuje się w krajach Europy Zachodniej (8,3/100 000), Ameryki Północnej (7,6/100 000), Europy Środkowo-Wschodniej (7,5/100 000), Europie Północnej (7,3/100 000) i Południowej (7,2/100 000). Najmniej nowotworów trzustki wykrywa się w Azji Wschodniej i Południowo-Wschodniej (< 1,5/100 000). Nowotwory trzustki występują około 1,3–1,4 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet.

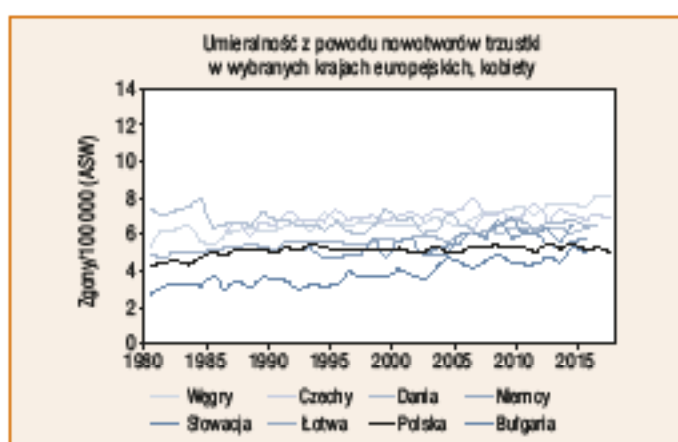
Możliwości leczenia chorych na nowotwory trzustki są znacząco ograniczone, o czym świadczą wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych netto w krajach europejskich (ryc. 1). Wskaźnik przeżyć pacjentów zdiagnozowanych w latach 2010–2014 waha się od



Rycina 1. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych netto w Europie [10]



Rycina 2. Umieralność z powodu nowotworów trzustki — mężczyźni [11]



Rycina 3. Umieralność z powodu nowotworów trzustki — kobiety [11]

4,4% w Rosji do 13,7% na Łotwie. W Polsce zaledwie 8% pacjentów przeżywa 5 lat od rozpoznania.

W 2017 roku do Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) zgłoszono 1738 zachorowań mężczyzn i 1770 zachorowań kobiet, jednocześnie łączna liczba zgonów z powodu nowotworów trzustki była o około 1400 wyższa. Ze względu na brak pełnych danych dotyczących zachorowań na raka trzustki w Krajowym Rejestrze Nowotworów i bardzo złe rokowanie tego nowotworu wydaje się, że dobrym przybliżeniem rzeczywistej sytuacji epidemiologicznej w raku trzustki są dane dotyczące zgonów.

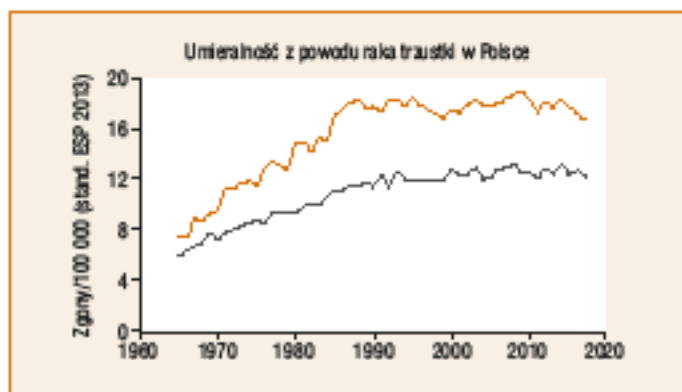
Od ponad 35 lat umieralność z powodu nowotworów trzustki w krajach europejskich pozostaje na stałym poziomie. Polska na tle innych krajów europejskich charakteryzuje się niskim ryzykiem zgonu z powodu raka trzustki, który jest podobny do obserwowanego w Niemczech, Słowacji lub Danii

(ryc. 2, 3) [11]. W Polsce obserwowano wzrost umieralności u obu płci do początku lat 90. XX wieku, po czym nastąpiło długotrwałe plateau. W populacji mężczyzn od 2009 roku widoczny jest trend malejący, natomiast wśród kobiet wartość współczynnika umieralności nie zmienia się (ryc. 4). Ponad 95% nowotworów trzustki w polskiej populacji występuje po 50. roku życia. Częstość występowania tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem. Do 50. roku życia umieralność nie przekracza 10/100 000. Po 50. roku życia częstość wzrasta o około 10 przypadków na każdą dekadę życia, osiągając wartość 70–80/100 000 w 9. dekadzie życia (ryc. 5).

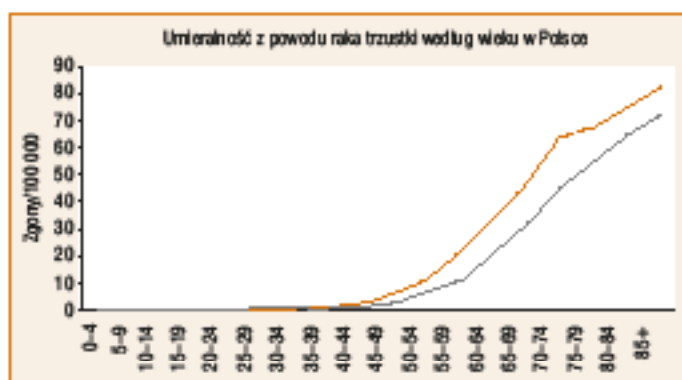
## OBRAZ KLINICZNY

Rozpoznanie raka trzustki ustala się zazwyczaj w fazie choroby miejscowo zaawansowanej (niemal 1/3 zachorowań) lub uogólnionej (> 50% zachorowań) [1, 8, 12].





Rycina 4. Umieralność z powodu raka trzustki w Polsce 1965–2017 [11]



Rycina 5. Umieralność z powodu raka trzustki według wieku, Polska 2015–2017 [11]

Zaledwie u około 10% chorych rak trzustki rozpoznawany jest we wczesnym stadium [1]. To o tyle istotne, że tylko u takich chorych możliwe jest podjęcie radykalnego leczenia [12, 13]. Standardowym postępowaniem jest wówczas leczenie chirurgiczne polegające zazwyczaj na wycięciu głowy trzustki z dwunastnicą, częściowym obwodowym wycięciu trzustki lub całkowitym wycięciu trzustki wraz z dwunastnicą [12, 13]. Niestety, u niemal 80% operowanych chorych w ciągu 2 lat dochodzi do nawrotu, który najczęściej ma charakter przerzutów odległych [14]. U zdecydowanej większości chorych (80–90%) w chwili rozpoznania nie jest możliwe przeprowadzenie leczenia operacyjnego [8, 12, 15]. Mediana OS chorych w stadium miejscowego zaawansowania nie przekracza roku, a w chorobie uogólnionej wynosi zaledwie 3–6 miesięcy [14–16]. Wprowadzenie nowoczesnych metod diagnostyki obrazowej do praktyki klinicznej (ultrasonografia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) w niewielkim stopniu poprawiło rokowania w tej grupie chorych [15].

Rak trzustki we wczesnym stadium charakteryzuje się bezobjawowym lub skąpoobjawowym przebiegiem [13, 17, 18]. Objawy są niecharakterystyczne i mogą obejmować ból pleców lub barku, zaburzenia połykania, zmianę rytmu wypróżnień, senność, obniżenie nastroju i depresję [12, 17, 18]. Warto jednak podkreślić, że objawy mogą występować nawet kilka miesięcy przed rozpoznaniem choroby, co potwierdza znaczenie prawidłowo prowadzonego wywiadu lekarskiego [17]. Obraz kliniczny choroby miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej obejmuje ból (pleców, nadbrzusza), zmęczenie i bezsenność, brak łaknienia, nudności, szybkie uczucie sytości, postępujące wyniszczenie, żółtaczkę, cukrzycę [3, 15, 19]. Wiele z tych objawów ma istotny wpływ na jakość życia (QoL, *quality of life*), która jest znacznie upośledzona często już w momencie rozpoznania nowotworu [14, 16].

Z uwagi na przewagę wykrywania nowotworu w zaawansowanych stopniach nieustannie podejmuje się próby poprawy w zakresie diagnostyki i wczesnego roz-

poznawania raka trzustki. Nie zaleca się prowadzenia populacyjnych badań przesiewowych. Podnosi się jednak znaczenie obrazowania u osób obciążonych rodzinnym występowaniem raka trzustki związanym z nosicielstwem określonych mutacji genetycznych. Wydaje się, że regularne badania obrazowe wykonywane w grupie osób po 50. roku życia z określonymi nieprawidłowościami genetycznymi mogą przyczynić się do wcześniejszego wykrywania podejrzanych zmian w trzustce [12].

Wartościowym badaniem obrazowym jest ultrasonografia endoskopowa (EUS, *endoscopic ultrasound*), która pozwala na wykrycie guzów mniejszych niż 2 cm. Badanie rezonansu magnetycznego z podaniem sekretyny oraz cholangiopancreatografia rezonansu magnetycznego (MRCP, *magnetic resonance cholangiopancreatography*) wykazują dobrą korelację z EUS. Podjęto też próby określenia biomarkerów związanych z wczesnym rozpoznaniem raka trzustki. Jedynym zarejestrowanym przez amerykańską agencję *Food and Drug Administration* (FDA) jest stężenie antygeny nowotworowego 19-9 (CA 19-9, *cancer antigen*) w surowicy krwi. Obiecujące wyniki (czułość i swoistość odpowiednio 100% i 84%) uzyskano w przypadku oznaczania zawartości lotnych substancji organicznych (VOC, *volatile organic compounds*) [12]. Wartość tej metody, podobnie jak oznaczenie mutacji genu *p53* w soku trzustkowym wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach [12].

## SYSTEMOWE LECZENIE CHORYCH NA ZAAWANSOWANEGO RAKA TRZUSTKI OD LAT 80. XX WIEKU DO CZASÓW OBECNYCH

### Leczenie pierwszej linii

Pierwszym lekiem cytotoksycznym stosowanym w leczeniu chorych na raka trzustki był fluorouracyl. Do końca XX wieku przeprowadzono wiele badań klinicznych z użyciem schematów wielolekowych z fluorouracylem, porównując je do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, *best supportive care*), jednak nie wykazano w nich wyższości chemioterapii. Obiektywne odpowiedzi uzyskano wprawdzie u około 20% chorych, jednak bez możliwości złagodzenia

objawów nowotworu (przede wszystkim bólu) i — przede wszystkim — wydłużenia OS, przy czym schematy o większej aktywności były bardziej toksyczne [20–22].

Pewien postęp odnotowano dopiero w 1997 roku, kiedy Burris i wsp. [22] wykazali przewagę gemcytabiny w monoterapii nad fluorouracylem. W grupie 126 chorych na zaawansowanego, objawowego raka trzustki zastosowano losowo gemcytabinę (1000 mg/m<sup>2</sup> raz w tygodniu przez 3 miesiące i następnie podtrzymująco co 4 tygodnie) lub fluorouracyl (600 mg/m<sup>2</sup> co 7 dni). Pierwszorzędownym punktem końcowym była tak zwana korzyść kliniczna obejmująca ocenę bólu (zużycie leków przeciwbólowych oraz ocena intensywności bólu), stanu sprawności (wg skali Karnofsky'ego) oraz utraty masy ciała. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek obiektywnych odpowiedzi, OS oraz czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*). Korzyść kliniczną (poprawa przynajmniej jednego parametru bez pogorszenia innych przez 4 tygodnie lub dłużej) uzyskało 23,8% chorych leczonych gemcytabiną w porównaniu z 4,8% chorymi otrzymującymi fluorouracyl ( $p = 0,0022$ ), która utrzymywała się przez 18 tygodni wobec 13 w grupie kontrolnej. Korzyść w zakresie OS była znamienna, ale różnica w liczbie minimalna (5,65 mies. w grupie otrzymującej gemcytabinę i 4,41 mies. u leczonych fluorouracylem;  $p = 0,0025$ ). Natomiast odsetek chorych przeżywiających 12 miesięcy wyniósł odpowiednio 18% i 2%. Odnotowano poprawę stanu sprawności, lepszą kontrolę bólu i poprawę QoL chorych pod wpływem leczenia gemcytabiną. Leczenie było dobrze tolerowane. U chorych leczonych gemcytabiną nieco częściej dochodziło do neutropenii w stopniu 3. lub 4., ale najczęściej następstwa w postaci infekcji nie były klinicznie istotne [22]. Na podstawie wyników cytowanego badania gemcytabina stała się na wiele lat standardem leczenia chorych na raka trzustki.

W pierwszej dekadzie XXI wieku przeprowadzono kilkanaście badań III fazy z losowym doбором chorych, w których oceniano skojarzenie gemcytabiny z innymi lekami o różnym mechanizmie działania (np. pemetreksed, kapecytabina, irynotekan, ok-

**Tabela 1.** Badania III fazy z zastosowaniem gemcytabiny w monoterapii w ramieniu kontrolnym w leczeniu pierwszej linii

Publikacja badania	Schemat badany	ORR	DCR	PFS w miesiącach	OS w miesiącach
Moore 2007 [23]	G + erlotynib	8,6% vs. 8,0% p = ns	57,5% vs. 49,2% p = 0,07	<b>3,75 vs. 3,55</b> HR = 0,77 p = 0,004	<b>6,24 vs. 5,91</b> HR = 0,82 p = 0,038
Cunningham 2009 [24]	G + kapecytabina	19,1% vs. 12,4% p = 0,034	–	<b>5,3 vs. 3,8</b> HR = 0,78 p = 0,004	7,1 vs. 6,2 HR = 0,86 p = 0,08
Conroy 2011 [5]	FOLFIRINOX	31,6% vs. 9,4% p < 0,001	70,2% vs. 50,9% p < 0,001	<b>6,4 vs. 3,3</b> HR = 0,47 p < 0,001	<b>11,1 vs. 6,8</b> HR = 0,57 p < 0,001
Von Hoff 2013 [6]	G + nab-paclitaxel	23% vs. 7% p < 0,001	48% vs. 33% p < 0,001	<b>5,5 vs. 3,7</b> HR = 0,69 p < 0,001	<b>8,5 vs. 6,7</b> HR = 0,72 p < 0,001

DCR (*disease control rate*) — odsetek kontroli choroby; G — gemcytabina; HR (*hazard ratio*) — iloraz ryzyka; ORR (*objective response rate*) — odsetek odpowiedzi obiektywnych; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; PFS (*progression-free survival*) — czas wolny od progresji

salipiatyna, sorafenib). Jedynym badaniem, w którym wykazano przewagę leczenia skojarzonego nad gemcytabiną w monoterapii w zakresie OS, było badanie Moore i wsp. [23] z 2007 roku. W grupie 569 chorych na zaawansowanego raka trzustki wykazano znamienne wydłużenie mediany OS (jednak zaledwie o 2 tygodnie) oraz mediany PFS (zaledwie o kilka dni), a także znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu o 18% ( $p = 0,038$ ) i ryzyka progresji o 23% ( $p = 0,004$ ) pod wpływem skojarzonego leczenia gemcytabiną z erlotynibem (tab. 1). Leczenie skojarzone charakteryzowało się większą toksycznością [23].

W badaniu III fazy porównującym gemcytabinę w monoterapii oraz w skojarzeniu z kapecytabiną u chorych na zaawansowanego raka trzustki wykazano, że leczenie skojarzone zwiększa znamienne odsetki odpowiedzi i wartość mediany PFS, co jednak nie przekłada się na poprawę całkowitego przeżycia (tab. 1) [24]. Znamienne korzyść w zakresie OS wykazano natomiast w metaanalizie obejmującej dodatkowo 2 inne badania przeprowadzone w mniej licznych populacjach chorych (zmniejszenie ryzyka zgonu o 14%;  $p = 0,09$ ; tab. 1) [24].

Znaczący postęp w systemowym leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego/przerzutowego raka trzustki odnotowano dopiero w drugiej dekadzie XXI wieku, po przeprowadzeniu dwóch badań klinicznych III fazy PRODIGE-4 i MPACT.

W badaniu PRODIGE-4 342 chorych na uogólnionego raka trzustki, pozostających w dobrym stanie sprawności [0 lub 1 w skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)], przydzielono losowo do grupy otrzymującej leczenie skojarzone według schematu FOLFIRINOX (oksalipiatyna, irynotekan, leukoworyna i fluorouracyl) co 2 tygodnie lub do grupy otrzymującej gemcytabinę. Chemioterapię prowadzono przez 6 miesięcy u chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie. Ostatecznie mediana liczby cykli wyniosła 10 (zakres 1–47) w grupie osób poddawanych chemioterapii FOLFIRINOX i 6 (zakres 1–26) w grupie otrzymującej gemcytabinę ( $p < 0,001$ ). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było wykazanie przewagi w zakresie OS. Wykazano wydłużenie mediany OS (11,1 vs. 6,8 mies.) oraz PFS (6,4 vs. 3,3 mies.) pod wpływem chemioterapii oraz zmniejszenie ryzyka zgonu (o 43%;  $p < 0,001$ ) i ryzyka progresji (o 53%;  $p < 0,001$ ) (tab. 1) [5]. Odnotowano także poprawę odsetka obiektywnych odpowiedzi (odpowiednio — 31,6% vs. 9,4%;  $p < 0,001$ ). Leczenie skojarzone było jednak bardziej toksyczne. Neutropenię i gorączkę neutropeniczną odnotowano, odpowiednio, u 45,7% i 5,4% chorych otrzymujących chemioterapię według schematu FOLFIRINOX oraz u 21,0% i 1,2% chorych otrzymujących wyłączną gemcytabinę ( $p < 0,001$  i  $p < 0,03$ ) [5]. Autorzy zwrócili uwagę na podobieństwo wyników uzyskanych w grupie leczonej

gemcytabiną do wyników uzyskanych w badaniu Cunnigham i wsp. [24] oraz w innych badaniach III fazy z tym lekiem.

W badaniu MPACT 861 chorych na przerzutowego raka trzustki w stopniu sprawności wynoszącym co najmniej 70 w skali Karnofsky'ego leczono nab-P w skojarzeniu z gemcytabiną lub gemcytabiną w monoterapii [6]. Pierwszorzędownym punktem końcowym była poprawa OS przy zastosowaniu dwulekowej chemioterapii, co uzyskano (mediana 8,5 mies. w porównaniu z 6,7 mies. w grupie otrzymującej gemcytabinę oraz zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 28%;  $p < 0,001$ ; tab. 1). Odsetek chorych, którzy przeżywali 12 i 24 miesiące był znamienne wyższy w grupie otrzymującej leczenie skojarzone w porównaniu z monoterapią (odpowiednio 35% vs. 22%;  $p = 0,0002$  oraz 9% vs. 4%;  $p = 0,02$ ). Korzyść z leczenia skojarzonego odnotowano także w zakresie PFS (mediany, odpowiednio, 5,5 vs. 3,7 miesiąca, zmniejszenie ryzyka o 31%;  $p = 0,00024$ ) oraz odsetka obiektywnych odpowiedzi (odpowiednio 23% i 7%;  $p < 0,001$ ). Najczęstsze działania niepożądane stopnia co najmniej 3. obejmowały neutropenię (38% w grupie otrzymującej nab-P i gemcytabinę wobec 27% w grupie otrzymującej gemcytabinę w monoterapii), zmęczenie (odpowiednio 17% vs. 7%) i neuropatię (17% vs. 1%). W badaniu nie oceniono jakości życia [6].

Oba opisane schematy chemioterapii — FOLFIRINOX oraz nab-P z gemcytabiną — weszły do codziennej praktyki klinicznej. Wartość wymienionych metod potwierdziły wyniki dodatkowych analiz podgrup lub danych rzeczywistych (RWD, *real world data*), mających na celu określenie grup chorych odnoszących największe korzyści z zastosowania poszczególnych opcji terapeutycznych oraz warunków ich skutecznego i bezpiecznego stosowania. Dane z badania PRODIGE-4 wskazują, że największą korzyść z chemioterapii FOLFIRINOX odnoszą chorzy w wieku poniżej 76 lat, w dobrym stanie sprawności (0 lub 1 w skali ECOG), bez cech niedokrwienia mięśnia sercowego oraz ze stężeniem bilirubiny zbliżonym do prawidłowego [5]. W badaniu MPACT przewagę leczenia skojarzonego nab-P z gemcytabiną obserwowano we wszystkich zdefiniowanych

podgrupach. Leczenie skojarzone znamienne częściej niż monoterapia powodowało obniżenie początkowego stężenia CA 19-9 ( $p < 0,001$ ). Chorzy, u których odnotowano zmniejszenie stężenia wymienionego markera o co najmniej 90%, uzyskiwali także dłuższe przeżycie w porównaniu z chorymi z obniżeniem o mniej niż 90% (mediany OS, odpowiednio, 13,5 i 8,2 mies., zmniejszenie ryzyka zgonu o 47%;  $p < 0,001$ ) [6]. Analiza intensywności leczenia w badaniu MPACT wykazała gorsze wyniki u chorych, u których nie zredukowano dawki nab-P w porównaniu z chorymi, u których konieczna była redukcja dawki (mediana, 6,9 vs. 11,4 mies.;  $p < 0,0001$ ) oraz u chorych, u których nie odnotowano opóźnień w podawaniu kolejnej dawki w porównaniu z chorymi z takimi opóźnieniami (mediany 6,2 vs. 10,1;  $p < 0,0001$ ) [13]. U chorych, u których modyfikowano podawanie nab-P, odnotowano także poprawę PFS oraz całkowitego odsetka odpowiedzi. Co ważne, podobną tendencję obserwowano też w grupie otrzymującej gemcytabinę. Analizy wieloczynnikowe potwierdziły statystycznie istotną zależność pomiędzy opóźnieniem podania i redukcją dawki a OS. W opinii autorów modyfikacja dawkowania leku jest skutecznym sposobem postępowania w przypadku toksyczności, umożliwiającym zwiększenie ekspozycji na lek bez niekorzystnego wpływu na jego skuteczność [13].

Niemieckie badanie typu RWD przeprowadzone na podstawie danych z rejestru raka trzustki *Tumorregister Pankreaskarzinom* (TPK) gromadzonych prospektywnie w latach 2014–2017 w 104 ośrodkach w Niemczech pozwoliło ocenić efekty leczenia 1174 chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub uogólnionego gruczolakoraka przewodowego trzustki [25]. W pierwszej linii najczęściej stosowano nab-P w skojarzeniu z gemcytabiną (42%), następnie FOLFIRINOX (24%) i gemcytabinę w monoterapii (23%) oraz sporadycznie inne schematy. Analiza danych klinicznych wskazuje, że chorzy otrzymujący gemcytabinę w monoterapii byli starsi (mediana 78 lat) i w gorszym stanie sprawności (73% chorych w stanie sprawności  $\geq 1$  wg ECOG) w porównaniu z leczonymi nab-P z gemcy-

tabiną (mediana wieku 71 lat, 64% chorych w stanie sprawności  $\geq 1$  wg ECOG) lub podawanymi chemioterapii według schematu FOLFIRINOX (mediana wieku 60 lat, 52% chorych w stanie sprawności  $\geq 1$  wg ECOG). Kontrolę choroby odnotowano u 39% w badanej grupie (30%, 41% i 44% odpowiednio w grupie otrzymującej gemcytabinę, nab-P z gemcytabiną i FOLFIRINOX). Mediana PFS po zastosowaniu leczenia pierwszej linii wyniosła odpowiednio 4,6 miesiąca, 5,6 miesiąca i 6,3 miesiąca, mediana OS — odpowiednio 6,8, 9,1 i 11,3 miesiąca, a odsetek chorych, którzy przeżyli co najmniej 6 miesięcy — odpowiednio 58%, 65% i 80%, [25]. U 280 chorych (24%) zredukowano dawkę leków na początku lub w trakcie terapii (odpowiednio — u 34%, 21% i 20% chorych w grupie otrzymującej FOLFIRINOX, nab-P z gemcytabiną i gemcytabinę), a toksyczność była przyczyną zakończenia leczenia u 17% chorych (odpowiednio — 23%, 16% i 11% chorych). Analiza TPK wykazała, że najczęściej wybierane schematy leczenia (gemcytabina, nab-P z gemcytabiną i FOLFIRINOX) stosowano w odmiennych populacjach chorych.

Powyższe obserwacje są zbieżne z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) oraz Narodowej Sieci Ośrodków Wielospecjalistycznych (NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*) [26, 27]. Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej rekomenduje zastosowanie schematów wielolekowych (FOLFIRINOX oraz nab-P z gemcytabiną) u chorych w dobrym stanie sprawności (0 lub 1 w skali ECOG). Chorzy w gorszym stanie sprawności (ECOG 2) lub ze stężeniem bilirubiny przekraczającym  $1,5 \times$  górną granicę normy powinni otrzymywać gemcytabinę w monoterapii. Stan sprawności 3–4 w skali ECOG oraz obecność chorób współistniejących jest wskazaniem do zastosowania BSC [26]. Wytyczne NCCN rozróżniają 2 populacje chorych: w dobrym i złym stanie sprawności. Zgodnie z wytycznymi w pierwszej grupie zalecane jest leczenie skojarzone (FOLFIRINOX, nab-P z gemcytabiną oraz inne schematy, np. gemcytabina z erlotynibem), w drugiej natomiast zaleca

się monoterapię gemcytabiną, kapecytabiną lub fluorouracylem [27].

## Leczenie drugiej linii

Postęp w zakresie systemowego leczenia pierwszej linii zwrócił uwagę na potrzebę określenia możliwości dalszego postępowania w przypadku niepowodzenia. W cytowanych badaniach PRODIGE-4 oraz MPACT około 40–50% chorych otrzymało chemioterapię drugiej linii. W badaniu PRODIGE-4 w grupie chorych otrzymujących chemioterapię według schematu FOLFIRINOX w drugiej linii najczęściej zastosowano gemcytabinę w monoterapii (82,5% chorych). U chorych leczonych w pierwszej linii gemcytabiną w drugim rzucie stosowano chemioterapię wielolekową (najczęściej FOLFOX — 49,4%, znacznie rzadziej FOLFIRINOX — 4,7%). Mediana OS nie różniła się i w obu grupach wyniosła 4,4 miesiąca od rozpoczęcia leczenia drugiej linii. W analizie eksploracyjnej danych z badania MPACT obserwowano znacznie dłuższe przeżycie u chorych otrzymujących leczenie drugiej linii — mediana OS (od randomizacji do zgonu) wyniosła 12,8 miesiąca w ramieniu z nab-P i gemcytabiną i 9,9 miesiąca w ramieniu z gemcytabiną w monoterapii ( $p = 0,015$ ), a w przypadku, gdy chemioterapia drugiej linii była oparta na fluoropirymidynie — odpowiednio 13,5 i 9,5 miesiąca ( $p = 0,012$ ), podczas gdy u nieotrzymujących leczenia drugiej linii — odpowiednio 6,3 i 4,3 miesiąca ( $p < 0,001$ ). W analizie wieloczynnikowej wykazano, że dłuższe przeżycie po zakończeniu leczenia pierwszej linii było związane z zastosowaniem nab-P z gemcytabiną w pierwszej linii leczenia, zastosowaniem leczenia drugiej linii, dłuższą medianą PFS dla pierwszej linii leczenia, stanem sprawności według Karnofsky'ego  $\geq 70$  oraz stosunkiem neutrofilów do limfocytów w chwili zakończenia leczenia pierwszej linii  $\leq 5$ . Autorzy tej analizy stwierdzili, że uzyskane wyniki uzasadniają stosowanie leczenia drugiej linii z użyciem schematów zawierających fluoropirymidynę u chorych na rozsialego raka trzustki po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii z zastosowaniem nab-P z gemcytabiną [8].

W analizie TPK 346 chorych otrzymało drugą linię leczenia. Najczęściej stosowano nab-P z gemcytabiną (28,9%) i chemioterapię według schematu FOLFOX/OFF (23,8%), znacznie rzadziej gemcytabinę w monoterapii (11,5%), FOLFIRINOX (7,9%) oraz fluorouracyl (4,1%). U 111 chorych zastosowano też chemioterapię trzeciej linii.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia drugiej linii u chorych na zaawansowanego raka trzustki była także przedmiotem badań III fazy z randomizacją. W badaniu CONKO-003 oraz w badaniu PANCREOX oceniono wpływ dołączenia oksaliplatinu do fluorouracylu (FU) z folinianem wapnia (leukoworyna, LV) u chorych po niepowodzeniu chemioterapii opartej o gemcytabinę (w tym w skojarzeniu z nab-P). Uzyskano niejednoznaczne wyniki w zakresie OS. W badaniu CONKO-003 dodanie oksaliplatinu wiązało się ze znamienym wydłużeniem mediany OS (5,9 wobec 3,3 miesiąca; zmniejszenie ryzyka zgonu o 34%;  $p = 0,010$ ), a profil toksyczności był podobny do obserwowanego w przypadku FU/LV [28]. W badaniu PANCREOX mediana OS była znamienne krótsza u chorych otrzymujących zmodyfikowany schemat FOLFOX6 (mFOLFOX6) w porównaniu z FU/LV (6,1 vs. 9,9 mies.,  $p = 0,02$ ). Nie wykazano korzyści w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim był PFS (mediany, odpowiednio, 3,1 vs. 2,9 mies.,  $p = 0,99$ ). Dołączenie oksaliplatinu skutkowało natomiast nasileniem toksyczności (działania niepożądane w stopniach 3. i 4. odnotowano u 63% chorych otrzymujących mFOLFOX6 i 11% chorych otrzymujących FU/LV) [29]. Wyniki tych badań nie pozwalają na jednoznaczne potwierdzenie korzyści z dołączenia oksaliplatinu do FU w leczeniu drugiej linii. Trzeba jednak zaznaczyć, że w badaniach tych stosowano odmienne dawkowanie FU/LV (w badaniu CONKO-003 schemat OFF, a w badaniu PANCREOX zmodyfikowany schemat mFOLFOX6).

W badaniu NAPOLI-1 chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia opartej na gemcytabinie przydzielono losowo do leczenia nal-IRI w monoterapii (151 chorych), nal-IRI w skojarzeniu z 5-FU/LV (117 chorych) lub 5-FU/LV (149). Stosowa-

nie 5-FU/LV w ramieniu kontrolnym bywa krytykowane, ale wymieniony schemat był także komparatorem w badaniu CONKO-003 z powodu braku w owym czasie powszechnie akceptowanego standardu leczenia po niepowodzeniu chemioterapii z gemcytabiną. Irynotekan nie jest zarejestrowany do leczenia chorych na raka trzustki, co uzasadnia wybór schematu leczenia. Schematy FOLFIRI oraz FOLFIRI-3 (odmienne dawkowanie irynotekanu, stosowanie przed i po 5-FU/LV) były oceniane jedynie w badaniach II fazy i nie wykazały szczególnej korzyści z zastosowania irynotekanu. Do czasu wprowadzenia schematu FOLFIRINOX schematy zawierające irynotekan nie były standardowym postępowaniem, co tłumaczy wybór 5FU/LV jako komparatora w badaniu NAPOLI-1.

Mediana OS wyniosła 6,1 miesiąca w grupie chorych otrzymujących leczenie 3-lekowe i 4,2 miesiąca w grupie otrzymującej 5FU/LV ( $p = 0,012$ ) oraz 4,9 miesiąca u leczonych nal-IRI w monoterapii ( $p = 0,94$ ). Mediana OS w ramieniu kontrolnym w badaniu NAPOLI-1 była dłuższa niż w ramieniu kontrolnym w badaniu CONKO-003 (odpowiednio 4,2 vs. 3,3 mies.) [28, 30]. Mediana PFS dla terapii 3-lekowej była znamienne dłuższa w porównaniu do uzyskanej po zastosowaniu 5FU/LV (odpowiednio 3,1 vs. 1,5 mies., zmniejszenie ryzyka o 43%;  $p = 0,0001$ ). U chorych otrzymujących nal-IRI w monoterapii mediana PFS wyniosła 2,7 miesiąca, a jej wydłużenie w porównaniu do 5FU/LV nie było znamienne ( $p = 0,1$ ). Z punktu widzenia oceny odpowiedzi na leczenie interesujące obserwacje dotyczyły zmiany stężenia CA19-9. U 29% chorych leczonych nal-IRI + 5-FU/LV odnotowano obniżenie nieprawidłowego stężenia początkowego o  $\geq 50\%$ , podczas gdy taki efekt był udziałem zaledwie 9% chorych otrzymujących 5-FU/LV ( $p = 0,0006$ ). Najczęstsze działania niepożądane 3. lub 4. stopnia, odnotowane w grupie otrzymującej 3-lekowe leczenie skojarzone, obejmowały neutropenię (27%), biegunkę (13%), wymioty (11%) i zmęczenie (14%).

Autorzy podsumowali, że leczenie z wykorzystaniem nal-IRI w skojarzeniu z fluorouracylem modulowanym folinianem wapnia wydłuża przeżycie chorych na przerzutowe-

go gruczolakoraka przewodowego trzustki po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia opartego na gemcytabinie przy możliwych do opanowania działaniach niepożądanych i w związku z tym może stanowić nową opcję terapeutyczną dla takich chorych [30]. Znalazło to odzwierciedlenie w wytycznych ESMO z 2019 roku [26].

Korzyść ze stosowania chemioterapii drugiej linii po niepowodzeniu leczenia nab-P w skojarzeniu z gemcytabiną odnotowano także w retrospektywnej analizie włoskiej, w której mediana OS u chorych otrzymujących takie leczenie była znamienne dłuższa niż w przypadku zastosowania najlepszego leczenia objawowego (13,5 mies. vs. 6,8 mies.;  $p < 0,0001$ ). [31]. W zależności od zastosowanego schematu leczenia w drugiej linii mediana OS wyniosła 12,9, 13,2, 13,8 i 12,3 miesiąca odpowiednio u chorych otrzymujących FOLFOX/XELOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX (klasyczny lub zmodyfikowany) lub inne leki w monoterapii, przy czym różnice nie były znamienne. Autorzy potwierdzili zasadność stosowania leczenia drugiej linii i wskazali na możliwość uzyskania korzyści terapeutycznych u ponad 50% chorych w przypadku niepowodzenia leczenia pierwszej linii nab-P i gemcytabiną [31].

## LECZENIE UKIERUNKOWANE MOLEKULARNIE

Pod koniec 2019 roku FDA zarejestrowała na podstawie wyników badania POLO inhibitor PARP [*poly(ADP-ribose) polymerase*], olaparib, do leczenia chorych na uogólnionego gruczolakoraka trzustki z mutacją germinálną w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2* (gBRCAM). Badanie POLO było wielośrodowym doświadczeniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym 154 chorych na przerzutowego raka trzustki z cechą gBRCAM oraz bez progresji choroby po chemioterapii pierwszej linii z zastosowaniem pochodnych platyny przydzielono losowo w stosunku 3:2 do grupy otrzymującej podtrzymująco olaparib (300 mg 2 razy na dobę) lub placebo. Mediana PFS była znamienne większa u chorych otrzymujących aktywne leczenie (7,4 vs. 3,8 mies.;  $p = 0,004$ ). W analizie etapowej badania (dojrzałość danych 46%) nie wykazano różnicy

między ocenianymi grupami w zakresie OS. Na podstawie kwestionariusza oceny jakości życia (QLQ, *quality of life questionnaire*) według Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (EORTC, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) nie stwierdzono też istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami. Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub 4 wynosiła 40% w grupie otrzymującej olaparyb i 23% w grupie placebo, a badane leczenie zakończono z powodu działań niepożądanych odpowiednio u 5% i 2% chorych. Olaparyb stanowi istotną opcję terapeutyczną, pozwalającą na podwojenie korzyści w zakresie przeżycia bez progresji choroby u chorych na raka trzustki z przerzutami i cechą gBRCAM [32].

Na przełomie 2018/2019 roku możliwości leczenia chorych na przerzutowego raka trzustki zostały jeszcze poszerzone w wyniku rejestracji przez FDA larotrektylibu i entrektylibu do leczenia nowotworów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (*NTRK*, *neurotrophic receptor tyrosine kinase*) [33]. Larotrektylib zarejestrowano na podstawie 3 badań z udziałem łącznie 55 chorych otrzymujących wcześniej standardową chemioterapię (o ile była dostępna dla określonego typu nowotworu), przy czym tylko 1 z tych chorych miał raka trzustki. Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 75% (13% chorych uzyskało całkowitą odpowiedź, a 62% — w tym 1 pacjent z rakiem trzustki — odpowiedź częściową). Łącznie u 73% chorych nie stwierdzono progresji choroby po 6 miesiącach, a 55% chorych nie miało progresji choroby po 1 roku [34]. Entrektylib oceniany w grupie ponad 50 chorych na różne nowotwory z obecnością *NTRK* pozwolił na uzyskanie 57,4% obiektywnych odpowiedzi (w tym — 4 całkowite), a 2 z 3 pacjentów z rakiem trzustki uzyskało odpowiedź częściową. Mediana PFS — w całej grupie — wyniosła 11,2 miesiąca, a mediana OS osiągnęła 20,9 miesiąca [35]. Należy jednak podkreślić, że ta innowacyjna strategia leczenia jest wskazana u bardzo ograniczonej liczby chorych z bardzo precyzyjnie określonymi zaburzeniami molekularnymi, a lekiem pierwszego wyboru w leczeniu

drugiej linii chorych na przerzutowego raka trzustki po leczeniu gemcytabiną pozostaje obecnie nal-IRI.

W leczeniu chorych na raka trzustki jest oceniana także immunoterapia. W badaniu klinicznym II fazy KEYNOTE-158 chorzy na różne nowotwory z zaburzeniami w genach naprawy DNA (MSI-H/dMMR, *high microsatellite instability/deficient in DNA mismatch repair*) — w tym 22 chorych na raka trzustki — otrzymywali pembrolizumab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1, *programmed cell death-1*). Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 34,3%. Mediana PFS wyniosła 4,1 miesiąca, a mediana OS osiągnęła 23,5 miesiąca. Działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 151 chorych (64,8%) [36].

Pewne nadzieje pokłada się także w immunoterapii z użyciem limfocytów T ukierunkowanych na mutacje somatyczne w specyficznych dla guza antygenach peptydowych, ale metoda jest na wczesnym etapie badań [37].

## PODSUMOWANIE

Postęp w leczeniu systemowym chorych na zaawansowanego raka trzustki ma istotne znaczenie w poprawie rokowania. U większości chorych rozpoznanie ustala się w zaawansowanych stadiach, a leczenie systemowe jest jedynym, jakie można zastosować. Do połowy lat 90. XX wieku panował praktyczny nihilizm w zakresie leczenia systemowego, a sytuacja chorych zmieniała się dopiero po prowadzeniu gemcytabiny, która wiele lat stała się standardem leczenia, mimo że korzyści z jej stosowania dotyczyły głównie jakości życia i łagodzenia objawów nowotworu. Kolejny znaczący postęp w leczeniu systemowym pierwszej linii odnotowano w drugiej dekadzie XXI wieku po wprowadzeniu do leczenia chorych na raka trzustki chemioterapii według schematu FOLFIRINOX oraz nab-P. Oba sposoby terapii zostały uwzględnione w wytycznych towarzystw naukowych i weszły do praktyki klinicznej. Wraz z postępem leczenia pierwszej linii coraz większą potrzebą stało się opracowanie możliwości leczenia dru-

giej linii. W wielu badaniach klinicznych wykazano korzyści z takiego postępowania, co dotyczy monoterapii i schematów wielolekowych. Trwają prace nad zdefiniowaniem czynników predykcyjnych, pozwalających na określenie subpopulacji chorych odnoszących największe korzyści z leczenia drugiej linii. Podobnie jak w wielu innych obszarach onkologii podjęto też próby zastosowania terapii ukierunkowanych molekularnie u chorych na zaawansowanego raka trzustki. Wstępne wyniki są obiecujące, a kolejne badania z zastosowaniem immunoterapii budzą dalsze nadzieje chorych i środowiska medycznego.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów

## Piśmiennictwo

1. SEER cancer statistics. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas> (1.02.2021).
2. Ducreux M, Cuhna ASa, Caramella C, et al. ESMO Guidelines Committee. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; 26 Suppl 5: v56–v68, doi: [10.1093/annonc/mdv295](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv295), indexed in Pubmed: [26314780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26314780/).
3. Carrato A, Falcone A, Ducreux M, et al. A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs. *J Gastrointest Cancer*. 2015; 46(3): 201–211, doi: [10.1007/s12029-015-9724-1](https://doi.org/10.1007/s12029-015-9724-1), indexed in Pubmed: [25972062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25972062/).
4. Mayo SC, Nathan H, Cameron JL, et al. Conditional survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma resected with curative intent. *Cancer*. 2012; 118(10): 2674–2681, doi: [10.1002/cncr.26553](https://doi.org/10.1002/cncr.26553), indexed in Pubmed: [21935914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21935914/).
5. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer, PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011; 364(19): 1817–1825, doi: [10.1056/NEJMoa1011923](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011923), indexed in Pubmed: [21561347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21561347/).
6. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013; 369(18): 1691–1703, doi: [10.1056/NEJMoa1304369](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304369), indexed in Pubmed: [24131140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24131140/).
7. Mackay TM, Smits FJ, Latenstein AEJ, et al. Dutch Pancreatic Cancer Group. Impact of nationwide enhanced implementation of best practices in pancreatic cancer care (PACAP-1): a multicenter stepped-wedge



- cluster randomized controlled trial. *Trials*. 2020; 21(1): 334, doi: [10.1186/s13063-020-4180-z](https://doi.org/10.1186/s13063-020-4180-z), indexed in Pubmed: [32299515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299515/).
8. Chiorean EG, Von Hoff DD, Tabernero J, et al. Second-line therapy after nab-paclitaxel plus gemcitabine or after gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2016; 115(2): 188–194, doi: [10.1038/bjc.2016.185](https://doi.org/10.1038/bjc.2016.185), indexed in Pubmed: [27351217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27351217/).
  9. Yalcin S, Dane F, Oksuzoglu B, et al. Quality of life study of patients with unresectable locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma treated with gemcitabine+nab-paclitaxel versus gemcitabine alone: AX-PANC-SY001, a randomized phase-2 study. *BMC Cancer*. 2020; 20(1): 259, doi: [10.1186/s12885-020-06758-9](https://doi.org/10.1186/s12885-020-06758-9), indexed in Pubmed: [32228512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32228512/).
  10. Allemani C, Matsuda T, Carlo VDi, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*. 2018; 391(10125): 1023–1075, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3).
  11. Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K, et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 r. Krajowy Rejestr Nowotworów. MZ 2019. [http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory\\_2017.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2017.pdf) (1.02.2021).
  12. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, et al. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(43): 4846–4861, doi: [10.3748/wjg.v24.i43.4846](https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4846), indexed in Pubmed: [30487695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30487695/).
  13. Scheithauer W, Ramanathan RK, Moore M, et al. Dose modification and efficacy of nab-paclitaxel plus gemcitabine vs. gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer: phase III MPACT trial. *J Gastrointest Oncol*. 2016; 7(3): 469–478, doi: [10.21037/jgo.2016.01.03](https://doi.org/10.21037/jgo.2016.01.03), indexed in Pubmed: [27284481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27284481/).
  14. Kristensen A, Vagnildhaug OM, Grønberg BH, et al. Does chemotherapy improve health-related quality of life in advanced pancreatic cancer? A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016; 99: 286–298, doi: [10.1016/j.critrevonc.2016.01.006](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.01.006), indexed in Pubmed: [26819138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26819138/).
  15. Müller-Nordhorn J, Roll S, Böhmig M, et al. Health-related quality of life in patients with pancreatic cancer. *Digestion*. 2006; 74(2): 118–125, doi: [10.1159/000098177](https://doi.org/10.1159/000098177), indexed in Pubmed: [17191029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17191029/).
  16. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevis C, Desseigne F, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol*. 2013; 31(1): 23–29, doi: [10.1200/JCO.2012.44.4869](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.4869), indexed in Pubmed: [23213101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23213101/).
  17. Kamisawa T, Wood L, Itoi T, et al. Pancreatic cancer. *The Lancet*. 2016; 388(10039): 73–85, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)00141-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00141-0).
  18. Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, et al. Recent progress in pancreatic cancer. *CA Cancer J Clin*. 2013; 63(5): 318–348, doi: [10.3322/caac.21190](https://doi.org/10.3322/caac.21190), indexed in Pubmed: [23856911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23856911/).
  19. Sharma C, Eltawil KM, Renfrew PD, et al. Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990-2010. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(7): 867–897, doi: [10.3748/wjg.v17.i7.867](https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i7.867), indexed in Pubmed: [21412497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21412497/).
  20. Auerbach M, Wampler GL, Lokich JJ, et al. Chemotherapy for pancreatic carcinoma. *Cancer*. 1996; 78(3 Suppl): 654–663, doi: [10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960801\)78:3<654::AID-CNCR46>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960801)78:3<654::AID-CNCR46>3.0.CO;2-V), indexed in Pubmed: [8681304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8681304/).
  21. Pasetto LM, Jirillo A, Stefani M, et al. Old and new drugs in systemic therapy of pancreatic cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004; 49(2): 135–151, doi: [10.1016/S1040-8428\(03\)00170-7](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(03)00170-7), indexed in Pubmed: [15012974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15012974/).
  22. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997; 15(6): 2403–2413, doi: [10.1200/JCO.1997.15.6.2403](https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.6.2403), indexed in Pubmed: [9196156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9196156/).
  23. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007; 25(15): 1960–1966, doi: [10.1200/JCO.2006.07.9525](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.9525), indexed in Pubmed: [17452677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17452677/).
  24. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27(33): 5513–5518, doi: [10.1200/JCO.2009.24.2446](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.2446), indexed in Pubmed: [19858379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19858379/).
  25. Hegewisch-Becker S, Aldaoud A, Wolf T, et al. TPK-Group (Tumour Registry Pancreatic Cancer). Results from the prospective German TPK clinical cohort study: Treatment algorithms and survival of 1,174 patients with locally advanced, inoperable, or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 2019; 144(5): 981–990, doi: [10.1002/ijc.31751](https://doi.org/10.1002/ijc.31751), indexed in Pubmed: [30006989](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30006989/).
  26. ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol*. 2017; 28(suppl 4): iv157. <http://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Cancer-of-the-Pancreas/eUpdate-Treatment-Recommendations> (1.02.2021).
  27. <https://www.nccn.org/>. <https://www.nccn.org/> (1.02.2021).
  28. Oettle H, Riess H, Stieler JM, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol*. 2014; 32(23): 2423–2429, doi:

- [10.1200/JCO.2013.53.6995](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.6995), indexed in Pubmed: 24982456.
29. Gill S, Ko YJ, Cripps C, et al. PANCREOX: A Randomized Phase III Study of Fluorouracil/Leucovorin With or Without Oxaliplatin for Second-Line Advanced Pancreatic Cancer in Patients Who Have Received Gemcitabine-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2016; 34(32): 3914–3920, doi: [10.1200/JCO.2016.68.5776](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.5776), indexed in Pubmed: 27621395.
  30. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. NAPOLI-1 Study Group. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 387(10018): 545–557, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)00986-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00986-1), indexed in Pubmed: 26615328.
  31. Giordano G, Febraro A, Milella M, et al. Impact of second-line treatment (2L T) in advanced pancreatic cancer (APDAC) patients (pts) receiving first line Nab-Paclitaxel (nab-P) + Gemcitabine (G): An Italian multicentre real life experience. *Journal of Clinical Oncology.* 2016; 34(15\_suppl): 4124–4124, doi: [10.1200/jco.2016.34.15\\_suppl.4124](https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.15_suppl.4124).
  32. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline -Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(4): 317–327, doi: [10.1056/NEJMoa1903387](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903387), indexed in Pubmed: 31157963.
  33. Fink J. Genomic Testing Makes Inroads After First-Line Therapy in Metastatic Pancreatic Cancer. *Targeted Therapies in Oncology.* 2020; 9: 72.
  34. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018; 378(8): 731–739, doi: [10.1056/NEJMoa1714448](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448), indexed in Pubmed: 29466156.
  35. Doebele R, Paz-Ares L, Farago A, et al. Abstract CT131: Entrectinib in NTRK-fusion positive (NTRK-FP) non-small cell lung cancer (NSCLC): Integrated analysis of patients enrolled in three trials (STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001). *Clinical Trials.* 2019, doi: [10.1158/1538-7445.am2019-ct131](https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2019-ct131).
  36. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020; 38(1): 1–10, doi: [10.1200/JCO.19.02105](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105), indexed in Pubmed: 31682550.
  37. Poschke I, Faryna M, Bergmann F, et al. Identification of a tumor-reactive T-cell repertoire in the immune infiltrate of patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncoimmunology.* 2016; 5(12): e1240859, doi: [10.1080/2162402X.2016.1240859](https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1240859), indexed in Pubmed: 28123878.

Suplement diety

# Vivomixx

## probiotyków wielkiej pomocy

**Vivomixx® to silnie skoncentrowana mieszanka probiotyczna.  
Zawiera Originalną Formułę profesora De Simone – De Simone Formulation®.**



De Simone Formulation® jako mieszanka z probiotyków znajduje się w wytycznych stowarzyszeń m.in.: WGO – Światowa Organizacja Gastroenterologów, ECCO – Europejskie Towarzystwo Chirurga-Choisty i Zapalenia Jelita Grubego, ESPEN – Europejskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego i Metaboliizmu, ESPGHAN – Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci, PTG – Polska Towarzystwo Gastroenterologii





**dla lekarzy**



**dla pacjentów**



**dla studentów**

Ogromna oferta wydawnicza obejmująca pozycje skierowane do lekarzy i pacjentów, książki autorów polskich i zagranicznych z dziedziny medycyny jest dostępna w jednym miejscu — księgarni internetowej IKAMED!



**książki**



**czasopisma**



**e-booki**



**rabaty dla  
stałych klientów**



**sprzęt medyczny**



**książki sprowadzane  
na zamówienie**

**Zapraszamy do zapoznania się  
z ofertą IKAMED już teraz!**

**[www.ikamed.pl](http://www.ikamed.pl)**

**OD 30 LAT**  
AKTYWNI UCZESTNICZYMY  
W ROZWOJU NAUKI  
I EDUKACJI MEDYCZNEJ.



W ciągu roku wydajemy  
ponad 800 publikacji



Publikujemy  
blisko 50 czasopism



Organizujemy  
ponad 300 konferencji  
i webinarów rocznie



Udostępniamy  
około 3000 godzin filmów  
edukacyjnych



Prowadzimy  
księgarnię medyczną  
Ikamed



Obsługujemy  
40 serwisów internetowych,  
oferujemy aplikacje mobilne