



Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ
— EDUKACJA

ISSN 2450-1646

2020, tom 6, numer 3



Piotr Potemski, Rafał Czyżykowski

Leczenie wspomagające. Neutropenia

Supportive care. Neutropenia

Rafał Czyżykowski, Adam Płużański

Profilaktyka i leczenie zakażeń

Prophylaxis and treatment of infections

Seyed-Mehdi Hashemi, Mohammadreza Hormozi, Abolghasem Allahyari, Ali Arash Anoushirvani, Zahra Ameri, Samaneh Ghasemipour

Częstość występowania depresji, lęku i stresu u chorych na raka piersi w południowo-wschodnim Iranie w 2019 roku — badanie przekrojowe

The prevalence of depression, anxiety, and stress in patients with breast cancer in Southeast Iran in 2019: a cross-sectional study

Katarzyna Kozak, Tomasz Świtaj, Hanna Kosela-Paterczyk, Paulina Jagodzińska-Mucha, Paweł Rogala, Paweł Teterycz, Piotr Rutkowski

Podsumowanie doświadczeń w stosowaniu inhibitorów BRAF/MEK u chorych na czerniaka w ramach dostępnych programów lekowych

Summary of experience of melanoma patients treated with BRAF/MEK inhibitors according to Polish National Drug Reimbursement Program Guidelines

Katarzyna Pogoda, Agnieszka Jagiełło-Gruszczyńska, Zbigniew I. Nowecki

Leczenie chorych na raka piersi w czasach epidemii COVID-19.

Podsumowanie rekomendacji polskich i międzynarodowych

Treatment of breast cancer patients during the COVID-19 epidemic. The summary of Polish and international recommendations

Aleksandra Sobiborowicz, Anna M. Czarnecka, Anna Szumera-Ciećkiewicz, Piotr Rutkowski, Tomasz Świtaj

Rozpoznanie i leczenie nowotworów typu angiomyolipoma (AML)

Diagnosis and treatment of angiomyolipoma (AML) tumours

Kazimierz Drosik

Badania kliniczne z losowym doborem chorych — nauka, wiara czy tylko reklama?

Randomized clinical studies — science, belief or advertisement only

Monika Misztal, Magdalena Krakowska, Mariusz Śliwa, Piotr Potemski

Transformacja gruczołowego raka płuca w raka drobnokomórkowego u chorej leczonej inhibitorem kinazy receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu — opis przypadku

Transformation of lung adenocarcinoma treated with afatinib into small-cell carcinoma — a case report

Kurier onkologiczny

Oncology courier



V KONGRES ONKOLOGII POLSKIEJ

WROCŁAW, 20–23 PAŹDZIERNIKA 2021 ROKU

Uwaga! Nowy termin Kongresu!



www.kongres.pto.med.pl

ORGANIZATOR



PATRON GŁÓWNY



Kongres jest skierowany do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).



 **Tafinlar**[®]
(dabrafenib) +  **Mekinist**[®]
(trametytib)



U chorych na czerniaka w III lub IV stopniu zaawansowania z mutacją **BRAF V600...**

TAFINLAR + MEKINIST daje szansę na przyszłość¹⁻⁵

Po potwierdzeniu mutacji **BRAF V600** rozpocznij od terapii
TAFINLAR + MEKINIST dla uzyskania szybkiej i trwałej odpowiedzi¹⁻⁵

PL2002796064 02/2020

1. Aktualna Charakterystyka Produktu Leczniczego Tafinlar[®]. 2. Aktualna Charakterystyka Produktu Leczniczego Mekinist[®]. 3. Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med 2015; 372(1): 30-39. 4. Long GV, Eroglu Z, Infante J et al. Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma who received dabrafenib combined with trametinib [published online October 9, 2017]. J Clin Oncol. doi:10.1200/JCO.2017.74.1025. 5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Cutaneous Melanoma, Version 1.2020.

 **NOVARTIS**

NOWOŚCI W LECZENIU CZERNIAKA

WARSZAWA, 2 PAŹDZIERNIKA 2020 ROKU



Przewodniczący Komitetu Naukowego

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski



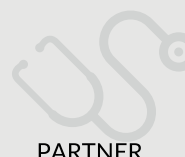
WWW.CZERNIAK.VIAMEDICA.PL



czerniak@viamedica.pl



58 320 94 94



PATRONAT

ORGANIZATOR

PATRONAT MEDIALNY

PARTNER



 Polskie Towarzystwo
Onkologii Klinicznej

 VIA MEDICA

 Onkoedu
Serwis dla lekarzy specjalistów

tvmed

 ikamed.pl
Interdyscyplinarne katedry onkologiczne



Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.)

Rozpocznij od terapii **ERBITUX**[®]

Daj szansę kolejnym
pacjentom RAS/BRAF wt
z mCRC



W 1. linii leczenia z FOLFIRI



W 3. linii leczenia Erbitux[®]
w monoterapii

ADCETRIS innowacyjny koniugat przeciwciała-lek skierowany przeciwko CD30, daje szansę na skuteczne leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina i sALCL¹

ZOBACZ możliwości ADCETRIS

W r/r HL po wcześniejszym ASCT¹

75% ORR | **33%** CR | **40,5** miesiąca mOS

W r/r HL u chorych nie kwalifikujących się do ASCT²

50% ORR | **12%** CR

W r/r sALCL

86% ORR¹ | **59%** CR¹ | **60%** odsetek 5-letnich przeżyć³

- ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina CD30+¹
 1. po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ASCT) lub
 2. po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia
- ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarnicznym CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT¹
- ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (sALCL)¹
- ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym CD30+, u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe¹
- ADCETRIS jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarnicznym CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD)¹

Piśmiennictwo:

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego ADCETRIS 06.02.2019
2. Walewski i wsp. Br J Haematol. 2018 Nov;183(3):400-410
3. Pro i wsp. Blood. 2017 Dec 21;130(25):2709-2717

ORR: odsetek obiektywnych odpowiedzi; CR: całkowita remisja
mOS: mediana czasu ogólnego przeżycia



PL/ADC/19/0094

ADCETRIS[®]
brentuksymab vedotin

na reprodukcję. Produktu ADCETRIS nie stosować w okresie ciąży z wyjątkiem, gdy potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Jeśli zachodzi potrzeba leczenia kobiety w ciąży, należy wyraźnie poinformować ją o potencjalnym ryzyku dla płodu. W punkcie dotyczącym płodności znajdującym się poniżej podano wskazówki dla kobiet, których partnerzy są leczeni produktem ADCETRIS. Karmienie piersią: Brak danych dotyczących przenikania brentuksymabu vedotinu lub jego metabolitów do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki. Płodność: W badaniach nieklinicznych leczenie brentuksymabem vedotin powodowało toksyczne działanie na jajdra, co może zmniejszać płodność u mężczyzn. Wykazano, że MMAE ma właściwości antenuegeniczne. Dlatego zaleca się, aby mężczyźni leczeni tym produktem leczniczym zamrozili próbki nasienia przed rozpoczęciem leczenia. Wskazane jest, aby mężczyźni leczeni tym produktem powstrzymali się od reprodukcji podczas leczenia i do 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Profil bezpieczeństwa produktu ADCETRIS oparty jest na danych dostępnych z badań klinicznych, Programu Indywidualnego Leczenia Pacjentów (ang. *Named Patient Program*, NPP) oraz danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość występowania działań niepożądanych opisanych poniżej oraz w Tabeli 3 została określona na podstawie danych otrzymanych z badań klinicznych. *Monoterapia:* W podanym zestawie danych dotyczących produktu leczniczego ADCETRIS stosowanego jako lek w monoterapii w badaniach dotyczących HL, sALCL i CTCL (SG035 0003, SG035 0004, SGN35 005, SGN35 006, C25001 i C25007) do najczęstszych reakcji niepożądanych (>10%) należały zakażenia, obwodowa neuropatia czuciowa, nudności, zmęczenie, biegunka, gorączka, zakażenia górnych dróg oddechowych, neutropenia, wysypka, kaszel, wymioty, ból stawów, obwodowa neuropatia ruchowa, reakcje związane z podaniem wlewu, świąd, zaparcia, duszność, zmniejszenie masy ciała, ból mięśni i ból brzucha. Ciężkie działania niepożądane występowały u 12% pacjentów. Częstość występowania rzadko spotykanych ciężkich działań niepożądanych leku wynosiła ≤1%. Zdarzenia niepożądane spowodowały przerwanie leczenia u 24% pacjentów otrzymanych produkt ADCETRIS. Dane dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów, u których wznowiono leczenie produktem leczniczym ADCETRIS (SGN35 006), były zgodne z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa obserwowanymi w połączonych kluczowych badaniach 2 fazy, za wyjątkiem obwodowej neuropatii ruchowej, której częstość występowania była większa (28% w porównaniu do 9% w kluczowych badaniach 2 fazy) i która występowała głównie w stopniu 2. U pacjentów obserwowano również większą częstość występowania bólu stawów, niedokrwistości 3. stopnia i bólu pleców w porównaniu z pacjentami obserwowanymi w połączeniu kluczowych badań 2 fazy. Dane dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów z nawrotnym lub opornym na leczenie HL, u których nie wykonano autologicznego przeszczepu komórek macierzystych i których leczono zalecaną dawką 1,8 mg/kg co trzy tygodnie w jednorazowym badaniu IV fazy (n = 60), w badaniach I fazy dotyczących zwiększania dawki i farmakologii klinicznej (n = 15 pacjentów) oraz w NPP (n = 26 pacjentów) były zgodne z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w głównych badaniach klinicznych. *Terapia skojarzona:* Informacje dotyczące bezpieczeństwa chemioterapeutyków (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) podawanych w skojarzeniu z produktem leczniczym ADCETRIS pacjentom z nowo rozpoznany chłoniakiem zmierzającym, przedstawiono w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL). W badaniu dotyczącym podawania produktu leczniczego ADCETRIS w terapii skojarzonej z AVD u 662 pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym chłoniakiem zmierzającym (C25003) najczęściej obserwowano następujące działania niepożądane (>10%): neutropenia, nudności, zaparcia, wymioty, zmęczenie, obwodowa neuropatia czuciowa, biegunka, gorączka, łysienie, obwodowa neuropatia ruchowa, zmniejszenie masy ciała, ból brzucha, niedokrwistość, zapalenie jamy ustnej, gorączka neutropeniczna, ból kości, bezsenność, zmniejszenie apetytu, kaszel, ból głowy, ból stawów, ból pleców, duszność, ból mięśni, zakażenie górnych dróg oddechowych, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 36% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ADCETRIS w terapii skojarzonej. Ciężkie działania niepożądane, które wystąpiły u ≥3% pacjentów, obejmowały gorączkę neutropeniczną (17%), gorączkę (6%) oraz neutropenie (3%). Zdarzenia niepożądane spowodowały przerwanie leczenia u 13% pacjentów. Zdarzenia niepożądane, które spowodowały przerwanie leczenia u ≥2% pacjentów, obejmowały obwodową neuropatię czuciową, neuropatię obwodową i obwodową neuropatię ruchową. **Wykaz działań niepożądanych w formie tabelarycznej:** Działania niepożądane produktu leczniczego ADCETRIS podano według klasyfikacji układow i narządów MedDRA (patrz Tabela 3). W obrębie każdej klasyfikacji układow i narządów działania niepożądane podano według kategorii częstości: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Kolejność działań niepożądanych w każdej grupie częstości uwzględnia zmniejszający się stopień ciężkości działań niepożądanych.

Tabela 3: Działania niepożądane produktu leczniczego ADCETRIS

Klasyfikacja układow i narządów	Działania niepożądane (monoterapia)	Działania niepożądane (terapia skojarzona)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Bardzo często:	Zakażenie ^a , zakażenie górnych dróg oddechowych	Zakażenie ^a , zakażenie górnych dróg oddechowych
Często:	Półpasiec, zapalenie płuc, zakażenie wirusem opryszczki, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej	Zapalenie płuc, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, posocznica/wstrząs septyczny, zakażenie wirusem opryszczki
Niezbyt często:	Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> , bakteriami gronkowcowymi, zakażenie lub nawrót zakażenia wirusem cytomegalii, posocznica, wstrząs septyczny	Półpasiec, zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Częstość nieznana:	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często:	Neutropenia	Neutropenia ^a , niedokrwistość, gorączka neutropeniczna
Często:	Niedokrwistość, trombocytopenia	Trombocytopenia
Niezbyt często:	Gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego		
Niezbyt często:	Reakcje anafilaktyczne	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często:		Zmniejszenie apetytu
Często:	Hiperglikemia	Hiperglikemia
Niezbyt często:	Zespół rozpadu guza	Zespół rozpadu guza
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często:	Obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa	Obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa ^a , zawroty głowy
Często:	Zawroty głowy	
Niezbyt często:	Polineuropatia demielinizacyjna	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często:	Kaszel, duszność	Kaszel, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często:	Nudności, biegunka, wymioty, zaparcia, ból brzucha	Nudności, zaparcia, wymioty, biegunka, ból brzucha, zapalenie jamy ustnej
Niezbyt często:	Ostre zapalenie trzustki	Ostre zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Bardzo często:		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)
Często:	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej (AlAT/AspAT)	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej (AlAT/AspAT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często:	Wysypka ^a , świąd	Łysienie, wysypka ^a
Często:	Łysienie	Świąd
Niezbyt często:	Zespół Stevensa Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie naskórka	Zespół Stevensa Johnsona ^b

Zaburzenia mięśniowo szkieletowa i tkanki łącznej		
Bardzo często:	Ból stawów, ból mięśni	Ból kości, ból stawów, ból pleców, ból mięśni
Często:	Ból pleców	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często:	Zmęczenie, gorączka, reakcje związane z podaniem wlewu ^a	Zmęczenie, gorączka
Często:	Dreszcze	Reakcje związane z podaniem wlewu ^a , dreszcze
Badania diagnostyczne		
Bardzo często:	Zmniejszenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne		
Bardzo często:		Bezsenność

- a. Stanowi zbiór zalecanych terminów.
b. W schemacie terapii skojarzonej nie zgłaszano występowania toksycznej nekrozy naskórka.

Opis wybranych działań niepożądanych: Neutropenia i gorączka neutropeniczna: Monoterapia W badaniach klinicznych neutropenia spowodowała opóźnienie podania dawki u 14% pacjentów. Neutropenię 3. stopnia zgłoszono u 13% pacjentów, zaś neutropenię 4. stopnia u 5% pacjentów. U żadnego z pacjentów nie wystąpiła konieczność zmniejszenia dawki ani przerwania leczenia z powodu neutropenii. Podczas leczenia tym produktem może wystąpić ciężka i długotrwała ≥ 1 tydzień) neutropenia, co może zwiększać ryzyko rozwinięcia się u pacjenta ciężkich zakażeń. Gorączkę neutropeniczną zgłoszono u 12% pacjentów. W populacji pacjentów uczestniczących w kluczowych badaniach 2 fazy (SG035 0003 i SG035 0004) mediana czasu trwania neutropenii 3. lub 4. stopnia była ograniczona (1 tydzień); u 2% pacjentów neutropenia 4. stopnia utrzymywała się przez ≥ 7 dni. U mniej niż połowy pacjentów z populacji objętej kluczowymi badaniami 2 fazy z neutropenią 3. lub 4. stopnia występowały przedłużające zakażenia, związane czasowo z występowaniem neutropenii; większość związanych czasowo zakażeń była 1. lub 2. stopnia. Terapia skojarzona: W badaniu klinicznym dotyczącym stosowania produktu leczniczego ADCETRIS w terapii skojarzonej wystąpienie neutropenii spowodowało opóźnienie podania dawki u 24% pacjentów. Wystąpienie neutropenii 3. stopnia zaobserwowano u 18% pacjentów, a wystąpienie neutropenii 4. stopnia zaobserwowano u 47% pacjentów. U 2% pacjentów konieczne było zmniejszenie dawki, zaś u <1% pacjentów przerwano podawanie jednego lub więcej badanych leków z powodu wystąpienia neutropenii. Wystąpienie gorączki neutropenicznej zaobserwowano u 21% pacjentów, u których nie zastosowano profilaktyki pierwotnej ze wspomaganie G CSF. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 11% pacjentów, u których zastosowano profilaktykę pierwotną ze wspomaganie G CSF. **Zakażenia ciężkie i zakażenia oportunistyczne:** Monoterapia: W badaniach klinicznych zakażenia ciężkie i zakażenia oportunistyczne występowały u 10% pacjentów, zaś posocznica lub wstrząs septyczny występowały u mniej niż 1% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami oportunistycznymi były półpasiec i zakażenia wirusem opryszczki. Terapia skojarzona: W badaniu klinicznym dotyczącym produktu leczniczego ADCETRIS w terapii skojarzonej zakażenia oportunistyczne, w tym zakażenia oportunistyczne, wystąpiły u 15% pacjentów; posocznica, posocznica neutropeniczna, wstrząs septyczny lub bakteremia wystąpiły u 4% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami oportunistycznymi były zakażenia wirusem *Herpes*. **Neuropatia obwodowa:** Monoterapia: W badaniach klinicznych neuropatia związana z leczeniem występowała u 59% pacjentów, zaś obwodowa neuropatia ruchowa występowała u 14% pacjentów. Neuropatia obwodowa spowodowała przerwanie leczenia u 15%, zmniejszenie dawki u 15% i opóźnienie podania dawki u 17% pacjentów. W przypadku pacjentów, u których wystąpiła neuropatia obwodowa mediana czasu do jej wystąpienia wyniosła 12 tygodni. Mediana czasu trwania leczenia u pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu wystąpienia neuropatii obwodowej wyniosła 12 cykli leczenia. Spośród pacjentów z neuropatią obwodową uczestniczących w kluczowych badaniach 2 fazy (SG035 0003 i SG035 0004) i randomizowanych badaniach 3 fazy dotyczących monoterapii (SGN35 005 i C25001) mediana czasu obserwacji od zakończenia leczenia do ostatniej oceny wynosiła od 48,9 tygodnia do 98 tygodni. Podczas ostatniej oceny u większości pacjentów (82 85%), u których wystąpiła neuropatia obwodowa, doszło do ustąpienia lub złagodzenia objawów neuropatii obwodowej. Mediana czasu od rozpoczęcia do ustąpienia lub poprawy dla wszystkich zdarzeń wyniosła od 16 tygodni do 23,4 tygodnia. U pacjentów z nawrotnym lub opornym na leczenie HL lub sALCL, u których wznowiono leczenie produktem leczniczym ADCETRIS (SGN35 006), u większości pacjentów (80%) podczas ostatniej oceny zaobserwowano złagodzenie lub ustąpienie objawów neuropatii obwodowej. Terapia skojarzona: W badaniu klinicznym dotyczącym produktu leczniczego ADCETRIS w terapii skojarzonej wystąpienie neuropatii związanej z leczeniem zaobserwowano u 67% pacjentów, a obwodowa neuropatia ruchowa wystąpiła u 11% pacjentów. Wystąpienie neuropatii obwodowej spowodowało przerwanie leczenia u 7% pacjentów, zmniejszenie dawki u 21% pacjentów i opóźnienie podania dawki u 1% pacjentów. U pacjentów, u których wystąpiła neuropatia obwodowa, mediana czasu do wystąpienia neuropatii obwodowej wyniosła 8 tygodni. U pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu neuropatii obwodowej, mediana otrzymanej liczby dawek produktu ADCETRIS w skojarzeniu z AVD (A + AVD) przed przzerwaniem podawania (co najmniej jednego z badanych leków) wyniosła 8 dawek. Spośród pacjentów, u których wystąpiła neuropatia obwodowa, mediana czasu obserwacji od zakończenia leczenia do przeprowadzenia ostatniej oceny wyniosła około 91 tygodni. W momencie przeprowadzenia ostatniej oceny u większości pacjentów (76%), u których wystąpiła neuropatia obwodowa, doszło do ustąpienia lub złagodzenia jej objawów. Mediana czasu od wystąpienia objawów neuropatii obwodowej do ich ustąpienia lub złagodzenia wyniosła 10 tygodni (zakres od 0 do 139 tygodni). **Reakcje związane z podaniem wlewu:** Monoterapia: Reakcje związane z podaniem wlewu, takie jak ból głowy, wysypka, ból pleców, wymioty, dreszcze, nudności, duszność, świąd i kaszel zgłoszono u 13% pacjentów. Zgłaszano reakcje anafilaktyczne. Objawy reakcji anafilaktycznej mogą obejmować między innymi pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie i skurcz oskrzeli. Terapia skojarzona: Reakcje związane z podaniem wlewu, takie jak ból głowy, wysypka, ból pleców, wymioty, dreszcze, nudności, duszność, świąd, ból w miejscu wlewu i gorączka, zaobserwowano u 9% pacjentów. Zgłaszano reakcje anafilaktyczne. Objawy reakcji anafilaktycznej mogą obejmować między innymi: pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie i skurcz oskrzeli. **Immunogenność:** W badaniach klinicznych pacjentów badano okresowo na obecność przeciwciał przeciwko brentuksymabowi vedotin za pomocą czułego elektrochemiluminescencyjnego testu immunologicznego. Większą częstość występowania reakcji związanych z podaniem wlewu obserwowano u pacjentów z przeciwciałami przeciwko brentuksymabowi vedotin względem pacjentów z przemijającym wynikiem dodatnim lub ujemnym. Obecność przeciwciał przeciwko brentuksymabowi vedotin nie korelowała z klinicznie istotnym zmniejszeniem stężenia brentuksymabu vedotinu w surowicy i nie powodowała zmniejszenia skuteczności brentuksymabu vedotinu. Chociaż obecność przeciwciał przeciwko brentuksymabowi vedotin niekoniecznie prognozuje wystąpienie reakcji związanych z podaniem wlewu, większą częstość reakcji związanych z podaniem wlewu obserwowano u pacjentów z ciagle utrzymującym się dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwko lewowi (ang. *anti drug antibodies*, ADA) względem pacjentów z przemijającym wynikiem dodatnim ADA i bez wyniku dodatniego ADA. Zaobserwowano tendencję do zwiększenia kilrensu brentuksymabu vedotinu u dzieci i młodzieży z dodatnim wynikiem ADA. Utrzymujący się dodatni wynik ADA nie został stwierdzony u żadnego pacjenta w grupie wiekowej poniżej 12 lat (0 z 11), natomiast w grupie wiekowej powyżej 12 lat wystąpił u dwóch pacjentów (2 z 23). **Dzieci i młodzieży:** Dane dotyczące bezpieczeństwa oceniono w badaniu II fazy u populacji dzieci i młodzieży w wieku od 7 do 17 lat (n = 36) z nawrotnym lub opornym na leczenie HL i sALCL. U żadnego z 36 pacjentów uczestniczących w tym badaniu nie stwierdzono nowych informacji wpływających na zmianę profilu bezpieczeństwa. **Pacjenci w podeszłym wieku:** **Monoterapia:** Profil bezpieczeństwa u pacjentów w podeszłym wieku był zgodny z profilem bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych. **Terapia skojarzona:** U pacjentów w podeszłym wieku (60 lat lub powyżej; n = 83 [13%]) zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością we wszystkich ramionach badania. U pacjentów w podeszłym wieku zgłaszano więcej poważnych zdarzeń niepożądanych i modyfikacji dawki (w tym opóźnienie podania dawki, zmniejszenie dawki i przerwanie leczenia) w porównaniu z całą badaną populacją. Zaawansowany wiek stanowił czynnik ryzyka dla gorączki neutropenicznej u pacjentów w obu ramionach badania. U pacjentów w podeszłym wieku, u których zastosowano profilaktykę pierwotną ze wspomaganie G CSF, neutropenia i gorączka neutropeniczna występowały rzadziej niż u tych pacjentów, u których nie zastosowano pierwotnej profilaktyki ze wspomaganie G CSF. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndr@upwl.gov.pl.

Produkt dostępny jest w następujących opakowaniach: Fiolka szklana (szkło typu I) z gumowym korkiem butylowym i aluminiowym lub plastikowym kapslem zawierającą 50 mg proszku. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Takeda Pharma A/S, Dybdal Alle 10, DK 2630 Taastrup, Dania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/12/794/001 wydane przez Komisję Europejską.

Kategoria dostępności: Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

Odpłatność: Leczenie finansowane w całości ze środków publicznych w ramach programu lekowego: załącznik B.77 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia – LECZENIE OPORNYCH I NAWROTOWYCH POSTACI CHŁONIAKÓW CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T).

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

Informacji udziela: Takeda Pharma sp. z o.o., ul. Prosta 68, 00-838 Warszawa



Nazwa produktu leczniczego: Alunbrig 30 mg, tabletki powlekane; Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane; Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane. **Skład jakościowy i ilościowy:** Alunbrig 30 mg: każda tabletki powlekana zawiera 30 mg brygatyribu; *substancja pomocnicza o znanym działaniu:* Każda tabletki powlekana zawiera 56 mg laktozy jednowodnej. Alunbrig 90 mg: każda tabletki powlekana zawiera 90 mg brygatyribu; *substancja pomocnicza o znanym działaniu:* każda tabletki powlekana zawiera 168 mg laktozy jednowodnej. Alunbrig 180 mg: każda tabletki powlekana zawiera 180 mg brygatyribu; *substancja pomocnicza o znanym działaniu:* każda tabletki powlekana zawiera 336 mg laktozy jednowodnej. **Postać farmaceutyczna:** Tabletki powlekane (tabletki). Alunbrig 30 mg: okrągła, biała lub biaława tabletki powlekana o średnicy około 7 mm z wytłoczonym napisem „U3” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie. Alunbrig 90 mg: owalna, biała lub biaława tabletki powlekana o długości około 15 mm z wytłoczonym napisem „U7” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie. Alunbrig 180 mg: owalna, biała lub biaława tabletki powlekana o długości około 19 mm z wytłoczonym napisem „U13” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie. **Wskazania do stosowania:** Alunbrig jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), leczonych wcześniej kryzotyribem. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie produktem leczniczym Alunbrig należy rozpocząć i prowadzić pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu lekami przeciwnowotworowymi. Obecność ALK-dodatniego NDRP należy potwierdzić przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Alunbrig. Do wyodrębnienia pacjentów z ALK-dodatnim NDRP konieczne jest wykonanie zwalidowanego testu w kierunku ALK. Ocena ALK-dodatniego NDRP należy przeprowadzić w laboratorium z potwierdzonym doświadczeniem w specjalistycznej technologii, która jest wykorzystywana w takich badaniach. **Dawkowanie:** Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Alunbrig wynosi 90 mg raz na dobę przez pierwszych 7 dni, następnie 180 mg raz na dobę. Jeśli leczenie produktem leczniczym Alunbrig zostanie przerwane na 14 dni lub dłużej z powodów innych niż działania niepożądane, leczenie należy wznowić w dawce 90 mg raz na dobę przez 7 dni, a następnie zwiększyć dawkę do dawki wcześniej tolerowanej. Jeśli dawka zostanie pominięta lub wystąpią wymioty, nie należy podawać dodatkowej dawki, a kolejną dawkę należy przyjąć w planowanym czasie. Leczenie należy kontynuować dopóki obserwuje się korzyści kliniczne u pacjenta. **Dostosowanie dawkowania:** Przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki może być konieczne w zależności od bezpieczeństwa stosowania i tolerancji u poszczególnych pacjentów. Zalecenia dostosowania dawki produktu leczniczego Alunbrig przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1: Zalecane poziomy zmniejszenia dawki produktu leczniczego Alunbrig

Dawka	Poziomy zmniejszenia dawki		
	Pierwszy	Drugi	Trzeci
90 mg raz na dobę (pierwsze 7 dni)	Zmniejszenie do 60 mg raz na dobę.	Całkowite odstawienie produktu leczniczego.	Nie dotyczy.
180 mg raz na dobę	Zmniejszenie do 120 mg raz na dobę.	Zmniejszenie do 90 mg raz na dobę.	Zmniejszenie do 60 mg raz na dobę.

Alunbrig należy całkowicie odstawić, jeśli pacjent nie jest w stanie tolerować dawki 60 mg raz na dobę. Zalecenia dotyczące dostosowania dawki produktu leczniczego Alunbrig w związku z wystąpieniem działań niepożądanych podano w Tabeli 2.

Tabela 2: Zalecane dostosowanie dawki produktu leczniczego Alunbrig w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Nasilenie*	Dostosowanie dawki
Śródmiąższowa choroba płuc (ang. <i>interstitial lung disease</i> , ILD)/zapalenie płuc	1. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> Jeśli objawy wystąpią w ciągu pierwszych 7 dni leczenia, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu stanu zdrowia pacjenta do stanu początkowego, następnie wznowić podawanie takiej samej dawki bez zwiększania jej do dawki 180 mg raz na dobę. Jeśli ILD/zapalenie płuc wystąpią po pierwszych 7 dniach leczenia, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu stanu zdrowia pacjenta do stanu początkowego, następnie wznowić podawanie takiej samej dawki. Jeśli ILD/zapalenie płuc wystąpią ponownie, produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.
	2. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> Jeśli ILD/zapalenie płuc wystąpią w ciągu pierwszych 7 dni leczenia, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu stanu zdrowia pacjenta do stanu początkowego, następnie wznowić podawanie produktu w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 bez zwiększania jej do dawki 180 mg raz na dobę. Jeśli ILD/zapalenie płuc wystąpią po pierwszych 7 dniach leczenia, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu stanu zdrowia pacjenta do stanu początkowego. Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wznowić w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1. Jeśli ILD/zapalenie płuc wystąpią ponownie, produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.
	3. lub 4. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> Produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.
Nadciśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia (ciśnienie skurczowe \geq 160 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe \geq 100 mmHg, wskazane leczenie, stosowanie więcej niż jednego leku przeciwnadciśnieniowego lub bardziej intensywnego leczenia niż wcześniej wskazane)	<ul style="list-style-type: none"> Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu zmniejszenia nadciśnienia tętniczego do \leq 1. stopnia (ciśnienie skurczowe < 140 mmHg i ciśnienie rozkurczowe < 90 mmHg), następnie wznowić podawanie w takiej samej dawce. Jeśli nadciśnienie tętnicze 3. stopnia wystąpi ponownie, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu zmniejszenia nadciśnienia do \leq 1. stopnia, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 lub całkowicie go odstawić.
	Nadciśnienie tętnicze 4. stopnia (powikłania zagrażające życiu – wskazane pilne leczenie)	<ul style="list-style-type: none"> Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu zmniejszenia nadciśnienia tętniczego do \leq 1. stopnia (ciśnienie skurczowe < 140 mmHg i ciśnienie rozkurczowe < 90 mmHg), a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 lub całkowicie go odstawić. Jeśli nadciśnienie tętnicze 4. stopnia wystąpi ponownie, produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.
Bradykardia (częstość akcji serca poniżej 60 uderzeń/min)	Objawowa bradykardia	<ul style="list-style-type: none"> Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu do bezobjawowej bradykardii lub spoczynkowej częstości pracy serca wynoszącej 60 uderzeń/min lub powyżej. Jeśli zidentyfikowano i odstawiono równocześnie podawany inny produkt leczniczy o znanym działaniu powodującym bradykardię, lub zmieniono jego dawkę, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wznowić w takiej samej dawce po nastąpieniu powrotu do bezobjawowej bradykardii lub spoczynkowej częstości pracy serca do 60 uderzeń/min lub powyżej. Jeśli nie zidentyfikowano równocześnie podawanego innego produktu leczniczego o znanym działaniu powodującym bradykardię, lub jeśli nie przerwano ani nie zmieniono dawki takiego równocześnie podawanego innego leku, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wznowić w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 po nastąpieniu powrotu do bezobjawowej bradykardii lub spoczynkowej częstości pracy serca do 60 uderzeń/min lub powyżej.
	Bradykardia z następstwami zagrażającymi życiu, wskazane pilne leczenie	<ul style="list-style-type: none"> Jeśli zidentyfikowano i odstawiono równocześnie podawany inny produkt leczniczy o znanym działaniu powodującym bradykardię, lub zmieniono jego dawkę, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wznowić w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 po nastąpieniu powrotu do bezobjawowej bradykardii lub spoczynkowej częstości pracy serca do 60 uderzeń/min lub powyżej, z częstością obserwacji zgodną ze wskazaniami klinicznymi. Jeśli nie zidentyfikowano równocześnie podawanego innego produktu leczniczego o znanym działaniu powodującym bradykardię, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy całkowicie przerwać. W przypadku nawrotu produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.
Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK)	Zwiększenie aktywności CPK 3. stopnia ($>$ 5,0 \times GGN)	<ul style="list-style-type: none"> Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu aktywności do \leq 1. stopnia (\leq 2,5 \times GGN) lub do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w takiej samej dawce. Jeśli zwiększenie aktywności CPK 3. stopnia wystąpi ponownie, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu aktywności do \leq 1. stopnia (\leq 2,5 \times GGN) lub do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1.
	Zwiększenie aktywności CPK 4. stopnia ($>$ 10,0 \times GGN)	<ul style="list-style-type: none"> Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu aktywności CPK do \leq 1. stopnia (\leq 2,5 \times GGN) lub do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1.
Zwiększenie aktywności lipazy lub amylazy	Zwiększenie aktywności lipazy lub amylazy 3. stopnia ($>$ 2,0 \times GGN)	<ul style="list-style-type: none"> Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu aktywności do \leq 1. stopnia (\leq 1,5 \times GGN) lub do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w takiej samej dawce. Jeśli zwiększenie aktywności lipazy lub amylazy 3. stopnia wystąpi ponownie, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu poprawy aktywności do \leq 1. stopnia (\leq 1,5 \times GGN) lub do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1.

Działanie niepożądane	Nasilenie*	Dostosowanie dawki
Zwiększenie aktywności lipazy lub amylazy	Zwiększenie aktywności lipazy lub amylazy 4. stopnia (>5,0 x GGN)	<ul style="list-style-type: none"> Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu aktywności lipazy lub amylazy do ≤ 1. stopnia ($\leq 1,5 \times$ GGN), a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1.
Hepatotoksyczność	Zwiększenie aktywności do ≥ 3 . stopnia (> 5,0 x GGN) aminotransferazy alaninowej (AIAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AsPAT) ze stężeniem bilirubiny wynoszącym $\leq 2 \times$ GGN	<ul style="list-style-type: none"> Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu poprawy do stanu początkowego lub do aktywności enzymów wątrobowych mniejszej lub równej $3 \times$ GGN, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1.
	Zwiększenie aktywności ≥ 2 . stopnia (> 3 x GGN) AIAT lub AsPAT z jednoczesnym zwiększeniem stężenia całkowitej bilirubiny $>2 \times$ GGN przy braku cholestazy lub hemolizy	<ul style="list-style-type: none"> Produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.
Hiperglikemia	W przypadku 3. stopnia (ponad 250 mg/dl lub 13,9 mmol/l) lub większej	<ul style="list-style-type: none"> Jeśli nie można osiągnąć dostatecznej kontroli glikemii za pomocą optymalnego leczenia farmakologicznego, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu osiągnięcia dostatecznej kontroli glikemii. Po uzyskaniu poprawy podawanie produktu leczniczego Alunbrig można wznowić w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 lub całkowicie go odstawić.
Zaburzenia widzenia	2. lub 3. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu do 1. stopnia lub do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1.
	4. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> Produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.
Inne działania niepożądane	3. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w takiej samej dawce. Jeśli zaburzenia widzenia 3. stopnia wystąpią ponownie, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 lub całkowicie go odstawić.
	4. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1. Jeśli zaburzenia widzenia 4. stopnia wystąpią ponownie, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 lub całkowicie go odstawić.

CPK = fosfokinaza kreatynowa; GGN = górna granica normy

* Stopień według Standardowych Kryteriów Terminologicznych Działań Niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), wersja 4.0 (NCI CTCAE v. 4).

Szczególne grupy pacjentów: Pacjenci w podeszłym wieku: Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Alunbrig u pacjentów w wieku 65 lat i starszych sugerują, że nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania u pacjentów w wieku powyżej 85 lat. **Zaburzenia czynności wątroby:** U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Alunbrig. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) zaleca się zmniejszenie dawki początkowej do 60 mg raz na dobę przez pierwszych 7 dni, a następnie podawanie dawki 120 mg raz na dobę. **Zaburzenia czynności nerek:** U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej [eGFR] ≥ 30 ml/min) nie jest konieczne dostosowanie dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min) zaleca się zmniejszenie dawki początkowej do 60 mg raz na dobę przez pierwszych 7 dni, a następnie podawanie dawki 90 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2). Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy objąć ścisłą obserwacją w celu wykrycia nowych lub nasilenia się dotychczasowych objawów ze strony układu oddechowego, które mogą wskazywać na śródmiąższową chorobę płuc (ILD)/zapalenie płuc (np. duszność, kaszel itp.), w szczególności w pierwszym tygodniu leczenia. **Dzieci i młodzież:** Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Alunbrig u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. **Sposób podawania:** Alunbrig jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości i popijać wodą. Alunbrig można przyjmować niezależnie od posiłków. Grejfruty lub sok grejfrutowy mogą zwiększać stężenia brygatylnybu w osoczu i dlatego należy unikać ich spożywania. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** **Działania niepożądane dotyczące płuc:** U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig mogą wystąpić ciężkie, zagrażające życiu i prowadzące do zgonu działania niepożądane dotyczące płuc, w tym przebiegające z objawami typowymi dla ILD/zapalenia płuc. Większość działań niepożądanych dotyczących płuc obserwowano w pierwszych 7 dniach leczenia. Działania niepożądane dotyczące płuc 1-2 stopnia ustępowały po przerwaniu leczenia lub po dostosowaniu dawki. Zwiększony odsetek takich działań niepożądanych dotyczących płuc wiązał się albo z zaawansowanym wiekiem pacjenta, albo z krótszą przerwą (mniej niż 7 dni) pomiędzy przyjęciem ostatniej dawki kryzotylnybu a przyjęciem pierwszej dawki produktu leczniczego Alunbrig. Te czynniki należy uwzględnić podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Alunbrig. Pacjenci z ILD lub zapaleniem płuc wywołanym przez leki w wywiadzie byli wyłączeni z udziału w zasadniczym badaniu klinicznym. U niektórych pacjentów zapalenie płuc występowało w późniejszym czasie podczas leczenia produktem leczniczym Alunbrig. Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia nowych lub nasilenia się dotychczasowych objawów ze strony układu oddechowego (np. duszność, kaszel itp.), w szczególności w pierwszym tygodniu leczenia. Objawy zapalenia płuc u każdego pacjenta z nasileniem objawów ze strony układu oddechowego należy odpowiednio dostosować. **Bradykardia:** U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowała bradykardia. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Alunbrig w skojarzeniu z innymi lekami o znanym działaniu powodującym bradykardię. Należy regularnie monitorować częstość pracy serca i ciśnienie tętnicze krwi. Jeśli pojawi się bradykardia objawowa, należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Alunbrig i ocenić jednocześnie podawanie produktów leczniczych o znanym działaniu powodującym bradykardię. Po uzyskaniu powrotu dawkę należy odpowiednio dostosować. W przypadku bradykardii zagrażającej życiu, jeśli nie stwierdzono, że przyczyną jest inny, jednocześnie podawany lek, lub w przypadku nawrotu bradykardii należy przerwać leczenie produktem leczniczym Alunbrig. **Zaburzenia widzenia:** U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowały działania niepożądane w postaci zaburzeń widzenia. Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania wszystkich objawów dotyczących wzroku. W przypadku wystąpienia nowych lub nasilenia się ciężkich objawów dotyczących wzroku należy rozważyć badanie okulistyczne i zmniejszenie dawki leku. **Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK):** U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowało zwiększenie aktywności CPK. Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania wszelkich nieoczekiwanych bólów mięśni, tkliwości lub osłabienia. Podczas leczenia produktem leczniczym Alunbrig należy regularnie kontrolować aktywność CPK. W zależności od stopnia zwiększenia aktywności CPK, leczenie produktem leczniczym Alunbrig należy wstrzymać i odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego. **Zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych:** U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowało zwiększenie aktywności amylazy i lipazy. W trakcie leczenia produktem leczniczym Alunbrig należy regularnie kontrolować aktywność lipazy i amylazy. W zależności od nasilenia nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, leczenie produktem leczniczym Alunbrig należy wstrzymać i odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego. **Hepatotoksyczność:** U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowało zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej) i stężenia bilirubiny. Czynność wątroby, w tym aktywność AsPAT, AIAT i stężenie bilirubiny całkowitej, należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Alunbrig, a następnie co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia. Następnie należy regularnie prowadzić monitorowanie. W zależności od nasilenia nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, leczenie należy wstrzymać i odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego. **Hiperglikemia:** U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowało zwiększenie stężenia glukozy w surowicy. Stężenie glukozy w surowicy na czczo należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Alunbrig, a następnie okresowo je kontrolować. W razie konieczności należy rozpocząć podawanie lub dostosować dawkę leków hipoglikemizujących. Jeśli za pomocą optymalnego leczenia farmakologicznego nie można osiągnąć odpowiedniej kontroli hiperglikemii, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu osiągnięcia odpowiedniej kontroli glikemii. Po uzyskaniu poprawy podawanie produktu leczniczego Alunbrig można wznowić w mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 lub całkowicie go odstawić. **Interakcje z innymi produktami leczniczymi:** Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Alunbrig z silnymi inhibitorami CYP3A. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A, dawkę produktu leczniczego Alunbrig należy zmniejszyć ze 180 mg do 90 mg lub z 90 mg do 60 mg. Po odstawieniu silnego inhibitora CYP3A należy wznowić podawanie produktu leczniczego Alunbrig w dawce, która była tolerowana przed rozpoczęciem podawania silnego inhibitora CYP3A. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Alunbrig z lekami silnie lub umiarkowanie indukującymi CYP3A. **Podność:** Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej niehormonalnej metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Alunbrig oraz przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki tego produktu. Mężczyźni mających partnerki w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia oraz przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Alunbrig. **Laktoza:** Alunbrig zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. **Działania niepożądane: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** Działania niepożądane opisane w tym punkcie zostały podane na podstawie obserwacji podczas prowadzenia dwóch badań klinicznych: **Badanie 201 (ALTA):** Otwarte, wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne prowadzone z udziałem leczonych produktem leczniczym Alunbrig (N = 219) pacjentów z ALK-dodatnim NDRP, u których wcześniej nastąpiła progresja choroby podczas leczenia kryzotylnym. Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej Alunbrig w stałej dawce 90 mg raz na dobę (schemat 90 mg) lub do grupy otrzymującej Alunbrig w dawce 180 mg raz na dobę z 7-dniowym okresem początkowym obejmującym podawanie dawki 90 mg raz na dobę (schemat 180 mg). **Badanie 101:** Otwarte, wielośrodkowe badanie III fazy ze zwiększaniem dawki/badaniem dodatkowym u pacjentów z zaawansowanym nowotworem złośliwym. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 25\%$) u pacjentów leczonych produktem leczniczym

Alunbrig w zalecanej dawce były: zwiększenie aktywności AspAT, hiperglikemia, hiperinsulinemia, niedokrwistość, zwiększenie aktywności CPK, nudności, zwiększenie aktywności lipazy, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie aktywności AlAT, biegunka, zwiększenie aktywności amylazy, zmęczenie, kaszel, ból głowy, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, hipofosfatemia, wydłużenie APTT, wysypka, wymioty, duszność, nadciśnienie tętnicze, zmniejszona liczba krwinek białych, bóle mięśni i neuropatia obwodowa. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (≥ 2%) obserwowanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w zalecanej dawce, oprócz działań związanych z progresją nowotworu, były: zapalenie płuc o różnej etiologii i duszność. Tabela 3 przedstawia zestawienie działań niepożądanych. Działania niepożądane zgłaszane w badaniu ALTA i w badaniu 101 w zalecanej dawce przedstawiono w Tabeli 3 i są one uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów, preferowanego terminu i częstości występowania. Częstość występowania określono jako: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10) i niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100). W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane przedstawiono w porządku malejącym według częstości występowania.

Tabela 3: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w badaniu ALTA i badaniu 101 [według Standardowych Kryteriów Terminologicznych Działań Niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) wersja 4.0]

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane ^a wszystkie stopnie	Działania niepożądane 3.-4. stopnia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie płuc ^a Zakażenie górnych dróg oddechowych	
	Często		Zapalenie płuc ^a
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość Zmniejszenie liczby limfocytów Wydłużenie APTT Zmniejszenie liczby białych krwinek Zmniejszenie liczby neutrofilii Zmniejszenie liczby płytek krwi	Zmniejszenie liczby limfocytów
	Często		Wydłużenie APTT Niedokrwistość Zmniejszenie liczby neutrofilii
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hiperglikemia Hiperinsulinemia ^b Hipofosfatemia Zmniejszone łaknienie Hipokaliemia Hipomagnezemia Hiponatremia Hiperkalcemia	
	Często		Hipofosfatemia Hiperglikemia Hiponatremia Hipokaliemia Zmniejszone łaknienie
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Bezsensowność	
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy ^c Neuropatia obwodowa ^d Zawroty głowy	
	Często	Zaburzenia pamięci Zaburzenia smaku	Neuropatia obwodowa ^d Ból głowy ^c
Zaburzenia oka	Bardzo często	Zaburzenia widzenia ^e	
	Często		Zaburzenia widzenia ^e
Zaburzenia serca	Często	Tachykardia ^f Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG Bradykardia ^g Kołatanie serca	
	Niezbyt często		Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel Duszność ^h	
	Często	Zapalenie płuc ⁱ	Zapalenie płuc ⁱ Duszność ^h
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Zwiększenie aktywności lipazy Nudności Biegunka ^k Zwiększenie aktywności amylazy Wymioty Zaparcie Ból brzucha ^k Suchość w jamie ustnej Zapalenie jamy ustnej ^j	Zwiększenie aktywności lipazy
	Często	Niestrawność Wzdęcie z oddawaniem gazów	Zwiększenie aktywności amylazy Ból brzucha ^k
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki	Nudności Niestrawność Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności AspAT Zwiększenie aktywności AlAT Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	
	Często	Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Hiperbilirubinemia	Zwiększenie aktywności AlAT Zwiększenie aktywności AspAT Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej Hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka ^m Świąd	

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane ¹ wszystkie stopnie	Działania niepożądane 3.-4. stopnia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Suchość skóry Reakcja nadwrażliwości na światło	Wysypka ^m Reakcja nadwrażliwości na światło
	Niezbyt często		Suchość skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Zwiększenie aktywności CPK we krwi Ból mięśni ⁿ Ból stawów Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	Zwiększenie aktywności CPK we krwi
	Często	Ból w kończynach Sztywność mięśniowo-szkieletowa	Ból w kończynach
	Niezbyt często		Ból mięśni ⁿ
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie ^o Obrzęk ^p Gorączka	
	Często	Ból Ból w klatce piersiowej pochodzenia niekardiologicznego Dyskomfort w klatce piersiowej	Zmęczenie ^o
	Niezbyt często		Ból w klatce piersiowej pochodzenia niekardiologicznego Gorączka
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszenie masy ciała	
	Niezbyt często		Zmniejszenie masy ciała

- ^a Obejmuje atypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc, zachyłkowe zapalenie płuc, zapalenie płuc spowodowane zakażeniem *Pseudomonas*, zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie płuc
- ^b Bez podania stopnia
- ^c Obejmuje bóle głowy, bóle głowy pochodzenia zatokowego, dyskomfort w obrębie głowy, migrenę, napięciowe bóle głowy
- ^d Obejmuje parestezje, obwodową neuropatię czuciową, nieprawidłowe odczuwanie bodźców, przeczulicę, niedoculicę, nerwoból, neuropatię obwodową, neurotoksyczność, obwodową neuropatię ruchową, polineuropatię
- ^e Obejmuje zmienioną percepcję głębi widzenia, astenopię, zaćmę, nabytą ślepotę barw, podwójne widzenie, jaskrę, zwiększone ciśnienie śródgałkowe, obrzęk płamki żółtej, światłowstręt, fotospję, obrzęk siatkówki, niewyraźne widzenie, zmniejszoną ostrość widzenia, ubytek pola widzenia, zaburzenia widzenia, odwarstwienie ciała szklonego, strąty ciała szklonego, zaniewidzenie jednooczne (*amaurosis fugax*)
- ^f Obejmuje tachykardię zatokową, tachykardię
- ^g Obejmuje bradykardię, bradykardię zatokową
- ^h Obejmuje duszność, duszność wysiłkową
- ⁱ Obejmuje śródmiąższową chorobę płuc, zapalenie płuc
- ^j Obejmuje biegunkę, biegunkę zakaźną
- ^k Obejmuje dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia brzucha, bóle brzucha, bóle w podbrzuszu, bóle w nadbrzuszu, dyskomfort w nadbrzuszu
- ^l Obejmuje aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, owrozdzenie aftowe, owrozdzenie jamy ustnej, pecherz w jamie ustnej
- ^m Obejmuje trądzik różowaty, rumień, wysypkę złuszczącą, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę plamistą, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową, wysypkę świądową, wysypkę krostkową, zapalenie skóry, uczuleniowe zapalenie skóry, uogólniony rumień, wysypkę pęcherzykową, pokrzywkę
- ⁿ Obejmuje bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle mięśni, skurcze mięśni, napięcie mięśni, drgania mięśni, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy
- ^o Obejmuje astenię, męczliwość
- ^p Obejmuje obrzęk powiek, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk, obrzęk obwodowy, obrzęk okołooocdowy, obrzęk twarzy, uogólniony obrzęk, obrzęk obwodowy

Opis wybranych działań niepożądanych: **Działania niepożądane dotyczące płuc:** W badaniu ALTA u 6,4% pacjentów wystąpiły działania niepożądane dotyczące płuc dowolnego stopnia, w tymILD, zapalenie płuc i duszności, w wczesnym okresie leczenia (w ciągu 9 dni, mediana czasu do wystąpienia: 2 dni); u 2,7% pacjentów wystąpiły działania niepożądane 3.-4. stopnia dotyczące płuc, a u 1 pacjenta (0,5%) wystąpiło zapalenie płuc zakończone zgonem. Po wystąpieniu działań niepożądanych 1.-2. stopnia dotyczących płuc leczenie produktem leczniczym Alunbrig przerwano, a następnie wznowiono lub zmniejszono jego dawkę. Wczesne działania niepożądane dotyczące płuc wystąpiły również u pacjentów (N = 137) w badaniu ze zwiększaniem dawki (badanie 101), w tym trzy przypadki zakończone zgonem (niedotlenienie, zespół ostrej niewydolności oddechowej i zapalenie płuc). Ponadto u 2,3% pacjentów w badaniu ALTA wystąpiło zapalenie płuc w późniejszym okresie leczenia, u 2 pacjentów było to zapalenie płuc 3. stopnia. **Pacjenci w podeszłym wieku:** W badaniu ALTA wczesne działania niepożądane dotyczące płuc wystąpiło u 13,5% pacjentów w wieku 65 lat i starszych, w porównaniu do 4,2% pacjentów w wieku < 65 lat. **Nadciśnienie tętnicze:** W badaniu ALTA nadciśnienie tętnicze zgłaszano u 28% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w grupie otrzymującej dawkę 180 mg, w tym u 10% było to nadciśnienie tętnicze 3. stopnia. Zmniejszenie dawki z powodu nadciśnienia nastąpiło u 0,9% pacjentów w grupie otrzymującej dawkę 180 mg. Średnie skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi u wszystkich pacjentów wzrosło z upływem czasu. **Bradykardia:** W badaniu ALTA bradykardię zgłaszano u 4,5% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w dawce 180 mg. Częstość pracy serca poniżej 50 uderzeń na minutę (uderzeń/min) zgłaszano u 8,2% pacjentów w grupie otrzymującej dawkę 180 mg. **Zaburzenia widzenia:** W badaniu ALTA działania niepożądane związane z zaburzeniami widzenia zgłaszano u 18% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w dawce 180 mg. Spośród nich zgłoszono 3 działania niepożądane 3. stopnia (2,7%), w tym obrzęk płamki i zaćmę. Zmniejszenie dawki w przypadku zaburzeń widzenia wystąpiło u dwóch pacjentów (1,8%) w grupie otrzymującej dawkę 180 mg. **Neuropatia obwodowa:** W badaniu ALTA działania niepożądane związane z neuropatią obwodową zgłaszano u 27,3% pacjentów leczonych w grupie otrzymującej dawkę 180 mg. Wszystkie działania niepożądane związane z neuropatią obwodową ustąpiły u trzydziestu procent pacjentów. Mediana czasu trwania działań niepożądanych związanych z neuropatią obwodową wynosiła 4,5 miesiąca, a maksymalny czas trwania to 28,7 miesiąca. **Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK):** W badaniu ALTA zwiększenie aktywności CPK zgłaszano u 50% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w dawce 180 mg. Częstość występowania zwiększenia aktywności CPK 3.-4. stopnia wynosiła 13,6%. Mediana czasu do wystąpienia zwiększenia aktywności CPK wynosiła 27 dni. Zmniejszenie dawki w przypadku zwiększenia aktywności CPK wystąpiło u 6,4% pacjentów w grupie otrzymującej dawkę 180 mg. **Zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych:** W badaniu ALTA zwiększenie aktywności amylazy i lipazy zgłaszano odpowiednio u 43% i 50% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w dawce 180 mg. W przypadku zwiększenia aktywności do 3. i 4. stopnia częstość występowania zwiększenia aktywności amylazy i lipazy wynosiła odpowiednio 8,2% i 10%. Mediana czasu do wystąpienia zwiększenia aktywności amylazy i zwiększenia aktywności lipazy wynosiła odpowiednio 17 dni i 29 dni. Zmniejszenie dawki w związku ze zwiększeniem aktywności lipazy i amylazy nastąpiło odpowiednio u 1,8% i 0,9% pacjentów w grupie otrzymującej dawkę 180 mg. **Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych:** W badaniu ALTA zwiększenie aktywności AlAT i AspAT zgłaszano odpowiednio u 46% i 65% pacjentów leczonych produktem Alunbrig w dawce 180 mg. W przypadku zwiększenia aktywności AlAT i AspAT do 3. i 4. stopnia częstość wynosiła odpowiednio 5,5% i 3,6%. U żadnego pacjenta nie zmniejszono dawki z powodu zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT. **Hiperglukemia:** W badaniu ALTA u 69% pacjentów wystąpiła hiperglukemia. Hiperglukemia 3. stopnia wystąpiła u 7,3% pacjentów. U żadnego pacjenta nie zmniejszono dawki z powodu hiperglukemii. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. **Produkt dostępny jest w następujących opakowaniach:** Alunbrig 30 mg: okrągłe tabletki z szeroką sztyką z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z dwuczęściową polipropylenową zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci z foliową uszczelką indukcyjną, zawierające 60 lub 120 tabletek powlekanych oraz jeden pojemnik z HDPE zawierający środek osuszający działający na zasadzie sita molekularnego. Przezroczysty, formowany termicznie blister z polichlorotrifluoroetylenem (PCTFE) i termozgrzewalnej folii laminowanej papierem w pudełku zawierającym 28, 56 lub 112 tabletek powlekanych. Alunbrig 90 mg: okrągłe tabletki z szeroką sztyką z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z dwuczęściową polipropylenową zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci z foliową uszczelką indukcyjną, zawierające 7 lub 30 tabletek powlekanych, oraz jeden pojemnik z HDPE zawierający środek osuszający działający na zasadzie sita molekularnego. Przezroczysty, formowany termicznie blister z polichlorotrifluoroetylenem (PCTFE) i termozgrzewalnej folii laminowanej papierem w pudełku zawierającym 7 lub 28 tabletek powlekanych. Alunbrig 180 mg: Okrągłe tabletki z szeroką sztyką z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z dwuczęściową polipropylenową zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci z foliową uszczelką indukcyjną, zawierające 30 tabletek powlekanych, oraz z jednym pojemnikiem z HDPE zawierający środek osuszający działający na zasadzie sita molekularnego. Przezroczysty, formowany termicznie blister z polichlorotrifluoroetylenem (PCTFE) i termozgrzewalnej folii laminowanej papierem w pudełku zawierającym 28 tabletek powlekanych. Opakowanie do rozpoczęcia leczenia produktem Alunbrig 90 mg i 180 mg, tabletki powlekane: każde opakowanie składa się z opakowania zewnętrznego z dwoma kartonikami wewnętrznymi zawierającymi:

- Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane, jeden przezroczysty, formowany termicznie blister z polichlorotrifluoroetylenem (PCTFE) i termozgrzewalnej folii laminowanej papierem w pudełku zawierającym 7 tabletek powlekanych.
- Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane, trzy przezroczyste, formowane termicznie blistry z polichlorotrifluoroetylenem (PCTFE) i termozgrzewalnej folii laminowanej papierem w pudełku zawierającym 21 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, DK 2630 Taastrup, Dania. **Numar pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** od EU/1/18/1264/001 do EU/1/18/1264/012 wydane przez Komisję Europejską. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. **Informacja wydawca:** Takeda Pharma sp. z o.o., ul. Prosta 68, 00-838 Warszawa

ABY WYPRZEDZIĆ PROGRESJĘ

▼ ALUNBRIG® będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Szczegółowe informacje jak zgłaszać działania niepożądane znajdują się na końcu materiału.

Leczenie pacjentów z rearanżacją genu ALK lekiem ALUNBRIG®
w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca po terapii krzyzotynibem,
POZWOLIŁO NA UZYSKANIE...



Znaczącej skuteczności
względem OUN^{1,2}

Mediana wewnątrzczaszkowego
PFS: 18,4 miesięcy^c

(95% CI: 12,6 - 23,9; n=73)

odsetek obiektywnych odpowiedzi
wewnątrzczaszkowych: 61%^{c,d}

(95% CI: 41 - 87; n=12)



Bezprecedensowo długiego
czasu wolnego od progresji^{1,2}

Mediana PFS: 16,7 miesięcy^a
(95% CI: 11,6 - 21,4; n=110)

Mediana OS: 34,1 miesięcy^b
(95% CI: 27,7 - NR; n=110)



Dobrej odpowiedzi
u wielu chorych^{1,2}

56% ORR^b

(95% CI: 47 - 66; n=110)



ALUNBRIG® to jedyny inhibitor ALK drugiej generacji
w postaci 1 tabletki przyjmowanej raz dziennie^a

ALUNBRIG®
brygatynib
180mg | 90mg | 30mg
TABLETKI

ALK - obecność rearanżacji w genie ALK (ang. *anaplastic lymphoma kinase*); CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); OUN, ośrodkowy układ nerwowy; IRC, niezależna komisja oceniająca (ang. *Independent Review Committee*); NR, nie osiągnięto (ang. *not reached*); ORR, odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); OS, całkowite przeżycie (ang. *overall survival*); PFS, przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

^a zalecana dawka początkowa ALUNBRIG® wynosi 90 mg raz dziennie przez pierwszych 7 dni, a następnie 180 mg raz dziennie. ^b według oceny badaczy. ^c według oceny IRC. ^d dla pacjentów, u których w stanie wyjściowym występowały mierzalne przerzuty w mózgu (≥ 10 mm w najdłuższej średnicy).

Takeda
ONCOLOGY

Bibliografia: 1. Kim DW i wsp., Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35:2490-2498. 2. Huber RM i wsp., *J Clin Oncol.* 2018;36(suppl) [abstract 9061 + poster 384].

Takeda Pharma sp. z o.o., ul. Prosta 68, 00-838 Warszawa, Polska
tel. +48 22 608 13 00/01, fax +48 22 608 13 03, www.takeda.com.pl

ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Redaktor Naczelny

prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski

Zastępcy Redaktora Naczelnego

prof. dr hab. med. Andrzej Kawecki
prof. dr hab. med. Piotr Potemski
prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski
prof. dr hab. med. Krzysztof Składowski
prof. dr hab. med. Piotr Wysocki

Rada Naukowa

dr Edita Baltruskeviciene (Vilnius, Lithuania)
prof. Tomasz M. Beer (Portland, USA)
prof. Bartosz Chmielowski (Los Angeles, USA)
dr med. Joanna Didkowska
dr hab. med. Renata Duchnowska
dr Rick Haas (Leiden, The Netherlands)
dr med. Beata Jagielska
dr med. Jerzy Jarosz
prof. dr hab. med. Jacek Jassem
prof. dr hab. med. Arkadiusz Jeziorski
prof. dr hab. med. Jan Kornafel
prof. dr hab. med. Jan Kulpa
prof. dr hab. med. Radziśław Kordek

dr hab. med. Maria Litwiniuk
dr med. Aleksandra Łacko
prof. Ruggero De Maria (Rome, Italy)
dr Mario Mandala (Bergamo, Italy)
dr hab. med. Radosław Mądry
dr med. Janusz Meder
dr hab. med. Sergiusz Nawrocki
prof. dr hab. med. Włodzimierz Olszewski
prof. dr hab. med. Maria Podolak-Dawidziak
dr hab. med. Barbara Radecka
prof. dr hab. med. Tadeusz Robak
prof. dr hab. med. Kazimierz Roszkowski
prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski
dr hab. med. Ewa Sierko
dr Silvia Stacchiotti (Milan, Italy)
dr Ryszard Szydło (London, UK)
prof. dr hab. med. Jerzy Walecki
prof. dr hab. med. Jan Walewski
prof. dr hab. med. Krzysztof Warzocha
prof. dr hab. med. Marek Wojtukiewicz
dr Agnieszka Wozniak (Leuven, Belgium)
prof. Christoph Zielinski (Vienna, Austria)

Redaktor Prowadzący

Izabela Siemaszko

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja (ISSN 2450–1646) jest czasopismem wydawanym 6 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: redakcja@viamedica.pl,
<http://www.viamedica.pl>, wap.viamedica.pl



Adres Redakcji

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
Tel.: (22) 546 21 69
e-mail: sekretariat4@pib-nio.pl

Prenumerata

Cena prenumeraty elektronicznej wynosi 75 zł dla odbiorców indywidualnych, natomiast cena prenumeraty elektronicznej dla instytucji wynosi 150 zł.

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., Bank BGŻ BNP Paribas SA
24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Zamówienia drogą elektroniczną: www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Reklamy: należy kontaktować się z wydawnictwem Via Medica; dsk@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: <http://czasopisma.viamedica.pl/owpk/about/legalNote>

Zasady edycji i informacje dla autorów: wszelkie informacje dotyczące zakresu tematycznego pisma, zasad deponowania prac, przebiegu procesu recenzji i publikacji tekstów zamieszczono na stronie internetowej <http://czasopisma.viamedica.pl/owpk>



Skrócona informacja o leku

Nazwa produktu leczniczego: Nerlynx, 40 mg, tabletki powlekane. **Skład jakościowy i ilościowy substancji czynnych:** Każda tabletki powlekana zawiera maleinian neratynibu w ilości równoważnej 40 mg neratynibu oraz substancje pomocnicze. **Postać farmaceutyczna:** Tabletki powlekane. Czerwone, owalne tabletki powlekane z napisem „W104” wytłoczonym po jednej stronie. Wymiary tabletki: 10,5 mm x 4,3 mm, grubość: 3,1 mm
Wskazania do stosowania: Produkt leczniczy Nerlynx jest wskazany w przedłużonym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z wczesną postacią raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych i nadmierną ekspresją/amplifikacją receptora HER2, którzy zakończyli leczenie uzupełniające oparte na trastuzumabie mniej niż rok temu. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie produktem leczniczym Nerlynx powinien rozpocząć i kontrolować lekarz mający doświadczenie w podawaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. **Dawkowanie:** Zalecana dawka produktu leczniczego Nerlynx wynosi 240 mg (sześć tabletek po 40 mg), podawane doustnie raz na dobę, nieprzerwanie przez okres jednego roku. Produkt leczniczy Nerlynx należy przyjmować z jedzeniem, najlepiej rano. Pacjenci powinni rozpocząć leczenie w ciągu 1 roku od zakończenia terapii trastuzumabem. **Dostosowanie dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych:** Zaleca się, aby dawkowanie produktu leczniczego Nerlynx modyfikować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania i poziom tolerancji indywidualnie dla każdego z pacjentów. Postępowanie w przypadku niektórych działań niepożądanych może obejmować przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki zgodnie z informacjami podanymi w Tabelach 1, 2, 3 i 4. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Nerlynx u pacjentów, u których: brak powrotu toksyczności związanej z leczeniem do stopnia 0-1; w przypadku toksyczności, która skutkuje opóźnieniem leczenia o > 3 tygodnie lub u pacjentów nietolerujących dawki 120 mg na dobę. W innych sytuacjach klinicznych może zachodzić konieczność dostosowania dawkowania zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (np. nietolerowany poziom toksyczności, utrzymujące się działania niepożądane stopnia 2 itp.).

Tabela 1: Dostosowanie dawki produktu leczniczego Nerlynx w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Poziom dawki	Dawka produktu leczniczego Nerlynx
Zalecana dawka początkowa	240 mg na dobę
Redukcja pierwszej dawki	200 mg na dobę
Redukcja drugiej dawki	160 mg na dobę
Redukcja trzeciej dawki	120 mg na dobę

Tabela 2: Dostosowanie dawki i leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Nerlynx - ogólny poziom toksyczności*

Stopień toksyczności†	Działanie
Stopień 3	Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Nerlynx do czasu zmniejszenia do stopnia ≤ 1 lub poziomu wyjściowego w ciągu 3 tygodni od czasu wstrzymania leczenia. Następnie należy wznowić leczenie produktem leczniczym Nerlynx w zmniejszonej dawce. Jeśli toksyczność stopnia 3 nie zmniejszy się w ciągu 3 tygodni, należy całkowicie odstawić produkt leczniczy Nerlynx.
Stopień 4	Należy całkowicie przerwać stosowanie produktu leczniczego Nerlynx.

* Informacje dotyczące postępowania w przypadku biegunki i hepatotoksyczności, patrz Tabela 3 i Tabela 4.

† Według CTCAE wersja 4.0

Dostosowanie dawki w przypadku biegunki: Postępowanie w przypadku biegunki wymaga prawidłowego stosowania leków przeciwbiegunkowych, zmiany diety oraz właściwej modyfikacji dawkowania produktu leczniczego Nerlynx. Wskazówki dotyczące dostosowania dawkowania w przypadku wystąpienia biegunki podano w Tabeli 3.

Tabela 3: Dostosowanie dawki w przypadku biegunki

Poziom nasilenia biegunki*	Działanie
<ul style="list-style-type: none">• Biegunka stopnia 1. [zwiększenie liczby stolców o < 4 na dobę w porównaniu z wartością wyjściową]• Biegunka stopnia 2. [zwiększenie liczby stolców o 4-6 na dobę w porównaniu z wartością wyjściową] utrzymująca się przez < 5 dni• Biegunka stopnia 3. [zwiększenie liczby stolców do ≥ 7 na dobę w porównaniu z wartością wyjściową; nietrzymanie stolca; wskazana hospitalizacja; powodująca ograniczenia w codziennych czynnościach pielęgnacyjnych] utrzymująca się przez ≤ 2 dni	<ul style="list-style-type: none">• Należy dostosować leczenie przeciwbiegunkowe• Zmiany w diecie• Należy przyjmować płyny w ilości ok. 2 litrów, aby nie dopuścić do odwodnienia organizmu.• Po zmniejszeniu się nasilenia do stopnia ≤ 1. lub wartości wyjściowej można rozważyć wznowienie profilaktycznego leczenia przeciwbiegunkowego, w stosownych przypadkach, przy każdym podaniu produktu leczniczego Nerlynx (patrz punkt 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)).
<ul style="list-style-type: none">• Dowolnego stopnia z cechami powikłania†• Biegunka stopnia 2., utrzymująca się przez 5 dni lub dłużej‡• Biegunka stopnia 3., utrzymująca się przez okres od 2 dni do 3 tygodni‡	<ul style="list-style-type: none">• Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Nerlynx• Zmiany w diecie• Należy przyjmować płyny w ilości ok. 2 litrów, aby nie dopuścić do odwodnienia organizmu.• Jeśli nasilenie biegunki zmniejszy się do stopnia 0-1 w ciągu jednego tygodnia lub w krótszym czasie, należy wznowić podawanie produktu leczniczego Nerlynx w tej samej dawce.• Jeśli nasilenie biegunki zmniejszy się do stopnia 0-1. w ciągu jednego tygodnia lub w krótszym czasie, należy wznowić podawanie produktu leczniczego Nerlynx w tej samej dawce (patrz Tabela 1).• Po zmniejszeniu się nasilenia do stopnia ≤ 1 lub wartości wyjściowej można rozważyć wznowienie profilaktycznego leczenia przeciwbiegunkowego, w stosownych przypadkach, przy każdym podaniu produktu leczniczego Nerlynx (patrz punkt 4.4 ChPL).• Jeśli biegunka stopnia 3. utrzymuje się przez ponad 3 tygodnie, należy całkowicie przerwać stosowanie produktu leczniczego Nerlynx.

• Biegunka stopnia 4. [zagrożająca życiu; wskazana pilna interwencja]	• Należy całkowicie przerwać leczenie produktem leczniczym Nerlynx
• Poziom nasilenia biegunki powróci do stopnia 2. lub wyższego przy dawce 120 mg na dobę	• Należy całkowicie przerwać leczenie produktem leczniczym Nerlynx

* Według CTCAE wersja 4.0

† Cechy powikłania obejmują odwodnienie organizmu, gorączkę, niedociśnienie, niewydolność nerek lub neutropenię stopnia 3. lub 4.

‡ Pomimo leczenia z zastosowaniem optymalnej terapii.

Pominięcie dawki: W przypadku pominięcia dawki nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Kolejną dawkę należy przyjąć zgodnie z przyjętym schematem dawkowania (patrz punkt 4.9 ChPL). **Stosowanie inhibitorów CYP3A4/Pgp:** Jeśli nie można uniknąć stosowania inhibitora, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Nerlynx do 40 mg (jedna tabletkę 40 mg), podawaną raz na dobę razem z silnym inhibitorem CYP3A4/Pgp. Po zakończeniu podawania silnego inhibitora CYP3A4/Pgp należy wznowić leczenie z zastosowaniem uprzednio stosowanej dawki 240 mg (patrz punkt 4.4 i 4.5 ChPL). **Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:** U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego nie jest wymagana modyfikacja dawki. Produkt leczniczy Nerlynx nie był badany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w tym pacjentów dializowanych. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów dializowanych (patrz punkt 5.2 ChPL). **Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:** U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego (Child Pugh A lub B) nie jest wymagana modyfikacja dawki. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child Pugh C) (patrz punkt 5.2 ChPL). **Dostosowanie dawki w przypadku hepatotoksyczności:** Wskazówki dotyczące dostosowania dawkowania produktu leczniczego Nerlynx w przypadku wystąpienia toksyczności wątrobowej podano w Tabeli 4. (patrz punkt 4.4 ChPL).

Tabela 4: Dostosowanie dawki w przypadku hepatotoksyczności

Poziom nasilenia hepatotoksyczności*	Działanie
<ul style="list-style-type: none"> • Stopień 3. Aminotransferaza alaninowa (ALT) (>5-20 x górna granica normy) LUB • Stopień 3. bilirubina (>3-10 x GGN) 	<ul style="list-style-type: none"> • Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Nerlynx do czasu powrotu do poziomu ≤ stopnia 1. • Ocena alternatywnych przyczyn • Leczenie produktem leczniczym Nerlynx należy wznowić z zastosowaniem kolejnej niższej dawki, jeżeli stopień nasilenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1. w ciągu 3 tygodni. W przypadku wystąpienia wzrostu stężenia ALT lub bilirubiny stopnia 3. pomimo redukcji jednej dawki należy całkowicie przerwać stosowanie produktu leczniczego Nerlynx.
<ul style="list-style-type: none"> • Stopień 4 Aminotransferaza alaninowa (ALT) (>20 x górna granica normy) LUB • Stopień 4 bilirubina (>10 x GGN) 	<ul style="list-style-type: none"> • Należy całkowicie przerwać stosowanie produktu leczniczego Nerlynx • Ocena alternatywnych przyczyn

GGN = górna granica normy, ALT = aminotransferaza alaninowa

* Według CTCAE wersja 4.0

Osoby w podeszłym wieku: Dostosowanie dawki nie jest konieczne. Nie ma danych dotyczących pacjentów w wieku ≥ 85 lat. **Dzieci i młodzież:** Stosowanie produktu leczniczego Nerlynx u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu raka piersi. **Sposób podawania:** Produkt leczniczy Nerlynx jest przeznaczony wyłącznie do stosowania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą. Tabletek nie należy rozkruszać ani rozpuszczać i należy je przyjmować z jedzeniem, najlepiej rano (patrz punkt 5.2 ChPL). **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Jednoczesne stosowanie z następującymi produktami leczniczymi, które są silnymi induktorami izoformy CYP3A4/Pgp cytochromu P450: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina (leki przeciwpadaczkowe); ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) (produkt ziołowy); ryfampicyna (lek przeciwpłakowy). Jednoczesne stosowanie z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4/P-gp: flukonazol (lek przeciwgrzybiczy); diltiazem, werapamil (leki blokujące kanały wapniowe); erytromycyna (antybiotyk). Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (Child-Pugh C). **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** **Biegunka:** W trakcie leczenia produktem leczniczym Nerlynx zgłaszano biegunkę (patrz punkt 4.2 i punkt 4.8 ChPL). Biegunka może mieć ciężki przebieg i doprowadzić do odwodnienia organizmu. Ogólnie biegunka występuje w wczesnym etapie leczenia, w ciągu pierwszego lub drugiego tygodnia przyjmowania produktu leczniczego Nerlynx, i może nawracać. Pacjentów należy poinformować o konieczności wdrożenia leczenia profilaktycznego z zastosowaniem leków przeciwbiegunkowych w momencie przyjęcia pierwszej dawki produktu leczniczego Nerlynx oraz regularnego dawkowania leków przeciwbiegunkowych w okresie pierwszych 1-2 miesięcy leczenia produktem leczniczym Nerlynx, aby utrzymać wydalanie na poziomie 1-2 stolców na dobę. **Osoby w podeszłym wieku:** Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) są w większym stopniu narażeni na niewydolność nerek i odwodnienie organizmu, co może stanowić powikłanie biegunki. Należy uważnie monitorować stan pacjentów w tej grupie wiekowej. **Pacjenci z istotnymi, przewlekłymi zaburzeniami układu pokarmowego:** Pacjenci z istotnymi przewlekłymi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, którym towarzyszy biegunka jako podstawowy objaw, nie zostali włączeni do badania głównego. Należy uważnie monitorować stan pacjentów z takimi zaburzeniami. **Zaburzenia czynności nerek:** Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek są w większym stopniu narażeni na powikłania w postaci odwodnienia organizmu w przypadku wystąpienia biegunki. Należy uważnie monitorować stan pacjentów z takimi zaburzeniami (patrz punkt 4.2 ChPL). **Zaburzenia czynności wątroby:** U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh C) występuje około 3-krotny wzrost narażenia na neratynib (patrz punkt 5.2 ChPL). U pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx zaobserwowano występowanie hepatotoksyczności. Wyniki testów wątrobowych, z uwzględnieniem stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST) oraz stężenia bilirubiny całkowitej, należy kontrolować w 1-tygodniowych odstępach, następnie raz w miesiącu w okresie pierwszych 3 miesięcy leczenia i co 6 tygodni w późniejszym okresie leczenia lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.2 ChPL). U pacjentów, u których wystąpi biegunka o nasileniu ≥ stopnia 3., wymagająca leczenia z zastosowaniem dożylnego podawania płynów, lub jakiegokolwiek objawy hepatotoksyczności, np. nasilenie uczucia zmęczenia, nudności, wymioty, żółtaczka, ból w prawym górnym kwadrancie brzucha bądź tkliwość, gorączka, wysypka, eozynofilia, należy przeprowadzić ocenę pod kątem zmian w wynikach testów wątrobowych. W czasie oceny hepatotoksyczności należy również zebrać wyniki dotyczące stężenia poszczególnych frakcji bilirubiny i czasu protrombinowego. **Czynność lewej komory serca:** Stwierdzono związek między zaburzeniami czynności lewej komory serca a hamowaniem aktywności receptora HER2. Produkt leczniczy Nerlynx nie był badany u pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF) poniżej dolnej granicy normy lub z istotnymi chorobami serca. U pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka kardiologicznego należy monitorować czynności serca, z uwzględnieniem oceny LVEF, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. **Inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora H₂ i produkty lecznicze zobojętniające kwas żołądkowy:** Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu z inhibitorami pompy protonowej (PPI) i antagonistami receptora H₂. Po przyjęciu dawki produktu leczniczego **zobojętniającego kwas żołądkowy** należy zachować odstęp czasowy co najmniej 3 godzin przed przyjęciem dawki produktu leczniczego Nerlynx. **Ciąża:** Neratynib może mieć szkodliwy wpływ na płód po podaniu kobietom w okresie ciąży (patrz punkt 4.6 ChPL). **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** Leczenie produktem leczniczym Nerlynx wiąże się z występowaniem zaburzeń skóry i tkanek podskórnych. Należy uważnie monitorować pacjentów z objawowymi zaburzeniami skóry i tkanki podskórnej (patrz punkt 4.8 ChPL). **Leczenie skojarzone z inhibitorami CYP3A4 oraz P-gp:** Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 i P-gp ze względu na ryzyko zwiększonego narażenia na neratynib (patrz punkt 4.2 i punkt 4.5 ChPL). W trakcie leczenia produktem leczniczym Nerlynx

należy unikać spożywania soku grejpfrutowego (patrz punkt 4.5 ChPL). **Działania niepożądane: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmowały biegunkę (93,6%) o różnym stopniu nasilenia, nudności (42,5%), uczucie zmęczenia (27,3%), wymioty (26,8%), ból brzucha (22,7%), wysypkę (15,4%), zmniejszony apetyt (13,7%), ból w górnej części brzucha (13,2%), zapalenie jamy ustnej (11,2%) oraz skurcze mięśni (10,0%). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3-4 były biegunka (stopnia 3.: 36,9% i stopnia 4.: 0,2%) oraz wymioty (stopnia 3.: 3,4% i stopnia 4.: 0,1%). Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie obejmowały biegunkę (1,9%), wymioty (1,3%), odwodnienie organizmu (1,1%), nudności (0,5%), wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej (0,4%), wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej (0,4%), ból brzucha (0,3%), uczucie zmęczenia (0,3%) oraz zmniejszenie apetytu (0,2%). **Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:** W tabeli poniżej wyszczególniono działania niepożądane obserwowane u pacjentów przyjmujących neratynib na podstawie oceny zsumowanych danych dla 1710 pacjentów. Działania niepożądane wymienione poniżej zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Przyjęto następujące kategorie częstości: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 5: Działania niepożądane w wyniku przyjmowania produktu leczniczego Nerlynx w badaniach z zastosowaniem monoterapii u pacjentów z rakiem piersi

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia metabolizmu	Bardzo często	Zmniejszony apetyt
	Często	Odwodnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Krwawienia z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, ból w górnej części brzucha i zapalenie jamy ustnej ¹
	Często	Wzdęcia, suchość w ustach i dyspepsja
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej oraz wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej
	Niezbyt często	Wzrost stężenia bilirubiny we krwi
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka ²
	Często	Zaburzenia paznokci ³ , pęknięcie skóry i sucha skóra
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Wzrost stężenia kreatyniny we krwi
	Niezbyt często	Niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszenie masy ciała

¹ W tym zapalenie jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, pęcherze na błonie śluzowej jamy ustnej oraz zapalenie błony śluzowej.

² W tym wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka pęcherzykowa, wysypka uogólniona, wysypka ze świądem i wysypka grudkowa.

³ W tym zaburzenia paznokci, zanokcica, onycholiza i odbarwienie paznokci.

Opis wybranych działań niepożądanych: **Biegunka:** Z grupy 1660 pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx w monoterapii bez profilaktyki loperamidowej, u 94,6% wystąpił co najmniej 1 epizod biegunki. Biegunka stopnia 3. została stwierdzona u 37,5% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Nerlynx. U 0,2% pacjentów wystąpiła biegunka stopnia 4. Z powodu biegunki 1,9% pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx było hospitalizowanych. Ogólnie biegunka występowała w pierwszym miesiącu, przy czym 83,6% pacjentów zgłosiło taki szkodliwy wpływ w pierwszym tygodniu, 46,9% - w drugim tygodniu, 40,2% - w trzecim tygodniu, a 43,2% - w czwartym tygodniu (mediana czasu do pierwszych objawów wynosiła 2 dni). Mediana czasu trwania pojedynczego epizodu biegunki wynosiła 2 dni, niezależnie od stopnia nasilenia. Mediana skumulowanego czasu trwania biegunki wynosiła 59 dni, niezależnie od stopnia nasilenia, a mediana skumulowanego czasu trwania biegunki stopnia 3. wynosiła 5 dni. Biegunka była również najczęściej występującym działaniem niepożądanym, które stanowiło przyczynę przerwania leczenia. W przypadku 14,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx bez profilaktyki loperamidowej przerwano leczenie w wyniku wystąpienia biegunki. Dawka została zmniejszona u 24,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx. **Wysypka:** U 16,7% pacjentów leczonych tylko produktem leczniczym Nerlynx wystąpiła wysypka. Częstość występowania stopnia 1. i stopnia 2. wynosiła odpowiednio 13,3% i 2,9%; u 0,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx wystąpiła wysypka stopnia 3. **Zaburzenia paznokci:** U 7,8% pacjentów leczonych tylko produktem leczniczym Nerlynx wystąpiły zaburzenia paznokci. Częstość występowania stopnia 1. i stopnia 2. wynosiła odpowiednio 6,2% i 1,4%. U 0,2% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Nerlynx stwierdzono zaburzenia paznokci stopnia 3. U 0,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx przerwano leczenie w wyniku wystąpienia zarówno wysypki, jak i zaburzeń paznokci. **Hepatotoksyczność:** Działania niepożądane związane z wątrobą w badaniu głównym III fazy, ExteNET (3004) były zgłaszane częściej w grupie leczonej produktem leczniczym Nerlynx w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (12,4% wobec 6,6%), przede wszystkim ze względu na wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT) (8,5% wobec 3,2%), aminotransferazy asparaginianowej (AST) (7,4 wobec 3,3%) oraz wzrost stężenia fosfatazy zasadowej we krwi (2,1% wobec 1,1%). Działania niepożądane stopnia 3. były zgłaszane przez 1,6% wobec 0,5% pacjentów, a działania niepożądane stopnia 4. - przez 0,2% wobec 0,1% pacjentów odpowiednio w grupie leczonej produktem leczniczym Nerlynx i grupie otrzymującej placebo. Wzrost stężenia ALT stopnia 3. był zgłaszany przez 1,1% wobec 0,2% pacjentów, a wzrost stężenia ALT stopnia 4. - przez 0,2% wobec 0,0% pacjentów odpowiednio w grupie leczonej produktem leczniczym Nerlynx i grupie otrzymującej placebo. Wzrost stężenia AST stopnia 3. był zgłaszany przez 0,5% wobec 0,3% pacjentów, a wzrost stężenia AST stopnia 4. - przez 0,2% wobec 0,0% pacjentów odpowiednio w grupie leczonej produktem leczniczym Nerlynx i grupie otrzymującej placebo. Nie zgłaszano działań niepożądanych stopnia 3. lub stopnia 4. związanych ze wzrostem stężenia bilirubiny we krwi. **Inne szczególne grupy pacjentów: Osoby w podeszłym wieku:** W badaniu głównym III fazy, ExteNET (3004), średnia wieku wynosiła 52 lata w grupie leczonej produktem leczniczym

Nerlynx, 1236 pacjentów w wieku < 65 lat, 172 pacjentów w wieku ≥ 65 lat, z których 25 było w wieku ≥ 75 lat. Częstość przerywania leczenia wskutek wystąpienia działań niepożądanych była wyższa w grupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu do grupy pacjentów w wieku < 65 lat. W grupie leczenia produktem leczniczym Nerlynx wartości te wynosiły odpowiednio 44,8% i 25,2%. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych w grupie leczenia produktem leczniczym Nerlynx w porównaniu z grupą otrzymującą placebo wynosiła 7,0% wobec 5,7% pacjentów (w wieku < 65 lat) oraz 9,9% wobec 8,1% pacjentów (w wieku ≥ 65 lat). Ciężkie działania niepożądane, najczęściej zgłaszane w grupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat, obejmowały wymioty (2,3%), biegunkę (1,7%), odwodnienie organizmu (1,2%) oraz niewydolność nerek (1,2%). Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia były przyczyną hospitalizacji w grupie leczenia produktem leczniczym Nerlynx w porównaniu do grupy otrzymującej placebo w 6,3% wobec 4,9% pacjentów w wieku < 65 lat oraz 8,7% wobec 8,1% pacjentów w wieku ≥ 65 lat. **Wpływ rasy:** W badaniu głównym III fazy, EXTENET (3004), częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) w kategorii „Zaburzenia skóry i tkanek podskórnych” wg klasyfikacji układów i narządów była wyższa u pacjentów rasy azjatyckiej leczonych produktem leczniczym Nerlynx niż u pacjentów rasy kaukaskiej (56,4% wobec 34,5%), lecz porównywalna u pacjentów otrzymujących placebo (24,9% wobec 22,8%). Na podstawie zsumowanych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania dla 1710 pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx w monoterapii stwierdzono większą częstość występowania toksyczności dermatologicznej u pacjentów rasy azjatyckiej (57,1%) w porównaniu do pacjentów rasy kaukaskiej (34,6%). W analizie zsumowanych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania większość zdarzeń TEAE w kategorii „Zaburzenia skóry i tkanek podskórnych” wg klasyfikacji układów i narządów u pacjentów rasy azjatyckiej była stopnia 1. (43,3%) i stopnia 2. (12,3%); u pacjentów rasy kaukaskiej częstość występowania zdarzeń stopnia 1. i stopnia 2. wynosiła odpowiednio 25,6% i 7,8%. Częstość występowania zdarzeń stopnia 3. była podobna u pacjentów rasy azjatyckiej i kaukaskiej (1,6% wobec 1,0%). Nie stwierdzono różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w kategorii „Zaburzenia skóry” wg klasyfikacji układów i narządów pomiędzy podgrupami pacjentów rasy azjatyckiej i kaukaskiej. Najczęstszymi zdarzeniami TEAE w kategorii „Zaburzenia skóry i tkanek podskórnych” wg klasyfikacji układów i narządów, które występowały częściej u pacjentów rasy azjatyckiej niż u pacjentów rasy kaukaskiej były wysypka (29,4% wobec 13,5%), zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej (9,9% wobec 1,0%) i trądzikopodobne zapalenie skóry (6,0 wobec 1,0%). **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Pierre Fabre Medicament, 45, place Abel Gance 92100 Boulogne-Billancourt, Francja. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/18/1311/001. **Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego:** 02.10.2019. **Kategoria dostępności:** Rp – lek wydawany na receptę. **Dostępne opakowania:** Każda butelka zawiera 180 tabletek.

Szczegółowe informacje dostępne na życzenie: Pierre Fabre Medicament Polska sp. z o. o.; ul. Belwederska 20/22; 00-762 Warszawa; tel.: 22 559 63 00; fax: 22 559 63 59; e-mail: office@pierre-fabre.pl.

Przed zastosowaniem leku należy zapoznać się z pełną treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Materiał skierowany do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi.

PFM/08/2020



nerlynx®

(neratynib)

NERLYNX® to kolejny krok do zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby*¹⁻³

NERLYNX® jest wskazany w przedłużonym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z wczesną postacią raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych i nadmierną ekspresją/amplifikacją receptora HER2, którzy zakończyli leczenie uzupełniające oparte na trastuzumabie mniej niż rok temu¹

1. Nerlynx® – Charakterystyka Produktu Leczniczego 2019.

2. Chan A, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:367–77.

3. Martin M, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1688–1700.

* Nawrót jest definiowany jako choroba inwazyjna lub śmierć.

Przed zastosowaniem leku należy zapoznać się z pełną treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego. Materiał skierowany do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi.

Skrócona informacja o leku dostępna w dalszej części publikacji.

PFM/08/2020



Pierre Fabre
Médicament

ONKOLOGIA

W PRAKTYCE KLINICZNEJ

— EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

2020, tom 6, nr 3

WYTYCZNE POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNO-TERAPEUTYCZNEGO (GUIDELINES FOR DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC MANAGEMENT IN MALIGNANT NEOPLASMS)

Leczenie wspomagające. Neutropenia

Supportive care. Neutropenia

Piotr Potemski, Rafał Czyżykowski 133

Profilaktyka i leczenie zakażeń

Prophylaxis and treatment of infections

Rafał Czyżykowski, Adam Płużański 143

PRACE ORYGINALNE (ORIGINAL ARTICLES)

Częstość występowania depresji, lęku i stresu u chorych na raka piersi w południowo-wschodnim Iranie w 2019 roku — badanie przekrojowe

The prevalence of depression, anxiety, and stress in patients with breast cancer in Southeast Iran in 2019: a cross-sectional study

Seyed-Mehdi Hashemi, Mohammadreza Hormozi, Abolghasem Allahyari, Ali Arash Anoushirvani, Zahra Ameri, Samaneh Ghasemipour 150

Podsumowanie doświadczeń w stosowaniu inhibitorów BRAF/MEK u chorych na czerniaka w ramach dostępnych programów lekowych

Summary of experience of melanoma patients treated with BRAF/MEK inhibitors according to Polish National Drug Reimbursement Program Guidelines

Katarzyna Kozak, Tomasz Świtaj, Hanna Koseła-Paterczyk, Paulina Jagodzińska-Mucha, Paweł Rogala, Paweł Teterycz, Piotr Rutkowski 155

PRACE PRZEGLĄDOWE (REVIEW ARTICLES)

Leczenie chorych na raka piersi w czasach epidemii COVID-19.

Podsumowanie rekomendacji polskich i międzynarodowych

Treatment of breast cancer patients during the COVID-19 epidemic. The summary of Polish and international recommendations

Katarzyna Pogoda, Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld, Zbigniew I. Nowecki 163

Rozpoznanie i leczenie nowotworów typu *angiomyolipoma* (AML)

Diagnosis and treatment of angiomyolipoma (AML) tumours

Aleksandra Sobiborowicz, Anna M. Czarnecka, Anna Szumera-Ciećkiewicz, Piotr Rutkowski, Tomasz Świtaj 168

Badania kliniczne z losowym doбором chorych — nauka, wiara czy tylko reklama?

Randomized clinical studies — science, belief or advertisement only

Kazimierz Drosik 187

PRACA KAZUISTYCZNA (CASE REPORT)

Transformacja gruczolowego raka płuca w raka drobnokomórkowego u chorej leczonej inhibitorem kinazy receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu — opis przypadku

Transformation of lung adenocarcinoma treated with afatinib into small-cell carcinoma — a case report

Monika Misztal, Magdalena Krakowska, Mariusz Śliwa, Piotr Potemski 195

KURIER ONKOLOGICZNY (ONCOLOGY COURIER) 198

Leczenie wspomagające

Neutropenia

Supportive care. Neutropenia

Redakcja:

Piotr Potemski, Maciej Krzakowski

Zespół autorski:

Piotr Potemski^{1,2}, Rafał Czyżykowski^{1,2}

¹Klinika Chemioterapii Nowotworów, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

²Klinika Chemioterapii Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Potemski P, Czyżykowski R. Supportive care. Neutropenia. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0009.

Należy cytować wersję pierwotną.

Słowa kluczowe: neutropenia, gorączka, antybiotykoterapia, czynnik wzrostu kolonii granulocytów, profilaktyka

Key words: neutropenia, fever, antibiotic therapy, granulocyte-colony stimulating factors, prophylaxis

Spis treści

Definicje	134
Neutropenia	134
Gorączka neutropeniczna.....	134
Częstość występowania	134
Patogeneza	134
Następstwa	136
Czynniki etiologiczne zakażeń w przebiegu neutropenii	136
Ocena ryzyka związanego z gorączką neutropeniczną	136
Diagnostyka gorączki neutropenicznej	137
Badanie podmiotowe	137
Badanie przedmiotowe	137
Badania dodatkowe.....	137
Leczenie	138
Zapobieganie neutropenii	141
Profilaktyka wtórna.....	141
Profilaktyka pierwotna.....	141
Piśmiennictwo	142

Zdaniem autorów i redaktorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego przygotowane z uwzględnieniem naukowych dowodów o wskazanym poziomie i kategorii rekomendacji. Wytyczne powinny być interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Wytyczne nie w każdym przypadku odpowiadają bieżącym zasadom refundacji, które obowiązują w Polsce. W przypadku wątpliwości należy ustalić obecne możliwości refundowania poszczególnych procedur. Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono według następujących kryteriów:

1. Jakość naukowych dowodów

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

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

III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych

IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów

2. Kategorie rekomendacji

A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce

B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce

C — Wskazania określone indywidualnie

Definicje

Neutropenia

Neutropenia to zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilii) poniżej dolnej granicy normy. Istotne z klinicznego punktu widzenia jest zmniejszenie liczby neutrofilii poniżej $1000/\mu\text{l}$, co odpowiada nasileniu objawu przynajmniej w 3. stopniu nasilenia według klasyfikacji *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Określenie „agranulocytoza” jest zwykle używane, jeżeli liczba neutrofilii jest mniejsza od $100/\mu\text{l}$, co się wiąże ze znacznie wyższym ryzykiem wystąpienia zakażeń.

Gorączka neutropeniczna

Zgodnie z wersją 5.0 CTCAE [1] kryteria gorączki neutropenicznej (GN) obejmują współistnienie:

- zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1000/\mu\text{l}$ oraz
- gorączki (ciepłota ciała $> 38,3^\circ\text{C}$ stwierdzona w jednym pomiarze lub utrzymująca się ponad 1 godzinę temperatura ciała co najmniej 38°C).

Gorączka neutropeniczna jest objawem niepożądanym co najmniej 3. stopnia nasilenia. W sytuacji zagrożenia życia i konieczności pilnej interwencji medycznej GN przypisuje się 4. stopień.

W praktyce, najczęściej stosowana jest definicja GN Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society of Medical Oncology*). W porównaniu z kryteriami CTCAE w definicji ESMO [2] ciepłocie ciała mierzonej w jamie ustnej $> 38,3^\circ\text{C}$ lub 2-krotnie stwierdzonej w ciągu 2 godzin ciepłocie $> 38^\circ\text{C}$ towarzyszy zmniejszenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $500/\mu\text{l}$ lub przewidywane jest jej zmniejszenie poniżej $500/\mu\text{l}$. Definicje IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) i NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) są zbliżone [3, 4].

Częstość występowania

U niemal wszystkich osób otrzymujących leczenie cytotoksyczne dochodzi do wystąpienia różnego stopnia neutropenii (najczęściej bez towarzyszących objawów i konieczności leczenia). Istotne znaczenie kliniczne,

zwłaszcza w kontekście wskazań do profilaktyki czynnikami pobudzającymi wzrost kolonii granulocytów (G-CSFs, *granulocyte-colony stimulating factors*), ma natomiast ryzyko wystąpienia GN, które zależy przede wszystkim od rodzaju stosowanej chemioterapii (ChT) (tab. 1). Poza rodzajem i dawkami leków istotne znaczenie mają także linia stosowanej ChT, zaawansowany wiek, gorszy stopień sprawności ogólnej chorego, współwystępowanie poważnych chorób (szczególnie układu sercowo-naczyniowego), wcześniejsze narażenie na czynniki uszkadzające szpik (w tym radioterapię) i większe zaawansowanie nowotworu oraz wystąpienie GN w przeszłości.

Skojarzenia inhibitorów CDK4/6 z lekami hormonalnymi są związane z niewielkim ($< 10\%$) ryzykiem wystąpienia GN mimo występowania neutropenii 3.–4. stopnia nawet u 50–60% chorych. Dołączenie leków anty-VEGF (*vascular endothelial growth factor* — czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego), przeciwciał anty-EGFR (*epidermal growth factor receptor* — receptor naskórkowego czynnika wzrostu), anty-PD1 (*programmed death receptor 1* — receptor 1. programowanej śmierci) lub anty-PD-L1 (*programmed death-ligand 1* — ligand 1. receptora programowanej śmierci) do chemioterapii w większości badań nie wiązało się z istotnym zwiększeniem częstości występowania GN.

Patogeneza

Najczęstszą przyczyną neutropenii u chorych na nowotwory są zaburzenia wytwarzania granulocytów obojętnochłonnych w szpiku kostnym wskutek zależnego od dawki mielotoksycznego działania leków cytotoksycznych. Okres, w którym stwierdza się największe zmniejszenie liczby granulocytów jest nazywany nadirem — zwykle występuje on po 7–14 dobach od zastosowania ChT, ale w przypadku niektórych leków (pochodne nitrozomocznika) może nastąpić nawet po kilku tygodniach.

Neutropenia może być także wynikiem napromieniania dużych obszarów szpiku kostnego lub zastąpienia prawidłowych komórek hematopoetycznych przez komórki nowotworowe. Znacznie rzadziej występuje neutropenia polekowa niezależna od dawki (np. po fenylobutazonie jako jeden z objawów aplazji szpiku), w związku z powstawaniem autooprzeciwciał lub z niedoboru witaminy B12 bądź kwasu foliowego.

Tabela 1. Prawdopodobieństwo wystąpienia gorączki neutropenicznej (GN) związane z wybranymi schematami chemioterapii (ChT) [5, 13]

Częstość GN	Rozpoznanie	Schematy ChT
> 20%	Rak piersi	TAC (docetaksel, doksorubicyna, cyklofosfamid), AT (doksorubicyna, docetaksel)
	Rak żołądka	DCF (docetaksel, cisplatyna, fluorouracyl)
	Chłoniaki	BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon), DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), ESHAP (etopozyd, metyldprednizolon, cytarabina, cisplatyna), ICE (ifosfamid, cisplatyna, etopozyd)
	Guzy zarodkowe	VeIP (winblastyna, ifosfamid, cisplatyna), TIP (paklitaksel, ifosfamid, cisplatyna), VIP (etopozyd, ifosfamid, cisplatyna)
	Drobnokomórkowy rak płuca	Topotekan
	Mięsaki tkanek miękkich	MAID (doksorubicyna, ifosfamid, dakarbazyna)
	10–20%	Rak piersi
Rak żołądka		ECF (epirubicyna, cisplatyna, fluorouracyl), ECX (epirubicyna, cisplatyna, kapecytabina)
Chłoniaki		R-CHOP-21 (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna)
Guzy zarodkowe		BEP (bleomycyna, etopozyd, cisplatyna)
Drobnokomórkowy rak płuca		PE (cisplatyna, etopozyd), CAV (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna)
Niedrobnokomórkowy rak płuca		Docetaksel, PE (cisplatyna, etopozyd)
Rak jajnika		Topotekan
Rak pęcherza moczowego		M-VAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna)
Rak narządów głowy i szyi		TPF (docetaksel, cisplatyna, fluorouracyl)*
Mięsaki tkanek miękkich		Ifosfamid (9 g/m ²)
< 10%		Rak piersi
	Rak żołądka	EOX (epirubicyna, oksaliplatyna, kapecytabina), trastuzumab + PF (cisplatyna, fluorouracyl), docetaksel
< 10%	Rak trzustki	FOLFIRINOX*** (folinian wapniowy, fluorouracyl, irinotekan, oksaliplatyna); gemcytabina + nab-paklitaksel; OFF (oksalipatyna, folinian wapniowy, fluorouracyl)
	Rak jelita grubego	FOLFIRI (folinian wapniowy, fluorouracyl, irinotekan), FOLFOX (folinian wapniowy, fluorouracyl, oksaliplatyna), CAPOX (kapecytabina, oksaliplatyna), FOLFOXIRI (folinian wapniowy, fluorouracyl, oksaliplatyna, irinotekan), kapecytabina, LVFU2 (folinian wapniowy, fluorouracyl)
	Niedrobnokomórkowy rak płuca	PN (cisplatyna, winorelbina), PG (cisplatyna, gemcytabina, cisplatyna z pemetreksedem, pemetreksed)
	Rak jajnika	Karboplatyna z paklitakselem
	Guzy zarodkowe	GP (gemcytabina, paklitaksel), GO (gemcytabina, oksaliplatyna)
	Rak gruczołu krokowego	Docetaksel z prednizonem
	Rak pęcherza moczowego	PG (cisplatyna, gemcytabina)
	Rak narządów głowy i szyi	PF (cisplatyna, fluorouracyl)
	Mięsaki tkanek miękkich	Doksorubicyna (75 mg/m ²)

*W zależności od sposobu dawkowania leków w schemacie TPF ryzyko GN wynosiło w 2 badaniach III fazy 5% i 12%; w obydwu badaniach stosowano profilaktycznie cyprofloksacynę w dniach 5.–15. kursu

**W badaniu rejestracyjnym zalecano stosowanie profilaktyki fluorochinolonem; w metaanalizie badań w większości retrospektywnych ryzyko GN > 20%

***W badaniach dopuszczano stosowanie profilaktyki pierwotnej G-CSF; w niektórych analizach retrospektywnych ryzyko GN > 20%

Następstwa

Neutropenia jest jednym z najważniejszych czynników predysponujących do wystąpienia zakażeń, do których dochodzi u około połowy chorych z GN — u około 10–25% stwierdza się bakteriemie, a u 20–30% kliniczne jawną infekcję. Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań infekcyjnych zależy przede wszystkim od czasu trwania i nasilenia neutropenii. Objawy zakażenia u chorych z neutropenią, wskutek osłabienia mechanizmów odporności, mogą być skąpe lub nietypowe, zwłaszcza na początku, ale najważniejszym spośród nich jest gorączka.

Konsekwencją bezobjawowej neutropenii może być zmniejszenie intensywności leczenia w następstwie opóźnienia podania kolejnego cyklu ChT i/lub zmniejszenia dawek leków. Wykazano, że u niektórych chorych wspomniana sytuacja może zmniejszać skuteczność leczenia (patrz — zapobieganie neutropenii).

Czynniki etiologiczne zakażeń w przebiegu neutropenii

U 21% osób z grupy około 750 chorych z GN o niskim ryzyku powikłań (ocenę ryzyka omówiono w dalszej części rozdziału) mikrobiologicznie udokumentowano zakażenie. Bakteriemie stwierdzono w 58% przypadków (12% ogółu chorych z GN), a infekcje dróg moczowych — w 25% (5% wszystkich chorych). U 49% chorych przyczyną zakażenia były bakterie Gram-dodatnie (najczęściej gronkowce — koagulazo-ujemne i złocisty — oraz paciorkowce i enterokoki), u 36% chorych wyizolowano pałeczki Gram-ujemne (najczęściej *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*), a u 15% osób etiologia infekcji była mieszana [6]. W niewyselekcjonowanej grupie niemal 2150 chorych z GN (w tym 17% poddawanych intensywnej ChT z powodu ostrej białaczki) bakteriemie stwierdzono 2-krotnie częściej (23% chorych), a przyczyną u większości chorych były również bakterie Gram-dodatnie (najczęściej koagulazo-ujemne gronkowce) [7]. Najczęstsze przyczyny bakteriemii u chorych z GN przedstawiono w tabeli 2. Zakażenie grzybicze rzadko jest pierwszą przyczyną gorączki u chorych z neutropenią, jednak ryzyko infekcji grzybami (szczególnie *Candida sp.* i *Aspergillus sp.*) jest zwiększone w przypadku długotrwałej (> 7 dni) neutropenii.

Ocena ryzyka związanego z gorączką neutropeniczną

Ryzyko wystąpienia poważnych powikłań GN (np. niewydolność nerek, niewydolność oddechowa, hipotonia, niewydolność serca, rozsiane krzepnięcie wewnątrz-naczyniowe, zaburzenia świadomości) wynosi około

Tabela 2. Najczęstsze przyczyny bakteriemii u chorych z gorączką neutropeniczną [7]

Przyczyna	Rodzaj barwienia	Bakteria	Częstość (%)
Zakażenia jednym drobnoustrojem			90
Gram-dodatnie			57
		<i>Staphylococcus</i> (koagulazo-ujemny)	28
		<i>Streptococcus</i>	15
		<i>Staphylococcus</i> (koagulazo-dodatni)	5
Gram-ujemne			34
		<i>Escherichia coli</i>	14
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4
Zakażenia mieszane			10
Przynajmniej jedna Gram-ujemna			6
Tylko Gram-dodatnie			4

13% (ryzyko zgonu — ok. 5%). U chorych na niektóre nowotwory układu krwiotwórczego (np. ostre białaczki) ryzyko zgonu jest co najmniej 2-krotnie większe.

Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań GN zależy od wielu czynników, spośród których istotne są przede wszystkim:

- rodzaj i stopień zaawansowania oraz stopień kontroli nowotworu;
- sposób leczenia przeciwnowotworowego;
- wystąpienie GN w trakcie hospitalizacji;
- czas trwania i nasilenie neutropenii;
- obecność infekcji narządowej;
- choroby współwystępujące;
- uszkodzenia innych narządów (w tym błon śluzowych);
- wiek i stan sprawności ogólnej.

Na podstawie analizy przebiegu GN w grupie ponad 1000 chorych z różnymi nowotworami Międzynarodowe Stowarzyszenie Leczenia Wspomagającego Nowotworów (MASCC, *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*) [8] zaproponowało praktyczną skalę oceny ryzyka związanego z omawianym powikłaniem (tab. 3). U chorych z małym ryzykiem w skali MASCC (≥ 21 punktów) częstość występowania poważnych powikłań neutropenii wynosi 6% (prawdopodobieństwo zgonu — 1%). Jeżeli liczba punktów jest mniejsza od 21, to ryzyko poważnych powikłań wynosi aż 39% (ryzyko zgonu — 14%). Skala MASCC ze względu na swoją prostotę i łatwość stosowania jest rutynowo wykorzystywana w praktyce klinicznej do oceny ryzyka towarzyszącego GN.

Tabela 3. Skala oceny ryzyka powikłań gorączki neutropenicznej według MASCC [8]

Cecha	Punkty
Objawy kliniczne zależne od nowotworu lub współistniejących schorzeń	
— nieobecność lub niewielkie	5
— umiarkowane	3
Skurczowe ciśnienie tętnicze > 90 mm Hg	5
Nieobecność przewlekłej obturacyjnej choroby płuc	4
Nowotwór inny niż hematologiczny lub hematologiczny, jeżeli nie było wcześniej zakażenia grzybiczego	4
Nieobecność odwodnienia	3
Wystąpienie objawów poza szpitalem	3
Wiek < 60 lat	2

Sumuje się punkty przypisywane poszczególnym cechom. Jeżeli objawy kliniczne są znaczne, to nie przyznaje się za cechę punktów. Maksymalna i możliwa liczba punktów wynosi 26. Niskie ryzyko powikłań występuje w przypadku liczby punktów ≥ 21

Tabela 4. Śmiertelność chorych z gorączką neutropeniczną i bakteriami w zależności od rodzaju patogenu oraz ryzyka według skali MASCC [7]

Liczba punktów MASCC	Śmiertelność (%)	
	Gram-dodatnie	Gram-ujemne
≥ 21	2	6
15–20	6	23
< 15	28	43

Wystąpienie bakteriemii pogarsza rokowanie. U osób z jałowymi posiewami krwi poważne powikłania dotyczą 10% (zgon — 3%), podczas gdy u chorych z bakteriami ryzyko wynosi 21% (zgon — 10%). Śmiertelność w przebiegu GN z bakteriami zależy od rodzaju patogenu. Śmiertelność związana z bakteriami wywołanymi drobnoustrojami Gram-dodatnimi i Gram-ujemnymi wynosi, odpowiednio, około 5% i około 20% [9]. Uwzględnienie etiologii bakteriemii wnosi dodatkową wartość rokowniczą do skali MASCC, zwłaszcza u chorych obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia powikłań (tab. 4).

Diagnostyka gorączki neutropenicznej

Badanie podmiotowe

Wywiad powinien umożliwiać uzyskanie informacji na temat: rodzaju i zaawansowania nowotworu, terminu zastosowania i dawek leków ostatniego cyklu ChT, przebytych ostatnio zabiegów chirurgicznych i stosowaniu

innych metod przeciwnowotworowego postępowania, chorób współwystępujących, wcześniejszych epizodów gorączki lub infekcji, ekspozycji na działanie czynników zakaźnych, dodatkowo stosowanych leków (w tym antybiotyków i glikokortykosteroidów), wyników badań mikrobiologicznych, towarzyszących objawów mogących wskazywać umiejscowienie zakażenia (np. kaszel, zaburzenia w oddawaniu moczu, biegunka, ból gardła), alergii na leki.

Badanie przedmiotowe

Badanie przedmiotowe umożliwia ocenę ogólnego stanu chorego, stanu nawodnienia, potencjalnych miejsc infekcji (skóra, okolica odbytu, układ oddechowy, jama ustna, okolica wprowadzenia cewnika żylnego). Niezbędne jest przeprowadzenie pomiaru ciśnienia tętniczego. Z uwagi na neutropenię objawy zakażenia mogą być bardzo słabo eksponowane lub nawet utajone, a obraz infekcji może być zniekształcony w przypadku stosowania glikokortykosteroidów lub u osób w starszym wieku.

U części chorych z powikłaniami infekcyjnymi neutropenii nie występuje gorączka, a temperatura ciała może być nawet niższa niż prawidłowa. Sytuacje, w których neutropenii towarzyszą objawy sugerujące proces zapalny (np. ból brzucha, zmiany ogniskowe na skórze lub nadżerki na śluzówkach) należy traktować jak aktywną infekcję (IV, B). W przypadku współwystępowania znacznego osłabienia, hipotonii, obniżenia ciepłoty ciała u osoby z neutropenią należy uwzględnić możliwość wystąpienia posocznicy (zwłaszcza wywołanej przez bakterie Gram-ujemne).

Badania dodatkowe

W każdym przypadku należy wykonać badania (IV, A):
 — morfologii krwi z obrazem leukocytów i liczbą płytek;
 — stężenia mocznika, kreatyniny, sodu, potasu i bilirubiny;
 — aktywności aminotransferaz asparaginowej (AspAT) i alaninowej (AlAT);
 — posiewów krwi pobranej z 2 miejsc, przy czym w przypadku obecności cewnika w żyłę centralnej lub implantowanego portu do chemioterapii zdecydowanie zaleca się pobranie krwi z wkłucia obwodowego a także drugie z cewnika/portu); materiał należy pobrać przed podaniem antybiotyku.

Zalecane jest także wykonanie badania rentgenowskiego (RTG) klatki piersiowej (IV, C) u wszystkich chorych z GN [bezwzględnie konieczne u chorych z objawami sugerującymi infekcję płucną, wtedy także rozważenie wykonania badania tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej].

Opcjonalnie (badania zlecane w zależności od sytuacji klinicznej) można wykonać: posiewy z innych miejsc,

RTG zatok przynosowych, ultrasonografię (USG) jamy brzusznej, TK — w zależności od wskazań klinicznych — klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy lub ośrodkowego układu nerwowego (w przypadku podejrzenia zapalenia ośrodkowego układu nerwowego konieczne jest ponadto wykonanie punkcji w celu pobrania płynu mózgowo-rdzeniowego do badania), badanie ogólne i posiew moczu, badanie stolca w kierunku bakterii bez-tlenowych (przede wszystkim toksyn A i B *Clostridium difficile*) i innych patogenów, gazometrię, badanie białka ostrej fazy (CRP, *C-reactive protein*), prokalcytoniny, koagulogram i inne (IV, C).

U każdego chorego z podejrzeniem infekcji należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku posocznicy (IV, A). W ramach obecnie obowiązującego konsensusu (Sepsis-3) [10] początkowy test qSOFA (ciśnienie tętnicze ≤ 100 mm Hg, częstość oddechów ≥ 22 /min, zaburzenia świadomości) pozwala na oszacowanie ryzyka posocznicy (większe, gdy obecne co najmniej 2 czynniki). Dla jej rozpoznania konieczne jest udokumentowanie niewydolności narządowej na podstawie punktacji SOFA (nagła zmiana o ≥ 2 punkty) uwzględniającej wskaźnik oksygenacji, liczbę płytek krwi, stężenie bilirubiny, średnie ciśnienie tętnicze, stężenie kreatyniny i stan świadomości w skali Glasgow.

Leczenie

Sposób postępowania zależy od ryzyka towarzyszącego GN. Możliwe są: leczenie chorych w warunkach szpitalnych, krótkotrwała hospitalizacja z kontynuacją terapii w warunkach ambulatoryjnych lub leczenie całkowicie ambulatoryjne.

Według zaleceń NCCN [4] hospitalizacja jest konieczna (GN dużego ryzyka), m.in. jeżeli:

- liczba punktów w skali MASCC jest mniejsza niż 21 lub
- występuje przynajmniej jedna z następujących cech:
 - GN wystąpiła w trakcie hospitalizacji,

- współwystępują istotne choroby lub stan kliniczny jest niestabilny,
- przewidywany czas trwania agranulocytozy (liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 100/\mu\text{l}$) wynosi przynajmniej 7 dni,
- występują cechy niewydolności wątroby (aktywność AlAT lub AspAT 5 razy powyżej górnej granicy normy),
- obecne są cechy niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min),
- stwierdza się progresję choroby nowotworowej lub brak całkowitej remisji u chorego na ostrą białaczkę,
- występuje zapalenie płuc lub inne zakażenie istotne klinicznie,
- stosowane jest leczenie alemtuzumabem,
- stwierdza się zapalenie błon śluzowych w stopniach 3. lub 4.

Pozostali chorzy (z tzw. GN małego ryzyka) mogą być leczeni w warunkach ambulatoryjnych lub szpitalnych. Na decyzję o postępowaniu całkowicie ambulatoryjnym znacząco wpływają również uwarunkowania organizacyjne i socjalne oraz psychologiczne (zapewniona stała opieka w domu, czas dotarcia z miejsca zamieszkania chorego do szpitala ≤ 1 godziny, łatwy kontakt telefoniczny z ośrodkiem onkologicznym, dobry stopień realizacji przez chorego zaleceń lekarza itp.) (IV, C).

Najważniejszym elementem leczenia chorych z GN jest empiryczna antybiotykoterapia o szerokim spektrum działania, która powinna obejmować potencjalnie najważniejsze patogeny (tab. 5) (I, A), a także uwzględniać sytuację epidemiologiczną w ośrodku (w tym — zapadalność na zakażenia poszczególnymi patogenami i ich antybiotykowrażliwość) i dane na temat nosicielstwa (np. MRSA, *Methicillin resistant Staphylococcus aureus*) (IV, A).

Zaleca się, żeby antybiotykoterapię rozpocząć jak najszybciej od rozpoznania GN, najlepiej w ciągu 1 godziny (III, B).

Tabela 5. Najczęściej wykorzystywane leki przeciwbakteryjne oraz ich przykładowe skojarzenia w terapii empirycznej chorych z gorączką neutropeniczną [2, 4]

Sposób leczenia	Leki
Antybiotykoterapia dożylna	— aminoglikozyd + piperacylina z tazobaktamem
— skojarzona	— aminoglikozyd + ceftazydym
	— cyprofloksacyna + piperacylina z tazobaktamem
	— aztreonam + wankomycyna (jeśli występuje alergia na penicyliny) (IV, B)
— monoterapia	— imipenem z cylastatyną
	— meropenem
	— ceftazydym
	— piperacylina z tazobaktamem
	— cefepim
Antybiotykoterapia doustna	— cyprofloksacyna + amoksycylina z kwasem klawulanowym
	— cyprofloksacyna + klindamycyna (jeśli występuje alergia na penicyliny) (IV, B)

Po identyfikacji patogenu i określeniu jego wrażliwości na antybiotyki należy zastosować antybiotykoterapię zgodną z wynikiem wymienionego badania zamiast leczenia empirycznego (I, A).

Leczenie chorych z GN małego ryzyka [2, 4]:

- empiryczna antybiotykoterapia doustna cyprofloksacyną i amoksycyliną z kwasem klawulanowym (I, A) [ewentualnie moksyflokscyna w monoterapii (I, A) bądź lewofloksacyna (II, B)] lub dożylna (u chorych hospitalizowanych). Chinolony nie powinny być stosowane u chorych, którzy otrzymali cyprofloksacynę jako profilaktykę wystąpienia GN (IV, A);
- zaleca się podanie pierwszej dawki antybiotyków w szpitalu i obserwację stanu klinicznego chorego oraz tolerancji leczenia przez co najmniej 4 godziny przed wypisem (u osób niewymagających hospitalizacji) (IV, B);
- chorzy, którzy wymagali hospitalizacji i stosowania antybiotyków drogą dożylną mogą kontynuować leczenie drogą doustną w warunkach ambulatoryjnych w przypadku stwierdzenia stabilnego stanu ogólnego, uzyskania poprawy klinicznej i ustąpienia gorączki po 48 godzinach pobytu w szpitalu (IV, C).

Leczenie chorych z GN dużego ryzyka [2, 4]:

- dożylna antybiotykoterapia szerokowidmowa w warunkach hospitalizacji (I, A).

W ramach leczenia wstępnego antybiotyki mogą być, w zależności od sytuacji klinicznej, stosowane pojedynczo (ryzyko nefrotoksyczności jest wtedy mniejsze) lub w sposób skojarzony. U chorych, u których ryzyko długotrwałej neutropenii jest większe, w przypadku bakteriemii, powikłanej GN lub oporności na zastosowane leczenie należy rozważyć skojarzenie antybiotyku β -laktamowego o aktywności przeciwko *Pseudomonas sp.* z aminoglikozydem (I, C) lub niekiedy, z wankomycyną (I, C).

W niektórych sytuacjach klinicznych zalecenia ulegają modyfikacjom; najważniejsze spośród nich dotyczą [2, 4]:

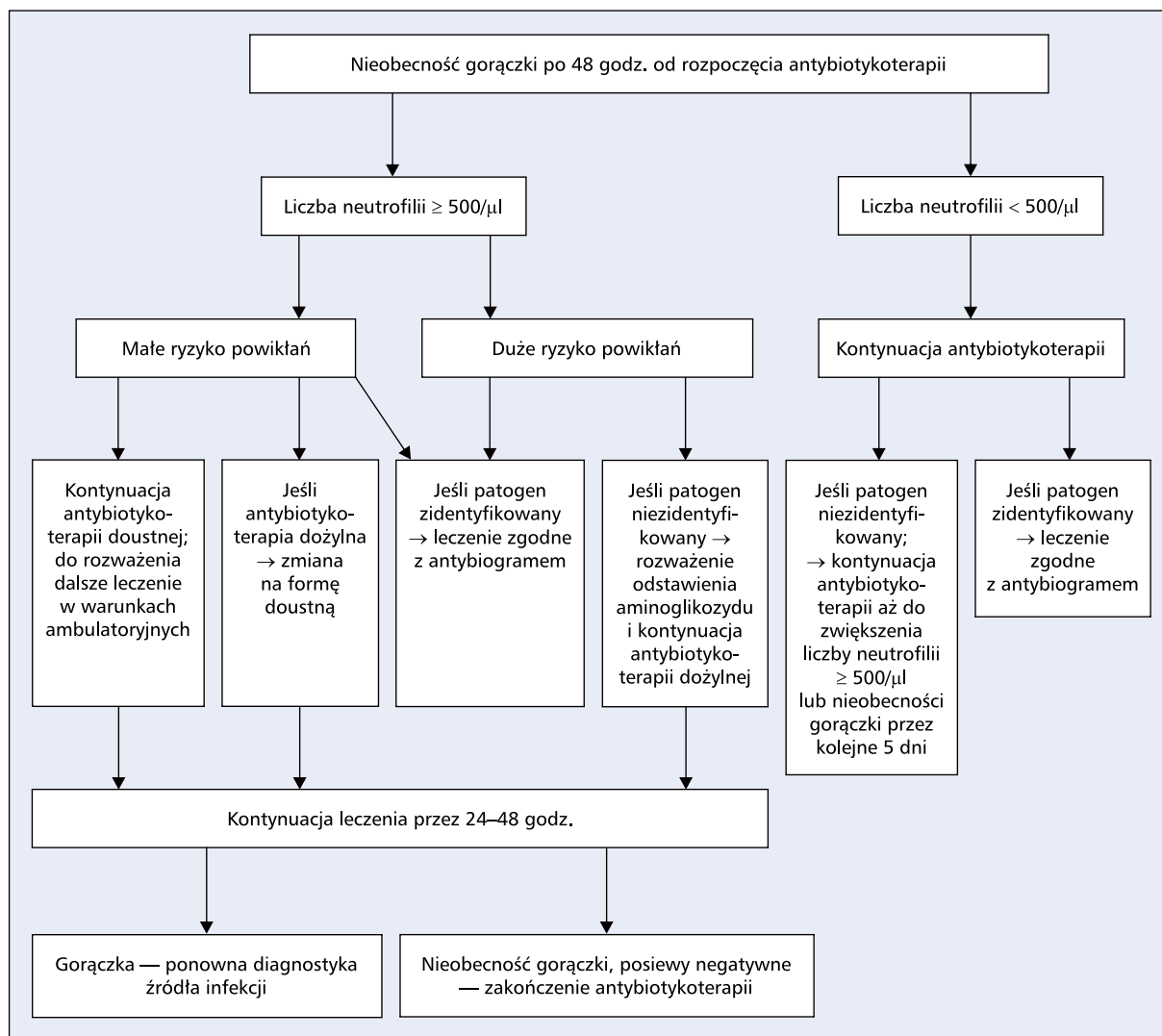
- posocznicy — do szerokowidmowej antybiotykoterapii beta-laktamem (cefepim, meropenem, imipenem/cylastatyna, piperacylina/tazobaktam) należy dołączyć aminoglikozyd i wankomycynę (I, A), a także rozważyć dołączenie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej (IV, B);
- wstrząsu septycznego — jak wyżej (dodatkowo płynoterapia, tlenoterapia, wazopresory i ewentualnie kortykosteroidy — np. hydrokortyzon 50 mg *i.v.* co 6 godzin) (IV, A);
- zapalenia płuc — zestaw poszerza się o lek aktywny wobec *Mycoplasma* (makrolid) (IV, B), a przy podejrzeniu etiologii *Pneumocystis* lekiem z wyboru jest kotrymoksazol (IV, A);
- rozpoznania bakteriemii Gram-dodatniej przed ostateczną identyfikacją patogenu — wskazane jest dołączenie wankomycyny (IV, A);

- biegunki — do zestawu dodaje się metronidazol lub wankomycynę (w postaci doustnej) i wykonuje się badanie kału w kierunku toksyn *Clostridium difficile* (IV, B);
- podejrzenia bakteriemii związanej z obecnością cewnika żylnego — zaleca się rozważenie włączenia glikopeptydu (np. wankomycyny) (II, A). Bez względu na konieczność jest możliwie jak najszybsze uzyskanie rozpoznania mikrobiologicznego. Przydatną w praktyce i prostą (aczkolwiek wymagającą posiadania automatycznego przyrządu do wykrywania wzrostu bakterii) metodą rozpoznawania bakteriemii związanych z obecnością cewnika naczyniowego jest wykonanie dwóch posiewów próbek krwi, pobranych jednocześnie z cewnika oraz z żyły obwodowej i zanotowanie czasu do uzyskania wyniku dodatniego [11]. Jeśli czas do wystąpienia wzrostu bakterii dla próbki pobranej z cewnika jest krótszy przynajmniej o 2 godziny w porównaniu z próbką pobraną z żyły obwodowej, wskazuje to z dużym prawdopodobieństwem na zakażenie związane z obecnością cewnika naczyniowego (I, A), który powinien zostać usunięty (zwłaszcza w przypadku zakażenia implantowanego portu naczyniowego (II, B), przedłużającej się gorączki i bakteriemii pomimo stosowanej antybiotykoterapii, w przypadku zakażenia *Candida*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* lub zakrzepicy żylnnej);
- zakażenia w obrębie jamy brzusznej lub miednicy — do zestawu dołącza się metronidazol (chyba, że pacjent otrzymuje karbapenem lub piperacylinę z tazobaktamem) (IV, B);
- zakażenia skóry i tkanki podskórnej — zalecane jest rozważenie dołączenia glikopeptydu (IV, C);
- podejrzenia zakażenia wirusowego: wirusem HSV lub VZV (pęcherzyki na błonach śluzowych, półpasiec) — do zestawu dołączany jest acyklowir (I, A), w przypadku podejrzenia zakażenia wirusem grypy należy rozważyć zastosowanie zanamiwiru lub oseltamiwiru (IV, C);
- podejrzenia zakażenia grzybiczego (martwicze owrzodzenia błon śluzowych jamy ustnej, cechy kandydozy jamy ustnej, bolesne połykanie) — należy wdrożyć diagnostykę mikrobiologiczną w kierunku grzybicy, a do zestawu dołączyć lek przeciwgrzybiczy (gdy obraz kliniczny sugeruje kandydozę — flukonazol) (I, A);
- zakażenia u chorych w trakcie intensywnej ChT przebiegającej z masowym uszkodzeniem błon śluzowych (większe ryzyko zakażeń paciorkowcami penicylinoopornymi) — należy rozważyć zastosowanie wankomycyny w ramach wstępnego leczenia, zwłaszcza, gdy wcześniej włączono ceftazydym (IV, B);
- zakażenia poprzedzonego profilaktyką chinolonami — należy rozważyć zastosowanie wankomycyny w ramach wstępnego leczenia (IV, B).

W trakcie leczenia empirycznego codziennie należy monitorować stan kliniczny chorego oraz powtarzać dodatkowe badania (morfologia krwi, stężenie kreatyniny w surowicy oraz inne, w zależności od sytuacji klinicznej) do momentu ustąpienia gorączki i obserwowanego stabilnego zwiększenia liczby neutrofilii do co najmniej 500/ μl (IV, A). Oceny odpowiedzi na leczenie dokonuje się po 48 godzinach, o ile stan chorego jest stabilny. Dalsze postępowanie zależy od sytuacji klinicznej i powinno być następujące (ryc. 1):

1. Ustąpienie gorączki + brak cech zakażenia + jałowy posiew krwi + liczba neutrofilii przynajmniej 500/ μl :
 - a) małe ryzyko — kontynuacja antybiotykoterapii drogą doustną (ewentualnie w warunkach ambulatoryjnych) (II, A);
 - b) duże ryzyko — kontynuacja antybiotykoterapii drogą dożylną (ewentualnie odstawienie aminoglikozydu) (IV, B);

- c) jeśli gorączka nie wystąpi przez kolejne 24–48 godzin — przerwanie antybiotykoterapii (IV, A);
 - d) antybiotykoterapię można również zakończyć, jeżeli liczba neutrofilii jest mniejsza od 500/ μl i gorączka nie występuje od co najmniej 5–7 dni.
2. Utrzymywanie się gorączki + stabilny stan chorego + nieobecne cechy zakażenia + jałowy posiew krwi — kontynuacja dotychczasowego leczenia do spełnienia warunków jak wyżej. Jeżeli mimo empirycznej antybiotykoterapii gorączka trwa 3–5 dni i z ponownych posiewów krwi nie wyizolowano patogenu bakteryjnego, należy rozważyć wdrożenie diagnostyki mikrobiologicznej w kierunku zakażenia grzybiczego i rozpocząć dożylną empiryczną terapię przeciwgrzybiczą (I, A) fluonazolem (w przypadku małego ryzyka aspergillozy) albo amfoterycyną B pod różnymi postaciami, itrakonazolem (w Polsce preparaty do iniekcji nie są dostępne), echino-



Rycina 1. Schemat postępowania u chorych bez gorączki po 48 godzinach stosowania antybiotykoterapii

kandyną (np. kaspofunginą) lub opcjonalnie worykonazolem. Zalecane jest także wykonanie TK klatki piersiowej z objęciem wątroby i śledziony. W przypadku prawdopodobnego lub potwierdzonego zakażenia grzybiczego rozpoczyna się leczenie celowane zależnie od sytuacji klinicznej i wyników badania mikrobiologicznego (I, A).

3. Identyfikacja mikrobiologiczna patogenu — leczenie zgodne z antybiogramem (czas zależny od sytuacji klinicznej, na ogół co najmniej 10–14 dni, a w przypadku potwierdzonego zakażenia grzybiczego — kilka tygodni) (I, A).
4. Utrzymywanie się gorączki + niestabilny stan chorego + brak identyfikacji patogenu — ponowne wykonanie badań dodatkowych (w tym diagnostyka w kierunku przyczyny nieinfekcyjnej, niebakteryjnej lub bakteryjnego zakażenia patogenami lekoopornymi) i zmiana dotychczasowej antybiotykoterapii (dołączenie leku przeciwgrzybiczego zgodnie z powyższymi zaleceniami, dodanie glikopeptydu, ew. zastosowanie karbapenemu, jeżeli wcześniej nie był stosowany) oraz konsultacja mikrobiologa szpitalnego (IV, A).

Zdecydowanie nie zaleca się rutynowego stosowania G-CSF w leczeniu wszystkich chorych z GN. W metaanalizie 14 badań z randomizacją, w których w grupie około 1500 chorych porównywano stosowanie czynników wzrostu kolonii granulocytów lub granulocytów i makrofagów w odniesieniu do placebo, nie wykazano zmniejszenia umieralności w związku ze stosowaniem granulopoetyn i związanej z zakażeniami (wykazano krótszy czas trwania hospitalizacji chorych oraz czas do zwiększenia liczby granulocytów obojętnochłonnych) [12] (I, A). Dodanie G-CSF do antybiotykoterapii należy jednak rozważyć w sytuacji, gdy [13] (IV, A):

- nie ma odpowiedzi na antybiotykoterapię;
- obecne jest ciężkie i zagrażające życiu zakażenie lub występują powikłania (posocznica, wstrząs septyczny);
- stwierdza się GN, mimo stosowania profilaktyki niepegylowanymi czynnikami wzrostu;
- współwystępują inne czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia powikłań (wiek > 65 lat, neutropenia < 100/ μ l lub trwająca > 10 dni, zakażenia grzybicze, wystąpienie GN w trakcie hospitalizacji, wcześniejsze epizody GN).

Nie ma danych wskazujących, że chorzy z GN mogą odnieść korzyści z przetaczania granulocytów.

Zapobieganie neutropenii

Profilaktyka wtórna

W przypadku wystąpienia GN po ChT należy od następnego cyklu rozważyć zastosowanie wtórnej

profilaktyki przy użyciu G-CSF [13]. Alternatywnym sposobem postępowania, preferowanym w większości sytuacji klinicznych, jest zmniejszenie dawek leków lub zastosowanie mniej mielotoksycznego schematu ChT. Decyzja w znacznym stopniu zależy od intencji stosowanego leczenia. W wybranych przypadkach wskazaniem do wtórnej profilaktyki może być wystąpienie nie tylko GN, ale także bezobjawowej neutropenii będącej przyczyną opóźnienia zastosowania kolejnych cykli ChT, ponieważ u części chorych leczonych radykalnie zmniejszenie intensywności dawki może niekorzystnie wpływać na rokowanie (np. w terapii uzupełniającej raka piersi, leczeniu niektórych typów chłoniaków, nowotworów jądra). Profilaktyczne stosowanie G-CSF nie jest wystarczającym postępowaniem w przypadku obecności innych objawów niepożądanych o istotnym znaczeniu (np. małopłytkowości lub toksyczności narządowych), ponieważ nie zmniejsza ryzyka ich wystąpienia. W profilaktyce GN można stosować dwie grupy preparatów G-CSF — postaci pegylowane (np. pegfilgrastym i lippegfilgrastym) lub niepegylowane (np. filgrastym). Postacie pegylowane stosuje się w pojedynczym wstrzyknięciu (6 mg) wykonywanym po ChT (ok. 24 godziny). Postaci pegylowanych nie powinno się stosować w przypadku prowadzenia ChT o częstotliwości kolejnych cykli mniejszej niż 14 dni. Stosowanie niepegylowanych postaci G-CSF (np. filgrastym) rozpoczyna się między 24. i 72. godziną po zastosowaniu ChT (dawka 5 μ g/kg z zaokrągleniem do pełniej ampułki) podskórnie, codziennie, do ustąpienia przewidywanego nadiru (zwykle \geq 5–7 dni) oraz uzyskania prawidłowej lub nieznacznie zmniejszonej, ale ustabilizowanej liczby neutrofilii. Nie ma danych wskazujących na różnice w skuteczności preparatów G-CSF, w tym pegylowanych i niepegylowanych [14].

Profilaktyka pierwotna

Pierwotne postępowanie profilaktyczne polega na stosowaniu G-CSF od pierwszego cyklu ChT. Wyniki metaanaliz badań z grupą kontrolną wskazują, że pierwotna profilaktyka zmniejsza częstość występowania i skraca czasy trwania GN, antybiotykoterapii oraz hospitalizacji, a także zmniejsza ryzyko występowania zakażeń [15]. Te następstwa są wyraźne w przypadku częstszego niż 20% występowania GN w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono natomiast wpływu profilaktyki pierwotnej na zmniejszenie ryzyka zgonu, co jest niezależne od stopnia mielotoksyczności ChT. W metaanalizach dotyczących oceny wpływu profilaktyki pierwotnej na m.in. przeżycie chorych poddawanych ChT wskazano wprawdzie na nieznaczne zmniejszenie umieralności u chorych otrzymujących pierwotną profilaktykę (mimo większej częstości występowania ostrej białaczki lub zespołów mielodysplastycznych [16]), ale efekt ten najprawdopodobniej zależy od założonej większej inten-

sywności leczenia w wymienionych grupach (metaanaliza obejmowała m.in. badania dotyczące intensywnej ChT uzupełniającej w raku piersi wspomaganą G-CSF). Analiza ograniczona do badań porównujących identyczne schematy leczenia ujawniła wyłącznie nieistotny statystycznie trend do wydłużenia czasu życia [17].

Pierwotna profilaktyka jest przedmiotem kontrowersji, a ze względu na brak wpływu na umieralność ważną rolę w ustalaniu wskazań odgrywają analizy farmakoekonomiczne.

Powszechnie akceptowanym wskazaniem jest konieczność stosowania ChT o teoretycznym ryzyku wystąpienia GN większym niż 20% i jest to wskazanie niezależne od innych czynników (tab. 1) [13] (I, A). Jeżeli zastosowanie ChT wiąże się z ryzykiem wystąpienia GN wynoszącym 10–20%, to wskazaniem do włączenia profilaktyki pierwotnej może być obecność dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia GN oraz jej powikłań (np. wiek > 65. rż., występowanie GN w trakcie wcześniej prowadzonej ChT, duże zaawansowanie nowotworu, przerzuty w szpiku, przebyta RT z objęciem części układu kostnego zawierającego znaczną część szpiku, zły stan sprawności ogólnej, niedożywienie, płeć żeńska, niedokrwistość, upośledzenie czynności nerek i wątroby) i inne (IV, C). Zastosowanie profilaktyki pierwotnej może być uzasadnione przy współistnieniu kilku spośród wymienionych czynników, przede wszystkim w przypadku leczenia o charakterze radykalnym. Profilaktyka pierwotna neutropenii jest też niezbędnym elementem schematów chemioterapii podawanych w krótszych niż standardowe odstępach (tzw. schematy z większą gęstością dawkowania) (I, A). Zawsze jednak należy rozważyć możliwości zmiany schematu ChT na mniej mielotoksyczny, odroczenia rozpoczęcia leczenia do czasu wyrównania stwierdzonych zaburzeń lub zredukowania dawek leków. W kwalifikowaniu chorych do profilaktyki pierwotnej duże znaczenie ma intencja leczenia (znacznie rzadziej w postępowaniu paliatywnym) [2, 14, 18].

Sposób stosowania G-CSF jest analogiczny do wykorzystywanego w ramach profilaktyki wtórnej.

Pierwotne postępowanie profilaktyczne nie jest uzasadnione w przypadku schematów ChT o małym ryzyku wystąpienia GN.

Pomimo wykazanej w badaniach klinicznych aktywności fluorochinolonów w profilaktyce GN, z uwagi na zwiększone ryzyko indukowania rozwoju szczepów bakterii opornych na chinolony, nie zaleca się standardowego ich wykorzystania podczas leczenia chorych na nowotwory narządowe [3]. Jednak w grupie chorych dużego ryzyka, u których spodziewane jest wystąpienie długotrwałej (powyżej 7 dni) i głębokiej (100/ μ l) neutropenii należy rozważyć zastosowanie profilaktyki cyprofloksacyny lub lewofloksacyny (IV, B).

Piśmiennictwo

1. Common Terminology Criteria for Adverse Events (Version 5.0). Dostęp on-line: 10.01.2020 (https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf).
2. Klastersky J, de Na, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016; 27(supl. 5): v111–v118.
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(4): e56–e93, doi: [10.1093/cid/cir073](https://doi.org/10.1093/cid/cir073), indexed in Pubmed: [21258094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21258094/).
4. NCCN Guidelines Version 1.2020. Prevention and treatment of cancer-related infections. Dostęp on-line: 10.01.2020.
5. Crawford J, Caserta C, Roila F, et al. ESMO Guidelines Working Group. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol.* 2010; 21 Suppl 5: v248–v251, doi: [10.1093/annonc/mdq195](https://doi.org/10.1093/annonc/mdq195), indexed in Pubmed: [20555091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20555091/).
6. Kamana M, Escalante C, Mullen CA, et al. Bacterial infections in low-risk, febrile neutropenic patients. *Cancer.* 2005; 104(2): 422–426, doi: [10.1002/cncr.21144](https://doi.org/10.1002/cncr.21144), indexed in Pubmed: [15937905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15937905/).
7. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2007; 30 Suppl 1: S51–S59, doi: [10.1016/j.ijantimicag.2007.06.012](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.06.012), indexed in Pubmed: [17689933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17689933/).
8. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000; 18(16): 3038–3051, doi: [10.1200/JCO.2000.18.16.3038](https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.16.3038), indexed in Pubmed: [10944139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10944139/).
9. Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 32 Suppl 1: S30–S33, doi: [10.1016/j.ijantimicag.2008.06.017](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.06.017), indexed in Pubmed: [18778919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18778919/).
10. Singer M, Deutschman C, Seymour C, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8): 801, doi: [10.1001/jama.2016.0287](https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287).
11. Raad I, Hanna HA, Alakech B, et al. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med.* 2004; 140(1): 18–25, doi: [10.7326/0003-4819-140-1-200401060-00007](https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-1-200401060-00007), indexed in Pubmed: [14706968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14706968/).
12. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(10): CD003039, doi: [10.1002/14651858.CD003039.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003039.pub2), indexed in Pubmed: [25356786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25356786/).
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hematopoietic growth factors. Dostęp on-line: 15.11.2019.
14. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015; 33(28): 3199–3212, doi: [10.1200/JCO.2015.62.3488](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3488), indexed in Pubmed: [26169616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26169616/).
15. Sung L, Nathan PC, Alibhai SMH, et al. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med.* 2007; 147(6): 400–411, doi: [10.7326/0003-4819-147-6-200709180-00010](https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-6-200709180-00010), indexed in Pubmed: [17876022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17876022/).
16. Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2010; 28(17): 2914–2924, doi: [10.1200/JCO.2009.25.8723](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.8723), indexed in Pubmed: [20385991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20385991/).
17. Lyman GH, Dale DC, Culakova E, et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2013; 24(10): 2475–2484, doi: [10.1093/annonc/mdt226](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt226), indexed in Pubmed: [23788754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23788754/).
18. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer.* 2011; 47(1): 8–32, doi: [10.1016/j.ejca.2010.10.013](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.10.013), indexed in Pubmed: [21095116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21095116/).

Profilaktyka i leczenie zakażeń

Prophylaxis and treatment of infections

Rafał Czyżykowski^{1, 2}, Adam Płuzański³

¹Klinika Chemioterapii Nowotworów, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

²Klinika Chemioterapii Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

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

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Czyżykowski R, Płuzański A. Prophylaxis and treatment of infections. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0010.

Należy cytować wersję pierwotną.

Słowa kluczowe: zakażenia, profilaktyka, neutropenia

Key words: infections, prophylaxis, neutropenia

Spis treści

Wprowadzenie	144
Ocena ryzyka zakażeń	144
Profilaktyka zakażeń bakteryjnych	144
Profilaktyka zapalenia płuc spowodowanego przez <i>Pneumocystis jiroveci</i>	145
Profilaktyka przeciwgrzybicza	145
Profilaktyka przeciwwirusowa.....	145
Szczepienia ochronne	145
Zakażenia układu oddechowego	146
Zapalenie płuc u chorych bez neutropenii.....	146
Pozaszpitalne zapalenie płuc.....	146
Szpitalne zapalenie płuc	147
Zakażenia przewodu pokarmowego	147
Zapalenie przełyku	147
Biegunka	147
Zakażenia skóry, tkanki podskórnej i tkanek miękkich	148
Zakażenia układu moczowego	149
Piśmiennictwo	149

Zdaniem autorów i redaktorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego przygotowane z uwzględnieniem naukowych dowodów o wskazanym poziomie i kategorii rekomendacji. Wytyczne powinny być interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Wytyczne nie w każdym przypadku odpowiadają bieżącym zasadom refundacji, które obowiązują w Polsce. W przypadku wątpliwości należy ustalić obecne możliwości refundowania poszczególnych procedur. Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono według następujących kryteriów:

1. Jakość naukowych dowodów

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

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

III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych

IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów

2. Kategorie rekomendacji

A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce

B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce

C — Wskazania określone indywidualnie

Wprowadzenie

U chorych leczonych z powodu nowotworów złośliwych obserwuje się zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń. Zmniejszenie odporności związane z leczeniem przeciwnowotworowym i sama choroba nowotworowa wpływają na nasilenie objawów infekcji i zwiększenie ryzyka wystąpienia powikłań. Przebieg zakażenia w tej grupie chorych bywa nieprzewidywalny i ogranicza możliwość skutecznego leczenia onkologicznego, a w skrajnych przypadkach prowadzi do ciężkich powikłań lub zgonu. Racjonalna profilaktyka, diagnostyka i leczenie zakażeń występujących u chorych na nowotwory złośliwe mogą w istotnym stopniu poprawić ich rokowanie.

Ocena ryzyka zakażeń

W ocenie ogólnego ryzyka wystąpienia zakażeń u pacjenta z rozpoznaniem choroby nowotworowej należy brać pod uwagę następujące czynniki (tab. 1):

- rodzaj i stopień zaawansowania nowotworu;
- rodzaj zastosowanego leczenia przeciwnowotworowego;
- stan podstawowej choroby (np. faza remisji, choroba aktywna, progresja);
- wcześniej przeżyta chemioterapia lub radioterapia;
- stosowanie leczenia immunosupresyjnego;
- indywidualny stan układu odpornościowego (np. upośledzenie odporności nieswoistej wskutek uszkodzenia naturalnych barier układu odpornościowego).

Profilaktyka zakażeń bakteryjnych

Wskazania do zastosowania profilaktyki zakażeń bakteryjnych zależą od oceny ryzyka wystąpienia infek-

cji. U większości chorych otrzymujących chemioterapię z powodu nowotworów narządowych nie ma wskazań do rutynowego stosowania profilaktyki przeciwbakteryjnej (I, A).

Podczas wystąpienia bezobjawowej neutropenii w trakcie leczenia przeciwnowotworowego zastosowanie profilaktyki przeciwbakteryjnej można rozważyć u chorych (IV, A):

- poddanych przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych;
- otrzymujących alemtuzumab;
- otrzymujących analogi puryn;
- z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej;
- z neutropenią co najmniej 3. stopnia według skali CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) trwającą powyżej 7 dni;
- leczonych z powodu chłoniaka, szpiczaka mnogiego lub przewlekłej białaczki limfatycznej (ze względu na heterogenny przebieg choroby wskazania powinny być rozważane indywidualnie) (IV, C).

U chorych kwalifikowanych do profilaktyki zakażeń bakteryjnych rekomenduje się zastosowanie fluorochinolonów (preferowane jest podanie lewofloksacyny) (I, B). W przypadku przeciwwskazań lub złej tolerancji fluorochinolonów można stosować trimetoprim/sulfametoksazol lub doustnie cefalosporynę III generacji.

U chorych poddanych allogenicznemu przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT, *allogenic hematopoietic stem cell transplantation*) i przyjmujących długotrwale duże dawki glikokortykosteroidów (> 20 mg prednizonu dziennie) w przebiegu choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, *graft-versus-host disease*) można stosować intensywniejszą profilaktykę przeciwbakteryjną ze skojarzeniem kilku antybiotyków (np. penicyliny wraz z trimetoprimem/sulfametoksazolem) (IV, B).

Tabela 1. Grupy ryzyka wystąpienia zakażenia u pacjenta z rozpoznaniem choroby nowotworowej [1]

Ogólne ryzyko zakażenia u chorego na nowotwór	Przykłady czynników ryzyka
Małe	— Standardowa chemioterapia większości nowotworów narządowych — Przewidywany czas trwania neutropenii poniżej 7 dni
Umiarkowane	— Auto-HSCT — Leczenie analogami puryn — Rozpoznanie chłoniaka, szpiczaka mnogiego, przewlekłej białaczki limfatycznej* — Przewidywany czas trwania neutropenii 7–10 dni
Duże	— Allo-HSCT — Ostra białaczka szpikowa i limfoblastyczna w trakcie leczenia — Leczenie alemtuzumabem — Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi leczona dużymi dawkami glikokortykosteroidów (> 20 mg prednizonu dziennie) — Przewidywany czas trwania neutropenii powyżej 10 dni

*Na indywidualną ocenę ryzyka wpływają rodzaj leczenia i stopień zaawansowania choroby

Auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — autologiczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych; allo-HSCT (*allogenic hematopoietic stem cell transplantation*) — allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych

Profilaktyka zapalenia płuc spowodowanego przez *Pneumocystis jiroveci* [1]

Lekiem z wyboru w terapii i profilaktyce zakażeń wywołanych przez *Pneumocystis jiroveci* jest trimetoprim/sulfametoksazol. Postępowanie profilaktyczne jest wskazane u chorych:

- poddanych allo-HSCT (I, A);
 - otrzymujących alemtuzumab (IV, A);
 - na ostrą białaczkę limfoblastyczną poddawanych leczeniu przeciwnowotworowemu (I, A).
- Poza tym należy je rozważyć u chorych (IV, B):
- otrzymujących analogi puryn;
 - poddanych autologicznemu przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*);
 - otrzymujących intensywną kortykosteroidoterapię z powodu choroby nowotworowej;
 - otrzymujących temozolomid wraz z radioterapią.

Profilaktyka przeciwgrzybicza [1]

Profilaktyka przeciwgrzybicza nie powinna być standardowo stosowana u wszystkich chorych z neutropenią (IV, C).

Postępowanie takie należy rozważyć u chorych:

- z długotrwałą neutropenią (np. w przebiegu niedokrwistości aplastycznej) (IV, C);
- poddawanych chemioterapii z powodu ostrej białaczki szpikowej lub zespołów mielodysplastycznych (I, A);
- po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych (zwłaszcza po allo-HSCT) (I, A);
- poddawanych terapii immunosupresyjnej z powodu GVHD (I, A).

Wtórna profilaktyka jest wskazana u chorych z epizodem inwazyjnej grzybicy w wywiadzie, poddawanych leczeniu powodującemu długotrwałą neutropenię (III, B).

Profilaktyka przeciwwirusowa [1]

Profilaktyka reaktywacji infekcji HSV, VZV, CMV

U chorych poddanych procedurze HSCT, otrzymujących chemioterapię z powodu ostrych białaczek oraz leczonych alemtuzumabem, dużymi dawkami kortykosteroidów lub analogami puryn ze względu na upośledzenie odporności komórkowej dochodzi do zwiększonego ryzyka reaktywacji latentnych infekcji wirusowych. U chorych seropozytywnych otrzymujących wspomnianą terapię wskazana jest profilaktyka lekiem przeciwwirusowym (IV, B).

Profilaktyka reaktywacji zakażenia HBV

Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) badania przesiewowe w kierunku

wykrycia przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus*) HBV (antygen HBs, przeciwciała anty HBc) są wskazane u chorych na nowotwory, u których planowane jest rozpoczęcie chemioterapii o znacznym potencjale immunosupresyjnym lub u chorych z wywiadem przebytego wirusowego zapalenia wątroby typu B z uwagi na częstsze reaktywacje infekcji (I, A) [2]. W przypadku wykrycia przewlekłego zakażenia, po ocenie wiremii, należy rozpocząć postępowanie profilaktyczne (w Polsce dostępny jest program lekowy z lamiwudyną u chorych na chłoniaki z planowanym leczeniem rytuksymabem) (I, A).

Diagnostyka w kierunku wykrycia niemej klinicznie infekcji wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) i ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) jest wskazana u chorych, których planuje się poddać leczeniu o znaczącym potencjale immunosupresyjnym (np. chemioterapii wysokodawkowanej, leczeniu rytuksymabem, alemtuzumabem) (III, B). U pozostałych chorych onkologicznych celowość diagnostyki wirusologicznej (HBs-Ag, anty-HBc, anty-HCV, anty-HIV) należy oceniać indywidualnie (IV, C), choć zgodnie z zaleceniami NCCN (*National Cancer Comprehensive Network*) wszyscy chorzy, u których planowana jest chemioterapia lub leczenie immunosupresyjne, powinni być poddani takim badaniom przesiewowym [1].

Szczepienia ochronne [1, 3]

U chorych z upośledzoną czynnością układu odpornościowego przeciwwskazane jest przeprowadzanie szczepień z użyciem żywych, atenuowanych szczepionek wirusowych ze względu na znacznie większe niż u osób zdrowych ryzyko wyindukowania infekcji (IV, B). Szczepionki z użyciem patogenów inaktywowanych nie mają takiego potencjału i mogą być bezpiecznie stosowane u chorych z obniżeniem odporności.

Coroczne szczepienia przeciw grypie są zalecane u:

- chorych na nowotwory układu krwiotwórczego lub chłonnego i narządowe (IV, B) — szczepionki inaktywowane;
- najbliższych członków rodziny, opiekunów i pracowników opieki medycznej (IV, B) — także szczepionki atenuowane (szczepionki atenuowane są przeciwwskazane jedynie u osób przebywających w najbliższym otoczeniu chorych ze znacznym zmniejszeniem odporności).

U chorych na nowotwory (głównie układu krwiotwórczego i chłonnego), na różnych etapach postępowania terapeutycznego, w zależności od planowanego leczenia i szacowanego ryzyka zakażenia lub inwazji patogenu, należy rozważyć ponadto podanie szczepień przeciwko HBV (IV, B), a także *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* typu b (IV, C). U chorych z nowotworami poddawanych leczeniu im-

munosupresyjnego, w zależności od stężenia przeciwciał anty-HBs, należy rozważyć rewakcyzację szczepionką przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (IV, C).

Zakażenia układu oddechowego

Objawy infekcji dróg oddechowych nie są charakterystyczne, a należą do nich m.in.: kaszel, duszność, gorączka powyżej 38°C oraz ból w klatce piersiowej. Diagnostyka różnicowa u chorych w trakcie leczenia przeciwnowotworowego, u których wystąpiły objawy ze strony układu oddechowego i zmiany w obrazie radiologicznym płuc, jest trudna i wymaga uwzględnienia możliwości progresji choroby nowotworowej, chorób układu sercowo-naczyniowego, działań niepożądanych leków oraz zaostrzenia współistniejących chorób układu oddechowego.

Do badań pomocnych w diagnostyce różnicowej należą:

- morfologia krwi z rozmazem;
- badanie mikrobiologiczne krwi i płwociny (przed rozpoczęciem antybiotykoterapii);
- tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej;
- w przypadku trudności diagnostycznych wykonanie bronchofiberoskopii z badaniem mikrobiologicznym popłuczyn oskrzelowych w kierunku infekcji bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych i atypowych (szczególnie w przypadkach oporności na dotychczasową terapię empiryczną).

Stwierdzenie w badaniu przedmiotowym zmian osłuchowych nad płucami i jednego z następujących objawów: tachykardia > 100 uderzeń/min, tachypnoe > 24 oddechów/min lub gorączka > 38°C stanowi wskazanie do wykonania badania radiologicznego klatki piersiowej i podstawę do podejrzenia zapalenia płuc (II, A).

Zapalenie płuc u chorych bez neutropenii

Jeśli u chorego poddanego przeciwnowotworowemu leczeniu systemowemu bez neutropenii podejrzewa się wystąpienie zapalenia płuc, konieczne jest dokładne zebranie wywiadu z uwzględnieniem czasu rozpoczęcia

objawów i narażenia na kontakt z czynnikami zakaźnymi w środowisku chorego (infekcje u osób w otoczeniu chorego, kontakt ze zwierzętami, przebyte podróże, infekcje związane z układem klimatyzacji itp.).

Pozaszpitalne zapalenie płuc

Pozaszpitalne zapalenie płuc u dorosłych jest w zdecydowanej większości przypadków wywoływane przez bakterie (tab. 2). Nie ma konieczności rutynowego wykonywania badań bakteriologicznych u wszystkich chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc, u których nie ma wskazań do hospitalizacji (IV, B). Wykonanie badania mikrobiologicznego, w szczególności posiewu płwociny, należy rozważyć, gdy stwierdza się czynniki ryzyka zakażenia drobnoustrojem wielolekoopornym lub jeśli objawy zakażenia wskazują na inną etiologię.

U chorych wymagających hospitalizacji, odkrztuszających ropną płwocinę i z objawami o umiarkowanym lub dużym nasileniu, konieczne jest wykonanie badania mikrobiologicznego płwociny i dwóch posiewów krwi przed rozpoczęciem antybiotykoterapii. W przypadku zapalenia płuc o ciężkim przebiegu oraz w sytuacji, gdy stwierdzono brak odpowiedzi na leczenie antybiotykami beta-laktamowymi, zalecane jest dodatkowo wykonanie oznaczenia antygenów *Streptococcus pneumoniae* i *Legionella pneumophila* w moczu.

Antybiotykoterapia pozaszpitalnego zapalenia płuc powinna obejmować antybiotyk skuteczny wobec *Streptococcus pneumoniae* (np. amoksycylina 3 × 1 g doustnie) (I, A). U osób z łagodnym przebiegiem pozaszpitalnego zapalenia płuc możliwe jest zastosowanie w pierwszym rzucie makrolidu (I, B). W pozaszpitalnym zapaleniu płuc o umiarkowanym przebiegu można zastosować w pierwszym rzucie amoksycylinę z kwasem klawulanowym w dawce 3 × 1,2 g dożylnie lub doustnie amoksycylinę z kwasem klawulanowym w formule SR w dawce 2000/125 mg co 12 godzin (IV, B). W przypadku ciężkiego zapalenia płuc zalecane jest zastosowanie ceftriaksonu lub cefotaksymu w skojarzeniu z makrolidem (II, B). Czas leczenia niepowikłanego pozaszpitalnego zapalenia płuc o lekkim i umiarkowanie ciężkim prze-

Tabela 2. Drobnoustroje najczęściej wywołujące szpitalne i pozaszpitalne zapalenie płuc [4]

Szpitalne zapalenie płuc	Pozaszpitalne zapalenie płuc
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (30–42%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (20%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (10–15%)
<i>Escherichia coli</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i> (3–40%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> (8–10%)
<i>Legionella pneumophila</i>	Wirusy — syncytialny wirus oddechowy (RS, <i>respiratory syncytial virus</i>), rinowirusy (8–10%)
<i>Mycobacterium species</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> (4–5%)
Wirusy	<i>Legionella pneumophila</i> (3–18%)
	Niezidentyfikowane (30%)

biegu powinien wynosić około 7 dni lub około 3 dni od uzyskania stabilizacji stanu klinicznego.

Szpitalne zapalenie płuc

Szpitalne zapalenie płuc jest to zakażenie, do którego dochodzi po upływie co najmniej 48 godzin od przyjęcia chorego do szpitala i które w chwili przyjęcia do szpitala nie pozostawało w okresie inkubacji [5].

Etiologia szpitalnego zapalenia płuc jest zróżnicowana i zależna od sytuacji epidemiologicznej danego oddziału. U wszystkich chorych przed podaniem antybiotyku zalecane jest wykonanie badań mikrobiologicznych — posiewu krwi i płwociny albo popłuczyn z dróg oddechowych.

Leczenie powinno być uzależnione od wyników badań mikrobiologicznych i oceny ryzyka zakażenia wielolekoopornym szczepem bakteryjnym. Ryzyko wystąpienia zakażenia szczepem wielolekoopornym zwiększa się wraz z czasem trwania hospitalizacji (> 4 dób), u chorych otrzymujących wcześniej antybiotykoterapię lub wcześniej hospitalizowanych (do 90 dni przed przyjęciem do szpitala).

Zakażenia przewodu pokarmowego

Zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze przewodu pokarmowego w przebiegu neutropenii mogą przebiegać podobnie i dopiero badanie mikrobiologiczne materiału pobranego z miejsca infekcji pozwala na ustalenie rozpoznania. Planowana terapia powinna uwzględniać prawdopodobieństwo współwystępowania różnych patogenów, stąd poza stosowaniem szerokowidmowej antybiotykoterapii w sytuacjach uzasadnionych klinicznie wskazane może być równoczesne leczenie przeciwwirusowe i/lub przeciwgrzybicze (IV, C).

Zapalenie przełyku [6]

Główną przyczyną zapalenia przełyku są zakażenia drożdżakami lub reaktywacje infekcji wirusem opryszczki (HSV, *Herpes simplex virus*). Obecność pleśniawek w jamie ustnej wskazuje raczej na kandydozę, jednak ich brak nie wyklucza zakażenia grzybami. Jednoznaczne rozpoznanie można ustalić po badaniu endoskopowym z pobraniem materiału do badania mikrobiologicznego, jest to jednak procedura obarczona ryzykiem wystąpienia powikłań, zwłaszcza u chorych z neutropenią czy małopłytkowością. W przypadku podejrzenia kandydozy należy rozpocząć empiryczne leczenie flukonazolem (I, A). Natomiast w sytuacji klinicznych objawów zapalenia przełyku u chorych z neutropenią lub poddawanych terapii immunosupresyjnej należy rozważyć zastosowanie flukonazolu oraz acyklowiru (IV, B).

Biegunka

Czynnikami etologicznymi zakażeń przewodu pokarmowego u chorych onkologicznych mogą być typowe patogeny powodujące biegunkę (np. *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, rotawirusy, adenowirusy oraz norowirusy). Częściej jednak przyczyną infekcji jest flora endogenna — na skutek prowadzonego leczenia obserwuje się patologiczny rozplem bakterii (gatunki *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterococcus*) oraz grzybów (najczęściej *Candida*). Ponadto polekowe uszkodzenie błon śluzowych oraz neutropenia znacząco zwiększają ryzyko wystąpienia zakażenia tymi patogenami w łożysku naczyniowym czy w otrzewnej.

Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (zakażenie *Clostridium difficile*) najczęściej stanowi konsekwencję stosowanej antybiotykoterapii albo samej hospitalizacji, lecz może do niego dojść także w przebiegu neutropenii [7]. Obraz kliniczny obejmuje szeroki zakres nasilenia objawów — od łagodnej biegunki do ostrego rozdęcia okrężnicy (*megacolon toxicum*). Biegunce najczęściej towarzyszą skurczowe bóle brzucha, gorączka i leukocytoza. W każdym przypadku wystąpienia biegunki o potencjalnie infekcyjnym podłożu u chorego otrzymującego leczenie mielosupresyjne lub antybiotykoterapię należy przeprowadzić badanie kału (dwóch próbek), wykorzystując m.in. wielostopniowe algorytmy z oceną obecności toksyn lub genów toksyn A i/lub B oraz dehydrogenazy glutaminianowej (metody te pozwalają na szybkie uzyskanie pozytywnego wyniku) (IV, C). Posiew stolca jest najzulszą metodą, jednak niepraktyczną z uwagi na czas trwania hodowli.

Postępowanie w rzekomobłoniastym zapaleniu jelita grubego obejmuje:

- izolację chorego (IV, B);
- odstawienie antybiotyku będącego przyczyną zakażenia (może to być wystarczające postępowanie u chorych z łagodną postacią) (II, A);
- stosowanie antybiotykoterapii doustnej wankomycyną (I, A) lub fidaksomycyną (I, A); w przypadku łagodnej postaci choroby i ograniczonego dostępu do wymienionych leków można zastosować doustnie metronidazol (IV, C), w bardzo ciężkich postaciach należy rozważyć jednoczesne podawanie metronidazolu dożylnie i wankomycyny doustnie (III, A);
- leczenie chirurgiczne: megacolon toxicum, perforacje, objawy toksemii nieodpowiadające na leczenie zachowawcze (II, B).

Neutropeniczne zapalenie jelita (NZJ) stanowi zagrożenie życia (śmiertelność ok. 50%) [8]. Najczęściej identyfikowanymi patogenami są bakterie Gram-ujemne (rzadziej Gram-dodatnie), a w ok. 5% przypadków przyczynę stanowią zakażenia grzybicze (*Candida albicans*). Do głównych objawów należą: nudności, wymioty, wzdę-

cia i bóle brzucha, gorączka oraz biegunka, czasem krwista. W badaniu TK lub ultrasonograficznym (USG) obserwuje się pogrubienie ściany jelita grubego (> 4 mm). Konieczne jest wykonanie posiewu kału i krwi oraz różnicowanie z infekcją *Clostridium difficile*. Ostateczne rozpoznanie jest możliwe na podstawie badania histopatologicznego, jednak ze względu na znaczne ryzyko powikłań diagnostyka endoskopowa nie jest wskazana (IV, C).

Postępowanie w neutropenicznym zapaleniu jelita obejmuje:

- stosowanie ścisłej diety (poza łagodną postać) oraz nawadnianie (IV, A) i ewentualne żywienie pozajelitowe (IV, B);
- stosowanie szerokowidmowej antybiotykoterapii obejmującej swoim spektrum *Clostridium difficile*, bakterie tlenowe i beztlenowe; większość autorów zaleca monoterapię karbapenemem, piperacyliną z tazobaktamem albo skojarzoną cefalosporynami III bądź IV generacji z metronidazolem (IV, A);
- rozważenie zastosowania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) (I, B);
- leczenie operacyjne w przypadku powikłań (IV, C);
- leczenie przeciwgrzybicze przy braku odpowiedzi na antybiotykoterapię (IV, B).

Zakażenia skóry, tkanki podskórnej i tkanek miękkich

U chorych na nowotwory, zwłaszcza poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu lub z głęboką neutropenią, kliniczne cechy infekcji w obrębie skóry i tkanek miękkich często przybierają postać o mniejszym nasileniu i obrazie odmiennym od obserwowanych u osób bez choroby nowotworowej. Zazwyczaj początkową manifestacją są subtelne zmiany rumieniowe, wykwity plamiste lub plamisto-grudkowe, guzki czy objawy zapalenia tkanki podskórnej. Zakażenie może się pierwotnie rozwijać w obrębie wymienionych tkanek lub stanowić manifestację infekcji uogólnionej. Jego źródłem mogą być bakterie, wirusy, grzyby, a także pasożyty.

Przed rozpoczęciem leczenia wskazane jest pobranie materiału do badania histopatologicznego i mikrobiologicznego (IV, C), a u niektórych chorych wykonanie badań obrazowych w celu oceny zaawansowania zmian zapalnych (IV, C). Antybiotykoterapia powinna obejmować swoim spektrum bakterie Gram-dodatnie (najczęstsze podłoże) (IV, A). U chorych z gorączką neutropeniczną i objawami sugerującymi zapalenie skóry, tkanki podskórnej lub tkanek miękkich należy rozważyć dołączenie wankomycyny do standardowo stosowanej antybiotykoterapii (do czasu uzyskania wyniku posiewu) (I, A), a u chorych z długotrwałą neutropenią rozważyć dołączenie leku przeciwgrzybiczego (IV, C).

Zakażenia skóry i tkanek miękkich okolicy kroczowej najczęściej wiążą się z infekcją bakteriami Gram-ujemnymi albo beztlenowymi. Spektrum stosowanej antybiotykoterapii powinno obejmować wymienione grupy patogenów (IV, A).

Zakażenia odcewnikowe (związane z linią donaczyniową) mogą przebiegać jako infekcje miejscowe, zakażenia tunelu cewnika, zapalenia żyły lub zakażenia krwi. Czynniki etiologicznymi większości zakażeń są bakterie Gram-dodatnie (najczęściej gronkowiec koagulazoujemny) [9]. W przypadku podejrzenia obecności infekcji odcewnikowej należy przeprowadzić posiewy krwi pobranej równocześnie z cewnika i z żyły obwodowej oraz oznaczyć czas do uzyskania dodatniego posiewu (interpretacja znajduje się w części wytycznych dotyczącej neutropenii), a także rozpocząć antybiotykoterapię wankomycyną (I, A). U chorych z rozpoznaniem gorączki neutropenicznej podejrzenie zakażenia odcewnikowego jest wskazaniem do dołączenia wankomycyny do standardowej empirycznej antybiotykoterapii do czasu bakteriologicznego potwierdzenia infekcji (IV, A). Usunięcie cewnika nie jest bezwzględnie konieczne w przypadku stabilnego stanu chorego i niezidentyfikowania mikrobiologicznego czynnika przyczynowego. Prawdopodobieństwo skutecznego leczenia bez usuwania cewnika zależy od oceny klinicznej i rodzaju patogenu odpowiedzialnego za infekcję. Zakażenie ograniczone do miejsca wkłucia zazwyczaj (poza przypadkami o ciężkim przebiegu) nie wymaga usunięcia cewnika, jednak poza posiewami krwi należy pobrać wymaz z podejrzanego miejsca, a następnie zastosować antybiotykoterapię obejmującą swoim spektrum rozpoznany patogen.

Wskazaniami do usunięcia cewnika są (IV, A):

- posocznica, niestabilny stan ogólny u chorych z podejrzeniem zakażenia odcewnikowego;
- poważne, klinicznie jawne zakażenie kanału cewnika lub implantowanego portu do chemioterapii;
- septyczne zakrzepowe zapalenie żył;
- utrzymująca się bakteriemia pomimo stosowanej antybiotykoterapii;
- zakażenie atypowymi mykobakteriami;
- kandydemia;
- usunięcie cewnika należy także rozważyć w przypadku zakażeń: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Bacillus*.

Najczęstszą przyczyną infekcji wirusowych skóry u chorych poddawanych leczeniu przeciwnowotworowemu są reaktywacje latentnych zakażeń wirusami HSV albo wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV, *Varicella zoster virus*) [10]. Przebiegają głównie jako wysypka pęcherzykowa, jednak u chorych ze zmniejszoną odpornością częściej niż u osób o prawidłowej odporności przybierają postać nietypową (np. infekcja VZV w postaci pojedynczych lub mnogich zmian o przypadkowej lokalizacji) lub uogólnioną. Postępowanie diagnostyczne obejmuje

pobranie pęcherzyka (zeskrobiny) lub płynu z jego wnętrza do badania cytologicznego, bezpośredniego badania fluorescencyjnego albo hodowli. Leczenie acyklowirem w zależności od nasilenia objawów, należy prowadzić w formie doustnej lub dożylniej (I, A).

Nieszowica zgorzelinowa jest skórą manifestacją infekcji uogólnionej (najczęściej *Pseudomonas aeruginosa*) [10]. Przebiega pod postacią postępujących szybko (w ciągu 24 godzin) zmian skórnych, przybierających ostatecznie formę pojedynczych lub licznych owrzodzeń. Postępowanie terapeutyczne obejmuje antybiotykoterapię o dużej aktywności wobec tego patogenu (I, A); niekiedy wskazana jest interwencja chirurgiczna (III, C). Podobne zmiany skórne mogą towarzyszyć uogólnionym infekcjom *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, pałeczkami Gram-ujemnymi, niektórymi grzybami, a nawet wirusem HSV.

Martwicze zapalenie powięzi (czasem ze współistniejącym zapaleniem mięśni) to ostre zakażenie tkanki podskórnej o gwałtownym przebiegu, często ze współistniejącą bakteriecią [10]. U chorych na nowotwory częściej niż u osób z prawidłową funkcją układu immunologicznego związane jest z infekcją bakteriami Gram-ujemnymi lub florą mieszaną. Do dokładnej oceny zaawansowania procesu zapalnego wskazane jest przeprowadzenie badań obrazowych rezonansem magnetycznym (IV, A). Postępowanie u chorych z neutropenią obejmuje leczenie chirurgiczne (w przypadkach bardziej zaawansowanych) (IV, A) oraz szerokowidmową antybiotykoterapię (I, A); u niektórych chorych należy rozważyć włączenie G-CSF (IV, C).

Zakażenia układu moczowego

U chorych leczonych z powodu nowotworów na ryzyko wystąpienia infekcji dróg moczowych mogą mieć wpływ: zastój w drogach moczowych, obecność cewnika, uszkodzenie nabłonka dróg moczowych wskutek zabiegów operacyjnych oraz chemioterapii lub radioterapii, choroby dodatkowe, a także upośledzenie czynności nerek.

Do objawów występujących w zakażeniu dolnego odcinka dróg moczowych (zapalenie pęcherza) należą: dysuria, częstomocz, nykturia oraz mimowolne oddawanie moczu. Dodatkowo objawy ogólne (gorączka, dreszcze, bóle w okolicy lędźwiowej, nudności i wymioty) i dodatni objaw Goldflama obserwowane są w zapaleniu nerek.

Najczęstszym czynnikiem etiologicznym zakażeń układu moczowego są bakterie *Escherichia coli*, a następnie *Pseudomonas sp.*, *Klebsiella sp.* i *Enterobacter sp.* U osób hospitalizowanych i z czynnikami zwiększonego ryzyka (cukrzyca, obniżenie odporności, przewlekłe cewnikowanie) występują też infekcje grzybicze.

Kluczową rolę w ustaleniu antybiotykoterapii odgrywa wykonanie posiewu moczu, a w przypadkach nieodpowiadających na leczenie i u chorych z powikłanym odmiedniczkowym zapaleniem nerek (np. kamica nerkowa, inne schorzenia urologiczne, nawracające zakażenie dróg moczowych) wskazane jest wykonanie badania TK jamy brzusznej i miednicy (IV, A).

W terapii empirycznej wybór antybiotyku zależy od ciężkości zakażenia, stanu wydolności nerek i ryzyka lekooporności. Jeśli lokalna oporność na poszczególne grupy leków jest niższa niż 20%, najczęściej stosowane są: fluorochinolon (ciprofloksacyna, lewofloksacyna), cefalosporyna (III–IV generacji), aminopenicyliny z inhibitorem betalaktamazy, aminoglikozyd (II, A). W przypadku niepowodzenia leczenia lub ciężkiego stanu klinicznego chorego uzasadnione jest zastosowanie piperacyliny z tazobaktamem, karbapenemu lub ceftazydymu (II, A). Czas trwania leczenia powinien wynosić 7–14 dni, a w razie braku poprawy w ciągu 48–72 godzin należy zmodyfikować leczenie zgodnie z wynikiem antybiogramu [11].

Nie ma wskazań do wykonywania kontrolnych badań moczu przy stwierdzeniu skuteczności klinicznej prowadzonego leczenia.

Piśmiennictwo

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. 2019.
2. Hwang P, Somerfield MR, Alston-ohanson DE, et al. Hepatitis B virus screening for patients with cancer before therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Option Update. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 2212–2220.
3. Program Szczepień Ochronnych na rok 2017. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia. 31.05.2016 r.
4. Hryniewicz W, Albrecht P, Radzikowski A. Pozaszpitalne zapalenie płuc u dorosłych. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego: Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. 2016: 161–182.
5. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(4): 388–416, doi: 10.1164/rccm.200405-644ST, indexed in Pubmed: 15699079.
6. Nasiłowska-Adamska B. Profilaktyka i leczenie zaburzeń przewodu pokarmowego towarzyszących chemioterapii i radioterapii. *Hematologia*. 2011; 2: 149–161.
7. Martirosian G, Hryniewicz W, Ozorowski T. Zakażenia *Clostridioides* (*Clostridium difficile*): epidemiologia, diagnostyka, terapia, profilaktyka. Narodowy program Ochrony Antybiotyków. 2018.
8. Nowicki A, Gil L, Komarnicki M. Neutropeniczne zapalenie jelit *Acta Haematol Pol*. 2010; 41: 15–20.
9. Marnel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the ectious eases Society of America. *Clin Inf Dis*. 2009; 49: 1–45.
10. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases of America. *Clin Inf Dis*. 2014; 59: e10–e52.
11. Hryniewicz W, Holecki M. Chorzy z powikłanym ZUM. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych: Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. 2016: 35–37.

Seyed-Mehdi Hashemi¹, Mohammadreza Hormozi², Abolghasem Allahyari³,
Ali Arash Anoushirvani⁴, Zahra Ameri⁵, Samaneh Ghasemipour⁵

¹Clinical Immunology Research Center, Department Of Internal Medicine, Hematology and Medical Oncology Ward, Ali-Ebne-Abitaleb Hospital, Zahedan University of Medical Science, Zahedan, Iran

²Department of Psychiatry, Zahedan University of Medical Science, Zahedan, Iran

³Department of Hematology and Medical Oncology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, IR Iran

⁴Department of Hematology and Medical Oncology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

⁵Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

Częstość występowania depresji, lęku i stresu u chorych na raka piersi w południowo-wschodnim Iranie w 2019 roku — badanie przekrojowe

The prevalence of depression, anxiety, and stress in patients with breast cancer in Southeast Iran in 2019: a cross-sectional study

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Hashemi S-M, Hormozi M, Allahyari A et al. The prevalence of depression, anxiety, and stress in patients with breast cancer in Southeast Iran in 2019: a cross-sectional study. *Oncol Clin Pract.* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0015.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Seyed-Mehdi Hashemi
Mashahir Sq, Zahedan University
of Medical Sciences, Zahedan, Iran
Tel. +98 54 3329 5765
e-mail: hashemimahdi@zaums.ac.ir

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. U chorych na raka piersi stwierdza się współwystępowanie różnych objawów psychicznych, które nieodwracalnie wpływają na jakość ich życia. Celem niniejszego badania było określenie częstości występowania depresji, lęku i stresu u chorych na raka piersi.

Materiał i metody. Do przedstawionego badania opisowego, obejmującego okres od 1 stycznia do 30 lipca 2019 roku, włączono 190 chorych na raka piersi. Dane zbierano przy użyciu metody doboru wygodnego. Do oceny depresji, lęku i stresu zastosowano Standardową Skalę Depresji, Lęku i Stresu (DASS-21).

Wyniki. Średni wiek chorych wyniósł 46,3 roku. Częstość występowania depresji, lęku i stresu wyniosła odpowiednio 28,4%, 43,2% i 14,7%.

Wnioski. Uzyskane wyniki podkreślają znaczenie oceny nasilenia depresji i lęku u chorych na raka piersi, ponieważ są to dwa najczęściej występujące zaburzenia psychiczne w tej grupie chorych.

Słowa kluczowe: rak piersi, depresja, lęk, stres

ABSTRACT

Introduction. Today, breast cancer patients suffer from various psychological symptoms that impose irreversible effects on their quality of life. The aim of the present study was to determine the prevalence of depression, anxiety, and stress in patients with breast cancer.

Material and methods. This descriptive study was performed on 190 women with breast cancer from January 1, 2019 to July 30, 2019. Data collection was carried out using a convenience sampling method. The Standard Depression, Anxiety, and Stress Scale (DASS-21) was used to assess depression, anxiety, and stress.

Results. The mean age of the patients was 46.3 years. Results showed the prevalence of depression, anxiety, and stress to be 28.4%, 43.2%, and 14.7%, respectively.

Conclusion. The results indicate that it is vital to measure the level of depression and anxiety in women with breast cancer, which are two common mental disorders in breast cancer.

Key words: breast cancer, depression, anxiety, stress

Tłumaczenie: dr n. med. Dariusz Stencel

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2020; 6: 150-154

Wprowadzenie

Rak piersi jest obecnie jednym z najczęściej występujących nowotworów u kobiet i stanowi duży problem zdrowotny w tej populacji. W 2017 roku na całym świecie zmarło ponad 375 900 chorych na raka piersi [1], a koszty związane z leczeniem tego nowotworu sięgają 88 mld dolarów rocznie [2]. Rozpoznanie raka piersi jest jedną z najbardziej stresujących sytuacji zdrowotnych w życiu [3]. Nowotwór ten w znacznym stopniu wpływa na stan fizyczny, psychiczny i społeczny oraz ogólne samopoczucie chorej [4]. Interwencje psychospołeczne mogą poprawić jakość życia u chorych na raka piersi z objawami depresji i lęku [5]. Depresja i lęk negatywnie wpływają na jakość życia osób z chorobą nowotworową, w związku z czym do praktyki klinicznej wprowadzono Szpitalną Skalę Lęku i Depresji (HADS, *Hospital Anxiety and Depression Scale*), będącą użytecznym narzędziem służącym ocenie nasilenia tych objawów [6, 7]. Badania pokazują, że 10–50% chorych na choroby nowotworowe doświadcza też zaburzeń psychospołecznych (takich jak depresja, lęk, rozpacz, izolacja społeczna oraz problemy zawodowe i finansowe), a odsetek ten jest nawet większy w zaawansowanych stadiach nowotworu [8, 9]. W przeprowadzonej niedawno metaanalizie wykazano, że ogólna częstość depresji u chorych na raka piersi wynosi 32,2% [10]. Depresja występuje bardzo często na całym świecie, niezależnie od wieku, rasy i płci [11]. Negatywnie wpływa na jakość życia chorych na choroby nowotworowe, czas trwania hospitalizacji i wynik leczenia [12]. Innym częstym zaburzeniem związanym z chorobą nowotworową jest lęk, występujący u 41,9% chorych [13]. Lęk towarzyszący chorobie nowotworowej wraz z depresją stanowią najczęstsze objawy psychiczne w tej populacji. Nieskuteczne strategie postępowania w przypadku lęku i depresji zwiększają ich poziom, natomiast wsparcie społeczne prowadzi do znacznego zmniejszenia nasilenia tych objawów [14, 15]. Dodatkowym czynnikiem psychologicznym występującym u osób z chorobami nowotworowymi jest doświadczanie stresu, w dużym stopniu wiążącego się z depresją [16]. Dokładne określenie częstości występowania depresji i lęku może pomóc decydom i pracownikom służby zdrowia skuteczniej zaplanować odpowiednie działania i kontrolować te zaburzenia. Celem niniejszego badania było określenie częstości występowania depresji, lęku i stresu u chorych na raka piersi.

Metody

Schemat badania

Do przekrojowego badania klinicznego włączono 190 kobiet chorych na raka piersi w stadium zaawansowania klinicznego 3.–4., które skierowano do oddziałów onkologicznych szpitali uniwersyteckich w trzech irań-

skich miastach (Zahedan, Arak i Meszhed) w okresie od 1 stycznia 2019 do 30 lipca 2019 roku. Do zbierania danych zastosowano metodę doboru wygodnego. Kryteria włączenia obejmowały ukończone 18 lat i brak innych chorób ogólnoustrojowych.

Narzędzia

Do oceny depresji, lęku i stresu zastosowano standardową Skalę Depresji, Lęku i Stresu (DASS-21, *Depression, Anxiety and Stress Scale*) [17], która obejmuje 21 pytań, po 7 dla każdej skali szczegółowej. Odpowiedzi na pytania ocenia się na podstawie 4-punktowej skali Likerta w zakresie od 0 do 3 (nigdy, rzadko, czasami i zawsze). Poziomy depresji są podzielone na 4 stopnie, odpowiadające stanowi prawidłowemu (wynik: 0–9), niewielkiemu (wynik: 10–13), umiarkowanemu (wynik: 14–20) i ciężkiemu (28 i więcej) nasileniu depresji. Ocena lęku, odpowiadająca stanowi prawidłowemu, niskiemu, umiarkowanemu, ciężkiemu i bardzo ciężkiemu nasileniu lęku, wyrażała się punktacją w zakresie odpowiednio 0–7, 8–9, 10–14, 15–19 oraz 20 i powyżej. Walidację i wiarygodność tego narzędzia potwierdzono w różnych populacjach irańskich [18, 19] i międzynarodowych (innych niż irańska) [20, 21]. Analizowane cechy demograficzne obejmowały wiek, miasto, w którym mieszkała chora, poziom wykształcenia i stan cywilny.

Zbieranie danych

Dane zbierano po uzgodnieniu z oddziałem onkologicznym w danym szpitalu oraz po wyjaśnieniu chorym w przystępny sposób celu badania. Następnie zakwalifikowanym chorym, które wyraziły zgodę na udział w badaniu, przekazywano kwestionariusze, na których wypełnienie chore miały 15 minut. W przypadku chorych niepiśmiennych kwestionariusze wypełniali badacze.

Kwestie etyczne

Niniejsze badanie zaakceptowała Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Nauk Medycznych w Zahedan (kod Komisji: IR.ZAUMS.REC.1392.5962). Od wszystkich uczestniczek badania uzyskano pisemną i ustną zgodę na udział w badaniu; chore zostały też zapewnione o poufności zebranych informacji. Do przygotowania raportu z badania wykorzystano listę kontrolną STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) [22].

Analiza statystyczna

Do opisanie cech demograficznych uczestniczek badania zastosowano parametry statystyki opisowej [średnia, odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*), częstotliwość i odsetek], a do oceny zależności pomiędzy cechami demograficznymi a stresem, lękiem

i depresją zastosowano testy analityczne (chi-kwadrat). Do analizy danych wykorzystano oprogramowanie SPSS, wersja 18.0 dla Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Obliczono 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*), a za statystycznie istotną przyjęto wartość p poniżej 0,05.

Wyniki

Analizą objęto wszystkie chore na raka piersi ($n = 190$) (odsetek wypełnionych kwestionariuszy = 100%). Średni wiek chorych wyniósł 46,3 roku (zakres: 19–76 lat). Większość uczestników mieszkała w Zahedanie (77,9%), miała wykształcenie średnie (25,3%) i była w związku małżeńskim (84,2%) (tab. 1).

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna chorych na raka piersi uczestniczących w badaniu ($n = 190$)

Zmienne	n (%) Średnia \pm SD
Wiek (lata)	46,3 \pm 12,2
Miejsce zamieszkania	
Zahedan	148 (77,9)
Mashhad	23 (12,1)
Arak	19 (10)
Wykształcenie	
Niepiśmienna	39 (20,5)
Podstawowe	45 (23,7)
Gimnazjum	23 (12,1)
Średnie	48 (25,3)
Wyższe	35 (18,4)
Stan cywilny	
Panna	16 (8,4)
Mężatka	160 (84,2)
Wdowa	14 (7,4)

Częstość występowania łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej depresji wyniosła odpowiednio 18,4%, 9,5% i 0,5%. Częstość występowania lęku wyniosła 43,2%. Średnia częstość występowania stresu wynosiła 14,7%, przy czym stres o łagodnym, umiarkowanym i dużym nasileniu stanowił odpowiednio 12,6%, 1,6% i 0,5% (tab. 2).

Dyskusja

W przedstawionym badaniu wykazano, że odpowiednio u 28,4%, 43,2% i 14,7% chorych na raka piersi stwierdza się dodatkowo objawy depresji, lęku i stresu.

Depresję rozpoznano u około jednej trzeciej chorych (28,4%), co odpowiada w przybliżeniu częstości występowania depresji na świecie (32,2%) oraz wynikom badań, które w różnych częściach Iranu przeprowadzili Montazeri i wsp. (29,4%) [23], Taghavi i wsp. (34,2%) [24] oraz Nikbakhsh i wsp. (27,5%) [25]; odsetek ten był jednak mniejszy niż odnotowany w badaniach, które wykonali Ramezani i wsp. [26] oraz Mashhadi i wsp. [27]. Zmienności te mogą wynikać z różnic dotyczących miejsca zamieszkania i charakterystyki demograficznej chorych uczestniczących w poszczególnych badaniach, metodologii badań i liczebności badanych grup.

Utrzymujący się przez długi czas wysoki poziom stresu psychicznego u chorych na choroby nowotworowe może prowadzić do niepokoju, depresji lub obu tych zaburzeń [28]. Śmiertelność u chorych z depresją jest większa niż u chorych bez depresji [6]. Depresja jest bardzo częsta u chorych na raka piersi, dotyka 47,4% spośród nich [10, 29] i może istotnie pogorszyć jakość ich życia [30]. W różnych badaniach częstość występowania depresji u osób z chorobami nowotworowymi mieści się w zakresie 16–67% [31–33].

Tabela 2. Częstość występowania depresji, lęku i stresu wśród chorych na raka piersi

Zmienne	n (%)	Średnia \pm SD	Zakres
Depresja (nasilenie)		6,7 \pm 4,9	0–21
Bez objawów	136 (71,6)		
Lekkie	35 (18,4)		
Umiarkowane	18 (9,5)		
Duże	1 (0,5)		
Lęk (nasilenie)		6,7 \pm 4,3	0–18
Bez objawów	108 (56,8)		
Lekkie	26 (13,7)		
Umiarkowane	50 (26,3)		
Duże	6 (3,2)		
Stres (nasilenie)		8,9 \pm 5,1	37–160
Bez objawów	162 (85,3)		
Lekkie	24 (12,6)		
Umiarkowane	3 (1,6)		
Duże	1 (0,5)		

Częstość występowania lęku w przedstawionym badaniu wyniosła 43,2%, co w przybliżeniu odpowiada częstości występowania lęku na całym świecie (41,9%) [13], a jednocześnie jest wartością mniejszą niż odnotowana przez Ashbury'ego (77%) [13]. Lęk w znaczący sposób wpływa na samopoczucie chorych na raka piersi oraz mechanizmy radzenia sobie z jego objawami [34]. Wyniki metaanalizy wykazały, że u 16% kobiet chorych na raka piersi depresję rozpoznano w okresie 6–13 lat po zakończeniu leczenia [35]. W innych badaniach depresja występowała u 15–30% lub nawet większego odsetka chorych na nowotwory [36–38]. Lęk i depresja są częste u chorych na raka piersi, prowadząc do nasilenia objawów choroby oraz do braku odpowiedzi na leczenie, a mimo to zaburzenia te są ignorowane i pozostawiane bez leczenia [39]. Poznanie mechanizmów tych częstych zaburzeń psychicznych oraz ich związku z czynnikami psychospołecznymi może pomóc w zaplanowaniu leczenia i zwiększeniu jego skuteczności [40]. W swojej analizie Lueboonthavatchai wykazał, że zaburzenia i objawy lękowe występują odpowiednio u 16% i 19% chorych na raka piersi [41].

Teoretycznie stres definiuje się jako reakcję organizmu na konflikty środowiskowe lub psychiczne lub jako reakcję wewnętrzną, która zależy od zdolności do radzenia sobie ze stresem środowiskowym [42]. Autorzy metaanalizy sformułowali wniosek, że stresujące zdarzenia nie wpływają na ryzyko raka piersi u kobiet [43]; niemniej jednak stres o wysokiej intensywności może być potencjalnym czynnikiem ryzyka. W przeprowadzonym w Iranie badaniu obejmującym 150 chorych na choroby nowotworowe Nikbakhsh i wsp. wykazali niepokój o niewielkim nasileniu u 44 (29,3%) chorych, a objawy niepokoju i łagodną depresję u 25 (16,7%) chorych, co jest niespójne z wynikami przedstawionego badania, w którym odsetek chorych z rozpoznanym stresem był mniejszy [25]. Różnica ta może wynikać z rodzaju chorób nowotworowych i metodologii badań. Główną zaletą przedstawionego badania jest jednoczesne badanie depresji, lęku i stresu. Inną zaletę stanowi uwzględnienie chorych z różnych miast, cechujących się różną kulturą, zwłaszcza z regionów, gdzie wcześniej przeprowadzono niewiele badań. Główne ograniczenia przedstawionego badania są następujące: 1. niewielka liczebność badanej grupy, co mogło ograniczyć możliwość uogólnienia wyników; 2. opisowy charakter badania, co wiąże się z koniecznością uwzględnienia typowych dla takich badań ograniczeń podczas interpretacji wyników; 3. samodzielna ocena poszczególnych zmiennych przez chore, bez zastosowania parametrów klinicznych, co należy również uwzględnić w czasie interpretacji wyników.

Podsumowanie

Wyniki badania wykazały, że u około jednej trzeciej chorych występuje depresja, a u około połowy lęk. Wy-

soka częstość występowania depresji i lęku wskazuje na duże znaczenie okresowej, przeprowadzanej w odpowiednim czasie oceny objawów psychicznych u chorych na raka piersi.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69(6): 438–451, doi: [10.3322/caac.21583](https://doi.org/10.3322/caac.21583), indexed in Pubmed: [31577379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31577379/).
- John R, Ross H. The global economic cost of cancer. Atlanta, GA: American Cancer Society and LIVESTRONG. 2010.
- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2019; 30(8): 1194–1220, doi: [10.1093/annonc/mdz173](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173).
- Chang L, Weiner LS, Hartman SJ, et al. Breast cancer treatment and its effects on aging. *J Geriatr Oncol.* 2019; 10(2): 346–355, doi: [10.1016/j.jgo.2018.07.010](https://doi.org/10.1016/j.jgo.2018.07.010), indexed in Pubmed: [30078714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30078714/).
- Charalampopoulou M, Kritseli E, Chrousos GP, et al. Efficacy of stress management and psychosocial interventions on body image in breast cancer survivors-A systematic review. *Dialogues in Clinical Neuroscience & Mental Health.* 2019; 2(4): 237–242.
- Shim EJ, Lee JW, Cho J, et al. Association of depression and anxiety disorder with the risk of mortality in breast cancer: A National Health Insurance Service study in Korea. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 179(2): 491–498, doi: [10.1007/s10549-019-05479-3](https://doi.org/10.1007/s10549-019-05479-3), indexed in Pubmed: [31673880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31673880/).
- Kugbey N, Oppong Asante K, Meyer-Weitz A. Depression, anxiety and quality of life among women living with breast cancer in Ghana: mediating roles of social support and religiosity. *Support Care Cancer.* 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1007/s00520-019-05027-1](https://doi.org/10.1007/s00520-019-05027-1), indexed in Pubmed: [31520120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31520120/).
- van Oers H. Aspects of Post-Traumatic Stress Disorder symptomatology in patients with breast cancer: a review of prevalence, risk and mediating factors. *World Scientific News.* 2019; 120(2): 266–274.
- Peng Li, Huang W, Zhang W, et al. Psychometric properties of the short form of the fear of cancer recurrence inventory (FCRI) in chinese breast cancer survivors. *Front Psychiatry.* 2019; 10: 537, doi: [10.3389/fpsy.2019.00537](https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00537), indexed in Pubmed: [31447709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31447709/).
- Pilevarzadeh M, Amirshahi M, Afsargharehbagh R, et al. Global prevalence of depression among breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2019; 176(3): 519–533, doi: [10.1007/s10549-019-05271-3](https://doi.org/10.1007/s10549-019-05271-3), indexed in Pubmed: [31087199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31087199/).
- Peoples AR, Garland SN, Pigeon WR, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia reduces depression in cancer survivors. *J Clin Sleep Med.* 2019; 15(1): 129–137, doi: [10.5664/jcsm.7586](https://doi.org/10.5664/jcsm.7586), indexed in Pubmed: [30621831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30621831/).
- Kim SC, Shaw BR, Shah DV, et al. Interactivity, presence, and targeted patient care: mapping e-Health intervention effects over time for cancer patients with depression. *Health Commun.* 2019; 34(2): 162–171, doi: [10.1080/10410236.2017.1399504](https://doi.org/10.1080/10410236.2017.1399504), indexed in Pubmed: [29135321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29135321/).
- Hashemi SM, Rafiemanesh H, Aghamohammadi T, et al. Prevalence of anxiety among breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer.* 2020; 27(2): 166–178, doi: [10.1007/s12282-019-01031-9](https://doi.org/10.1007/s12282-019-01031-9), indexed in Pubmed: [31828585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31828585/).
- LeVasseur N, Li H, Cheung W, et al. Effects of high anxiety scores on surgical and overall treatment plan in patients with breast cancer treated with neoadjuvant therapy. *Oncologist.* 2019 [Epub ahead of print]; 25(3): 212–217, doi: [10.1634/theoncologist.2019-0512](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0512), indexed in Pubmed: [31615949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31615949/).
- Tang Y, Fu F, Gao H, et al. Art therapy for anxiety, depression, and fatigue in females with breast cancer: A systematic review. *J Psychosoc Oncol.* 2019; 37(1): 79–95, doi: [10.1080/07347332.2018.1506855](https://doi.org/10.1080/07347332.2018.1506855), indexed in Pubmed: [30422064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30422064/).
- An Y, Fu G, Yuan G. Quality of life in patients with breast cancer: the influence of family caregiver's burden and the mediation of patient's anxiety and depression. *J Nerv Ment Dis.* 2019; 207(11): 921–926, doi: [10.1097/NMD.0000000000001040](https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000001040), indexed in Pubmed: [31517713](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31517713/).

17. Osman A, Wong JL, Bagge CL, et al. The Depression Anxiety Stress Scales-21 (DASS-21): further examination of dimensions, scale reliability, and correlates. *J Clin Psychol.* 2012; 68(12): 1322–1338, doi: [10.1002/jclp.21908](https://doi.org/10.1002/jclp.21908), indexed in Pubmed: [22930477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22930477/).
18. Asghari A, Saed F, Dibajnia P. Psychometric properties of the Depression Anxiety Stress Scales-21 (DASS-21) in a non-clinical Iranian sample. *Int J Psychol.* 2008; 2(2): 82–102.
19. Jafari P, Nozari F, Ahrari F, et al. Measurement invariance of the Depression Anxiety Stress Scales-21 across medical student genders. *Int J Med Educ.* 2017; 8: 116–122, doi: [10.5116/ijme.58ba.7d8b](https://doi.org/10.5116/ijme.58ba.7d8b), indexed in Pubmed: [28362630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28362630/).
20. Oei TPS, Sawang S, Goh YW, et al. Using the Depression Anxiety Stress Scale 21 (DASS-21) across cultures. *Int J Psychol.* 2013; 48(6): 1018–1029, doi: [10.1080/00207594.2012.755535](https://doi.org/10.1080/00207594.2012.755535), indexed in Pubmed: [23425257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23425257/).
21. Tonsing KN. Psychometric properties and validation of Nepali version of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21). *Asian J Psychiatr.* 2014; 8: 63–66, doi: [10.1016/j.ajp.2013.11.001](https://doi.org/10.1016/j.ajp.2013.11.001), indexed in Pubmed: [24655630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24655630/).
22. von Elm E, Altman D, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2008; 61(4): 344–349, doi: [10.1016/j.jclinepi.2007.11.008](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008).
23. Montazeri A, Sajadian A, Ebrahimi M, et al. Depression and the use of complementary medicine among breast cancer patients. *Support Care Cancer.* 2005; 13(5): 339–342, doi: [10.1007/s00520-004-0709-z](https://doi.org/10.1007/s00520-004-0709-z), indexed in Pubmed: [15549425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15549425/).
24. Taghavi M, Kalafi E, Talei A, et al. Investigating the relation of depression and religious coping and social support in women with breast cancer. *Journal of Isfahan Medical School.* 2011; 28(115).
25. Nikbakhsh N, Moudi S, Abbasian S, et al. Prevalence of depression and anxiety among cancer patients. *Caspian J Intern Med.* 2014; 5(3): 167–170, indexed in Pubmed: [25202445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25202445/).
26. Ramezani T. Degree of depression and the need for counseling among women with breast cancer in Kerman chemotherapeutic centers. 2001.
27. Mashhadi MA, Shakiba M, Zakeri Z. Evaluation of depression in patients with cancer in South of Iran (zahedan). *Iran J Cancer Prev.* 2013; 6(1): 12–16, indexed in Pubmed: [25250104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25250104/).
28. Badana ANS, Marino VR, Templeman ME, et al. Understanding the roles of patient symptoms and subjective appraisals in well-being among breast cancer patients. *Support Care Cancer.* 2019; 27(11): 4245–4252, doi: [10.1007/s00520-019-04707-2](https://doi.org/10.1007/s00520-019-04707-2), indexed in Pubmed: [30847702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30847702/).
29. Shayan Z, Shahkolahi Z, Ahmadlo N, et al. Prognostic factors of depression in patients with cancer undergoing chemotherapy and radiotherapy. *Health Scope.* 2014; 3(4), doi: [10.17795/jhealthscope-18609](https://doi.org/10.17795/jhealthscope-18609).
30. Sudarisan SS, Abraham B, George C. Prevalence, correlates of depression, and its impact on quality of life of cancer patients attending a palliative care setting in South India. *Psychooncology.* 2019; 28(6): 1308–1313, doi: [10.1002/pon.5083](https://doi.org/10.1002/pon.5083), indexed in Pubmed: [30950122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30950122/).
31. Adjei Boakye E, Osazuwa-Peters N, Mohammed KA, et al. Prevalence and factors associated with diagnosed depression among hospitalized cancer patients with metastatic disease. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2020; 55(1): 15–23, doi: [10.1007/s00127-019-01763-1](https://doi.org/10.1007/s00127-019-01763-1), indexed in Pubmed: [31444517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31444517/).
32. Lee Y, Chien C-Y, Fang F-M, Lin P-Y. Prevalence and risk factors of depression in patients with head and neck cancer: a literature review. *International Journal of Head and Neck Science.* 2019; 3(3): 140–51.
33. Peng YN, Huang ML, Kao CH. Prevalence of Depression and Anxiety in Colorectal Cancer Patients: A Literature Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16(3), doi: [10.3390/ijerph16030411](https://doi.org/10.3390/ijerph16030411), indexed in Pubmed: [30709020](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30709020/).
34. Mahdavi A, Mosavimoghadam S, Madani Y, et al. Effect of intensive short-term dynamic psychotherapy on emotional expressiveness and defense mechanisms of women with breast cancer. *Archives of Breast Cancer.* 2019; 35–41, doi: [10.32768/abc.20196135-41](https://doi.org/10.32768/abc.20196135-41).
35. Pinquart M, Duberstein PR. Depression and cancer mortality: a meta-analysis. *Psychological Medicine.* 2010; 40(11): 1797–1810, doi: [10.1017/s0033291709992285](https://doi.org/10.1017/s0033291709992285).
36. Caruso R, Breitbart W. Mental health care in oncology. Contemporary perspective on the psychosocial burden of cancer and evidence-based interventions. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2020; 29: e86, doi: [10.1017/S2045796019000866](https://doi.org/10.1017/S2045796019000866), indexed in Pubmed: [31915100](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31915100/).
37. Larkin DR. Routine depression screenings for advanced cancer patients: reducing disparities, identifying depression, and improving quality of life. *J Hosp Palliat Nurs.* 2020; 22(1): 12–16, doi: [10.1097/NJH.0000000000000618](https://doi.org/10.1097/NJH.0000000000000618), indexed in Pubmed: [31851036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31851036/).
38. Grotmol K, Lie H, Loge J, et al. Patients with advanced cancer and depression report a significantly higher symptom burden than non-depressed patients. *Palliative and Supportive Care.* 2018; 17(2): 143–149, doi: [10.1017/s1478951517001183](https://doi.org/10.1017/s1478951517001183).
39. Serfaty M, King M, Nazareth I, et al. Effectiveness of cognitive-behavioural therapy for depression in advanced cancer: CanTalk randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry.* 2019; 216(4): 213–221, doi: [10.1192/bjp.2019.207](https://doi.org/10.1192/bjp.2019.207).
40. Lethborg C, Kissane DW, Schofield P. Meaning and Purpose (MaP) therapy I: Therapeutic processes and themes in advanced cancer. *Palliat Support Care.* 2019; 17(1): 13–20, doi: [10.1017/S1478951518000871](https://doi.org/10.1017/S1478951518000871), indexed in Pubmed: [30600795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30600795/).
41. Lueboonthavatchai P. Prevalence and psychosocial factors of anxiety and depression in breast cancer patients. *J Med Assoc Thai.* 2007; 90(10): 2164–2174, indexed in Pubmed: [18041438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18041438/).
42. Parada H, Sun X, Tse CK, et al. Lifestyle Patterns and Survival Following Breast Cancer in the Carolina Breast Cancer Study. *Epidemiology.* 2019; 30(1): 83–92, doi: [10.1097/EDE.0000000000000933](https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000933), indexed in Pubmed: [30299404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30299404/).
43. Bahri N, Fathi Najafi T, Homaei Shandiz F, et al. The relation between stressful life events and breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2019; 176(1): 53–61, doi: [10.1007/s10549-019-05231-x](https://doi.org/10.1007/s10549-019-05231-x), indexed in Pubmed: [31004298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31004298/).

Katarzyna Kozak, Tomasz Świtaj, Hanna Kosela-Paterczyk, Paulina Jagodzińska-Mucha, Paweł Rogala, Paweł Teterycz, Piotr Rutkowski

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Podsumowanie doświadczeń w stosowaniu inhibitorów BRAF/MEK u chorych na czerniaka w ramach dostępnych programów lekowych

Summary of experience of melanoma patients treated with BRAF/MEK inhibitors according to Polish National Drug Reimbursement Program Guidelines

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kozak K, Świtaj T, Kosela-Paterczyk H et al. Summary of experience of melanoma patients treated with BRAF/MEK inhibitors according to Polish National Drug Reimbursement Program Guidelines. *Oncol Clin Pract.* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0017.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Katarzyna Kozak
 Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
 Kości i Czerniaków
 Narodowy Instytut Onkologii
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 — Państwowy Instytut Badawczy
 ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
 Tel.: 22 546 20 31
 e-mail: wiater.katarzyna@gmail.com

STRESZCZENIE

Wstęp. Skojarzenie inhibitorów BRAF i MEK przyniosło poprawę przeżyć wolnych od progresji choroby oraz przeżyć całkowitych u chorych na przerzutowego czerniaka z mutacją *BRAF* V600. Przeprowadzono retrospektywną analizę wyników leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka z zastosowaniem inhibitorów BRAF/MEK w ramach codziennej praktyki klinicznej.

Materiał i metody. Wcześniej nieleczeni chorzy na nieresekcyjnego czerniaka w stopniu IIIC lub IV z obecną mutacją *BRAF* otrzymywali dabrafenib z trametynibem lub wemurafenib z kobimetynibem. Wszyscy chorzy otrzymywali inhibitory BRAF/MEK w pierwszej linii leczenia w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia. Mediana czasu obserwacji wyniosła 41 miesięcy. Krzywe przeżycia oszacowano metodą Kaplana–Meiera. Porównania krzywych przeżycia w poszczególnych podgrupach chorych (analiza jednoczynnikowa) dokonywano, stosując test *log-rank*.
Wyniki. Do analizy włączono 95 chorych (48 kobiet i 47 mężczyzn; mediana wieku 55 lat). Osiemdziesięciu chorych otrzymywało dabrafenib z trametynibem, a 15 — wemurafenib z kobimetynibem. Dwunastu chorych kontynuowało terapię w momencie analizy danych. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie wyniósł 71%. Całkowitą odpowiedź odnotowano u 6 chorych (6%), natomiast częściową u 62 chorych (65%). Mediany przeżycia wolnego od progresji choroby oraz całkowitego wyniosły, odpowiednio, 10 i 15 miesięcy. Do czynników niekorzystnie wpływających na przeżycie wolne od progresji choroby oraz całkowite należały: wysoka aktywność dehydrogenazy mleczanowej, ECOG > 0, stopień zaawansowania M1c–M1d oraz zajęcie przerzutami powyżej dwóch narządów. W grupie chorych leczonych wemurafenibem z kobimetynibem zaobserwowano większy odsetek działań niepożądanych w porównaniu z grupą chorych leczonych dabrafenibem i trametynibem (87 vs. 64%). Ogółem toksyczność w stopniach 3/4 odnotowano u 20% chorych. Do najczęstszych działań niepożądanych w grupie chorych leczonych dabrafenibem i trametynibem należały: gorączka, ogólne osłabienie, nudności i bóle stawów. W przypadku wemurafenibu i kobimetynibu dominowały zaś powikłania skórne (wysypka i fototoksyczność), bóle mięśni i stawów oraz biegunka.

Wnioski. Mimo wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie inhibitorami BRAF/MEK odnotowano krótsze przeżycia całkowite od obserwowanych w badaniach klinicznych. Różnica może wynikać z większej heterogeniczności populacji chorych leczonej w ramach codziennej praktyki klinicznej, z bardziej zaawansowaną chorobą nowotworową i częściej występującymi chorobami współistniejącymi.

Słowa kluczowe: mutacja *BRAF*, czerniak przerzutowy, leczenie celowane

ABSTRACT

Introduction. Combined inhibition of BRAF and MEK improved progression-free survival and overall survival in patients with *BRAF*V600-mutation-positive metastatic melanoma. We conducted a retrospective study on real-life patients with *BRAF*-mutant melanoma treated with BRAF/MEK inhibitors.

Patients and methods: Patients with untreated, unresectable Stage IIIC/IV *BRAF*V600-mutation-positive melanoma were treated with dabrafenib/trametinib or vemurafenib/cobimetinib. All patients received BRAF/MEK inhibitors as first line therapy according to Polish National Drug Reimbursement Program Guidelines. Median follow-up time was 41 months. For the survival analysis the Kaplan–Meier estimator was used with the log-rank tests for univariate comparisons.

Results: A total of 95 patients were included (48 women and 47 men; median age 55 years). Of them, 80 patients received dabrafenib/trametinib and 15 received vemurafenib/cobimetinib. Overall, 12 patients continued therapy after the cutoff date. The objective response rate was 71%, including 6 patients (6%) with a complete response and 62 patients (65%) with a partial response. Median progression-free survival was 10 months and median overall survival was 15 months. High LDH level, ECOG > 0, stage M1c–M1d and three or more metastatic organ sites negatively impacted PFS and OS. Higher adverse events rate was reported in patients receiving vemurafenib/cobimetinib (87%) as compared to patients treated with dabrafenib/trametinib (64%). Overall, grade 3/4 toxicity was reported in 20% patients. The most frequent adverse events in the dabrafenib/trametinib group were pyrexia, fatigue, nausea and arthralgia. In the vemurafenib/cobimetinib group, the most frequent adverse events were skin toxicity (rash, photosensitivity), arthralgia, myalgia and diarrhea.

Conclusions. Despite the high response rate to BRAF and MEK inhibitor therapy, the overall survival is lower in clinical practice than observed in clinical trials. This difference may be explained by more heterogeneous patient population seen in routine clinical practice, with more advanced disease and comorbidities.

Key words: *BRAF* mutation, metastatic melanoma, targeted therapy

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450–1646

Onkol Prakt Klin Edu 2020; 6: 155–162

Wprowadzenie

Standardowym postępowaniem u chorych na przerzutowego czerniaka z dodatnią mutacją *BRAF* V600 jest terapia inhibitorami BRAF/MEK lub immunoterapia oparta na przeciwciałach anty-PD1. Mutacja *BRAF* V600 (*v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*) występuje u około 50% chorych na czerniaka skóry. Obecnie w Europie zarejestrowane są aż trzy skojarzenia inhibitorów BRAF/MEK (dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib, enkorafenib/binimetinib). Dwa pierwsze są dostępne w Polsce w ramach programów lekowych Ministerstwa Zdrowia i mogą być stosowane w dowolnej linii leczenia u chorych na zaawansowanego czerniaka z obecną mutacją *BRAF* V600. Drugą — niezależną już od statusu mutacji *BRAF* — opcję leczenia stanowią przeciwciała anty-PD1 w monoterapii lub w skojarzeniu z przeciwciałem anty-CTLA4. Obecnie w Polsce przeciwciała te mogą być stosowane wyłącznie w monoterapii. Niwolumab i pembrolizumab są dostępne w pierwszej lub drugiej linii leczenia, natomiast ipilimumab — w drugiej linii. Ponieważ zarówno leki ukierunkowane molekularnie, jak i immunoterapia wydłużają przeżycia wolne od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) oraz przeżycia całkowite (OS, *overall survival*), nie ustalono, jakie leczenie powinno być stosowane w pierwszej linii, tym bardziej że w świetle

retrospektywnych analiz obydwie grupy leków cechują się wyższą skutecznością, gdy stosowane są w pierwszej linii terapii. Obecnie trwają badania kliniczne z randomizacją, mające na celu ustalenie optymalnego sposobu postępowania. Ocenia się zarówno leczenie skojarzone (inhibitory BRAF/MEK plus immunoterapia), jak i różne opcje terapii sekwencyjnej. Celem niniejszej pracy jest ocena wyników leczenia inhibitorami BRAF/MEK chorych na zaawansowanego czerniaka w ramach codziennej praktyki klinicznej. Ocenie poddano również odpowiedzi na terapię anty-PD1 stosowaną w drugiej linii po niepowodzeniu leczenia inhibitorami BRAF/MEK.

Materiał i metody

Analizie poddano 95 chorych włączonych do programu lekowego z inhibitorami BRAF/MEK w okresie między październikiem 2014 roku a majem 2017 roku. U 27 chorych inhibitor MEK został dołączony już w trakcie leczenia inhibitorem BRAF. Program lekowy umożliwił wówczas leczenie celowane chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z dodatnią mutacją *BRAF* w dobrym stanie sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG 0 lub 1). Chorzy z przerzutami do mózgu mogli być włączani do programu lekowego pod warunkiem obecności bezobjawowych

przerzutów. Chorzy leczeni byli do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Zgodnie z założeniami programu oceny odpowiedzi na leczenie dokonywano na podstawie wyników badań obrazowych wykonywanych co 8–10 tygodni, zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w nowotworach litych — RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*). Dane dotyczące tolerancji leczenia przedstawiono zgodnie z czwartą wersją skali oceny toksyczności leczenia — CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Przeżycie całkowite (OS) obliczano od daty rozpoczęcia leczenia celowanego do daty zgonu lub daty ostatniej obserwacji u chorych żyjących (obserwacje cenzurowane). Podobnie przyjęto datę początkową do obliczenia PFS. Datę końcową (obserwacje kompletne) dla PFS stanowiła data progresji choroby. U chorych, u których nie wystąpiła do tej pory progresja choroby, za datę końcową uznawano datę ostatniej obserwacji (obserwacje cenzurowane). Do analizy przeżycia użyto metody Kaplana–Meiera. Porównania krzywych przeżycia w poszczególnych podgrupach chorych (analiza jednoczynnikowa) dokonywano, stosując test log-rank. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu Medcalc Software (wersja 19.1.3). Mediana czasu obserwacji wyniosła 41 miesięcy (zakres 2–50).

Wyniki

Większość chorych (84%) otrzymywała dabrafenib w dawce 300 mg/d. z trametynibem w dawce 2 mg/d. Pozostali chorzy byli leczeni wemurafenibem (1920 mg/d.) w połączeniu z kobimetynibem (60 mg/d.). Wszyscy chorzy otrzymywali inhibitory BRAF/MEK w pierwszej linii leczenia. Mediana wieku przy rozpoczęciu leczenia celowanego wyniosła 55 lat (zakres 25–84). Rozkład płci w badanej grupie był równomierny: 48 kobiet i 47 mężczyzn. Większość chorych (68%) była w 1. stopniu sprawności według ECOG. Aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) przekraczała normę u 41% chorych. Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przed rozpoczęciem terapii celowanej obecne były u 37%, a zajęcie przerzutami więcej niż 2 narządów stwierdzono u 43% chorych. Charakterystykę chorych przedstawiono w tabeli 1.

Odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 71%. Całkowitą odpowiedź na leczenie obserwowano u 6%, a częściową odpowiedź u 65% chorych. Mediana PFS wyniosła 10 miesięcy, natomiast mediana OS — 15 miesięcy (tab. 2). Nie odnotowano różnic w medianach PFS i OS pomiędzy chorymi otrzymującymi dwa różne skojarzenia. W analizach jednoczynnikowych wykazano, że czynnikami związanymi z gorszymi PFS były ECOG 1, wysoka aktywność LDH oraz przerzuty zlokalizowane w ponad 2 narządach (tab. 3). Na rycinach 1 i 2 przedstawiono

Tabela 1. Charakterystyka chorych

	Liczba chorych n = 95	
	n	%
Wiek (mediana)	55	
Płeć		
Kobiety	48	50,5
Mężczyźni	47	49,5
Stan sprawności wg ECOG		
0	30	31,6
1	65	68,4
Stopień zaawansowania przy rozpoczęciu leczenia celowanego		
M1a	14	14,7
M1b	8	8,4
M1c	38	40
M1d	35	36,8
Aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH)		
≤ GGN	56	58,9
od > 1 do ≤ 2 × GGN	29	30,5
> 2 × GGN	10	10,5
Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN)	35	36,8
Liczba narządów zajętych przerzutami		
≤ 2	54	56,8
> 2	41	43,2
Leczenie drugiej linii		
anty-PD1	38	40
anty-CTLA4	1	1,1
Badanie kliniczne	2	2,1

GGN — górna granica normy

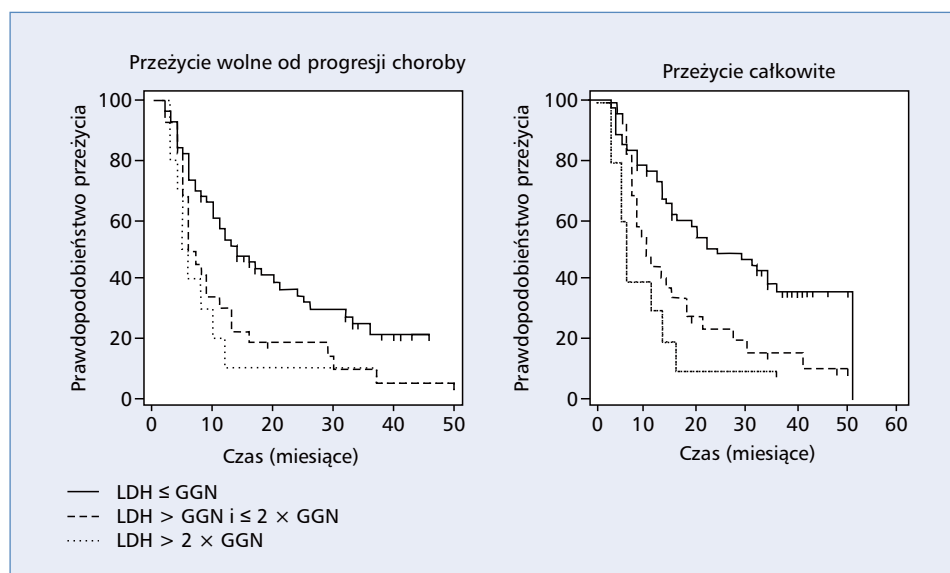
Tabela 2. Wyniki leczenia inhibitorami BRAF i MEK chorych na nieresekcyjnego/przerzutowego czerniaka z dodatnią mutacją *BRAF*

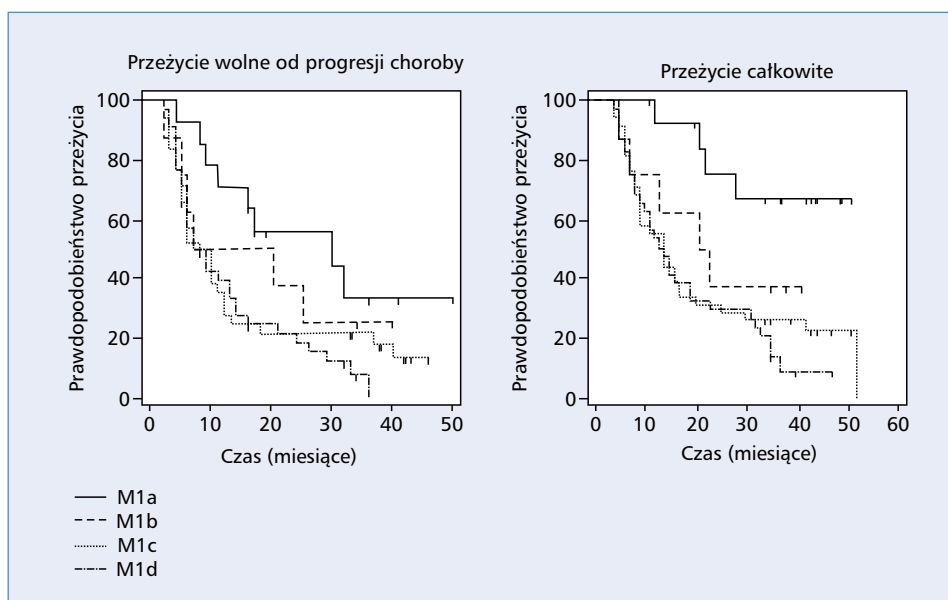
Wynik leczenia	Inhibitory BRAF + MEK n = 95
Najlepsza odpowiedź na leczenie	
Całkowita odpowiedź (CR, <i>complete response</i>)	6 (6%)
Częściowa odpowiedź (PR, <i>partial response</i>)	62 (65%)
Stabilizacja choroby (SD, <i>stable disease</i>)	21 (22%)
Progresja choroby (PD, <i>progressive disease</i>)	6 (6%)
Obiektywna odpowiedź na leczenie	
Całkowita i częściowa odpowiedź (CR + PR)	70 (74%)
Przeżycia wolne od progresji choroby (PFS)	
Mediana (miesiące)	10
Przeżycia całkowite (OS)	
Mediana (miesiące)	15

Tabela 3. Wyniki leczenia inhibitorami BRAF i MEK chorych na nieresekcyjnego/przerzutowego czerniaka w zależności od czynników klinicznych

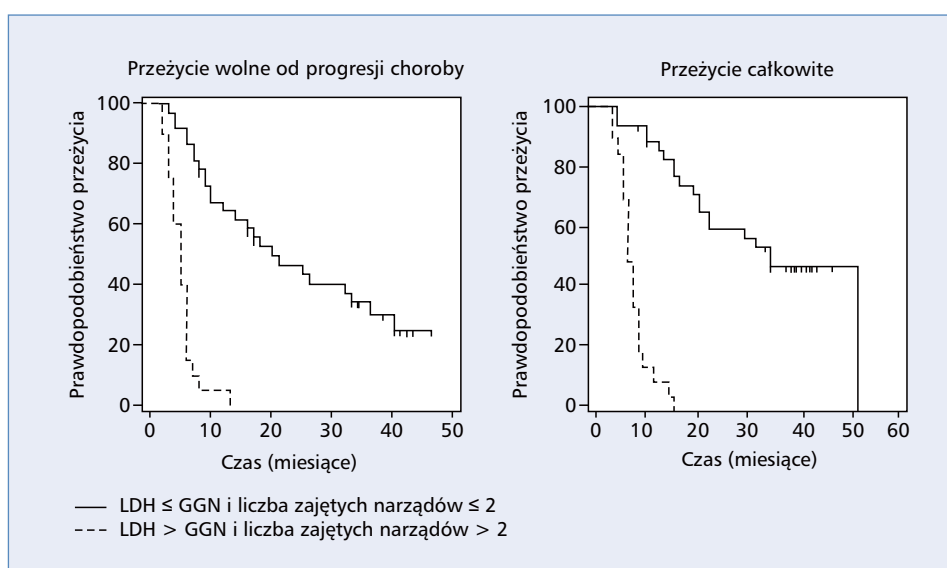
Czynnik kliniczny	Liczba chorych n = 95	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) Mediana (miesiące)		Przeżycie całkowite (OS) Mediana (miesiące)	
Stan sprawności wg ECOG					
0	30	16	p = 0,0235	32	p = 0,0076
1	65	9		13	
Stopień zaawansowania przy rozpoczęciu leczenia celowanego					
M1a	14	30		Nie osiągnięto	
M1b	8	7	p = 0,0668	20	p = 0,0078
M1c	38	8		13	
M1d	35	8		13	
Aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH)					
≤ GGN	56	14	p = 0,0109	24	p = 0,0009
od > 1 do ≤ 2 × GGN	29	6		10	
> 2 × GGN	10	5		6	
Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN)					
Tak	35	8	p = 0,0846	13	p = 0,0298
Nie	60	11		20	
Liczba narządów zajętych przerzutami					
≤ 2	54	17	p < 0,0001	29	p < 0,0001
> 2	41	6		8	
Liczba zajętych narządów i aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH)					
≤ 2 i ≤ GGN	57	20	p < 0,0001	34	p < 0,0001
> 2 i > GGN	20	5		6	

GGN — górna granica normy

Rycina 1. Przeżycia wolne od progresji choroby i całkowite w zależności od aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*). GGN — górna granica normy



Rycina 2. Przeżycia wolne od progresji choroby i całkowite w zależności od cechy M1



Rycina 3. Przeżycia wolne od progresji choroby i całkowite w zależności od aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i liczby narządów zajętych przerzutami. GGN — górna granica normy

krzywe PFS i OS w zależności od aktywności LDH oraz cechy M1. Mediana PFS w grupie chorych z małym zaawansowaniem choroby (liczba zajętych narządów ≤ 2) wyniosła 17 miesięcy, natomiast w grupie chorych z liczbą zajętych narządów > 2 — zaledwie 6 miesięcy. Mediany OS dla obydwu grup wyniosły, odpowiednio, 29 i 8 miesięcy. Najlepsze przeżycia obserwowano u chorych z aktywnością LDH w granicach normy oraz liczbą zajętych narządów ≤ 2 . Mediany PFS i OS w tej grupie chorych wyniosły, odpowiednio, 20 i 34 miesiące.

Z kolei najkrótsze przeżycia obserwowano u chorych z przerzutami w wielu narządach (> 2) i aktywnością LDH $>$ górnej granicy normy (GGN). Mediany PFS i OS w tej grupie chorych wyniosły zaledwie 5 i 6 miesięcy (ryc. 3).

W momencie analizy danych 69 (73%) chorych zmarło z powodu progresji czerniaka. Leczenie inhibitorami BRAF/MEK nadal kontynuowało 12 chorych, 6 chorych było w trakcie terapii przeciwciałem anti-PD1. Pozostali chorzy otrzymywali kolejne linie

leczenia (chemioterapia, powtórne leczenie inhibitorami BRAF/MEK). Ogółem po zakończeniu leczenia inhibitorami BRAF/MEK 38 chorych (40%) otrzymało terapię anti-PD1. Odsetek odpowiedzi na leczenie w tej grupie chorych wyniósł 21%. U większości chorych odnotowano progresję choroby podczas pierwszej oceny odpowiedzi na leczenie.

Działania niepożądane w trakcie terapii inhibitorami BRAF/MEK obserwowano u większości chorych. Częściej występowały u osób leczonych wemurafenibem i kobimetynibem (87%) niż u leczonych dabrafenibem i trametynibem (64%). Działania niepożądane w stopniu 3/4 odnotowano u 20% chorych. Redukcji dawki wymagało 16% chorych leczonych dabrafenibem i trametynibem i 20% chorych leczonych wemurafenibem i kobimetynibem. U 2 chorych leczenie zakończono z powodu toksyczności (ogólne osłabienie, nefrotoksyczność). Do najczęstszych działań niepożądanych w grupie chorych leczonych dabrafenibem i trametynibem należały: gorączka/dreszcze, ogólne osłabienie, nudności i bóle stawów. W przypadku wemurafenibu i kobimetynibu dominowały powikłania skórne (wysypka i fototoksyczność), bóle mięśni i stawów oraz biegunka.

Dyskusja

Zastosowanie inhibitorów BRAF/MEK u chorych na przerzutowego czerniaka z dodatnią mutacją *BRAF* pozwala uzyskać wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie również w codziennej praktyce klinicznej. Odnotowane w niniejszej analizie obiektywne odpowiedzi na leczenie (71% chorych) są zgodne z wynikami dużych badań klinicznych III fazy z randomizacją dla obydwu skojarzeń. W badaniach COMBI-d (NCT01584648) i COMBI-v (NCT01597908) obiektywne odpowiedzi na leczenie dabrafenibem i trametynibem zaobserwowano, odpowiednio, u 68% [1] i 64% chorych [2], a w badaniu coBRIM (NCT01689519) odsetek odpowiedzi na leczenie wemurafenibem i kobimetynibem wyniósł 68% [3]. Mediany PFS i OS w wyżej wymienionych badaniach klinicznych wyniosły, odpowiednio, 11–13 miesięcy i 22–26 miesięcy. Mimo wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie odnotowanego u chorych poddanych niniejszej analizie mediany PFS i OS były jednak krótsze od obserwowanych we wspomnianych badaniach klinicznych III fazy. Mediana PFS wyniosła 10 miesięcy, natomiast mediana OS — 15 miesięcy. Ma to związek ze specyficzną skutecznością inhibitorów BRAF/MEK, które pozwalają uzyskać wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie, niezależnie od zaawansowania choroby; dotyczy to również chorych z mnogimi przerzutami w obrębie OUN oraz rozsiewem wielonarządowym. W terapii celowanej natomiast problem stanowi nadal oporność na stosowane leczenie. Rozwija się ona tym szybciej,

im bardziej zaawansowana jest choroba nowotworowa przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami BRAF/MEK. W codziennej praktyce klinicznej, co bardzo dobrze odzwierciedla analizowana populacja chorych, częściej niż w badaniach klinicznych mamy do czynienia z chorymi z obecnością mnogich zmian przerzutowych w mózgowiu, wysoką aktywnością LDH (szczególnie $> 2 \times \text{GGN}$) czy rozsiewem wielonarządowym. W analizowanej populacji chorych najkrótsze mediany OS odnotowano u chorych z przerzutami do mózgu (13 miesięcy), aktywnością LDH $> 2 \times \text{GGN}$ (6 miesięcy) oraz u chorych z rozsiewem wielonarządowym (8 miesięcy). Grupę o szczególnie krótkich przeżyciach stanowili chorzy, u których podwyższonej aktywności LDH towarzyszył rozsiew wielonarządowy. Mediany PFS i OS w tej grupie chorych wyniosły zaledwie 5 i 6 miesięcy. Warto zwrócić uwagę na fakt, że przedstawiona populacja chorych była leczona inhibitorami BRAF/MEK w pierwszej linii terapii. Wiązało się to początkowo z brakiem dostępu do immunoterapii opartej na przeciwciałach anti-PD1 oraz innym od obecnego zapisem pierwszych programów lekowych z anti-PD1. Obecny dostęp do immunoterapii opartej na przeciwciałach anti-PD-1 spowodował, że u większości chorych leczonych w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków w pierwszej linii leczenia stosowana jest immunoterapia, co pozostaje w zgodzie ze światową tendencją. Ma to związek z możliwością uzyskania wieloletnich odpowiedzi, utrzymujących się nawet mimo zaprzestania leczenia immunomodulującego. Dlatego też u chorych bezobjawowych, w dobrym stanie sprawności i z niezbyt dużą dynamiką choroby leczenie systemowe częściej rozpoczyna się od immunoterapii. Należy jednak wspomnieć, że ta grupa chorych osiąga również długotrwałe odpowiedzi w trakcie terapii inhibitorami BRAF/MEK. Analiza podsumowująca odległe wyniki leczenia dabrafenibem i trametynibem w ramach badań COMBI-d i Combi-v wskazuje na wysoki odsetek OS u chorych z korzystnymi czynnikami rokowniczymi. Odsetek 5-letnich PFS oraz OS u chorych z prawidłową aktywnością LDH wyniósł, odpowiednio, 25% i 43%. Natomiast w grupie chorych z prawidłową aktywnością LDH i liczbą zajętych narządów mniejszą niż 3 odsetek 5-letnich OS wyniósł aż 55% [4]. Zupełnie przeciwnie przedstawiają się wyniki leczenia dabrafenibem i trametynibem u chorych ze szczególnie niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, czyli aktywnością LDH 2-krotnie przekraczającą górną granicę normy. Schadendorf i wsp. we wcześniejszej analizie wyników badań COMBI-d i COMBI-v odnotowali w tej grupie chorych medianę PFS wynoszącą zaledwie 5,5 miesiąca oraz odsetek 2- i 3-letnich PFS wynoszący 2% i 0 [5]. Na podstawie wyników badania CheckMate 067 można sądzić, że najlepszą opcją w tej grupie chorych jest połączenie niwolumabu z ipilimu-

mabem, które pozwoliło uzyskać odsetek 3-letnich OS wynoszący 28% [6].

W ramach niniejszej analizy ocenie poddano również odpowiedź na leczenie przeciwciałami anti-PD1 w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu terapii inhibitorami BRAF/MEK. Odsetek odpowiedzi na terapię anti-PD1 wyniósł 21%, co znajduje potwierdzenie w wielu opublikowanych dotychczas analizach retrospektywnych [7–9]. Niestety u części chorych leczonych inhibitorami BRAF/MEK obserwuje się gwałtowną progresję choroby po odstawieniu leków. U większości chorych objętych niniejszą analizą immunoterapię przerywano już w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia z powodu progresji choroby. Do podstawowych przyczyn progresji choroby w trakcie terapii celowanej należą rozsiew choroby do OUN lub progresja już istniejących zmian przerzutowych w mózgu. Taka lokalizacja przerzutów wiąże się z kolei z niższym odsetkiem odpowiedzi na przeciwciała anti-PD1. Biorąc pod uwagę wyniki badań II fazy ABC (*Anti-PD1 Brain Collaboration*) oraz CheckMate 204, można stwierdzić, że jedyną skuteczną opcją immunoterapii u chorych z przerzutami do mózgu pozostaje skojarzenie przeciwciał anti-CTLA4 i anti-PD1. Wewnątrzczaszkowe odpowiedzi na leczenie niwolumabem z ipilimumabem w ramach wyżej wymienionych badań klinicznych odnotowano u 46–52% chorych [10, 11]. Takie leczenie nie jest jednak ujęte w aktualnych programach lekowych dla chorych na zaawansowanego czerniaka.

Kilkuletnia już dostępność inhibitorów BRAF/MEK w ramach programów lekowych sprawiła, że profil bezpieczeństwa tych leków jest dobrze znany onkologom klinicznym. U chorych objętych niniejszą analizą odsetek powikłań był mniejszy od raportowanych w badaniach klinicznych, co zapewne ma związek z retrospektywnym charakterem pracy. W badaniach COMBI-d i COMBI-v w trakcie leczenia dabrafenibem i trametynibem najczęściej występowały gorączka (51–53%), nudności (30–35%), biegunka (24–32%) i dreszcze (30–31%) [1, 2]. W badaniu coBRIM najczęstszymi działaniami niepożądanymi wemurafenibu i kobimetynibu były: biegunka (56%), nudności (40%), wysypka skórna (32%) i bóle stawów (32%) [3]. W populacji objętej niniejszą analizą nie odnotowano ciężkich, nieodwracalnych powikłań. W przypadku skojarzenia wemurafenibu z kobimetynibem podstawowym działaniem niepożądanym była toksyczność skórna, która jest dość łatwa do opanowania dzięki modyfikacji dawki. Należy pamiętać o właściwej edukacji chorych w celu zapobiegania poparzeniom skóry związanym z fototoksycznością wemurafenibu. Ochrona przed promieniowaniem UVA powinna być stała, niezależnie od pory dnia czy roku. Przez cały okres leczenia chorzy powinni stosować filtry przeciwsłoneczne o szerokim zakresie ochrony (UVA + UVB). Z kolei w przypadku skojarzenia dabrafenibu i trametynibu

podstawowym problemem są gorączki, które występują nawet u połowy chorych. Menzies i wsp. opublikowali w 2015 roku szczegółową analizę przebiegu gorączek u chorych w trakcie leczenia dabrafenibem i trametynibem. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu wyniosła 19 dni, mediana czasu trwania gorączki wyniosła 9 dni. Kolejne epizody pojawiały się po 3–4 tygodniach od poprzedniego, ale trwały już krócej (mediana 4–5 dni) [12]. Modyfikacja dawki w przypadku tego działania niepożądanego często nie przynosi spodziewanego efektu. Jedynym skutecznym sposobem są przerwy w terapii i właściwa edukacja chorych. Czasowe odstawienie dabrafenibu już przy objawach prodromalnych powoduje, że epizod gorączki trwa krócej i jest mniej nasilony. W przypadku uporczywie nawracających gorączek, utrudniających zachowanie ciągłości leczenia, należy rozważyć włączenie doustnego prednizonu w dawce 10–25 mg/d. [13].

Niniejsza analiza potwierdza skuteczność inhibitorów BRAF/MEK stosowanych w ramach codziennej praktyki klinicznej. Inhibitory BRAF/MEK pozwalają na uzyskanie odpowiedzi nawet u chorych z dużym zaawansowaniem choroby, co ma istotny wpływ na poprawę jakości ich życia. Ze względu jednak na oporność, która pojawia się szczególnie wczesnie u chorych objawowych, niezbędne są dalsze badania nad jej przełamywaniem w celu podtrzymania początkowej odpowiedzi na leczenie. Być może poprawę wyników leczenia przyniosą nowe skojarzenia leków o działaniu immunomodulującym, ukierunkowanych molekularnie lub bardziej intensywna immunoterapia.

Piśmiennictwo

1. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol.* 2017; 28(7): 1631–1639, doi: [10.1093/annonc/mdx176](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx176), indexed in Pubmed: 28475671.
2. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015; 372(1): 30–39, doi: [10.1056/NEJMoa1412690](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412690), indexed in Pubmed: 25399551.
3. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014; 371(20): 1867–1876, doi: [10.1056/NEJMoa1408868](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408868), indexed in Pubmed: 25265494.
4. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019; 381(7): 626–636, doi: [10.1056/NEJMoa1904059](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904059), indexed in Pubmed: 31166680.
5. Schadendorf D, Long GV, Stroiakovski D, et al. Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. *Eur J Cancer.* 2017; 82: 45–55, doi: [10.1016/j.ejca.2017.05.033](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.05.033), indexed in Pubmed: 28648698.
6. Hodi F, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2018; 19(11): 1480–1492, doi: [10.1016/s1470-2045\(18\)30700-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30700-9).
7. Kreft S, Gesierich A, Eigentler T, et al. Efficacy of PD-1-based immunotherapy after radiologic progression on targeted therapy in stage

- IV melanoma. *Eur J Cancer*. 2019; 116: 207–215, doi: [10.1016/j.ejca.2019.05.015](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.05.015), indexed in Pubmed: [31212163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31212163/).
8. Reijers ILM, Rozeman EA, Wilgenhof S, et al. Switch to checkpoint inhibition after targeted therapy at time of progression or during ongoing response: A retrospective single-centre experience in patients with BRAF-mutated melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1111/pcmr.12835](https://doi.org/10.1111/pcmr.12835), indexed in Pubmed: [31646741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31646741/).
 9. Johnson DB, Pectasides E, Feld E, et al. Sequencing Treatment in BRAFV600 Mutant Melanoma: Anti-PD-1 Before and After BRAF Inhibition. *J Immunother*. 2017; 40(1): 31–35, doi: [10.1097/CJI.0000000000000148](https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000148), indexed in Pubmed: [27846054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27846054/).
 10. Long G, Atkinson V, Lo S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2018; 19(5): 672–681, doi: [10.1016/s1470-2045\(18\)30139-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30139-6).
 11. Mansouri A, Moraes FY, Zadeh G, et al. Nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med*. 2018; 379(22): 2178–2178, doi: [10.1056/NEJMc1812500](https://doi.org/10.1056/NEJMc1812500), indexed in Pubmed: [30485776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30485776/).
 12. Menzies AM, Ashworth MT, Swann S, et al. Characteristics of pyrexia in BRAFV600E/K metastatic melanoma patients treated with combined dabrafenib and trametinib in a phase I/II clinical trial. *Ann Oncol*. 2015; 26(2): 415–421, doi: [10.1093/annonc/mdu529](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu529), indexed in Pubmed: [25411413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25411413/).
 13. Atkinson V, Long GV, Menzies AM, et al. Optimizing combination dabrafenib and trametinib therapy in BRAF mutation-positive advanced melanoma patients: Guidelines from Australian melanoma medical oncologists. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2016; 12 Suppl 7: 5–12, doi: [10.1111/ajco.12656](https://doi.org/10.1111/ajco.12656), indexed in Pubmed: [27905182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27905182/).

Katarzyna Pogoda, Agnieszka Jagiełło-Gruszczyńska, Zbigniew I. Nowecki

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Leczenie chorych na raka piersi w czasach epidemii COVID-19. Podsumowanie rekomendacji polskich i międzynarodowych

Treatment of breast cancer patients during the COVID-19 epidemic.
The summary of Polish and international recommendations

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Katarzyna Pogoda
Klinika Nowotworów Piersi
i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: katarzyna.pogoda@coi.pl

STRESZCZENIE

Rak piersi od lat jest najczęstszym nowotworem u kobiet. Epidemia COVID-19 narzuciła potrzebę przeorganizowania pracy ośrodków opiekujących się chorymi na ten nowotwór. Obecnie cały wysiłek skupia się na zachowaniu skuteczności leczenia przeciwnowotworowego oraz na bezpieczeństwie chorych i personelu medycznego. W artykule podsumowano zalecenia opracowane przez *European Society for Medical Oncology* (ESMO) dotyczące postępowania u chorych na raka piersi w czasach epidemii COVID-19. Wskazano priorytety w działaniach diagnostyczno-terapeutycznych, uwzględniając korzyść z danego postępowania i możliwe działania niepożądane, które w trakcie epidemii mogą stanowić dodatkowe zagrożenie dla chorych. Rekomendacje uzupełniono dotychczas opublikowanymi zaleceniami krajowymi i międzynarodowymi.

Słowa kluczowe: rak piersi, COVID-19, ESMO, chemioterapia metronomiczna, telemedycyna

ABSTRACT

Breast cancer has been the most common cancer in women for years. The COVID-19 epidemic has imposed the need to reorganize the work of cancer centers. Now the whole effort focuses on maintaining the efficacy of anticancer therapy and the safety of patients and medical staff. This article summarizes the recommendations developed by European Society for Medical Oncology (ESMO) on the management of breast cancer patients during COVID-19 epidemic. Priorities in diagnostic and therapeutic areas were indicated, considering the benefits of the procedure and the possible side effects, which may constitute an additional threat to patients during the epidemic. The recommendations were also supplemented by the national and international recommendations that have been published so far.

Key words: breast cancer, COVID-19, ESMO, metronomic chemotherapy, telemedicine

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2020; 6: 163-167

Wprowadzenie

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem u kobiet w Polsce — w 2017 roku w naszym kraju stwierdzono 18 529 nowych zachorowań i 6670 zgonów z powodu tego nowotworu. Wysoka chorobowość, czyli liczba

osób w populacji, które chorują obecnie lub chorowały w przeszłości na raka piersi, powoduje, że opieką nad tą grupą chorych zajmuje się wiele specjalistycznych oddziałów lub klinik. Epidemia COVID-19 narzuciła potrzebę przeorganizowania pracy tych jednostek. Z jednej strony istnieje konieczność ochrony chorych

i personelu medycznego, z drugiej strony niezbędne jest zachowanie skuteczności leczenia. Towarzystwa krajowe i międzynarodowe [w tym Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) i *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)] przedstawiły propozycje rekomendacji postępowania u chorych na nowotwory w czasie epidemii COVID-19. Proponowane zmiany często nie opierają się na danych naukowych, a na opiniach ekspertów.

ESMO opracowało zalecenia przeznaczone dla chorych na raka piersi. Eksperti ustalili priorytety w postępowaniu, biorąc pod uwagę wskazania do pilnych działań diagnostyczno-terapeutycznych, uwzględniając korzyść z danego postępowania i możliwe działania niepożądane, które w trakcie epidemii mogą stanowić dodatkowe zagrożenie dla chorych. Poszczególnym elementom diagnostyki i leczenia przypisano kategorie wysokiego (*high priority*), średniego (*medium priority*) i niskiego (*low priority*) priorytetu.

W niniejszym artykule podsumowano zalecenia dotyczące postępowania u chorych na raka piersi w czasach epidemii COVID-19.

Działania diagnostyczno-terapeutyczne o wysokim priorytecie

Za wysoki priorytet ESMO uznało diagnozowanie zmian w piersiach z towarzyszącymi objawami, sugerującymi ich złośliwy charakter, oraz zmian bezobjawowych BIRADS (*Breast Imaging-Reporting and Data System*) o kategorii 5 (BIRADS5) w mammografii. Konieczna jest — podobnie jak w warunkach standardowych — ocena patomorfologiczna pobranego materiału, co dotyczy również chorych z objawowym nawrotem raka piersi lub kliniczną wznową lokoregionalną w przypadku możliwości przeprowadzenia radykalnego leczenia operacyjnego.

W zakresie zabiegów chirurgicznych najważniejszym postępowaniem jest według ekspertów ESMO wykonywanie operacji u chorych po zakończonej chemioterapii przedoperacyjnej oraz z progresją w trakcie terapii neoadiuwantowej. W tej kategorii znalazły się również pierwotne operacje u chorych na raka piersi po indywidualnej kwalifikacji dokonywanej przez zespół wielodyscyplinarny. Za wysoki priorytet uznano też leczenie operacyjne chorych na raka piersi w ciąży. Podkreślono, że pilna pomoc jest niezbędna chorym z powikłaniami pooperacyjnymi (np. krwawienie, ropień piersi lub krwiak wymagające nacięcia/drenażu albo niedokrwienie tkanek po operacji rekonstrukcyjnej).

Z kolei w zakresie radioterapii za najwyższy priorytet uznano kontynuowanie rozpoczętej radioterapii oraz jej stosowanie w ramach leczenia adiuwantowego

u chorych z dużym ryzykiem nawrotu choroby po leczeniu operacyjnym. Wskazania do takiego postępowania obejmują raka zapalnego, potrójnie ujemnego lub HER2 (*human epidermal receptor 2*)-dodatniego oraz obecność przerzutów w węzłach chłonnych, chorobę resztkową po leczeniu przedoperacyjnym lub młody wiek chorej (< 40 lat). Natomiast w leczeniu paliatywnym pilnymi wskazaniami do radioterapii są: ostry ucisk rdzenia kręgowego, objawowe przerzuty w mózgu, krwawiący guz piersi niepoddający się kontroli za pomocą leczenia systemowego oraz każdy inny pilny stan kliniczny wymagający radioterapii.

Za najważniejszy priorytet w leczeniu okołoperacyjnym chorych na wczesnego raka piersi uznano stosowanie chemioterapii u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi, stosowanie chemioterapii w połączeniu z leczeniem celowanym u chorych na HER2-dodatniego raka piersi oraz stosowanie hormonoterapii z chemioterapią lub bez chemioterapii u chorych na luminalne raki piersi z wysokim ryzykiem nawrotu. Dodatkowo, po leczeniu przedoperacyjnym istotnym priorytetem jest kontynuowanie postępowania uzupełniającego z wykorzystaniem kapecytabiny w grupach wysokiego ryzyka u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi i T-DM1 (trastuzumabu emtanzyny) w raku HER2-dodatnim w przypadku choroby resztkowej. Eksperti ESMO podkreślili, że konieczne jest dokończenie chemioterapii przedoperacyjnej i radioterapii uzupełniającej u chorych, które takie leczenie już rozpoczęły.

Za priorytet w terapii paliatywnej uznano stosowanie pierwszej linii leczenia u chorych na uogólnionego raka piersi, co wynika z udowodnionego wpływu takiego postępowania na poprawę rokowania. Podkreślono również pilną potrzebę leczenia chorych z objawami kryzy narządowej. Jako wysoki priorytet wskazano stosowanie pertuzumabu i trastuzumabu w połączeniu z lekiem cytotoksycznym u chorych na HER2-dodatniego raka piersi. U chorych z rozpoznaniem luminalnego raka piersi istotne jest rozważenie podczas konsylium wielospecjalistycznego — w każdym przypadku indywidualnie — możliwości zastosowania hormonoterapii w skojarzeniu z inhibitorem kinazy zależnej od cykliny 4. i 6. (CDK4/6, *cyclin-dependent kinase 4/6*). Podobne zalecenie (indywidualne rozważenie) dotyczy zastosowania chemioterapii z atezolizumabem w pierwszej linii leczenia u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją liganda receptora programowanej śmierci komórek 1 (PDL-1, *programmed death ligand 1*).

Eksperti ESMO wskazali, że chore na wczesnego i zaawansowanego raka piersi powinny kontynuować leczenie w ramach badania klinicznego pod warunkami przewidywania korzyści przewyższających możliwe ryzyko. Procedury stosowane w badaniach klinicznych mogą być dostosowywane tak, aby maksymalnie chronić bezpieczeństwo chorych podczas kontynuowania terapii.

Pilnej pomocy wymagają również chore w trakcie leczenia systemowego z nasilonymi działaniami niepożądanymi.

Działania diagnostyczno-terapeutyczne o średnim priorytecie

Za mniej pilne uznano wykonywanie badań dodatkowych u chorych z bezobjawową zmianą w piersi BIRADS4, wykrytą w ramach przesiewowej mammografii. Do pośredniej kategorii priorytetów zaliczono także wskazania do wykonywania diagnostyki pod kątem rozsiewu u chorych na wczesnego raka piersi, jak również echokardiografii (ECHO) serca u chorych przed rozpoczęciem chemioterapii zawierającej antracykliny lub leczenia trastuzumabem. Podobną rangę przyznano wykonywaniu biopsji (w tym — pod kontrolą metod obrazowych) w celu potwierdzenia charakteru podejrzanych zmian przerzutowych oraz chirurgicznemu usuwaniu wznowy miejscowej.

Eksperti ESMO, mając na uwadze rekomendacje amerykańskie, poszukiwali grupy chorych, u których w miarę bezpiecznie można by odroczyć leczenie operacyjne w celu ograniczenia wykorzystania sal operacyjnych. Wspomnianą grupę stanowią — według ekspertów ESMO — chore po menopauzie z luminalnym rakiem piersi i małym ryzykiem nawrotu choroby, co oznacza dodatni stan receptorów estrogenowych (stan ER-dodatni) i progesteronowych (stan PgR-dodatni), nowotwór HER2-ujemny w I lub II stopniu zaawansowania z cechą G1 i niskim wskaźnikiem proliferacji (Ki67). U wymienionych chorych można stosować hormonoterapię przedoperacyjną przez 6–12 miesięcy. Zalecenia NCCN i *American College of Surgeons* (ACS) kładą jeszcze większy nacisk na odraczenie leczenia operacyjnego i stosowanie przedoperacyjnej terapii systemowej w każdym możliwym przypadku. Natomiast zgodnie z rekomendacjami PTOK chore na wczesnego luminalnego raka piersi należy pierwotnie leczyć operacyjnie. Konieczne wydaje się znalezienie tzw. złotego środka w podejmowaniu decyzji o kolejności korzystania z poszczególnych metod leczenia po uwzględnieniu standardowych zasad postępowania, bieżącej sytuacji epidemiologicznej oraz dostępności kadr i możliwości hospitalizacji. Inny przykład nieco mniej pilnego zabiegu chirurgicznego stanowi usuwanie wznowy miejscowej oraz zabieg przeprowadzany w przypadku nierozstrzygających wyników biopsji podejrzanej o złośliwość zmiany piersi. Częstość wizyt u chorych po operacjach bez powikłań może być nieco mniejsza.

Rozpoczynanie radioterapii uzupełniającej można nieco odroczyć w czasie u chorych z grupy niskiego i pośredniego ryzyka nawrotu raka piersi, co dotyczy chorych w wieku > 65 lat i z rozpoznaniem raka lumi-

nalnego w I lub II stopniu zaawansowania bez względu na stan węzłów chłonnych. U tych chorych w okresie oczekiwania należy wdrożyć hormonoterapię, a później stosować radioterapię hipofrakcjonowaną.

Zaproponowano również możliwość odraczenia kontynuacji leczenia uzupełniającego trastuzumabem o 6–8 tygodni, jeśli szacowane ryzyko związane z powikłaniami zakażenia SARS-CoV-2 jest wysokie. Natomiast u chorych leczonych paliatywnie stosowanie drugiej, trzeciej i kolejnych linii leczenia należy rozważać jedynie w przypadku spodziewanej korzyści klinicznej. Dodatkowo wskazano, aby unikać dołączania inhibitorów mTOR lub PIK3CA do hormonoterapii lub je opóźniać, zwłaszcza u chorych w starszym wieku z chorobami współistniejącymi, ze względu na możliwość wystąpienia nasilonych działań niepożądanych.

Działania diagnostyczno-terapeutyczne o niskim priorytecie

Eksperti ESMO uważają, że w okresie epidemii wskazane jest wstrzymanie populacyjnych badań przesiewowych z użyciem mammografii oraz programów dla chorych obciążonych większym ryzykiem zachorowania na raka piersi. Należy również odroczyć diagnostykę u chorych z wynikiem mammografii BIRADS3 oraz kontrolne badania obrazowe po leczeniu radykalnym.

W czasie epidemii COVID-19 za najmniej pilne postępowanie w ramach diagnostyki uznano wykonywanie kolejnych badań u chorych na wczesnego raka piersi, do których zaliczono badania ECHO i elektrokardiografię (EKG) serca oraz densytometrię (w tym — wykonywanych w ramach wizyt kontrolnych po zakończeniu leczenia w przypadku nieobecności niepokojących objawów). W przypadku chorych na przerzutowego raka piersi podkreślono, że zakres badań kontrolnych powinien zależeć przede wszystkim od zgłaszanych objawów. Pozostałe badania, podobnie jak u chorych na wczesnego raka piersi, należy odłożyć w czasie lub wykonywać w większych odstępach. W obydwu grupach zalecany jest kontakt z chorymi przede wszystkim w ramach porad telefonicznych.

W zakresie leczenia chirurgicznego za najmniej pilne uznano zabiegi chirurgiczne u chorych z rakiem przewodowym *in situ* (DCIS, *ductal carcinoma in situ*) (z wyjątkiem rozległego DCIS z cechą NG3) i usuwanie zmian łagodnych piersi oraz wykonywanie rekonstrukcji piersi z wykorzystaniem tkanek własnych i/lub implantów bądź mastektomii redukujących ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet bez niepokojących objawów, należących do grupy wysokiego ryzyka.

Radioterapię uzupełniająca — według ekspertów ESMO — można odroczyć u chorych w starszym wieku z niskim ryzykiem nawrotu choroby (wiek > 70 lat, ER-

-dodatni i HER2-ujemny rak piersi w I stopniu zaawansowania) oraz po leczeniu z powodu DCIS.

Leczenie wspomagające bisfosfonianami lub denosumabem należy — w opinii ekspertów ESMO — zarezerwować przede wszystkim dla chorych z hiperkalcemią lub silnymi dolegliwościami bólowymi wynikającymi z przerzutów do kości. Natomiast leczenie uzupełniające bisfosfonianami należy odłożyć na czas po epidemii.

Dodatkowe rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne

Systemowe leczenie okołoperacyjne we wczesnym stadium

Za główną zasadę leczenia chorych na wczesnego raka piersi — obowiązującą również w czasie epidemii — przyjęto utrzymanie skuteczności terapii. Wprowadzenie modyfikacji leczenia nie powinno wpłynąć na obniżenie wartości, a jedynie poprawiać bezpieczeństwo postępowania terapeutycznego.

Eksperti ESMO zalecają stosowanie standardowej hormonoterapii zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. U chorych przed menopauzą zalecane jest comiesięczne przyjmowanie analogów hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH, *luteinizing-hormone-releasing hormone*), podawanych w domu (samodzielnie lub przez pielęgniarkę). Alternatywę może stanowić analog LHRH stosowany co 3 miesiące. W przypadku wskazań do chemioterapii u chorych z rozpoznaniem luminalnego raka piersi zwrócono uwagę na zasadność jej stosowania przedoperacyjnego. Wielokrotnie podkreślono rolę telemedycyny w zleceniu i kontynuowaniu hormonoterapii oraz monitorowaniu działań niepożądanych.

Eksperti ESMO zaproponowali modyfikację leczenia ukierunkowanego molekularnie. U chorych na HER2-dodatniego raka piersi z niskim ryzykiem nawrotu lub u kobiet w starszym wieku z chorobami współistniejącymi (np. choroby układu sercowo-naczyniowego) eksperci ESMO zalecają rozważyć zakończenie leczenia trastuzumabem po 6 miesiącach zamiast standardowego stosowania terapii przez 12 miesięcy. Podobną rekomendację wydało NCCN. Również NICE zaproponowało skrócenie terapii trastuzumabem, bez zawężania populacji, której zalecenie ma dotyczyć. Tymczasowo (na okres epidemii) w ramach leczenia przedoperacyjnego i adiuwantowego NICE zaproponowało stosowanie pertuzumabu w połączeniu z trastuzumabem bez łączenia z chemioterapią. Rozwiązanie to stanowi suboptymalną opcję terapeutyczną, ale może być właściwe dla starannie wybranej grupy chorych.

Należy także rozważyć modyfikację schematów chemioterapii, jeśli takie postępowanie nie wpłynie na skuteczność leczenia. Zamiast cotygodniowych wlewów

chemioterapii zalecane jest rozważenie podawania co 2–3 tygodnie. W praktyce oznacza to — przykładowo — leczenie docetaksemem co 3 tygodnie zamiast stosowania paklitakselu co tydzień. Analogiczne postępowanie jest rekomendowane również przez PTOK (np. w ramach leczenia przedoperacyjnego). W rakach luminalnych o wysokim ryzyku nawrotu preferowany jest schemat chemioterapii 4 × AC (doksorubicyna i cyklofosfamid) z zagęszczoną dawką co 2 tygodnie i następnie 4 × docetaxel co 3 tygodnie, a w HER2-dodatnim raku piersi sugerowany jest schemat 6 × TCH (docetaxel, karboplatyna i trastuzumab) z pertuzumabem lub bez pertuzumabu, natomiast u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi — schemat chemioterapii 4 × AC ze zwiększoną gęstością dawki co 2 tygodnie i następnie 12 podań paklitakselu co tydzień, z zastrzeżeniem, że dołączenie karboplatyny można rozważyć tylko w przypadku znacznego miejscowego zaawansowania choroby, gdyż takie postępowanie znacznie zwiększa częstość powikłań.

Systemowe leczenie paliatywne w zaawansowanym stadium

Hormonoterapia nie ma negatywnego wpływu na układ odpornościowy i może być bezpiecznie stosowana w okresie epidemii. Natomiast neutropenia jest najczęstszym działaniem niepożądanym wszystkich inhibitorów CDK4/6. Chore otrzymujące inhibitory CDK4/6 powinny być ściśle monitorowane pod kątem objawów zakażenia SARS-CoV-2, a w przypadku ich wystąpienia leczenie należy przerwać i niezwłocznie przeprowadzić diagnostykę w kierunku zakażenia. Z uwagi na powyższe działania niepożądane u chorych z pierwotnie uogólnionym rakiem piersi i niewielką liczbą przerzutów lub z przerzutami wyłącznie w kościach (zwłaszcza u chorych w starszym wieku) można rozważyć w pierwszej linii leczenia samodzielną hormonoterapię. Eksperti NCCN wskazują na możliwość redukcji dawki inhibitora CDK4/6 w celu zwiększenia bezpieczeństwa leczenia.

Niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia zakażenia SARS-CoV-2 ma stosowana w raku piersi immunoterapia. W związku z tym eksperci ESMO podkreślili konieczność ścisłego monitorowania chorych poddawanych immunoterapii (szczególnie pod kątem zapalenia płuc). W przypadku podejrzenia zakażenia konieczne jest szybkie zakończenie leczenia przeciwnowotworowego i wdrożenie odpowiedniej diagnostyki.

U chorych leczonych paliatywnie preferowane jest wykorzystanie chemioterapii z zastosowaniem leków podawanych doustnie. Ułatwienie stanowi możliwość wydawania leków na kilka cykli i monitorowania ewentualnych działań niepożądanych za pomocą porad telefonicznych. Jeżeli dostępna jest tylko dożylna forma leku, to warto zmodyfikować częstość podawania w celu

uniknięcia cotygodniowych wizyt chorych w szpitalu. W rekomendacjach PTOK zaproponowano konkretne modyfikacje podawania leków:

- paklitaksel — 120 mg/m² co 2 tygodnie;
- cisplatyna — 50 mg/m² co 2 tygodnie lub 75 mg/m² co 3 tygodnie;
- karboplatyna — 5–6 AUC co 3 tygodnie;
- winorelbina — schematy metronomiczne co 2–3 tygodnie: 50 mg doustnie przez 3 dni w tygodniu (poniedziałek, środa i piątek) lub 30 mg co drugi dzień (u chorych w podeszłym wieku);
- kapecytabina — schemat metronomiczny co 6 tygodni: 2/3 standardowej dawki dobowej dla cyklu 14/21 — terapia ciągła.

W zaleceniach opracowanych przez PTOK zaproponowano również stosowanie leków anti-HER2 w większych niż standardowo odstępach czasu (maksymalnie co 6 tygodni).

Decyzja o stosowaniu kolejnych linii leczenia paliatywnego powinna być bardzo wyważona. U części chorych można rozważyć tzw. wakacje terapeutyczne, leczenie podtrzymujące w zredukowanej dawce lub podjąć decyzję o stosowaniu wyłącznie leczenia objawowego.

Leczenie wspomagające

Ze względu na epidemię rekomendacje licznych towarzystw wskazują na potrzebę stosowania czynników pobudzających kolonie granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) również u chorych poddanych chemioterapii o pośrednim (10–20%) ryzyku wystąpienia gorączki neutropenicznej, co dotyczy chorych na wczesnego i zaawansowanego raka piersi.

Stanowiska ekspertów odnośnie do stosowania kortykosteroidów są rozbieżne. ESMO i NCCN rekomendują ograniczenie stosowania deksametazonu z uwagi na wywołaną immunosupresję. Natomiast według zaleceń PTOK u chorych na nowotwory bez zakażenia SARS-CoV-2 kortykosteroidy powinny być stosowane jak dotychczas, zgodnie z praktyką kliniczną.

Eksperci podkreślają, że niezbędne badania krwi i obrazowe powinny być wykonywane w lokalnych placówkach opieki medycznej.

W rekomendacjach towarzystw podkreślono zalety wizyt zdalnych (telemedycyna). Telefoniczny kontakt z chorymi pozwala na monitorowanie bezpieczeństwa leczenia, zlecenie jego kontynuacji u części chorych (zwłaszcza w przypadku hormonoterapii) oraz stanowi formę wsparcia chorego ze strony lekarza onkologa.

Podsumowanie

Rekomendacje opracowane przez polskich i międzynarodowych ekspertów, dotyczące postępowania u chorych na raka piersi w czasie epidemii COVID-19, skupiają się na optymalizacji i zapewnieniu bezpieczeństwa opieki. Zgodnie z wytycznymi należy ograniczać częstość wizyt chorych w ośrodkach onkologicznych, stosować — o ile to możliwe — schematy chemioterapii w odstępach 2–3-tygodniowych, zlecać G-CSF u chorych z pośrednim i wysokim ryzykiem gorączki neutropenicznej. Zgodnie z rekomendacjami ESMO i NCCN w celu odroczenia terminu leczenia chirurgicznego u wielu chorych na wczesnego raka piersi należy rozważać leczenie przedoperacyjne. Natomiast u chorych na uogólnionego raka piersi zaleca się jeszcze bardziej krytyczne podejmowanie decyzji o zastosowaniu kolejnej linii leczenia. Powinno się również ograniczyć wykonywanie badań obrazowych w ramach monitorowania skuteczności leczenia lub wydłużyć czas między nimi. Zdecydowanie rekomenduje się korzystanie z telemedycyny. Wizyty chorych w ośrodku leczącym powinny się odbywać tylko w przypadkach niezbędnych.

Podjęmowane w czasie epidemii decyzje dotyczące leczenia chorych z rozpoznaniem raka piersi mają charakter jeszcze bardziej indywidualny niż w warunkach standardowych. Jest wysoce prawdopodobne, że doświadczenie i zasady postępowania, które ułatwiają opiekę nad chorymi i zabezpieczają przed ekspozycją na czynniki zakaźne, mogą się stać praktyką przyjętą po zwalczeniu epidemii COVID-19.

Piśmiennictwo

1. American College of Surgeons. COVID-19 Guidelines for Triage of Breast Cancer Patients. <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case/breast-cancer-20/04/2020>.
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderna K, et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa 2020.
3. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Breast cancer. 2020, <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/breast-cancer-in-the-covid-19-era>.
4. National Comprehensive Cancer Network. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Resources for the Cancer Care Community. <https://www.nccn.org/covid-19/20/04/2020>.
5. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: delivery of systemic anticancer treatments. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng161/20/04/2020>.
6. Wysocki PJ, Kwinta Ł, Potocki P, et al. Systemic treatment of patients with solid tumors during the COVID-19 (SARS-CoV-2) pandemic — comprehensive recommendations of the Polish Society of Clinical Oncology. *Oncol Clin Pract.* 2020; 16, doi: 10.5603/OCP.2020.0012.

Aleksandra Sobiborowicz^{1,2}, Anna M. Czarnecka^{1,3}, Anna Szumera-Ciećkiewicz^{4,5}, Piotr Rutkowski¹, Tomasz Świtaj¹

¹Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

²Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny w Warszawie

³Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie

⁴Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

⁵Zakład Diagnostyki Hematologicznej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Rozpoznanie i leczenie nowotworów typu *angiomyolipoma* (AML)

Diagnosis and treatment of angiomyolipoma (AML) tumours

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Sobiborowicz A, Czarnecka AM, Szumera-Ciećkiewicz A, Rutkowski P, Świtaj T. Diagnosis and treatment of angiomyolipoma (AML) tumours. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0008.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Tomasz Świtaj
Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
Tel.: 22 546 20 31; faks: 22 643 93 75
e-mail: tomasz.switaj@coi.pl

STRESZCZENIE

Naczyniakomięśniakottuszczak (AML) to najczęściej występujący guz z rodziny PEComa, rzadkiej grupy nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. Naczyniakomięśniakottuszczak może występować sporadycznie lub w przebiegu stwardnienia guzowatego i naczyniakowatości limfatycznej. Postać sporadyczna stanowi najczęstszy podtyp łagodnych guzów nerki i występuje 4 razy częściej u kobiet. Guzy nerek o typie *angiomyolipoma* wykrywane są najczęściej przypadkowo w czasie badania USG jamy brzusznej, tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*). W badaniu USG jamy brzusznej widoczne są jako hiperechogenne guzy i w większości przypadków nie stwarzają problemu diagnostycznego. Wzrost AML następuje powoli, a do powikłań dochodzi rzadko. Głównym powikłaniem AML może być krwawienie do przestrzeni zaotrzewnowej lub do układu kielichowo-miedniczkowego. Typową metodą postępowania w AML jest aktywny nadzór. Bezobjawowe guzy o średnicy poniżej 4 cm wymagają kontroli USG co 12 miesięcy, natomiast guzy o średnicy poniżej 2 cm są oceniane jako niewymagające badań kontrolnych. Guzy AML o średnicy powyżej 4 cm wymagają częstszych kontroli USG — co 6 miesięcy. Dla podjęcia dalszej decyzji terapeutycznej decydujące znaczenie mają: wielkość guza, obecność objawów (np. ból w rzucie guza, hematuria), planowana ciąża lub podejrzenie guza złośliwego. Do opcji aktywnego leczenia należą: embolizacja, techniki ablacyjne, chirurgia oszczędzająca miąższ nerki i nefrektomia radykalna. U dorosłych chorych ze stwardnieniem guzowatym, którzy wymagają leczenia, ale nie jest u nich konieczne pilne postępowanie chirurgiczne, w leczeniu wykorzystuje się ewerolimus. W przypadku AML stosuje się początkowo dawki 1 × 10 mg/d. (przy niewydolności wątroby konieczne jest odpowiednie zmniejszenie dawki), następnie zaś można indywidualizować leczenie po ustaleniu najmniejszej skutecznej dawki przy akceptowalnych działaniach niepożądanych. Rzadka odmiana epitelioidalna AML (EAML) wykazuje potencjał złośliwego przebiegu. Podstawą leczenia EAML jest radykalna resekcja, zapewniająca wysoki odsetek wyleczeń. W nieresekcyjnych przypadkach EAML podejmuje się próby stosowania chemioterapii, inhibitorów mTOR czy inhibitorów VEGFR (pazopanib, apatynib), obiektywne odpowiedzi opisano jednak tylko u niewielkiego odsetka chorych.

Słowa kluczowe: AML, naczyniakomięśniakottuszczak, *angiomyolipoma*, ewerolimus

ABSTRACT

Angiomyolipoma (AML) is the most commonly occurring tumour from the PEComa family (PEC tumours; perivascular epithelioid cell tumours), a rare group of neoplasms of mesenchymal origin. AML may occur sporadically or in the course of tuberous sclerosis and lymphangioleiomyomatosis. The sporadic form is the most common subtype of

benign kidney tumours and is four times more frequent in women. Kidney tumours of the angiomyolipoma type are most commonly detected by chance during an abdominal cavity ultrasound scan, during which they are visible as hyperechogenic tumours, and in most cases they are not a diagnostic problem. AML growth is slow, and complications are rare. The main AML complication can be bleeding to the retroperitoneal space or to the pelvic/colic system. The typical method of proceeding with AML is active surveillance (AS). Asymptomatic tumours with a diameter under 4 cm require control by ultrasound every 12 months whereas tumours with a diameter of less than 2 cm are considered not to require control ultrasounds. AML with a diameter of over 4 cm require more frequent ultrasound scans — every six months. The size of the tumour, the presence of symptoms (e.g. pain in a tumour projection, haematuria), planned pregnancy, or suspicion of a malignant tumour are decisive in therapeutic decisions. Options for active treatment include: embolisation, ablation techniques, nephron-sparing surgery (NSS), and radical nephrectomy. In adult patients with tuberous sclerosis, who require treatment but do not require rapid surgical treatment, everolimus is used. In the case of AML, initially doses of 1×10 mg per day should be used (an appropriate dose decrease is required in the case of liver insufficiency), and subsequently treatment may be individualised after determining the lowest effective dose with acceptable adverse effects. A rare epithelioid variety of AML (EAML) shows the potential for a malignant course. The basis of EAML treatment is radical resection, ensuring a high percentage of cures. For non-resectable EAML, chemotherapy, mTOR inhibitors, and VEGFR inhibitors (pazopanib, apatinib) are used, but objective responses have been described only in a very small percentage of patients.

Key words: AML, angiomyolipoma, everolimus

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2020; 6: 168–186

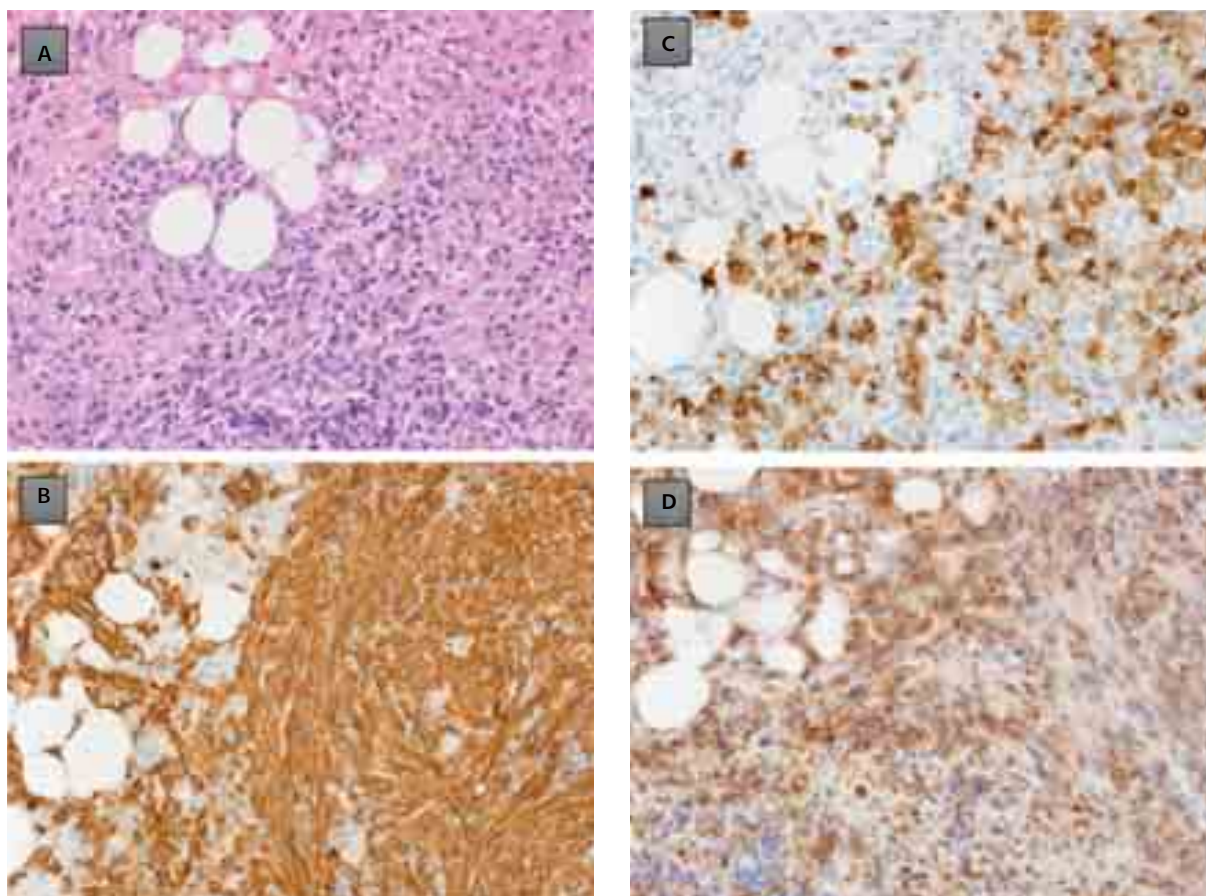
Wprowadzenie

Naczyniakomięśniakotłuszczak (AML, *angiomyolipoma*) to najczęściej występujący guz z rodziny PEComa (*PEC tumours; perivascular epithelioid cell tumours*), rzadkiej grupy nowotworów pochodzenia mezenchymalnego, składających się z nabłonkowatych komórek przynaczyniowych (*PEC, perivascular epithelioid cell*) [1] (ryc. 1). Do nowotworów z grupy PEComa zaliczają się także: guz jasnokomórkowy (cukrowy) (*CCST, clear-cell sugar tumour*) — postać płucna i o lokalizacji pozapłucnej (*PEST, primary extrapulmonary sugar tumour*), naczyniakowatość limfatyczna (*LAM, lymphangioleiomyomatosis*), jasnokomórkowy nowotwór mięśniowo-barwnikowy więzadła obłego/więzadła sierpowatego (*CCMMT, clear-cell myomelanocytic tumour*), pierwotny PEComa skóry (*primary cutaneous PEComa*; *CCCMT, cutaneous clear cell myomelanocytic tumour*) oraz PEComa NOS (*not otherwise specified*) — zbiorczo określana grupa guzów nieklasyfikujących się do żadnej w wymienionych wcześniej kategorii. Obecność naczyniakomięśniakotłuszczaka stwierdza się najczęściej u osób bez znanych czynników predysponujących do jego wystąpienia, w formie małego, bezobjawowego guza nerki o bogatej zawartości tkanki tłuszczowej, określanego jako postać sporadyczna AML [2]. Występowanie AML jest także związane z zespołem genetycznym wywołanym germinacyjnymi mutacjami inaktywującymi w genach *TSC1* i *TSC2* — stwardnieniem guzowatym (choroba Bourneville’a-Pringle’a; *TSC, tuberous sclerosis complex*), charakteryzującym się obecnością licznych guzów typu *hamartoma*, zaburzeniami ze strony układu nerwowego, w tym napadami padaczkowymi, autyzmem i niepełno-

sprawnością umysłową różnego stopnia [3]. W tej postaci AML występują jako duże i mnogie guzy, z tendencją do krwawień, a ich obecność prowadzi do postępującej niewydolności nerek [4]. Naczyniakomięśniakotłuszczaki często stwierdzane są także u pacjentek z naczyniakowatością limfatyczną, stanowiąc jedno z kryteriów rozpoznania choroby [5]. W około 8% przypadków AML, częściej w postaciach związanych z *TSC*, obserwuje się w obrębie guza dominację komórek nabłonkowatych, które mogą wykazywać cechy atypii jądrowej [6]. Guzy takie określane są jako podtyp nabłonkowaty AML (*EAML, epithelioid angiomyolipoma*) i w niewielkim odsetku przypadków wykazują nietypową dla tej grupy tendencję do złośliwego przebiegu [7] (ryc. 2).

Epidemiologia

Sporadyczna postać AML jest najczęstszym guzem łagodnym nerki; w retrospektywnym badaniu obejmującym 61 389 pacjentów poddanych badaniu ultrasonograficznemu (USG) jamy brzusznej częstość występowania tej postaci określono na poziomie 0,44% populacji ogólnej [2]. W odniesieniu do płci obserwuje się 2–4-krotnie częstsze występowanie AML u kobiet [6]. Sporadyczne postaci AML stwierdza się najczęściej u chorych w starszym wieku; średni wiek w momencie diagnozy wynosi około 60 lat w przypadku obu płci [2]. Sporadyczne AML u pacjentów poniżej 20. roku życia stanowią jedynie około 3,5% wszystkich przypadków [2]. Postać AML związana z *TSC* jest w tej grupie chorych bardzo powszechna, a jego obecność stanowi kryterium większe rozpoznania *TSC* [8, 9]. W badaniu *TOSCA (Tuberous Sclerosis*



Rycina 1. Naczyniakomięśniakotłuszczak zawierający utkanie mięśniówki gładkiej, tkanki tłuszczowej oraz naczynia krwionośne. W kolejności barwienia: **A.** HE (hematoksylina i eozyna); **B.** SMA (aktyna mięśni gładkich; *smooth muscle actin*); **C.** HMB-45; **D.** Katepsyna K [200×]



Rycina 2. Wznowa (A) i rozsiew (B) naczyniakomięśniakotłuszczaka nabłonkowego po nefrektomii lewostronnej

registry to increase disease Awareness), uwzględniającym dane kliniczne 2216 chorych z TSC, AML występowały

u 51,8% z nich, z czego u 88,4% w postaci mnogiej, a mediana wieku rozpoznania wyniosła 12 lat [9]. Naczyniakomięśniakotłuszczaki związane z TSC osiągają rozmiary większe niż postaci sporadyczne oraz częściej wykazują tendencję do wzrostu [6]. Nabłonkowaty podtyp AML (EAML) charakteryzuje się niższym od postaci sporadycznej średnim wiekiem w momencie rozpoznania, który wynosi ok. 38–41 lat [6, 7]. W przeciwieństwie do klasycznej postaci AML, częstsze występowanie EAML u kobiet nie jest regułą [7]. Nabłonkowaty podtyp AML z atypowymi komórkami nabłonkowatymi uważa się za gorzej rokujący w związku z jego potencjałem do niekorzystnego przebiegu klinicznego [7, 10, 11]. Miejscowe nawroty po resekcji lub przerzuty odległe stwierdza się w 18,5–30% przypadków [7, 12]. Cechy świadczące o wysokim ryzyku nawrotu lub przerzutów odległych nie zostały do tej pory jednoznacznie określone z powodu zróżnicowanych wyników badań oraz rzadkiego występowania tej jednostki chorobowej. Dostępne w literaturze prace dotyczące cech kliniczno-patomorfologicznych EAML oraz czynników korelujących z jego złośliwym przebiegiem zostały podsumowane w tabeli 1.

Tabela 1. Podsumowanie dostępnych w literaturze prac dotyczących cech kliniczno-patomorfologicznych EAML

Autorzy	Liczba przypadków	K:M	Średnia wieku (lata)	% TSC	Rozmiar guza [cm]	% komórek nabłonkowatych	% martwicy Złośliwe przypadki	Zgon z powodu EAML	Cechy związane z ryzykiem złośliwego przebiegu
Aydin i wsp. [6]	15	6,5:1	38,6	26,7	8 (1–30)	51 (10–100)	1 — przerzut do WCh 2 — naciekanie ŻN	0	–
Faraji i wsp. [13]	69 (6 własnych, 63 z literatury)	3:1	44 ± 16	26	10 ± 6	–	6 — WM/ /przerzut do WCh 10 — PO	9	Nasilona atypia komórkowa, obecność rozległej martwicy, płeć męska
Brimo i wsp. [12]	40	1,6:1	50,5 (17–81)	–	7,2 (1,0–17,7)	58 (6–100)	9	4	≥ 70% atypowych komórek nabłonkowatych, ≥ 2 fp/10 HPF, atypowe figury podziału, obecność rozległej martwicy
Nese i wsp. [14]	41	1:1	40,7 (14–68)	22	11,9 (2–37)	100	6 — WM 16 — PO	11	TSC, wznowa AML, obecność rozległej martwicy, średnica guza > 7 cm, naciekanie okolicznych tkanek, wzrost guza imitujący raka
Yang i wsp. [15]	27	1:2,4	42	–	9	–	1 — PO	0	–
He i wsp. [16]	20	1,2:1	49,4 (30–80)	–	8,7 (1–25)	≥ 80 w każdym przypadku	1 — PO	0	–
Lei i wsp. [17]	52	1:1,4	38,4 (24–76)	–	≤ 4 cm: n = 29; 4–10 cm: n = 11; > 10 cm: n = 3	43,8 ± 22,2	3 — naciekanie ŻN/ZGD 2 — przerzuty do WCh 2 — PO	2	Duży rozmiar guza, wysoka zawartość komórek nabłonkowatych, nasilona atypia komórkowa
Delhorme i wsp. [10]	5	4:1	54 (45–67)	0	9 (6,3–21)	–	1 — WM 3 — PO	3	–
Tsai i wsp. [67]	23	2,3:1	42,8	0	9,5 (1,3–18)	–	4 — naciekanie ŻN/ZGD 2 — PO	0	Nasilona atypia jądrowa, obecność rozległej martwicy

K:M — stosunek częstości przypadków u kobiet i mężczyzn; % TSC — częstość przypadków ze współwystępującym stwardnieniem guzowatym; % komórek nabłonkowatych — średnia zawartość komórek nabłonkowatych; % martwicy — średnia zawartość martwicy; fp — figury podziału; HPF (*high-power fields*) — duże pola widzenia; PO — przerzuty odległe; WCh — węzeł chłonny; WM — wznowa miejscowa; ZGD — żyła główna dolna; ŻN — żyła nerkowa

Lokalizacja anatomiczna

Sporadyczny AML najczęściej zlokalizowany jest w nerce, stanowiąc 0,3–3% guzów nerek, i jest jednocześnie najczęstszym spośród łagodnych guzów w tej lokalizacji anatomicznej [18]. Naczyniakomięśniakotłuszczaki występują zazwyczaj w formie pojedynczych, ostro odgraniczonych, asymptomatycznych guzów; rzadziej (5,2%) w formie mnogiej, a około 1,5% występuje obustronnie [2, 19]. Są równie częste w obu nerkach, lokalizując się zwykle w obrębie kory nerki lub podtorebkowo, a w około 25% przypadków w obrębie torebki nerki i tkanki tłuszczowej okołonerkowej [2, 20]. U pacjentów z TSC AML zlokalizowane w obrębie nerek często występują w postaci mnogiej — w jednej z analiz u 76% pacjentów obecnych było jednocześnie ponad 20 zmian [8]. U takich chorych istotnie częściej wykazują one tendencję do wzrostu i w większym odsetku dają powikłania w postaci krwawień do guza, krwiomoczu czy bólu [21]. Naczyniakomięśniakotłuszczaki, podobnie jak inne guzy pochodzenia nerkowego, mogą penetrować do żył nerkowych i żyły głównej dolnej — opisano nawet przypadek AML sięgającego do prawego przedsionka serca [22]. Fragmenty guza AML mogą zatem stanowić materiał zatorowy [23]. Sporadyczne pozanerkowe AML najczęściej lokalizują się w wątrobie [24]. Naczyniakomięśniakotłuszczaki zlokalizowane w wątrobie występują także u ok. 15% chorych z TSC, częściej płci żeńskiej, w postaci kilkumilimetrowych, bezobjawowych guzków [25]. Opisano pojedyncze przypadki sporadycznych AML w takich lokalizacjach, jak: przestrzeń zaotrzewnowa [26], śledziona [27], dwunastnica [28], żołądek [29], pochwa [30, 31], srom [32], jajnik [33], macica [34], powrózek nasienny [35], moszna [36], podniebienie [37], jama nosowa [38], zatoka szczękowa [39], błona śluzowa policzka [40], małżowina uszna [41], ślinianka przyuszna [42], śródpiersie przednie [43, 44], nadnercza [45], skóra [46], piszczel [47] czy żebro [48]. Nabłonkowate podtypy AML, podobnie jak postać klasyczna, zlokalizowane są najczęściej w nerce, z czego wynikają trudności diagnostyczne w odróżnieniu tej jednostki od słabo zróżnicowanego raka nerkowokomórkowego [13]. Przypadki EAML o złośliwym przebiegu zlokalizowane poza nerką opisano także w wątrobie [49] i przestrzeni zaotrzewnowej [50]. W literaturze znajduje się też opis przypadku EAML rozwijającego się wewnątrz klasycznego AML [51].

Diagnostyka

Naczyniakomięśniakotłuszczak występuje najczęściej w formie małego (3–38 mm), bezobjawowego guza nerki o bogatej zawartości tkanki tłuszczowej, wykrywanego w czasie badań obrazowych wykonywanych z innych wskazań [2]. Naczyniakomięśniakotłuszczaki są równie częste w obu nerkach, lokalizując się zwykle w obrę-

bie kory nerki lub podtorebkowo [2]. W przypadkach objawowych najczęściej odnotowuje się: ból (6,1%), nadciśnienie tętnicze (5,7%), krwawienie (5,0%) i niewydolność nerek (3,9%) [9, 20]. Badaniem z wyboru w diagnostyce AML jest TK [52]. Naczyniakomięśniakotłuszczak wykryty w czasie TK jamy brzusznej widoczny jest jako dobrze odgraniczony guz zlokalizowany w warstwie mięszonej nerki, najczęściej z niską wartością sygnału — poniżej –30 jednostek Hounsfielda (HU, *Hounsfield units*), wynikającą z dużej zawartości tkanki tłuszczowej [53]. W zależności od zawartości tkanki tłuszczowej AML dzieli się na trzy główne podgrupy różniące się wartościami w skali Hounsfielda: bogatotłuszczowe AML (≤ -10 HU), niskotłuszczowe AML (> -10 HU; współczynnik guz–śledziona $< 0,71$; indeks intensywności sygnału $> 16,5\%$), oraz AML bez zawartości tłuszczu (> -10 HU; współczynnik guz–śledziona $> 0,71$; indeks intensywności sygnału $< 16,5\%$) [54]. Postać niskotłuszczowa może stwarzać trudności diagnostyczne, ponieważ niska zawartość tkanki tłuszczowej czyni ją trudną do odróżnienia od raka nerkowokomórkowego [55]. W jednej z analiz u 4,8% pacjentów, którzy przebyli częściową nefrektomię z powodu guza nerki o średnicy ≤ 4 cm, z podejrzeniem raka nerkowokomórkowego postawiono ostatecznie diagnozę niskotłuszczowego AML [56]. Również nabłonkowate podtypy AML zlokalizowane w wątrobie, stanowiące ok. 4% wątrobowych AML [57], stwarzają trudności diagnostyczne w zakresie odróżnienia od raka wątrobowokomórkowego, ponieważ podczas obrazowania z wykorzystaniem kontrastu obie jednostki wzmacniają się w fazie tętnicznej [57, 58]. Obecnie opracowywane są liczne modele mające służyć rozróżnieniu tych odmiennych jednostek, np. skala BEARS (*BE*nign *Angiomyolipoma Renal Susceptibility*), w której płeć żeńska, wiek < 56 lat i średnica guza < 2 cm przemawiają za niskotłuszczowym AML [56], oraz modele informatyczne [59, 60]. U chorych z niewydolnością nerek w diagnostyce AML zastosowanie znajduje niewymagający zastosowania kontrastu rezonans magnetyczny, w którym charakterystyczne są ogniska hiperintensywne w obrazach T1-zależnych bez supresji tkanki tłuszczowej oraz ogniska hipointensywne w obrazach z supresją tkanki tłuszczowej [61]. Mimo kilku opracowań wskazujących na potencjalną użyteczność analizy przesunięcia chemicznego (*chemical shift*) w badaniu rezonansu magnetycznego w odróżnieniu AML od raka nerkowokomórkowego nie potwierdzono tego w metaanalizie uwzględniającej 11 prac dotyczących tego problemu [62].

U chorych z TSC, w związku z częstym występowaniem niskotłuszczowego *angiomyolipoma*, brak tłuszczu w masie guza nie jest uznawany za czynnik wystarczający do wykonania biopsji, którą powinno się rozważyć w przypadku obecności kalcyfikacji, martwicy centralnej, szybkiego wzrostu lub obecności pojedynczej zmiany o niskiej zawartości tkanki tłuszczowej [63]. Mnogie AML nerek stanowią ważny element obrazu klinicznego

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne stwardnienia guzowatego (na podstawie [64])

Objawy duże	Objawy małe
<i>Angiofibroma</i> twarzy lub płaskie włókniaki czoła	Mnogie ubytki szkliwa
Atraumatyczne włókniaki paznokci	Polipy odbytu
> 3 znamion bezbarwnych	Torbiele kości
Ogniska skóry szagrynowej	Ogniska migracji istoty białej mózgu
Mnogie <i>hamartoma</i> siatkówki	Włókniaki dziąseł
Guzki korowe mózgu	<i>Hamartoma</i> o lokalizacji pozanerkowej
Guzki okołokomorowe, podwysięciolkowe mózgu	Zmiany w siatkówce oka
Gwiaździatek olbrzymiokomórkowy	Zmiany skórne typu <i>confetti</i>
<i>Rhabdomyoma</i> serca	Mnogie torbiele nerek
Naczyniakowatość limfatyczna płuc	
Naczyniakomięśniakotłuszczak nerek	

Rozpoznanie pewne: występowanie 2 objawów dużych lub 1 dużego i 2 małych

Rozpoznanie prawdopodobne: występowanie 1 dużego i 1 małego objawu

Rozpoznanie możliwe: występowanie 1 objawu dużego lub ≥ 2 małych

chorych z TSC (kryteria diagnostyczne TSC przedstawiono w tabeli 2). Mimo częstej obecności mnogich AML w ponad 80% przypadków pacjenci tacy pozostają bezobjawowi [9]. Jednak w związku ze zwiększonym ryzykiem progresji i rozwoju niewydolności nerek niezbędne jest ich długoterminowe monitorowanie. U chorych bezobjawowych z przynajmniej 1 AML > 4 cm zaleca się pomiar stężenia kreatyniny i wykonywanie TK/MRI co 2 lata [63]. Ocenia się, że u chorych bezobjawowych bez anomalii nerkowych z AML < 4 cm monitorowanie (TK/MRI) i ocena funkcji nerek mogą być stopniowo ograniczane, jeśli wyniki są stabilne [63]. Wystąpienie objawów wskazujących na powikłania nerkowe (ból, uczucie ciężkości w jamie brzusznej, krwiomocz, wstrząs) wymaga natychmiastowej diagnostyki TK/MRI [63].

Patomorfologia

Klasyczny AML jest mezenchymalnym nowotworem o nienaciekającym typie wzrostu [1]. Składa się on w różnych proporcjach z trzech komponentów: dysmorficznych, krętych naczyń krwionośnych, wydłużonych komórek przypominających mioocyty gładkie i rozszerzonych epitelioidalnych komórek okołonaczyniowych obfitych w lipidy, o morfologii tkanki tłuszczowej [65]. W zależności od zawartości komórek bogatych w lipidy wyróżnia się postać AML ubogą w tkankę tłuszczową, w której komórki te stanowią mniej niż 25% pola widzenia, dominuje natomiast komponenta mięśniówki gładkiej [66]. Naczyniakomięśniakotłuszczaki zlokalizowane w wątrobie charakteryzują się większą od klasycznego AML zawartością komponenty przypominającej mięśniówkę gładką [24], częściej obserwuje się też w ich obrębie martwicę oraz naciekający typ wzrostu [49].

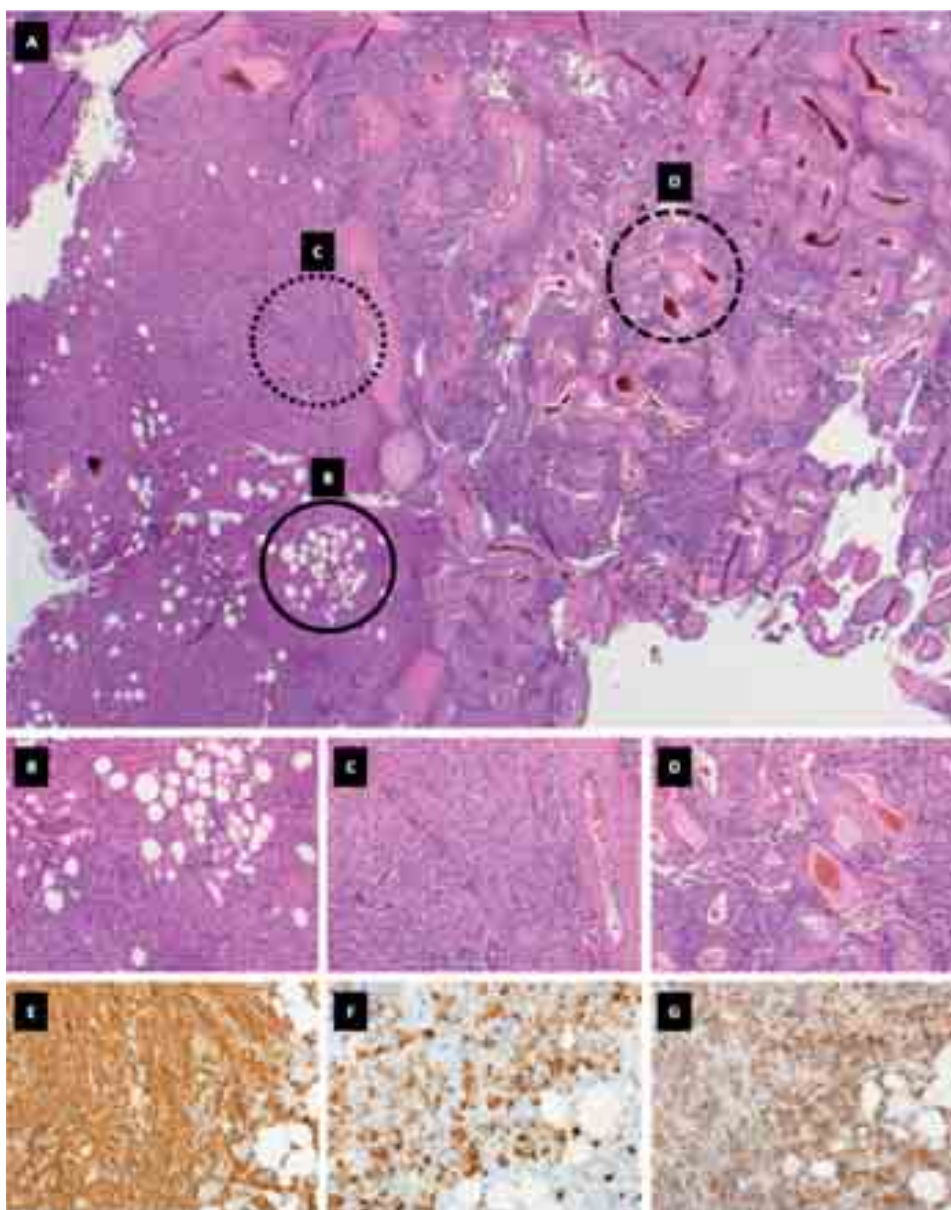
Postać nabłonkowata AML (EAML) charakteryzuje się obecnością warstw nabłonkowych komórek o różnego stopnia atypii jądrowej [67]. Ogromne komórki nabłonkowe, ułożone w grupach, mogą osiągać średnicę nawet 1 mm, a są to komórki z licznymi hiperchromatycznymi jądrami o wyraźnych jąderkach [13]. Komórkom nabłonkowym często towarzyszy obecność martwicy, a indeks mitotyczny tych guzów jest zazwyczaj niski — 1–3 figur podziału na 10 dużych pól widzenia [13]. Bardzo rzadko (około 20 znanych przypadków) obserwuje się AML z obecnością mnogich cyst (*AMLEC, angiomyolipoma with epithelial cysts*), które wykazują łagodny przebieg kliniczny [68], ale radiologicznie mogą zostać pomyłone z rakiem nerkowokomórkowym o morfologii torbielowatej [69]. W pojedynczych przypadkach obserwuje się masywny naciek AML przez komórki układu odpornościowego, wyróżniając podtyp zapalny AML (*inflammatory angiomyolipoma*) [70]. Wyjątkowo opisywane są przypadki występowania w obrębie AML innych nowotworów: naczyniakomięśniaka (*angiosarcoma*) [71] oraz raka nerkowokomórkowego (RCC, *renal cell carcinoma*) u chorego z TSC [72].

W badaniu immunohistochemicznym klasyczny podtyp AML wykazuje silną ekspresję markerów melanocytarnych: HMB-45 i Melan A we wszystkich trzech komponentach guza: naczyniach krwionośnych, tkance tłuszczowej i mięśniowej gładkiej, przy czym przynajmniej jeden spośród wymienionych markerów jest obecny w każdym przypadku [73]. Ponadto, obserwuje się częstą ekspresję NK1-C3 (ok. 2/3 przypadków), tyrozynazy (w ok. połowie przypadków) i KIT (CD117) (od połowy do wszystkich przypadków, w zależności od opracowania) [73, 74]. W przypadku EAML komórki nabłonkowe typowo wykazują koekspresję markerów melanocytarnych: HMB-45 i Melan A oraz mięśniowych: SMA i kalponiny [6]. Inny marker melanocytarny: S-100,

charakterystyczny dla komórek czerniaka, najczęściej nie ulega ekspresji w komórkach nabłonkowych, jednak w około 1/3 przypadków obserwuje się reakcję cytoplazmatyczną [6]. Ponadto, obserwuje się rozlaną ekspresję: katepsyny K, D2-40 (podoplaniny), receptorów progesteronowych i estrogenowych oraz wimentyny [13]. Zaobserwowano także silną ekspresję markera CD68 (m.in. również marker makrofagów), który w związku z brakiem jego ekspresji w RCC może być użyteczny w różnicowaniu tych dwóch jednostek [75]. Cytoplazmatyczna ekspresja E-kadheryny obecna jest zarówno

w klasycznym, jak i w nabłonkowym AML — w tym drugim zlokalizowana błonowo, jak też cytoplazmatycznie [76]. Opisano, że silniejsza rozproszona ekspresja p53 i słabsza błonowa ekspresja E-kadheryny charakteryzuje przypadki złośliwego EAML, w porównaniu z innymi EAML o łagodnym przebiegu [77].

Klasyczny AML o typowej budowie składającej się z tkanki mięśniowej, tłuszczowej i naczyń krwionośnych jest łatwo różnicowalny z innymi jednostkami (ryc. 1, 3), jednak jego podtyp nabłonkowy może stwarzać trudności diagnostyczne (ryc. 2).



Rycina 3. Naczyniakomięśniakotłuszczak nerki. **A.** Zgodnie z nazwą guz zawiera utkanie obejmujące naczynia, mięśnie gładkie i komórki tłuszczowe [HE, 20×]; **B.** Widoczne utkanie dojrzałej tkanki tłuszczowej bez cech atypii [HE, 200×]; **C.** Fragmenty lite guza z utkaniem mięśniówki gładkiej [HE, 200×]; **D.** Kręte, grubościennie i częściowo szklawiejące naczynia krwionośne [HE, 200×]; **E. F. G.** Panel charakterystycznych barwień immunohistochemicznych dla naczyniakomięśniakotłuszczaka: w kolejności: SMA, HMB-45 i katepsyna K [HE, 200×]

Tabela 3. Diagnostyka różnicowa EAML (na podstawie [78–80])

Jednostka	Cechy mikroskopowe	Markery immunohistochemiczne						Inne
		HMB-45	Melan-A	S-100	CD-117	Keratyny	SMA	
EAML	Obszary o morfologii klasycznego AML, bogatokomórkowy guz z komórkami o typie histiocytów; znaczna atypia komórkowa; nieliczne figury podziału. Jądra komórkowe duże, z wyraźnym jądrem	+	+	±	+	±	±	CD68
ACC	Komórki od dobrze zróżnicowanych do anaplastycznych z hiperchromatycznymi, atypowymi jądrami; znaczna aktywność mitotyczna z atypowymi figurami podziału	-	+	±	±	±	-	Inhibina A, kalretynina, synaptofizyna, SF1, bcl2, p53
RO	Okrągłe lub wielokątne komórki z obfitą, kwasochłonną, ziarnistą cytoplazmą. Centralnie położone jądra o równomiernie rozłożonej chromatynie	-	-	+	+	+	-	CK8/18, CK14
GIST	Komórki nabłonkowe i wrzecionowate z jasną, kwasochłonną cytoplazmą bez ziarnistości	-	-	±	+	±	±	DOG1
HCC	Beleczkowe ułożenie komórek z obfitą, kwasochłonną, ziarnistą cytoplazmą, obecność naczyń zatokowych	-	-	-	±	+	-	HepPar1, CEA, AFP
RCC	Heterogenna populacja komórek o zróżnicowanym poziomie atypii, obecność małych wakuoli cytoplazmatycznych; złogi hemosyderyny	-	-	±	+	+	-	PAX8, PAX2, CD10, CAIX, RCC, CD63; TF-EB w RCC t(6;11); TFE3 w RCC (X;1p11)/TFE3
M	Wielokształtne komórki Brak wyraźnych jąder	+	+	+	+	±	±	SOX10, BRAF

ACC (*adrenocortical carcinoma*) — rak kory nadnerczy; HCC (*hepatocellular carcinoma*) — rak wątrobowokomórkowy; GIST (*gastrointestinal stromal tumor*) — nowotwór podścieliskowy układu pokarmowego; M — melanoma, czerniak; RCC (*renal-cell carcinoma*) — rak nerkowokomórkowy; RO (*renal oncocytoma*) — onkocytoma nerki

Diagnostyka różnicowa EAML obejmuje nisko zróżnicowane guzy o częściej lokalizacji w obrębie nerek bądź wątroby, takie jak: przerzuty czerniaka złośliwego, nowotwory podścieliskowe układu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumours*), RCC, rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*), rak kory nadnerczy (ACC, *adrenocortical carcinoma*) i onkocytoma nerki [78]. Cechy mikroskopowe i immunohistochemiczne odróżniające te jednostki zostały podsumowane w tabeli 3.

Genetyka

Naczyniakomięśniakotłuszczaki występują typowo u chorych z TSC, zespołem genetycznym związanym z germinacyjnymi mutacjami inaktywującymi w obrębie genów: *TSC2* w *locus* 16p13.3 lub — rzadziej — *TSC1* w *locus* 9q34 [81]. Geny te kodują odpowiednio: tuberynę

i hamartynę — białka tworzące kompleks o aktywności GTPazy, działając hamująco na kompleks sygnalizacyjny mTORC1 [82]. Brak aktywności supresorowej związany z ich mutacją prowadzi do nadmiernej aktywacji szlaku mTOR, pobudzając proliferację, a w efekcie nowotworzenie. W badaniu TOSCA wskazano na różnicę częstości występowania AML w zależności genu, który uległ mutacji; AML występują u 33,3% pacjentów z mutacją *TSC1* i u 59,2% z mutacją *TSC2* [9]. Korelacja pomiędzy mutacją konkretnego genu a przebiegiem klinicznym AML pozostaje niejasna [83]. Somatyczne delecje w *locus* *TSC2* obserwuje się także w sporadycznych przypadkach naczyniakowłókniakotłuszczaków [84] i prowadzą one, podobnie jak w TSC, do zwiększonej aktywności kompleksu mTORC1 [85]. Wykazano ponadto, że 0,3% chorych z AML, naczyniakowatością limfatyczną i TSC jest nosicielem polimorfizmu kodonu 72 (R73) genu *TP53* oraz że nosicielstwo tego polimorfizmu wiąże się z większym ryzykiem rozwoju AML [86]. Opisano po-

nadto przypadek ogólnie zdrowej kobiety z obustronnymi klasycznymi AML i mnogimi mięśniakami macicy, ze zrównoważoną translokacją 46,XX,t(11;12)(p15.4;q15), której skutkiem było oddzielenie promotora i miejsca rozpoczęcia transkrypcji od pozostałej części genu *NUP98*, który nie był wcześniej powiązany z rodziną PEComa, jego fuzje są natomiast często obecne w nowotworach hematologicznych [87]. W przypadku EAML odnotowywane są także inne zaburzenia genetyczne, np. u 2 pacjentów z zaawansowanymi EAML opisano w guzach przerzutowych silną ekspresję *MDM2*, ligazy ubikwityny uczestniczącej w degradacji białka supresorowego p53, i jej brak w guzach pierwotnych [88, 89]. Dalsza analiza metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) wykazała amplifikację genu *MDM2* w części komórek pochodzących z guzów przerzutowych, wskazując na potencjalną rolę *MDM2* w nabywaniu złośliwego fenotypu przez komórki EAML. Odnotowano także przypadek złośliwego EAML z amplifikacją genu *TFE3*, kodującego czynnik transkrypcyjny regulowany m.in. poprzez kinazę mTOR, którego fuzje i amplifikacje obserwuje się często w złośliwych PEComa [62].

Klasyczny AML — leczenie i rokowanie

Znaczna większość sporadycznych AML wykazuje łagodny charakter i jest wykrywana przypadkowo w czasie badań obrazowych wykonywanych z innych wskazań, przy czym pozostają one bezobjawowe i nie wykazują wzrostu [2], stąd postępowanie z wyboru jest zachowawcze [90]. Jednak ze względu na możliwość osiągnięcia znacznych rozmiarów i bogatego ukrwienia, guzy te mogą prowadzić do wielu powikłań, spośród których najczęstsze jest krwawienie. Nerkowe AML są najczęstszą przyczyną niezwiązanego z urazem krwawienia do przestrzeni zaotrzewnowej [11]. Uznaje się, że do tego powikłania predysponuje przede wszystkim duży rozmiar guza (średnica > 3,5–4 cm), co istotnie zwiększa potrzebę zabiegów inwazyjnych [91]. W aktualnym, dużym przeglądzie systematycznym zależność między rozmiarem guza a prawdopodobieństwem wystąpienia krwawienia została jednak określona jako niejasna [92]. Do innych czynników ryzyka krwawienia należą: obecność tętniaka w obrębie guza, ciąża, leczenie przeciwkrzepliwe lub uraz, nawet o niewielkim nasileniu [93]. W sporadycznych przypadkach wykazano, że niezależnymi predyktorami wzrostu guza są grupa krwi 0 ($p = 0,038$) oraz wskaźnik De Ritisa [współczynnik oceniający stosunek aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT, *aspartate aminotransferase*) do aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT, *alanine aminotransferase*)] $\geq 1,24$ ($p = 0,047$) [94]. U pacjentów z TSC obecność licznych AML zajmujących większość miazszu obu nerek prowadzi do stopniowego narastania

niewydolności nerek, aż do ich krańcowej niewydolności u nawet 7% chorych [95]. Progresję AML w czasie kolejnych wizyt kontrolnych stwierdza się u około 20% chorych z TSC, a prawie połowa pacjentów w wieku ponad 40 lat wymaga interwencji medycznej z tego powodu [9]. Wiąże się to z potrzebą częstych hospitalizacji, co w efekcie obniża ocenę jakości życia tych chorych [96].

Leczenie zabiegowe AML

Najbardziej odpowiednią metodą postępowania w sporadycznym AML jest aktywny nadzór (AS, *active surveillance*) [97]. Sporadyczne bezobjawowe guzy o średnicy poniżej 4 cm wymagają kontroli USG co 12 miesięcy (przez kolejne 2–5 lat), które w razie braku progresji guza mogą zostać ograniczone, natomiast guzy o średnicy poniżej 2 cm oceniane są w literaturze jako niewymagające badań kontrolnych, z powodu nikłego ryzyka powikłań [98]. Bezobjawowe sporadyczne AML o średnicy powyżej 4 cm wymagają częstszych kontroli USG — co 6 miesięcy, w związku ze zwiększonym ryzykiem krwawienia i wzrostu guza [99]. Progresję bądź spontaniczny krwotok do przestrzeni zaotrzewnowej obserwuje się w jednak tylko w niewielkim odsetku przypadków, odpowiednio: 11% i 2% [92]. W podjęciu decyzji terapeutycznej decydujące znaczenie mają wielkość guza, obecność objawów (np. ból w rzucie guza, hematuria) oraz podejrzenie procesu złośliwego, które korelują z ryzykiem wystąpienia krwawienia do przestrzeni zaotrzewnowej [92]. Profilaktyczne leczenie należy zastosować również u kobiet planujących ciążę, u których występuje AML o średnicy > 4 cm [93]. Jednocześnie, duży rozmiar guza, tradycyjnie przyjmowany jako średnica > 4 cm, bez innych czynników ryzyka krwawienia nie powinien stanowić o podejmowaniu działań profilaktycznych w postaci embolizacji czy resekcji [92], ponieważ wykazano, że jedynie ok. 1/3 chorych z guzami o średnicy > 4 cm będzie wymagała aktywnej terapii [99]. W sytuacji wystąpienia spontanicznego krwawienia do przestrzeni zaotrzewnowej lub hematurii, obecności dużego guza bądź objawów klinicznych (najczęściej bólu w rzucie guza) czy radiologicznych cech złośliwości zastosowanie znajdują różne podejścia terapeutyczne: embolizacja, techniki ablacyjne, chirurgia oszczędzająca miazsz nerki (NSS, *nephron-sparing surgery*), a w wybranych przypadkach konieczna jest nefrektomia radykalna [90, 92]. W przypadku konieczności przerwania aktywnego nadzoru leczeniem z wyboru jest selektywna embolizacja tętnic (SAE, *selective arterial embolization*) [97] jako zabieg minimalnie inwazyjny, związany z optymalnym zachowaniem funkcji zajętej nerki [100]. Ponadto, embolizacja w porównaniu z resekcją wiąże się z rzadszym występowaniem powikłań oraz redukcją objętości guza w większości przypadków, chociaż u ok. 40–50% chorych wymagane może być powtórne

wykonanie zabiegu z powodu rekanalizacji lub rozwoju nowych naczyń krwionośnych [100, 101]. Po wykonaniu embolizacji rzadko obserwuje się dalszy wzrost AML, związany z rozrostem komponenty nienaczyniowej guza — przypadki te wymagają ponownego potwierdzenia diagnozy AML [100]. Postępowanie chirurgiczne należy zastosować tylko w przypadkach, gdy embolizacja nie jest osiągalna lub jest technicznie/anatomicznie niemożliwa, i powinno ono być tak oszczędzające, jak to możliwe [97]. Zastosowanie technik chirurgicznych wiąże się z częstszym występowaniem powikłań, ale także z mniejszym ryzykiem nawrotu miejscowego [100]. Częściową nefrektomię uznaje się ponadto za rozwiązanie preferowane w przypadku AML o znacznych rozmiarach (średnica > 8 cm), w związku z ich bogatym unaczynieniem, sprawiającym, że embolizacja dużych zmian staje się skomplikowana i mniej skuteczna [101], oraz u kobiet w zaawansowanej ciąży [93].

Naczyniakomięśniakotłuszczaki związane z TSC wymagają innego postępowania, w związku z częstszą tendencją wzrostową guzów i spontanicznymi krwotokami do przestrzeni zaotrzewnowej oraz potencjalnym rozwojem niewydolności nerek. U dorosłych bezobjawowych chorych z dużymi AML (> 4 cm) zaleca się badanie stężenia kreatyniny oraz kontrolne TK/MRI co 1–2 lata, natomiast pacjenci bezobjawowi z guzami mniejszymi mogą być kontrolowani rzadziej, jeżeli ich wyniki są stabilne [63, 102, 103]. Wystąpienie objawów wskazujących na powikłania nerkowe (ból, uczucie ciężkości w jamie brzusznej, krwiomocz, wstrząs) wymaga natychmiastowej diagnostyki obrazowej [63]. Postępowanie prewencyjne u chorych z TSC jest rekomendowane w bezobjawowych AML z czynnikami ryzyka krwawienia: wielkość > 8 cm, dominująca komponenta naczyniowa, obecność mikrotętniaków, może zaś zostać rozważone u chorych z AML > 4 cm, gdy obecne są inne czynniki ryzyka, np. ryzyko urazu okolicy lędźwiowej, planowana ciąża czy przyjmowanie leków przeciwniekrzepiających [63]. W przypadku AML

związanych z TSC coraz częściej w ramach profilaktyki krwawienia zaleca się w pierwszej linii, zamiast embolizacji, zastosowanie inhibitorów kinazy ssaczego celu rapamycyny (mTOR, *mammalian target of rapamycin*) [104].

Leczenie systemowe AML

W związku z obserwowaną w obrębie AML zwiększoną aktywnością kompleksu mTORC1, w przypadkach związanych zarówno z TSC, jak i z naczyniakowatością limfatyczną, przeprowadzono kilkanaście badań klinicznych dotyczących zastosowania u tych chorych inhibitorów mTOR, uzyskując pozytywne wyniki. Doprowadziło to do zatwierdzenia przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) w 2011 roku i amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w 2012 roku ewerolimusu do leczenia nerkowych AML u dorosłych chorych ze stwardnieniem guzowatym, którzy nie wymagają pilnego leczenia operacyjnego, lecz istnieje u nich ryzyko powikłań oceniane na podstawie wielkości guza, obecności guzów mnogich lub obustronnych oraz tętniaków w ich obrębie. Zasady stosowania ewerolimusu u dorosłych chorych z AML w przebiegu TSC podsumowano w tabeli 4. W przypadku braku możliwości zastosowania leku zarejestrowanego lub konieczności zastosowania leczenia u pacjentów pediatrycznych można rozważyć wykorzystanie sirolimusu [63], w związku z doniesieniami literaturowymi wskazującymi na jego skuteczność [105, 106].

Jednym z pierwszych badań klinicznych dotyczących zastosowania ewerolimusu u chorych z TSC było randomizowane badanie kliniczne III fazy EXIST-1 (*EXAMining everolimus In a Study of Tuberous sclerosis complex 1*), w którym wzięło udział 117 chorych z TSC i jednoczesną obecnością gwiaździaka podwysciółkowego olbrzymiokomórkowego (SEGA, *subependymal giant cell astrocytoma*) [107]. Zmniejszenie objętości AML

Tabela 4. Zasady farmakoterapii ewerolimusem w AML u dorosłych chorych ze stwardnieniem guzowatym [na podstawie [63]]

	Dawka standardowa	1 × 10 mg/d.
W niewydolności wątroby	A wg skali Childa i Pugh'a	1 × 7,5 mg/d.
	B wg skali Childa i Pugh'a	1 × 5 mg/d.
	C wg skali Childa i Pugh'a	Maks. 1 × 2,5 mg/d.

- Ewerolimus jest substratem dla izoenzymu CYP3A4 i glikoproteiny P. Inhibitory CYP3A4 i glikoproteiny P mogą zwiększać jego stężenie we krwi, a induktory — zmniejszać
- Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przy akceptowalnych działaniach niepożądanych
- Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne, lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności
- Należy unikać stosowania żywych szczepionek
- W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) występuje zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego

wystąpiło u 53,3% pacjentów leczonych ewerolimusem, w porównaniu z 0% odpowiedzi w grupie placebo. Do największego z przeprowadzonych badań — randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego III fazy EXIST-2 (*EXamining everolimus In a Study of Tuberous sclerosis complex 2*) — zrekrutowano 118 chorych z AML o średnicy ≥ 3 cm oraz ze stwardnieniem guzowatym lub towarzyszącą limfangioleiomiomatozą [108]. Spośród nich 79 osób przyjmowało ewerolimus w dawce 10 mg na dobę *p.o.* (mediana czasu obserwacji 38 tygodni), a odpowiedź na leczenie (definiowaną jako zmniejszenie masy guza o $\geq 50\%$ względem rozmiaru wyjściowego) zaobserwowano u 42% pacjentów przyjmujących ewerolimus i u żadnego z pacjentów otrzymujących placebo. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,9 miesiąca. Po zakończeniu badania EXIST-2, na podstawie jego obiecujących wyników, kontynuowano obserwację i do ramienia przyjmującego ewerolimus zrekrutowano kolejnych chorych [102]. Zmniejszenie średnicy guza o ponad połowę zaobserwowano u 58% pacjentów, a jakiegokolwiek zmniejszenie średnicy guza — u 95%. Progresję choroby stwierdzono u 16 badanych, spośród których u 13 przyjmowanie leku było zaburzone z powodu działań niepożądanych lub niestosowania się do zaleceń. Retrospektywna analiza danych pochodzących z badań EXIST-1 i EXIST-2 wykazała także długotrwałą stabilizację współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) w trakcie terapii ewerolimusem [109]. U 43,8% pacjentów, którzy po zakończeniu badania EXIST-2 przerwali leczenie, zaobserwowano progresję AML w postaci wzrostu guza lub krwotoku, nie było jednak dowodów na gwałtowny wzrost z odstawienia leku [110]. Odpowiedź na leczenie ewerolimusem w postaci zmniejszenia rozmiarów AML zaobserwowano także w retrospektywnej analizie danych pochodzących z badania EXIST-1 u 33 pacjentów pediatrycznych [111]. U 75,8% [przedział ufności (CI, *confidence interval*): 57,7–88,9%] chorych stwierdzono obiektywną odpowiedź w postaci redukcji objętości guza, która została utrzymana przez niemal 4 lata obserwacji. Ponadto, u 80% z nich zmniejszenie objętości guza wyniosło ponad 50%. Kolejne nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne, obejmujące 18 chorych z TSC, wykazało zmniejszenie objętości AML o połowę po roku przyjmowania ewerolimus w 66,67% przypadków [112]. Podobnie jak w badaniu EXIST-2, po odstawieniu leku zaobserwowano powolny wzrost rozmiarów guzów do wartości sprzed rozpoczęcia badania (średnia objętość guza po 12 miesiącach od odstawienia leku wynosiła $77,62 \pm 16,66\%$ wartości początkowej). W retrospektywnym badaniu porównującym dane kliniczne 72 chorych z TSC i AML nerki wykazano istotną redukcję wymiarów nerki (85,2% vs. 37,9%; $p = 0,0003$) oraz tendencję do wolniejszego spadku wartości eGFR

(44,4% vs. 66,7% wartości początkowej, $p = 0,0840$) u 33 pacjentów przyjmujących ewerolimus względem pacjentów poddanych jedynie obserwacji [113]. W celu lepszej kontroli działań niepożądanych wynikających z konieczności długotrwałego przyjmowania leku przeprowadzono badanie oceniające zastosowanie ewerolimusu w sposób nieciągły, w którym chorzy z TSC przerywali przyjmowanie leku w razie utrzymującej się częściowej odpowiedzi, a wracali do leczenia, gdy rozmiar guza osiągnął 70% objętości początkowej [114]. Średnia redukcja objętości guza w odpowiedzi na ponownie zastosowane leczenie wyniosła 61% i nie różniła się istotnie od odpowiedzi pierwotnej. Istnieją także doniesienia o długotrwałych, 4-letnich odpowiedziach na ewerolimus w dawce niższej (2,5–5 mg/d. *p.o.*) niż powszechnie stosowana [115]. Skuteczność zastosowania ewerolimusu zaobserwowano również w przypadkach guzów bardzo masywnych (o największym wymiarze > 20 cm w 2 przypadkach i > 12 cm w trzecim), związanych z TSC [116]. Ewerolimus okazał się ponadto skuteczny jako leczenie drugiej linii w przypadkach progresji AML po embolizacji naczyń tętniczych [117]. Redukcję objętości guza o ponad 50% osiągnięto w 57% z 14 badanych przypadków, a średnie zmniejszenie objętości wyniosło 53%. Zaobserwowano, że tempo redukcji rozmiarów guza w odpowiedzi na ewerolimus zależy od jego składu tkankowego — guzy z bogatym unaczynieniem i rozwiniętą mięśniówką gładką zmniejszają się ponad dwukrotnie szybciej od guzów zbudowanych głównie z tkanki tłuszczowej [118]. Efekt ten odzwierciedla się w zmianie składu AML podczas terapii ewerolimusem: następuje zanik bogatego unaczynienia i dochodzi do względnego zwiększenia zawartości tkanki tłuszczowej, co powoduje obniżenie wartości stosunku kontrastu do szumu (CNR, *contrast to noise ratio*) obrazu guza w MRI [119]. Przeprowadzono także kilka nierandomizowanych, otwartych badań klinicznych dotyczących zastosowania sirolimusu u chorych z AML nerki i TSC lub naczyniakowatością limfatyczną. W przeglądzie systematycznym uwzględniającym 4 spośród tych badań [120–123] wykazano, że odpowiedź na leczenie według RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) wystąpiła u 45,7% pacjentów w ciągu 1. roku terapii i u 43,5% w 2. roku [105]. W grupie chorych, którzy w 2. roku obserwacji nie przyjmowali już leku, stwierdzono utrzymanie obiektywnej odpowiedzi jedynie u 5% spośród nich. Nadmierną aktywację kompleksu mTORC1, związaną między innymi z somatycznymi mutacjami inaktywującymi genu *TSC2*, wykazano również w sporadycznych AML, a pojedyncze doniesienia wskazują na podobne korzyści z zastosowania inhibitorów mTOR u tych pacjentów [85]. Nie przeprowadzono jednak badań klinicznych dotyczących leczenia systemowego sporadycznych przypadków AML.

Leczenie i rokowanie w przypadku EAML

Nabłonkowaty podtyp AML (EAML) wiąże się z niepewnym rokowaniem i możliwością złośliwego przebiegu klinicznego. W rzadkich przypadkach EAML wykazują tendencję do wznów miejscowych lub przerzutów odległych, nawet po 12 latach od resekcji guza pierwotnego [124] (ryc. 2). W badaniu porównującym przebieg kliniczny klasycznego AML i EAML w grupie 27 chorych z EAML u 5 spośród nich wystąpiły przerzuty odległe, a 3 zmarło w czasie obserwacji. Jednocześnie, w grupie 204 chorych z klasycznym AML u żadnego nie wystąpiły przerzuty odległe czy zgon z powodu choroby [7]. W innym badaniu niekorzystny przebieg choroby (definiowany jako zgon z powodu choroby, przerzuty odległe lub do lokalnych węzłów chłonnych, nacieki żyły nerkowej lub wznowa miejscowa) zaobserwowano u 40% pacjentów z EAML [13]. Jednak dokładny odsetek EAML o złośliwym przebiegu pozostaje trudny do oszacowania z powodu małej liczebności grup pacjentów w dostępnych badaniach oraz prac wskazujących na znacznie mniejszą skalę problemu, np. brak nawrotu miejscowego bądź przerzutów odległych we wszystkich spośród 15 analizowanych przypadków EAML [6] bądź wystąpienie przerzutów odległych jedynie u 1 spośród 20 chorych z EAML [16]. W przeglądzie systematycznym dotyczącym przebiegu klinicznego EAML wątroby nawroty miejscowe po resekcji stwierdzono w 2,4% przypadków (6/247), a zgon z powodu choroby — w 0,8% przypadków (2/247) [125]. Do czynników zwiększających prawdopodobieństwo stwierdzenia AML o morfologii nabłonkowej zalicza się młodszy wiek pacjenta [6, 7], płeć męską [iloraz szans (OR, *odds ratio*) = 3,33] [7] oraz średnicę guza > 4 cm (OR = 3,8) [7]. Diagnoza EAML została powiązana z istotnie krótszym 3-letnim przeżyciem całkowitym (OS, *overall survival*) i 3-letnim przeżyciem bez nawrotu choroby (DFS, *disease free survival*) — odpowiednio 50% i 0%, w odniesieniu do klasycznego AML — odpowiednio 100% i 100% [10]. W tym samym badaniu negatywnymi czynnikami rokowniczymi dla OS były: podtyp EAML, mała zawartość tkanki tłuszczowej w guzie i poszerzenie żyły nerkowej; a dla DFS: podtyp EAML, mała zawartość tkanki tłuszczowej w guzie i poszerzenie żyły nerkowej oraz niedoszczętna resekcja guza. Selekcja pacjentów zagrożonych złośliwym przebiegiem EAML jest niezbędna do zastosowania odpowiednio radykalnego leczenia chirurgicznego i rozważenia terapii systemowej. Wiedza dotycząca przewidywania potencjalnego niekorzystnego przebiegu choroby pozostaje jednak ograniczona. W badaniu uwzględniającym 40 przypadków EAML z cechami atypii jądrowej oceniono, że spełnienie 3 spośród 4 kryteriów (70% lub więcej atypowych komórek nabłonkowych, 2 lub więcej figur podziału w 10 dużych

polach widzenia (HPF, *high-power fields*), atypowe figury podziału, obecność martwicy) istotnie zwiększa ryzyko złośliwego przebiegu [12]. Inne badanie, w którym dokonano przeglądu literatury (17 przypadków EAML) oraz uwzględniono 2 przypadki własne, wykazało, że na istotnie zwiększone ryzyko złośliwego charakteru guza wskazuje stwierdzenie co najmniej 5 z następujących cech: średnica ≥ 5 cm, obecność przerzutów, naciekający typ wzrostu, obecność martwicy, co najmniej 50% atypowych komórek nabłonkowych, atypia komórkowa, mitozy atypowe, inwazja naczyń [126]. W analizie 53 przypadków EAML, wśród których u 3 chorych wystąpiły przerzuty odległe, guzy z progresją różniły się od tych o łagodnym przebiegu pod względem rozmiaru — odpowiednio 10 vs. 3,3 cm ($p < 0,001$), zawartości komórek nabłonkowych — 83,3 vs. 40,9% ($p = 0,001$) i komórek z atypią — 76,7 vs. 24,8% ($p < 0,001$) [17]. Korelacja pomiędzy rozmiarem guza i liczbą figur podziału a zdolnością EAML do tworzenia przerzutów nie została jednak potwierdzona w innym badaniu, uwzględniającym 23 przypadki, w którym niekorzystny przebieg choroby wiązał się jedynie z atypią jądrową i obecnością martwicy [67]. Próbę klasyfikacji EAML nerki podjęto w badaniu obejmującym 41 chorych, dzieląc guzy na 3 kategorie ryzyka na podstawie 5 cech: towarzyszącego TSC, obecności martwicy, nacieku żyły nerkowej, naciekającego wzrostu guza oraz średnicy guza > 7 cm [14]. Guzy z > 2 cechami uznano za niskiego ryzyka (15% pacjentów uległo progresji), guzy z 2–3 cechami uznano za średniego ryzyka (64% progresji), natomiast guzy wysokiego ryzyka ≥ 4 cechami ulegały progresji we wszystkich przypadkach.

Leczenie EAML

Podstawą leczenia EAML pozostaje radykalna resekcja; doszczętne usunięcie guza, nawet o cechach złośliwości, zapewnia bardzo wysoki odsetek wyleczeń: od 74% [12] do 100% [6]. W przypadku EAML wątroby najczęściej zastosowanie ma operacja otwarta [125], jednak w literaturze znajdują się doniesienia o doszczętnym usunięciu EAML wątroby z wykorzystaniem technik laparoskopowych [57, 127]. Przypadki nieresekcyjnych wznów miejscowych oraz przerzutów odległych wskazują na potrzebę długotrwałej obserwacji chorych z EAML o cechach złośliwości oraz ustalenia standardów leczenia systemowego w przypadkach nieresekcyjnych. Guzy EAML są najczęściej odporne na standardową chemioterapię, poza nielicznymi wyjątkami opisanymi w literaturze, np. kilkumiesięczna stabilizacja choroby w odpowiedzi na 6 cykli dakarbazyny z cisplatyną [128]. Podobnie jak pozostałe guzy z tej grupy, nabłonkowe podtypy AML wykazują zwiększoną aktywność kompleksu mTORC1 oraz mutacje inaktywujące *TSC2* [129]. Do tej pory nie przeprowadzono badań klinicznych

Tabela 5. Dostępne w literaturze przypadki zastosowania inhibitorów mTOR w terapii systemowej EAML

Autor	Płeć	Wiek (lata)	Lokalizacja	Rozmiar [cm]	LAM/ TSC	Mutacja somatyczna	Wznowa miejscowa (WM)/ przerzuty (P)	Leczenie radykalne	Lek	Dawka	Najlepsza odpowiedź	Czas do progresji (mies.)	Czas do obserwacji (mies.)	Efekt
Higa i wsp. [130]	K	26	Wątroba	-	LAM	NB	P: płuca	R	Sirolimus	2 mg/d. p.o.	PD	4	10	DOD
Wolff i wsp. [131]	M	24	Nerka	24	TSC	NB	WM	NR	Sirolimus	6 mg/d. p.o.	PR	NO	12	AWD
Shitara i wsp. [132]	M	72	Nerka	14	-	NB	WM; P: wątroba	NR, M	Temsirolimus	-	PR	NO	11	AWD
Kohno i wsp. [133]	M	52	Nerka	-	TSC	NB	P mnogie: j. brzuszna	NR	Ewerolimus	10 mg/d. p.o.	PR	NO	7	AWD
Faria i wsp. [134]	M	58	Nerka	5	-	NB	P: płuca, wątroba, międnica	NR, M	Ewerolimus	10 mg/d. p.o.	PR	NO	6	AWD
Wyluda i wsp. [135]	M	58	Nerka	5	-	NB	WM	NR	Ewerolimus	-	PR	NO	4	DOT
Hong i wsp. [136]	K	31	Nerka	-	-	NB	P: śródpiersie	NR	Temsirolimus	-	-	12	17	DOD
Anwar i wsp. [138]	M	56	Nerka	11	-	NB	WM; P: blizna pooperacyjna, kości	NC	Ewerolimus	-	PD	2	2	AWD
Espinosa i wsp. [129]	M	34	Nerka	12	-	dup. TSC2	P: wątroba, kręgi lędźwiowe	NR, M	Sirolimus	6 mg/d. p.o.	CR	NO	36	NOD

→

Tabela 5 cd. Dostępne w literaturze przypadki zastosowania inhibitorów mTOR w terapii systemowej EAML

Autor	Płeć	Wiek (lata)	Lokalizacja	Rozmiar [cm]	LAM/ /TSC	Mutacja somatyczna	Wznowa miejscowa (WM)/ /przerzuty (P)	Leczenie radykalne	Lek	Dawka	Najlepsza odpowiedź	Czas do progresji (mies.)	Czas do obserwacji (mies.)	Efekt
Hulova i wsp. [139]	K	28	Nerka	15	-	NB	WM; P: wątroba, sieć większa	NR, M	Sunitynib	50 mg/d, p.o. (1 m + 2 tyg. przerwy)	PD	6	6	DOD
Lattanzi i wsp. [140]	M	38	Nerka	6	-	non. TP53 i APC, zmiany ramki odczytu ATRX, del. TSC2	WM; P mnogie: j. brzuszna	R	Ewerolimus Niwolumab	- 3 mg/kg i.v. co 2 tyg.	PR PR	60 NO	8 24	AWD
Tayal i wsp. [141]	K	63	Nerka	-	-	Zmiany sensu w KIT, FLT 3, KDR, MET	P: płuca, wątroba, kości, j. brzuszna	R	Imatynib Kryzotynib Ewerolimus	- 200 mg/d. 5 mg/d, p.o.	PD PD PR	4 4 NO	4 4 17	AWD

NB — nie badano; NO — nie osiągnięto; mutacja somatyczna: del. — delecja, dup. — duplikacja, non. — nonsensowna; leczenie radykalne: M — metastazektomia, NC — nefrektomia częściowa, NR — nefrektomia radykalna, R — resekcja, RTH — radioterapia; najlepsza odpowiedź: CR (complete response) — odpowiedź całkowita, PD (progressive disease) — progresja choroby, PR (partial response) — odpowiedź częściowa; SD (stable disease) — stabilizacja choroby; efekt: AWD (alive with the disease) — żyje z chorobą, DOD (dead of the disease) — zmarły z powodu choroby, DOT (dead of other causes) — zmarły z innych przyczyn, NOD (no evidence of the disease) — wyleczony; m — miesiąc; LAM/TSC — postać związana z naczyniakowatością limfatyczną/stwardnieniem guzowatym; „-” — postać sporadyczna

dotyczących zastosowania inhibitorów mTOR w EAML. W literaturze dostępnych jest jednak kilkanaście przypadków (podsumowanych w tabeli 5) zastosowania inhibitorów mTOR w terapii systemowej chorych z EAML, u których doszło do wielokrotnych nieresekcyjnych nawrotów choroby lub rozwoju przerzutów, z wykazaniem nieraz długotrwałych odpowiedzi częściowych. W części przypadków guzy ulegały szybkiej progresji mimo zastosowanego leczenia, co wskazuje na konieczność poszukiwania innych celów terapeutycznych. Opisano kilka przypadków odpowiedzi na leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych: 6-miesięczna stabilizacja choroby w odpowiedzi na pazopanib [137] oraz zmniejszenie rozmiarów przerzutów EAML do wątroby, utrzymujące się ponad 7 miesięcy po zastosowaniu apatynibu [142]. W literaturze znajduje się także doniesienie o trwałej, niemal całkowitej odpowiedzi u chorego z nawrotowym i rozsiałym nabłonkowym AML na 2-letnie leczenie niwolumabem w drugiej linii po terapii ewerolimusem [140]. Barwienia tkanek pochodzących z guza pierwotnego wykazały silną ekspresję liganda receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1, *programmed death receptor ligand 1*) (ponad 50% komórek) oraz obecność infiltrujących limfocytów T CD8(+).

Podsumowanie

Angiomyolipoma (AML) to łagodny guz z podścieliska, który może występować sporadycznie lub w obrazie stwardnienia guzowatego i naczyńakowatości limfatycznej. Postać sporadyczna stanowi najczęstszy podtyp łagodnych guzów nerki i występuje 4-krotnie częściej u kobiet. Guzy nerek o typie *angiomyolipoma* wykrywane są najczęściej przypadkowo w czasie badania USG jamy brzusznej, TK lub MRI. W badaniu USG jamy brzusznej widoczne są jako guzy hiperechogenne i w większości przypadków nie stwarzają problemu diagnostycznego. Najistotniejszym badaniem diagnostycznym w przypadku AML jest TK, na którą kierowani są pacjenci z podejrzeniem guza postawionym na podstawie USG jamy brzusznej. Wzrost AML następuje powoli, a do powikłań dochodzi rzadko. Głównym powikłaniem AML może być krwawienie do przestrzeni zaotrzewnowej lub do układu kielichowo-miedniczkowego. Jedynie odmiana epithelioidalna AML ma potencjał złośliwy. Najbardziej odpowiednią metodą postępowania w AML jest aktywny nadzór (AS). Bezobjawowe guzy o średnicy poniżej 4 cm wymagają kontroli USG co 12 miesięcy, natomiast guzy o średnicy poniżej 2 cm są oceniane jako niewymagające badań kontrolnych. Guzy o średnicy powyżej 4 cm wymagają częstszych kontroli USG — co 6 miesięcy. W podjęciu decyzji terapeutycznej decydujące znaczenie mają wielkość guza, obecność objawów (np. ból w rzucie guza, hematuria), planowana ciąża oraz podejrzenie

procesu złośliwego. Do opcji aktywnego leczenia należą: embolizacja, techniki ablacyjne, chirurgia oszczędzająca miąższ nerki (NSS) i nefrektomia radykalna. U dorosłych chorych ze stwardnieniem guzowatym, którzy wymagają leczenia, ale nie jest u nich konieczne pilne postępowanie chirurgiczne, zastosowanie ma ewerolimus. W przypadku AML należy rozpocząć od dawki 1×10 mg/d. (przy niewydolności wątroby konieczne jest odpowiednie zmniejszenie dawki). Niezbędna jest indywidualizacja leczenia, polegająca na ustaleniu najmniejszej skutecznej dawki przy akceptowalnych działaniach niepożądanych. W przypadku nabłonkowych podtypów AML o złośliwym przebiegu podejmuje się próby stosowania klasycznej chemioterapii, inhibitorów mTOR czy inhibitorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR, *vascular endothelial growth factor*) (pazopanib, apatynib), co pozwala na otrzymanie obiektywnych odpowiedzi jedynie u części chorych.

Piśmiennictwo

- Klimczak A, Pękuł M, Wiater K, Rutkowski P. PEComa — grupa rzadkich nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. *NOWOTWORY Journal of Oncology*. 2011; 61(1): 52–56.
- Fittschen A, Wendlik I, Oeztuerk S, et al. Prevalence of sporadic renal angiomyolipoma: a retrospective analysis of 61,389 in- and out-patients. *Abdom Imaging*. 2014; 39(5): 1009–1013, doi: [10.1007/s00261-014-0129-6](https://doi.org/10.1007/s00261-014-0129-6), indexed in Pubmed: 24705668.
- Słowińska M, Józwiak S, Peron A, et al. Early diagnosis of tuberous sclerosis complex: a race against time. How to make the diagnosis before seizures? *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13(1): 25, doi: [10.1186/s13023-018-0764-z](https://doi.org/10.1186/s13023-018-0764-z), indexed in Pubmed: 29378663.
- Bissler JJ, Christopher Kingswood J. Renal manifestation of tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018; 178(3): 338–347, doi: [10.1002/ajmg.c.31654](https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31654), indexed in Pubmed: 30307110.
- Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2010; 35(1): 14–26, doi: [10.1183/09031936.00076209](https://doi.org/10.1183/09031936.00076209), indexed in Pubmed: 20044458.
- Aydin H, Magi-Galluzzi C, Lane BR, et al. Renal angiomyolipoma: clinicopathologic study of 194 cases with emphasis on the epithelioid histology and tuberous sclerosis association. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33(2): 289–297, doi: [10.1097/PAS.0b013e31817ed7a6](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31817ed7a6), indexed in Pubmed: 18852677.
- Lee W, Choi SeY, Lee C, et al. Does epithelioid angiomyolipoma have poorer prognosis, compared with classic angiomyolipoma? *Investig Clin Urol*. 2018; 59(6): 357–362, doi: [10.4111/icu.2018.59.6.357](https://doi.org/10.4111/icu.2018.59.6.357), indexed in Pubmed: 30402567.
- Casper KA, Donnelly LF, Chen B, et al. Tuberous sclerosis complex: renal imaging findings. *Radiology*. 2002; 225(2): 451–456, doi: [10.1148/radiol.2252011584](https://doi.org/10.1148/radiol.2252011584), indexed in Pubmed: 12409579.
- Kingswood JC, Belousova E, Benedik MP, et al. Renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex: findings from the TuberOus Sclerosis registry to increase disease Awareness. *Nephrol Dial Transplant*. 2019; 34(3): 502–508, doi: [10.1093/ndt/gfy063](https://doi.org/10.1093/ndt/gfy063), indexed in Pubmed: 29697822.
- Delhorme JB, Fontana A, Levy A, et al. Renal angiomyolipomas: At least two diseases. A series of patients treated at two European institutions. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43(4): 831–836, doi: [10.1016/j.ejso.2016.11.012](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.11.012), indexed in Pubmed: 28007324.
- Seyam RM, Alkhudair WK, Kattan SA, et al. The risks of renal angiomyolipoma: reviewing the evidence. *J Kidney Cancer VHL*. 2017; 4(4): 13–25, doi: [10.15586/jkcvhl.2017.97](https://doi.org/10.15586/jkcvhl.2017.97), indexed in Pubmed: 29090118.
- Brimo F, Robinson B, Guo C, et al. Renal epithelioid angiomyolipoma with atypia: a series of 40 cases with emphasis on clinicopathologic prognostic indicators of malignancy. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34(5): 715–722, doi: [10.1097/PAS.0b013e3181d90370](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181d90370), indexed in Pubmed: 20410812.

13. Faraji H, Nguyen BN, Mai KT. Renal epithelioid angiomyliopoma: a study of six cases and a meta-analytic study. Development of criteria for screening the entity with prognostic significance. *Histopathology*. 2009; 55(5): 525–534, doi: [10.1111/j.1365-2559.2009.03420.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2009.03420.x), indexed in Pubmed: [19912358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19912358/).
14. Nese N, Martignoni G, Fletcher CD, et al. Pure epithelioid PEComas (so-called epithelioid angiomyliopoma) of the kidney: A clinicopathologic study of 41 cases: detailed assessment of morphology and risk stratification. *Am J Surg Pathol*. 2011; 35(2): 161–176, doi: [10.1097/PAS.0b013e318206f2a9](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318206f2a9), indexed in Pubmed: [21263237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21263237/).
15. Yang L, Feng XL, Shen S, et al. Clinicopathological analysis of 156 patients with angiomyliopoma originating from different organs. *Oncol Lett*. 2012; 3(3): 586–590, doi: [10.3892/ol.2012.554](https://doi.org/10.3892/ol.2012.554), indexed in Pubmed: [22740957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22740957/).
16. He W, Chevillat JC, Sadow PM, et al. Epithelioid angiomyliopoma of the kidney: pathological features and clinical outcome in a series of consecutively resected tumors. *Mod Pathol*. 2013; 26(10): 1355–1364, doi: [10.1038/modpathol.2013.72](https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.72), indexed in Pubmed: [23599151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23599151/).
17. Lei JH, Liu LR, Wei Q, et al. A four-year follow-up study of renal epithelioid angiomyliopoma: a multi-center experience and literature review. *Sci Rep*. 2015; 5: 10030, doi: [10.1038/srep10030](https://doi.org/10.1038/srep10030), indexed in Pubmed: [25939249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25939249/).
18. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *Urology*. 2006; 68(4): 737–740, doi: [10.1016/j.urology.2006.04.011](https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.04.011), indexed in Pubmed: [17070344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17070344/).
19. Wang SF, Lo WO. Benign Neoplasm of Kidney: Angiomyliopoma. *J Med Ultrasound*. 2018; 26(3): 119–122, doi: [10.4103/JMU.JMU_48_18](https://doi.org/10.4103/JMU.JMU_48_18), indexed in Pubmed: [30283196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30283196/).
20. Stachurski L, Pełlak O, Szyfer W. Obustronny naczyńniakomięśniakotłuszczak nerki (angiomyliopoma) leczony operacyjnie. *Urologia Polska* 1985; 38(4).
21. Nelson C, Sanda M. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyliopoma. *J Urol*. 2002; 1315–1325, doi: [10.1097/00005392-200210010-00004](https://doi.org/10.1097/00005392-200210010-00004).
22. Prasad TV, Singh A, Das CJ, et al. An unusually large renal angiomyliopoma peeping into the right atrium. *BMJ Case Rep*. 2016; 2016, doi: [10.1136/bcr-2016-215673](https://doi.org/10.1136/bcr-2016-215673), indexed in Pubmed: [27352862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27352862/).
23. Mettler J, Al-Katib S. Aggressive Renal Angiomyliopoma in a Patient With Tuberos Sclerosis Resulting in Pulmonary Tumor Embolus and Pulmonary Infarction. *Urology*. 2018; 119: e1–e2, doi: [10.1016/j.urology.2018.05.022](https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.05.022), indexed in Pubmed: [29885779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29885779/).
24. Nonomura A, Enomoto Y, Takeda M, et al. Angiomyliopoma of the liver: a reappraisal of morphological features and delineation of new characteristic histological features from the clinicopathological findings of 55 tumours in 47 patients. *Histopathology*. 2012; 61(5): 863–880, doi: [10.1111/j.1365-2559.2012.04306.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2012.04306.x), indexed in Pubmed: [22882669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22882669/).
25. Józwiak S, Sadowski K, Borkowska J, et al. Liver angiomyliopomas in tuberos sclerosis complex—their incidence and course. *Pediatr Neurol*. 2018; 78: 20–26, doi: [10.1016/j.pediatrneurol.2017.09.012](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.09.012), indexed in Pubmed: [29249553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29249553/).
26. Ozturk S, Unver M, Onen Z, et al. Giant extrarenal retroperitoneal angiomyliopoma: a rare case of a large size tumor. *Clin Genitourin Cancer*. 2018; 16(5): e1025–e1027, doi: [10.1016/j.clgc.2018.06.001](https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.06.001), indexed in Pubmed: [29980448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29980448/).
27. Hulbert J, Graf R. Involvement of the spleen by renal angiomyliopoma: metastasis or multicentricity? *J Urol*. 1983; 130(2): 328–329, doi: [10.1016/s0022-5347\(17\)51134-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)51134-9).
28. Wang Y, Zhang X, Liu P, et al. Duodenal angiomyliopoma with multiple systemic vascular malformations and aneurysms: A case report and literature review. *Oncol Lett*. 2017; 14(6): 6659–6663, doi: [10.3892/ol.2017.7011](https://doi.org/10.3892/ol.2017.7011), indexed in Pubmed: [29151912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29151912/).
29. Ail D, Paulose R, Kalitha A, et al. Gastric angiomyliopoma masquerading as gastric malignancy. *ACG Case Reports Journal*. 2018; 5(1): e96, doi: [10.14309/02075970-201805000-00096](https://doi.org/10.14309/02075970-201805000-00096).
30. Peh SC, Sivanesaratnam V. Angiomyliopoma of the vagina — an uncommon tumour. *Case report. Br J Obstet Gynaecol*. 1988; 95(8): 820–823, doi: [10.1111/j.1471-0528.1988.tb06559.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1988.tb06559.x), indexed in Pubmed: [3166957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3166957/).
31. Chen KT. Angiomyliopoma of the vagina. *Gynecol Oncol*. 1990; 37(2): 302–304, doi: [10.1016/0090-8258\(90\)90353-m](https://doi.org/10.1016/0090-8258(90)90353-m), indexed in Pubmed: [2188881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2188881/).
32. Garg M, Duhan A, Bindroo S, et al. Isolated angiomyliopoma of vulva: A case report of an uncommon tumor at an uncommon site. *J Cancer Res Ther*. 2015; 11(3): 645, doi: [10.4103/0973-1482.147385](https://doi.org/10.4103/0973-1482.147385), indexed in Pubmed: [26458597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26458597/).
33. Anderson AE, Yang Xu, Young RH. Epithelioid angiomyliopoma of the ovary: a case report and literature review. *Int J Gynecol Pathol*. 2002; 21(1): 69–73, doi: [10.1097/00004347-200201000-00013](https://doi.org/10.1097/00004347-200201000-00013), indexed in Pubmed: [11781527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11781527/).
34. Lee SJ, Yoo JY, Yoo SH, et al. Uterine angiomyliopoma with metastasis in a woman with tuberous sclerosis: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2013; 34(4): 339–342, indexed in Pubmed: [24020143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24020143/).
35. Castillenti T, Bertin A. Angiomyliopoma of the spermatic cord: case report and literature review. *J Urol*. 1989; 142(5): 1308–1309, doi: [10.1016/s0022-5347\(17\)39068-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)39068-7).
36. Sultan G, Masood B, Qureshi H, et al. Angiomyliopoma of the scrotum: report of a rarely seen case and review of the literature. *Turk J Urol*. 2017; 43(2): 223–226, doi: [10.5152/tud.2017.26779](https://doi.org/10.5152/tud.2017.26779), indexed in Pubmed: [28717551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28717551/).
37. Piattelli A, Fioroni M, Rubini C, et al. Angiomyliopoma of the palate. Report of a case. *Oral Oncol*. 2001; 37(3): 323–325, doi: [10.1016/s1368-8375\(00\)00106-8](https://doi.org/10.1016/s1368-8375(00)00106-8), indexed in Pubmed: [11287289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11287289/).
38. Banerjee SS, Eyden B, Trenholm PW, et al. Monotypic angiomyliopoma of the nasal cavity: a heretofore undescribed occurrence. *Int J Surg Pathol*. 2001; 9(4): 309–315, doi: [10.1177/106689690100900410](https://doi.org/10.1177/106689690100900410), indexed in Pubmed: [12574849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12574849/).
39. Weindling SM, Menke DM, Bolger WE. Maxillary sinus angiomyliopoma: A case report and overview. *Ear Nose Throat J*. 2015; 94(7): E1–E4, doi: [10.1177/014556131509400713](https://doi.org/10.1177/014556131509400713), indexed in Pubmed: [26214671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26214671/).
40. Cheah SC, Jaafar R, Jais MH. Huge buccal angiomyliopoma: a rare entity. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.bjorl.2017.08.002](https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.08.002), indexed in Pubmed: [28918977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28918977/).
41. Tchernev G, Philipov S, Ananiev J, et al. Angiomyliopoma of the helix without signs of systemic involvement: successful surgical approach. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014; 27(4): 611–614, doi: [10.1177/039463201402700417](https://doi.org/10.1177/039463201402700417), indexed in Pubmed: [25572741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25572741/).
42. Lu D, Yang H, Liu SXi, et al. A rare benign parotid gland tumor: angiomyliopoma. *J Craniofac Surg*. 2013; 24(6): e619–e621, doi: [10.1097/SCS.0b013e3182a2d84d](https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e3182a2d84d), indexed in Pubmed: [24220485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24220485/).
43. Hayashi K, Yamamoto M, Nishimura H, et al. Angiomyliopoma of the anterior mediastinum — a case report. *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*. 1994; 42(4): 584–587, indexed in Pubmed: [8035082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8035082/).
44. Knight CS, Cerfolio RJ, Winokur TS. Angiomyliopoma of the anterior mediastinum. *Ann Diagn Pathol*. 2008; 12(4): 293–295, doi: [10.1016/j.anndiagpath.2006.12.007](https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2006.12.007), indexed in Pubmed: [18620999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18620999/).
45. D'Antonio A, Caleo A, Caleo O, et al. Monotypic epithelioid angiomyliopoma of the adrenal gland: an unusual site for a rare extrarenal tumor. *Ann Diagn Pathol*. 2009; 13(5): 347–350, doi: [10.1016/j.anndiagpath.2009.02.010](https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2009.02.010), indexed in Pubmed: [19751913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19751913/).
46. Kim HJ, Chung CM, Park JY, et al. Angiomyliopoma of the Glabellar Region. *Arch Craniofac Surg*. 2017; 18(3): 202–206, doi: [10.7181/acfs.2017.18.3.202](https://doi.org/10.7181/acfs.2017.18.3.202), indexed in Pubmed: [29090203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29090203/).
47. Insabato L, De Rosa G, Terracciano LM, et al. Primary monotypic epithelioid angiomyliopoma of bone. *Histopathology*. 2002; 40(3): 286–290, doi: [10.1046/j.1365-2559.2002.01356.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2002.01356.x), indexed in Pubmed: [11895495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11895495/).
48. Chen GX, Wang MH, Hu CL, et al. Angiomyliopoma of the rib: A rare case report. *Mol Clin Oncol*. 2016; 4(1): 126–128, doi: [10.3892/mco.2015.669](https://doi.org/10.3892/mco.2015.669), indexed in Pubmed: [26870370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26870370/).
49. Garoufalia Z, Machairas N, Kostakis ID, et al. Malignant potential of epithelioid angiomyliopomas of the liver: A case report and comprehensive review of the literature. *Mol Clin Oncol*. 2018; 9(2): 226–230, doi: [10.3892/mco.2018.1659](https://doi.org/10.3892/mco.2018.1659), indexed in Pubmed: [30101028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30101028/).
50. Lau SK, Marchevsky AM, McKenna RJ, et al. Malignant monotypic epithelioid angiomyliopoma of the retroperitoneum. *Int J Surg Pathol*. 2003; 11(3): 223–228, doi: [10.1177/106689690301100313](https://doi.org/10.1177/106689690301100313), indexed in Pubmed: [12894358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12894358/).
51. Tuma J, Moch H, Stuckmann G, et al. Two in One: Epithelioid angiomyliopoma within a classic kidney angiomyliopoma — a case report. *BMC Nephrol*. 2018; 19(1): 123, doi: [10.1186/s12882-018-0919-0](https://doi.org/10.1186/s12882-018-0919-0), indexed in Pubmed: [29843640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29843640/).
52. Książek A, Zaluska W, Wysocki MW. Naczyńniakomięśniakotłuszczak nerki. 2018.
53. Park BK. Renal angiomyliopoma: radiologic classification and imaging features according to the amount of fat. *AJR Am J Roentgenol*. 2017; 209(4): 826–835, doi: [10.2214/AJR.17.17973](https://doi.org/10.2214/AJR.17.17973), indexed in Pubmed: [28726505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28726505/).
54. Park SG, Park BK. New radiologic classification of renal angiomyliopoma: frequently asked questions. *Clin Imaging*. 2019; 55: 156–160, doi: [10.1016/j.clinimag.2019.01.025](https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2019.01.025), indexed in Pubmed: [30825810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30825810/).
55. Park BK. Renal Angiomyliopoma Based on New Classification: How to Differentiate It From Renal Cell Carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2019; 212(3): 582–588, doi: [10.2214/AJR.18.20408](https://doi.org/10.2214/AJR.18.20408), indexed in Pubmed: [30620673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620673/).
56. Bauman TM, Potretzke AM, Wright AJ, et al. Patient and nonradiographic tumor characteristics predicting lipid-poor angiomyliopoma in small renal masses: Introducing the BEARS index. *Investig Clin*

- Urol. 2017; 58(4): 235–240, doi: [10.4111/icu.2017.58.4.235](https://doi.org/10.4111/icu.2017.58.4.235), indexed in Pubmed: [28681032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28681032/).
57. Williams CH, Hickley K, Bakke K, et al. Hepatic epithelioid angiomyolipoma treated with laparoscopic resection: case report and review of the literature. *Case Reports Hepatol.* 2019; 2362618, doi: [10.1155/2019/2362618](https://doi.org/10.1155/2019/2362618), indexed in Pubmed: [31355023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31355023/).
 58. Liu W, Wang J, Huang Q, et al. Comparison of MRI features of epithelioid hepatic angiomyolipoma and hepatocellular carcinoma: imaging data from two centers. *Front Oncol.* 2018; 8: 600, doi: [10.3389/fonc.2018.00600](https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00600), indexed in Pubmed: [30619742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30619742/).
 59. Soma T, Ishioka J, Tanaka H, et al. Potential for computer-aided diagnosis using a convolutional neural network algorithm to diagnose fat-poor angiomyolipoma in enhanced computed tomography and T2-weighted magnetic resonance imaging. *Int J Urol.* 2018; 25(11): 978–979, doi: [10.1111/iju.13784](https://doi.org/10.1111/iju.13784), indexed in Pubmed: [30136400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30136400/).
 60. Cui EM, Lin F, Li Q, et al. Differentiation of renal angiomyolipoma without visible fat from renal cell carcinoma by machine learning based on whole-tumor computed tomography texture features. *Acta Radiol.* 2019; 60(11): 1543–1552, doi: [10.1177/0284185119830282](https://doi.org/10.1177/0284185119830282), indexed in Pubmed: [30799634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30799634/).
 61. Malewski W. Diagnostyka i leczenie nerkowych naczyniakomięśniakotłuszczaków nerki. *Przegląd Urologiczny* 2016; 5(99).
 62. Chen LS, Zhu ZQ, Wang ZT, et al. Chemical shift magnetic resonance imaging for distinguishing minimal-fat renal angiomyolipoma from renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2018; 28(5): 1854–1861, doi: [10.1007/s00330-017-5141-0](https://doi.org/10.1007/s00330-017-5141-0), indexed in Pubmed: [29178029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29178029/).
 63. Dębska-Szliżęń A, Tarasewicz A, Król E, et al. Zasady postępowania z chorym z nerkową manifestacją stwardnienia guzowatego. *Stanowisko Grupy Roboczej Stwardnienia Guzowatego Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. Nefrologia i Dializoterapia Polska.* 2016; 20: 134–147.
 64. Domańska-Pakiela D, Kotulska K, Józwiak S. Stwardnienie guzowate: postępy w diagnostyce i leczeniu. *Neurologia Dziecięca.* 2008; 17(33): 11–22.
 65. Thway K, Fisher C. PEComa: morphology and genetics of a complex tumor family. *Ann Diagn Pathol.* 2015; 19(5): 359–368, doi: [10.1016/j.anndiagpath.2015.06.003](https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2015.06.003), indexed in Pubmed: [26144278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26144278/).
 66. Jinzaki M, Silverman SG, Akita H, et al. Diagnosis of renal angiomyolipomas: classic, fat-poor, and epithelioid types. *Semin Ultrasound CT MR.* 2017; 38(1): 37–46, doi: [10.1053/j.sult.2016.11.001](https://doi.org/10.1053/j.sult.2016.11.001), indexed in Pubmed: [28237279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28237279/).
 67. Tsai HY, Lee KH, Ng KF, et al. Clinicopathologic analysis of renal epithelioid angiomyolipoma: Consecutively excised 23 cases. *Kaohsiung J Med Sci.* 2019; 35(1): 33–38, doi: [10.1002/kjm2.12006](https://doi.org/10.1002/kjm2.12006), indexed in Pubmed: [30844148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30844148/).
 68. LeRoy MA, Rao P. Angiomyolipoma with epithelial cysts. *Arch Pathol Lab Med.* 2016; 140(6): 594–597, doi: [10.5858/arpa.2015-0170-RS](https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0170-RS), indexed in Pubmed: [27232352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27232352/).
 69. Wood A, Young F, O'Donnell M. Angiomyolipoma with epithelial cysts masquerading as a cystic renal cell carcinoma. *Curr Urol.* 2017; 9(4): 209–211, doi: [10.1159/000447142](https://doi.org/10.1159/000447142), indexed in Pubmed: [28413382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28413382/).
 70. Nell RJ, Wong DD, van Vliet C, et al. Inflammatory angiomyolipoma of the liver: a diagnostic pitfall. *Pathology.* 2018; 50(3): 352–355, doi: [10.1016/j.pathol.2017.09.021](https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.09.021), indexed in Pubmed: [29496202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29496202/).
 71. Guan H, Zhang L, Zhang Q, et al. Primary angiosarcoma arising in an angiomyolipoma of the kidney: case report and literature review. *Diagn Pathol.* 2018; 13(1): 53, doi: [10.1186/s13000-018-0730-z](https://doi.org/10.1186/s13000-018-0730-z), indexed in Pubmed: [30111336](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30111336/).
 72. Wang CN, Wang SY, Lin MJ, et al. Occult renal cell carcinoma of eosinophilic morphology detected within renal angiomyolipoma mass in a patient with tuberous sclerosis complex. *Chin Med J (Engl).* 2017; 130(12): 1505–1506, doi: [10.4103/0366-6999.207476](https://doi.org/10.4103/0366-6999.207476), indexed in Pubmed: [28584217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28584217/).
 73. Roma AA, Magi-Galluzzi C, Zhou M. Differential expression of melanocytic markers in myoid, lipomatous, and vascular components of renal angiomyolipomas. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131(1): 122–125, doi: [10.1043/1543-2165\(2007\)131\[122:DEOMMI\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/1543-2165(2007)131[122:DEOMMI]2.0.CO;2), indexed in Pubmed: [17227112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17227112/).
 74. Makhlof HR, Remotti HE, Ishak KG. Expression of KIT (CD117) in angiomyolipoma. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26(4): 493–497, doi: [10.1097/0000478-200204000-00012](https://doi.org/10.1097/0000478-200204000-00012), indexed in Pubmed: [11914628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11914628/).
 75. Caliò A, Brunelli M, Segala D, et al. t(6;11) renal cell carcinoma: a study of seven cases including two with aggressive behavior, and utility of CD68 (PG-M1) in the differential diagnosis with pure epithelioid PEComa/epithelioid angiomyolipoma. *Mod Pathol.* 2018; 31(3): 474–487, doi: [10.1038/modpathol.2017.144](https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.144), indexed in Pubmed: [29052596](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29052596/).
 76. Bi XG, Guo L, Wang XL, et al. Distinct subcellular localization of E-cadherin between epithelioid angiomyolipoma and triphasic angiomyolipoma: A preliminary case-control study. *Oncol Lett.* 2017; 14(1): 695–704, doi: [10.3892/ol.2017.6272](https://doi.org/10.3892/ol.2017.6272), indexed in Pubmed: [28693223](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28693223/).
 77. Park JH, Lee C, Suh JaH, et al. Renal epithelioid angiomyolipoma: Histopathologic review, immunohistochemical evaluation and prognostic significance. *Pathol Int.* 2016; 66(10): 571–577, doi: [10.1111/pin.12458](https://doi.org/10.1111/pin.12458), indexed in Pubmed: [27595761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27595761/).
 78. Mete O, van der Kwast TH. Epithelioid angiomyolipoma: a morphologically distinct variant that mimics a variety of intra-abdominal neoplasms. *Arch Pathol Lab Med.* 2011; 135(5): 665–670.
 79. Komarowska H, Bednarek-Rajewska K, Kański M, et al. Epithelioid angiomyolipoma mimicking adrenal cortical carcinoma: A diagnostic pitfall. *Oncol Lett.* 2015; 10(4): 2130–2134, doi: [10.3892/ol.2015.3543](https://doi.org/10.3892/ol.2015.3543), indexed in Pubmed: [26622807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26622807/).
 80. Yan Z, Grenert JP, Joseph NM, et al. Hepatic angiomyolipoma: mutation analysis and immunohistochemical pitfalls in diagnosis. *Histopathology.* 2018; 73(1): 101–108, doi: [10.1111/his.13509](https://doi.org/10.1111/his.13509), indexed in Pubmed: [29512829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29512829/).
 81. Randle SC. Tuberous sclerosis complex: a review. *Pediatr Ann.* 2017; 46(4): e166–e171, doi: [10.3928/19382359-20170320-01](https://doi.org/10.3928/19382359-20170320-01), indexed in Pubmed: [28414398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28414398/).
 82. Krymskaya VP. Tumour suppressors hamartin and tuberlin: intracellular signalling. *Cell Signal.* 2003; 15(8): 729–739, doi: [10.1016/s0898-6568\(03\)00040-8](https://doi.org/10.1016/s0898-6568(03)00040-8), indexed in Pubmed: [12781866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12781866/).
 83. Li S, Zhang Y, Wang Z, et al. Genotype-phenotype correlation of patients with tuberous sclerosis complex-associated renal angiomyolipoma: a descriptive study. *Hum Pathol.* 2018; 82: 61–67, doi: [10.1016/j.humpath.2018.07.017](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.07.017), indexed in Pubmed: [30036593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30036593/).
 84. Kenerson H, Folpe AL, Takayama TK, et al. Activation of the mTOR pathway in sporadic angiomyolipomas and other perivascular epithelioid cell neoplasms. *Hum Pathol.* 2007; 38(9): 1361–1371, doi: [10.1016/j.humpath.2007.01.028](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2007.01.028), indexed in Pubmed: [17521703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17521703/).
 85. Pleniceanu O, Omer D, Azaria E, et al. mTORC1 inhibition is an effective treatment for sporadic renal angiomyolipoma. *Kidney Int Rep.* 2018; 3(1): 155–159, doi: [10.1016/j.ekir.2017.07.016](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.07.016), indexed in Pubmed: [29340326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29340326/).
 86. Cho JH, Patel B, Bonala S, et al. The Codon 72 Polymorphism Contributes to TSC Tumorigenesis through the Notch-Nodal Axis. *Mol Cancer Res.* 2019; 17(8): 1639–1651, doi: [10.1158/1541-7786.MCR-18-1292](https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-18-1292), indexed in Pubmed: [31088907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31088907/).
 87. Thibodeau MyL, Steinraths M, Brown L, et al. Genomic and cytogenetic characterization of a balanced translocation disrupting NUP98. *Cytogenet Genome Res.* 2017; 152(3): 117–121, doi: [10.1159/000479463](https://doi.org/10.1159/000479463), indexed in Pubmed: [28854430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28854430/).
 88. Maluszek M. Multifunctionality of MDM2 protein and its role in genomic instability of cancer cells. *Postępy Biochem.* 2015; 61(1): 42–51, indexed in Pubmed: [26281353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26281353/).
 89. Inoue C, Saito R, Nakanishi W, et al. Renal epithelioid angiomyolipoma undergoing aggressive clinical outcome: the MDM2 expression in tumor cells of two cases. *Tohoku J Exp Med.* 2019; 247(2): 119–127, doi: [10.1620/tjem.247.119](https://doi.org/10.1620/tjem.247.119), indexed in Pubmed: [30799331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30799331/).
 90. Kidawa A, Kurpiński A, Idzikowski K. Obustronny naczyniakomięśniakotłuszczak angiomyolipoma) nerek. *Urologia Polska.* 1992; 45(3).
 91. Ruud Bosch JLH, Vekeman F, Duh MS, et al. Factors associated with the number and size of renal angiomyolipomas in sporadic angiomyolipoma (sAML): a study of adult patients with sAML managed in a Dutch tertiary referral center. *Int Urol Nephrol.* 2018; 50(3): 459–467, doi: [10.1007/s11255-017-1766-9](https://doi.org/10.1007/s11255-017-1766-9), indexed in Pubmed: [29333579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29333579/).
 92. Fernández-Pello S, Hora M, Kuusk T, et al. Management of Sporadic Renal Angiomyolipomas: A Systematic Review of Available Evidence to Guide Recommendations from the European Association of Urology Renal Cell Carcinoma Guidelines Panel. *Eur Urol Oncol.* 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.euo.2019.04.005](https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.04.005), indexed in Pubmed: [31171501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31171501/).
 93. Wang C, Li X, Peng L, et al. An update on recent developments in rupture of renal angiomyolipoma. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(16): e0497, doi: [10.1097/MD.00000000000010497](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010497), indexed in Pubmed: [29668633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29668633/).
 94. Arslan B, Gürkan O, Çetin B, et al. Evaluation of ABO blood groups and blood-based biomarkers as a predictor of growth kinetics of renal angiomyolipoma. *Int Urol Nephrol.* 2018; 50(12): 2131–2137, doi: [10.1007/s11255-018-2012-9](https://doi.org/10.1007/s11255-018-2012-9), indexed in Pubmed: [30324575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30324575/).
 95. Janssens P, Van Hoeve K, De Waele L, et al. Renal progression factors in young patients with tuberous sclerosis complex: a retrospective cohort study. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33(11): 2085–2093, doi: [10.1007/s00467-018-4003-6](https://doi.org/10.1007/s00467-018-4003-6), indexed in Pubmed: [29987458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29987458/).
 96. Rentz AM, Skalicky AM, Liu Z, et al. Burden of renal angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis complex: results of a patient and caregiver survey. *J Patient Rep Outcomes.* 2018; 2: 30, doi: [10.1186/s41687-018-0055-4](https://doi.org/10.1186/s41687-018-0055-4), indexed in Pubmed: [30294710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30294710/).
 97. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2017. 2017.

98. Chan KE, Chedgy E, Bent CL, et al. Surveillance imaging for sporadic renal angiomyolipoma less than 40 mm: lessons learnt and recommendations from the experience of a large district general hospital. *Ann R Coll Surg Engl*. 2018; 100(6): 480–484, doi: [10.1308/rcsann.2018.0040](https://doi.org/10.1308/rcsann.2018.0040).
99. Ouzaid I, Autorino R, Fatica R, et al. Active surveillance for renal angiomyolipoma: outcomes and factors predictive of delayed intervention. *BJU Int*. 2014; 114(3): 412–417, doi: [10.1111/bju.12604](https://doi.org/10.1111/bju.12604), indexed in Pubmed: 24325283.
100. Vos N, Oyen R. Renal angiomyolipoma: the good, the bad, and the ugly. *J Belg Soc Radiol*. 2018; 102(1): 41, doi: [10.5334/jbsr.1536](https://doi.org/10.5334/jbsr.1536), indexed in Pubmed: 30039053.
101. Kuusk T, Biancari F, Lane B, et al. Treatment of renal angiomyolipoma: pooled analysis of individual patient data. *BMC Urol*. 2015; 15: 123, doi: [10.1186/s12894-015-0118-2](https://doi.org/10.1186/s12894-015-0118-2), indexed in Pubmed: 26710923.
102. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. *PLoS One*. 2017; 12(8): e0180939, doi: [10.1371/journal.pone.0180939](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180939), indexed in Pubmed: 28792952.
103. Buj Pradilla MJ, Martí Ballesté T, Torra R, et al. Recommendations for imaging-based diagnosis and management of renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex. *Clin Kidney J*. 2017; 10(6): 728–737, doi: [10.1093/ckj/sfx094](https://doi.org/10.1093/ckj/sfx094), indexed in Pubmed: 29225800.
104. Ryan JW, Farrelly C, Geoghegan T. What are the indications for prophylactic embolization of renal angiomyolipomas? A review of the current evidence in the literature. *Can Assoc Radiol J*. 2018; 69(3): 236–239, doi: [10.1016/j.carj.2018.01.002](https://doi.org/10.1016/j.carj.2018.01.002), indexed in Pubmed: 29804911.
105. Peng Zi, Yang Lu, Wang Tt, et al. Efficacy and safety of sirolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: a systematic review. *J Urol*. 2014; 192(5): 1424–1430, doi: [10.1016/j.juro.2014.04.096](https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.04.096), indexed in Pubmed: 24813310.
106. Canpolat M, Gumus H, Kumandas S, et al. The use of rapamycin in patients with tuberous sclerosis complex: Long-term results. *Epilepsy Behav*. 2018; 88: 357–364, doi: [10.1016/j.yebeh.2018.09.020](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.09.020), indexed in Pubmed: 30305233.
107. Kingswood JC, Jozwiak S, Belousova ED, et al. The effect of everolimus on renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex being treated for subependymal giant cell astrocytoma: subgroup results from the randomized, placebo-controlled, Phase 3 trial EXIST-1. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29(6): 1203–1210, doi: [10.1093/ndt/gfu013](https://doi.org/10.1093/ndt/gfu013), indexed in Pubmed: 24729041.
108. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013; 381(9869): 817–824, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61767-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61767-X), indexed in Pubmed: 23312829.
109. Bissler JJ, Budde K, Sauter M, et al. Effect of everolimus on renal function in patients with tuberous sclerosis complex: evidence from EXIST-1 and EXIST-2. *Nephrol Dial Transplant*. 2019; 34(6): 1000–1008, doi: [10.1093/ndt/gfy132](https://doi.org/10.1093/ndt/gfy132), indexed in Pubmed: 30053159.
110. Bissler JJ, Nonomura N, Budde K, et al. Angiomyolipoma rebound tumor growth after discontinuation of everolimus in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis. *PLoS One*. 2018; 13(9): e0201005, doi: [10.1371/journal.pone.0201005](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201005), indexed in Pubmed: 30192751.
111. Bissler JJ, Franz DN, Frost MD, et al. The effect of everolimus on renal angiomyolipoma in pediatric patients with tuberous sclerosis being treated for subependymal giant cell astrocytoma. *Pediatr Nephrol*. 2018; 33(1): 101–109, doi: [10.1007/s00467-017-3806-1](https://doi.org/10.1007/s00467-017-3806-1), indexed in Pubmed: 28993887.
112. Cai Yi, Guo H, Wang W, et al. Assessing the outcomes of everolimus on renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex in China: a two years trial. *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13(1): 43, doi: [10.1186/s13023-018-0781-y](https://doi.org/10.1186/s13023-018-0781-y), indexed in Pubmed: 29587809.
113. Zonnenberg BA, Neary MP, Duh MS, et al. Observational study of characteristics and clinical outcomes of Dutch patients with tuberous sclerosis complex and renal angiomyolipoma treated with everolimus. *PLoS One*. 2018; 13(11): e0204646, doi: [10.1371/journal.pone.0204646](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204646), indexed in Pubmed: 30439947.
114. Hatano T, Inaba H, Endo K, et al. Intermittent everolimus administration for renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex. *Int J Urol*. 2017; 24(11): 780–785, doi: [10.1111/iju.13428](https://doi.org/10.1111/iju.13428), indexed in Pubmed: 28905429.
115. Wei CC, Tsai JD, Sheu JN, et al. Continuous low-dose everolimus shrinkage tuberous sclerosis complex-associated renal angiomyolipoma: a 48-month follow-up study. *J Investig Med*. 2019; 67(3): 686–690, doi: [10.1136/jim-2018-000865](https://doi.org/10.1136/jim-2018-000865), indexed in Pubmed: 30455224.
116. Toriu N, Mizuno H, Sawa N, et al. Everolimus reduces the size of tuberous sclerosis complex-related huge renal angiomyolipomas exceeding 20 cm in the longest diameter. *Case Rep Oncol*. 2018; 11(2): 258–267, doi: [10.1159/000488704](https://doi.org/10.1159/000488704), indexed in Pubmed: 29867433.
117. Hatano T, Matsu-Ura T, Mori KI, et al. Effect of everolimus treatment for regrown renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex after transcatheter arterial embolization. *Int J Clin Oncol*. 2018; 23(6): 1134–1139, doi: [10.1007/s10147-018-1325-0](https://doi.org/10.1007/s10147-018-1325-0), indexed in Pubmed: 30069798.
118. Hatano T, Atsuta M, Inaba H, et al. Effect of everolimus treatment for renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex: an evaluation based on tumor density. *Int J Clin Oncol*. 2018; 23(3): 547–552, doi: [10.1007/s10147-017-1224-9](https://doi.org/10.1007/s10147-017-1224-9), indexed in Pubmed: 29256023.
119. Brakemeier S, Vogt L, Adams L, et al. Treatment effect of mTOR-inhibition on tissue composition of renal angiomyolipomas in tuberous sclerosis complex (TSC). *PLoS One*. 2017; 12(12): e0189132, doi: [10.1371/journal.pone.0189132](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189132), indexed in Pubmed: 29232371.
120. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2008; 358(2): 140–151, doi: [10.1056/NEJMoa063564](https://doi.org/10.1056/NEJMoa063564), indexed in Pubmed: 18184959.
121. Dabora SL, Franz DN, Ashwal S, et al. Multicenter phase 2 trial of sirolimus for tuberous sclerosis: kidney angiomyolipomas and other tumors regress and VEGF-D levels decrease. *PLoS One*. 2011; 6(9): e23379, doi: [10.1371/journal.pone.0023379](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023379), indexed in Pubmed: 21915260.
122. Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangioleiomyomatosis: a phase 2 trial. *Clin Cancer Res*. 2011; 17(12): 4071–4081, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-11-0445](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0445), indexed in Pubmed: 21525172.
123. Cabrera-López C, Martí T, Catalá V, et al. Assessing the effectiveness of rapamycin on angiomyolipoma in tuberous sclerosis: a two years trial. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 87, doi: [10.1186/1750-1172-7-87](https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-87), indexed in Pubmed: 23140536.
124. De Bree E, Stamatou D, Chryssou E, et al. Late local, peritoneal and systemic recurrence of renal angiomyolipoma: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2019; 10(1): 43–48, doi: [10.3892/mco.2018.1755](https://doi.org/10.3892/mco.2018.1755), indexed in Pubmed: 30655976.
125. Klompenhouwer AJ, Verver D, Janki S, et al. Management of hepatic angiomyolipoma: A systematic review. *Liver Int*. 2017; 37(9): 1272–1280, doi: [10.1111/liv.13381](https://doi.org/10.1111/liv.13381), indexed in Pubmed: 28177188.
126. Zhan R, Li YQ, Chen CY, et al. Primary kidney malignant epithelioid angiomyolipoma: Two cases report and review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(32): e11805, doi: [10.1097/MD.00000000000011805](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011805), indexed in Pubmed: 30095646.
127. Damaskos C, garmpi N, garmpi A, et al. Angiomyolipoma of the liver: a rare benign tumor treated with a laparoscopic approach for the first time. *In vivo*. 2017; 31(6): 1169–1173.
128. Seker M, Aksoy S, Babacan NA, et al. Renal epithelioid angiomyolipoma: successfully treated with chemotherapy. *Acta Medica*. 2013; 2: 35–37.
129. Espinosa M, Roldán-Romero JM, Duran I, et al. Advanced sporadic renal epithelioid angiomyolipoma: case report of an extraordinary response to sirolimus linked to TSC2 mutation. *BMC Cancer*. 2018; 18(1): 561, doi: [10.1186/s12885-018-4467-6](https://doi.org/10.1186/s12885-018-4467-6), indexed in Pubmed: 29764404.
130. Higa F, Uchihara T, Haranaga S, et al. Malignant epithelioid angiomyolipoma in the kidney and liver of a patient with pulmonary lymphangioleiomyomatosis: lack of response to sirolimus. *Internal Medicine*. 2009; 48(20): 1821–1825, doi: [10.2169/internalmedicine.48.2411](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.48.2411).
131. Wolff N, Kabbani W, Bradley T, et al. Sirolimus and temsirolimus for epithelioid angiomyolipoma. *J Clin Oncol*. 2010; 28(5): e65–e68, doi: [10.1200/JCO.2009.26.3061](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.3061), indexed in Pubmed: 20048172.
132. Shitara K, Yatabe Y, Mizota A, et al. Dramatic tumor response to everolimus for malignant epithelioid angiomyolipoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2011; 41(6): 814–816, doi: [10.1093/jjco/hyr035](https://doi.org/10.1093/jjco/hyr035), indexed in Pubmed: 21415002.
133. Kohno J, Matsui Y, Yamasaki T, et al. Role of mammalian target of rapamycin inhibitor in the treatment of metastatic epithelioid angiomyolipoma: a case report. *Int J Urol*. 2013; 20(9): 938–941, doi: [10.1111/iju.12095](https://doi.org/10.1111/iju.12095), indexed in Pubmed: 23347205.
134. Faria E, Turturro F, Rao P, et al. Malignant epithelioid angiomyolipoma: tumor and metabolic response to everolimus as evaluated with positron emission tomography. *Clin Genitourin Cancer*. 2013; 11(4): e1–e5, doi: [10.1016/j.clgc.2013.04.032](https://doi.org/10.1016/j.clgc.2013.04.032), indexed in Pubmed: 23791549.
135. Wyluda E, Baquero G, Lamparella N, et al. Fatal malignant metastatic epithelioid angiomyolipoma presenting in a young woman: case report and review of the literature. *Rare Tumors*. 2013; 5(3): e46, doi: [10.4081/rt.2013.e46](https://doi.org/10.4081/rt.2013.e46), indexed in Pubmed: 24179658.

136. Hong J, Lee J, Kim K-M, Joo Kim S. Tumor response to temsirolimus for epithelioid angiomyolipoma and novel mutation of SMARCB1/INI1 tumor suppressor gene. *Journal of Cancer Therapy*. 2014; 05: 1215–1222.
137. Binyamin K, Mecz Y, Stein A, et al. An aggressive case of malignant renal pecoma non-responsive to motor inhibition: a case report. *Journal of Clinical Case Reports*. 2016; 6(10): 1–3, doi: [10.4172/2165-7920.1000880](https://doi.org/10.4172/2165-7920.1000880).
138. Anwar H, Sachpekidis C, Schwarzbach M, Dimitrakopoulou-Strauss A. Fluorine-18-FDG PET/CT in a patient with angiomyolipoma: Response to mammalian target of rapamycin inhibitor therapy. *Hell J Nucl Med*. 2017; 20(2): 169–171.
139. Hulová S, Sycova-Mila Z, Macák D, et al. Diagnostic challenges and extraordinary treatment response in rare malignant PEComa tumor of the kidney. *Klin Onkol*. 2018; 31(6): 448–452, doi: [10.14735/amko2018448](https://doi.org/10.14735/amko2018448), indexed in Pubmed: 30545225.
140. Lattanzi M, Deng FM, Chiriboga LA, et al. Durable response to anti-PD-1 immunotherapy in epithelioid angiomyolipoma: a report on the successful treatment of a rare malignancy. *J Immunother Cancer*. 2018; 6(1): 97, doi: [10.1186/s40425-018-0415-x](https://doi.org/10.1186/s40425-018-0415-x), indexed in Pubmed: 30285856.
141. Tayal J, Doval D, Kamboj M, et al. Case report of everolimus-induced sustained partial response in metastatic renal epithelioid angiomyolipoma. *Türk Üroloji Dergisi/Turkish Journal of Urology*. 2019; 45(-1): 139–142, doi: [10.5152/tud.2018.66915](https://doi.org/10.5152/tud.2018.66915).
142. Ge X, Xue X, Zhang Ge, et al. Successful treatment of liver and abdomen metastasis of renal epithelioid angiomyolipoma with apatinib: a case report. *Translational Cancer Research*. 2017; 6(5): 1015–1019, doi: [10.21037/tcr.2017.08.41](https://doi.org/10.21037/tcr.2017.08.41).

Kazimierz Drosik

Badania kliniczne z losowym doborem chorych — nauka, wiara czy tylko reklama?

Randomized clinical studies — science, belief or advertisement only

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

 Drosik K. Randomized clinical studies — science, belief or advertisement only. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0022.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

 Dr n. med. Kazimierz Drosik
 ul. Lawendowa 28, 45–470 Opole
 Tel. 506 197 837
 e-mail: drosik@go2.pl

STRESZCZENIE

Wyniki badań klinicznych z losowym doborem chorych są istotne w ocenie skuteczności leków i nowych metod leczenia. W publikacjach w czasopismach medycznych i prezentacjach konferencyjnych duże znaczenie mają analizy statystyczne wyników. W niniejszym artykule przedstawiono informacje dotyczące roli i wartości niektórych elementów analizy statystycznej. Zwrócono uwagę, że w badaniach klinicznych istotni są chorzy i czas do zdarzenia, będący punktem końcowym. W związku z tym powstaje pytanie: czy liczne analizy statystyczne są rzeczywiście potrzebne, czy też stanowią pewien rodzaj promocji leku?

Słowa kluczowe: badania kliniczne, analizy statystyczne

ABSTRACT

The results of randomized clinical studies are important in evaluation of drugs' or medical procedures' efficacy. Statistical analyses are meaningful in publications and conference presentations. This paper discusses the role and value of selected statistical methods. It is clear that in clinical studies patients and time to event (recognized as end study point) are essential. According to that the question arises — do all these statistical analyses are important or do they play only a role in drug promotion.

Key words: clinical studies, statistical analyses

 Copyright © 2020 Via Medica
 ISSN 2450–1646

Oncol Prakt Klin Edu 2020; 6: 187–194

Wprowadzenie

Badania kliniczne z losowym doborem chorych odgrywają najważniejszą rolę w ocenie nowych leków i nowych metod leczenia oraz ustalaniu standardów postępowania w medycynie. Choć wyniki tych badań są powszechnie akceptowane, to jednak ich interpretacja może budzić wątpliwości. Główny problem stanowią zastosowane metody statystyczne, które są często mało zrozumiałe dla przeciętnego czytelnika lub niechętnie analizowane wskutek bezgranicznego zaufania wobec autorów i ich interpretacji.

W ocenie wartości nowych leków przeciwnowotworowych i innych metod postępowania wykorzystuje się

badania różnych faz o różnych celach. Celem może być ustalenie maksymalnej dawki tolerowanej, ocena aktywności leku lub określenie skuteczności leku w postaci ustalenia jego wpływu na czas przeżycia chorych.

Choroby nowotworowe to poważny problem kliniczny i społeczny, ponieważ w wielu wypadkach powodują skrócenie spodziewanego czasu życia. Kluczowe znaczenie ma określenie wpływu leku lub zastosowanej metody leczenia na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego. Badania kliniczne, w których punktem końcowym jest czas przeżycia, są więc najważniejsze i stanowią ostateczne podsumowanie badań faz wcześniejszych. Pewną alternatywą czasu całkowitego przeżycia jako punktu końcowego jest czas do nawrotu lub czas do progresji choroby.

Chociaż trwa dyskusja dotycząca wyższości jednego punktu końcowego nad drugim, to dla celów niniejszej publikacji nie jest to istotne. Ważne jest, że i w jednym, i w drugim przypadku mierzy się czas od wejścia chorego do badania (w badaniu z doborem losowym powinna to być data randomizacji) do momentu zdarzenia, jakim może być nawrót choroby, progresja lub zgon. Metodyka badania, przynajmniej od strony statystycznej, jest w tych wypadkach taka sama. Różnice zawierają się tylko w możliwości określenia czasu zdarzenia — czas zgonu jest jednorazowym punktem na osi czasu, niezależnym od założeń badania. Nawrót lub progresja choroby również stanowi jednorazowe zdarzenie na osi czasu, najczęściej jednak jest stwierdzana we wcześniej zaplanowanych okresach, w których wykonywane są badania kontrolne. Jeżeli więc wyniki badania będą przedstawione w formie wykresu, to krzywa prezentująca czas do wystąpienia progresji lub nawrotu choroby będzie miała przebieg skokowy, podczas gdy krzywa czasu przeżycia całkowitego będzie raczej ciągła. Z tego względu łatwiej będzie omówić problem interpretacji wyników badania na modelu badania, w którym punktem końcowym jest nawrót lub progresja choroby.

Badanie z losowym doborem chorych

Uwarstwienie (stratyfikacja) i losowy dobór chorych (randomizacja)

Największą trudność w zaplanowaniu i przeprowadzeniu badania klinicznego, w którym punktem końcowym jest czas do zdarzenia, stanowi to, że nie można ustalić wcześniej, w którym momencie zdarzenie może lub powinno wystąpić. Gdyby było wiadomo, ile czasu przeżyje nieleczony chory do wystąpienia zdarzenia, to łatwo byłoby wykazać, o ile dłuższy będzie czas przeżycia po zastosowaniu badanego leku lub innej metody terapii. Każdy chory uczestniczący w badaniu byłby swoją własną kontrolą. Tak jednak niestety nie jest i dlatego badanie kliniczne opiera się na porównaniu wyników w badanej grupie chorych z wynikami w grupie kontrolnej. Warunek podstawowy stanowi to, aby grupy chorych były tak podobne, żeby jedyną różnicę między ramieniem badanym i kontrolnym stanowił zastosowany lek (skojarzenie leków) lub zastosowana metoda leczenia.

Najlepiej byłoby przeprowadzać badania na bliźniętach jednojajowych, jednak nawet w tym wypadku istniałaby wątpliwość, czy u bliźniąt wszystkie zdarzenia są takie same i występują w tym samym czasie. Wątpliwości narastają, gdy badanie jest przeprowadzane z udziałem osób niespokrewnionych. Aby w obu ramionach badania uczestniczyli chorzy maksymalnie porównywalni, wprowadzono zasadę uwarstwienia (stratyfikacja) i losowego przydziału chorych do poszczególnych ramion (randomizacja). Celem stratyfikacji jest równy rozdział chorych

pod względem czynników rokowniczych o znanym wpływie na wystąpienie zdarzenia stanowiącego punkt końcowy. Czynniki, które powinny być ujęte w stratyfikacji, jest oczywiście coraz więcej, co wynika z postępu wiedzy o biologii danej choroby. Celem randomizacji jest równy rozdział z uwagi na nieznanne czynniki rokownicze. Zakłada się, że poprzez losowy rozdział chorych również te czynniki o nieznanym wpływie na zdarzenie rozłożą się jednakowo w obu ramionach. Wymienione czynniki z definicji są nieznanne, co powoduje brak możliwości ich określenia w danym czasie i uzyskania rzeczywistej porównywalności charakterystyki chorych w obu ramionach badania. Można jedynie w nią wierzyć. Zamiast dowodu istnieje więc tylko wiara, że dowodem dysponujemy. W tym momencie ważne jest zwrócenie uwagi na prawidłowość kwalifikowania chorych do badania. Kwalifikowanie chorych niespełniających w pełni kryteriów włączenia w celu umożliwienia uczestnictwa „za wszelką cenę” może w oczywisty sposób wpłynąć na wynik. Nie powinna również mieć miejsca indywidualizacja podejmowania decyzji o włączaniu chorych do badania — zasadą jest, że w ośrodku uczestniczącym w badaniu każdy chory spełniający kryteria włączenia powinien być kwalifikowany, o ile wyraża na to zgodę. Jednak każdy chory, który spełnia kryteria, ale nie został włączony do badania, niezależnie od przyczyny, może mieć wpływ na końcowy wynik oraz ocenę jakości badania. Oczywiście niedopuszczalne jest prowadzenie dwóch lub więcej badań o identycznych kryteriach kwalifikacji. Przydział chorych do różnych równoległe prowadzonych badań na podstawie decyzji lekarza wypacza całkowicie sens randomizacji. Ten ważny błąd jest niestety trudny do wykrycia, można w tym zakresie jedynie apelować do etyki badacza.

Przebieg badania

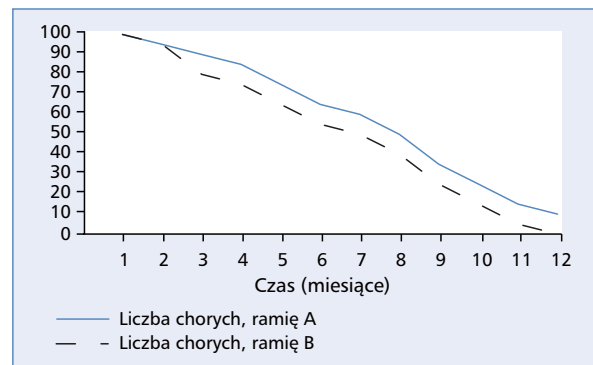
Chory włączony do badania, przydzielony w drodze stratyfikacji i randomizacji do ramienia badanego lub kontrolnego, otrzymuje odpowiednie leczenie — nowy lek (lub skojarzenie) lub nową metodę terapii, a w grupie kontrolnej przykładowo jest to leczenie standardowe. W wypadku badania, którego punkt końcowy stanowi nawrót lub progresja choroby, badania kontrolne wykonywane są w regularnych i z góry ustalonych odstępach czasu. W razie stwierdzenia wystąpienia ocenianego zdarzenia chory kończy udział w badaniu, choć nadal jest poddawany obserwacji pod względem toksyczności. Ten aspekt w obecnym opracowaniu został całkowicie pominięty, ponieważ metody oceny toksyczności są proste i nie wymagają szczególnej wiedzy. Problemem jest interpretacja oceny skuteczności leku, kombinacji leków lub innej metody leczenia.

W badaniu oceniającym skuteczność leku lub innej metody leczenia mamy tylko chorego i czas do zdarzenia. Wszyscy chorzy musieli spełnić kryteria włączenia, w każdym z ramion są więc podobni, jednak w obrębie tego

samego ramienia populacja chorych jest zróżnicowana chociażby pod względem czynników stratyfikujących. Należy o tym pamiętać.

W wyniku kolejnych badań kontrolnych chorzy, u których stwierdzono zdarzenie stanowiące punkt końcowy, są wyłączeni z dalszej oceny. Najlepiej prześledzić to na prostym wykresie, w którym na osi rzędnych mamy liczbę chorych, a na osi odciętych czas (odstęp czasu, w których wykonywane są badania kontrolne). Byłby to najprostszy i najbardziej rzeczywisty sposób przedstawienia wyniku badania. Nie musimy w tym momencie sięgać do przykładowego badania klinicznego, gdyż możemy samodzielnie utworzyć wiele modeli takiego badania i sporządzić wykresy na powyższej zasadzie. Jeżeli jako podstawę przyjmemy wykresy jakiegoś rzeczywistego badania, to możemy również opracować model tego badania. Co prawda w prezentacji wyniku rzeczywistego badania nie ma liczb bezwzględnych, a tylko krzywe prawdopodobieństwa zdarzenia, jednak w tym momencie interesuje nas tylko kształt przebiegu krzywych. Ten problem zostanie wyjaśniony w dalszej części opracowania. Jeśli zamiast prawdopodobieństwa wstawimy faktyczne liczby chorych, to stwierdzimy, że w obu ramionach stopniowo zmniejsza się liczba chorych żyjących nadal bez zdarzenia, tyle że w badaniu „pozytywnym” liczba chorych bez zdarzenia będzie się zmniejszała szybciej w ramieniu kontrolnym. W wielu badaniach te różnice nie są jednak duże. Możemy stworzyć wiele modeli, które potem możemy przyrównać do faktycznie opublikowanych badań. Przykładem może być badanie, w którym liczba początkowa chorych jest jednakowa w obu ramionach. Przy pierwszych — przykładowo dwóch — ocenach

liczba zdarzeń jest jednakowa w obu ramionach. Na wykresie obie krzywe się pokryją. Załóżmy teraz, że w trzeciej ocenie okaże się, że liczba zdarzeń jest większa w ramieniu kontrolnym. Krzywe na naszym wykresie się rozsuną (tzw. separacja krzywych) o wielkość, jaka stanowi różnicę liczby chorych, u których stwierdzono dane zdarzenie w ramieniu badanym i kontrolnym. Jeżeli w kolejnych ocenach liczba chorych bez zdarzenia będzie się zmniejszała w obu ramionach o tę samą wielkość, to krzywe będą przebiegać równolegle i będą dalej „odseparowane”. Sprawia to wrażenie, że nadal występują różnice między ramionami, chociaż w rzeczywistości tych różnic nie ma, bo liczba zdarzeń w obu ramionach jest taka sama. W ramieniu kontrolnym jest tylko o tyle mniej chorych bez zdarzenia, o ile było więcej zdarzeń w tym ramieniu przy trzeciej ocenie (tab. 1, ryc. 1). W tym



Rycina 1. Dane zawarte są w tabeli 1

Tabela 1. W kolumnach A1 i B1 przedstawiono liczby chorych rozpoczynających dany okres obserwacji, w kolumnach A2 i B2 — liczby chorych, u których stwierdzono zdarzenie w danym okresie, a w kolumnach A3 i B3 — liczby chorych bez zdarzenia na koniec ocenianego okresu

Czas (miesiące)	Liczba chorych					
	Ramię A			Ramię B		
	1	2	3	1	2	3
1	100	0	100	100	0	100
2	100	5	95	100	5	95
3	95	5	90	95	15	80
4	90	5	85	80	5	75
5	85	10	75	75	10	65
6	75	10	65	65	10	55
7	65	5	60	55	5	50
8	60	10	50	50	10	40
9	50	15	35	40	15	25
10	35	10	25	25	10	15
11	25	10	15	15	10	5
12	15	5	10	5	5	0

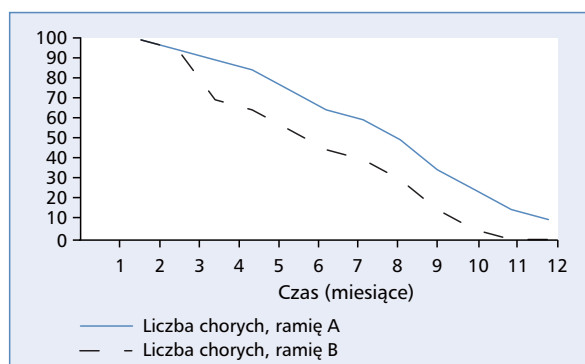
modelu różnica między zdarzeniami w ramionach A i B przy trzeciej ocenie wynosi 10 chorych. Kiedy zdarzenie w ramieniu kontrolnym wystąpi u środkowego chorego, krzywa dla tego ramienia przetnie linię poprowadzoną ze środka rzędnych. Krzywa dla ramienia badanego przetnie tę linię z opóźnieniem. Powiemy, że dla ramienia badanego wydłużyła się mediana czasu do zdarzenia.

Zróbmy następny eksperyment. W ramieniu kontrolnym zwiększymy liczbę chorych, u których przy trzeciej ocenie wystąpiło zdarzenie. Krzywe się bardziej rozsuną i równocześnie zwiększy się różnica między medianami (tab. 2, ryc. 2). Stąd wynika, że zwiększenie lub zmniejszenie różnicy między medianami zależy przede wszystkim od różnic w liczbie zdarzeń w obu ramionach. Jeśli zmienimy moment oceny (nie trzecia ocena, ale którakolwiek kolejna), w którym stwierdzono różnicę, to okaże się, że nie ma to wpływu na różnicę między medianami. W dalszym ciągu ta różnica będzie zależała tylko od różnic w liczbie zdarzeń. Taką sytuację przedstawiono w tabeli 3 i na rycinie 3. Ważne jest oczywiście to, aby te różnice wystąpiły w pierwszej połowie ogólnej liczby chorych uczestniczących w badaniu. Różnice te mogą się ujawniać przy każdej kolejnej ocenie i wówczas wpływ na medianę będzie miała ich suma.

Widzimy więc, że mediana jest raczej miernikiem liczby zdarzeń, a nie czasu, w którym te zdarzenia mają miejsce.

W utworzonym modelu mamy nadal dwie — odseparowane — krzywe, które przebiegają równolegle względem siebie. Zakładamy, że krzywe się rozdzieliły, ponieważ chorzy w ramieniu eksperymentalnym otrzy-

mali bardziej skuteczne leczenie. Co się jednak stanie, gdy skuteczne leczenie zostanie zastosowane jedynie u chorych z ramienia kontrolnego, którzy spowodowali różnicę liczby zdarzeń w trzeciej ocenie (przykład pierwszy) lub w ocenie kolejnej (przykład drugi)? Jeżeli to leczenie jest bardziej skuteczne, to u tych chorych nie powinno wystąpić zdarzenie, a więc krzywa dla ramienia kontrolnego nie przesunie się w dół. Krzywe będą się nadal pokrywały. Powyższa sytuacja uwidacznia twierdzenie, że mała liczba chorych może zadecydować o końcowym wyniku badania. Gdyby końcowy wynik badania był przedstawiony w liczbach bezwzględnych, tak jak na proponowanych modelach, byłaby jasność co do tego, jaka jest faktyczna skuteczność nowego leku, skojarzenia leków lub innej — nowej — metody leczenia. Wynik byłby widoczny na tych prostych wykresach bez zastosowania jakiegokolwiek statystyki.



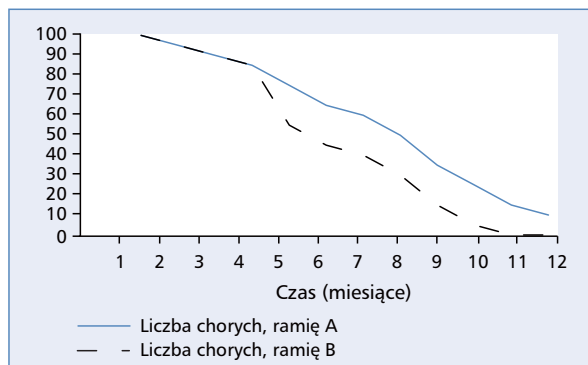
Rycina 2. Dane zawarte są w tabeli 2

Tabela 2. W kolumnach A1 i B1 przedstawiono liczby chorych rozpoczynających dany okres obserwacji, w kolumnach A2 i B2 — liczby chorych, u których stwierdzono zdarzenie w danym okresie, a w kolumnach A3 i B3 — liczby chorych bez zdarzenia na koniec ocenianego okresu

Czas (miesiące)	Liczba chorych					
	Ramie A			Ramie B		
	1	2	3	1	2	3
1	100	0	100	100	0	100
2	100	5	95	100	5	95
3	95	5	90	95	25	70
4	90	5	85	70	5	65
5	85	10	75	65	10	55
6	75	10	65	55	10	45
7	65	5	60	45	5	40
8	60	10	50	40	10	30
9	50	15	35	30	15	15
10	35	10	25	15	10	5
11	25	10	15	5	5	0
12	15	5	10	0	0	0

Tabela 3. W kolumnach A1 i B1 przedstawiono liczby chorych rozpoczynających dany okres obserwacji, w kolumnach A2 i B2 — liczby chorych, u których stwierdzono zdarzenie w danym okresie, a w kolumnach A3 i B3 — liczby chorych bez zdarzenia na koniec ocenianego okresu

Czas (miesiące)	Liczba chorych					
	Ramie A			Ramie B		
	1	2	3	1	2	3
1	100	0	100	100	0	100
2	100	5	95	100	5	95
3	95	5	90	95	5	90
4	90	5	85	90	5	85
5	85	10	75	85	30	55
6	75	10	65	55	10	45
7	65	5	60	45	5	40
8	60	10	50	40	10	30
9	50	15	35	30	15	15
10	35	10	25	15	10	5
11	25	10	15	5	5	0
12	15	5	10	0	0	0



Rycina 3. Dane zawarte są w tabeli 3

Na zakończenie obecnej części warto sprawdzić na modelach liczbę możliwości przebiegu krzywych zdarzeń dla tej samej różnicy median. W każdym przypadku stwierdzimy, że zależy to zawsze od liczby zdarzeń (nie zawsze od czasu, w którym te zdarzenia nastąpiły).

W publikacjach przedstawiających wynik badania klinicznego w postaci wykresów prezentujących czas przeżycia całkowitego lub czas do innego punktu końcowego zamiast liczb bezwzględnych widzimy krzywe prawdopodobieństwa.

Metoda oszacowania Kaplana–Meiera

Wynik badania przedstawiony w odniesieniu do liczb bezwzględnych byłby łatwo zrozumiały. Zasadniczą wadą

takiego rozwiązania jest jednak to, że taka analiza byłaby możliwa dopiero po zakończeniu udziału w badaniu przez wszystkich chorych (po wystąpieniu u wszystkich chorych zdarzenia będącego punktem końcowym). Takie badanie trwałoby bardzo długo, co dotyczyłoby szczególnie leczenia adiuwantowego. Z tego powodu do analizy badania stosuje się oszacowanie (tzw. estymator) Kaplana–Meiera, czyli rachunek dla obserwacji niedokończonych [1, 2].

Do badania klinicznego włączani są kolejni chorzy, u których ocenia się czas do wystąpienia zdarzenia. Prospektywnie określa się różnicę między ramionami, która będzie miała znaczenie. Na podstawie dotychczasowych danych o liczbie i czasie występowania zdarzeń u chorych leczonych metodą, która zostanie zastosowana u chorych w ramieniu kontrolnym, ustala się liczbę chorych potrzebną do udowodnienia postawionej tezy, że różnica w zdarzeniach osiągnie zakładany poziom i będzie statystycznie znamienna. Zwróćmy uwagę na fakt, że zakłada się, iż zdarzenia będą występowały w obu ramionach, ale w założonym okresie tych zdarzeń będzie mniej w ramieniu badanym. Badanie będzie prowadzone nie do momentu, w którym u wszystkich uczestników wystąpi dane zdarzenie przyjęte jako punkt końcowy (zgon, nawrót lub progresja choroby), ale do uzyskania założonej liczby zdarzeń. Oczywiście chorzy uczestniczący w badaniu, u których nie wystąpi zdarzenie (punkt końcowy), będą kontynuowali leczenie, co jednak nie będzie już przedmiotem zasadniczej analizy.

W czasie, kiedy stwierdzona zostanie założona liczba zdarzeń, czyli badanie jako takie zostanie zakończone, chorzy włączeni do badania będą się cechowali różnym czasem obserwacji. Najdłuższy charakteryzuje tych

włączonych do badania na początku, najkrótszy zaś — włączonych na krótko przed zakończeniem badania. Ze względu na różny czas udziału w badaniu ocena dokonana w odniesieniu do liczb bezwzględnych byłaby niemożliwa. Wykorzystuje się więc szacowanie metodą Kaplana–Meiera, czyli określa się prawdopodobieństwo przeżycia określonego czasu bez zdarzenia — liczby bezwzględne są zastąpione prawdopodobieństwem. Przyjmijmy, że do każdego ramienia włączono 100 chorych. Po każdym miesiącu udziału w badaniu następuje ocena. Jeżeli wszyscy chorzy przeżyli pierwszy i drugi miesiąc bez zdarzenia, to po dwóch miesiącach w każdym ramieniu będzie nadal 100 osób. Prawdopodobieństwo przeżycia bez zdarzenia zostanie obliczone w ten sposób, że liczbę chorych, którzy przeżyli dany okres bez zdarzenia, dzielimy przez liczbę chorych, którzy dany okres rozpoczęli. W tym wypadku będzie to $100 : 100 = 1$ dla pierwszego i drugiego miesiąca. Gdyby jednak w trzeciej ocenie (po 3 miesiącach) u 5 chorych w ramieniu badanym stwierdzono oceniane zdarzenie, czyli bez zdarzenia przeżyłoby 95 chorych, to prawdopodobieństwo przeżycia danego okresu bez zdarzenia wyniesie $95 : 100 = 0,95$. Jeśli w tym samym czasie w ramieniu kontrolnym stwierdzi się 15 zdarzeń, prawdopodobieństwo przeżycia bez zdarzenia w ramieniu kontrolnym wyniesie $85 : 100 = 0,85$. Prawdopodobieństwo przeżycia bez zdarzenia obliczane jest dla każdego okresu oddzielnie. Do następnego okresu oceny wejdzie 95 chorych w ramieniu badanym i 85 chorych w ramieniu kontrolnym. Jeśli w następnej ocenie stwierdzi się zdarzenie u np. 4 chorych w ramieniu badanym, to prawdopodobieństwo przeżycia bez zdarzenia tego okresu wyniesie $91 : 95 = 0,96$. Aby jednak przeżyć te 4 kolejne miesiące, chory musiał przeżyć pierwsze 3 miesiące. Z tego powodu mnoży się przez siebie prawdopodobieństwo przeżycia kolejnych miesięcy. Prawdopodobieństwo przeżycia 4 miesięcy wyniesie więc $1 \times 1 \times 0,95 \times 0,96 = 0,91$. Jeśli z kolei w ramieniu kontrolnym w czwartym miesiącu stwierdzonych zostanie np. 6 zdarzeń, to prawdopodobieństwo przeżycia czwartego miesiąca wyniesie $79 : 85 = 0,93$, a prawdopodobieństwo przeżycia 4 miesięcy wyniesie $1 \times 1 \times 0,85 \times 0,93 = 0,79$. W ten sposób, mnożąc przez siebie prawdopodobieństwa przeżycia kolejnych okresów, otrzymujemy prawdopodobieństwo przeżycia dla całego czasu obserwacji. Zwróćmy jednak uwagę na fakt, że w momencie zakończenia rzeczywistego badania liczba chorych ocenianych w poszczególnych okresach będzie malała nie tylko z powodu ubywania chorych z powodu wystąpienia zdarzenia, ale również z tego względu, że chorzy później włączeni do badania cechują się niewystarczającym czasem obserwacji. Przykładowo, chory, którzy uczestniczy w badaniu dopiero od 6 miesięcy, nie może być brany pod uwagę w obliczeniu prawdopodobieństwa przeżycia 8 miesięcy i okresu dłuższego. Na tym polega przewaga oszacowania metodą Kaplana–Meiera nad analizą opartą na liczbach

bezwzględnych. Na wykresie krzywe prezentujące wynik badania w liczbach bezwzględnych są zastąpione krzywymi prawdopodobieństwa przeżycia. Gdyby badanie zakończyć dopiero po wystąpieniu zdarzenia u ostatniego chorego i wynik przedstawić w postaci krzywych opartych na liczbach bezwzględnych, to te krzywe powinny się pokryć z otrzymanymi dużo wcześniej krzywymi prawdopodobieństwa. W publikacjach badań z randomizacją pod wykresem prezentującym krzywe prawdopodobieństwa przeżycia znajduje się — aczkolwiek nie zawsze — tabela pokazująca bezwzględne liczby chorych, które były podstawą obliczenia prawdopodobieństwa przeżycia dla danego okresu. Na tej podstawie możemy zobaczyć, że chociaż krzywa pokazuje prawdopodobieństwo przeżycia 20% chorych, to obliczono to na podstawie przeżycia czasem tylko 1 albo 2 chorych. Z przebiegu krzywych można jednak odczytać to samo, co znajdowałoby się na wykresach liczb bezwzględnych, czyli możliwe jest obliczenie różnic w zdarzeniach w poszczególnych okresach między ramionami. Różnicę między medianami możemy dostrzec w tym momencie, w którym prawdopodobieństwo przeżycia w każdym ramieniu wyniesie 0,5. Nie zmienia to faktu, że różnica ta nadal będzie zależała przede wszystkim od różnicy liczby zdarzeń pomiędzy ramionami. Z tego powodu często spotykane twierdzenie, że zastosowane „nowe” leczenie wydłuża czas przeżycia o różnicę pomiędzy medianami, nie znajduje uzasadnienia. Być może rzeczywiście u jakiegoś chorego o tyle wydłużył się czas przeżycia do zdarzenia, ale na pewno nie dotyczy to wszystkich chorych. Aby można było stwierdzić, że nowa metoda leczenia wydłuża czas przeżycia wszystkich chorych o wielkość mediany w badaniu, u chorych z obu ramion zdarzenie nie występowałoby przez jakiś czas, następnie musiałyby wystąpić w tym samym momencie u wszystkich chorych z ramienia kontrolnego i u żadnego z ramienia badanego, po czym po jakimś czasie, odpowiadającym różnicy median, zdarzenie wystąpiłoby równocześnie u wszystkich chorych z ramienia badanego. Realność takiej sytuacji trudno sobie nawet wyobrazić.

W większości — nawet „pozytywnych” — badań większość chorych cechuje się takim samym czasem przeżycia w obu ramionach w poszczególnych okresach oceny. Ostateczna różnica stwierdzona w badaniu jest sumą różnic w kolejnych ocenach. Przypuszczenie, że wszyscy chorzy z ramienia badanego odnieśli korzyść, nie znajduje uzasadnienia. Tego rodzaju stwierdzenia, które jednak często spotykamy w prezentacjach, są jedynie zwykłą reklamą leku lub metody.

Znamiennosc statystyczna w badaniach klinicznych

W celu uwiarygodnienia wyników badania stosuje się testy znamiennosci (istotności) statystycznej. Nawet jeśli różnica jest statystycznie znamienna, nie znaczy to

jeszcze, że jest istotna klinicznie. Z taką sytuacją mamy do czynienia, gdy rzeczywista różnica jest niewielka.

Jeżeli w każdym z dwu ramion badania byłoby 10 chorych i w wyniku zastosowania nowego leku w ramieniu badanym zdarzenie wystąpiłoby tylko u 1 chorego wobec 9 w ramieniu kontrolnym, to fakt istnienia różnicy byłby widoczny „gołym okiem” i zbędne byłyby testy statystyczne. Jeśli jednak w jednym ramieniu wystąpiłoby 5 zdarzeń, a w drugim 6, to byłyby wątpliwości, czy ta różnica nie jest przypadkowa. W takim wypadku niezbędne są testy statystyczne i oczywiście także zwiększenie liczby chorych koniecznej do udowodnienia różnicy. To uwzględnia się już na poziomie planowania badania. Zakładając wielkość istotnej klinicznie różnicy, wyznacza się liczbę chorych konieczną do udowodnienia różnicy w testach znamienności statystycznej. Zwraca jednak uwagę ważny fakt — porównywane są dwa ramiona przy założeniu, że jedynym elementem decydującym o istnieniu różnicy jest zastosowany lek lub metoda leczenia. Niestety, nikt nie jest w stanie udowodnić, że poza tym chorzy w obu ramionach są identyczni. Pozostaje wiara, że dzięki stratyfikacji i randomizacji faktycznie tak jest. W ten sposób jednak wartość naukowego dowodu matematycznego staje się zależna od tego, w co wierzymy. Każda nierzetelność w prowadzeniu badania, na każdym jego etapie, może podważyć wartość uzyskanego wyniku. A zatem nauka czy tylko wiara?

Aby uwiarygodnić wynik badania, stosuje się dalsze testy statystyczne. Jednym z nich jest tzw. iloraz ryzyka (HR, *hazard ratio*). Oblicza się go w ten sposób, że ryzyko zdarzenia w jednym ramieniu (liczba chorych ze zdarzeniem dzielona przez sumę chorych ze zdarzeniem i bez zdarzenia w danym ramieniu) dzieli się przez tak samo obliczone ryzyko w drugim ramieniu. Można to odnieść do ogólnej liczby chorych lub do poszczególnych kohort, utworzonych — przykładowo — ze względu na wiek, zaawansowanie choroby lub inne kryterium [3]. Na tej podstawie wnioskuje się, o ile nowy lek lub metoda redukuje ryzyko zdarzenia. Chodzi jednak nie o ryzyko zdarzenia u indywidualnego chorego, ale o ryzyko zdarzenia w grupie chorych z danego ramienia. Jest to więc to samo, co widać na wykresach, tylko inaczej pokazane. Zwróćmy uwagę, że kliniczna wartość współczynnika HR będzie zależała nie tylko od liczby zdarzeń, ale również od liczebności chorych w ramionach badania lub poszczególnych kohortach. Przykładowo, jeśli w ramieniu A są 3 zdarzenia na 10 chorych, a w ramieniu B 6 zdarzeń również na 10 chorych, to HR wyniesie $0,3 : 0,6 = 0,5$. Jeśli w innym badaniu w ramieniu A będą 3 zdarzenia na 100 chorych, a w ramieniu B 6 zdarzeń również na 100 chorych, to HR wyniesie $0,03 : 0,06 = 0,5$. Taki sam wynik uzyskamy przy odpowiednio 3 i 6 zdarzeniach na 1000, 10 000 lub więcej chorych w każdym z ramion. We wszystkich powyższych przykładach powiemy, że nastąpiła redukcja ryzyka zdarzenia o 50%. Ta sama wielkość tej redukcji będzie jednak miała zupełnie inne znaczenie kliniczne.

Kolejną analizą statystyczną jest tzw. drzewko (*forest plot*), które pokazuje wyniki w poszczególnych kohortach chorych (utworzonych według wieku, zaawansowania choroby i innych parametrów). Jeżeli w omawianej analizie stwierdza się różnice uzyskanego wyniku pomiędzy chorymi z różnych ramion, to najczęściej wnioskuje się, że wszyscy chorzy odnoszą korzyść z zastosowania nowego leku lub metody. Jest to oczywiście wniosek błędny. Wynik takiej analizy wskazuje jedynie na to, że chorzy którzy odnieśli korzyść z leczenia nowym lekiem lub metodą, należą do wszystkich lub prawie wszystkich kohort. W każdej kohorcie są zatem zarówno chorzy, którzy korzyść odnieśli, jak i ci, którzy takiej korzyści nie odnieśli. To niestety utrudnia wykrycie chorych, którzy faktycznie mogą odnieść korzyść z leczenia nowym lekiem lub metodą, przez co można wnioskować, że należy leczyć wszystkich, którzy spełniają kryteria, jakie przyjęto do kwalifikacji chorych do danego badania. Mają to udowodnić testy statystyczne, które jednak — bez względu na liczbę zastosowanych — nie mogą pokazać niczego więcej niż to, że w obu ramionach są zdarzenia i tylko w ramieniu badanym jest ich (najczęściej tylko trochę) mniej. Mnożenie testów statystycznych, które pokazują to samo w różny sposób, przypomina bardziej reklamę leku niż dowód naukowy.

Czego brakuje w prezentacji wyniku?

W badaniu porównuje się częstość zdarzeń pomiędzy ramionami. Jednak podczas każdej oceny w każdym z ramion są chorzy, u których w danym czasie występuje lub nie jest odnotowane zdarzenie. Zauważmy, że przebieg krzywych wskazuje, że w każdym ramieniu znajdują się chorzy, u których stwierdza się oceniane zdarzenie już podczas pierwszych badań kontrolnych, i chorzy, u których zdarzenie nie występuje aż do zakończenia badania. Nie znamy decydujących o tym różnic pod względem charakterystyki chorych, bo przecież wszyscy spełniają te same kryteria kwalifikacji. Możemy przypuszczać, że wynika to z dopuszczenia do badania chorych cechujących się różnymi znanymi czynnikami ryzyka zdarzenia (stratyfikacja), ale hipoteza ta nie została poddana żadnej analizie. Można tylko przypuszczać, że zdarzenie będące punktem końcowym w pierwszej kolejności wystąpi u chorych, którzy już przy włączeniu do badania cechują się największym ryzykiem tego zdarzenia, np. z powodu zaawansowania choroby. To ta grupa znajdzie się w pierwszej połowie chorych z ocenianymi zdarzeniami, a więc zadecyduje o medianie. Czy tak jest w istocie — nie wiemy. Jeśli jednak byłoby to prawdą, to o wyniku każdego badania decydowałiby chorzy o największym ryzyku zdarzenia, a pozostali byłiby tylko rodzajem „dodatku” uzasadniającego zastosowanie nowego leku lub metody u wszystkich chorych spełniających kryteria włączenia, choć dla wielu

z nich może nie mieć znaczenia, w którym ramieniu się znajdują. Nie wiemy również, dlaczego przy ocenie dokonywanej w danym czasie zdarzenia ujawniają się w obu ramionach (choć w grupie badanej jest ich mniej). Jakie wspólne cechy mają ci chorzy z obu ramion? Jeśli mają jakąś wspólną cechę, to co powoduje różnicę w liczbie zdarzeń pomiędzy ramionami? Takie pytania można mnożyć, ale rzadko się zdarza, żeby szukano na nie odpowiedzi. Nie ulega jednak wątpliwości, że tylko w ten sposób można znaleźć chorych, którzy powinni być leczeni nowym lekiem lub nową metodą, bo tylko oni odniosą rzeczywistą korzyść z takiego leczenia.

Podsumowanie

Wydaje się, że większą wagę przywiązuje się do ugruntowania powszechnego przekonania, że należy leczyć

wszystkich chorych spełniających kryteria kwalifikacji do badania, mimo że faktyczną korzyść odniesie niewielu z nich. Dla większości chorych uczestniczących w badaniu w obu ramionach czas do zdarzenia jest podobny.

W ten sposób badanie kliniczne staje się przede wszystkim metodą promowania leku lub metody, którą zastosowane analizy statystyczne mają uwiarygodnić.

Piśmiennictwo

1. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *Journal of the American Statistical Association*. 1958; 53(282): 457–481 (dostępny: <https://web.stanford.edu/~lutian/coursepdf/KMpaper.pdf>).
2. Green S, Benedetti J, Crowley J. *Clinical trials in oncology second edition*. Chapman and Hall/CRC. Boca Raton, London, New York, Washington DC. 2003: 30–37.
3. Green S, Benedetti J, Crowley J. *Clinical trials in oncology second edition*. Chapman and Hall/CRC. Boca Raton, London, New York, Washington DC. 2003: 37–39.

Monika Misztal¹, Magdalena Krakowska¹, Mariusz Śliwa¹, Piotr Potemski^{1, 2}

¹Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

²Klinika Chemioterapii Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Transformacja gruczołowego raka płuca w raka drobnokomórkowego u chorej leczonej inhibitorem kinazy receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu — opis przypadku

Transformation of lung adenocarcinoma treated with afatinib into small-cell carcinoma — a case report

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Misztal M, Krakowska M, Śliwa M, Potemski P. Transformation of lung adenocarcinoma treated with afatinib into small-cell carcinoma — a case report. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0014.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Monika Misztal
 Wojewódzkie Wielospecjalistyczne
 Centrum Onkologii i Traumatologii
 im. M. Kopernika w Łodzi
 e-mail: misztalmon@gmail.com

STRESZCZENIE

U chorych na zaawansowanego gruczołowego raka płuca z obecną aktywującą mutacją genu *EGFR* zastosowanie leczenia ukierunkowanego molekularnie umożliwiło znaczne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) i czasu przeżycia całkowitego (OS). Niestety w trakcie terapii w praktyce u wszystkich chorych dochodzi do rozwoju oporności. W około połowie przypadków przyczyną progresji jest pojawienie się mutacji T790M (49–54%). Pozostałe opisane mechanizmy oporności to: transformacja w raka drobnokomórkowego (14%), amplifikacja *MET* (5%) i mutacje *PIK3CA* (5%). W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorej na uogólnionego gruczołowego raka płuca, leczonej inhibitorem kinazy tyrozynowej (afatynibem), u której po 13 miesiącach terapii doszło do progresji choroby w wyniku transformacji w raka drobnokomórkowego. Mimo zastosowania chemioterapii paliatywnej przy użyciu cisplatyny z etopozydem pacjentka zmarła pół roku później.

Słowa kluczowe: rak płuca, inhibitory EGFR

ABSTRACT

In patients with advanced lung adenocarcinoma harbouring *EGFR* mutations, the use of molecularly targeted therapy has significantly increased progression-free survival (PFS) and in some studies also overall survival (OS). Unfortunately, during therapy all patients develop resistance. In about half of the cases the cause of progression is the appearance of the T790M mutation of the *EGFR* gene (49–54%). Other described resistance mechanisms are as follows: transformation into small-cell carcinoma (14%), *MET* amplification (5%), and *PIK3CA* mutations (5%). Herein we report the case of patient with disseminated lung adenocarcinoma treated with a tyrosine kinase inhibitor (afatinib), whose disease progressed after 13 months of treatment as a result of transformation into small-cell carcinoma. Despite palliative chemotherapy with cisplatin and etoposide, the patient died six months later.

Key words: lung cancer, EGFR inhibitors

Wprowadzenie

Rak płuca jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem na świecie oraz główną przyczyną zgonów z powodu nowotworu [1]. Podstawowe znaczenie kliniczne ma rozróżnienie niedrobnokomórkowego (NDRP) i drobnokomórkowego raka płuca (DRP). U 85% chorych rozpoznawany jest NDRP, który dzieli się na gruczolakoraka, raka płaskonabłonkowego, wielkomórkowego oraz inne typy histologiczne. U chorych na zaawansowanego gruczolowego raka płuca należy ocenić obecność mutacji genu receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) (EGFR) oraz rearanżacje genów *ALK* i *ROS1*. Wymienione zaburzenia molekularne są punktem uchwytu dla leków ukierunkowanych molekularnie. Zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej (erlotynib, gefitynib, afatynib lub ozymertynib) u chorych z aktywującą mutacją genu *EGFR* umożliwiło podwojenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) i wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*). W badaniach klinicznych trzeciej fazy u chorych leczonych afatynibem mediana PFS osiągnęła 11 miesięcy, a mediana OS — 28 miesięcy [2]. Niestety leczenie ukierunkowane molekularnie indukuje powstawanie oporności, której mechanizm u części chorych pozostaje niewyjaśniony. Jedynie stwierdzenie nabytej mutacji oporności T790M genu *EGFR* umożliwia zastosowanie ukierunkowanej terapii (ozymertynib). Pozostali chorzy w dalszych liniach leczenia otrzymują chemioterapię, ponieważ immunoterapia wydaje się nieskuteczna.

Podstawową metodą leczenia przerzutowego DRP jest chemioterapia, która może być kojarzona z immunoterapią (atezolizumab). Po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie systemowe stosuje się elektywną radioterapię ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i — u starannie wybranych chorych — niekiedy także radioterapię na obszar klatki piersiowej, chociaż wartość tego ostatniego postępowania budzi wątpliwości [3].

Opis przypadku

W maju 2017 roku kobieta w wieku 63 lat zgłosiła się do kliniki chemioterapii z powodu rozpoznania gruczolowego raka lewego płuca z przerzutem do wątroby. Chora była w bardzo dobrym stanie sprawności i nie zgłaszała chorób towarzyszących, negowała nikotynizm, wywiad rodzinny w kierunku chorób nowotworowych również był negatywny. Badania molekularne wykazały obecność delekcji w eksonie 19. genu *EGFR*. W czerwcu 2017 roku chora rozpoczęła leczenie afatynibem w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia. W tomografii komputerowej wykonanej po 3 miesiącach

leczenia stwierdzono częściową remisję choroby wg kryteriów RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Kontynuowano leczenie afatynibem, obserwując w kolejnych badaniach obrazowych utrzymującą się odpowiedź. Tolerancja terapii inhibitorem EGFR była dość dobra, a objawy niepożądane — osutka trądzikopodobna, zapalenie wałów paznokciowych oraz biegunka (wszystkie w 1. stopniu nasilenia wg CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) — ustępowały pod wpływem leczenia wspomagającego. W lipcu 2018 roku, po 13 miesiącach terapii afatynibem, w tomografii komputerowej zobrazowano progresję guza płuca i zmiany w wątrobie oraz pojawienie się przerzutów do kości. Zakończono leczenie inhibitorem EGFR.

Chorej zaproponowano wykonanie tzw. biopsji płynnej lub pobranie materiału histopatologicznego z guza przerzutowego w wątrobie w celu oznaczenia mutacji T790M. Pacjentka wybrała biopsję gruboigłową wątroby. W badaniu materiału tkankowego z wątroby stwierdzono utkanie DRP. W badaniu genetycznym potwierdzono obecność delekcji w eksonie 19. genu *EGFR* i wykluczono mutację T790M. W związku z tym chorą zakwalifikowano do chemioterapii cisplatyną z etopozydem. W sierpniu 2018 pacjentka otrzymała 1. cykl. W tomografii komputerowej wykonanej po 3 cyklach chemioterapii stwierdzono częściową remisję zmian według kryteriów RECIST 1.1 oraz cechy zatorowości płucnej. Rozpoczęto leczenie heparyną w dawce leczniczej, przerywając chemioterapię na miesiąc. Następnie podano kolejne 2 cykle leczenia systemowego, w trakcie których zaobserwowano pogorszenie stanu sprawności i tolerancji terapii. Po 5. cyklu u chorej rozpoznano gorączkę neutropeniczną. Ze względu na pojawienie się dolegliwości bólowych wykonano scyntyografię kośćca, która ujawniła progresję przerzutów w kościach. Chorą poddano paliatywnej radioterapii na obszar prawego biodra i kości łonowej, uzyskując zmniejszenie bólu. W tomografii komputerowej wykonanej w styczniu 2019 roku zobrazowano mnogie zmiany przerzutowe w mózgu, płucach i wątrobie. Zakończono chemioterapię paliatywną. Z powodu pogorszenia stanu sprawności odstąpiono od paliatywnej radioterapii na obszar OUN. Zastosowano leczenie objawowe. Chora zmarła w styczniu 2019 roku.

Dyskusja

U chorych otrzymujących inhibitory EGFR (refundowane w Polsce w 1. linii erlotynib, gefitynib, afatynib) z czasem dochodzi do rozwoju oporności. U około połowy chorych (49–54%) przyczyną progresji choroby jest pojawienie się wtórnej mutacji T790M [4, 5]. U tych osób zastosowanie ozymertynibu, inhibitora EGFR trzeciej generacji, istotnie poprawia rokowanie

w porównaniu z chemioterapią. Kolejne mechanizmy oporności opisane przez Sequist to transformacja w DRP (14%), amplifikacja *MET* (5%) i mutacje *PIK-3CA* (5%) [4]. Według piśmiennictwa częstość transformacji w DRP waha się od 3% do 14% [4, 6]. Opisywane zjawisko można tłumaczyć powstawaniem wtórnych mutacji prowadzących do zmiany fenotypu guza lub pierwotnym współistnieniem komórek raka drobno- i niedrobnokomórkowego w guzie, a następnie selekcją komórek DRP w trakcie leczenia ukierunkowanego molekularnie. W większości przypadków po transformacji w DRP nadal stwierdza się obecność tej samej mutacji *EGFR*, co sugeruje bezpośrednią ewolucję z NDRP w DRP, a nie niezależny komponent DRP [7]. Czynnikiem predysponującym do transformacji gruczolowego raka płuca w DRP prawdopodobnie jest inaktywacja genów *RBI* i *TP53* [8].

W 2018 roku Marcoux i wsp. opublikowali wyniki retrospektywnej analizy obejmującej 67 chorych na DRP z mutacją *EGFR* [9]. Osiemdziesiąt siedem procent grupy stanowili chorzy, u których najpierw rozpoznano NDRP, a następnie w trakcie leczenia (u 93% w trakcie terapii inhibitorem EGFR) nastąpiła transformacja w DRP. U pozostałych chorych pierwotnie rozpoznano DRP oraz mutację *EGFR*. W grupie chorych na NDRP mediana czasu od rozpoczęcia leczenia ukierunkowanego molekularnie do transformacji w DRP wynosiła 15,8 miesiąca, a mediana czasu od rozpoznania zaawansowanego NDRP do zdiagnozowania DRP — 17,8 miesiąca. W badanej populacji mediany OS oraz czasu przeżycia od stwierdzenia transformacji w DRP wyniosły, odpowiednio, 31,5 i 10,9 miesiąca. Po rozpoznaniu DRP najczęściej stosowano chemioterapię zawierającą cisplatynę i etopozyd, uzyskując odpowiedź kliniczną u 54% chorych. W analizowanej grupie często ujawniały się przerzuty do OUN.

Z kolei Ferrer i wsp. analizowali parametry przeżycia u 61 chorych na NDRP, u których w trakcie leczenia rozpoznano DRP [10]. W grupie chorych z mutacją *EGFR* (48 osób) mediana czasu do transformacji w DRP wyniosła 16 miesięcy. Mediany OS oraz czasu przeżycia po rozpoznaniu DRP również były zbliżone do tych, które uzyskali Marcoux i wsp., i wyniosły, odpowiednio, 28 i 10 miesięcy. U 45% chorych na DRP uzyskano częściową odpowiedź na chemioterapię cisplatyną z etopozydem. Dane, które otrzymali Ferrer i wsp., pokazują, że pierwotny DRP i DRP indukowany leczeniem ukierunkowanym molekularnie mają podobne cechy kliniczne.

U opisanej chorej uzyskano nieco gorsze parametry przeżycia niż przedstawione w powyższych publikacjach. Czas przeżycia od rozpoczęcia leczenia afatynibem do

rozpoznania DRP wyniósł 13,9 miesiąca. Chora żyła 20,4 miesiąca od rozpoznania NDRP i 6,1 miesiąca po stwierdzeniu DRP.

Podsumowanie

Transformacja gruczolowego raka płuca leczonego afatynibem w drobnokomórkowego raka jest przykładem rzadkiego, ale opisanego w piśmiennictwie mechanizmu oporności na leczenie inhibitorami EGFR. U przedstawionej chorej pobranie materiału tkankowego w celu oznaczenia mutacji T790M, a następnie wykonanie ponownego badania histopatologicznego umożliwiło rozpoznanie raka drobno- i wdrożenie odpowiedniego leczenia systemowego. Tak zwana biopsja płynna, poza tym, że cechuje się mniejszą czułością w wykrywaniu mutacji T790M niż biopsja tkankowa, nie pozwoliłaby na stwierdzenie transformacji w inny typ histologiczny.

Piśmiennictwo

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394–424, doi: [10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492), indexed in Pubmed: 30207593.
2. Yang JCH, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015; 16(2): 141–151, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)71173-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71173-8), indexed in Pubmed: 25589191.
3. Jassem J, Krzakowski M (ed.). Nowotwory klatki piersiowej. Wydanie III. Via Medica, Gdańsk 2018.
4. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med.* 2011; 3(75): 75ra26, doi: [10.1126/scitranslmed.3002003](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002003), indexed in Pubmed: 21430269.
5. Li W, Ren S, Li J, et al. T790M mutation is associated with better efficacy of treatment beyond progression with EGFR-TKI in advanced NSCLC patients. *Lung Cancer.* 2014; 84(3): 295–300, doi: [10.1016/j.lungcan.2014.03.011](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.03.011), indexed in Pubmed: 24685306.
6. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(8): 2240–2247, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-12-2246](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2246), indexed in Pubmed: 23470965.
7. Niederst MJ, Sequist LV, Poirier JT, et al. RB loss in resistant EGFR mutant lung adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer. *Nat Commun.* 2015; 6: 6377, doi: [10.1038/ncomms7377](https://doi.org/10.1038/ncomms7377), indexed in Pubmed: 25758528.
8. Lee JK, Lee J, Kim S, et al. Clonal history and genetic predictors of transformation into small-cell carcinomas from lung adenocarcinomas. *J Clin Oncol.* 2017; 35(26): 3065–3074, doi: [10.1200/JCO.2016.71.9096](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.9096), indexed in Pubmed: 28498782.
9. Marcoux N, Gettinger SN, O’Kane G, et al. EGFR-mutant adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer and other neuroendocrine carcinomas: clinical outcomes. *J Clin Oncol.* 2019; 37(4): 278–285, doi: [10.1200/JCO.18.01585](https://doi.org/10.1200/JCO.18.01585), indexed in Pubmed: 30550363.
10. Ferrer L, Gajj Levrá M, Brevet M, et al. A brief report of transformation from NSCLC to SCLC: molecular and therapeutic characteristics. *J Thorac Oncol.* 2019; 14(1): 130–134, doi: [10.1016/j.jtho.2018.08.2028](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.2028), indexed in Pubmed: 30217489.

Wybrane doniesienia literaturowe

Stosowanie paklitakselu w schemacie zintensyfikowanym w populacji europejskiej nie poprawia wyników w zakresie PFS u chorych na nabłonkowego raka jajnika CS IC–IV — wyniki badania ICON8

Monika Dudzisz-Śledź¹, Piotr J. Wysocki²

¹Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

²Katedra i Klinika Onkologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

W listopadzie 2019 roku w „Lancet” opublikowano wyniki badania ICON8, przeprowadzonego przez międzynarodową grupę FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*), poświęconego porównaniu skuteczności chemioterapii pierwszej linii opartej na paklitakselu podawanym w schemacie co tydzień ze standardową chemioterapią stosowaną w schemacie co 3 tygodnie u chorych na raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej w stadium IC–IV.

W badaniu JGOG3016 wykazano znamienne poprawę w zakresie czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej (PFS, *progression free survival*; wydłużenie o 11 mies.) oraz czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*; wydłużenie o 38 mies.) w wyniku zastosowania paklitakselu w schemacie cotygodniowym w skojarzeniu z karboplatiną podawaną co 3 tygodnie w populacji japońskiej. Badanie ICON8 było natomiast badaniem III fazy, poświęconym ocenie chemioterapii z zastosowaniem paklitakselu co tydzień w populacji w głównej mierze europejskiej. W badaniu tym uczestniczyły wcześniej nieleczone systemowo chore na nabłonkowego raka jajnika w stadium IC–IV. Chore w sposób losowy przydzielano do grupy leczonej karboplatiną (AUC 5 lub 6) w skojarzeniu z paklitakselem w dawce 175 mg/m² p.c. podawanymi co 3 tygodnie (grupa 1) lub do grupy otrzymującej karboplatinę (AUC 5 lub 6) co 3 tygodnie w skojarzeniu z paklitakselem w dawce 80 mg/m² p.c. podawanymi co tydzień (grupa 2) bądź do grupy leczonej karboplatiną (AUC 2) w skojarzeniu z paklitakselem

w dawce 80 mg/m² p.c. podawanymi co tydzień (grupa 3). W okresie od czerwca 2011 roku do listopada 2014 roku do badania włączono łącznie 1566 chorych ze 117 ośrodków w Wielkiej Brytanii, Australii, Nowej Zelandii, Meksyku, Korei Południowej i Irlandii. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania były PFS i OS.

Do lutego 2017 roku progresję choroby odnotowano u 65% chorych (1018). Zastosowanie paklitakselu w schemacie cotygodniowym nie wpłynęło w znamienny sposób na PFS [mediana PFS wyniosła 17,7 mies. (przedział międzykwartylowy: od 10,6 do nie osiągnięto) w grupie 1, 20,8 mies. (przedział międzykwartylowy: 11,9–59,0) w grupie 2 oraz 21,0 mies. (przedział międzykwartylowy: 12,0–54,0) w grupie 3; log-rank p = 0,35 dla grupy 2 wobec grupy 1; p = 0,51 dla grupy 3 wobec grupy 1]. Mimo że zdarzenia niepożądane w stopniu 3. i 4. były raportowane częściej u chorych otrzymujących paklitaksel w schemacie cotygodniowym, były to głównie zdarzenia niepowikłane, a gorączkę neutropeniczną i neuropatię czuciową obserwowano we wszystkich grupach z podobną częstością.

W omawianej publikacji podkreślono, że wstępne wyniki (analiza danych z pierwszych 9 miesięcy po randomizacji) wskazują na poprawę jakości życia przy stosowaniu schematu z podawaniem leków co 3 tygodnie (grupa 1 wobec grupy 2: p = 0,043; grupa 1 wobec grupy 3: p = 0,0018), szczegółowe wyniki oceny jakości życia chorych w badanych podgrupach zostaną jednak opublikowane oddzielnie.

Komentarz

Wyniki badania ICON8 można interpretować na dwa sposoby. Z jednej strony wyniki tej analizy ostatecznie obalają koncepcję wyższej aktywności schematu cotygodniowego i potwierdzają, że akceptowalnym i aktywnym postępowaniem jest stosowanie skojarzenia karboplatyny i paklitakselu co 3 tygodnie. Z drugiej jednak strony wyniki tego badania potwierdzają przydatność niskodawkowanych, cotygodniowych schematów paklitaksel + karboplatyna w leczeniu chorych na zaawansowanego raka jajnika. Jednym z ważnych aspektów utrudniających interpretację wyników badania ICON8 jest szeroka populacja chorych do niego kwalifikowanych, obejmująca zarówno chore na wczesnego raka jajnika w stopniu zaawansowania wg FIGO IC, jak i pacjentki z chorobą w stopniu IV. Tym samym badanie w istocie oceniało jednocześnie efekt 18-tygodniowego leczenia systemowego stosowanego u niektórych chorych z założeniem radykalnym (leczenie uzupełniające), a u innych — z założeniem paliatywnym. Z praktycznego punktu widzenia badanie potwierdziło, że

schematy cotygodniowe nie są gorszą opcją niż schematy 3-tygodniowe w postępowaniu o założeniu radykalnym, w którym leczenie systemowe stosuje się przez zdefiniowany, relatywnie krótki, okres. Z kolei biorąc pod uwagę coraz więcej danych przemawiających za korzyścią z paliatywnego leczenia systemowego stosowanego do momentu progresji, nie ma wątpliwości, że schematy cotygodniowe (szczególnie ze zoptymalizowaną dawką paklitakselu 60 mg/m² + karboplatyna AUC 2) są lepiej tolerowane i mogą być podawane długotrwale. Takiej możliwości nie ma natomiast w przypadku schematów 3-tygodniowych, których toksyczność praktycznie wyklucza stosowanie ich przez okres dłuższy niż 5–6 miesięcy.

Źródło

1. Clamp AR, James EC, McNeish IA, et al. Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8): primary progression free survival analysis results from a GCG phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32259-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32259-7).

Dołączenie pembrolizumabu do leczenia neoadiuwantowego w populacji chorych z TNBC we wczesnym stopniu zaawansowania zwiększa odsetek pCR — wstępne wyniki badania Keynote-522

Jolanta Dobrzańska, Piotr J. Wysocki

Katedra i Klinika Onkologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

W lutym 2020 roku w „NEJM” opublikowano wstępne wyniki wielośrodkowego badania Keynote-522, w którym porównano skuteczność leczenia neoadiuwantowego opartego na chemioterapii w połączeniu z pembrolizumabem ze skutecznością standardowej chemioterapii przedoperacyjnej u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC, *triple-negative breast cancer*) we wczesnym stopniu zaawansowania [II i III stopień zaawansowania wg klasyfikacji AJCC (*American Joint Committee of Cancer*), 7 edycja].

We wcześniej przeprowadzonym badaniu I fazy Keynote-173 wykazano, że dołączenie pembrolizumabu do standardowej chemioterapii neoadiuwantowej u chorych z miejscowo zaawansowanym TNBC zwiększa odsetek całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR, *pathologic complete response*) bez zwiększania toksyczności takiego leczenia [w całej badanej populacji pCR wyniósł 60% (90-procentowy przedział ufności — CI, *confidence interval* 30–85)]. Z kolei w badaniu I-SPY2 oceniano wpływ dodania terapii anty-PD1 u chorych z miejscowo zaawansowanym TNBC oraz u chorych z HER2-ujemnym rakiem piersi. W obu tych grupach dołączenie

pembrolizumabu do terapii przedoperacyjnej wiązało się z prawie 3-krotnym wzrostem szacowanego odsetka pCR w porównaniu ze standardową terapią (chore na TNBC: 60% wobec 20%, chore na HER2-ujemnego raka piersi: 34% wobec 13%).

Badanie Keynote-522 to randomizowane badanie III fazy, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, które oceniało skuteczność pembrolizumabu dołączonego do terapii neoadiuwantowej, mierzoną jako odsetek pCR oraz przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, *event-free survival*). Populację badaną stanowiły chore z TNBC we wczesnym stopniu zaawansowania, niepoddane wcześniej leczeniu przeciwnowotworowemu. Chore w sposób losowy przydzielono w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej pembrolizumab oraz placebo. W fazie przedoperacyjnej w ramieniu kontrolnym pacjentki (N: 390) otrzymywały 4 cykle chemioterapii z zastosowaniem paklitakselu (80 mg/m²) i karboplatyny (AUC 1,5 lub AUC 5) z placebo, a następnie 4 cykle chemioterapii AC lub EC z placebo, natomiast w ramieniu eksperymentalnym chore otrzymywały taki sam schemat chemioterapii ale w skojarzeniu z pembroli-

zumabem w dawce 200 mg podawanym co 3 tygodnie (N: 784 osoby). Po przeprowadzonym zabiegu operacyjnym kontynuowano leczenie adiuwantowe z użyciem placebo (grupa 1) lub pembrolizumabu w dawce 200 mg (grupa 2) co 3 tygodnie do maksymalnie 9 podań.

W okresie od marca 2017 roku do sierpnia 2018 roku do badania włączono 1174 chore. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były pCR i EFS.

We wstępnych wynikach, po zrandomizowaniu 602 pacjentek, zaobserwowano znamienne wyższy odsetek pCR wśród chorych na TNBC we wczesnym stopniu zaawansowania otrzymujących terapię neoadiuwantową z pembrolizumabem w porównaniu z chorymi na TNBC, które otrzymywały samodzielną chemioterapię [(64,8% (95% CI 59,9–69,5) wobec 51,2% (95% CI 44,1–58,3), $p = 0,00055$)].

Równie korzystny trend wykazano, analizując podgrupy. Przykładowo, w populacji PD-L1(+) pCR (ypT0/Tis ypN0) w grupie z pembrolizumabem wyniósł 68,9% wobec 54,9% w populacji z placebo, natomiast w populacji PD-L1(–) odpowiednio 45,3% wobec 30,3%.

Również analiza EFS nie wykazała zwiększonej toksyczności leczenia połączonego z immunoterapią [hazard względny (HR, *hazard ratio*) 0,63 (95% CI 0,43–0,93)]. Związane z leczeniem zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego wynosiły 78,0% w grupie z pembrolizumabem oraz 73,0% w grupie placebo (częstość zgonów: 0,4% wobec 0,3%).

Komentarz

Aktywność immunoterapii w raku piersi ogranicza się obecnie jedynie do TNBC. W IMpassion 130 atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitaksem pozwolił na znamienne redukcję ryzyka progresji lub zgonu o 20%

oraz nieznamienne redukcję względnego ryzyka zgonu o 16%. Ocena skuteczności nowych terapii w warunkach leczenia przedoperacyjnego pozwala często na zdecydowanie szybsze niż w warunkach leczenia paliatywnego uzyskanie dowodów na ewentualną skuteczność określonej strategii terapeutycznej. Badanie Keynote-522 zostało skonstruowane w odniesieniu do wyników badania wczesnej fazy Keynote-173, które wykazało wyraźną korzyść z dodania pembrolizumabu do standardowej chemioterapii przedoperacyjnej w TNBC. Wstępne wyniki badania Keynote-522 potwierdzają założenia dotyczące co najmniej addytywnego efektu skojarzenia pembrolizumabu z rekomendowaną w rakach potrójnie ujemnych chemioterapią przedoperacyjną opartą na sekwencyjnym stosowaniu pochodnych platyny i taksanów a następnie antracykliny oraz cyklofosfamidu. Wzrost odsetka pCR — niezależnie od ekspresji PD-L1 — o ponad 13 punktów procentowych jest imponujący. Wstępne dane wskazują również na redukcję ryzyka nawrotu choroby, jednak na ostateczne potwierdzenie tego punktu końcowego przyjdzie jeszcze trochę poczekać. Jeśli jednak weźmie się pod uwagę dostępne dane literaturowe, jednoznacznie wskazujące na bardzo istotne znaczenie prognostyczne pCR, istnieje duże prawdopodobieństwo, że w ciągu kilkunastu miesięcy chemioimmunoterapia neoadiuwantowa w TNBC zacznie być uznawana za leczenie przedoperacyjne z wyboru.

Źródła

1. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2108–2121, doi: 10.1056/NEJMoa1809615.
2. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC Pooled Analysis. *Lancet* 2014; 384(9938): 164–172, doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.

Wpływ suplementów diety na rokowanie chorych na raka piersi poddawanych chemioterapii uzupełniającej — wyniki badania DELCaP

Paulina Frączek, Piotr J. Wysocki

Katedra i Klinika Onkologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

W prospektywnym badaniu DELCaP (*Diet, Exercise, Lifestyle and Cancer Prognosis*), równoległym do badania klinicznego III fazy SWOG S0221, oceniono wpływ suplementów diety stosowanych w trakcie chemioterapii (szczególnie antyoksydantów) na rokowanie chorych na raka piersi.

Do badania DELCaP zakwalifikowano chore włączone wcześniej do badania SWOG S0221 ($n = 1134$). Badanie SWOG S0221 ($n = 2716$) oceniało efekt

dwóch strategii uzupełniającej chemioterapii opartej na sekwencyjnym stosowaniu skojarzenia doksorubicyny i cyklofosfamidu, a następnie paklitakselu u chorych na wczesnego raka piersi.

Przy użyciu kwestionariusza (Q) pacjentki dwukrotnie odpowiadały na pytania dotyczące przyjmowania suplementów diety: przed rozpoczęciem leczenia (Q1 — w momencie włączenia do badania) oraz w trakcie chemioterapii (Q2 — po zakończeniu leczenia).

W badaniu wykazano, że stosowanie jakiegokolwiek spośród analizowanych antyoksydantów (witaminy A, C, E, karotenoidy, koenzym Q10) zarówno przed, jak i w trakcie leczenia wiązało się z gorszym (aczkolwiek statystycznie nieistotnym) rokowaniem. Przyjmowanie suplementów o działaniu antyoksydacyjnym wiązało się z wyraźnym trendem w kierunku wzrostu względnego ryzyka nawrotu choroby o 41% [hazard względny (HR, *hazard ratio*) 1,41; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,98–2,04] oraz zgonu o 40% (HR 1,40; 95% CI, 0,90–2,18). W analizie poszczególnych antyoksydantów stwierdzono, że stosowanie witaminy A wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem nawrotu choroby (o 400% — HR 4,06; 95% CI 1,26–13,16) oraz zgonu (o 350% — HR 3,53; 95% CI 1,05–11,93). W przypadku suplementów niebędących antyoksydantami przyjmowanie witaminy B₁₂ zarówno przed chemioterapią, jak i w jej trakcie miało znamienne niekorzystny wpływ zarówno na czas przeżycia wolny od choroby (DFS, *disease-free survival*) (HR 1,83; 95% CI, 1,15–2,92) jak i na przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) (HR 2,04; 95% CI, 1,22–3,40). Stosowanie preparatów żelaza w trakcie leczenia zwiększało istotnie (prawie 2-krotnie) ryzyko nawrotu i zgonu. Nie wykazano wpływu preparatów multiwitaminowych na rokowanie.

Komentarz

Stosowanie terapii niekonwencjonalnych i alternatywnych, w tym suplementów diety, jest częstym zjawiskiem w onkologii. Chorzy i ich rodziny w desperackim poszukiwaniu sposobów poprawiających rokowanie bądź zwiększających szansę na pełne wyleczenie sięgają po metody cechujące się wątpliwą skutecznością, ale bardzo efektywnie reklamowane. W wielu przypadkach stosowane terapie nie mają żadnego wpływu na przebieg choroby i rokowanie, jednak coraz więcej danych przemawia nie tylko za szkodliwym wpływem wielu terapii alternatywnych na budżet chorych i ich rodzin, ale również za niekorzystnym oddziaływaniem

tych „cudownych metod” na rokowanie chorych. Na stronach Polskiej Ligi Walki z Rakiem (www.ligawal-kizrakiem.pl) znajduje się przetłumaczony na język polski serwis amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (NCI, *National Cancer Institute*), szczegółowo opisujący różne terapie alternatywne i niekonwencjonalne. Zarówno onkolodzy, jak i ich pacjenci powinni zdecydowanie częściej sięgać do zasobów tej bazy, aby w świadomy sposób poruszać się w gąszczu informacji na temat terapii alternatywnych i niekonwencjonalnych w onkologii.

Wokół suplementów diety, szczególnie tych o działaniu antyoksydacyjnym, narosło w ostatnich latach wiele mitów. Z jednej strony miały one neutralizować wolne rodniki tlenowe o działaniu promującym nowotworzenie, z drugiej zaś przeciwdziałać niektórym toksycznym mechanizmom leczenia onkologicznego. *De facto* przypisywano im wyłącznie korzystny wpływ na organizmy osób zarówno zdrowych, jak i chorych onkologicznie. Wyniki analizy DELCaP obalają twierdzenia dotyczące chorych z rozpoznaniem raka piersi, ale jest praktycznie pewne, że obserwacje te można rozszerzyć na inne nowotwory. Prawie 2-krotny wzrost ryzyka w wyniku stosowania witaminy B₁₂ czy preparatów żelaza potwierdza pesymistyczne przypuszczenia, ale prawie 4-krotny wzrost ryzyka nawrotu choroby i zgonu z powodu raka piersi w wyniku stosowania suplementów o działaniu antyoksydacyjnym jest wartością porażającą. Nie ulega wątpliwości, że wszystkie objęte analizą suplementy diety mają niekorzystny wpływ na rokowanie chorych na raka piersi i onkolodzy powinni za każdym razem informować o tym swoich pacjentów. Nie można już twierdzić, że suplementy mogą nie przynosić korzyści, ale na pewno nie szkodzą. Szkodzą — i to bardzo.

Źródło

1. Ambrosone CB, Zirpoli GR, Hutson AD, et al. Dietary Supplement Use During Chemotherapy and Survival Outcomes of Patients With Breast Cancer Enrolled in a Cooperative Group Clinical Trial (SWOG S0221). *J Clin Oncol.* 2020; 38(8): 804–814. doi: 10.1200/JCO.19.01203.



V LUBELSKIE SPOTKANIA ONKOLOGICZNE

LUBLIN, 27–28.11.2020 r.



Szczegółowe informacje oraz rejestracja na stronie:

www.onkolublin.viamedica.pl

ORGANIZATOR LOGISTYCZNY



PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER



Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).



19-0916.001.011



Kraków, 27–29 sierpnia 2020 roku

DoubleTree by Hilton Krakow Hotel & Convention Center
ul. Dąbska 5

XXIII

**KONGRES POLSKIEGO
TOWARZYSTWA
ONKOLOGII KLINICZNEJ**

Więcej informacji, szczegóły dotyczące uczestnictwa
w Kongresie oraz rejestracja na stronie internetowej:

www.kongres.ptok.pl

ORGANIZATORZY



PATRONAT MEDIALNY



PARTNER



Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).