



Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ
— EDUKACJA

ISSN 2450-1646

2020, tom 6, numer 5



Redakcja: Jacek Jassem, Maciej Krzakowski

Rak piersi

Breast cancer

Piotr Radziwon, Maciej Krzakowski, Ewa Kalinka, Renata Zaucha, Piotr Wysocki, Dariusz Kowalski, Jerzy Gryglewicz, Marek Z. Wojtukiewicz

Niedokrwistość u chorych na nowotwory — zalecenia grupy ekspertów. Aktualizacja na 2020 rok

Anemia in cancer patients — Expert Group recommendations. Revision 2020

Kamila Wojas-Krawczyk, Patryk Jasielski, Paweł Krawczyk, Tomasz Jankowski, Magdalena Wójcik-Superczyńska, Katarzyna Reszka, Izabela Chmielewska, Jarosław Buczkowski, Tomasz Kucharczyk, Justyna Szumiło, Jarosław Kołb-Sielecki, Youssef Sleiman, Aleksandra Szczęsna, Tomasz Ciszewski, Rodryg Ramlau, Grażyna Jagiełło, Piotr Krudys, Janusz Milanowski

Ocena rearanżacji genu ROS1 za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ w niedrobnokomórkowym raku płuca

Analysis of ROS1 gene rearrangement incidence among NSCLC patients with fluorescent *in situ* hybridization technique

Elżbieta Bylina, Czesław Osuch, Piotr Rutkowski

Analiza oceny wiarygodności różnych systemów klasyfikacji ryzyka związanych z nawrotami nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) — wpływ genotypowania guza pierwotnego

Analysis of reliability of different risk classification for assessment of relapses of gastrointestinal stromal tumors (GIST) — the impact of primary tumor genotyping

Bożena Cybulska-Stopa, Marcin Ziętek, Grażyna Kamińska-Winciorek, Anna M. Czarnecka, Karolina Piejko, Łukasz Galus, Barbara Ziótkowska, Stanisław Kieszko, Natasza Kempa-Kamińska, Jacek Calik, Tomasz Kubiатовski, Rafał Suwiński, Jacek Mackiewicz, Piotr Rutkowski

Porównanie pośrednie wyników leczenia chorych na zaawansowane/przerzutowe czerniaki za pomocą niwolumabu lub pembrolizumabu — analiza wieloośrodkowa

Indirect comparison of treating patients with advanced/metastatic melanoma with nivolumab or pembrolizumab — multicenter analysis

Klaudia Walczak, Karol Warda, Jacek Jassem, Renata Duchnowska

Szczepienia przeciw grypie u chorych na nowotwory lite

Influenza vaccinations in patients with solid malignancies



ESO-ESMO ABC5
KISQALI + HT

Inhibitor CDK4/6 z najwyższą
ocena „5” w skali ESMO-MCBS
w pierwszej linii leczenia
HR+/HER2- aBC¹

ESMO-MCBS – *ESMO Magnitude of Clinical Benefit Score* jest znormalizowanym narzędziem, które pozwala oszacować prawdopodobną wielkość korzyści klinicznych. Stopnie skuteczności, jakości życia i ogólnej korzyści dla chorób nieuleczalnych mieszczą się w zakresie 1-5, gdzie 4 i 5 oznaczają znaczną korzyść.^{2,3}

ESO-ESMO ABC – ESO-ESMO Advanced Breast Cancer Fifth International Consensus Conference; HT – hormonoterapia; aBC – zaawansowany rak piersi.

Referencje: **1.** Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC5), *Annals of Oncology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>. **2.** ESMO-Magnitude of clinical benefit scale: evaluation forms V1.0 & V1.1. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scale-evaluation-forms-v1.0-v1.1>. Dostęp 15.10.2020r. **3.** ESMO-Magnitude of clinical benefit scale v1.1. Updated September 2017. Dostęp 15.10.2020r. <https://www.esmo.org/content/download/117394/2059186/>

Kisqali® Rybocyklikb

Postać, skład: Tabletki powlekane: Każda tabletki powlekana zawiera bursztynian rybocyklikbu, odpowiadający 200 mg rybocyklikbu. **Substancje pomocnicze o znanym działaniu:** Każda tabletki powlekana zawiera 0,344 mg licytyny sojowej. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz ChPL. **Wskazania:** Lek Kisqali jest wskazany do stosowania w leczeniu kobiet chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. *hormone receptor positive*, HR), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu lub u kobiet, które wcześniej otrzymały leczenie hormonalne. U kobiet w okresie przed- lub okołomenopauzalnym leczenie hormonalne należy stosować z agonistami gonadoliberyny (LHRH). **Dawkowanie:** Leczenie lekiem Kisqali powinien rozpocząć lekarz doświadczony w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. **Dawkowanie:** Zalecana dawka wynosi 600 mg (trzy tabletki powlekane po 200 mg) rybocyklikbu raz dziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, czyli pełen cykl leczenia trwa 28 dni. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo pacjent odnosi korzyści kliniczne z leczenia lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Lek Kisqali należy stosować w skojarzeniu z letrozolem w dawce 2,5 mg lub innym inhibitorem aromatazy lub z fulwestrantem w dawce 500 mg. Gdy lek Kisqali jest stosowany w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, inhibitor aromatazy należy przyjmować doustnie raz na dobę, nieprzerwanie przez cały 28-dniowy cykl. Więcej informacji o inhibitorze aromatazy, patrz jego Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Gdy lek Kisqali jest stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem, fulwestrant jest podawany domięśniowo w dniu 1., 15. i 29., a następnie raz na miesiąc. Więcej informacji o fulwestrancie, patrz jego Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Leczenie kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym zatwierdzoną terapią skojarzoną z lekiem Kisqali powinno również obejmować podawanie agonisty LHRH zgodnie z lokalnie obowiązującą praktyką kliniczną. Lek Kisqali można przyjmować z pokarmem lub bez. Należy zachęcać pacjentów do przyjmowania dawki produktu o mniej więcej tej samej porze każdego dnia, najlepiej rano. Jeżeli pacjent zgrymłotuje po przyjęciu produktu lub nie przyjmie dawki produktu, nie należy przyjmować dodatkowej dawki produktu tego dnia. Należy przyjąć kolejną przewidzianą dawkę produktu o zwykłej porze. **Modyfikacje dawkowania:** Postępowanie z ciężkimi lub niemożliwymi do tolerowania zdarzeniami niepożądanymi (AE) może wymagać czasowego wstrzymania podawania produktu, zmniejszenia dawki lub przerwania stosowania leku Kisqali. Jeżeli wymagane jest zmniejszenie dawki, w Tabeli 1 podano wytyczne dotyczące zalecanego zmniejszenia dawki.

Tabela 1. Wytyczne dotyczące zalecaney modyfikacji dawkowania

	Kisqali	
	Dawka	Liczba 200 mg tabletek
Dawka początkowa	600 mg/dobę	3
Pierwsze zmniejszenie dawki	400 mg/dobę	2
Drugie zmniejszenie dawki	200 mg*/dobę	1

* Jeżeli wymagane jest dalsze zmniejszenie dawki do wielkości poniżej 200 mg/dobę, leczenie należy trwale przerwać

Tabele 2, 3, 4, 5 i 6 podsumowują zalecenia wstrzymania stosowania produktu, zmniejszenia dawki lub przerwania podawania leku Kisqali w przypadku wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Plan leczenia dla każdego pacjenta powinien opierać się na ocenie klinicznej lekarza prowadzącego i uwzględniać indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Kisqali należy wykonać badanie morfologii krwi. Po rozpoczęciu leczenia morfologię krwi należy badać co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych cykli leczenia, na początku każdego z 4 kolejnych cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych.

Tabela 2. Modyfikacja dawki i postępowanie – Neutropenia

	Stopień 1 lub 2* (ANC 1000/mm ³ – ≤DGN)	Stopień 3* (ANC 500 – <1000/mm ³)	Stopień 3* gorączka neutropeniczna**	Stopień 4* (ANC <500/mm ³)
Neutropenia	Dostosowanie dawki nie jest wymagane.	Wstrzymanie podawania produktu do powrotu do stopnia ≤2. Wznowienie podawania leku Kisqali od takiej samej dawki. Jeżeli toksyczność w stopniu 3 nawraca: wstrzymanie leczenia do czasu powrotu do stopnia ≤2, następnie wznowienie podawania leku Kisqali i zmniejszenie dawki o 1 poziom.	Wstrzymanie podawania leku do czasu powrotu do stopnia ≤2. Wznowienie podawania leku Kisqali i zmniejszenie dawki o 1 poziom.	Wstrzymanie podawania produktu do czasu powrotu do stopnia ≤2. Wznowienie podawania leku Kisqali i zmniejszenie dawki o 1 poziom.

* Stopnie nasilenia określone według CTCAE wersja 4.03 (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych).
** Neutropenia stopnia 3 z jednorazowym wystąpieniem gorączki wyższej niż 38,3°C (lub powyżej 38°C przez ponad jedną godzinę i (lub) współwystępujące zakażenie).
ANC = bezwzględna liczba neutrofilów; DGN = dolna granica normy

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Kisqali należy wykonać testy czynnościowe wątroby. Po rozpoczęciu leczenia testy czynnościowe wątroby powinny być wykonywane co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych cykli leczenia, na początku każdego z 4 kolejnych cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych. Częstszą kontrolę zaleca się w przypadku wystąpienia nieprawidłowości w stopniu 2 lub wyższym.

Tabela 3. Modyfikacja dawki i postępowanie – Toksyczne działania na wątrobę i drogi żółciowe

	Stopień 1* (>GGN – 3 x GGN)	Stopień 2* (>3 do 5 x GGN)	Stopień 3* (>5 do 20 x GGN)	Stopień 4* (>20 x GGN)
Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT w porównaniu z pomiarem wyjściowym**, bez wzrostu stężenia bilirubiny całkowitej 2x powyżej GGN	Dostosowanie dawki nie jest wymagane.	Stan wyjściowy w stopniu <2: Wstrzymanie leczenia do czasu powrotu do stopnia wyjściowego lub niższego, a następnie wznowienie podawania leku Kisqali na tym samym poziomie dawkowania. W przypadku nawrotu toksyczności stopnia 2, należy wznowić podawanie leku Kisqali od kolejnego niższego poziomu dawki. Stan wyjściowy w stopniu = 2: Bez wstrzymywania leczenia.	Wstrzymanie podawania leku Kisqali do czasu powrotu do stopnia wyjściowego lub niższego, a następnie wznowienie leczenia od kolejnego niższego poziomu dawki. W przypadku nawrotu toksyczności stopnia 3 należy przerwać stosowanie leku Kisqali.	Zakończenie podawania leku Kisqali.
Połączenie wzrostu aktywności AspAT i (lub) AlAT wraz ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej, przy braku zastoju żółci	Jeżeli u pacjenta wystąpi jednocześnie wzrost aktywności AspAT i (lub) AlAT >3 x GGN wraz ze wzrostem stężenia bilirubiny całkowitej >2 x GGN bez względu na pomiar wyjściowy, należy zakończyć leczenie lekiem Kisqali.			

* Stopnie nasilenia określone według CTCAE wersja 4.03 (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych)
** Stan wyjściowy = przed rozpoczęciem leczenia
GGN = górna granica normy

Należy wykonać badanie EKG przed rozpoczęciem leczenia lekiem Kisqali. Po rozpoczęciu leczenia EKG należy powtórzyć w około 14. dniu pierwszego cyklu i na początku drugiego cyklu, a następnie wykonywać je w zależności od wskazań klinicznych. W przypadku wydłużenia odstępu QTcF w okresie leczenia zaleca się częstsze wykonywanie badania EKG.

Tabela 4. Modyfikacja dawki i postępowanie – Wydłużenie odstępu QT

Zapisy EKG z QTcF >480 ms	1. Podawanie produktu należy wstrzymać. 2. Jeżeli wydłużenie odstępu QTcF zmniejszy się do <481 ms, należy wznowić leczenie od kolejnego niższego poziomu dawki. 3. Jeżeli odstęp QTcF ponownie wydłuży się do ≥481 ms, należy wstrzymać podawanie produktu do czasu, gdy QTcF zmniejszy się do <481 ms, a następnie należy wznowić podawanie leku Kisqali od kolejnego niższego poziomu dawki.
Zapisy EKG z QTcF >500 ms	Jeżeli odstęp QTcF jest dłuższy niż 500 ms, należy wstrzymać podawanie leku Kisqali do czasu, gdy QTcF wyniesie <481 ms, a następnie należy wznowić podawanie leku Kisqali od kolejnego niższego poziomu dawki. Jeżeli nastąpi wydłużenie QTcF do wielkości powyżej 500 ms lub zmiana o więcej niż 60 ms względem zapisu wyjściowego, w połączeniu z częstoskurczem typu <i>torsade de pointes</i> lub wielokształtnym częstoskurczem komorowym lub przedmiotowymi/podmiotowymi objawami poważnej arytmii, należy na stałe zaprzestać stosowania leku Kisqali.

Tabela 5. Modyfikacja dawki i postępowanie – Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc

	Stopień 1.* (bezbójawowe)	Stopień 2.* (objawowe)	Stopień 3. lub 4.* (ciężkie)
Śródmiąższowa choroba płuc/ zapalenie płuc	Dostosowanie dawki nie jest wymagane. Należy rozpocząć właściwe leczenie i kontrolować stan pacjenta zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.	Przerwanie stosowania leku do czasu powrotu do stopnia ≤1., następnie wznowienie podawania leku Kisqali w dawce niższej o jeden poziom**.	Zakończenie podawania leku Kisqali.

* Stopnie nasilenia określone według CTCAE wersja 4.03 (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych)
** Rozważając wznowienie leczenia lekiem Kisqali należy dokonać indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka

Tabela 6. Modyfikacja dawki i postępowanie – Inne działania toksyczne*

	Stopień 1 lub 2**	Stopień 3**	Stopień 4**
Inne działania toksyczne	Dostosowanie dawki nie jest wymagane. Należy rozpocząć właściwe leczenie i kontrolować stan pacjenta zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.	Wstrzymanie podawania do czasu powrotu do stopnia 1 lub niższego, a następnie wznowienie podawania leku Kisqali od takiej samej dawki. W przypadku nawrotu działań toksycznych stopnia 3 należy wznowić leczenie lekiem Kisqali w dawce z kolejnego niższego poziomu.	Zakończenie podawania leku Kisqali.

* Poza neutropenią, toksycznością dla wątroby, wydłużeniem odstępu QT oraz śródmiąższową chorobą płuc/zapaleniem płuc
** Stopniowanie według CTCAE wersja 4.03 (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych)

Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki i inne istotne informacje o bezpieczeństwie w przypadku wystąpienia toksyczności, patrz ChPL jednocześnie stosowanego inhibitora aromatazy, fulwestrantu lub agonisty LHRH. **Modyfikacja dawki w związku ze stosowaniem leku Kisqali w silnym inhibitorami CYP3A4:** Należy unikać jednocześnie stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 oraz rozwiązać równoczesne stosowanie alternatywnych produktów leczniczych o mniejszym potencjale hamującym CYP3A4. Jeżeli stan pacjenta wymaga podania silnego inhibitora CYP3A4 równocześnie z ryboicyklibem, dawkę leku Kisqali należy zmniejszyć do 400 mg podawanych raz na dobę. U pacjentów, którym zmniejszono dawkę do 400 mg ryboicyklibu na dobę, i u których rozpoczęcie jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4 jest konieczne, dawkę należy dodatkowo zmniejszyć do 200 mg. U pacjentów, którym zmniejszono dawkę do 200 mg ryboicyklibu na dobę, i u których rozpoczęcie jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4 jest konieczne, leczenie lekiem Kisqali należy przerwać. Z powodu zmienności międzyosobniczej zalecane dostosowanie dawki może nie być optymalne dla wszystkich pacjentów i w związku z tym zaleca się uważne monitorowanie stanu pacjenta pod kątem objawów toksyczności. Gdy stosowanie silnego inhibitora zostanie przerwane, dawkę leku Kisqali należy zmienić na dawkę stosowaną przed rozpoczęciem leczenia silnym inhibitorem CYP3A4, po upływie przynajmniej 5-krotności okresu półtrwania silnego inhibitora CYP3A4. **Szczególne populacje pacjentów:** **Zaburzenia czynności nerek:** Dostosowanie dawki nie jest konieczne w przypadku pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zalecana dawka początkowa wynosi 400 mg. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz uważnie monitorować ich stan pod kątem objawów toksyczności. **Zaburzenia czynności wątroby:** Dostosowanie dawki nie jest konieczne w przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A w skali Child-Pugh). U pacjentów z umiarkowanymi (stopnia B w skali Child-Pugh) i ciężkimi (stopnia C w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić zwiększona (mniej niż dwukrotnie) ekspozycja na ryboicyklib i zaleca się podawanie leku Kisqali w dawce początkowej 400 mg raz na dobę. **Dzieci i młodzież:** Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku Kisqali u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 roku życia. Dane nie są dostępne. **Pacjenci w podeszłym wieku:** Dostosowanie dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest wymagane. **Sposób podawania:** Lek Kisqali należy przyjmować doustnie raz na dobę z pokarmem lub bez. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich ssać, kruszyć ani dzielić przed połknięciem. Nie należy przyjmować tabletki, która jest polamana, pęknięta lub naruszona w inny sposób. **Przeciwwskazania:** Nadzwyczajność na substancję czynną lub na orzeszki ziemne, soję lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. **Srodki ostrożności/Ostrzeżenia:** **Krytyczna choroba z przerzutami do narządów trzewnych:** Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ryboicyklibu u pacjentów z krytyczną chorobą z przerzutami do narządów trzewnych. **Neutropenia:** W zależności od stopnia nasilenia neutropenii, może być konieczne wstrzymanie leczenia lekiem Kisqali, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia lekiem Kisqali, zgodnie z informacjami zawartymi w Tabeli 2. **Toksyczność dla wątroby i dróg żółciowych:** Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Kisqali należy wykonać testy czynnościowe wątroby. Po rozpoczęciu leczenia należy monitorować parametry czynności wątroby. W zależności od stopnia nasilenia wzrostu aktywności aminotransferaz, może być konieczne zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia lekiem Kisqali, zgodnie z informacjami zawartymi w Tabeli 3. Nie opracowano zaleceń dla pacjentów z wyjściowo zwiększoną aktywnością AspAT/AlAT stopnia 3 lub wyższego. **Wydłużenie odstępu QT:** W badaniu E2301 (MONALEESA-7), wydłużenie odstępu QTcF o >60 ms względem wartości wyjściowych obserwowano u 14/87 (16,1%) pacjentów otrzymujących lek Kisqali w skojarzeniu z tamoksyfemem oraz u 18/245 (7,3%) pacjentów otrzymujących lek Kisqali w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (NSAI). Lek Kisqali nie jest zalecany do stosowania w skojarzeniu z tamoksyfemem. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badanie EKG. Leczenie lekiem Kisqali należy rozpoczynać tylko u pacjentów z wartością QTcF niższą niż 450 ms. EKG należy powtórzyć w około 14. dniu pierwszego cyklu i na początku drugiego cyklu, a następnie wykonywać EKG w zależności od wskazań klinicznych. Właściwa kontrola stężeń elektrolitów w surowicy (m.in. potasu, wapnia, fosforu i magnezu) powinno mieć miejsce przed rozpoczęciem leczenia, na początku każdego z pierwszych 6 cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych. Wszelkie nieprawidłowości należy skorygować przed rozpoczęciem leczenia lekiem Kisqali i podczas leczenia lekiem Kisqali. Należy unikać stosowania leku Kisqali u pacjentów z wydłużonym odstępem QT lub pacjentów z istotnym ryzykiem wydłużenia odstępu QTc. Dotyczy to pacjentów: • z zespołem długiego QT; • z niekontrolowaną lub poważną chorobą serca, w tym przebytym nieważnym zawałem mięśnia sercowego, zastońową niewydolnością serca, niestabilną dławicą piersiową lub bradyarytmią; • z zaburzeniami stężenia elektrolitów. Należy unikać stosowania leku Kisqali z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc i (lub) z silnymi inhibitorami CYP3A4, ponieważ może to prowadzić do istotnego klinicznie wydłużenia odstępu QTcF. Jeżeli nie można uniknąć leczenia silnym inhibitorem CYP3A4, dawkę należy zmniejszyć do 400 mg raz na dobę. Na podstawie obserwowanego wydłużenia odstępu QT w czasie leczenia, może zająć konieczność wstrzymania, zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia lekiem Kisqali, zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Tabeli 4. **Cieężkie reakcje skórne:** Zgłaszano występowanie toksycznej rozplamywającej martwicy naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN) podczas leczenia lekiem Kisqali. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na ciężkie reakcje skórne (np. postępująca rozległa wysypka skórna często z obecnością pęcherzy lub zmian na błonie śluzowej), należy natychmiast przerwać stosowanie leku Kisqali. **Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc:** Po zastosowaniu inhibitorów CDK4/6, w tym leku Kisqali zgłaszano występowanie śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc. W 3 badaniach klinicznych III fazy (MONALEESA-2 [A2301], MONALEESA-7 [E2301-NSAI] i MONALEESA-3 [F2301]) śródmiąższową chorobę płuc (o dowolnym stopniu nasilenia: 0,3%, w tym 0,1% przypadków w 3. stopniu nasilenia) zgłaszano w grupie pacjentów leczonych lekiem Kisqali, przy braku przypadków w grupie otrzymującej placebo. Zapalenie płuc zgłaszano zarówno w grupie lekiem Kisqali, jak i w grupie otrzymującej placebo (o dowolnym stopniu nasilenia: 0,4%, przy braku przypadków w 3. lub 4. stopniu nasilenia w obu grupach). Biorąc pod uwagę nasilenie śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc, które mogą prowadzić do zgonu, może zająć konieczność przerwania podawania leku Kisqali, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia, zgodnie z informacją podaną w Tabeli 5. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem objawów płucnych wskazujących na śródmiąższową chorobę płuc/zapalenie płuc, do których może należeć niedotlenienie narządów lub tkanek, kaszel i duszność, a modyfikację dawki należy przeprowadzić zgodnie z informacjami podanymi w Tabeli 5. **Substraty CYP3A4:** Ryboicyklib jest silnym inhibitorem CYP3A4 w dawce 600 mg i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 w dawce 400 mg. Dlatego ryboicyklib może wchodzić w interakcje z produktami leczniczymi metabolizowanymi za pośrednictwem CYP3A4, co może skutkować zwiększeniem stężenia substratów CYP3A4 w surowicy. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego stosowania wrażliwych substratów CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym oraz zapoznanie się z zaleceniami dotyczącymi jednoczesnego podawania z inhibitorami CYP3A4 podanymi w ChPL drugiego produktu. **Kobiety w wieku rozrodczym:** Kobiety w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji podczas przyjmowania leku Kisqali i przez co najmniej 21 dni po przyjęciu ostatniej dawki. **Lecytyna sojowa:** Lek Kisqali zawiera lecytynę sojową. Pacjenci z nadwrażliwością na orzeszki ziemne lub soję nie powinni przyjmować leku Kisqali. **Działania niepożądane: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi i najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu 3/4, (zgłaszany z częstością odpowiednio $\geq 20\%$ i $\geq 2\%$) w zestawie danych zbiorczych, dla których częstość była większa w grupie Kisqali w dowolnym leczeniu skojarzonym niż w grupie placebo w dowolnym leczeniu skojarzonym, były odpowiednio zakażenia, neutropenia, leukopenia, ból głowy, kaszel, nudności, uczucie zmęczenia, biegunka, wymioty, zaparcie, wysypka oraz zakażenia, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, limfopenia, hipofosfatemia i wymioty. Zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych, w tym 0,1% przypadków w 3. stopniu nasilenia) zgłaszano u 16,1% pacjentów w grupie Kisqali w skojarzeniu z tamoksyfemem (N=582 w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy oraz N=483 w skojarzeniu z fulwestrantem) i którzy zostali włączeni do randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (MONALEESA-2, MONALEESA-7 podgrupa stosująca NSAI i MONALEESA-3) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego, zaawansowanego lub rozlanego raka piersi. Dodatkowe działania niepożądane zostały zidentyfikowane w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie lekiem Kisqali w zestawie danych zbiorczych z badań III fazy wyniosła 21,7 miesiąca, przy czym u 61,7% pacjentów ekspozycja trwała ≥ 12 miesięcy. Działania niepożądane występujące w trzech badaniach klinicznych III fazy i po wprowadzeniu produktu do obrotu wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W każdej klasie układów i narządów działania niepożądane wymieniono według częstości występowania, począwszy od najczęstszych. W każdej grupie częstości działań niepożądanych wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości. Ponadto, poszczególne kategorie częstości podano według następującej konwencji (CIOMS III): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Barzo czesto:** zakażenia¹, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, limfopenia, zmniejszono apetyt, ból głowy, zawroty głowy, duszność, kaszel, nudności, biegunka, wymioty, zaparcie, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha², niestrawność, wysypka³, świąd, ból pleców, uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, ostabienie, gorączka, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby⁴. **Często:** matopłytkowość, gorączka neutropeniczna, hipokalcemia, hipokaliemia, hipofosfatemia, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, nasilone łzawienie, suchość oka, omdlenie, zaburzenia smaku, hepatotoksyczność⁵, rumień, suchość skóry, bielactwo nabite, suchość jamy ustnej, ból jamy ustnej i gardła, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym. **Nieznan:** Toksyczna rozplamywająca martwica naskórka (TEN)⁶. **Opis wybranych działań niepożądanych: Neutropenia:** Neutropenia była najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym (73,7%), natomiast spadek liczby neutrofilów stopnia 3 lub 4 (na podstawie wyników badań laboratoryjnych) zgłaszano u 58,6% pacjentów przyjmujących lek Kisqali w dowolnym leczeniu skojarzonym w badaniach III fazy. Wśród pacjentów, u których wystąpiła neutropenia w stopniu 2, 3 lub 4, mediana czasu do początku zdarzenia wyniosła 16 dni. Mediana czasu do ustąpienia zdarzenia stopnia 3 lub wyższego (powrót do normy lub do stopnia <3) wyniosła 12 dni w grupie pacjentów przyjmujących lek Kisqali w dowolnym leczeniu skojarzonym po wstrzymaniu leczenia i (lub) zmniejszeniu dawki i (lub) zakończeniu leczenia. Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u około 1,4% pacjentów przyjmujących lek Kisqali w badaniach III fazy. Należy poinformować pacjentów o konieczności niezwłocznego zgłoszenia każdego przypadku gorączki. W zależności od nasilenia, postępowanie z neutropenią obejmowało kontrolowanie wyników badań laboratoryjnych, wstrzymanie podawania leku i (lub) modyfikację dawki. Częstość nieprawidłowego zakończenia leczenia z powodu neutropenii była niska (0,8%). **Toksyczność dla wątroby i dróg żółciowych:** W badaniach klinicznych III fazy zdarzenia toksycznego działania na wątrobę i drogi żółciowe występowały u większego odsetka pacjentów przyjmujących lek Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo w którymkolwiek leczeniu skojarzonym (odpowiednio, 23,2% i 16,5%), przy czym więcej przypadków zdarzeń stopnia 3 lub 4 zgłaszano w grupie pacjentów leczonych lekiem Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym (odpowiednio, 11,4% i 5,4%). Obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz. Zwiększenie aktywności AlAT stopnia 3 lub 4 (9,7% w porównaniu z 1,5%) i AspAT stopnia 3 lub 4 (6,7% w porównaniu z 2,1%) zgłaszano w grupie przyjmującej odpowiednio lek Kisqali i placebo. Równocześnie zwiększenie aktywności AlAT i AspAT przekraczające trzykrotność górnej granicy normy oraz stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające dwukrotność górnej granicy normy, przy zachowanej prawidłowej aktywności fosfatazy zasadowej i przy braku zastoju żółci, wystąpiło u 6 pacjentów (4 pacjentów w badaniu A2301 [MONALEESA-2], u których wartości te powróciły do normy w ciągu 154 dni i u 2 pacjentów w badaniu F2301 [MONALEESA-3], u których wartości te powróciły do normy odpowiednio po 121 i 532 dniach, po odstawieniu leku Kisqali). Takich przypadków nie zgłaszano w badaniu E2301 (MONALEESA-7). Zdarzenia wymagające wstrzymania leczenia i (lub) dostosowania dawki z powodu toksycznego działania na wątrobę i drogi żółciowe zgłaszano u 10,4% pacjentów z grupy przyjmującej lek Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym, przede wszystkim z powodu zwiększonej aktywności AlAT (6,9%) i (lub) AspAT (6,1%). Leczenie lekiem Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym z powodu nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby lub toksycznego działania na wątrobę zakończono odpowiednio u 2,3% i 0,4% pacjentów. W badaniach klinicznych III fazy odnotowano 83,2% (89/107) przypadków zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT stopnia 3 lub 4 w pierwszych 6 miesiącach leczenia. Wśród pacjentów ze zwiększeniem aktywności AlAT lub AspAT stopnia 3 lub 4, mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 85 dni w grupie pacjentów leczonych lekiem Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym. Mediana czasu do ustąpienia zdarzenia (do normalizacji lub osiągnięcia stopnia ≤ 2) wyniosła 22 dni w grupie pacjentów leczonych lekiem Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym. **Wydłużenie odstępu QT:** W badaniu E2301 (MONALEESA-7) obserwowano średnie wydłużenie QTcF względem wartości wyjściowych było o około 10 ms większe w podgrupie stosującej tamoksyfem plus placebo niż w podgrupie stosującej NSAI plus placebo, sugerując, że to sam tamoksyfem wywarł efekt wydłużenia QTcF mogący przyczynić się do wartości QTcF obserwowanych w grupie stosującej lek Kisqali plus tamoksyfem. W grupie otrzymującej placebo wydłużenie odstępu QTcF o >60 ms względem wartości wyjściowych wystąpiło u 6/90 (6,7%) pacjentów otrzymujących tamoksyfem i u żadnego pacjenta otrzymującego NSAI. Wydłużenie odstępu QTcF o >60 ms względem wartości wyjściowych obserwowano u 14/87 (16,1%) pacjentów otrzymujących lek Kisqali plus tamoksyfem oraz u 18/245 (7,3%) pacjentów otrzymujących lek Kisqali plus NSAI. Lek Kisqali nie jest zalecany do stosowania w skojarzeniu z tamoksyfemem. W badaniach klinicznych III fazy przynajmniej jedno zdarzenie wydłużenia odstępu QT (w tym wydłużenie odstępu QT potwierdzone w EKG i omdlenie) wystąpiło u 8,4% pacjentów w grupie leczonych lekiem Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem oraz u 3,2% pacjentów z grup leczonych placebo w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem. Przegląd danych z zapisów EKG wykazał, że u 14 pacjentów (1,3%) wartość QTcF była większa niż 500 ms w stosunku do wyniku wyjściowego, a u 59 pacjentów (5,6%) odstępu QTcF były dłuższe od wyjściowych o ponad 60 ms. Nie zgłaszano przypadków częstokurczu typu *torsade de pointes*. Wstrzymanie leczenia/dostosowanie dawki zgłaszano u 2,3% pacjentów z grupy leczonej lekiem Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem z powodu wydłużenia odstępu QT potwierdzonego w EKG i omdlenia. Analiza danych uzyskanych w badaniu EKG ujawniła 52 pacjentów (4,9%) i 11 pacjentów (1,4%) z przynajmniej jednym odstępem QTcF >480 ms w porównaniu z wartością początkową odpowiednio w grupach leczonych lekiem Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem i w grupach otrzymujących placebo w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem. Wśród pacjentów z wydłużeniem QTcF >480 ms mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 15 dni niezależnie od stosowanego leczenia skojarzonego, a zmiany te były odwracalne po wstrzymaniu leczenia i (lub) zmniejszeniu dawki. **Zgłaszano podejrzanymi działaniami niepożądanymi:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotnie jest zgłaszanie podejrzanymi działaniami niepożądanymi. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanym działaniom niepożądanym 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. **Pozwolenia Komisji Europejskiej na dopuszczenie do obrotu nr:** EU/1/17/1221/001-012. **Kategoria dostępności:** Rzecz – lek wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. **Podmiot odpowiedzialny:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irlandia. **Uwaga:** Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z pełną informacją o leku. **Pełna informacja o leku jest dostępna w:** Novartis Poland Sp. z o.o., 02-674 Warszawa, ul. Marynarska 15, tel.: +48 22 375 4 888. **Opracowano:** 07/2020.

¹ Zakażenia: zakażenia układu moczowego, zakażenia układu oddechowego, zapalenie żołądka i jelit, posocznica (<1%).

² Ból brzucha: ból brzucha, ból w górnej części brzucha.

³ Hepatotoksyczność: uszkodzenie komórek wątroby, polekowe uszkodzenie wątroby (<1%), hepatotoksyczność, niewydolność wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby (jeden przypadek).

⁴ Wysypka: wysypka, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka ze świądem. ⁵ Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby: zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi.

⁶ Działania niepożądane zgłaszane w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Pochodzą one ze zgłoszeń spontanicznych, dla których nie zawsze możliwe jest rzetelne ustalenie częstości występowania lub związku przyczynowego z ekspozycją na produkt leczniczy.

Produkt leczniczy Kisqali (Ryboicyklib) posiada następujące warunki refundacji, które określone zostały w Aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2020 poz. 11): • Kisqali 200 mg, 63 tabl., kod EAN 5909991336769, urzędowa cena wyżej: 10267,32 zł.

Kategoria dostępności: lek dostępny w ramach programu lekowego: leczenie raka piersi (załącznik B.9 do ww. Obwieszczenia Ministra Zdrowia).

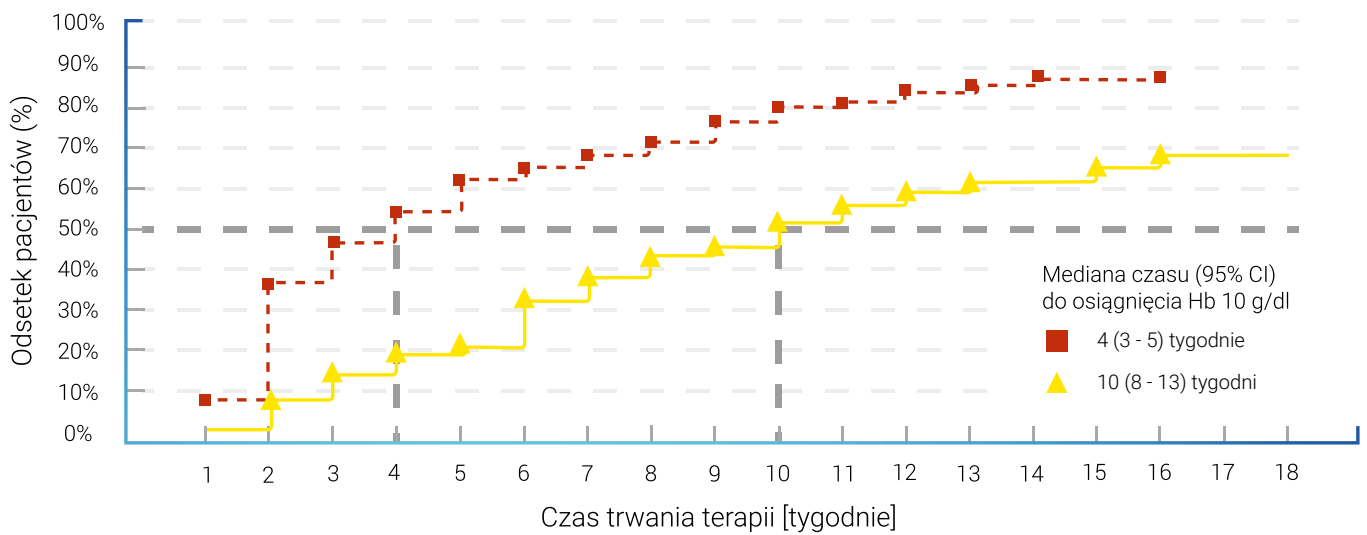
Poziom odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie.

Aranesp[®]
(darbepoetyna alfa)

Hb
≤ 10g/dl

Aranesp[®] szybko i skutecznie podnosi stężenie Hb
oraz zmniejsza potrzebę transfuzji u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą chemioterapii¹

50% PACJENTÓW OSIĄGNIĘ Hb ≥ 10 g/dl PO 4 TYGODNIACH LECZENIA*²



■ Początkowe stężenie Hb 9 do < 10 g/dl ▲ Początkowe stężenie Hb < 9 g/dl

*50% pacjentów z początkowym stężeniem Hb 9 do < 10 g/dl osiągnie Hb ≥ 10 g/dl po 4 tygodniach leczenia



Aranesp® (darbeopetyna alfa)

Hb ≤ 10g/dl

Skrócona informacja o leku (na podstawie ChPL z listopada 2019)

Aranesp® (darbeopetyna alfa)

Aranesp® ampulko-strzykawka: 500 µg, Aranesp® strzykawkacz: 500 µg. **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda ampulko-strzykawka zawiera 500 mikrogramów darbeopetyny alfa w 1 ml (500 µg/ml). Każdy strzykawkacz półautomatyczny napełniony zawiera 500 mikrogramów darbeopetyny alfa w 1 ml (500 µg/ml).

Postać farmaceutyczna: Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w ampulko-strzykawce lub we wstrzykawkach (SureClick).

Wskazania: Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

Dawkowanie i sposób podawania u pacjentów z chorobą nowotworową:

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) produkt Aranesp® należy podawać drogą podskórną. Należy zmieniać miejsca wykonywanych wstrzyknięć i wstrzykiwać lek powoli w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu podania. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Z powodu zmienności wewnątrzobrotowej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny wyższego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 µg (6,75 µg/kg mc.), podawaną raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 µg/kg mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmniejszenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne. Leczenie produktem Aranesp® należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii. Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opłacać objawy niedokrwistości, produkt Aranesp® podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 µg, przez 300 µg do 150 µg. Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie produktem Aranesp®. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% mniejszej niż poprzednio. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50%. Aranesp może być podawany podskórnie przez pacjenta lub opiekuna po przeszkoleniu przez lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

W celu poprawienia kontroli nad przepisywanymi pacjentom czynnikami pobudzającymi erytropoetę, należy w karcie pacjenta wyraźnie zanotować (lub udokumentować) nazwę handlową podanego czynnika pobudzającego erytropoetę. U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Aranesp®, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Aranesp®. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych produktem Aranesp® były obserwowane przypadki ciężkiego nadciśnienia, w tym przelotnym nadciśnieniu, encefalopatią nadciśnieniową i drgawki. W celu zapewnienia skutecznej erytropoetę, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza. Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Aranesp® powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoetę, dlatego należy go najpierw skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powin-

no zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzona jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwono krwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie. U pacjentów leczonych epoetynami zgłaszano przypadki ciężkich niepożądanych reakcji skórnych (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCARs), które mogą zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem, w tym zespół Stevensa Johnstona (ang. Stevens Johnson syndrome, SJS) oraz toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN). Cięższe przypadki zaobserwowano po stosowaniu epoetyn długodziałających. W momencie przepisywania produktu pacjentów należy poinformować o oznakach i objawach oraz dokładnie monitorować pod kątem reakcji skórnych. W przypadku zaobserwowania oznak i objawów sugerujących wystąpienie tych reakcji należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Aranesp® i rozważyć alternatywne leczenie. U pacjentów, u których z powodu stosowania produktu Aranesp® wystąpiły przypadki ciężkich reakcji skórnych, takich jak SJS oraz TEN, nie należy nigdy więcej stosować produktu Aranesp®. W przebiegu leczenia czynnikami pobudzającymi erytropoetę, w tym produktem Aranesp®, opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwono krwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórnie. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoetę. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą produktu Aranesp®. Paradoksalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wystąpienie ciężkiej niedokrwistości związanej z małą liczbą retikulocytów powinno spowodować przerwanie leczenia epoetyną i przeprowadzenie testów na obecność przeciwciał przeciwko erytropoetynie. Opisywano przypadki pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem i rybawiryną, u których stosowano jednocześnie epoetynę. Nie są one zarejestrowane w leczeniu niedokrwistości związanej z wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Aranesp®, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja darbeopetyny alfa i HUEPO zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Aranesp® u pacjentów ze schorzeniami wątroby. Ponadto należy zachować ostrożność podając Aranesp® pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwiową. Stosowanie produktu Aranesp® przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo naczyniowego. Nasadka na igłę w ampulko strzykawce lub we wstrzykawkach półautomatycznych napełnionych zawiera suchą, naturalną gumę (pochodzą łąkę), która może powodować reakcje alergiczne. Aranesp® należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Aranesp® raportowano występowanie drgawek. Należy starannie rozważyć zgłoszone ryzyko zakrzepowych incydentów naczyniowych (ang. thrombotic vascular events, TVE) w odniesieniu do korzyści płynących z leczenia darbeopetyną alfa, w szczególności u pacjentów z wcześniej występującymi czynnikami ryzyka dla TVE, w tym otępieniu i TVE w wywiadzie (np. zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej, udar naczyniowy mózgu). Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. że zasadniczo jest „wolny od sodu”. Pacjenci z chorobą nowotworową: Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu. W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie produktu Aranesp® i innych czynników pobudzających erytropoetę wiąże się z: - skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl (8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoetę w tej populacji pacjentów; - skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l); - zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi

12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową nie-poddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoetę w tej populacji pacjentów; - obserwowanym 9% zwiększeniem ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu w grupie przyjmującej epoetynę alfa w skojarzeniu z leczeniem standardowym (z analogi początkowej) oraz 15% zwiększeniem ryzyka, którego nie można statystycznie wykluczyć u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi od 10 do 12 g/dl (6,2 do 7,5 mmol/l); - brakiem skuteczności stosowania darbeopetyny alfa względem placebo w odniesieniu do całkowitego przeżycia i przeżycia bez progresji choroby u pacjentów z niedobrokomórnowym rakiem płuc w stadium zaawansowanym stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l). W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji; oczekiwane przeżycie, śródowisko, w którym leczonego jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta. W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

Działania niepożądane: Następujące działania niepożądane określono jako związane z podawaniem produktu Aranesp®: nadciśnienie tętnicze, udar, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, drgawki, reakcje alergiczne, wysypka/rumień i aplazja układu czerwono krwinkowego (ang. pure red cell aplasia, PRCA). W badaniach, w których Aranesp® podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu. Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych i danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono, że częstość występowania działań niepożądanych wynosi: bardzo często: nadwrażliwość; często: nadciśnienie tętnicze, zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej, wysypka/rumień, ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęki; niezbyt często: drgawki, śniak w miejscu wstrzyknięcia, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia; częstość nieznaną: SJS/TEN, rumień wielopostaciowy, pęcherze, złuszczenie się skóry. Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z chorobą nowotworową obserwowano występowanie nadciśnienia tętniczego. Na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania zarówno u pacjentów z chorobą nowotworową, jak i w grupie otrzymującej placebo została oszacowana jako częsta. Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z chorobą nowotworową obserwowano reakcje nadwrażliwości. Na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania wszystkich reakcji nadwrażliwości u pacjentów z chorobą nowotworową została oszacowana jako bardzo częsta. Reakcje nadwrażliwości były również bardzo częste w grupie otrzymującej placebo. Raportowano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczną, obrzęk naczynioruchowy, alergiczny skurcz oskrzeli, wysypkę skórą i pokrzywkę związaną z darbeopetyną alfa. Zgłaszano przypadki ciężkich niepożądanych reakcji skórnych (SCARs), mogących zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem, w tym zespół Stevensa Johnstona (SJS) oraz toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (TEN). Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów otrzymujących darbeopetynę alfa raportowano drgawki. Na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania u pacjentów z chorobą nowotworową została oszacowana jako niezbyt częsta. Drgawki występowały często w grupie otrzymującej placebo.

Przedawkowanie: Nie została określona maksymalna ilość produktu Aranesp®, która może być podawana bezpiecznie w dawce pojedynczej lub wielokrotnej. Jeśli stężenie hemoglobiny nie jest dokładnie monitorowane i dawkowanie odpowiednio dostosowane, w wyniku stosowania produktu Aranesp® może wystąpić policytemia. Po przedawkowaniu produktu Aranesp® obserwowano przypadki ciężkiego nadciśnienia tętniczego.

Podmiot odpowiedzialny: Amgen Europe B.V., Minervum 7061; NL-4817 ZK Breda, Holandia.

Nr pozwolenia KE na dopuszczenie do obrotu: EU/1/01/185.

Przed zastosowaniem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Aranesp® - kategoria dostępności Rpz (recepta zastrzeżona) na podstawie Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu.

Bibliografia: 1. Pirker R i wsp. *Clin Ther.* 2016;1;38:122-135 2. Canon JL i wsp. *Med Oncol.* 2011;29:2291-2299

AMGEN®

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
ul. Puławska 145, 02-715 Warszawa
tel. (22) 581 30 00, fax (22) 581 30 01
www.amgen.pl

PL-ARAO-0520-00001
11.05.2020



DEBATY ONKOLOGICZNE

VIRTUAL MEETING

20–21 listopada 2020 roku

Przewodniczący Komitetu Naukowego:
prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem



19-0485.001.011

PATRONAT



ORGANIZATOR



Szczegółowe informacje i rejestracja na stronie internetowej:

www.debatyonko.viamedica.pl

PATRONAT MEDIALNY



PARTNER



Virtual Meeting 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.).

▼ Niniejszy produkt leczniczy 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.

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 tabletka powlekana zawiera 30 mg brygatynibu; *substancja pomocnicza o znanym działaniu:* każda tabletka powlekana zawiera 56 mg laktozy jednowodnej. Alunbrig 90 mg, każda tabletka powlekana zawiera 90 mg brygatynibu, *substancja pomocnicza o znanym działaniu:* każda tabletka powlekana zawiera 168 mg laktozy jednowodnej. Alunbrig 180 mg, każda tabletka powlekana zawiera 180 mg brygatynibu, *substancja pomocnicza o znanym działaniu:* każda tabletka powlekana zawiera 336 mg laktozy jednowodnej. **Postać farmaceutyczna:** Tabletki powlekane (tabletki). **Alunbrig 30 mg:** okrągła, biała lub prawie biała tabletka powlekana o średnicy około 7 mm z wytłoczonym oznakowaniem „U3” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie. **Alunbrig 90 mg:** owalna, biała lub prawie biała tabletka powlekana o długości około 15 mm z wytłoczonym oznakowaniem „U7” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie. **Alunbrig 180 mg:** owalna, biała lub prawie biała tabletka powlekana o długości około 19 mm z wytłoczonym oznakowaniem „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, ang. *anaplastic lymphoma kinase* – kinaza chłoniaka anaplastycznego) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorem ALK. Alunbrig jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP, leczonych wcześniej kryzotyningiem. **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. Ocenę 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. Stopnie zmniejszania dawki produktu leczniczego Alunbrig przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1: Zalecane stopnie zmniejszania dawki produktu leczniczego Alunbrig

Dawka	Stopnie zmniejszania 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
Idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc (niezakazne 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 niezakazne zapalenie płuc wystąpi 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 niezakazne zapalenie płuc wystąpi ponownie, produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.
	2. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> Jeśli niezakazne zapalenie płuc wystąpi 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 niezakazne zapalenie płuc wystąpi 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 niezakazne zapalenie płuc wystąpi 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 ≥ 160 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 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 ≤ 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 ≤ 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 ≤ 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 przzerwano 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. lub 4. stopnia ($> 5,0 \times$ GGN) w połączeniu z bólem lub osłabieniem mięśni stopnia ≥ 2	<ul style="list-style-type: none"> Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu zwiększonej aktywności CPK do ≤ 1. stopnia ($\leq 2,5 \times$ GGN) lub do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w takiej samej dawce. Jeśli zwiększenie aktywności CPK 3. lub 4. stopnia wystąpi ponownie w połączeniu z bólem lub osłabieniem mięśni stopnia ≥ 2, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu zwiększonej aktywności CPK do ≤ 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 ≤ 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

Działanie niepożądane	Nasilenie*	Dostosowanie dawki
Zwiększenie aktywności lipazy lub amylazy	Zwiększenie aktywności lipazy lub amylazy 3. stopnia (>2,0 × GGN)	należy wstrzymać do czasu poprawy aktywności do ≤ 1. stopnia (≤ 1,5 × GGN) lub do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1.
	Zwiększenie aktywności lipazy lub amylazy 4. stopnia (>5,0 × GGN)	• Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu aktywności lipazy lub amylazy do ≤ 1. stopnia (≤ 1,5 × GGN), a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1.
Hepatotoksyczność	Zwiększenie aktywności do ≥ 3. stopnia (> 5,0 × GGN) aminotransferazy alaninowej (AIAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) ze stężeniem bilirubiny wynoszącym ≤ 2 × GGN	• Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu poprawy do stanu początkowego lub do aktywności enzymów wątrobowych mniejszej lub równej 3 × GGN, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1.
	Zwiększenie aktywności ≥ 2. stopnia (> 3 × GGN) AIAT lub AspAT z jednoczesnym zwiększeniem stężenia całkowitej bilirubiny >2 × GGN przy braku cholestazy lub hemolizy	• Produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.
Hiperlikemia	W przypadku 3. stopnia (ponad 250 mg/dl lub 13,9 mmol/l) lub większej	• 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	• 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	• Produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.
Inne działania niepożądane	3. stopnia	• 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	• 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 (NCICTCAE 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-Pugh'a) lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugh'a) nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Alunbrig. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugh'a) 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. 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 idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc/niezakaźne 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. Grejfrut lub sok grejfrutowy mogą zwiększać stężenia brygatynibu 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 idiopatycznego śródmiąższowego zapalenia płuc /niezakaźnego zapalenia płuc (patrz punkt **Działania niepożądane**). 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 kryptotynibu a przyjęciem pierwszej dawki produktu leczniczego Alunbrig. Te czynniki należy uwzględnić podczas rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Alunbrig. Pacjenci z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc lub niezakaźnym polekowym zapaleniem płuc byli wyłączeni z udziału w zasadniczych badaniach klinicznych. U niektórych pacjentów niezakaźne 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 niezakaźnego zapalenia płuc u każdego pacjenta z nasileniem objawów ze strony układu oddechowego należy niezwłocznie zbadać. Jeśli podejrzewa się niezakaźne zapalenie płuc, należy wstrzymać podawanie dawek produktu leczniczego Alunbrig i ocenić pacjenta w zakresie innych przyczyn objawów (np. zator tętnicy płucnej, progresja nowotworu i zakaźne zapalenie płuc). Dawkę należy odpowiednio dostosować. **Nadciśnienie tętnicze:** U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowało nadciśnienie tętnicze. W trakcie leczenia produktem leczniczym Alunbrig należy regularnie kontrolować ciśnienie krwi. Nadciśnienie tętnicze należy leczyć zgodnie ze standardowymi wytycznymi dotyczącymi kontrolowania ciśnienia krwi. Częstość pracy serca należy kontrolować częściej u pacjentów, którzy jednocześnie muszą przyjmować produkt leczniczy o znanym działaniu powodującym bradykardię. W przypadku ciężkiego nadciśnienia tętniczego (≥ 3. stopnia), należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Alunbrig do czasu powrotu nadciśnienia tętniczego do 1. stopnia lub do stanu początkowego. Dawkę 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 oraz ewentualnego współwystępowania bólu lub osłabienia mięśni, 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. **Hiperlikemia:** 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 hiperlikemii, 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. **Plodność:** 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. Mężczyzn 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:** Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (≥ 25%) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w zalecanej schemacie dawkowania były: zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności CPK, hiperlikemia, zwiększenie aktywności lipazy, hiperinsulinemia, biegunka, zwiększenie aktywności AIAT, zwiększenie aktywności amylazy, niedokrwistość, nudności, zmęczenie, hipofosfatemia, zmniejszenie liczby limfocytów, kaszel, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, wysypka, wydłużenie APTT, bóle mięśni, ból głowy, nadciśnienie tętnicze, zmniejszona liczba krwinek białych, duszność i wymioty. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (≥ 2%) obserwowanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w zalecanej schemacie dawkowania, oprócz działań

związanych z progresją nowotworu, były: zapalenie płuc, niezakaźne zapalenie płuc, duszność i gorączka. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych: Dane opisane poniżej odzwierciedlają ekspozycję na Alunbrig w zalecanym schemacie dawkowania w trzech badaniach klinicznych: badaniu fazy III (ALTA 1L) obejmującym pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP nie leczonych wcześniej inhibitorem ALK (n = 136), badaniu fazy II (ALTA) obejmującym pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig z ALK-dodatnim NDRP, u których uprzednio doszło do progresji podczas leczenia krzytotynibem (n = 110), oraz rozszerzonym badaniu fazy I/II z eskalacją dawki obejmującym pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi (n = 28). Mediana czasu trwania ekspozycji u pacjentów otrzymujących Alunbrig w zalecanym schemacie dawkowania w tych badaniach wyniosła 21,8 miesiąca. Zgłaszane działania niepożądane przedstawiono w Tabeli 3 i są one uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów, preferowanego terminu i częstości występowania. Częstość występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy określonej częstości działania niepożądane przedstawiono w porządku malejącym według częstości występowania.

Tabela 3: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig [według Standardowych Kryteriów Terminologicznych Działań Niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) wersja 4.03] przy stosowaniu schematu 180 mg (N = 274)

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane ¹ wszystkie stopnie	Działania niepożądane 3.-4. stopnia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie płuc ^{a,b} 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 limfocytów
	Często	Zmniejszenie liczby płytek krwi	Wydłużenie APTT Niedokrwistość
	Niezbyt często		Zmniejszenie liczby neutrofilii
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hiperglikemia Hiperinsulinemia ^c Hipofosfatemia Hipomagnezemia Hiperkalcemia Hiponatremia Hipokaliemia Zmniejszone łaknienie	
	Często		Hipofosfatemia Hiperglikemia Hiponatremia Hipokaliemia Zmniejszone łaknienie
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenność	
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy ^d Neuropatia obwodowa ^e Zawroty głowy	
	Często	Zaburzenia pamięci Zaburzenia smaku	Ból głowy ^d Neuropatia obwodowa ^e
	Niezbyt często		Zawroty głowy
Zaburzenia oka	Bardzo często	Zaburzenia widzenia ^f	
	Często		Zaburzenia widzenia ^f
Zaburzenia serca	Często	Bradykardia ^g Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG Tachykardia ^h Kołatanie serca	Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG
	Niezbyt często		Bradykardia ^g
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze ⁱ	Nadciśnienie tętnicze ⁱ
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel Duszności ^j	
	Często	Niezakaźne zapalenie płuc ^k	Niezakaźne zapalenie płuc ^k Duszności ^j
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Zwiększenie aktywności lipazy Biegunka Zwiększenie aktywności amylazy Nudności Wymioty Ból brzucha ^l Zaparcie Zapalenie jamy ustnej ^m	Zwiększenie aktywności lipazy
	Często	Suchość w jamie ustnej Niestrawność Wzdęcie z oddawaniem gazów	Zwiększenie aktywności amylazy Nudności Ból brzucha ^l Biegunka
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki	Wymioty Zapalenie jamy ustnej ^m Niestrawność Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności AspAT Zwiększenie aktywności AIAT Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	
	Często	Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Hiperbilirubinemia	Zwiększenie aktywności AIAT Zwiększenie aktywności AspAT Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej
	Niezbyt często		Hiperbilirubinemia

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

[†] Częstości działań niepożądanych leku związanych ze zmianami w wynikach laboratoryjnych badań biochemicznych i hematologicznych określono na podstawie częstości nieprawidłowych odchyłań w wynikach laboratoryjnych w stosunku do wartości początkowych.

^a Obejmuje atypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc, zachyłkowe zapalenie płuc, kryptokokowe zapalenie płuc, zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie płuc

^b Obejmuje zdarzenia 5. stopnia

^c Bez podania stopnia

^d Obejmuje bóle głowy, bóle głowy pochodzenia zatokowego, dyskomfort w obrębie głowy, migrenę, napięciowe bóle głowy

^e Obejmuje parestezie, obwodową neuropatię czuciową, nieprawidłowe odczuwanie bodźców, przeczulicę, niedoczulicę, nerwoból, neuropatię obwodową, neurotoksyczność, obwodową neuropatię ruchową, polineuropatię, uczucie pieczenia, neuralgię poopryszczkową

^f Obejmuje zmienioną percepcję głębi widzenia, zaćmę, nabytą ślepotę barw, podwójne widzenie, jaskrę, zwiększone ciśnienie śródgałkowe, obrzęk plamki żółtej, światłowstręt, fotopsję, obrzęk siatkówki, niewyraźne widzenie, zmniejszoną ostrość widzenia, ubytek pola widzenia, zaburzenia widzenia, odwarstwienie ciała szklistego, straty ciała szklistego, zaniewidzenie jednooczne (*amaurosis fugax*)

^g Obejmuje bradykardię, bradykardię zatokową

^h Obejmuje tachykardię zatokową, tachykardię, tachykardię przedsińkową, zwiększenie częstości akcji serca

ⁱ Obejmuje wzrost ciśnienia tętniczego krwi, nadciśnienie rozkurczowe, nadciśnienie, nadciśnienie skurczowe

^j Obejmuje duszność, duszność wysiłkową

^k Obejmuje idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc, niezakaźne zapalenie płuc

^l Obejmuje dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia brzucha, bóle brzucha, bóle w podbrzuszu, bóle w nadbrzuszu, dyskomfort w nadbrzuszu

^m Obejmuje aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, owrożdżenie aftowe, owrożdżenie jamy ustnej, pecherz w jamie ustnej

ⁿ 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, kontaktowe zapalenie skóry, uogólniony rumień, wysypkę pecherzykową, pokrzywkę, wysypkę polekową, toksyczne wykwity skórne

^o Obejmuje świąd, świąd alergiczny, świąd uogólniony, świąd narządów płciowych, świąd sromu i pochwy

^p Obejmuje bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle mięśni, skurcze mięśni, napięcie mięśni, drgania mięśni, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy

^q Obejmuje astenię, męczliwość

^r Obejmuje obrzęk powiek, obrzęk twarzy, obrzęk obwodowy, obrzęk okołoooczodowy, obrzęk twarzy, uogólniony obrzęk, obrzęk obwodowy, obrzęk naczyńioruchowy, obrzęk warg, obrzęk okołoooczodowy, obrzęk skóry, obrzęk powiek

^s Obejmuje zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, hipercholesterolemię

Opis wybranych działań niepożądanych: Działania niepożądane dotyczące płuc: W badaniu ALTA 1L u 2,9% pacjentów wystąpiło idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc /niezakaźne zapalenie płuc dowolnego stopnia we wczesnym okresie leczenia (w ciągu 8 dni), przy czym idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc /niezakaźne zapalenie płuc 3.-4. stopnia wystąpiło u 2,2% pacjentów. Żaden przypadek idiopatycznego śródmiąższowego zapalenia płuc /niezakaźnego zapalenia płuc nie zakończył się zgonem. Ponadto u 3,7% pacjentów wystąpiło niezakaźne zapalenie płuc w późniejszym okresie leczenia. W badaniu ALTA u 6,4% pacjentów wystąpiły działania niepożądane dotyczące płuc dowolnego stopnia, w tym idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc /niezakaźne zapalenie płuc, zapalenie płuc i duszności, we 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 przerywano, 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 niezakaźne zapalenie płuc w późniejszym okresie leczenia, u 2 pacjentów było to niezakaźne zapalenie płuc 3. stopnia. *Pacjenci w podeszłym wieku:* Wczesne działania niepożądane dotyczące płuc zgłoszono u 10,1% pacjentów w wieku 65 lat i starszych, w porównaniu do 3,1% pacjentów w wieku < 65 lat. *Nadciśnienie tętnicze:* Nadciśnienie tętnicze zgłaszano u 30% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w grupie otrzymującej dawkę 180 mg, w tym u 11% było to nadciśnienie tętnicze 3. stopnia. Zmniejszenie dawki z powodu nadciśnienia nastąpiło u 1,5% pacjentów w grupie otrzymującej dawkę 180 mg. Średnie skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi u wszystkich pacjentów wzrosło z upływem czasu. *Bradykardia:* Bradykardię zgłaszano u 8,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w dawce 180 mg. Częstość pracy serca poniżej 50 uderzeń na minutę (uderzeń/min) zgłaszano u 8,4% pacjentów w grupie otrzymującej dawkę 180 mg. *Zaburzenia widzenia:* Działania niepożądane związane z zaburzeniami widzenia zgłaszano u 14% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w dawce 180 mg. Spośród nich zgłoszono 3 działania niepożądane 3. stopnia (1,1%), w tym obrzęk plamki i zaćmę. Zmniejszenie dawki w przypadku zaburzeń widzenia wystąpiło u dwóch pacjentów (0,7%) w grupie otrzymującej dawkę 180 mg. *Neuropatia obwodowa:* Działania niepożądane związane z neuropatią obwodową zgłaszano u 20% pacjentów leczonych w grupie otrzymującej dawkę 180 mg. Wszystkie działania niepożądane związane z neuropatią obwodową ustąpiły u 33% pacjentów. Mediana czasu trwania działań niepożądanych związanych z neuropatią obwodową wyniosła 6,6 miesiąca, a maksymalny czas trwania to 28,9 miesiąca. *Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK):* W badaniu ALTA 1L i ALTA zwiększenie aktywności CPK zgłaszano u 64% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w dawce 180 mg. Częstość występowania zwiększenia aktywności CPK 3.-4. stopnia wynosiła 18%. Mediana czasu do wystąpienia zwiększenia aktywności CPK wynosiła 28 dni. Zmniejszenie dawki w przypadku zwiększenia aktywności CPK wystąpiło u 10% pacjentów w grupie otrzymującej dawkę 180 mg. *Zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych:* Zwiększenie aktywności amylazy i lipazy zgłaszano odpowiednio u 47% i 54% 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 7,7% i 15%. 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 4,7% i 2,9% pacjentów w grupie otrzymującej dawkę 180 mg. *Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych:* Zwiększenie aktywności ALAT i AspAT zgłaszano odpowiednio u 49% i 68% pacjentów leczonych produktem Alunbrig w dawce 180 mg. W przypadku zwiększenia aktywności ALAT i AspAT do 3. i 4. stopnia częstość wynosiła odpowiednio 4,7% i 3,6%. Zmniejszenie dawki w związku ze zwiększeniem aktywności ALAT i AspAT nastąpiło u, odpowiednio, 0,7% i 1,1% pacjentów przyjmujących dawkę 180 mg. *Hiperglikemia:* U 61% pacjentów wystąpiła hiperglikemia. Hiperglikemia 3. stopnia wystąpiła u 6,6% pacjentów. U żadnego pacjenta nie zmniejszono dawki z powodu hiperglikemii. *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, tabletki powlekane: Okrągłe butelki z szeroką szyjką 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, tabletki powlekane: Okrągłe butelki z szeroką szyjką 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 tabletek powlekanych. Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane: Okrągłe butelki z szeroką szyjką z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z dwuczęściową polipropylenową zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci z foliową uszczelką indukcyjną, zawierające 30 tabletek powlekanych, wraz 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 pudełkami 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, 2630 Taastrup, Dania. **Numery pozwoleń 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. **Opłatność:** Leczenie finansowane w całości ze środków publicznych w ramach programu lekowego: Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r. 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

ABY WYPRZEDZIĆ PROGRESJĘ

JUŻ REFUNDOWANY*

▼ 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 kryzotyningiem,
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: 67%^{c,d}**
(95% CI: 41 - 87; n=18)



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

Mediana PFS: 16,7 miesięcy^c
(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).

* Kategoria dostępności: Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Odpłatność: Leczenie finansowane w całości ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.6: Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r. ³

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]. 3. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-24-sierpnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2020-r>

Takeda
ONCOLOGY

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. n. med. Maciej Krzakowski

Zastępcy Redaktora Naczelnego

prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki
dr hab. med. n. Tomasz Kubiawski, prof. CMKP
prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski
prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Składowski
prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki

Rada Naukowa

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

prof. dr hab. n. med. Jan Kulpa
lek. Łukasz Kwinta
dr hab. n. med. Maria Litwiniuk
dr n. med. Aleksandra Łacko
prof. Ruggero De Maria (Rome, Italy)
dr Mario Mandala (Bergamo, Italy)
dr hab. n. med. Radosław Mądry
dr n. med. Janusz Meder
dr hab. n. med. Sergiusz Nawrocki
prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Olszewski
dr n. med. Adam Plużański
prof. dr hab. n. med. Maria Podolak-Dawidziak
dr hab. n. med. Barbara Radecka
prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak
prof. dr hab. n. med. Kazimierz Roszkowski
prof. dr hab. n. med. Ewa Sierko
dr Silvia Stacchiotti (Milan, Italy)
dr Ryszard Szydło (London, UK)
prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki
prof. dr hab. n. med. Jan Walewski
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Warzocha
prof. dr hab. n. 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>, wsp.viamedica.pl



19-0214.006.001

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>



VIRTUAL MEETING



Warsaw Sarcoma Meeting 2020

5 grudnia 2020 roku

Przewodniczący Komitetu
Naukowego

prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

PATRONAT



 Polskie Towarzystwo
Onkologii Klinicznej

Szczegółowe informacje oraz rejestracja na stronie internetowej:

www.warsawsarcoma.viamedica.pl

ORGANIZATOR



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.)



19-0515.001.011

Nazwa produktu leczniczego i nazwa powszechnie stosowana:
KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnych oraz tych substancji pomocniczych, które mają istotne znaczenie dla właściwego stosowania produktu leczniczego:

Jedna fiołka 4 ml koncentratu zawiera 100 mg pembrolizumabu.
Każdy ml koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu.
Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (ang. PD-1, programmed cell death-1) (izotyp IgG4/kappa ze stabilizującą modyfikacją sekcji regionu Fc) wytwarzane metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chowika chińskiego.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 **Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)**.

Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do białegożółtego roztwór o pH 5,2 – 5,8.

Wskazanie lub wskazania terapeutyczne do stosowania:

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych.
U osób dorosłych produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji (patrz punkt 5.1 CHPL).
Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumour proportion score) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.
Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksesem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nieplaskonablonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej.
Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem lub nab-paklitaksem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu plaskonablonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych.
Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną.
Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotnym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant) i leczeniu brentuksymabem z wedotylną (ang. BV, brentuximab vedotin), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotylną.
Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny (patrz punkt 5.1 CHPL).
Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatinę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 (patrz punkt 5.1CHPL).
Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5 fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotnego raka plaskonablonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 (patrz punkt 5.1CHPL).
Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu plaskonablonkowego raka głowy i szyi nawrotnego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu (patrz punkt 5.1 CHPL).
Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z aktywnym jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych (patrz punkt 5.1CHPL).

Dawkowanie i sposób podawania:

Leczenie musi być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu nowotworów.
Ocena ekspresji PD-L1 u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, rakiem urotelialnym lub plaskonablonkowym rakiem głowy i szyi
W przypadku leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA w monoterapii zaleca się wykonanie badania ekspresji PD L1 w tkance nowotworowej za pomocą zwalidowanego testu w celu wybrania pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca lub nieleczonym wcześniej rakiem urotelialnym (patrz punkty 4.1, 4.4, 4.8 i 5.1).
Pacjentów z plaskonablonkowym rakiem głowy i szyi należy kwalifikować do leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platynie i 5 fluorouracylu (5-FU) na podstawie dodatknej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej potwierdzonej zwalidowanym testem (patrz punkty 4.1, 4.4, 4.8 i 5.1).
Dawkowanie
Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.
Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA w leczeniu skojarzonym to 200 mg co 3 tygodnie, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.
Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy KEYTRUDA do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowo przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stali klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji.
W leczeniu adjuwantowym czerniaka produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać aż do nawrotu choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub przez okres do jednego roku.
Opóźnienie podania dawki lub zakończenie leczenia (patrz również punkt 4.4)
Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego KEYTRUDA. Należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA w celu opanowania działań niepożądanych zgodnie z opisem w Tabeli 1.

Tabela 1: Zalecane modyfikacje leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Stopień nasilenia	Modyfikacja leczenia
Zapalenie płuc	Stopień 2	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Stopnie 3 lub 4, lub nawracające stopnia 2.	Zakończyć
Zapalenie jelita grubego	Stopnie 2 lub 3	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Stopień 4 lub nawracające stopnia 3.	Zakończyć

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Stopień nasilenia	Modyfikacja leczenia
Zapalenie nerek	Stopień 2 ze stężeniami kreatyniny $> 1,5$ do ≤ 3 razy powyżej górnej granicy normy (GGN)	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Stopień ≥ 3 ze stężeniami kreatyniny > 3 razy powyżej GGN	Zakończyć
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność kory nadnerczy stopnia 2, i zapalenie przysadki mózgujowej	Wstrzymać leczenie do czasu uzyskania kontroli za pomocą substytucji hormonalnej
	Niedoczynność kory nadnerczy stopnia 3 lub 4, lub objawowe zapalenie przysadki mózgujowej Cukrzyca typu 1 z hiperglikemią stopnia ≥ 3 (stężenia glukozy > 250 mg/dl lub $> 13,9$ mmol/l) lub z kwasica ketonową Nadczynność tarczycy stopnia ≥ 3 .	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1* U pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi stopnia 3, lub 4., które uległy poprawie do stopnia 2, lub niższego i są kontrolowane substytucją hormonalną, zależnie od wskazań, można rozważyć kontynuację stosowania pembrolizumabu po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne. W przeciwnym razie leczenie należy zakończyć.
Zapalenie wątroby UWAGA: wytyczne dotyczące dawkowania u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z aktywnym ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych zamieszczono pod tabelą.	Stopień 2 z aktywnością aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) > 3 do 5 razy powyżej GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej $> 1,5$ do 3 razy powyżej GGN	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Stopień ≥ 3 z aktywnością AspAT lub AlAT > 5 razy powyżej GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej > 3 razy powyżej GGN	Zakończyć
Reakcje skórne	U pacjentów z przerzutami do wątroby z wysiękowym podwyższeniem aktywności AspAT lub AlAT stopnia 2., zapalenie wątroby ze wzrostem aktywności AspAT lub AlAT $\geq 50\%$ trwającym ≥ 1 tydzień	Zakończyć
	Stopień 3 lub 4	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Stopień 4 lub potwierdzony SJS lub TEN	Zakończyć
	Opierając się na stopniu nasilenia i rodzaju działania niepożądanego (stopień 2 lub stopień 3)	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
Reakcje związane z infuzją dożylną	Zapalenie mięśnia sercowego stopnie 3 lub 4 Zapalenie mózgu stopnie 3 lub 4 Zespół Guillain-Barré stopnie 3 lub 4	Zakończyć
	Stopień 4 lub nawracające stopnia 3.	Zakończyć
	Stopnie 3 lub 4	Zakończyć

Uwaga: stopnie toksyczności wg kryteriów Powszechnej Terminologii Zdarzeń Niepożądanych National Cancer Institute (ang. NCI-CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), wersja 4.

*Jeśli objawy toksyczności związane z leczeniem nie ulegają poprawie do stopni 0-1 w ciągu 12 tygodni od podania ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA lub jeśli w ciągu 12 tygodni nie jest możliwe zmniejszenie dawek kortykosteroidów do dawki ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA należy zakończyć.

U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego bezpieczeństwo ponownego rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem nie jest znane.

Należy zakończyć stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych stopnia 4, lub w przypadku nawracających działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego stopnia 3., chyba że w Tabeli 1 stwierdzono inaczej.

W przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej stopnia 4., tylko u pacjentów z cHL należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1.

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z aktywnym w raku nerkowokomórkowym

U pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych produktem leczniczym KEYTRUDA w skojarzeniu z aktywnym po informacji dotyczące dawkowania aktywnu należy sięgnąć do Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL). Podczas stosowania w skojarzeniu z pembrolizumabem zwiększenie dawki aktywnu powyżej dawki początkowej wynoszącej 5 mg można rozważyć w odstępach co najmniej 6-tygodniowych (patrz punkt 5.1CHPL).

W przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych produktem leczniczym KEYTRUDA w skojarzeniu z aktywnym:

Jeżeli aktywność AlAT lub AspAT przekroczy co najmniej 3 krotnie, ale mniej niż 10 krotnie GGN, bez towarzyszącego temu zwiększeniu stężenia bilirubiny całkowitej co najmniej 2 krotnie powyżej GGN, należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA oraz aktywnu do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1. Można rozważyć leczenie kortykosteroidami. Po ustąpieniu objawów można rozważyć ponowne włączenie jednego leku, a następnie obu leków. W przypadku ponownego włączenia aktywnu można rozważyć zmniejszenie jego dawki zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL dla aktywnu. Jeżeli aktywność AlAT lub AspAT przekroczy co najmniej 10 krotnie GGN lub przekroczy co najmniej 3 krotnie GGN z towarzyszącym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej co najmniej 2 krotnie powyżej GGN, należy zakończyć podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA i aktywnu oraz rozważyć leczenie kortykosteroidami. Pacjenci leczeni produktem leczniczym KEYTRUDA muszą otrzymać kartę ostrzeżeń dla pacjenta oraz zostać poinformowani o ryzyku związanym z leczeniem produktem leczniczym KEYTRUDA (patrz także Ulotka dla pacjenta).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.1). Dane zebrane od pacjentów w wieku ≥ 65 lat są zbyt ograniczone, aby możliwe było wyciągnięcie wniosków

dotyczących populacji z klasycznym chłoniakiem Hodgkina (patrz punkt 5.1). Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania pembrolizumabu w monoterapii u pacjentów po resekcji czerniaka stopnia III, dotyczące stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aktywnym w pacjentów z zaawansowanym rakiem nerwowokomórkowym, w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami oraz dotyczące stosowania pembrolizumabu (w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią) u pacjentów otrzymujących leczenie pierwszego rzutu z powodu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego w wieku ≥ 75 lat (patrz punkty 4.4 i 5.1 CHPL).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 oraz 5.2 CHPL).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 oraz 5.2 CHPL).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego KEYTRUDA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2 CHPL.

Sposób podawania

Produkt leczniczy KEYTRUDA podawany jest we wlewie dożylnym. Musi być podawany w infuzji przez 30 minut. Produktu leczniczego KEYTRUDA nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie.

Dane dotyczące stosowania w leczeniu skojarzonym, patrz CHPL stosowanych jednocześnie leków.

W przypadku podawania produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią podawaną dożylnie, produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać jako pierwszy.

Instrukcja dotycząca rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 CHPL.

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 CHPL.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

W celu umożliwienia identyfikacji biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę własną i numer serii podawanego produktu.

Ocena ekspresji PD-L1

W przypadku oceny ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej istotny jest wybór dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody w celu zminimalizowania fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich wyników oznaczeń.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, w tym ciężkie i zakończone zgonem. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występujących podczas leczenia pembrolizumabem była odwracalna i ustępowała po przerwanieniu leczenia pembrolizumabem, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały również po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące więcej niż jednego układu w organizmie mogą wystąpić jednocześnie.

W przypadku podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia jego etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Kierując się stopniem nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu i podać kortykosteroidy. Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1 należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować je co najmniej przez 1 miesiąc. Opierając się na ograniczonych danych pochodzących z badań klinicznych u pacjentów z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego, które nie mogły być kontrolowane kortykosteroidami, można rozważyć ogólnoustrojowe zastosowanie innych leków immunosupresyjnych.

Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia ≤ 1 a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4., za wyjątkiem zaburzeń endokrynologicznych, które mogą być kontrolowane substytucją hormonalną (patrz punkty 4.2 i 4.8 CHPL).

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie zapalenia płuc (patrz punkt 4.8 CHPL). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia płuc. W przypadku podejrzenia zapalenia płuc rozpoznanie należy potwierdzić na podstawie badań radiologicznych płuc i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia płuc stopnia 2. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia płuc stopnia 3., stopnia 4. lub nawracającego w stopniu 2. (patrz punkt 4.2 CHPL).

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Zgłaszano występowanie zapalenia jelita grubego u pacjentów przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8 CHPL). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 2. lub stopnia 3. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 4. lub nawracającego w stopniu 3 (patrz punkt 4.2 CHPL). Należy wziąć pod uwagę możliwe ryzyko perforacji przewodu pokarmowego.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby u pacjentów przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności wątroby (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) i objawów zapalenia wątroby oraz wykluczyć inne przyczyny. Należy podać kortykosteroidy (dawka początkowa 0,5-1 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia 2) lub 1-2 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia ≥ 3) prednizonu lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz, kierując się stopniem podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych, należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu (patrz punkt 4.2 CHPL).

Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego

Zgłaszano występowanie zapalenia nerek u pacjentów przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności nerek i wykluczyć inne przyczyny zaburzenia czynności nerek. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz, kierując się stopniem podwyższenia stężenia kreatyniny należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia nerek stopnia 2., oraz zakończyć stosowanie leku na stałe w przypadku zapalenia nerek stopnia 3. lub stopnia 4. (patrz punkt 4.2 CHPL).

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

Podczas leczenia pembrolizumabem obserwowano występowanie ciężkich zaburzeń endokrynologicznych, w tym niedoczynności kory nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy.

W przypadku wystąpienia endokrynopatii pochodzenia immunologicznego może być konieczne długotrwałe stosowanie substytucji hormonalnej.

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie niedoczynności kory nadnerczy (pierwotnej i wtórnej). U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano także występowanie zapalenia przysadki. (Patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych niedoczynności kory nadnerczy i zapalenia przysadki (w tym niedoczynności przysadki) i wykluczyć inne przyczyny. W celu leczenia niedoczynności kory nadnerczy należy podać kortykosteroidy i inne rodzaje substytucji hormonalnej, w zależności od wskazań klinicznych. W razie niedoczynności kory nadnerczy stopnia 2. lub objawowego zapalenia przysadki należy wstrzymać stosowanie pembrolizumabu do momentu uzyskania kontroli za pomocą substytucji hormonalnej. W przypadku niedoczynności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., lub

objawowego zapalenia przysadki mózgowej należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Można również rozważyć kontynuację stosowania pembrolizumabu po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne (patrz punkt 4.2 CHPL). W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność przysadki mózgowej i stężenia hormonów.

Zgłaszano występowanie cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej, u pacjentów przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia hiperglikemii lub innych objawów podmiotowych i przedmiotowych cukrzycy. W leczeniu cukrzycy typu 1 należy podać insulinę, w przypadku cukrzycy typu 1 związanej z hiperglikemią stopnia ≥ 3 . lub kwasica ketonowa należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu do czasu uzyskania kontroli metabolicznej (patrz punkt 4.2 CHPL).

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab obserwowano występowanie zaburzeń czynności tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy; mogą one wystąpić w każdym momencie leczenia. Niedoczynność tarczycy zgłaszano częściej u pacjentów z HNSC po wcześniejszej radioterapii. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) oraz objawów podmiotowych i przedmiotowych zaburzeń czynności tarczycy. Niedoczynność tarczycy może być leczona poprzez substytucję hormonalną, bez konieczności przerywania leczenia i stosowania kortykosteroidów. Nadczynność tarczycy może być leczona objawowo. Stosowanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku nadczynności tarczycy stopnia ≥ 3 . do czasu regresji do stopnia ≤ 1 . W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność tarczycy i stężenia hormonów.

W przypadku pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi stopnia 3. lub 4., które uległy poprawie do stopnia 2. lub niższego i są kontrolowane substytucją hormonalną, zależnie od wskazań, po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, można rozważyć kontynuowanie podawania pembrolizumabu, jeśli to konieczne. W przeciwnym razie leczenie należy przerwać (patrz punkty 4.2 i 4.8 CHPL).

Niepożądane reakcje skórne pochodzenia immunologicznego

U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych pochodzenia immunologicznego (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować w przypadku podejrzenia ciężkich reakcji skórnych i należy wykluczyć inną etiologię takich powikłań. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego podawanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku reakcji skórnych stopnia 3. do czasu poprawy do stopnia ≤ 1 , lub zakończyć w przypadku reakcji skórnych stopnia 4. i podać kortykosteroidy (patrz punkt 4.2 CHPL).

U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. TEN) (patrz punkt 4.8 CHPL). W przypadku wystąpienia SJS lub TEN należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu, a pacjenta należy skierować do ośrodka medycznego specjalizującego się w diagnostyce i leczeniu tych schorzeń. W przypadku potwierdzenia SJS lub TEN należy całkowicie zakończyć podawanie pembrolizumabu (patrz punkt 4.2 CHPL).

Należy starannie rozważyć zastosowanie pembrolizumabu u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła ciężka lub zagrażająca życiu niepożądana reakcja skórna podczas wcześniejszego leczenia innymi lekami przeciwnowotworowymi pobudzającymi układ odpornościowy.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

W badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie następujących dodatkowych, istotnych klinicznie działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego: zapalenie błony naczyńowej oka, zapalenie stawów, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, zespół Guillain-Barré, zespół miasteniczny, niedokrwistość hemolityczna, sarkoidoza, zapalenie mózgu i zapalenie rdzenia kręgowego (patrz punkty 4.2 i 4.8 CHPL).

W zależności od stopnia nasilenia i rodzaju działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zdarzeń stopnia 2. lub stopnia 3. i zastosować kortykosteroidy. Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia ≤ 1 a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku zapalenia mięśnia sercowego stopnia 3 lub 4, zaburzeń endokrynologicznych lub zespołu Guillain-Barré (patrz punkty 4.2 i 4.8 CHPL).

Działania niepożądane związane z przeszczepieniem

Odrzucenie przeszczepionego narządu litego

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 notowano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu litego. Leczenie pembrolizumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu litego u biorców. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia pembrolizumabem wobec ryzyka odrzucenia przeszczepionego narządu.

Powikłania po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. HSCT, Haematopoietic Stem Cell Transplant)

Allogeniczne przeszczepienie HSCT po leczeniu pembrolizumabem

U pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu HSCT po wcześniejszym leczeniu pembrolizumabem, występowały przypadki choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (ang. GVHD, Graft-Versus-Host Disease) i choroby zarostowej żył wątrobowych (ang. VOD, Venoo-occlusive Disease). Do czasu udostępnienia większej liczby danych w każdym przypadku należy dokonywać starannej oceny korzyści osiągniętych dzięki HSCT oraz możliwego zwiększenia ryzyka powikłań związanych z przeszczepieniem (patrz punkt 4.8 CHPL).

Allogeniczne przeszczepienie HSCT przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem

U pacjentów po allogenicznym HSCT w wywiadzie po leczeniu pembrolizumabem, zgłaszano przypadki ostrej choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi”, w tym choroby GVHD zakończonej śmiercią. U pacjentów, u których wystąpiła GVHD po zabiegu przeszczepienia, może występować zwiększone ryzyko GVHD po leczeniu pembrolizumabem. W przypadku pacjentów po allogenicznym HSCT w wywiadzie należy rozważyć stosunek korzyści z leczenia pembrolizumabem do możliwego ryzyka wystąpienia GVHD.

Reakcje związane z infuzją dożylną

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z wlewem dożylnym, w tym nadwrażliwość i anafilaksja (patrz punkt 4.8). W przypadku reakcji związanych z infuzją dożylną stopni 3. lub 4. należy przerwać infuzję i zakończyć stosowanie pembrolizumabu (patrz punkt 4.2). Pacjenci, u których wystąpią reakcje związane z infuzją dożylną stopni 1. lub 2., mogą nadal otrzymywać pembrolizumab pod ścisłą obserwacją. Można rozważyć podanie premedykacji z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych i antyhistaminowych.

Środki ostrożności specyficzne dla choroby

Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego u pacjentów, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą cisplatinę i u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10

Przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem u pacjentów z gorszym rokowaniem i (lub) z agresywną postacią choroby, lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania pembrolizumabu. W przypadku osób z rakiem urotelialnym odnotowano większą liczbę zgonów w ciągu 2 miesięcy w grupie przyjmującej pembrolizumab w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię (patrz punkt 5.1). Czynniki związane z wczesnymi zgonami obejmowały chorobę szybko postępującą w trakcie wcześniejszej terapii pochodnymi platyny oraz przerzuty do wątroby.

Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego u pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej cisplatinę i u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10

Populacja badana w badaniu KEYNOTE-052, dobrana z uwzględnieniem rokowania i charakterystyki choroby w punkcie początkowym badania, obejmowała część pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii złożonej opartej na karboplatynie, dla których korzyści oceniane są w badaniu porównawczym oraz pacjentów kwalifikujących się do monoterapii, dla których dane z badania randomizowanego nie są dostępne. Dodatkowo, nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów w gorszym stanie (np. ze stopniem sprawności 3 w skali ECOG), którzy nie mogą być zakwalifikowani do chemioterapii. Z tego względu w tej populacji pembrolizumab należy stosować ostrożnie, po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka w każdym przypadku indywidualnie.

Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc

Ogólnie, częstość występowania działań niepożądanych jest większa w przypadku leczenia

skorajzonego pembrolizumabem niż w przypadku zastosowania pembrolizumabu w monoterapii lub samej chemioterapii, co wskazuje na to, że do ich wystąpienia przyczynia się każda ze składowych takiej terapii (patrz punkty 4.2 i 4.8 CHPL). Dane dotyczące bezpośredniego porównania stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii są niedostępne.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, wcześniej nieleczonych, lekarze powinni rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dostępnych metod leczenia (pembrolizumab w monoterapii lub pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią).

W badaniu KEYNOTE-042 większą liczbę zgonów w okresie 4 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a następnie długoterminowy korzystny wpływ na przeżycie odnotowano w grupie otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię (patrz punkt 5.1 CHPL).

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania zebrane od pacjentów w wieku ≥ 75 lat są ograniczone. W przypadku pacjentów w wieku ≥ 75 lat, leczenie skojarzone z pembrolizumabem należy stosować z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka w każdym przypadku indywidualnie (patrz punkt 5.1 CHPL).

Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi

Ogólnie, częstość występowania działań niepożądanych jest większa w przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem niż w przypadku zastosowania pembrolizumabu w monoterapii lub samej chemioterapii, co wskazuje na to, że do ich wystąpienia przyczynia się każda ze składowych takiej terapii (patrz punkty 4.8 CHPL).

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, wcześniej nieleczonych, lekarze powinni rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dostępnych metod leczenia (pembrolizumab w monoterapii lub pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią) (patrz punkt 5.1 CHPL).

Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem

U pacjentów w wieku ≥ 75 lat zaobserwowano tendencję do zwiększonej częstości występowania ciężkich działań niepożądanych. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym czerniaka zebrane od pacjentów w wieku ≥ 75 lat są ograniczone.

Stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z aktywnym w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem nerwowokomórkowym

Podczas podawania pembrolizumabu z aktywnym pacjentom z zaawansowanym rakiem nerwowokomórkowym zgłaszano wyższe niż przewidywane częstości zwiększenia aktywności AIAT i AspAT o nasileniu stopni 3 i 4 (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia należy sprawdzić aktywność enzymów wątrobowych i monitorować je okresowo w trakcie całego leczenia. Można rozważyć częstsze monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych niż jest to zalecane w przypadku stosowania tych leków w monoterapii. Należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania obu leków (patrz punkt 4.2 i ChPL dotycząca aktywności).

Pacjenci wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych

Z udziału w badaniach klinicznych wyłączeni byli pacjenci z następującymi stanami chorobowymi: pacjenci z aktywnymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym; ze stopniem sprawności ≥ 2 w skali ECOG (z wyjątkiem pacjentów z rakiem urotelialnym i rakiem nerwowokomórkowym); z zakażeniem wirusem HIV, wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; z aktywną układową chorobą autoimmunologiczną; ze śródmiąższowym zapaleniem płuc; z zapaleniem płuc w wywiadzie, u których było konieczne zastosowanie ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami; z ciężką nadwrażliwością na inne przeciwciała monoklonalne w wywiadzie; pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne; oraz pacjenci z wywiadem ciężkich działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego związanych z leczeniem ipilimumabem, określanych jako wszelkie objawy toksyczności stopnia 4. lub stopnia 3. wymagające leczenia kortykosteroidami (w dawce > 10 mg/dobę prednizonu lub dawki równoważnej) przez ponad 12 tygodni. Pacjenci z aktywnym zakażeniem byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych i wymagane było wyleczenie zakażenia przed podaniem im pembrolizumabu. Pacjenci, u których aktywne zakażenie wystąpiło podczas leczenia pembrolizumabem otrzymywali odpowiednią terapię. Pacjenci z klinicznie istotnymi wyjściowymi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny $> 1,5$ x GGN) lub wątroby (stężenie bilirubiny $> 1,5$ x GGN, AspAT, AIAT $> 2,5$ x GGN przy nieobecności przerzutów w wątrobie) byli wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych, zatem dane na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego KEYTRUDA u pacjentów z czerniakiem gałki ocznej (patrz punkt 5.1 CHPL).

U pacjentów z nawrotnym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania pembrolizumabu u pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do ASCT z powodów innych niż nieudana chemioterapia ratunkowa (patrz punkt 5.1 CHPL).

Po starannym rozważeniu ewentualnego zwiększonego ryzyka, pembrolizumab może być stosowany u tych pacjentów pod warunkiem odpowiedniego postępowania.

Karta ostrzeżeń dla pacjenta

Wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy KEYTRUDA muszą zapoznać się z Informacjami dla lekarza i Wytycznymi postępowania. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem ryzyko związane z leczeniem produktem leczniczym KEYTRUDA. Pacjent każdorazowo przy przepisaniu produktu leczniczego otrzyma kartę ostrzeżeń dla pacjenta

Działania niepożądane:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu (patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”).

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 5884 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, po resekcji czerniaka stopnia III (leczenie adjuwantowe), z NDRP, cHL, rakiem urotelialnym lub płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi przyjmujących cztery różne dawki (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie). Częstości występowania podane poniżej i w Tabeli 2 określono na podstawie wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego. W tej populacji pacjentów mediana czasu obserwacji wyniosła 7,3 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 31 miesięcy), a do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu należały: zmęczenie (32%), nudności (20%) i biegunka (20%). Większość działań niepożądanych zgłoszonych w przypadku monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną (patrz punkt 4.4).

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oceniano w badaniach klinicznych w grupie 1067 pacjentów z NDRP lub płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, którzy otrzymywali pembrolizumab co 3 tygodnie w dawce wynoszącej 200 mg, 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. Częstości występowania podane poniżej i w Tabeli 2 określono na podstawie wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: niedokrwistość (50%), nudności (50%), zmęczenie (37%), zaparcia (35%), biegunka (30%), neutropenia (30%), zmniejszenie łaknienia (28%) i wymioty (25%). Działania niepożądane stopni 3-5 u pacjentów z NDRP występowały z częstością wynoszącą 67% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 66% w grupie stosującej tylko chemioterapię. U pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi występowały one z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie otrzymującej chemioterapię w skojarzeniu z cetuxymabem.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aktywnym oceniano w badaniu klinicznym z udziałem 429 pacjentów z zaawansowanym rakiem nerwowokomórkowym, którzy otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie i aktywnym w dawce 5 mg dwa razy na dobę. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: biegunka (54%), nudności (45%), zmęczenie (38%), niedoczynność tarczycy (35%), zmniejszenie łaknienia (30%), erytrocytopenia dłońowa-podeszłowa (28%), nudności (28%), zwiększenie aktywności AIAT (27%), zwiększenie aktywności AspAT (26%), dysfonia (25%), kaszel (21%) i zaparcia (21%). Działania niepożądane stopni 3-5 występowały z częstością wynoszącą 76% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 71% w grupie stosującej sunitynib w monoterapii.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych pembrolizumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub innymi lekami przeciwnowotworowymi, lub zgłoszone po wprowadzeniu pembrolizumabu do obrotu. Działania niepożądane występujące w przypadku stosowania pembrolizumabu w monoterapii lub samej chemioterapii mogą wystąpić w czasie leczenia tymi produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu, nawet jeśli takie działania nie były zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego. Te działania niepożądane przedstawione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstości występowania są określone następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$) oraz częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono w kolejności zmniejszającego się nasilenia.

Tabela 2: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem*

	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aktywnym
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Często	zapalenie płuc	zapalenie płuc	zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często	niedokrwistość	niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia	
Często	trombocytopenia, limfopenia	gorączka neutropeniczna, leukopenia, limfopenia	niedokrwistość, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia
Niezbyt często	neutropenia, leukopenia, eozynofilia		limfopenia, eozynofilia
Rzadko	immunologiczna płamica małopłytkowa, niedokrwistość hemolityczna, wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa, limfocytopenia hemofagocytarna	eozynofilia	
Zaburzenia układu immunologicznego			
Często	reakcja związana z infuzją dożylną ^a	reakcja związana z infuzją dożylną ^a	reakcja związana z infuzją dożylną ^a
Niezbyt często	sarkoidoza		
Częstość nieznaną	odrzućcie przeszczepionego narządu łętego		
Zaburzenia endokrynologiczne			
Bardzo często	niedoczynność tarczycy ^b		nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy ^b
Często	nadczynność tarczycy	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy	zapalenie przysadki mózgowej ^d , zapalenie tarczycy ^e , niedoczynność kory nadnerczy ^e
Niezbyt często	niedoczynność kory nadnerczy ^c , zapalenie przysadki mózgowej ^d , zapalenie tarczycy ^e	zapalenie przysadki mózgowej ^d , zapalenie tarczycy ^e , niedoczynność kory nadnerczy ^c	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia	hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia	zmniejszenie łaknienia
Często	hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia	hiponatremia, hipokalcemia	hipokaliemia, hiponatremia, hipokalcemia
Niezbyt często	cukrzyca typu 1 ^f	cukrzyca typu 1	cukrzyca typu 1 ^f
Zaburzenia psychiczne			
Często	bezsensowność	bezsensowność	bezsensowność
Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często	ból głowy	zawroty głowy, ból głowy, neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku	ból głowy, zaburzenia smaku
Często	zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku	letarg	zawroty głowy, letarg, neuropatia obwodowa
Niezbyt często	epilepsja	epilepsja	zespół miastyczny ^h
Rzadko	zapalenie mózgu, zespół Guillain-Barré ^g , zapalenie rdzenia kręgowego ^g , zespół miastyczny, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne),		
Zaburzenia oka			
Często	suchość oczu	suchość oczu	suchość oczu
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka ^a		zapalenie błony naczyniowej oka ^a
Rzadko	zespół Vogta-Koyanagi-Harady		
Zaburzenia serca			
Często	zaburzenia rytmu serca ^a (w tym migotanie przedsionków)	zaburzenia rytmu serca ^a (w tym migotanie przedsionków)	zaburzenia rytmu serca ^a (w tym migotanie przedsionków)
Niezbyt często	wysiłek osierdziowy, zapalenie osierdzia	wysiłek osierdziowy	zapalenie mięśnia sercowego ^d

Rzadko	zapalenie mięśnia sercowego ^a	zapalenie mięśnia sercowego ¹ , zapalenie osierdzia	
Zaburzenia naczyniowe			
Bardzo często			nadciśnienie tętnicze
Często	nadciśnienie tętnicze	nadciśnienie tętnicze	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Bardzo często	duszność, kaszel	duszność, kaszel	duszność, kaszel, dysfonia
Często	zapalenie płuc ^m	zapalenie płuc ^m	zapalenie płuc ^m
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często	biegunka, ból brzucha ^a , nudności, wymioty, zaparcia	biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, ból brzucha ^a	biegunka, ból brzucha ^a , nudności, wymioty, zaparcia
Często	zapalenie jelita grubego ^a , suchość w jamie ustnej	zapalenie jelita grubego ^a , suchość w jamie ustnej	zapalenie jelita grubego ^a , suchość w jamie ustnej
Niezbyt często	zapalenie trzustki ^{ip} , owrzodzenie przewodu pokarmowego ^a	zapalenie trzustki ^{ip} , owrzodzenie przewodu pokarmowego ^a	zapalenie trzustki ^{ip} , owrzodzenie przewodu pokarmowego ^a
Rzadko	perforacja jelita cienkiego		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Często			zapalenie wątroby ^o
Niezbyt często	zapalenie wątroby ^r	zapalenie wątroby ^r	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Bardzo często	wysypka ^a , świąd ^d	wysypka ^a , łysienie, świąd ^d	erytrodyzestezja dłoniowo-podeszowa, wysypka ^a , świąd ^d
Często	ciężkie reakcje skórne ^a , rumień, suchość skóry, bielactwo ^o , wyprysk, łysienie, wysypka trądzikopodobna	ciężkie reakcje skórne ^a , rumień, suchość skóry	ciężkie reakcje skórne ^a , wysypka trądzikopodobna, zapalenie skóry, suchość skóry, łysienie, wyprysk, rumień
Niezbyt często	rogowacenie liszajowate ^a , łuszczyca, zapalenie skóry, grudki, zmiana koloru włosów	łuszczyca, wysypka trądzikopodobna, zapalenie skóry, bielactwo ^o , wyprysk	zmiana koloru włosów, rogowacenie liszajowate, grudki, łuszczyca, bielactwo ^o
Rzadko	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty	zmiana koloru włosów, rogowacenie liszajowate, grudki	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe ^a , ból stawów	bóle mięśniowo-szkieletowe ^a , ból stawów	bóle mięśniowo-szkieletowe ^a , ból stawów, bóle kończyn
Często	bóle kończyn, zapalenie mięśni ^{ip} , zapalenie stawów ^a	zapalenie mięśni ^{ip} , bóle kończyn, zapalenie stawów ^a	zapalenie mięśni ^{ip} , zapalenie stawów ^a , zapalenie pochewki ścięgna ^{aa}
Niezbyt często	zapalenie pochewki ścięgna ^{aa}	zapalenie pochewki ścięgna ^{aa}	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Często		zapalenie nerek ^{bb} , ostre uszkodzenie nerek	ostre uszkodzenie nerek, zapalenie nerek ^{bb}
Niezbyt często	zapalenie nerek ^{bb}		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często	zmęczenie, astenia, obrzęk ^{cc} , gorączka	zmęczenie, astenia, gorączka, obrzęk ^{cc}	zmęczenie, astenia, gorączka
Często	objawy grypopodobne, dreszcze	dreszcze, objawy grypopodobne	obrzęk ^{cc} , objawy grypopodobne, dreszcze
Badania diagnostyczne			
Bardzo często		zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Często	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, hiperkalcemia, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	hiperkalcemia, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie fosfatazy zasadowej we krwi	zwiększenie fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
Niezbyt często	zwiększenie aktywności amylazy	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności amylazy	zwiększenie aktywności amylazy

^aCzęstości występowania działań niepożądanych przedstawione w Tabeli 2 mogą nie być w pełni związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii, ale mogą być wywołane chorobą zasadniczą lub stosowaniem

innych produktów leczniczych w skojarzeniu.

¹Na podstawie standardowych zapytań dotyczących występowania bradykardii i tachykardii.

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

- reakcja związana z infuzją dożylną (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość i zespół uwalniania cytokin)
- niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty)
- niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona, ostra niedoczynność kory nadnerczy, wtórna niedoczynność kory nadnerczy)
- zapalenie przysadki mózgowej (niedoczynność przysadki)
- zapalenie tarczycy (autoimmunologiczne zapalenie tarczycy i zaburzenia czynności tarczycy)
 - cukrzyca typu 1 (cukrzycowa kwasica ketonowa)
 - zespół Guillain-Barré (neuropatia aksonalna i polineuropatia demielinizacyjna)
 - zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego)
 - zespół miasteniczny (miastenia rzekomoporażna, w tym zastrzenie)
 - aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, niezakaźne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych)
 - zapalenie błony naczyniowej oka (zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego)
 - zapalenie mięśnia sercowego (autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego)
 - zapalenie płuc (śródmięszowa choroba płuc i organizujące się zapalenie płuc)
 - ból brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu)
 - zapalenie jelita grubego (mikroskopowe zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, krwotocze zapalenie jelita oraz autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego)
 - zapalenie trzustki (autoimmunologiczne zapalenie trzustki oraz ostre zapalenie trzustki)
 - owrzodzenie przewodu pokarmowego (wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy)
 - zapalenie wątroby (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, polekowe uszkodzenie wątroby oraz ostre zapalenie wątroby)
 - wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka okolomieszkowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych)
 - świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa, świąd uogólniony i świąd narządów płciowych)
 - ciężkie reakcje skórne (pęcherzowe oddzielenie się naskórka, złuszczone zapalenie skóry, uogólnione złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, wysypka złuszcząca, pęcherzyca, martwica skóry, wykwitły skórny wynikające z toksyczności oraz następujące reakcje stopnia ≥ 3 : ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa, stłuczenie, owrzodzenie odleżynowe, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wyprysk polekowy, żółtacza, pemfigoid, świąd, świąd uogólniony, wysypka rumieniowa, wysypka uogólniona, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa oraz zmiany skórne)
 - bielactwo (odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopigmentacja powiek)
 - rogowacenie liszajowate (liszaj płaski i liszaj twardzinowy)
 - bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi)
 - zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, polimialgia reumatyczna i rabdomioliza)
 - zapalenie stawów (obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe i wysięk stawowy)
 - zapalenie pochewki ścięgna (zapalenie ścięgien, zapalenie błony maziowej i bóle ścięgien)
 - zapalenie nerek (autoimmunologiczne zapalenie nerek, cewkowo-śródmięszowe zapalenie nerek i niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek lub ostre uszkodzenie nerek z cechami zapalenia nerek, zespół nerczycowy i błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek)
 - obrzęki (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu)

Opis wybranych działań niepożądanych

Dane na temat wymienionych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego zebrano od pacjentów, którzy otrzymywali pembrolizumab w czterech wielkościach dawek (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie lub 200 mg co 3 tygodnie) w ramach badań klinicznych (patrz punkt 5.1). W punkcie 4.4 przedstawiono zalecenia postępowania w odniesieniu do tych działań niepożądanych.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego (patrz punkt 4.4)

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

Zapalenie płuc wystąpiło u 253 (4,3%) pacjentów, w tym 2, 3, 4 lub 5 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 106 (1,8%), 69 (1,2%), 13 (0,2%) i 9 (0,2%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuc wynosiła 3,3 miesiąca (zakres od 2 dni do 26,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,9 miesiąca (zakres od 1 dnia do 25,3+ miesiąca). Zapalenie płuc występowało częściej u pacjentów, u których w przeszłości stosowano radioterapię klatki piersiowej (8,1%), niż u pacjentów, u których nie stosowano wcześniej radioterapii klatki piersiowej (3,4%). Zapalenie płuc było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 98 (1,7%) pacjentów. Zapalenie płuc ustąpiło u 138 pacjentów, u 2 pacjentów pozostały następstwa.

Zapalenie płuc wystąpiło u 160 (5,7%) pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w tym zapalenie płuc stopnia 2, 3, 4 i 5 stwierdzono odpowiednio u 62 (2,2%), 47 (1,7%), 14 (0,5%) i 10 (0,4%) pacjentów. Zapalenie płuc wystąpiło u 8,9% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których w przeszłości stosowano radioterapię klatki piersiowej.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Zapalenie jelita grubego wystąpiło u 107 (1,8%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 31 (0,5%), 62 (1,1%) i 3 (< 0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia jelita grubego wynosiła 4,3 miesiąca (zakres od 7 dni do 24,3 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 0,9 miesiąca (zakres od 1 dnia do 8,7+ miesiąca). Zapalenie jelita grubego było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 29 (0,5%) pacjentów. Zapalenie jelita grubego ustąpiło u 84 pacjentów, u 2 pacjentów pozostały następstwa.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

Zapalenie wątroby wystąpiło u 50 (0,8%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 8 (0,1%), 31 (0,5%) i 8 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia wątroby wynosiła 3,6 miesiąca (zakres od 8 dni do 21,4 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,1 miesiąca (zakres od 1 dnia do 20,9+ miesiąca). Zapalenie wątroby było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 19 (0,3%) pacjentów. Zapalenie wątroby ustąpiło u 36 pacjentów.

Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego

Zapalenie nerek wystąpiło u 22 (0,4%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 5 (0,1%), 14 (0,2%) i 1 (< 0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia nerek wynosiła 5,0 miesiąca (zakres od 12 dni do 21,4 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,6 miesiąca (zakres od 6 dni do 12,0 miesiąca). Zapalenie nerek było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 10 (0,2%) pacjentów. Zapalenie nerek ustąpiło u 13 pacjentów, u 3 pacjentów pozostały następstwa. U pacjentów z niepląskanobłonkowym NDRP leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z pemtreksemem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (n=488) częstość występowania zapalenia nerek wynosiła 1,4% (wszystkich stopni), w tym 0,8% stanowiły działania stopnia 3., a 0,4% działania stopnia 4.

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

Niedoczynność kory nadnerczy wystąpiła u 46 (0,8%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 19 (0,3%), 20 (0,3%) i 3 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy wynosiła 5,4 miesiąca (zakres od 1 dnia do 17,7 miesiąca). Mediana czasu trwania nie została uzyskana (zakres od 3 dni do 26,2+ miesiąca). Niedoczynność kory nadnerczy była przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 4 (0,1%) pacjentów. Niedoczynność kory nadnerczy ustąpiła u 16 pacjentów, u 4 pacjentów pozostały następstwa.

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 36 (0,6%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono

odpowiednio u 13 (0,2%), 19 (0,3%) i 1 (< 0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia przysadki mózgowej wyniosła 5,9 miesiąca (zakres od 1 dnia do 17,7 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 3,3 miesiąca (zakres od 3 dni do 18,1+ miesiąca). Zapalenie przysadki mózgowej było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 8 (0,1%) pacjentów. Zapalenie przysadki mózgowiej ustąpiło u 17 pacjentów, u 8 pacjentów pozostały następstwa.

Nadczynność tarczycy wystąpiła u 244 (4,1%) pacjentów, w tym 2 lub 3 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 64 (1,1%) i 7 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia nadczynności tarczycy wyniosła 1,4 miesiąca (zakres od 1 dnia do 22,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1,8 miesiąca (zakres od 4 dni do 29,2+ miesiąca). Nadczynność tarczycy była przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 3 (0,1%) pacjentów. Nadczynność tarczycy ustąpiła u 191 (78,3%) pacjentów, u 5 pacjentów pozostały następstwa.

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 645 (11,0%) pacjentów, w tym 2 lub 3 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 475 (8,1%) i 8 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności tarczycy wyniosła 3,5 miesiąca (zakres od 1 dnia do 19,6 miesiąca). Mediana czasu trwania nie została uzyskana (zakres od 2 dni do 32,6+ miesiąca). Dwoje pacjentów (< 0,1%) przerwało leczenie pembrolizumabem z powodu niedoczynności tarczycy. Niedoczynność tarczycy ustąpiła u 153 (23,7%) pacjentów, u 10 pacjentów pozostały następstwa.

U pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina (n=241) częstość występowania nadczynności tarczycy (wszystkich stopni) wyniosła 14,1%, przy czym stopień 3 wystąpił u 0,4% pacjentów. U pacjentów z HNSCC leczonych pembrolizumabem w monoterapii (n=909), częstość występowania niedoczynności tarczycy (wszystkich stopni) wyniosła 16,1%, przy czym stopień 3 wystąpił u 0,3% pacjentów. Częstość występowania niedoczynności tarczycy u pacjentów z HNSCC leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-FU (n=276) wyniosła 15,2%, przy czym wszystkie przypadki były stopnia 1. lub 2.

Niepożądane reakcje skórne pochodzenia immunologicznego

Ciężkie reakcje skórne pochodzenia immunologicznego wystąpiły u 89 (1,5%) pacjentów, w tym reakcje stopnia 2., 3. lub 5. odpowiednio u 10 (0,2%), 65 (1,1%) i 1 (< 0,1%) pacjentów otrzymujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia ciężkich reakcji skórnych wyniosła 3,3 miesiąca (zakres od 3 dni do 19,4 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1,6 miesiąca (zakres od 1 dnia do 27,3+ miesiąca). Ciężkie reakcje skórne były przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 9 (0,2%) pacjentów. Ciężkie reakcje skórne ustąpiły u 64 pacjentów. Obserwowano wystąpienie rzadkich przypadków SJS i TEN, w tym przypadków zakończonych zgonem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Powikłania po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych w klasycznym chłoniaku Hodgkina

Spośród 23 pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, którzy przeszli do etapu allogenicznego HSCT po terapii pembrolizumabem, u 6 (26%) rozwinęła się choroba „przeszczep przeciw gospodarzowi”, która w jednym przypadku miała skutek śmiertelny, a u 2 pacjentów (9%), po kondyjonowaniu u zmniejszonej intensywności, wystąpiła ciężka choroba zrostowa żył wątrobowych; w przypadku jednego pacjenta ze skutkiem śmiertelnym. Mediana okresu obserwacji dla 23 pacjentów po allogenicznym HSCT wyniosła 5,1 miesiąca (zakres 0-26,2 miesiąca).

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych podczas stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aktywnym w raku nerwowokomórkowym

W badaniu klinicznym z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów z rakiem nerwowokomórkowym, którym podawano pembrolizumab w skojarzeniu z aktywnym obserwowano wyższe niż przewidywane zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (20%) i aminotransferazy asparaginianowej (13%) o nasileniu stopni 3. i 4. Mediana czasu do wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej wyniosła 2,3 miesiąca (zakres: od 7 dni do 19,8 miesiąca). U 94% pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej co najmniej 3-krotnie powyżej GGN (stopnie 2-4, n=116), aktywność aminotransferazy alaninowej powróciła do stopni 0-1. U 59% pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej zastosowano ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami. U 92 (84%) pacjentów, u których reakcja ustąpiła wznowiono leczenie pembrolizumabem (3%) lub aktywnym (31%) w monoterapii albo włączyto ponownie oba te leki (50%). U 55% z tych pacjentów nie doszło do ponownego zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej ponad 3-krotnie powyżej GGN, natomiast u pacjentów, u których taka reakcja wystąpiła ponownie, doszło do jej ustąpienia we wszystkich przypadkach. Nie występowały zdarzenia ze strony wątroby o nasileniu w stopniu 5.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

U pacjentów leczonych pembrolizumabem w monoterapii zmianę wyjściowych wyników badań laboratoryjnych na nieprawidłowe wyniki stopnia 3. lub 4. odnotowano u następującego odsetka pacjentów: 10,9% – zmniejszenie liczby limfocytów, 8,2% – zmniejszenie stężenia sodu, 6,3% – zmniejszenie stężenia hemoglobiny, 5,2% – zmniejszenie stężenia fosforanów, 4,8% – zwiększenie stężenia glukozy, 2,8% – zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 2,7% – zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, 2,7% – zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 2,2% – zmniejszenie stężenia potasu, 1,8% – zwiększenie stężenia wapnia, 1,8% – zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, 1,8% – zwiększenie stężenia potasu, 1,7% – zwiększenie stężenia bilirubiny, 1,7% – zmniejszenie liczby płytek krwi, 1,6% – zmniejszenie stężenia albumin, 1,5% – zmniejszenie stężenia wapnia, 1,3% – zwiększenie stężenia kreatyniny, 0,8% – zmniejszenie liczby leukocytów, 0,7% – zwiększenie stężenia magnezu, 0,6% – zmniejszenie stężenia glukozy, 0,2% – zmniejszenie stężenia magnezu, 0,2% – zwiększenie stężenia sodu.

U pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zmianę wyjściowych wyników badań laboratoryjnych na nieprawidłowe wyniki stopnia 3. lub 4. odnotowano u następującego odsetka pacjentów: 26,7% – zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, 23,9% – zmniejszenie liczby limfocytów, 19,1% – zmniejszenie stężenia hemoglobiny, 17,9% – zmniejszenie liczby leukocytów, 12,2% – zmniejszenie liczby płytek krwi, 10,2% – zmniejszenie stężenia sodu, 8,9% – zmniejszenie stężenia fosforanów, 7,4% – zwiększenie stężenia glukozy, 6,5% – zmniejszenie stężenia potasu, 3,3% – zwiększenie stężenia kreatyniny, 3,1% – zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 3,1% – zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 3,1% – zmniejszenie stężenia wapnia, 3,0% – zwiększenie stężenia potasu, 2,9% – zmniejszenie stężenia albumin, 2,3% – zwiększenie stężenia wapnia, 1,2% – zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, 0,8% – zmniejszenie stężenia glukozy, 0,7% – zwiększenie stężenia bilirubiny, 0,3% – zwiększenie stężenia sodu.

U pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z aktywnym zmianę wyjściowych wyników badań laboratoryjnych na nieprawidłowe wyniki stopnia 3. lub 4. odnotowano u następującego odsetka pacjentów: 20,1% – zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 13,2% – zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 10,8% – zmniejszenie liczby limfocytów, 8,9% – zwiększenie stężenia glukozy, 7,8% – zmniejszenie stężenia sodu, 6,4% – zmniejszenie stężenia fosforanów, 6,2% – zwiększenie stężenia potasu, 4,3% – zwiększenie stężenia kreatyniny, 3,6% – zmniejszenie stężenia potasu, 2,1% – zwiększenie stężenia bilirubiny, 2,1% – zmniejszenie stężenia hemoglobiny, 1,7% – zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, 1,5% – zwiększenie INR, 1,4% – zmniejszenie liczby krwinek białych, 1,4% – zmniejszenie liczby płytek krwi, 1,2% – wydłużenie czasu częściowej trombolastyny po aktywacji, 1,2% – zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, 1,2% – zwiększenie stężenia sodu, 0,7% – zmniejszenie stężenia wapnia, 0,7% – zwiększenie stężenia wapnia, 0,5% – zmniejszenie stężenia albumin, 0,2% – zmniejszenie stężenia glukozy.

Immunogenność

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii w dawce 2 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie oceniano u 154 dzieci i młodzieży z zaawansowanym czerniakiem, chłoniakiem lub z zaawansowanym,

nawrotowym lub opornym na leczenie guzem litym z ekspresją PD-L1 w badaniu fazy III KEYNOTE-051. Profil bezpieczeństwa u tych pacjentów był na ogół zbliżony do profilu obserwowanego u dorosłych leczonych pembrolizumabem. Do najczęściej występujących działań niepożądanych (zglaszanych u co najmniej 20% dzieci i młodzieży) należały gorączka (31%), wymioty (26%), ból głowy (22%), bóle brzucha (21%), niedokrwistość (21%) i zaparcia (20%). Większość zgłaszanych działań niepożądanych w monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. U sześćdziesięciu dziewięciu (44,8%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane stopnia 3. do 5., przy czym u 6 (3,9%) pacjentów odnotowano co najmniej jedno działanie niepożądane, które doprowadziło do zgonu. Częstości występowania obejmują wszystkie zgłaszane działania niepożądane produktu leczniczego, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego.

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, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.uzdrowie.gov.pl>.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji farmakokinetycznych pembrolizumabu z innymi lekami. Ze względu na fakt, że pembrolizumab jest usuwany z krążenia w wyniku przemian katabolicznych, nie przewidywuje się występowania interakcji metabolicznych z innymi lekami.

Należy unikać ogólnoustrojowego stosowania kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem podawania pembrolizumabu ze względu na możliwość ich wpływu na aktywność farmakodynamiczną i skuteczność pembrolizumabu. Jednakże układowo podawane kortykosteroidy lub inne leki immunosupresyjne mogą być stosowane po rozpoczęciu terapii pembrolizumabem w celu leczenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego (patrz punkt 4.4). Kortykosteroidy można również stosować w ramach premedykacji, jeżeli pembrolizumab jest stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, w celu zapobiegania wymiotom i (lub) aby łagodzić działania niepożądane związane z chemioterapią.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia pembrolizumabem i co najmniej przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania pembrolizumabu u kobiet w okresie ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu pembrolizumabu na reprodukcję; jednakże w mysim modelu ciąży wykazano, że blokowanie szlaku sygnałowego PD-L1 prowadzi do zaburzenia mechanizmów tolerancji płodu i zwiększonej częstości poronień (patrz punkt 5.3). Na podstawie mechanizmu działania leku wyniki te wskazują, że stosowanie pembrolizumabu w okresie ciąży może stwarzać ryzyko uszkodzenia płodu, w tym zwiększonej liczby poronień lub martwych urodzeń. Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny należące do klasy G4 (IgG4) przenikają przez barierę łożyskową; zatem pembrolizumab, jako przeciwciało podklasy IgG4, może przenikać od matki do rozwijającego się płodu. Nie należy stosować pembrolizumabu w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania pembrolizumabu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy pembrolizumab przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na fakt, iż wiadomo, że przeciwciała mogą przenikać do mleka ludzkiego, nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie pembrolizumabu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia pembrolizumabem dla matki.

Płodność

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących ewentualnego wpływu pembrolizumabu na płodność. W trwających 1 miesiąc i 6 miesięcy badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym nie obserwowano istotnego wpływu produktu leczniczego na układ rozrodczy samców i samic małp (patrz punkt 5.3 CHPL).

Podmiot odpowiedzialny:

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i nazwa organu, który je wydał:

EU/1/15/1024/002 wydane decyzją Komisji Europejskiej

Kategoria dostępności:

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania

Data ostatniej aktualizacji ChPL:

09.07.2020 Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

Produkt refundowany w programie lekowym numer B.6 LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA (ICD-10 C34). Kwota dopłaty świadczeniobiorcy (maksymalna kwota dopłaty ponoszona przez pacjenta): 0 PLN. Cena (urzędowa) detaliczna: brak
Produkt refundowany w programie lekowym numer B.59 LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLIZOWYCH (ICD -10 C43). Kwota dopłaty świadczeniobiorcy (maksymalna kwota dopłaty ponoszona przez pacjenta): 0 PLN. Cena (urzędowa) detaliczna: brak.

Przed przepisaniem tego produktu leczniczego należy zapoznać się z treścią pełnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r.

<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-24-sierpnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2020-r>



Przedstawiciel Podmiotu odpowiedzialnego:
MSD Polska Sp. z o.o.*
ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa, tel. (22) 549 51 00, fax (22) 549 51 01, www.msd.pl
Sąd Rejonowy dla m.st. Warszawy, XII Wydział Gospodarczy,
KRS nr 0000180490, NIP 9512098811, Kapitał Zakładowy 6 060 000 pln
* Filia Merck & Co., Inc., Whitehouse Station N.J., U.S.A.
©Zastrzeżona nazwa handlowa Merck & Co., Inc.,
Whitehouse Station, N.J., U.S.A.
©Zastrzeżone prawa autorskie MSD Polska Sp. z o.o.



KEYTRUDA®

(pembrolizumab) do iniekcji 100 mg



ELASTYCZNOŚĆ DAWKOWANIA

200 mg CO 3 TYGODNIE LUB 400 mg CO 6 TYGODNI

W PRZYPADKU WSZYSTKICH WSKAZAŃ DO STOSOWANIA W MONOTERAPII*

WYBIERZ SCHEMAT DAWKOWANIA ODPOWIEDNI DLA TWOJEJ PRAKTYKI I PACJENTÓW



LUB



W przypadku obu opcji dawkowania produkt leczniczy KEYTRUDA podaje się we wlewie dożylnym



trwającym 30 minut



MNIEJSZA LICZBA WLEWÓW W PRZYPADKU DAWKOWANIA 400 mg co 6 tygodni



Elastyczny schemat dawkowania produktu leczniczego KEYTRUDA daje możliwość zmniejszenia częstości wlewów u pacjentów



Dawkowanie 400 mg co 6 tygodni oznacza 8-9 wlewów na rok



Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego: MSD Polska Sp. z o.o.* ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa, tel. (22) 549 51 00, fax (22) 549 51 01, www.msdp.pl
Sąd Rejonowy dla m.st. Warszawy, XII Wydział Gospodarczy, KRS nr 0000180490, NIP 9512098811, Kapitał Zakładowy 6 060 000 pln, * Filia Merck & Co., Inc., Whitehouse Station N.J., U.S.A.
®Zastrzeżona nazwa handlowa Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.
© Zastrzeżone prawa autorskie MSD Polska Sp. z o.o.



* Dawkowanie w pozostałych wskazaniach rejestracyjnych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (CHPL)

Referencje: 1. Aktualna Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda

Przed przepisaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy zapoznać się z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

2020, tom 6, nr 5

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

Rak piersi

Breast cancer

Jacek Jassem, Maciej Krzakowski 297

STANOWISKO EKSPERTÓW (EXPERTS' OPINION)

Niedokrwistość u chorych na nowotwory — zalecenia grupy ekspertów. Aktualizacja na 2020 rok

Anemia in cancer patients — Expert Group recommendations. Revision 2020

Piotr Radziwon, Maciej Krzakowski, Ewa Kalinka, Renata Zaucha, Piotr Wysocki, Dariusz Kowalski,
Jerzy Gryglewicz, Marek Z. Wojtukiewicz 353

PRACE ORYGINALNE (ORIGINAL ARTICLES)

Ocena rearanżacji genu *ROS1* za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* w niedrobnokomórkowym raku płuca

Analysis of *ROS1* gene rearrangement incidence among NSCLC patients with fluorescent
in situ hybridization technique

Kamila Wojas-Krawczyk, Patryk Jasielski, Paweł Krawczyk, Tomasz Jankowski,
Magdalena Wójcik-Superczyńska, Katarzyna Reszka, Izabela Chmielewska, Jarosław Buczkowski,
Tomasz Kucharczyk, Justyna Szumiło, Jarosław Kołb-Sielecki, Youssef Sleiman, Aleksandra Szczęśna,
Tomasz Ciszewski, Rodryg Ramlau, Grażyna Jagiełło, Piotr Krudys, Janusz Milanowski 364

Analiza oceny wiarygodności różnych systemów klasyfikacji ryzyka związanych z nawrotami nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) — wpływ genotypowania guza pierwotnego

Analysis of reliability of different risk classification for assessment of relapses
of gastrointestinal stromal tumors (GIST) — the impact of primary tumor genotyping

Elżbieta Bylina, Czesław Osuch, Piotr Rutkowski 371

Porównanie pośrednie wyników leczenia chorych na zaawansowane/przerzutowe czerniaki za pomocą nivolumabu lub pembrolizumabu — analiza wielośrodkowa

Indirect comparison of treating patients with advanced/metastatic melanoma
with nivolumab or pembrolizumab — multicenter analysis

Bożena Cybulska-Stopa, Marcin Ziętek, Grażyna Kamińska-Winciorek, Anna M. Czarnecka, Karolina Piejko,
Łukasz Galus, Barbara Ziółkowska, Stanisław Kieszko, Natasza Kempa-Kamińska, Jacek Calik,
Tomasz Kubiатовski, Rafał Suwiński, Jacek Mackiewicz, Piotr Rutkowski 392

PRACA PRZEGLĄDOWA (REVIEW ARTICLE)

Szczepienia przeciw grypie u chorych na nowotwory lite

Influenza vaccinations in patients with solid malignancies

Klaudia Walczak, Karol Warda, Jacek Jassem, Renata Duchnowska 399

Nagroda imienia Profesora Krzysztofa Krzemienieckiego na najlepszy opis przypadku

Regulamin konkursu

Niniejszy regulamin określa zasady i tryb przeprowadzania V Edycji Konkursu im. Prof. Krzysztofa Krzemienieckiego na najciekawszą pracę kazuistyczną (opis przypadku) opublikowaną w czasopiśmie „Oncology in Clinical Practice” (OCP).

1. Celem konkursu jest zachęcenie lekarzy klinycystów do publikowania opisów przypadków, z którymi spotkali się w trakcie swojej praktyki.
2. Do konkursu zostaną zakwalifikowane prace, które zostały zdeponowane między 1 czerwca 2020 a 31 maja 2021 roku.
3. Prace powinny zostać przygotowane zgodnie z wytycznymi czasopisma oraz zdeponowane poprzez system obsługi manuskryptów znajdujący się na stronie czasopisma: https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice.
4. Wszystkie zdeponowane manuskrypty przejdą proces recenzji, a autorzy zostaną powiadomieni o ich akceptacji do publikacji w OCP. Zaakceptowane manuskrypty zostaną ocenione przez komisję konkursową pod względem ich znaczenia praktycznego, oryginalności, zastosowania oraz rozwiązania zaistniałego problemu.
5. Pierwszy autor zwycięskiej pracy otrzyma nagrodę pieniężną w wysokości 1000 EURO (brutto).
6. Wyniki konkursu zostaną ogłoszone podczas XXIV Kongresu Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz na stronie internetowej czasopisma.
7. Zwycięzca zostanie poinformowany drogą elektroniczną.
8. Komisja konkursowa może wykluczyć z konkursu manuskrypty w przypadku wykrycia konfliktu interesów lub poprosi autorów o stosowne wyjaśnienia.
9. Sponsor nie będzie brał udziału w ocenie i wyborze zwycięskiej pracy.
10. Wypłata kwoty nagrody będzie realizowana poprzez zawarcie z twórcą umowy przeniesienia majątkowych praw autorskich do dzieła.
11. Niniejszy regulamin jest jedynym i wyłącznym dokumentem określającym zasady i warunki prowadzenia konkursu. We wszystkich sprawach nieuregulowanych regulaminem decyzje podejmuje organizator konkursu.

Organizator konkursu:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp. k. z siedzibą w Gdańsku (80-180), przy ulicy Świętokrzyskiej 73, wpisaną do rejestru przedsiębiorców prowadzonego przez Sąd Rejonowy Gdańsk-Północ, VII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego pod numerem 0000266430, REGON 192972553 oraz NIP 583-28-39-187.

Patronat  NOVARTIS

Rak piersi

Breast cancer

Redakcja:

Jacek Jassem, Maciej Krzakowski

Zespół autorski:

**Jacek Jassem¹, Maciej Krzakowski², Barbara Bobek-Billewicz³, Renata Duchnowska⁴,
Arkadiusz Jeziorski⁵, Wojciech Olszewski⁶, Elżbieta Senkus-Konefka¹,
Hanna Tchórzewska-Korba⁷, Piotr Wysocki⁸**

¹Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

³Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej, Centrum Onkologii — Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

⁴Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

⁵Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁶Zakład Patomorfologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Centrum Onkologii — Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

⁷Zakład Rehabilitacji, Centrum Onkologii — Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

⁸Katedra i Klinika Onkologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.

Należy cytować wersję pierwotną.

Słowa kluczowe: rak piersi, diagnostyka, leczenie, wytyczne

Key words: breast cancer, diagnostics, treatment, recommendations

Spis treści

Epidemiologia, etiologia i profilaktyka pierwotna	298
Badania przesiewowe	298
Poradnictwo genetyczne	300
Zasady kwalifikacji do badań genetycznych.....	300
Badanie nosicielstwa mutacji genów <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>CHEK2</i> i <i>PALB2</i>	301
Postępowanie u kobiet w kategoriach najwyższego i wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi.....	302
Patomorfologia	303
Klasyfikacja zmian rozrostowych piersi.....	303
Czynniki rokownicze i predykcyjne.....	306
Elementy badania patomorfologicznego.....	307
Raport patomorfologiczny.....	309
Podtypy raka piersi.....	309
Ocena zaawansowania.....	309
Diagnostyka	312
Leczenie	315
Zasady ogólne.....	315
Leczenie raków przedinwazyjnych (stopień 0).....	316
Leczenie chorych w stopniach I i II.....	317
Zabiegi w obrębie regionalnych węzłów chłonnych.....	319
Zabiegi rekonstrukcyjne piersi.....	320
Radioterapia pooperacyjna.....	321
Okółooperacyjne leczenie systemowe.....	322
Leczenie chorych w stopniach T3N0 i III.....	331
Leczenie nawrotów miejscowych lub regionalnych.....	333
Leczenie chorych w stopniu IV.....	335
Rehabilitacja	345

Modyfikacja stylu życia po rozpoznaniu raka piersi	345
Obserwacja po leczeniu	346
Piśmiennictwo	347

Zdaniem autorów i redaktorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, przygotowane z uwzględnieniem wartości dowodów naukowych i kategorii rekomendacji. Zasady postępowania powinny być zawsze interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze 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 dowodów naukowych

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

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

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

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

2. Kategorie rekomendacji

A — Wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej

B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej

C — Wskazania określane indywidualnie

Epidemiologia, etiologia i profilaktyka pierwotna

Rak piersi jest w Polsce najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet (18 529 zachorowań w 2017 r.; 19,7% ogółu zachorowań; standaryzowany współczynnik zachorowalności 53/100 000) [1]. Liczba zachorowań na raka piersi u mężczyzn wynosi około 140 przypadków rocznie. Rak piersi jest w Polsce drugą po raku płuca przyczyną zgonów nowotworowych wśród kobiet (6670 zgonów w 2017 r.; 17,4% ogółu zgonów; standaryzowany współczynnik umieralności 15/100 000).

Przyczyna większości zachorowań na raka piersi jest nieznana. Najważniejszy czynnik ryzyka stanowi płeć, następnie starszy wiek i kolejno: nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim *BRCA1* i *BRCA2*), rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku, *menarche* we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zastępcza, zwłaszcza zawierająca skojarzenie estrogenów i gestagenu, długotrwała antykoncepcja hormonalna (w niewielkim stopniu), nadwaga i otyłość w okresie pomenopauzalnym, ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego (radioterapia na obszar klatki piersiowej przed 30. rż.) i niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi (atypowa hiperplazja, nienaciekająca neoplazja zrazikowa). Indywidualne ryzyko zachorowania na raka piersi można oszacować za pomocą różnych metod, spośród których najbardziej znana jest skala Gaila. Uwzględnia ona wiek, w którym wystąpiła pierwsza miesiączka, liczbę

wcześniej wykonanych biopsji piersi, obecność atypowej hiperplazji w materiale z biopsji, wiek, w którym nastąpił pierwszy żywy poród, zachorowania na raka piersi u krewnych pierwszego stopnia oraz wiek. Metoda ta jest pomocna w kwalifikacji kobiet z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi do działań zapobiegawczych.

Możliwości pierwotnej profilaktyki raka piersi są ograniczone. Do modyfikowalnych czynników ryzyka należą: unikanie nadwagi i otyłości, aktywność fizyczna, ograniczanie spożycia alkoholu, unikanie palenia tytoniu i ograniczanie stosowania hormonalnej terapii zastępczej. Postępowanie w grupach bardzo wysokiego ryzyka przedstawiono w części dotyczącej poradnictwa genetycznego.

Rekomendacje

— W celu obniżenia ryzyka raka piersi zaleca się:

- unikanie nadwagi i otyłości (II, B);
- aktywność fizyczną (II, B);
- ograniczanie spożycia alkoholu (II, B);
- unikanie palenia tytoniu (III, B);
- ograniczanie stosowania skojarzonej hormonalnej terapii zastępczej (I, A).

Badania przesiewowe

Jedyną skuteczną populacyjną metodą wczesnego wykrywania raka piersi są przesiewowe badania mammograficzne (MG). Prawidłowo zaplanowany i prowadzony program badań przesiewowych zmniejsza umieralność

Tabela 1. Kategorie końcowych wniosków według systemu BIRADS (dotyczy badań MG, USG i MR)

Kategoria	Opis	Uwagi
0	Ocena niekompletna	Konieczne dodatkowe badania obrazowe
1	Prawidłowy obraz piersi	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa — 0%
2	Zmiana łagodna	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa — 0%
3	Zmiana prawdopodobnie łagodna	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa, nie przekracza 2%. Standardowe postępowanie obejmuje obserwację i badania kontrolne. BIRADS 3 w MG i USG jest obecnie wskazaniem do wykonania badania kontrolnego po 6 miesiącach i jeżeli zmiana jest stabilna — po kolejnych 6 miesiącach, a następnie po 12 miesiącach i kolejnych 12 miesiącach
4	Zmiana podejrzana	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa, zawiera się w granicach 2–95%; zalecana weryfikacja mikroskopowa W MG i USG kategorię 4 dzieli się na 3 podkategorie: 4A — prawdopodobieństwo zmiany złośliwej > 2% do ≤ 10% 4B — prawdopodobieństwo zmiany złośliwej > 10% do ≤ 50% 4C — prawdopodobieństwo zmiany złośliwej > 50% do ≤ 95%
5	Zmiana złośliwa	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa, przekracza 95% Konieczna weryfikacja mikroskopowa. Ujemny wynik badania mikroskopowego materiału biopsyjnego nie wyklucza złośliwego charakteru zmiany i nie zwalnia z konieczności wykonania operacji Jeśli przewiduje się zastosowanie indukcyjnego leczenia systemowego, konieczne jest uzyskanie rozpoznania histopatologicznego na podstawie materiału pochodzącego z biopsji gruboigłowej, biopsji wspomaganą próżnią lub otwartej. Umożliwia to określenie cech morfologicznych nowotworu (stopień zróżnicowania, obecność HR i HER2), decydujących o wyborze metody leczenia
6	Rak piersi rozpoznany na podstawie wcześniej wykonanej biopsji	Rak piersi potwierdzony w biopsji przeprowadzonej przed wykonaniem ocenianego badania piersi (MG, USG czy MR). Kategoria zarezerwowana dla badania wykonanego pomiędzy biopsją przezskórną a operacją. *UWAGA! Radiolog nie ocenia zmiany BIRADS 6 — stwierdza jedynie, że zmiana, z której potwierdzono raka, jest widoczna w badaniu

Wyjaśnienia skrótów znajdują się w tekście

związaną z rakiem piersi, przy czym największa redukcja ryzyka zgonu dotyczy grupy wiekowej 50–70 lat. W niedawnym badaniu brytyjskim wykazano korzystny efekt przesiewowych badań MG rozpoczętych w wieku 40 lat [2], ale ich rola w tej grupie wiekowej pozostaje dyskusyjna. Cel ten można osiągnąć pod warunkiem objęcia badaniami dużej części założonej populacji, powiązania tych badań z rejestrem nowotworów, prowadzenia ich zgodnie z wytycznymi oraz systematycznej kontroli ich jakości i skuteczności. Warunkiem racjonalnego programu badań przesiewowych jest możliwość ich monitorowania i oceny zgodnie z międzynarodowymi standardami jakości [3]. Rutynowe badanie MG (zarówno przesiewowe, jak i diagnostyczne) wykonuje się w dwóch podstawowych projekcjach (skośnej i górnodolnej).

Amerykańskie Towarzystwo Radiologiczne (ACR, *American College of Radiology*) opracowało system oceny *Breast Imaging Reporting and Data System* (BIRADS, 5. wydanie, 2013 r.) [4], który powinien stanowić standard wszystkich opisów MG, ale także

ultrasonografii (USG) i badania piersi z użyciem rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) (tab. 1). W opisie badania obrazowego piersi powinna się dodatkowo znaleźć informacja o budowie piersi, a w badaniu MR — także informacja o wzmocnieniu kontrastowym podścieliska. Według systemu ACR wyróżnia się cztery typy budowy piersi (gęstość piersi), uwzględniające stosunek ilości tkanki tłuszczowej do tkanki włóknisto-gruczołowej:

- typ A — budowa tłuszczowa; pierś niemal w całości zbudowana z tkanki tłuszczowej (typ 1 w starszych wersjach);
- typ B — obecne rozsiane obszary o gęstości tkanki włóknisto-gruczołowej;
- typ C — piersi nierównomiernie „gęste”, z obszarami gęstej tkanki, która może przesłaniać małe zmiany ogniskowe;
- typ D — piersi bardzo „gęste”, czułość MG obniżona. Schemat badań kontrolnych zalecanych u kobiet bez objawów nowotworu oraz bez dodatkowych czynników

Tabela 2. Schemat badań kontrolnych u kobiet bez objawów i dodatkowych czynników ryzyka raka piersi

Wiek kobiety	Badanie palpacyjne w ramach rutynowego badania lekarskiego	Mammografia
20–39 lat	Co 36 miesięcy	Nie
40–49 lat	Co 12 miesięcy	Nie ¹
50–69 lat	Co 12 miesięcy	Co 24 miesiące
Od 70 lat	Co 12 miesięcy	Nie ²

¹W grupie kobiet pomiędzy 40. a 49. r.ż. należy zebrać dokładny wywiad rodzinny, uzyskać informacje na temat objawów oraz czynników ryzyka i uzależnić decyzję o rozpoczęciu badań mammograficznych (wykonywanych co 12–24 miesiące) od omówienia z zainteresowaną ewentualnych korzyści i ryzyka

²W grupie kobiet powyżej 70. r.ż. decyzję o wykonywaniu przesiewowej mammografii powinno się podejmować indywidualnie

ryzyka zachorowania na raka piersi przedstawiono w tabeli 2. Kobiety z rodzin wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi oraz nosicielki mutacji związanych z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi powinny być objęte programem opieki według wytycznych przedstawionych w kolejnej części rozdziału.

Rekomendacje

- Przesiewowe badania MG powinny być wykonywane rutynowo co 2 lata u kobiet w wieku 50–69 lat (I, A).
- Rozpoznawanie zmian wykrytych w MG i wymagających dalszej diagnostyki powinno się odbywać w ośrodkach wyspecjalizowanych w diagnostyce raka piersi w ramach tzw. *breast units* lub w ośrodkach wykonujących przynajmniej 5000 badań rocznie w przeliczeniu na jednego radiologa, przy ścisłej współpracy radiologa, chirurga i patomorfologa (III, B).
- Zakres dalszych badań diagnostycznych powinien odpowiadać stopniowi ryzyka rozpoznania raka piersi (III, B).
- Kobiety z rodzin wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi oraz nosicielki mutacji wysokiego ryzyka związanych z rakiem piersi należy objąć programem opieki dostosowanym do indywidualnego ryzyka (III, B).

Poradnictwo genetyczne

Uwarunkowane dziedzicznymi mutacjami podłoże raka piersi dotyczy 5–10% chorych. W tej grupie ryzyko zachorowania zależy od stopnia penetracji zmutowanego genu, mierzonej odsetkiem zachorowań u nosicieli tej mutacji. Na tej podstawie wyróżnia się zespoły o najwyższej, wysokiej i umiarkowanej predyspozycji genetycznej do zachorowania na raka piersi.

Zespół najwyższej predyspozycji wiąże się najczęściej z obecnością mutacji w genach supresorowych o wysokiej penetracji: *BRCA1* i *BRCA2* [5–7]. Nosicielstwo tych mutacji w ogólnej populacji chorych na raka piersi wynosi zaledwie 3–5%, ale wiąże się z ponad 10-krotnie wyższym ryzykiem zachorowania, co odpowiada ryzyku zachorowania na raka piersi do końca życia w zakresie 56–84% [5–7]. W wyniku coraz częstszego stosowania testów wielogenowych u kobiet z rodzinnym obciążeniem rakiem piersi wykrywano są inne mutacje związane z ryzykiem zachorowania oraz liczne warianty o nieznanym znaczeniu klinicznym [8]. Do innych genów supresorowych, których mutacje związane są z wysoką penetracją, należą *TP53* (zespół Li–Fraumeni), *CDH1*, *PTEN*, *PALB2*. Wysoka predyspozycja towarzyszy sytuacji, w której w badaniach genetycznych nie udaje się wykryć dziedzicznych mutacji, ale występuje silna agregacja zachorowań na raka w rodzinie. Do genów, których mutacje wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi, należą także *ATM*, *NBN*, *NF1*, *CHEK2* i *STK11* [5–7].

Zasady kwalifikacji do badań genetycznych

W kwalifikacji do badań genetycznych w kierunku nosicielstwa mutacji *BRCA1* i *BRCA2* najistotniejszym czynnikiem jest wywiad rodzinny. U około 10% chorych na raka piersi nie można jednak uzyskać wiarygodnych danych z powodu braku informacji o krewnych lub zbyt małej liczby członków rodziny. W ocenie indywidualnego ryzyka zachorowania na raka piersi oraz prawdopodobieństwa nosicielstwa mutacji wykorzystuje się różne programy komputerowe: Gaila, Clausa, Cuzicka–Tyrera, BRCAPRO, BOADICEA, Myriad 1 i 2 oraz Manchester [9]. W większości krajów progiem w kwalifikacji do wykonania badań w kierunku mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* jest prawdopodobieństwo ich wystąpienia na poziomie 10%.

Do najważniejszych cech kliniczno-rodowodowych związanych ze zwiększonym prawdopodobieństwem nosicielstwa mutacji *BRCA* należą:

- zachorowanie na raka piersi przed 40. r.ż.;
- mnogie zachorowania na raka piersi i/lub jajnika w rodzinie;
- przypadki zachorowań na inne nowotwory u tej samej osoby, zwłaszcza jeśli jednym z nich jest rak jajnika;
- obustronny rak piersi;
- rak piersi u mężczyzny;
- trójjemny rak piersi, czyli nieobecność ekspresji receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PgR) oraz nieobecność nadmiernej ekspresji lub amplifikacji genu *HER2* u chorych przed menopauzą;
- rak rdzeniasty lub nietypowy rdzeniasty;
- pochodzenie aszkenazyjskie;
- potwierdzona obecność mutacji *BRCA* w rodzinie.

Zdefiniowane na podstawie kryteriów kliniczno-rodowodowych oraz wyników badań molekularnych grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi (tab. 3) stanowią w Polsce około 0,5–1% ogólnej populacji kobiet i około 15% ogółu chorych na raka piersi [5].

Badanie nosicielstwa mutacji genów *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* i *PALB2*

Diagnostykę i poradnictwo w zakresie profilaktyki onkologicznej powinny realizować poradnie genetyczne zatrudniające lekarza ze specjalizacją w dziedzinie genetyki klinicznej. Ośrodek kierujący na badanie powinien zapewnić badanej kobiecie opiekę psychologiczną oraz dysponować procedurami umożliwiającymi objęcie profilaktyką osób z nosicielstwem mutacji predysponujących do zachorowania na nowotwór. W ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych Ministerstwa Zdrowia (<http://www.mz.gov.pl/wwwmz>) podstawowe badania przesiewowe obejmują 5 najczęstszych mutacji *BRCA1* w populacji polskiej: p.Cys61Gly (c.181T>G, 300T/G), p.Gln1756Profs*74 (c.5266dup, 5382insC), p.Glu1346Lysfs (c.4035delA, 4153delA), p.Glu23Valfs (c.68_69delAG) i p.Ser1253Argfs (c.3756_3759delGTCT), 3 najczęstsze mutacje skracające białko w genie *CHEK2* (1100delC; IVS+1G>A; del 5395) oraz 2 mutacje w genie *PALB2* (c.509_510 delGA; c.172_175 delTTGT).

W ramach Programu badania mutacji w genie *BRCA1* można przeprowadzić u:

- wszystkich chorych na raka jajnika/jajowodu/otrzewnej;
- wszystkich chorych na raka piersi;
- krewnych I i II stopnia chorych na raka piersi i/lub jajnika, w przypadku gdy mutacja markerowa nie została ustalona i nie ma możliwości rozpoczęcia diagnostyki od osoby chorej na raka.

Do badań mutacji w genach *CHEK2* i *PALB2* kwalifikują się:

- wszystkie chore na raka piersi;
- krewni I stopnia chorych na raka piersi z rodzin spełniających kryteria wysokiego i najwyższego ryzyka raka piersi.

W przypadku niewykrycia nosicielstwa mutacji u chorej na raka piersi i/lub jajnika, szczególnie obciążonej wywiadem rodzinnym, w ramach Programu można wykonać badanie genetyczne w kierunku mutacji *BRCA1* i *BRCA2* z zastosowaniem sekwencjonowania następnej generacji (NGS, *next generation sequencing*). Badanie to przeprowadza się u kobiet, w których prawdopodobieństwo wykrycia mutacji wynosi co najmniej 15%, co obejmuje następujące sytuacje:

- u chorej rozpoznano raka piersi lub raka jajnika i posiada ona co najmniej dwie krewnie I i/lub II stopnia,

Tabela 3. Grupy ryzyka zachorowania na dziedziczną postać raka piersi/jajnika

Grupa najwyższego ryzyka		
Ryzyko zachorowania ponad 10-krotnie większe w porównaniu z ogólną populacją ¹ :		
— potwierdzona mutacja <i>BRCA1/2</i>		
— obciążający wywiad rodzinny: ≥ 3 zachorowania u krewnych I lub II stopnia (łącznie z probantką)		
— krewnie I stopnia, u których doszło do metachronicznych lub synchronicznych zachorowań na raka piersi i jajnika		
Ryzyko zachorowania (%) ²		
Wiek		
	Do 40. rż.	Do 80. rż.
Kobiety ³		
Rak piersi:		
— <i>BRCA1</i>	21	56–84
— <i>BRCA2</i>	17	45–85
Rak jajnika/jajowodu:		
— <i>BRCA1</i>	5	36–62
— <i>BRCA2</i>	2	10–27
Mężczyźni ⁴		
Rak piersi:		
— <i>BRCA1</i>	Brak danych	1,2
— <i>BRCA2</i>	Brak danych	7

Grupa wysokiego ryzyka

Ryzyko zachorowania 4–10-krotnie większe w porównaniu z ogólną populacją¹

- bez potwierdzenia mutacji *BRCA1*
- obciążający wywiad rodzinny: 2 zachorowania u krewnych I lub II stopnia przed 50. rż.

¹Jeden z wymienionych warunków

²Na podstawie Levy-Lahad E. i wsp. [10]

³Wzrost ryzyka zachorowania na raka trzonu i szyjki macicy, otrzewnej, jelita grubego, trzustki, żołądka, czerniaka oka oraz choroby rozrostowe układu krwiotwórczego i limfatycznego

⁴Wzrost ryzyka zachorowania na raka gruczołu krokowego, jelita grubego, trzustki, żołądka, czerniaka oka oraz choroby rozrostowe układu krwiotwórczego i limfatycznego

u których rozpoznano raka piersi i/lub raka jajnika i przynajmniej jedno z tych zachorowań wystąpiło przed 50. rż.;

- u chorej rozpoznano raka piersi przed 50. rż. lub raka jajnika w dowolnym wieku i posiada ona spokrewnioną osobę I i/lub II stopnia, u której rozpoznano raka piersi (rak piersi u mężczyzny) i/lub raka jajnika;
- u tej samej chorej rozpoznano raka piersi i raka jajnika lub obustronnego raka piersi, w tym w co najmniej jednym przypadku zdarzenie to nastąpiło poniżej 50. rż.,
- u chorej rozpoznano raka jajnika i posiada ona przynajmniej jedną krewną, u której raka piersi wykryto przed 50. rż. lub u której rozpoznano raka jajnika.

Postępowanie u kobiet w kategoriach najwyższego i wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi

Badania obserwacyjne wskazują, że ryzyko zachorowania na raka piersi zmniejsza modyfikacja stylu życia obejmująca regularne ćwiczenia fizyczne, utrzymanie właściwej masy ciała, ograniczenie spożycia alkoholu, unikanie stosowania hormonalnej terapii zastępczej i karmienie piersią. Podejmowanie takich działań jest więc szczególnie uzasadnione w grupach wysokiego ryzyka. Wśród kobiet z najwyższym i wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi stosuje się intensywne programy badań przesiewowych, w których szczególną rolę odgrywa badanie MR [5, 11].

Rola tamoksyfenu w zapobieganiu zachorowaniu na raka piersi u nosicielek mutacji *BRCA1/2* jest nadal dyskusyjna [5–7]. Obustronna profilaktyczna amputacja piersi zmniejsza w tej grupie ryzyko zachorowania o ponad 90% [12], z kolei obustronne usunięcie przydatków nie ma wpływu na ryzyko raka piersi u nosicielek mutacji *BRCA1*, natomiast zmniejsza po 5 latach o około 50% ryzyko raka piersi u nosicielek mutacji *BRCA2* [13].

Postępowanie u kobiet w kategoriach najwyższego i wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi przedstawiono w tabeli 4.

Rekomendacje

- Osobom obciążonym wywiadem rodzinnym lub innymi czynnikami wskazującymi na możliwość genetycznego podłoża nowotworu należy zapewnić konsultację genetyczną (IV, A).
- Badania genetyczne w kierunku nosicielstwa mutacji związanych z rakiem piersi są uzasadnione m.in. u chorych z silnym obciążającym wywiadem rodzinnym, zachorowaniem na raka przed 40. rż. i zachorowaniem na trójjujemnego raka piersi przed 60. rż. (IV, B).
- Przed wykonaniem badania należy przeprowadzić analizę wywiadu rodzinnego obejmującą krewnych I–III stopnia, udzielić informacji o ograniczeniach testów oraz uzyskać pisemną zgodę probantki na badanie (IV, A).
- Badane kobiety powinny mieć zapewnioną opiekę psychologiczną (IV, A).
- Możliwości postępowania u kobiet obciążonych wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi obejmują:
 - modyfikację stylu życia i diety (IV, B);
 - intensywne badania przesiewowe (III, B);
 - profilaktyczną amputację piersi (II, B);
 - profilaktyczne usunięcie przydatków (w przypadku nosicielstwa mutacji *BRCA2*) (II, B);
 - profilaktyczne stosowanie tamoksyfenu (III, C).

Tabela 4. Postępowanie u kobiet w kategoriach najwyższego i wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi i/lub jajnika

Badania przesiewowe (łącznie czułość wszystkich procedur — ok. 95%)

Od 18. rż. samokontrola piersi raz w miesiącu po miesiącu

Od 25. rż.¹ co 6–12 miesięcy:

- badanie piersi przez lekarza
- badania obrazowe: MR u kobiet poniżej 30. rż.²; MG na przemian z MR u kobiet powyżej 30. rż.; USG piersi jako badanie uzupełniające co 12 miesięcy

Od 35. rż. co 6 miesięcy:

- USG dopochwowa i oznaczanie stężenia CA 125 (między 5. a 10. dniem cyklu u kobiet przed menopauzą)

Coroczne badanie ginekologiczne³

Modyfikacja stylu życia i diety

- regularne ćwiczenia fizyczne
- utrzymanie właściwej masy ciała
- ograniczenie spożycia alkoholu
- zalecanie karmienia piersią
- unikanie stosowania hormonalnej terapii zastępczej

Profilaktyka chirurgiczna

- profilaktyczna amputacja piersi u nosicielek mutacji *BRCA1/2* (zmniejszenie ryzyka raka piersi o 90–95%)
- profilaktyczna amputacja piersi u pozostałych kobiet z grupy najwyższego ryzyka (zmniejszenie ryzyka raka piersi o 90%)
- obustronne usunięcie przydatków u nosicielek mutacji *BRCA1/2* (zmniejszenie ryzyka raka jajnika i jajowodów o 80%, zmniejszenie ryzyka raka piersi o 50% u nosicielek mutacji *BRCA2*)⁴

Profilaktyka farmakologiczna⁵

Od 35. rż. tamoksyfen (zmniejszenie o 50% względnego ryzyka zachorowania na raka piersi w grupach wysokiego ryzyka, nieustalony wpływ na ryzyko zachorowania u nosicielek mutacji *BRCA1/2*)

¹Lub od wieku 10 lat poniżej najmłodszego zachorowania w rodzinie

²U kobiet poniżej 30. rż. z obecnością mutacji w genach *BRCA* preferowane jest badanie MR z uwagi na niemal 2-krotnie zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi w następstwie wykonywania badania MG oraz na bardzo niską czułość MG w tej populacji

³Doustne środki antykoncepcyjne — zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka jajnika o 30–60%, zwiększenie ryzyka zachorowania na raka piersi

⁴Przedwczesna menopauza wymaga krótkoterminowej hormonalnej terapii zastępczej zawierającej estrogeny

⁵Stosowana rzadko ze względu na niepewny efekt u nosicielek mutacji *BRCA1/2* i działania niepożądane tamoksyfenu; w Polsce nie ma rejestracji i refundacji tego leku w profilaktyce

Wyjaśnienia skrótów znajdują się w tekście

- Wybór postępowania w indywidualnej sytuacji powinien się opierać na oszacowanym stopniu ryzyka zachorowania na raka piersi z uwzględnieniem woli pacjentki (IV, A).

Patomorfologia

Diagnostyka patomorfologiczna stanowi podstawę rozpoznania raka piersi, pozwala ustalić zaawansowanie nowotworu i ryzyko nawrotu oraz wybrać potencjalnie najbardziej skuteczną metodę leczenia systemowego. Diagnostyka patomorfologiczna raka piersi, podobnie jak cała diagnostyka i leczenie, powinna się odbywać w wyspecjalizowanych jednostkach.

Klinicysta powinien dostarczyć patomorfologowi w formie pisemnej wszystkie istotne informacje dotyczące chorej i zmiany w piersi:

- najważniejsze dane z wywiadu;
- wyniki poprzednich biopsji;
- informacje dotyczące wcześniejszego leczenia (chirurgia, radioterapia — RT, leczenie systemowe);
- najważniejsze informacje z badania klinicznego i badań obrazowych piersi;
- informacje o stanie klinicznym węzłów chłonnych;
- informację o ewentualnej obecności ciąży lub o laktacji.

Mikroskopowe rozpoznanie raka jest bezwzględnie warunkiem rozpoczęcia terapii. Materiał do badania mikroskopowego należy uzyskać pod kontrolą MG, MR lub USG przed podjęciem pierwotnego leczenia, najlepiej przy użyciu biopsji gruboigłowej lub biopsji wspomaganą próżnią (VABB, *vacuum assisted breast biopsy*), a jeśli to niemożliwe — aspiracyjnej biopsji cienkoigłowej (tylko w przypadku rozpoczynania leczenia od operacji). Jeśli planowane jest wstępne leczenie systemowe, należy zawsze wykonać biopsję gruboigłową, VABB lub otwartą, z oceną stopnia zróżnicowania wg *Nottingham Histologic Grade*, stanu ER, PgR i HER2 oraz wskaźnika proliferacji Ki67. Biopsję bez użycia badań obrazowych można wykonać wyłącznie w przypadku zmian jednoznacznych i łatwo dostępnych palpacyjnie. Podejrzaną zmianę należy oznaczyć metalową kotwiczka (harpunem) albo innym znacznikiem, co ułatwia jej lokalizację śródoperacyjną. Oznaczoną w ten sposób zmianę należy po wycięciu poddać badaniu MG. W przypadku skupisk mikrozwapnień biopsję (gruboigłową lub VABB) należy wykonać pod kontrolą MG. Jeśli mikrozwapnienia budzą duże podejrzenie raka, najlepszą metodą jest wycięcie podejrzanego obszaru w całości. W przypadku zmian wieloogniskowych lub wielośrodkowych należy wykonać biopsję wszystkich zmian, pozostawiając znaczniki w każdej spośród nich.

Tak zwany niediagnostyczny wynik biopsji (brak materiału lub materiał nienadający się do oceny) jest wskazaniem do jej powtórzenia. Ciąża lub laktacja nie stanowią przeciwwskazania do wykonania biopsji. Usunięcie guza bez wcześniejszego mikroskopowego rozpoznania raka jest dopuszczalne tylko wówczas, kiedy nie można wykonać biopsji lub zachodzą sprzeczności między jej wynikiem i obrazem klinicznym. W tej sytuacji należy rozważyć przeprowadzenie śródoperacyjnego badania

histopatologicznego. W przypadku pierwotnego leczenia chirurgicznego ostateczne rozpoznanie mikroskopowe (w tym określenie typu i stopnia złośliwości histologicznej) powinno uwzględniać klasyfikację pTNM ustaloną na podstawie badania całego usuniętego materiału. Jeśli zabieg chirurgiczny poprzedzało leczenie systemowe, w pooperacyjnej ocenie stopnia zaawansowania należy podać cechę y (ypTNM).

Klasyfikacja zmian rozrostowych piersi

Według klasyfikacji nowotworów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2019 roku (tab. 5) zmiany rozrostowe związane ze strukturalnymi gruczolowymi (nabłonkowymi) piersi — zrazikami i przewodami — dzielą się na następujące kategorie:

- łagodne nabłonkowe proliferacje i prekursorzy;
- gruczolistość i łagodne zmiany stwardniające;
- gruczolaki;
- guzy nabłonkowo-mięśniowonabłonkowe;
- nowotwory brodawkowate;
- nienaciekająca neoplazja zrazikowa;
- rak przewodowy *in situ* (DCIS);
- naciekający rak piersi;
- nowotwory rzadkie i typu gruczołu ślinowego;
- nowotwory neuroendokrynne.

Nienaciekające neoplazje piersi

Do nienaciekających neoplazji piersi należą przewodowe i zrazikowe raki *in situ*. Rozpoznanie raka przewodowego *in situ* (DCIS, *ductal carcinoma in situ*) powinno towarzyszyć wskazanie jego stopnia zróżnicowania (niski, pośredni, wysoki) lub stopnia jądrowego (NG1, NG2, NG3), a także podtypu histologicznego, wielkości zmiany, szerokości marginesów chirurgicznych i obecności ognisk martwicy. W różnicowaniu trudnych diagnostycznie zmian wewnątrzprzewodowych pomocne są badania immunohistochemiczne (IHC).

Osobną kategorię zmian wewnątrzprzewodowych stanowi neoplazja zrazikowa, w tym zwykła i atypowa hiperplazja zrazikowa oraz rak zrazikowy *in situ* (LCIS, *lobular carcinoma in situ*). Klasyfikacja WHO z 2019 roku wyróżnia 3 podtypy LCIS: (1) klasyczny, (2) *florid* oraz (3) pleomorficzny ze znaczną atypią charakterystyczną dla DCIS, jednak bez ekspresji e-kadheryny, która jest typowa dla rozrostów przewodowych. LCIS jest rozrostem obejmującym końcowe odcinki układu przewodowo-zrazikowego. Zmiana ta nie jest stanem przedrakowym, natomiast wyraźniej zwiększa ryzyko wystąpienia naciekającego raka piersi. Naciekający rak może powstać zarówno w piersi, w której rozpoznano LCIS, jak i w drugiej piersi; może to być rak zrazikowy, jak również rak naciekający przewodu (NOS, *no otherwise specified*). W odniesieniu do LCIS nie określa się kategorii T.

Tabela 5. Uproszczona klasyfikacja nowotworów piersi według WHO [14]

Kategoria zmian	Jednostka chorobowa oraz kody ICD-O w wybranych przypadkach (nie wszystkie z poniższych zmian są nowotworami w sensie biologicznym — te nie mają kodu)	
Łagodne nabłonkowe proliferacje i prekursorzy	<ul style="list-style-type: none"> — Zwykła hiperplazja przewodowa — Zmiany walcowatokomórkowe, włącznie z płaską atypią nabłonkową — Atypowa hiperplazja przewodowa 	
Gruźlica i łagodne zmiany stwardniające	<ul style="list-style-type: none"> — Gruźlica stwardniająca — Gruźlica apokrynowa — Gruźlica mikrogruczołowa — Blizna promienista/złożona zmiana stwardniająca 	
Gruźlice	<ul style="list-style-type: none"> — Gruźlica cewkowa NOS — Gruźlica mleczna — Gruźlica przewodowa NOS 	
Guzy nabłonkowo-mięśniowo-nabłonkowe	<ul style="list-style-type: none"> — Gruźlica wielopostaciowa — <i>Adenomyoepithelioma</i> NOS — <i>Adenomyoepithelioma</i> z rakiem — Rak nabłonkowo-mięśniowonabłonkowy 	
Nowotwory brodawkowe	<ul style="list-style-type: none"> — Brodawczak wewnątrzprzewodowy — Rak przewodowy <i>in situ</i>, brodawkowy — Otorebkowany rak brodawkowy — Otorebkowany rak brodawkowy z naciekiem — Łagodny rak brodawkowy <i>in situ</i> — Łagodny rak brodawkowy z naciekiem — Wewnątrzprzewodowy rak gruczołowy brodawkowy z naciekiem 	
Nienaciekająca neoplazja zrazikowa	<ul style="list-style-type: none"> — Atypowa hiperplazja zrazikowa — Rak zrazikowy <i>in situ</i> NOS • Klasyczny rak zrazikowy <i>in situ</i> <ul style="list-style-type: none"> — Typ A — Typ B • <i>Florid lobular carcinoma in situ</i> • Rak zrazikowy <i>in situ</i>, pleomorficzny 	<ul style="list-style-type: none"> 8520/2 8519/2
Rak przewodowy <i>in situ</i> (DCIS)	<ul style="list-style-type: none"> — Rak wewnątrzprzewodowy, nienaciekający, NOS • DCIS z niskim stopniem jądrowym • DCIS ze średnim stopniem jądrowym • DCIS z wysokim stopniem jądrowym 	<ul style="list-style-type: none"> 8500/2
Naciekający rak piersi	<ul style="list-style-type: none"> — Rak naciekający przewodu NOS (<i>invasive duct carcinoma</i> NOS) 8500/3 — Rak onkocytny — Rak bogatofuszczykowy — Rak bogatoglikogenowy — Rak łojowy — Rak zrazikowy NOS — Rak cewkowy — Rak sitowaty NOS — Gruźlicakorak śluzowy — Torbielakogruźlicakorak śluzowy NOS — Rak mikrobrodawkowy naciekający piersi — Gruźlicakorak apokrynowy — Rak metaplastyczny NOS 	<ul style="list-style-type: none"> 8520/3 8211/3 8480/3 8507/3 8401/3 8575/3

→

Tabela 5 cd. Uproszczona klasyfikacja nowotworów piersi według WHO [14]

Kategoria zmian	Jednostka chorobowa oraz kody ICD-O w wybranych przypadkach (nie wszystkie z poniższych zmian są nowotworami w sensie biologicznym — te nie mają kodu)	
Nowotwory rzadkie i typu gruczołu ślinowego	— <i>Acinar cell carcinoma</i>	
	— <i>Adenoid cystic carcinoma</i>	8200/3
	— Klasyczny <i>adenoid cystic carcinoma</i>	
	— Lito-bazaloidny <i>adenoid cystic carcinoma</i>	
	— <i>Adenoid cystic carcinoma</i> z transformacją <i>high-grade</i>	
	— Rak wydzielniczy	
	— Rak mukoepidermalny	
	— Gruczolakorak polimorficzny (złośliwy <i>tumor mixtus</i>)	
— Rak wysokokomórkowy z odwróconą polaryzacją		
Nowotwory neuroendokrynne	— Nowotwór neuroendokryny NOS	8240/3
	— Nowotwór neuroendokryny, stopień 1	8240/3
	— Nowotwór neuroendokryny, stopień 2	8249/3
	— Rak neuroendokryny NOS	8246/3
	— Rak neuroendokryny, drobnokomórkowy	8041/3
— Rak neuroendokryny, wielkokomórkowy	8013/3	
Nowotwory włóknistonabłonkowe i błędniaki (<i>hamartoma</i>) piersi	— Błędniak (<i>hamartoma</i>)	
	— Gruczolakowłókniki NOS	9010/0
	— Guz liściasty NOS	9020/1
	— <i>Periductal stromal tumor</i>	
	— Guz liściasty łagodny	9020/0
— Guz liściasty graniczny	9020/1	
— Guz liściasty złośliwy	9020/3	
Nowotwory brodawki piersiowej	— <i>Syringoma</i> NOS	
	— Gruczolak brodawki piersiowej	
	— Choroba Pageta	8540/3
Nowotwory mezenchymalne piersi	— Nowotwory naczyniowe	
	— Nowotwory fibroblastyczne i miofibroblastyczne	
	— Nowotwory osłonek nerwów obwodowych	
	— Nowotwory mięśni gładkich	
	— Nowotwory komórek tłuszczowych	
	— Inne nowotwory mezenchymalne i stany nowotworopodobne	
Nowotwory hematolimfoidalne piersi	— <i>MALT lymphoma</i>	
	— <i>Follicular lymphoma</i> NOS	
	— <i>Diffuse large B-cell lymphoma</i> NOS	
	— <i>Burkitt lymphoma</i> NOS/ <i>Acute leukemia, Burkitt type</i>	
— <i>Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma</i>		
Nowotwory piersi u mężczyzn	— <i>Gynecomastia</i>	
	— <i>Florid gynecomastia</i>	
	— <i>Fibrous gynecomastia</i>	
	— Rak wewnątrzprzewodowy, nienaciekający, NOS	
	— Rak przewodowy <i>in situ</i>	
	— Rak zrazikowy <i>in situ</i>	
	— Choroba Pageta brodawki piersiowej	
— Naciekający rak przewodowy NOS		

ICD-O — *International Classification of Diseases for Oncology*. Wyjaśnienia pozostałych skrótów znajdują się w tekście

Raki naciekające

Wśród raków naciekających najczęstszą postacią (70–80%) jest rak naciekający przewodu NOS, dawniej określany jako rak naciekający NST (*no special type*), a jeszcze wcześniej jako rak przewodowy. Drugim pod względem częstości (około 10%) jest rak zrazikowy. Ze względu na wyraźne różnice w biologicznych cechach raków piersi dodatkowo podaje się stopień ich złośliwości histologicznej (G, *grade*), przy czym nie dotyczy to raka mikroinwazyjnego. Obecnie WHO i AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) zalecają ocenę stopnia złośliwości histologicznej wyłącznie na podstawie klasyfikacji *Nottingham Histologic Grade*, opracowanej przez Blooma–Richardsona–Scarffa, w modyfikacji Elstona i Ellisa (tab. 6).

W klasyfikacji nowotworów piersi WHO z 2019 roku nie wyróżnia się raka rdzeniastego jako osobnego typu histologicznego. Raki o takiej morfologii stanowią obecnie spektrum raka naciekającego przewodu i należą do tzw. specjalnych wzorów morfologicznych (*special morphological patterns*) jako wzór rdzeniasty (*medullary pattern*). Rolę rokowniczą dla raków o takiej morfologii przejęło określanie limfocytów naciekających nowotwór (TILs, *tumor infiltrating lymphocytes*); wysokie wartości TILs (> 60%) obejmują raki dawniej należące do typu rdzeniastego. TILs zaleca się oceniać w każdym przypadku raka naciekającego.

Wśród naciekających raków piersi postaciami o lepszym rokowaniu są raki cewkowy, sitowaty i śluzowy. Postacie te rozpoznaje się wówczas, gdy struktury charakterystyczne dla tych nowotworów stanowią ponad 90% utkania w obrazie mikroskopowym. Istnieje do-

datkowo około trzydziestu innych postaci pierwotnego raka piersi, jednak stanowią one łącznie mniej niż kilka procent wszystkich raków piersi.

Czynniki rokownicze i predykcyjne

Do najważniejszych czynników rokowniczych w raku piersi należą:

- wielkość guza;
- typ histologiczny raka i jego stopień złośliwości;
- obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachy oraz liczba węzłów zajętych przerzutami;
- stan ER i PgR;
- naciekanie okolicy naczyń chłonnych i żylnych;
- stan HER2;
- wskaźnik proliferacji Ki67;
- podtyp biologiczny (*intrinsic phenotype*);
- ekspresja TILs.

W kwalifikacji do leczenia hormonalnego każdy odczyn ER lub PgR w $\geq 1\%$ komórek raka jest traktowany jako dodatni (w dalszej części rozdziału raki te będą nazywane „HR+”). Raki bez ekspresji ER i PgR klasyfikuje się jako niepodatne na hormonoterapię (HT), natomiast ich ekspresja wiąże się z wrażliwością na HT, mniejszą wrażliwością na chemioterapię (CHT) i lepszym rokowaniem. Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu *HER2* (w dalszej części rozdziału określane jako „cecha HER2+”) jest wskazaniem do zastosowania terapii anty-HER2. Naciekanie przez nowotwór okolicy naczyń chłonnych i żylnych stanowi niezależny niekorzystny czynnik rokowniczy, bez względu na obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych. U chorych na raka trójjujemnego większy odsetek TILs ma korzystne znaczenie rokownicze, ale nie jest czynnikiem predykcyjnym.

Inne czynniki predykcyjne ocenia się wyłącznie w ramach kwalifikacji do terapii ukierunkowanych molekularnie. Ekspresja liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1, *programmed death-ligand 1*) na immunokompetentnych komórkach w mikrośrodowisku guza jest czynnikiem predykcyjnym dla leczenia inhibitorem PD-L1 — atezolizumabem [15]. Czynnikiem kwalifikującym do leczenia alpelisibem (inhibitor PI3K) jest somatyczna mutacja *PIK3CA* [16]. Obecność dziedzicznych mutacji *BRCA1* i *BRCA2* stanowi natomiast czynnik predykcyjny korzyści dla inhibitorów polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP, *poly ADP-ribose polymerase*) [17].

W wyborze pooperacyjnego leczenia systemowego chorych na raka piersi coraz częściej wykorzystuje się także wielogenowe molekularne profile (sygnatury) rokownicze. Testy te wykonuje się przy zastosowaniu różnych technologii, a najbardziej znane z nich to: Oncotype DX (Exact Sciences), MammaPrint (Agendia

Tabela 6. Ocena stopnia złośliwości histologicznej raka piersi według klasyfikacji *Nottingham Histologic Grade*

Cecha	Wynik
Formowanie cewek i gruczołów	
> 75%	1
10–75%	2
< 10%	3
Pleomorfizm jądrowy (stopień atypii jąder)	
Małe, regularne, jednorodne	1
Umiarkowanie powiększone i niejednorodne	2
Wyraźnie pleomorficzne	3
Liczba figur podziału komórek raka (indeks mitotyczny)	
Zależy od wielkości pola widzenia mikroskopu	1–3
Ostateczna ocena stopnia złośliwości obejmująca zsumowanie powyższych wyników	
Stopień 1 (<i>Grade</i> 1)	3–5
Stopień 2 (<i>Grade</i> 2)	6–7
Stopień 3 (<i>Grade</i> 3)	8–9

BV), Breast Cancer Index (Bio Theranostics), Genomic Grade Index (Ipsogen), Prosigna (Nanostring) i Endo-Predict (Sividon Diagnostics). Są one przydatne przede wszystkim w kwalifikacji chorych na niezaawansowanego raka luminalnego (HR+) do CHT uzupełniającej, oprócz rutynowo stosowanej w tej grupie HT. Jedynym wielogenowym testem rokowniczym uwzględnionym w VIII edycji TNM jest Oncotype DX. Testy te nie są w Polsce refundowane.

Elementy badania patomorfologicznego

Materiał uzyskany po wycięciu zmiany w piersi trzeba przygotować w sposób umożliwiający ocenę marginesów chirurgicznych. W tym celu chirurg powinien dokładnie oznaczyć szwami lub kolorowymi znacznikami bieguny wyciętej zmiany (górną, dolną, przyśrodkową, boczną, powierzchnię i głębokość). Ponadto zaleca się wybarwienie powierzchni zmiany specjalnymi tuszami, co umożliwia mikroskopową ocenę marginesu chirurgicznego.

W ocenie stopnia zróżnicowania wg *Nottingham Histologic Grade* należy podać indeks mitotyczny na podstawie barwienia hematoksyliną i eozyną (HE). Dodatkowo należy ocenić ekspresję ER, a w przypadku naciekającego raka piersi — także PgR, stan HER2 i Ki67. Ekspresję ER i PgR ocenia się w materiale tkankowym utrwalonym w buforowanej formalinie i zatopionym w parafinie. Receptory te można również ocenić metodą immunopatologiczną w utrwalonych w alkoholu preparatach cytologicznych (np. w aspiratach cienkoigłowych), jednak badanie to jest mniej wiarygodne i stosuje się je tylko wówczas, kiedy nie ma możliwości uzyskania materiału tkankowego. W opisie wyniku badania należy podać odsetek i siłę wybarwienia jąder komórek nowotworowych z dodatnim odczynem. Można dodatkowo przedstawić te wyniki, posługując się skalą Allreda (0–8). Ponieważ w trakcie progresji nowotworu może dojść do zmiany stanu receptorów, zaleca się — w miarę możliwości — ich ponowną ocenę w zmianach wtórnych (wznowie lub przerzucie).

Ekspresję HER2 metodą IHC określa się wyłącznie w materiale tkankowym uzyskanym za pomocą biopsji gruboigłowej lub w wyciętym fragmencie guza (rozpoznanie na podstawie badania cytologicznego nie jest wiarygodne, ponieważ niezbędne jest zachowanie w materiale błon komórkowych). Według zaleceń *American Society of Clinical Oncology (ASCO)/College of American Pathologists (CAP)* z 2018 roku [18] w ocenie HER2 przy użyciu IHC stosuje się 4-stopniową skalę (0, 1+, 2+, 3+) (tab. 7). Z klinicznego punktu widzenia wyniki 0 i 1+ określa się jako ujemne, a 3+ (silne całkowite wybarwienie błonowe w $\geq 10\%$ komórek raka naciekającego) — jako dodatnie. Ekspresja 2+ (słabe lub średnie całkowite wybarwienie błonowe w $\geq 10\%$ komórek raka naciekającego) ma wartość graniczną (niejednoznaczna)

Tabela 7. Skala oceny HER2 i interpretacja wg ASCO (2018) [18]

Wynik	Interpretacja (stan receptora HER2)
0	Wynik ujemny
1+	
2+	Wynik niejednoznaczny (graniczny), wymaga dalszego postępowania diagnostycznego — ocena metodą ISH z tego samego materiału lub ponownej oceny IHC, lub ISH z innego materiału z badanego nowotworu
3+	Wynik dodatni

ISH (*in situ hybridization*) — hybrydyzacja *in situ*

i wymaga oceny liczby kopii genu *HER2* metodą hybrydyzacji *in situ* (np. FISH, *fluorescent in situ hybridization* lub CISH, *chromogenic in situ hybridization*) (tab. 8).

Ocena IHC stanu HER2 ma charakter półilościowy. Badanie to powinny wykonywać wyłącznie pracownicy patomorfologiczne o dużym doświadczeniu i spełniające odpowiednie standardy jakości. Zaleca się również ponowną ocenę materiału pooperacyjnego, o ile wcześniejsza ocena budzi wątpliwości (np. HER2 ocenione jako 3+ w raku naciekającym przewodu NOS G1).

Wskaźnik proliferacji Ki67 określa się w mikroskopie świetlnym na podstawie odsetka jąder komórek raka wybarwionych przy zastosowaniu przeciwciała Ki67. Kryterium dodatniego odczynu nie jest ostatecznie ustalone, ale na ogół wartość progowa dla wysokiej proliferacji zawiera się w różnych laboratoriach w granicach 20–29%. W przypadku raków luminalnych w ostatecznym raporcie należy zawsze określić podtyp histologiczny (A lub B), uwzględniający wartość odcięcia dla Ki67 stosowaną w danym laboratorium.

Rola oceny Ki67 jest obecnie większa, VIII edycja TNM uwzględnia bowiem stopień złośliwości histologicznej jako jedno z kryteriów potrzebnych do ustalenia stopnia zaawansowania klinicznego raka piersi. Składowa proliferacyjna w stopniu złośliwości, punktowana w skali 1–3, wpływa na ostateczny stopień złośliwości histologicznej G. W części przypadków występują rozbieżności pomiędzy indeksem proliferacyjnym ocenianym mikroskopowo na podstawie liczby figur podziału a odsetkiem komórek wybarwionych Ki67 w badaniu IHC. W takich przypadkach należy zlecić powtórna ocenę tego parametru. Materiał z biopsji gruboigłowej w części przypadków może nie być w pełni reprezentatywny dla całego nowotworu ze względu na małą liczbę komórek raka lub ich uszkodzenie. W takich sytuacjach, w zależności od sytuacji klinicznej, rozstrzygającą jest ocena z wykorzystaniem materiału pooperacyjnego lub z ponownej biopsji.

Ocenę TILs przeprowadza się w preparatach histologicznych z raka w rutynowym barwieniu HE. Wynik to odsetek zrębu raka (komponentu nacie-

Tabela 8. Ocena stanu receptora HER2 metodami hybrydyzacji *in situ*

Test HER2 (komponent naciekający) walidowaną sondą ISH (<i>dual probe</i>)		Wskaźnik HER2/CEP17 < 2,0										
Wskaźnik HER2/CEP17 ≥ 2,0		Grupa 3		Grupa 4		Grupa 5						
HER2 ≥ 4,0 sygnałów/ komórkę	HER2 < 4,0 sygnałów/komórkę	HER2 ≥ 6,0 sygnałów/komórkę	HER2 ≥ 4,0 i < 6,0 sygnałów/komórkę	HER2 < 4,0 sygnałów/komórkę	HER2 < 4,0 sygnałów/ komórkę	Ujemny						
IHC: HER2		0	1+	2+	3+	Ujemny						
0	1+	2+	3+	0	1+	2+	3+	0	1+	2+	3+	Ujemny
Dodatni		Dodatni		Dodatni		Dodatni		Dodatni		Dodatni		Dodatni
Ujemny, z komentarzem: 20 komórek		Ujemny, z komentarzem: 20 komórek		Ujemny, z komentarzem: 20 komórek		Ujemny, z komentarzem: 20 komórek		Ujemny, z komentarzem: 20 komórek		Ujemny, z komentarzem: 20 komórek		Drugi pomiar 20 komórek
Inny: ↑		Inny: ↑		Inny: ↑		Inny: ↑		Inny: ↑		Inny: ↑		Inny: ↑
Inna grupa		Inna grupa		Inna grupa		Inna grupa		Inna grupa		Inna grupa		Inna grupa
Taki sam: Ujemny, z komentarzem:		Taki sam: Ujemny, z komentarzem:		Taki sam: Ujemny, z komentarzem:		Taki sam: Ujemny, z komentarzem:		Taki sam: Ujemny, z komentarzem:		Taki sam: Ujemny, z komentarzem:		Taki sam: Ujemny, z komentarzem:
Dowody na skuteczność terapii celowanej HER2 w małej podgrupie przypadków ze współczynnikami HER2/CEP17 ≥ 2,0 i średnią liczbą kopii HER2 < 4,0/komórkę są ograniczone. W pierwszych badaniach klinicznych u chorych z tej podgrupy otrzymujących trastuzumab nie wykazano poprawy w zakresie DFS lub OS, ale z uwagi na małą liczbę przypadków nie można wyciągać pewnych wniosków. Stan HER2 należy określić na podstawie ekspresji IHC w uzupełnieniu do ISH. Jeżeli wynik IHC jest inny niż 3+, zaleca się, aby próbkę uznać za HER2-ujemną		Dowody na skuteczność terapii celowanej HER2 w małej podgrupie przypadków ze współczynnikami HER2/CEP17 < 2,0 przy braku nadmiernej ekspresji białka, ponieważ tacy chorzy nie uczestniczyli w pierwszej generacji badań klinicznych z użyciem trastuzumabu. Przy równoczesnym ujemnym wyniku IHC (0-1+) zaleca się, aby próbkę uznać za HER2-ujemną		Dowody na skuteczność terapii celowanej HER2 w przypadku współczynnika HER2/CEP17 < 2,0 przy braku nadmiernej ekspresji białka, ponieważ tacy chorzy nie uczestniczyli w pierwszej generacji badań klinicznych z użyciem trastuzumabu. Przy równoczesnym ujemnym wyniku IHC (0-1+) zaleca się, aby próbkę uznać za HER2-ujemną		Dowody na skuteczność terapii celowanej HER2 w przypadku współczynnika HER2/CEP17 < 2,0 przy braku nadmiernej ekspresji białka, ponieważ tacy chorzy nie uczestniczyli w pierwszej generacji badań klinicznych z użyciem trastuzumabu. Przy równoczesnym ujemnym wyniku IHC (0-1+) zaleca się, aby próbkę uznać za HER2-ujemną		Dowody na skuteczność terapii celowanej HER2 w przypadku współczynnika HER2/CEP17 < 2,0 przy braku nadmiernej ekspresji białka, ponieważ tacy chorzy nie uczestniczyli w pierwszej generacji badań klinicznych z użyciem trastuzumabu. Przy równoczesnym ujemnym wyniku IHC (0-1+) zaleca się, aby próbkę uznać za HER2-ujemną		Dowody na skuteczność terapii celowanej HER2 w przypadku współczynnika HER2/CEP17 < 2,0 przy braku nadmiernej ekspresji białka, ponieważ tacy chorzy nie uczestniczyli w pierwszej generacji badań klinicznych z użyciem trastuzumabu. Przy równoczesnym ujemnym wyniku IHC (0-1+) zaleca się, aby próbkę uznać za HER2-ujemną		Nie jest pewne, czy chorzy ze średnią liczbą kopii HER2 na komórkę w zakresie od ≥ 4,0 do < 6,0 i ze współczynnikami HER2/CEP17 < 2,0, przy ekspresji IHC innej niż 3+, odnoszą korzyść z terapii anty-HER2. Jeśli wynik ISH jest zbliżony do progu dodatniego, istnieje większe prawdopodobieństwo, że powtórzenie badania spowoduje inny wynik przez zwykły przypadek. Gdy wyniki IHC są inne niż 3+, zaleca się więc, aby próbkę uznać za HER2-ujemną bez dodatkowych badań na tym samym materiale

 ISH (*in situ hybridization*) — hybrydyzacja *in situ*; DFS (*disease-free survival*) — czas wolny od nawrotu choroby; OS (*overall survival*) — całkowity czas przeżycia

kającego, bez martwicy) zajęty przez limfocyty. Wysokie wartości tego parametru ($\geq 60\%$) wiążą się z lepszym rokowaniem i lepszą odpowiedzią na leczenie systemowe.

Raport patomorfologiczny

Raporty dla raka piersi w zależności od rodzaju materiału dotyczą:

- biopsji diagnostycznej (histologicznej lub cytologicznej);
- wycięcia raka *in situ*;
- wycięcia raka naciekającego;
- wycięcia raka naciekającego po leczeniu systemowym;
- biopsji węzła wartowniczego;
- limfadenektomii;
- wycięcia wznowy lub przerzutu.

Raport dla biopsji diagnostycznej powinien zawierać:

- stwierdzenie ewentualnej obecności raka naciekającego i/lub *in situ*;
- dla raka naciekającego: określenie stopnia złośliwości histologicznej (G) i jego trzech składowych (tab. 6);
- dla raka *in situ*: określenie stopnia atypii jądrowej (nuclear grade), obecności martwicy i typu histologicznego;
- określenie odsetka utkania raka w materiale (dla badań dodatkowych, np. molekularnych);
- określenie typu histologicznego;
- ocenę IHC czynników predykcyjnych (ER, PgR, HER2 i Ki67).

W przypadku wycięcia raka *in situ* (zabieg oszczędzający lub amputacja piersi) raport powinien zawierać określenie:

- stopnia atypii jądrowej, obecności martwicy i typu histologicznego;
- największego wymiaru obszaru z obecnością raka *in situ*;
- szerokości najwęższego marginesu chirurgicznego wyciętej zmiany;
- stanu węzłów chłonnych (o ile były usunięte): liczby węzłów chłonnych i ewentualnej obecności przerzutów (w kilku procentach rozpoznania raka *in situ* występują przerzuty, których źródłem są ogniska mikronaciekania nieujawnione w badaniu histologicznym. W takich przypadkach należy korzystać z formularzy dla raków naciekających);
- stopnia pTNM.

Przykładowy raport w przypadku wycięcia raka naciekającego przedstawiono w tabeli 9. Jego integralną częścią jest określenie stopnia TNM dla ocenianego nowotworu (tab. 10). Jeśli operację poprzedzało leczenie systemowe, raport zawiera te same elementy co zamieszczone w tabeli 9 i dodatkowo określenie odpowiedzi na leczenie:

- komórkowość;
- wymiar największego przerzutu, o ile pozostał po leczeniu;
- zmiany w piersi wynikające z zastosowanej terapii;
- zmiany w węzłach chłonnych wynikające z zastosowanego leczenia.

W ocenie odpowiedzi na przedoperacyjne leczenie systemowe z użyciem CHT zaleca się stosowanie systemu RCB (*residual cancer burden*) [19], który jest dostępny pod adresem <https://www.mdanderson.org/for-physicians/clinical-tools-resources/clinical-calculators/residual-cancer-burden.html>, natomiast w odniesieniu do przedoperacyjnej HT stosuje się wskaźnik PEPI [20].

Podtypy raka piersi

Na podstawie oceny ekspresji genów wyróżnia się 5 biologicznych podtypów: luminalny A, luminalny B, HER2, bazalny i „typu normalnej piersi”, które w praktyce klinicznej zastępuje się ich surogatami opartymi na rutynowo ocenianych kryteriach patomorfologicznych (tab. 11) [21]. Jednym z elementów pełnego raportu patomorfologicznego dla naciekającego raka piersi jest określenie tych podtypów na podstawie odpowiedniej kombinacji typu histologicznego, stanu receptorów steroidowych, stanu HER2 i wskaźnika proliferacji. W niewielkiej części raków piersi stwierdza się obecność różnicowania neuroendokrynnego, ale cecha ta nie ma istotnego znaczenia klinicznego. W wyborze uzupełniającego leczenia systemowego można natomiast dodatkowo uwzględnić wielogenową sygnaturę molekularną nowotworu.

Ocena zaawansowania

Ósma edycja klasyfikacji AJCC wyróżnia dwa sposoby oceny stopnia zaawansowania klinicznego w raku piersi. Pierwszy, określane jako anatomiczny, zalecany jest w krajach, w których nie ma możliwości oceny ER, PgR i HER2, ale ze względów praktycznych stosuje się go w codziennej praktyce w innych krajach (tab. 12). W pozostałych krajach zaleca się dokonywanie oceny rokowniczego stopnia zaawansowania klinicznego, uwzględniającej dodatkowo ocenę stopnia złośliwości (G), stanu receptorów ER, PgR i HER2, a także ewentualnie profilu molekularnego Oncotype DX — cechy te modyfikują kategorie anatomiczne (tab. 12a, dostępna w wersji elektronicznej).

Rekomendacje (opinia ekspertów)

- Bez względu na warunkiem rozpoczęcia leczenia jest mikroskopowe rozpoznanie raka (IV, A).
- Klinicysta powinien dostarczyć patomorfologowi w formie pisemnej wszystkie istotne informacje dotyczące chorej i zmiany w piersi (IV, A).

Tabela 9. Raport patomorfologiczny

1. Rodzaj materiału operacyjnego	
2. Procedura chirurgiczna	
3. Badanie makroskopowe	
4. Badanie mikroskopowe (cechy oceniane obowiązkowo)	Typ histologiczny raka według klasyfikacji WHO 2019 Stopień złośliwości histologicznej (wraz z punktami za elementy składowe jego oceny) Wymiary raka naciekającego Wieloogniskowość Swoiste narządowo cechy mikroskopowe istotne dla oceny pTNM, określane wg VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC (owrzodzenie, guzki satelitarne, naciek mięśnia piersiowego, naciek ściany klatki piersiowej, choroba Pageta)
5. Marginesy chirurgiczne	Szerokość najwęższego marginesu chirurgicznego dla raka naciekającego oraz komponentu <i>in situ</i> , obecność lub brak obecności powięzi
6. Inne swoiste narządowo cechy mikroskopowe (oceniane warunkowo)	Zmiany towarzyszące (np. rak <i>in situ extensive vs. non-extensive</i>) Ocena histologiczna brodawki piersiowej Ocena zmian po leczeniu przedoperacyjnym, komórkowość pCR pPR pNR
7. Stan węzłów chłonnych	Liczba ocenionych węzłów chłonnych Liczba ocenionych wartowniczych węzłów chłonnych Liczba węzłów chłonnych z makroprzerzutami, mikroprzerzutami, izolowanymi komórkami raka, średnica największego z przerzutów Obecność naciekania nowotworowego tkanki tłuszczowej wokół węzłów
8. pTNM i wynikający z niego stopień zaawansowania (S, stage), podtypy	
9. Markery czynników predykcyjnych i prognostycznych	Receptory estrogenowe (ER) Receptory progesteronowe (PgR) HER2/neu IHC HER2/neu ISH Ki67
10. Podtypy biologiczne naciekającego raka piersi (dla raka bez specjalnego typu i raka zrazikowego)	Luminalny A Luminalny B (HER2-ujemny) Luminalny B (HER2-dodatni) HER2-dodatni (nieluminalny) Przewodowy trójumny
11. Podtypy biologiczne naciekającego raka piersi (specjalne typy raka piersi)	Hormonozależne Hormononiezależne (np. rdzeniasty, metaplastyczny, apokrynowy)

AJCC/UICC — American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control; pCR (*pathological complete response*) — odpowiedź całkowita w badaniu patologicznym; pNR (*pathological no response*) — brak odpowiedzi całkowitej w badaniu patologicznym; pPR (*pathological partial response*) — patologiczna odpowiedź częściowa. Wyjaśnienia pozostałych skrótów znajdują się w tekście

- Jeśli planowane jest wstępne leczenie systemowe, należy zawsze wykonać biopsję gruboigłową lub otwartą z określeniem typu histologicznego, stopnia złośliwości, stanu ER, PgR, HER2 i Ki67 (IV, A).
- W przypadku podejrzenia przerzutów w pachowych węzłach chłonnych konieczna jest ich biopsja (IV, A).
- Raport patomorfologiczny musi zawierać ocenę najważniejszych czynników rokowniczych i predykcyjnych (IV, A).
- Zawartość raportu jest zależna od rodzaju materiału dostarczonego do oceny, rozpoznania patomorfologicznego oraz wcześniej zastosowanego leczenia (IV, A).
- Raport z biopsji musi zawierać (IV, A):
 - typ histologiczny;
 - stopień złośliwości nowotworu;
 - stopień ekspresji receptorów steroidowych;
 - stopień ekspresji/amplifikacji HER2 (tylko w przypadku raków naciekających).

Tabela 10. Klasyfikacja pTNM raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC (2017) [21]

pT	
TX	Nie można ocenić guza
T0	Guz nieobecny
Tis	Rak <i>in situ</i>
Tis (DCIS)	Rak przewodowy <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Rak Pageta (bez raka naciekającego ani <i>in situ</i> w piersi)
T1	Rak naciekający ≤ 20 mm
T1mi	Rak mikronaciekający ≤ 1 mm
T1a	Rak naciekający > 1 mm i ≤ 5 mm
T1b	Rak naciekający > 5 mm i ≤ 10 mm
T1c	Rak naciekający > 10 mm i ≤ 20 mm
T2	Rak naciekający > 20 mm i ≤ 50 mm
T3	Rak naciekający > 50 mm
T4	Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne, ale nienaciekanie wyłącznie skóry właściwej)
T4a	Naciekanie ściany klatki piersiowej (ale nie mięśni piersiowych)
T4b	Owrzodzenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego
T4c	T4a + T4b
T4d	Rak zapalny
pN	
NX	Nie można ocenić węzłów
N0	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N0(i-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych w badaniu HE i IHC
N0(i+)	Wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) $\leq 0,2$ mm lub < 200 komórek
N0(mol-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również techniki biologii molekularnej)
N0(mol+)	Wykryto molekularnie cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i IHC
N1	Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych
N1mi	Mikroprzerzuty $> 0,2$ mm lub > 200 komórek w 1–3 węzłach chłonnych
N1a	Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej jednym > 2 mm)
N1b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych (SLNB)
N1c	N1a + N1b
N2	Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych
N2a	Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej jednym > 2 mm)
N2b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych
N3	Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych lub w węźle nadobojczykowym bądź > 3 pachowych i piersiowych wewnętrznych
N3a	Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych (pachowych) lub w węźle podobojczykowym (III piętro jamy pachowej)
N3b	Pachowe (> 3) i piersiowe wewnętrzne
N3c	Przerzut w węźle nadobojczykowym
pM	
M0	Bez przerzutów
M0(i+)	Komórki raka wykryte mikroskopowo bądź technikami biologii molekularnej we krwi lub innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych $\leq 0,2$ mm (lub ≤ 200 komórek), przy braku innych objawów przerzutów
M1	Przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patomorfologicznie)

AJCC/UICC — American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control. Wyjaśnienia pozostałych skrótów znajdują się w tekście

Tabela 11. Definicja podtypów naciekającego raka piersi na podstawie surogatów immunohistochemicznych

Cecha	Luminalne raki piersi				Raki nieluminalne	
	Luminalny A	Luminalny B		Rak HER2+	Rak trójjemny	
		HER2-	HER2+			
ER	+	+	+	+	-	-
PgR	+	Każdy	< 20%	Każdy	-	-
HER2	-	-	-	+	+	-
Ki67	< mediany dla ośrodka	≥ mediany dla ośrodka	Każdy	Każdy	Każdy	Każdy

Tabela 12. Stopień zaawansowania anatomicznego raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC [20]

Stopień	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIC	T4	N2	M0
	Każde T	N3	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

Uwaga: zgodnie z VIII edycją klasyfikacji AJCC istnieją dwa sposoby oceny stopnia zaawansowania klinicznego w raku piersi. Pierwszy, wyszczególniony powyżej, określany jako anatomiczny, zalecany jest w krajach, w których nie ma możliwości oceny tzw. biomarkerów, czyli czynników predykcyjnych (ER, PgR i HER2). W krajach rozwiniętych, gdzie ocena czynników predykcyjnych w raku piersi jest powszechnie dostępna, zalecane jest dokonywanie oceny prognostycznego stopnia zaawansowania klinicznego, w której wersja anatomiczna jest wzbogacona o wyniki oceny stopnia złośliwości (G) i stan receptorów ER, PgR i HER2 oraz ewentualnie Oncotype DX (tab. 15)

— W raporcie pooperacyjnym konieczne jest dodatkowo określenie zaawansowania nowotworu w skali pTNM (guz pierwotny i węzły chłonne) i stanu marginesów chirurgicznych (IV, A).

— Rozpoznanie powinno uwzględniać określenie podtypu immunohistochemicznego: luminalnego A, luminalnego B, HER2+, trójjemnego (IV, A).
 — W rakach luminalnych (HR+, HER2-) w stopniu pN0/N1 oprócz standardowej oceny histopatologicznej można uwzględnić wielogenowe testy predykcyjne (I, B).

Diagnostyka

Zakres badań diagnostycznych u chorych na raka piersi przedstawiono w tabeli 13. W rutynowej praktyce nie powinno się wykonywać oznaczeń surowiczych markerów raka piersi (CA 15-3, CA 27.29, CEA i innych); mogą one odgrywać pomocniczą rolę jedynie w monitorowaniu przebiegu leczenia zaawansowanego raka piersi w przypadku zmian niemierzalnych lub trudnych do oceny. Chorem obciążonym wywiadem rodzinnym lub innymi czynnikami wskazującymi na możliwość genetycznego uwarunkowania nowotworu należy zapewnić konsultację genetyczną (wg zasad przedstawionych w rozdziale „Poradnictwo genetyczne”).

Diagnostyka obrazowa: mammografia (MG), ultrasonografia (USG), rezonans magnetyczny (MR), pozytonowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*)

W opisie każdego badania obrazowego piersi (MG, USG i MR) powinna się znaleźć informacja o budowie piersi, a w przypadku rozpoznania zmiany w piersi — określenie jej kategorii w skali BIRADS (tab. 1). W opisie badania MR należy podać informację o wzmocnieniu kontrastowym podścieliska.

Mammografia

Mammografia w dwóch projekcjach (górnodolna CC i skośna MLO) jest podstawową metodą diagnostyki obrazowej raka piersi i jedyną metodą przesiewową.

Dawka promieniowania powinna być możliwie mała (średnia dawka dla piersi o grubości 5,3 cm nie większa niż 2,5 mGy na jedną ekspozycję, dla mniejszej grubości

Tabela 13. Zakres wstępnych badań diagnostycznych u chorych na raka piersi

Badanie podmiotowe ¹ i przedmiotowe ²
Badania laboratoryjne:
— morfologia krwi z rozmazem
— podstawowe badania biochemiczne (m.in. określające wydolność wątroby i nerek oraz stężenia wapnia i fosfatyzy alkalicznej)
Badania obrazowe piersi:
— obustronna MG
— obustronna USG piersi i węzłów pachowych
— w zależności od wskazań mammografia MR ³
Badania mikroskopowe:
— biopsja cienkoigłowa ⁴
— biopsja gruboigłowa (sposób preferowany) ⁵
— biopsja otwarta
— biopsja cienkoigłowa lub gruboigłowa pod kontrolą USG podejrzanych węzłów pachowych
Konsultacja genetyczna u chorych obciążonych wywiadem rodzinnym lub innymi czynnikami warunkującymi podwyższone ryzyko genetycznego uwarunkowania nowotworu (np. młody wiek)
W rakach w stopniu III i rakach wysokiego ryzyka dodatkowo:
— badanie obrazowe klatki piersiowej (RTG lub TK) i jamy brzusznej (USG lub TK)
— badanie obrazowe kości ⁶
— badanie PET/TK (jako alternatywa dla wszystkich wyżej wymienionych łącznie)
— badanie MR mózgu ⁷

¹Dotyczy zmian lub dolegliwości w obrębie piersi (pierwotny charakter i data wystąpienia), przebytych chorób piersi, pierwszej i ostatniej ciąży, ciąży i porodów (daty) oraz danych na temat karmienia piersią, stosowania preparatów hormonalnych (terapia, substytucja, antykoncepcja), innych chorób (współistniejących lub przebytych) oraz danych na temat ich leczenia, występowania nowotworów złośliwych w rodzinie, obecnych dolegliwości

²Obejmuje ocenę stanu sprawności, pomiar masy ciała i wzrostu, badanie palpacyjne obu piersi (pozycja tułowia pionowa i pozioma), ocenę wyglądu skóry i brodawek oraz ich symetrii, ocenę umiejscowienia guza i jego stosunku do ściany klatki piersiowej oraz skóry (ruchomość), pomiar guza w 2 wymiarach, ocenę pachowych i nadobojczykowych węzłów chłonnych, ocenę innych narządów

³Pomocna w poszukiwaniu ogniska pierwotnego u chorych z przerzutami w pachowych węzłach chłonnych lub w chorobie Pageta brodawki, w diagnostyce zmian w piersiach u nosicieli mutacji w genach *BRCA* i innych genach wysokiego ryzyka

⁴Nie powinna być rutynowo wykorzystywana w diagnostyce guza pierwotnego w piersi, z wyjątkiem bardzo małych zmian. Biopsję wykonuje się pod kontrolą USG lub MG, poza zmianami łatwo dostępnymi palpacyjnie; niediagnostyczny wynik biopsji (brak materiału lub materiał nieodpowiedni do oceny) jest wskazaniem do jej powtórnego wykonania; ciąża lub laktacja nie stanowią przeciwwskazania do wykonania biopsji (konieczne jest poinformowanie patomorfologa)

⁵Konieczna w celu wiarygodnej oceny receptorów ER, PgR oraz HER2

⁶Ogniska podejrzane w scyntygrafii należy potwierdzić badaniem RTG, TK lub MR

⁷U chorych z objawami sugerującymi zajęcie OUN

Wyjaśnienia skrótów znajdują się w tekście

— odpowiednio mniejsza, dla większej — odpowiednio większa), a zdjęcia muszą mieć bardzo dobrą jakość (spełniać obowiązujące standardy).

Wszystkie elementy wyposażenia oraz czynności wykonywane przez personel pracowni MG muszą podlegać stałym procedurom kontroli jakości, a odpowiedzialność za właściwe funkcjonowanie pracowni spoczywa na radiologu.

Czułość MG w wykrywaniu zmian nowotworowych wynosi około 85%, przy czym jest mniejsza w przypadku piersi o dużej gęstości, typowych dla młodszych kobiet. Część raków piersi, nawet wyczuwalnych w badaniu palpacyjnym, jest niewidoczna w obrazie MG. Innymi istotnymi przyczynami niewykrycia raka w MG są błędy techniczne (głównie nieprawidłowe ułożenie piersi), błąd percepcji (przeoczenie zmiany) i błąd interpretacji (rozpoznanie zmiany jako niezłośliwej). Błąd percepcji częściowo eliminują nowoczesne systemy sztucznej inteligencji (AI, *artificial intelligence*) i/lub ocena zdjęcia dokonana przez dwóch radiologów, która pozwala w większym stopniu niż AI zmniejszyć ryzyko błędu interpretacji.

Mammografia cyfrowa może być rozszerzona o tomosyntezę (DBT, *digital breast tomosynthesis*) i MG spektralną ze wzmocnieniem kontrastowym (CESM, *contrast enhanced spectral mammography*). Tomosynteza pozwala uwidocznnić pierś na warstwach 1 mm, a więc znacznie dokładniej zbadać jej strukturę i ewentualne zmiany patologiczne. Jak we wszystkich obszarach anatomicznych, zdjęcia warstwowe pozwalają uniknąć wielu błędów wynikających z nakładania się struktur na zdjęciach sumacyjnych. Ze zdjęć warstwowych DBT można też uzyskać obraz sumacyjny 2D. Dzięki temu DBT może być nie tylko uzupełnieniem MG 2D, ale także samodzielnym badaniem. Pozwala to zmniejszyć dawkę promieniowania. CESM jest techniką dwuenergetyczną, obejmującą akwizycję niskoenergetyczną (23–32 kVp) i wysokoenergetyczną (45–49 kVp), a następnie subtrakcję. Badanie wykonuje się po dożylnym podaniu jodowego środka kontrastującego. Nowotworom, a więc także rakowi piersi, niemal zawsze towarzyszy neoangiogeneza. Przepuszczalność ścian naczyń zaopatrujących nowotwór jest większa niż przepuszczalność naczyń prawidłowych, co powoduje, że nowotwory w ogromnej większości wzmocniają się kontrastowo w badaniach obrazowych. W CESM oceniane są obrazy niskoenergetyczne, bardzo podobne do standardowej MG 2D, oraz obrazy subtrakcyjne, na których znacznie lepiej widoczne jest wzmocnienie kontrastowe. W badaniu CESM, w przeciwieństwie do MR, nie można ocenić kinetyki wzmocnienia kontrastowego, przez co mniejsza jest możliwość różnicowania zmian łagodnych i złośliwych. Nie istnieje jeszcze niezależny leksykon BIRADS dla CESM. W przypadku obrazów niskoenergetycznych zaleca się stosowanie terminologii

Tabela 14. Wskazania do wykonywania MR u chorych na raka piersi (wg EUSOMA [22], z modyfikacjami)

1. Przed leczeniem operacyjnym:
— naciekający rak zrazikowy, w celu wykluczenia wieloogniskowości i wielomiejscowości, u chorych kwalifikowanych do zabiegu oszczędzającego pierś
— różna wielkość guza w ocenie MG i USG (> 1 cm) u chorej < 60. rż. (jeżeli ma to wpływ na decyzje terapeutyczne)
— rozpoznanie <i>carcinoma occultum</i> , czyli obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych bez wykrycia guza w piersi w badaniu klinicznym, MG i USG
— budowa piersi z przewagą tkanki gruczołowej, jeśli występują obszary dysplastycznej tkanki gruczołowej
2. Badania przesiewowe u kobiet z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi:
— mutacja genów <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>TP53</i>
— obciążenie 50-procentowym ryzykiem mutacji <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>TP53</i> (mutacja u matki lub siostry)
— wysokie (> 20%) ryzyko zachorowania na raka piersi związane z wywiadem rodzinnym
— wcześniejsza RT na obszar klatki piersiowej w wieku < 30. rż., np. z powodu chłoniaka Hodgkina
3. Ocena odpowiedzi na CHT przedoperacyjną w przypadku dużego, potencjalnie operacyjnego raka
4. Po leczeniu oszczędzającym z powodu raka piersi, jeżeli wyniki klasycznych badań są niejednoznaczne, szczególnie jeżeli nie można wykonać biopsji lub wynik biopsji jest niejednoznaczny
5. Po zabiegach powiększenia/rekonstrukcji piersi:
— w przypadku podejrzenia pęknięcia implantu po zabiegach estetycznych (bez wzmocnienia kontrastowego)
— metoda z wyboru w przypadku klinicznego podejrzenia wznowy u chorych na raka piersi po zabiegach rekonstrukcyjnych
6. Podejrzenie zapalnego raka piersi: jeżeli po leczeniu prawdopodobnego zapalenia piersi pozostają wątpliwości, czy nie jest to rak zapalny
7. W różnicowaniu zmian niejednoznacznych w badaniu MG, szczególnie BIRADS 4A i 4B oraz ewentualnie BIRADS 3

Wyjaśnienia skrótów znajdują się w tekście

MG, a w odniesieniu do obrazów subtrakcyjnych — terminologii dotyczącej MR.

Ultrasonografia

Ultrasonografia jest uzupełnieniem MG (szczególnie w różnicowaniu zmian torbielowatych i litych oraz ocenie wielkości i granic zmian ogniskowych), badaniem pierwszym lub podstawowym. Jako samodzielne badanie metoda ta jest szczególnie cenna w ocenie piersi o dużej gęstości, typowych dla młodych kobiet. Jest w pełni bezpieczna, co pozwala na jej stosowanie u kobiet w młodym wieku i kobiet w ciąży. Czułość i swoistość USG zwiększa badanie z opcją dopplerowską i/lub wykorzystaniem podawanych dożylnie środków kontrastujących. Sonoelastografia jest pomocna w różnicowaniu zmian łagodnych i złośliwych. Pod kontrolą USG wykonuje się biopsje cienko- i gruboigłowe oraz punkcje torbieli. USG piersi — obok MG — należy wykonać w ramach wyjściowej oceny stopnia zaawansowania u wszystkich chorych na raka piersi. Badanie to należy także rutynowo stosować do oceny pachowych węzłów chłonnych, w razie potrzeby w skojarzeniu z biopsją aspiracyjną cienkoigłową lub biopsją gruboigłową podejrzanym węzłom.

Główną wadą USG jest duży subiektywizm — istotny wpływ na wynik mają zarówno technika badania, jak i doświadczenie badającego. Zależność od badającego, a także brak ustandaryzowanej dokumentacji zdjęciowej ograniczają wartość USG w sekwencyjnej ocenie zmian,

w tym w ocenie skuteczności przedoperacyjnego leczenia systemowego. Trudna może być także ocena dużych piersi przy użyciu USG. Ultrasonografii nie stosuje się w badaniach przesiewowych. ABUS (*automated breast ultrasound*) jest metodą badania USG umożliwiającą uwidocznienie piersi w trzech płaszczyznach, w tym także w płaszczyźnie czołowej, której nie da się uzyskać w klasycznym badaniu USG. Badanie to uważa się za bardziej powtarzalne niż klasyczne badanie USG, ale nie pozwala ono na ocenę jamy pachowej.

Rezonans magnetyczny

Badanie MR, dzięki bardzo dobrej przestrzennej i czasowej rozdzielczości tkankowej, umożliwia dokładne zobrazowanie morfologii piersi, w tym zaburzeń ich architektury, i wykrycie małych guzków. Z drugiej strony badanie to względnie często przeszacowuje zasięg nowotworu, co skutkuje częstszym wykonywaniem amputacji piersi [22]. Wskazania do MR w raku piersi przedstawiono w tabeli 14 [23, 24]. Badanie to należy wykonywać aparatami o indukcji pola magnetycznego $\geq 1,5$ T i amplitudzie gradientów ≥ 2 mT/m, zawsze za pomocą cewki powierzchniowej do jednoczesnego badania obu piersi. Standardem MR jest jednoczesne badanie obu piersi z sekwencją dynamiczną, po dożylnym podaniu za pomocą automatycznej strzykawki paramagnetycznego środka kontrastującego w dawce 0,1 mmol Gd/kg, z prędkością 2–3 ml/s. Wymagana

jest rozdzielczość czasowa badania dynamicznego ≤ 120 s, najlepiej < 90 s. Czułość metody w wykrywaniu naciekającego raka piersi wynosi ponad 98%, a swoistość 90–95%. Udział wyników nieprawdziwie dodatnich obniżają analiza cech morfologicznych i charakteru wzmocnienia kontrastowego oraz wykonywanie badania pomiędzy 6. a 13. dniem cyklu u kobiet przed menopauzą lub co najmniej 4 tygodnie po odstawieniu hormonalnej terapii zastępczej. Biopsję zmian widocznych tylko w badaniu MR należy przeprowadzić pod kontrolą tej metody. Coraz częściej wykonuje się także obrazowanie dyfuzji metodą MR (DWI, *diffusion weighted imaging*). Sekwencja ta trwa 3–5 minut, nie wymaga podawania środka kontrastowego, znacznie ułatwia różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych i jest przydatna w ocenie odpowiedzi na CHT [25]. W niektórych sytuacjach klinicznych MR bywa zastępowane przez CEMM [26, 27], ale w badaniach przesiewowych u kobiet z grup wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi, ocenie odpowiedzi na CHT indukcyjną czy rozległości nacieku nowotworowego, zwłaszcza naciekania ściany klatki piersiowej, MR jest nadal badaniem standardowym.

Pozytonowa tomografia emisyjna

Wskazania do badania PET z zastosowaniem deoksyglukozy znakowanej fluorem ^{18}F (18FDG) w raku piersi są ograniczone [28], co wynika z wysokiego udziału rozpoznań nieprawdziwie ujemnych w odniesieniu do zmian < 1 cm i o małym stopniu złośliwości, niskiej czułości wykrywania przerzutów w pachowych węzłach chłonnych i wysokiego udziału rozpoznań nieprawdziwie dodatnich [29]. W efekcie badanie 18FDG PET:

- nie jest przydatne w ocenie zaawansowania ogniska pierwotnego raka piersi i w wykrywaniu przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych;
- może być wykorzystywane w rozpoznawaniu nawrotu po leczeniu radykalnym, kiedy wyniki innych badań obrazowych są niejednoznaczne;
- może być stosowane jako element wstępnej diagnostyki w kierunku rozsiewu w rakach wysokiego ryzyka i miejscowo zaawansowanych oraz w przypadku nawrotów.

Rekomendacje (opinia ekspertów)

- U każdej chorej na nowo rozpoznanego raka piersi należy wykonać MG oraz USG piersi i jam pachowych (o ile jest to technicznie możliwe) (IV, A).
- W specjalnych sytuacjach klinicznych i w przypadku wątpliwości diagnostycznych, zwłaszcza przed leczeniem oszczędzającym, można dodatkowo wykonać MG ze wzmocnieniem kontrastowym lub MR piersi (III, B).
- We wstępnej diagnostyce raka piersi należy wykonać badania podmiotowe i przedmiotowe, badania laboratoryjne, badania obrazowe piersi i RTG klatki piersiowej, a w stopniu II (w przypadku „agresyw-

nych” fenotypów) i stopniu III — dodatkowo TK klatki piersiowej, badanie kości oraz jamy brzusznej i miednicy. Inne badania obrazowe należy wykonać w zależności od wskazań klinicznych (III, A).

- Nie zaleca się oznaczania surowiczych markerów raka piersi (CA 15-3, CA 27.29, CEA i innych) w ramach wykrywania, rozpoznawania, oceny stopnia zaawansowania klinicznego i badań kontrolnych po zakończeniu leczenia (II, C).

Leczenie

Zasady ogólne

Rozpoznawaniem i leczeniem raka piersi powinny się zajmować zespoły wielospecjalistyczne w ramach tzw. *breast units* [30], w których rocznie otrzymuje leczenie nie mniej niż 150 nowych chorych na raka piersi. Jednostki takie powinny dysponować wielodyscyplinarnym zespołem specjalistów z zakresu chirurgii onkologicznej, chirurgii plastycznej, radioterapii onkologicznej, onkologii klinicznej, radiologii, patomorfologii, rehabilitacji i psychoonkologii, a także wyspecjalizowanych pielęgniarek senologicznych.

Wybór metod leczenia miejscowego lub systemowego w poszczególnych stopniach zaawansowania opiera się na ocenie klinicznej i patomorfologicznej, z uwzględnieniem typu histologicznego i stopnia złośliwości raka, ekspresji ER/PgR i Ki67 oraz stanu HER2, zaawansowania w obrębie guza pierwotnego oraz pachowych węzłów chłonnych, obecności, lokalizacji i rozległości przerzutów w narządach odległych, dolegliwości związanych z nowotworem, stanów stwarzających bezpośrednie zagrożenie życia, czasu od leczenia pierwotnego do wystąpienia nawrotu, rodzaju wcześniejszego leczenia i odpowiedzi na nie, stanu menopauzalnego i wieku chorej, stanu sprawności, przebytych i współistniejących chorób oraz ich leczenia, a także preferencji chorych.

Indywidualny plan przed rozpoczęciem terapii powinien opracować zespół złożony ze specjalistów chirurgii, radioterapii onkologicznej, onkologii klinicznej i radiologii, a w miarę możliwości również patomorfologii, specjalizujących się w nowotworach piersi. Wszystkie decyzje dotyczące leczenia powinny być podejmowane przy świadomym udziale chorej, po przekazaniu jej pełnej informacji i przedstawieniu wszystkich możliwości.

Rekomendacje

- Rozpoznawaniem i leczeniem raka piersi powinny się zajmować zespoły wielospecjalistyczne w ramach tzw. *breast units*, w których rocznie otrzymuje leczenie nie mniej niż 150 nowych chorych na raka piersi. Jednostki takie powinny dysponować wielodyscyplinarnym zespołem specjalistów (specjalista chirurgii

onkologicznej, chirurgii plastycznej, radioterapii onkologicznej, onkologii klinicznej, radiologii, patomorfologii, rehabilitacji i psychoonkologii, pielęgniarka senologiczna) (III, B).

- Wybór metod leczenia opiera się na ocenie klinicznej i patomorfologicznej, z uwzględnieniem typu histologicznego i stopnia złośliwości nowotworu, ekspresji ER/PgR, HER2 i Ki67, zaawansowania ogniska w piersi i w pachowych węzłach chłonnych, obecności, lokalizacji i rozległości przerzutów w narządach odległych, dolegliwości związanych z nowotworem, stanów stwarzających bezpośrednie zagrożenie życia, stanu menopauzalnego i wieku chorej, stanu sprawności, przebytych i współistniejących chorób oraz ich leczenia, a także preferencji chorych (I, A).
- Wszystkie decyzje dotyczące leczenia powinny być podejmowane przez wielodyscyplinarne konsylium z udziałem specjalistów z zakresu chirurgii onkologicznej, onkologii klinicznej i radioterapii, przy świadomym udziale chorej, po przekazaniu jej pełnej informacji i przedstawieniu wszystkich możliwości (IV, A).
- Chorem w wieku rozrodczym należy przekazać informację o ewentualnym ryzyku utraty płodności i przedwczesnej menopauzie oraz o dostępnych metodach zmniejszających to ryzyko (III, A).

Leczenie raków przedinwazyjnych (stopień 0)

Rak zrazikowy *in situ*

Według obecnej klasyfikacji TNM LCIS uznaje się za zmianę łagodną. U chorych z tym rozpoznaniem zaleca się jedynie obserwację, obejmującą badanie kliniczne co 6–12 miesięcy przez 5 lat, a następnie co 12 miesięcy, oraz MG co 12 miesięcy. U chorych z dodatkowymi czynnikami ryzyka, na przykład nosicielstwem mutacji *BRCA1/2* lub obciążeniem wywiadem rodzinnym, można wykonać obustronną profilaktyczną amputację piersi z rekonstrukcją. Przypadkowe wykrycie LCIS towarzyszącego usuniętym zmianom łagodnym jest wskazaniem do wykonania obustronnej MG. Podtyp pleomorficzny LCIS oraz współwystępująca martwica mają biologię podobną do DCIS i w tej grupie chorych stosuje się, podobnie jak w DCIS, wycięcie zmiany uwidocznionej w MG.

Rak przewodowy *in situ*

Leczeniem z wyboru chorych na DCIS jest usunięcie zmiany widocznej w badaniach obrazowych lub wyczuwalnej palpacyjnie, uzupełnione RT, lub amputacja piersi (prosta lub podskórna, z ewentualną jednoczesną rekonstrukcją). Zabieg oszczędzający w obrębie piersi uważa się za wystarczająco doszczętny, jeśli margines tkanek wolnych od nowotworu wynosi ≥ 2 mm [31]. Jeżeli w badaniu histopatologicznym usuniętych tkanek oprócz DCIS obecne są ogniska naciekającego raka (w tym mikronaciekanie w obrębie DCIS), leczenie

prowadzi się zgodnie z zasadami stosowanymi w rakach naciekających. Połowa nawrotów miejscowych po zabiegu oszczędzającym ma charakter DCIS, a druga połowa — raka inwazyjnego. Z tego powodu w tej grupie rutynowo stosuje się pooperacyjną RT na obszar całej piersi w dawce 40 Gy w 15 frakcjach, co zmniejsza co najmniej o połowę względne ryzyko nawrotu miejscowego [32, 33]. U chorych z bardzo niskim ryzykiem nawrotu (równocześnie: wiek > 50 lat, średnica guza < 10 mm, cecha G1–2, margines chirurgiczny > 5 mm) bezwzględna korzyść z zastosowania RT jest jednak niewielka i można z niej zrezygnować [34–37].

Amputację prostą z ewentualną rekonstrukcją wykonuje się w przypadkach, kiedy występują przeciwwskazania do zabiegu oszczędzającego lub do RT, albo na życzenie chorej. U chorych poddanych amputacji rutynowo nie stosuje się pooperacyjnej RT.

Z uwagi na niewielką częstość występowania przerzutów w węzłach chłonnych w DCIS nie wykonuje się rutynowo biopsji węzła wartowniczego (SLNB, *sentinel lymph node biopsy*). Badanie to przeprowadza się jedynie u chorych, u których ze względu na rozległość zmian (średnica > 4 cm w MG) istnieje zwiększone ryzyko obecności ognisk mikronaciekania lub naciekania w obrębie DCIS, w przypadku planowanej amputacji piersi bez usuwania pachowych węzłów chłonnych oraz jeśli guz w piersi jest wyczuwalny klinicznie, znajduje się w obszarze spływu chłonnego (np. ogon Spence'a) lub jest nisko zróżnicowany (G3) [33].

U chorych z cechą HR+ 5-letnie leczenie tamoksyfenem, a po menopauzie także IA, zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej [38, 39]. Z tego powodu u każdej chorej na DCIS należy określić stan ER, natomiast określenie stanu HER2 nie ma wpływu na postępowanie i jest bezzasadne. Tamoksyfen zmniejsza także ryzyko rozwoju raka w przeciwległej piersi [38].

Rekomendacje

- Rak zrazikowy *in situ* jest zmianą łagodną, w większości przypadków niewymagającą leczenia (I, A).
- Leczeniem z wyboru chorych na DCIS jest miejscowe usunięcie zmiany bez usuwania węzłów chłonnych, uzupełnione RT (I, A). Z pooperacyjnej RT można zrezygnować wyłącznie u chorych z bardzo niskim ryzykiem nawrotu (współwystępowanie bardzo małego wymiaru guza, szerokiego marginesu wycięcia, cechy G1–2 i starszego wieku) (II, B).
- W przypadku miejscowego usunięcia zmiany należy zachować margines tkanek wolnych od nowotworu ≥ 2 mm. Jeśli nie uzyskano takiego marginesu, należy — w zależności od sytuacji klinicznej — poszerzyć margines wycięcia lub wykonać amputację piersi (III, B). W szczególnych przypadkach (współwystępowanie bardzo małego guza, cechy G1 i starszego wieku) można zaniechać dalszego leczenia operacyjnego i zastosować uzupełniającą RT (III, B).

- Amputację prostą z ewentualną rekonstrukcją należy wykonać w DCIS w przypadku (IV, B):
 - dużej rozległości zmian (wieloośrodkowe lub jednoośrodkowe z objęciem więcej niż jednego kwadrantu piersi);
 - przeciwwskazań do RT pooperacyjnej;
 - niekorzystnej proporcji pomiędzy wielkością zmian nowotworowych i wielkością piersi, niepozwalającej na uzyskanie zadowalającego efektu estetycznego po leczeniu oszczędzającym;
 - nieuzyskania zgody chorej na leczenie oszczędzające.
- Biopsję węzła wartowniczego w DCIS należy wykonywać jedynie w przypadku planowanej amputacji piersi bez usuwania pachowych węzłów chłonnych (III, B) oraz rozważyć, jeśli guz w piersi jest wyczuwalny klinicznie, nisko zróżnicowany (G3), zlokalizowany w przebiegu spływu chłonki lub jego średnica w MG przekracza 4 cm (III, B).
- U chorych z cechą HR+ należy zastosować pooperacyjną HT: tamoksyfen u chorych przed menopauzą, tamoksyfen lub IA u chorych po menopauzie (I, A).

Leczenie chorych w stopniach I i II

Strategię leczenia chirurgicznego chorych na naciekającego raka piersi przedstawiono na rycinie 1.

Leczenie z oszczędzeniem piersi

Leczenie z oszczędzeniem piersi (BCT, *breast conserving therapy*) we wczesnym raku piersi jest równie skuteczne jak amputacja i stanowi preferowane postępowanie [40, 41]. Obejmuje ono usunięcie fragmentu piersi, zabieg diagnostyczno-leczniczy w obrębie pach-

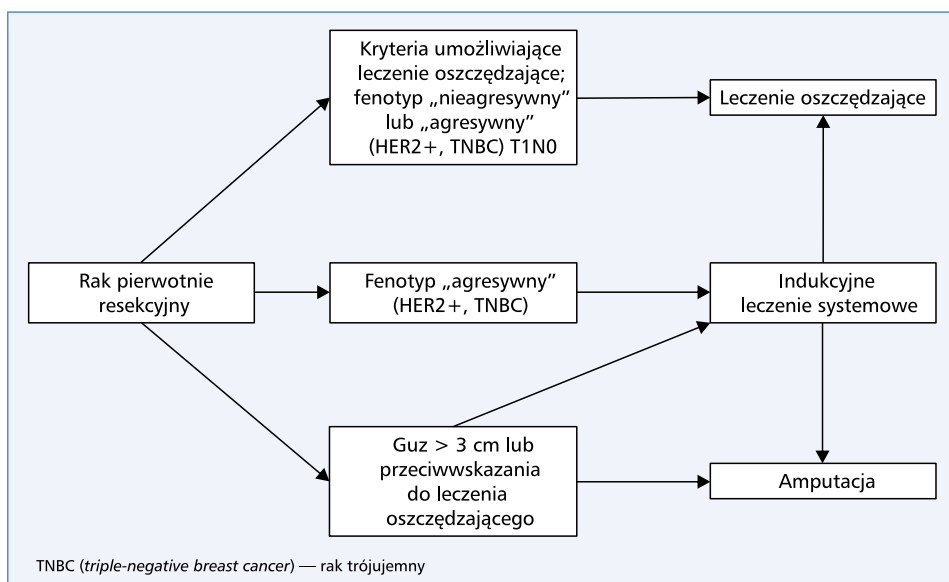
wych węzłów chłonnych oraz RT pooperacyjną. Można je prowadzić w ośrodkach, które dysponują możliwością współpracy chirurga, specjalisty radioterapii onkologicznej, onkologii klinicznej, radiologii i patomorfologii. Leczenie z oszczędzeniem piersi należy zaproponować każdej chorej bez przeciwwskazań do zastosowania tej metody (tab. 15).

Zabieg oszczędzający wymaga dokładnego oznakowania szwami lub kolorowymi znacznikami biegunów usuniętej zmiany w piersi. Umożliwia to precyzyjne wskazanie strony z ewentualnym niedostatecznym marginesem oraz określenie tkanek, które należy wyciąć w przypadku konieczności poszerzenia. Preparat musi zostać oznakowany w trakcie zabiegu. Wycięcie uważa się za doszczętne, jeżeli w badaniu histopatologicznym nie stwierdza się komórek nowotworowych w wybarwionej tuszem powierzchni usuniętej zmiany [42]. W przeciwnym wypadku poszerza się zakres wycięcia lub wykonuje amputację. Decyzja o dalszym postępowaniu powinna być podjęta przez zespół wielodyscyplinarny oraz omówiona z chorą.

W celu precyzyjnego zaplanowania RT pooperacyjnej granice łoży po usunięciu guza pierwotnym należy oznaczyć metalowymi znacznikami (po jednym na ścianach bocznych oraz piątym w dnie łoży).

Jeśli istnieje potrzeba poprawienia efektu estetycznego lub uzyskania symetrycznego kształtu obu piersi, równocześnie z usunięciem guza można wykonać korektę lezonej lub przeciwległej piersi [30].

W guzach pierwotnych położonych zabrodawkowo (szczególnie w chorobie Pageta brodawki sutkowej ze współwystępującym rakiem piersi) można wykonać zabieg oszczędzający, polegający na stożkowym wycięciu w jednym bloku centralnej części piersi, czyli kompleksu



Rycina 1. Strategia leczenia chirurgicznego w naciekającym raku piersi

Tabela 15. Wskazania i przeciwwskazania do oszczędzającego leczenia raka piersi

Wskazania do leczenia oszczędzającego	Przeciwwskazania do leczenia oszczędzającego
Zgoda chorej	Nosicielstwo mutacji <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> ¹
Stopień zaawansowania T1N0M0–T2N1M0 (wyjściowy lub po indukcyjnym leczeniu systemowym)	Rak wielośrodkowy (obejmujący więcej niż jeden kwadrant) ¹
Możliwość uzyskania doszczętności wycięcia guza pierwotnego	Przebyta wcześniej RT piersi lub klatki piersiowej
Możliwość uzyskania dobrego efektu estetycznego	Rozległe mikrozwapnienia widoczne w MG
Brak przeciwwskazań	Skórne postaci kolagenoz

¹Przeciwwskazanie względne

Wyjaśnienia skrótów znajdują się w tekście

otoczka–brodawka wraz z wyczuwalnym guzem pierwotnym, z mikroskopowym marginesem niezmiennych tkanek.

Ciąża nie stanowi przeciwwskazania do BCT. Konieczne jest jednak odroczenie RT pooperacyjnej do jej zakończenia. Sposób leczenia chirurgicznego nie zależy od typu histologicznego naciekającego raka.

Nosicielstwo mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* uważa się za względne przeciwwskazanie do BCT, ponieważ ryzyko rozwoju kolejnego raka w obrębie piersi poddanej BCT lub zachorowania na raka drugiej piersi jest w tej grupie znacznie podwyższone. Chorem takim należy raczej zaproponować amputację zajętej piersi z ewentualną profilaktyczną amputacją drugiej piersi.

Jeśli wielkość guza w piersi uniemożliwia BCT, zabieg oszczędzający można przeprowadzić po indukcyjnym leczeniu systemowym, pod warunkiem że:

- pod wpływem przedoperacyjnego leczenia systemowego doszło do potwierdzonej w badaniach obrazowych remisji nowotworu, umożliwiającej zachowanie bezpieczeństwa onkologicznego i uzyskanie zadowalającego efektu estetycznego (brak remisji oznacza konieczność amputacji piersi);
- położenie guza pierwotnego przed rozpoczęciem leczenia systemowego oznaczono przy użyciu tatuażu lub wszczepienia metalowego znacznika, przy czym oznaczenie wykonuje się w takim samym ułożeniu chorej, w jakim będzie wykonany zabieg operacyjny.

W ocenie odpowiedzi na przedoperacyjne leczenie systemowe i możliwości bezpiecznego wykonania BCT pomocne jest badanie MR piersi wykonane przed leczeniem przedoperacyjnym i po jego zakończeniu.

Obecnie coraz częściej przedoperacyjne leczenie systemowe stosuje się również w rakach kwalifikujących się pierwotnie do BCT, szczególnie w podtypach o wyższej agresywności [raki trójujemne (TNBC, *triple-negative breast cancer*) i HER2+].

Amputacja piersi

Amputacja piersi polega na usunięciu całej piersi wraz ze skórą pokrywającą gruczoł (nie dotyczy to tylko amputacji podskórnej). Wyróżnia się następujące rodzaje amputacji:

- prostą;

- podskórną (*skin sparing*);
- podskórną z zachowaniem kompleksu otoczka–brodawka (*nipple sparing*);
- zmodyfikowaną radykalną według metody Maddena;
- radykalną według metody Halsteda.

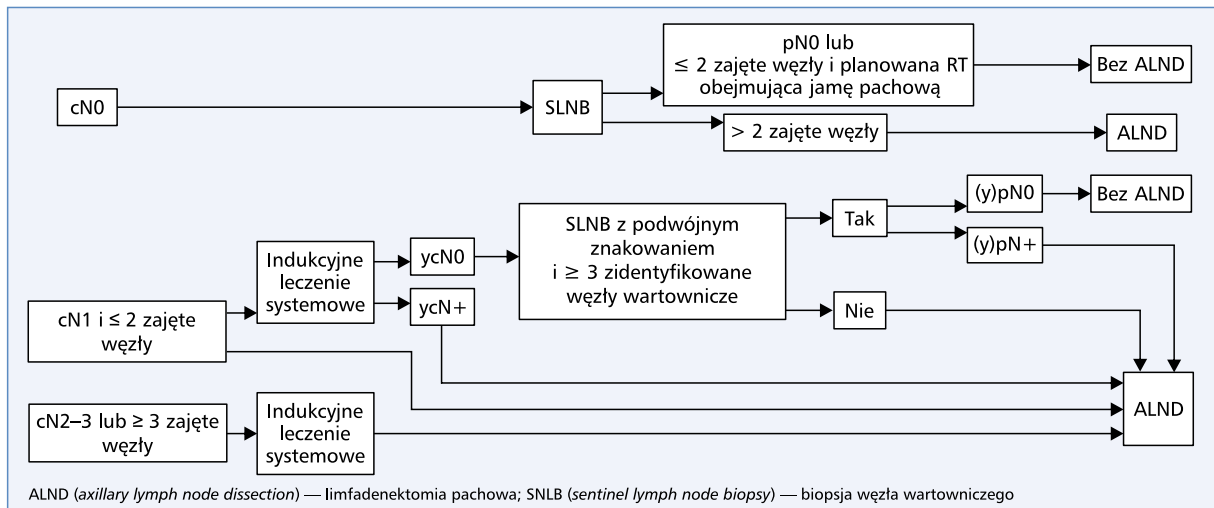
Amputacja prosta jest zabiegiem, w którym nie usuwa się węzłów pachowych.

Amputację podskórną wykonuje się (jako przygotowanie do operacji odtwórczej) w przypadku:

- rozległych zmian dysplastycznych przebiegających z dużymi dolegliwościami bólowymi, niereagującymi na leczenie zachowawcze;
- obecności rozległych zmian przednowotworowych o typie nieinwazyjnych nowotworów zrazikowych (atypowej hiperplazji zrazikowej i LCIS) lub łagodnych nabłonkowych proliferacji i prekursorów (zwykła hiperplazja przewodowa, zmiany walcowatokomórkowe typu płaskiej atypii nabłonkowej, atypowa hiperplazja przewodowa), zwłaszcza u kobiet z rodzinnym występowaniem raka;
- nosicielstwa mutacji *BRCA1* i *BRCA2* (profilaktyczna amputacja podskórna w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia nowotworu piersi);
- chorych na raka piersi (T1–3, lokalizacja > 2 cm od brodawki, nieobecność naciekania brodawki w badaniach obrazowych i krwistego wysięku z brodawki), u których planuje się rekonstrukcję piersi (usunięcie gruczołu i ewentualnie kompleksu otoczka–brodawka).

Wskazaniem do amputacji metodą Maddena jest nowotwór w I, II lub III stopniu zaawansowania, który nie kwalifikuje się do zabiegu oszczędzającego ani podskórnej amputacji z jednoczasową rekonstrukcją. Radykalną amputację piersi według metody Pateya wykonuje się w przypadku obecności przerzutów w węzłach chłonnych drogi Rottera z naciekaniami na mięsień piersiowy mniejszy.

Jedynym wskazaniem do amputacji piersi metodą Halsteda (obecnie bardzo rzadko wykonywanej) jest rozległe naciekanie nowotworowe mięśnia piersiowego większego, który w takiej sytuacji należy usunąć, nawet jeśli pod wpływem przedoperacyjnej CHT lub HT doszło do zmniejszenia guza i uzyskania jego ruchomości.



Rycina 2. Strategia postępowania w obrębie jamy pachowej

U chorych nieobciążonych wysokim ryzykiem raka przeciwległej piersi, związanym z nosicielstwem dziedzicznych mutacji lub wywiadem rodzinnym, nie ma wskazań do jej amputacji.

Rekomendacje

- Leczeniem z wyboru chorych na wczesnego raka piersi jest usunięcie zmiany miejscowej, uzupełnione RT (I, A).
- Konieczna jest staranna ocena marginesów chirurgicznych. Zabieg oszczędzający uważa się za doszczętny, jeżeli w badaniu histopatologicznym nie stwierdza się komórek nowotworowych w wybarwionej tuszem powierzchni wyciętej zmiany (II, B).
- Jeśli pierwszy zabieg okazał się niedoszczętny, w zależności od sytuacji klinicznej należy go poszerzyć lub wykonać amputację (II, A).
- Jeśli istnieje potrzeba poprawienia efektu estetycznego lub uzyskania symetrii kształtu obu piersi, równocześnie z usunięciem guza można wykonać korektę piersi lub zabieg plastyczny drugiej piersi (IV, B).
- Amputację piersi należy wykonać w przypadku przeciwwskazań do leczenia oszczędzającego lub braku zgody na takie leczenie (II, B).
- Leczenie operacyjne po indukcyjnym leczeniu systemowym powinno odpowiadać ogólnym zasadom leczenia raka piersi (II, A).
- U chorych, u których planowane jest leczenie oszczędzające po indukcyjnym leczeniu systemowym, przed jego rozpoczęciem konieczne jest oznakowanie położenia guza (IV, A).

Zabiegi w obrębie regionalnych węzłów chłonnych

Ogólne zasady postępowania w obrębie jamy pachowej przedstawiono na rycinie 2.

Biopsja węzła wartowniczego

Biopsja węzła wartowniczego jest standardową procedurą diagnostyczną u chorych na wczesnego raka piersi, u których w badaniu klinicznym oraz USG pachy nie stwierdza się przerzutów w pachowych węzłach chłonnych [43]. Biopsja węzła wartowniczego umożliwi wiarygodną ocenę stanu pachowych węzłów chłonnych. Jeśli w węzle wartowniczym nie stwierdza się przerzutów, można bezpiecznie odstąpić od ich usunięcia. U chorych z cechą T1–2 i przerzutami w 1–2 węzłach wartowniczych RT z pól tangencjalnych z objęciem dolnej części jamy pachowej jest równie skuteczna jak limfadenektomia [44]. Radioterapia na okolicę pachy jest także równorzędna limfadenektomii (przy mniejszym ryzyku obrzęku ramienia) u chorych z przerzutami w 1–2 węzłach wartowniczych, które przeszły amputację lub zabieg oszczędzający [45]. Nie ma również potrzeby wykonywania limfadenektomii w przypadku wykrycia mikroprzerzutów (< 2 mm) w węzłach wartowniczych [46]. Limfadenektomia pachowa jest natomiast rutynowym postępowaniem w przypadku stwierdzenia zajęcia ≥ 3 węzłów wartowniczych [47]. Limfadenektomię pachową wykonuje się też zawsze, jeżeli chirurgowi w trakcie operacji nie udało się zidentyfikować i pobrać do badania węzła wartowniczego.

U chorych otrzymujących przedoperacyjne leczenie systemowe SLNB można wykonać przed lub po jego zakończeniu [47]. Jeśli wyjściowo zajęte były nie więcej niż 2 pachowe węzły chłonne, a po przedoperacyjnym leczeniu systemowym doszło do ich całkowitej remisji klinicznej, można wykonać SLNB. U chorych z cechą N2 lub wyjściowym zajęciem co najmniej 3 węzłów chłonnych, niezależnie od odpowiedzi na leczenie indukcyjne, nie wykonuje się SLNB. Właściwa ocena SLNB po leczeniu systemowym u chorych

z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych wymaga użycia podwójnego znakowania (barwnik + izotop) oraz identyfikacji przynajmniej 3 wartowniczych węzłów chłonnych [47].

Biopsję węzła wartowniczego można wykonywać jedynie w ramach ścisłej współpracy specjalistów medycyny nuklearnej, chirurgii i patomorfologii. Konieczne jest także odpowiednie doświadczenie w wykonywaniu tych zabiegów (w wyspecjalizowanych ośrodkach powinno to być przynajmniej 30 udanych biopsji). Każdą chorą na raka piersi, która spełnia warunki kwalifikacji do SLNB, należy poinformować o takiej możliwości oraz — w razie potrzeby — skierować ją do ośrodka, w którym przeprowadza się takie zabiegi.

Limfadenektomia pachowa

Limfadenektomia pachowa wiąże się z ryzykiem nieodwracalnych powikłań czynnościowych i powinno się ją wykonywać wyłącznie u chorych z kliniczną obecnością przerzutów w węzłach chłonnych (cecha cN+), z przeciwwskazaniami do wykonania SLNB lub w przypadku niezalezienia węzłów wartowniczych. Limfadenektomia obejmuje usunięcie węzłów chłonnych I i II piętra. Usunięcie węzłów chłonnych III piętra jest uzasadnione jedynie w przypadku klinicznych cech przerzutów w węzłach chłonnych II lub III piętra pachy [30].

Rekomendacje

- SLNB należy wykonywać u chorych na wczesnego raka piersi, u których przed operacją nie stwierdza się przerzutów w pachowych węzłach chłonnych (I, A).
- Jeśli węzły wartownicze nie są zajęte przerzutami lub w 1–2 węzłach wartowniczych obecne są mikroprzerzuty, nie ma wskazań do dalszego miejscowego leczenia obszarów węzłowych (I, B).
- U chorych z cechą T1 lub T2 cN0 i przerzutami w 1–2 węzłach wartowniczych, które nie otrzymały wcześniej leczenia systemowego, od limfadenektomii można odstąpić w przypadku leczenia oszczędzającego z zastosowaniem RT całej piersi (I, B).
- U chorych z przerzutami w 1–2 węzłach wartowniczych poddanych amputacji piersi lub zabiegowi oszczędzającemu alternatywą dla limfadenektomii pachowej jest RT pachy (I, A).
- U chorych z wyjściową cechą cN0 otrzymujących przedoperacyjne leczenie systemowe SLNB można wykonać przed lub po jego zakończeniu (II, B).
- SNLB można wykonać u chorych z wyjściową cechą pN+ (ocenioną na podstawie biopsji cienko- lub gruboigłowej), u których pod wpływem przedoperacyjnego leczenia systemowego uzyskano całkowitą remisję kliniczną zmian węzłowych, przy czym w tym przypadku konieczne są ocena co najmniej 3 węzłów chłonnych oraz

zastosowanie podwójnego znakowania węzłów wartowniczych (III, B).

- Jeśli u chorych z wyjściowym zajęciem pachowych węzłów chłonnych po przedoperacyjnym leczeniu systemowym nie stwierdza się przerzutów w węzłach wartowniczych, nie ma potrzeby wykonywania limfadenektomii; należy ją natomiast wykonać w każdym wypadku przetrwałych przerzutów w węzłach chłonnych (II, B).
- Limfadenektomię pachową powinno się wykonywać u chorych z kliniczną obecnością przerzutów w węzłach chłonnych (cecha cN+), z przeciwwskazaniami do wykonania SLNB lub jeśli nie udało się zidentyfikować węzłów wartowniczych (II, B).

Zabiegi rekonstrukcyjne piersi

Chirurgiczne leczenie odtwórcze (rekonstrukcyjne) jest nieodłączną częścią nowoczesnego postępowania w raku piersi i taką możliwość należy zapewnić każdej chorej. Zabiegi rekonstrukcyjne dotyczą chorych poddanych amputacji, ale także zabiegom oszczędzającym, jeśli ich efekt estetyczny jest niezadowolający.

Rekonstrukcję można wykonać (w trybie bezzwłocznym lub odroczone) przy użyciu własnych tkanek chorej (najczęściej płatów skórno-mięśniowych), implantów lub łącząc te metody. Wybór czasu rekonstrukcji oraz materiału rekonstrukcyjnego zależy od indywidualnych uwarunkowań i preferencji chorej. Bezzwłoczną rekonstrukcję po amputacji piersi można przeprowadzić, jeśli nie ma anatomicznych i medycznych przeciwwskazań do tego zabiegu, a chora wyraża silną wolę jego wykonania. Bezzwłocznej rekonstrukcji nie wykonuje się u chorych na zapalnego raka piersi.

Odroczoną rekonstrukcję wykonuje się po upływie przynajmniej 6 miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego (RT i/lub CHT), natomiast u pozostałych chorych, w tym u chorych poddanych uzupełniającej HT, można ją wykonać wcześniej.

Odroczoną rekonstrukcję wykonuje się u chorych, które wykazują wolę jej przeprowadzenia oraz nie mają cech nawrotu nowotworu czy ogólnych przeciwwskazań do operacji. Obecność niekorzystnych czynników rokowniczych nie stanowi bezwzględnie przeciwwskazania do rekonstrukcji piersi.

Rekomendacje

- Każdej chorej należy zapewnić możliwość wykonania rekonstrukcji piersi (III, A).
- Czas wykonania rekonstrukcji oraz jej rodzaj uwarunkowane są indywidualną sytuacją kliniczną i wolą chorej (III, A).
- Wykonanie bezzwłocznej rekonstrukcji piersi nie zmienia wskazań do uzupełniającego leczenia systemowego i RT (II, A).

Radioterapia pooperacyjna

U chorych po zabiegu oszczędzającym pooperacyjna RT znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek nawrotu oraz ryzyko zgonu [48]. Najczęściej stosuje się fotony o energii 4–6 MeV w dawce 40 Gy w 15 frakcjach w ciągu 3 tygodni, która jest równie skuteczna jak stosowana wcześniej dawka 50 Gy w 25 frakcjach [49]. Podobne wyniki można także uzyskać, podając 26 Gy w 5 frakcjach w ciągu 1 tygodnia [50]. U chorych leczonych z oszczędzeniem piersi podwyższenie dawki na okolicę łoża guza (*boost*) przy użyciu wiązki fotonowej, elektronowej lub brachyterapii zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego [51]. W niektórych grupach chorych (doszczętnie wycięty guz w stopniu T1, G1–2 bez rozległego komponentu DCIS oraz wiek powyżej 50. rż.) korzyść ta jest jednak niewielka, co uzasadnia rezygnację z podania dodatkowej dawki. W zależności od indywidualnej sytuacji dodatek na łożę guza można podać równocześnie z RT całej piersi (*simultaneous integrated boost*) lub po jej zakończeniu. U chorych z niskim ryzykiem nawrotu (guz < 2 cm, nieobecność przerzutów w węzłach chłonnych, margines chirurgiczny ≥ 2 mm, wiek > 50 lat i rak przewodowy lub inne postacie o dobrym rokowaniu) alternatywą dla RT całej piersi jest przyspieszona RT części piersi (*accelerated partial breast irradiation*) [52–54]. U chorych w podeszłym wieku (> 80 lat) bez czynników wysokiego ryzyka nawrotu można zrezygnować z RT po oszczędzającym zabiegu chirurgicznym. U chorych poddanych zabiegowi oszczędzającemu z przerzutami do węzłów chłonnych lub z wysokim ryzykiem nawrotu napromienianie obszarów węzłowych (węzły zamostkowe, nadobojczykowe i pachowe) w uzupełnieniu napromieniania piersi zmniejsza ryzyko nawrotu, ale nie zmniejsza ryzyka zgonu [54].

Kliniczna korzyść z RT po amputacji piersi dotyczy wszystkich chorych z cechą T4 lub N+, niezależnie od liczby zajętych przerzutami węzłów chłonnych [55]. Wskazania do RT po amputacji obejmują dodatkowo obecność wąskich (< 1 mm) marginesów chirurgicznych. Rola RT uzupełniającej u chorych z cechą T3N0 jest dyskusyjna i stosuje się ją w zależności od innych czynników ryzyka. W RT po amputacji najczęściej podaje się dawkę 40 Gy w 15 frakcjach [56].

U chorych z cechą N+ napromienianie obszarów węzłowych zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego, choć nie ustalono jednoznacznie, które obszary powinny być napromieniane. Szczególnie kontrowersje w związku z działaniem kardiotoksycznym budzi napromienianie węzłów zamostkowych [57]. Ryzyko nawrotu w obrębie operowanej pachy jest niewielkie, a RT zwiększa ryzyko obrzęku kończyny górnej. Napromienianie tego obszaru po zabiegu limfadenektomii jest wskazane jedynie u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu (np. masywne

przejście nacieku przez torebkę węzła czy obecność nacieku w linii cięcia chirurgicznego w tym obszarze).

Wskazania do RT pooperacyjnej u chorych po amputacji z jednoczesną rekonstrukcją piersi są identyczne jak u chorych bez rekonstrukcji, ale chore należy poinformować o większym ryzyku powikłań i możliwości gorszego efektu estetycznego.

W pooperacyjnej RT raka piersi stosuje się trójwymiarowe planowanie na podstawie obrazów TK. Najlepszą ochronę płuc i serca uzyskuje się przy użyciu techniki pól stycznych (tangencjalnych). W celu poprawy homogenności dawki można ją uzupełnić wiązkami łukowymi o geometrii zbliżonej do pól tangencjalnych i niewielkim obciążeniu. Stosowanie klasycznych technik IMRT/VMAT jest niewskazane ze względu na nienukionione podwyższenie dawki na serce i płuca.

Jeśli istnieje ryzyko podania wysokiej dawki na serce (przede wszystkim raki lewostronne, ale również RT węzłów zamostkowych po prawej stronie), wskazane jest napromienianie na głębokim wdechu. W niektórych sytuacjach zmniejszenie dawki na serce i płuca można uzyskać poprzez RT w pozycji na brzuchu.

Rekomendacje

- Radioterapia pooperacyjna stanowi niezbędną składową leczenia chorych poddanych operacji z zachowaniem piersi (I, A).
- W RT pooperacyjnej raka piersi zaleca się dawkę 40 Gy w 15 frakcjach w ciągu 3 tygodni (I, A) lub (u chorych po zabiegu oszczędzającym) 26 Gy w 5 frakcjach w ciągu 1 tygodnia (wyłącznie u chorych napromienianych bez obszarów węzłowych, pod warunkiem uzyskania wysokiej homogenności dawki) (I, B).
- U chorych o podwyższonym ryzyku wznowy na łożę po wyciętym guzie należy podać dodatkową dawkę (*boost*) 10–15 Gy (wiązka fotonowa lub elektronowa w 4–8 frakcjach lub brachyterapia) (I, A). Z postępowania tego można zrezygnować w grupach o niskim ryzyku nawrotu (doszczętnie wycięty guz w stopniu T1, G1–2 bez rozległego komponentu DCIS oraz wiek powyżej 50. rż.) (II, B).
- U chorych z bardzo niskim ryzykiem nawrotu alternatywą dla RT całej piersi jest zastosowanie RT części piersi (II, B).
- Radioterapię po amputacji należy zastosować:
 - u wszystkich chorych z cechą T4 lub z obecnością przerzutów w co najmniej 4 pachowych węzłach chłonnych (I, A);
 - u chorych z przerzutami w 1–3 węzłach pachowych, zwłaszcza jeśli towarzyszą im inne niekorzystne czynniki (wiek do 40 lat, HR–, G3 lub naciekanie naczyń limfatycznych) (II, B);
 - w przypadku wąskich (< 1 mm) marginesów chirurgicznych (III, B);

- u chorych z cechą T3N0 i dodatkowymi czynnikami ryzyka (III, B).
- Napromieniany obszar po amputacji powinien zawsze obejmować ścianę klatki piersiowej, a u chorych z przerzutami w pachowych węzłach chłonnych — także regionalne węzły chłonne (II, A).
- U chorych po limfadenektomii pachowej przeciwwskazane jest rutynowe napromienianie jamy pachowej (II, B).
- Napromienianie węzłów zamostkowych można zastosować u chorych z przyśrodkowym lub centralnym umiejscowieniem guza i równoczesnym zajęciem przerzutami pachowych węzłów chłonnych (II, B).
- Wskazania do RT okolic węzłowych u osób poddanych zabiegom oszczędzającym są takie same jak u chorych po amputacji piersi (I, A).
- W RT pooperacyjnej zaleca się trójwymiarowe planowanie na podstawie obrazów TK wykonanej w pozycji terapeutycznej, a przy lewostronnej lokalizacji zmian — z zastosowaniem techniki na głębokim wdechu lub w pozycji na brzuchu (II, B).
- Uzupełniającą RT należy przeprowadzić po zakończeniu uzupełniającej CHT (II, B).
- Uzupełniającą RT można stosować równocześnie z uzupełniającą HT i leczeniem trastuzumabem (II, B).
- RT jest bezwzględnie przeciwwskazana podczas ciąży (IV, A).

Okolooperacyjne leczenie systemowe

Zasady ogólne

Leczenie systemowe w skojarzeniu z zabiegiem chirurgicznym można stosować przed operacją lub po jej przeprowadzeniu. Skuteczność obu strategii w guzach pierwotnie resekcyjnych jest podobna [58]. W ostatnich latach istnieje jednak tendencja do częstszego stosowania przedoperacyjnego (indukcyjnego, neoadiuwantowego) leczenia systemowego, pozwala ono bowiem ograniczyć zakres operacji w obrębie piersi i pachy oraz ocenić indywidualną odpowiedź na zastosowaną metodę leczenia systemowego. Dłuższy czas do leczenia operacyjnego umożliwia też wykonanie w wybranych grupach chorych badań genetycznych w kierunku dziedzicznych mutacji związanych rakiem piersi i ewentualne zmodyfikowanie zabiegu. Ocena odpowiedzi na CHT w materiale pooperacyjnym pozwala na indywidualizację dalszego leczenia miejscowego i systemowego. Potencjalne zagrożenia związane z przedoperacyjnym leczeniem systemowym obejmują możliwość zarówno przeszacowania wyjściowego zaawansowania nowotworu i zastosowania przez to nadmiernego leczenia, jak i niedoszacowania zasięgu guza, co w przypadku późniejszej BCT może zwiększać ryzyko nawrotu miejscowego [59]. Przeciwwskazaniami do przed-

operacyjnego leczenia systemowego są rozległe zmiany typu DCIS uniemożliwiające dokładne określenie rozległości komponentu naciekającego i utrudniające kliniczną ocenę zasięgu choroby.

W przedoperacyjnym leczeniu systemowym stosuje się CHT, HT i leki ukierunkowane molekularnie. Warunki rozpoczęcia leczenia obejmują ustalenie pełnego rozpoznania histopatologicznego, oznaczenie ekspresji ER, PgR, HER2 i Ki67 w materiale z biopsji gruboigłowej lub otwartej oraz ocenę zaawansowania i stopnia złośliwości histopatologicznej nowotworu. Przed rozpoczęciem przedoperacyjnego leczenia systemowego guz pierwotny oznacza się znacznikami, zwłaszcza jeśli w drugim etapie przewiduje się zabieg z oszczędzeniem piersi.

Przedoperacyjne leczenie systemowe stosuje się rutynowo w stopniach IIB i III, a także — coraz częściej — również w stopniu zaawansowania IIA (cecha $\geq T2$ lub N1), w podtypie trójjemnym i HER2+ i w sytuacjach, kiedy stwarza ono możliwość ograniczenia zasięgu leczenia miejscowego. W guzach wyjściowo nieoperacyjnych zastosowanie przedoperacyjnego leczenia systemowego pozwala u dużej części chorych wykonać zabieg doszczętny.

Decyzję o zastosowaniu systemowego leczenia okołooperacyjnego podejmuje się na podstawie oceny ryzyka nawrotu (oszacowanego na podstawie znanych czynników rokowniczych), potencjalnej wrażliwości na określony rodzaj leczenia oraz korzyści wynikających z jego zastosowania. Dodatkowo uwzględnia się przewidywane działania niepożądane poszczególnych metod, stan sprawności, współistniejące choroby i indywidualne preferencje chorej. Skuteczność pooperacyjnej CHT maleje wraz z wpływem czasu między operacją a rozpoczęciem leczenia systemowego [60].

Rodzaj okołooperacyjnego leczenia systemowego zależy od określonego na podstawie oznaczeń IHC biologicznego podtypu raka (tab. 12). Ogólne zasady, na których opiera się dobór leczenia dla każdego z podtypów, przedstawiono w tabeli 16. Przydatnymi narzędziami pozwalającymi oszacować korzyść związaną z systemowym leczeniem uzupełniającym w konkretnych sytuacjach klinicznych są komputerowe modele ryzyka nawrotu, na przykład PREDICT (www.predict.nhs.uk). W rakach o fenotypie HR+/HER2– leczeniem uzupełniającym z wyboru jest HT, a wskazania do zastosowania dodatkowo CHT określa się na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu oraz preferencji chorych (tab. 17). Równoczesna uzupełniająca HT i CHT jest mniej skuteczna niż sekwencyjne stosowanie obu tych metod [nie dotyczy to analogów gonadoliberyny, hormonu uwalniającego gonadotropiny (LHRH, *luteinizing hormone-releasing hormone*) stosowanych w celu zmniejszenia ryzyka przedwczesnej menopauzy i utraty płodności] [61].

Tabela 16. Wybór uzupełniającego leczenia systemowego z uwzględnieniem biologicznych podtypów raka, określonych na podstawie oceny IHC (wg zaleceń konferencji St. Gallen 2013, 2015 i 2017)

Podtyp raka piersi	Leczenie	Uwagi
Luminalny A	HT	CHT w przypadku zajęcia > 4 węzłów chłonnych lub innych czynników ryzyka
Luminalny B, HER2–	HT ± CHT (większość chorych)	Zastosowanie CHT i jej rodzaj są zależne od nasilenia ekspresji receptorów hormonalnych, stopnia ryzyka i preferencji chorych
Luminalny B, HER2+	CHT + trastuzumab + HT	Brak danych na temat leczenia bez zastosowania CHT
Nieluminalny HER2+	CHT + trastuzumab	Trastuzumab zalecany od stopnia T1b (średnica > 5 mm) ¹ i u chorych z pN+
Rak trójjemny, bez specjalnego typu (dawny przewodowy)	CHT	
Specjalne typy histologiczne (tab. 5)		
ER+	HT	
ER–	CHT	We wczesnym (T1–2N0) raku apokrynowym i gruczołowo-torbielowatym można zrezygnować z CHT

¹W Polsce refundowany od stopnia T1c (średnica > 10 mm) i u chorych z pN+
Wyjaśnienia skrótów znajdują się w tekście

Tabela 17. Czynniki określające celowość zastosowania chemioterapii uzupełniającej (oprócz hormonoterapii) u chorych na hormonozależnego HER2-ujemnego raka piersi (na podstawie zaleceń konferencji St. Gallen 2009)

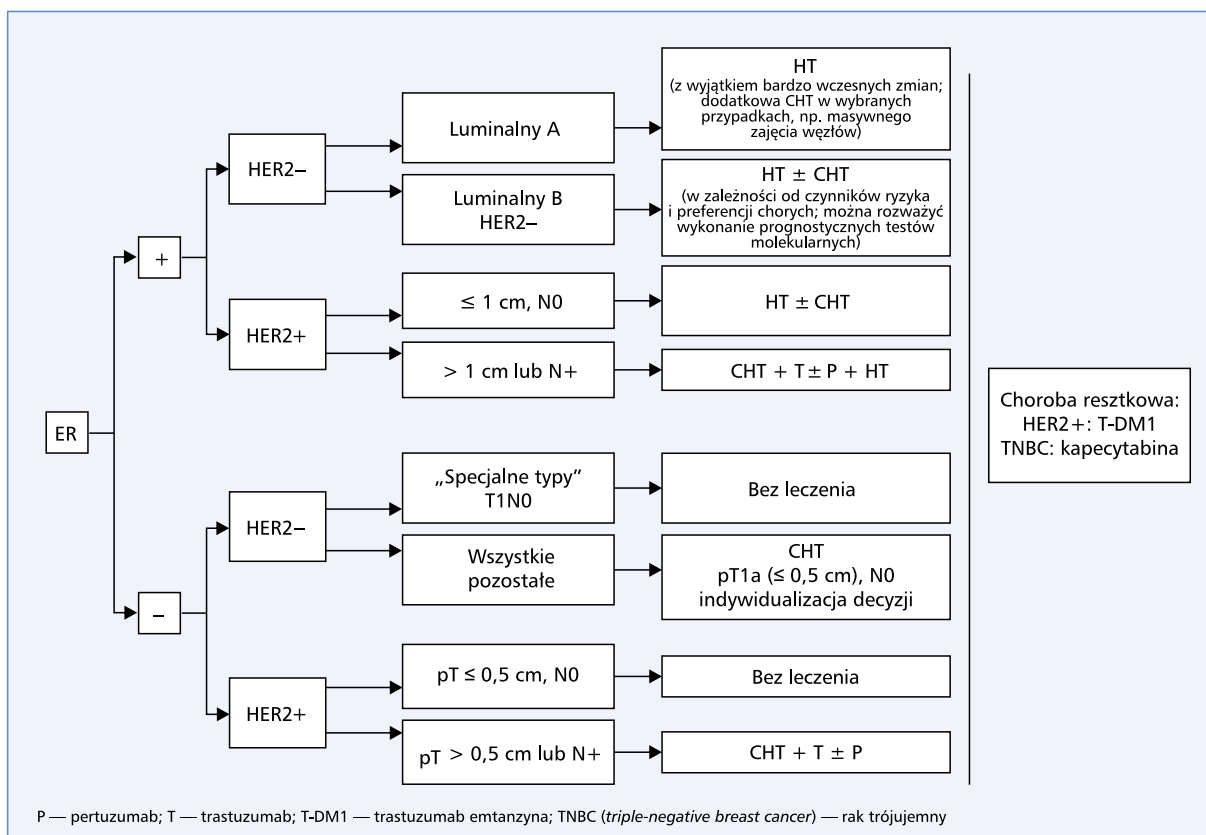
Cechy kliniczno-patologiczne	Za chemioterapią	Czynniki niewpływające na wybór	Przeciw chemioterapii
Ekspresja HR	Niska		Wysoka
Stopień złośliwości	3	2	1
Prolifercja	Wysoka	Pośrednia	Niska
Węzły chłonne	≥ 4N+	1–3N+	N–
pT	> 5 cm	2,1–5 cm	≤ 2 cm
Wybór chorej	Użycie wszystkich dostępnych metod leczenia		Uniknięcie działań niepożądanych CHT
Ryzyko na podstawie profilu molekularnego	Wysokie	Pośrednie	Niskie

Wyjaśnienia skrótów znajdują się w tekście

W wątpliwych sytuacjach w ocenie indywidualnego ryzyka nawrotu zastosowanie znalazły testy molekularne oparte na ekspresji wybranych genów, na przykład: OncotypeDX, MammaPrint, Prosigna, EndoPredict czy Breast Cancer Index, które jednak nie są refundowane. Alternatywną metodę stanowi zwalidowany względem OncotypeDX kalkulator Magee Equation (<http://path.upmc.edu/onlineTools/mageeequations.html>), uwzględniający klasyczne parametry histopatologiczne — średnicę guza, stopień złośliwości (suma punktów oceny wg *Nottingham Histologic Grade*), nasilenie ekspresji ER i PgR (wg *H-score* w skali 0–300), ekspresję HER2 oraz Ki67. Prospektywna walidacja testu OncotypeDX wskazuje, że z kooperacyjnej CHT w uzupełnieniu HT można bezpiecznie zrezygnować u chorych po menopau-

zie HR+/HER2– bez przerzutów do węzłów chłonnych i ze wskaźnikiem *recurrence score* (RS) ≤ 25, przy czym analiza cząstkowych danych z tego badania wskazuje, że chore w wieku < 50 lat mogą uzyskać pewną korzyść z CHT przy RS w granicach 16–25 [62]. CHT w uzupełnieniu HT nie przynosi również korzyści u chorych HR+/HER2– bez przerzutów w pachowych węzłach chłonnych i z przerzutami w ≤ 3 węzłach chłonnych, z niskim ryzykiem nawrotu w teście MammaPrint [63]. Z CHT można także zrezygnować u chorych na raka zrazikowego typu luminalnego A bez przerzutów węzłowych lub z przerzutami w ≤ 3 węzłach [47].

Ogólne zasady okołoperacyjnego leczenia systemowego chorych na raka piersi przedstawiono na rycinie 3 i w tabeli 16.



Rycina 3. Ogólne zasady okołoperacyjnego leczenia systemowego we wczesnym raku piersi

Rekomendacje

- Leczenie systemowe w skojarzeniu z zabiegiem chirurgicznym można — w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej — stosować przed operacją lub po jej przeprowadzeniu (I, A).
- Przed rozpoczęciem przedoperacyjnego leczenia systemowego konieczne są ustalenie pełnego rozpoznania histopatologicznego, oznaczenie ekspresji ER, PgR, HER2 i Ki67 oraz ocena zaawansowania nowotworu (IV, A).
- Przedoperacyjne leczenie systemowe należy zastosować w stopniach zaawansowania IIB i III oraz rozważyć w II stopniu z cechą $\geq T2$ lub $N1$, zwłaszcza w podtypach trójjumnym oraz HER2+, a także w sytuacjach, kiedy stwarza ono możliwość ograniczenia zasięgu leczenia miejscowego (II, B).
- Pooperacyjne leczenie systemowe należy, w miarę możliwości, rozpocząć w ciągu 4–6 tygodni od operacji (szczególnie w przypadku raka trójjumnego) (III, C).
- Rodzaj okołoperacyjnego leczenia systemowego zależy od biologicznego podtypu raka (I, A).
- W rakach o fenotypie HR+/HER2– leczeniem uzupełniającym z wyboru jest HT (I, A), a wskazania do zastosowania dodatkowo CHT określa się

na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu oraz preferencji chorych (II, B).

- W sytuacji, gdy u chorych na raka HR+ istnieją wątpliwości dotyczące wskazań klinicznych do CHT, indywidualne ryzyko nawrotu można określić na podstawie testów molekularnych (np. Oncotype DX, MammaPrint, Prosigna, EndoPredict czy Breast Cancer Index) lub Magee Equation (I, B).
- W rakach HER2+ u większości chorych należy zastosować CHT w skojarzeniu z leczeniem anti-HER2 (I, A), a w przypadku równoczesnej cechy HR+ — dodatkowo z późniejszą HT (II, A).
- W rakach trójjumnych u większości chorych należy zastosować CHT (I, A).
- Nie należy stosować równocześnie uzupełniającej CHT i HT (I, A), z wyjątkiem analogów LHRH podawanych w celu zmniejszenia ryzyka przedwczesnej menopauzy i utraty płodności (I, A).

Hormonoterapia

Hormonoterapię stosuje się u chorych na raka piersi z ekspresją ER w $> 1\%$ komórek. Raki piersi z niską ekspresją ER (1–9%) mają jednak zwykle przebieg typowy dla raków hormononiezależnych, co stanowi na ogół wskazanie do zastosowania oprócz

HT także CHT [64]. W uzupełniającej HT stosuje się są tamoksyfen, niesteroidowe inhibitory aromatazy (IA) — anastrozol i letrozol, steroidowy IA — eksemestan, analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) — gosereelinę, leuprorelinę i tryptorelinę oraz, w wybranych przypadkach, obustronne usunięcie przydatków (kastracja chirurgiczna).

Hormonoterapia przed menopauzą

Podstawowym lekiem hormonalnym u chorych przed menopauzą jest tamoksyfen w dawce 20 mg/dziennie, przyjmowany przez 5–10 lat. U chorych, u których w trakcie leczenia tamoksyfenem doszło do potwierdzonej biochemicznie menopauzy, można kontynuować HT z zastosowaniem IA. Rola przedłużonego podawania tamoksyfenu jest niejednoznaczna; dostępne dane wskazują, że metoda ta pozwala uzyskać wydłużenie czasu do nawrotu (DFS, *disease-free survival*) i całkowitego czasu przeżycia (OS, *overall survival*) u chorych z przerzutami w węzłach chłonnych [65, 66]. Wieloletnie podawanie HT wiąże się jednak z większym ryzykiem wystąpienia powikłań.

Dane dotyczące skuteczności HT przedoperacyjnej u chorych przed menopauzą są niewystarczające, aby uznać tę metodę za standardowe postępowanie. Przedoperacyjną HT można zastosować u wybranych chorych na raka luminalnego A, u których nie ma wskazań do CHT, a wielkość guza uniemożliwia przeprowadzenie optymalnego leczenia chirurgicznego. W takich przypadkach zalecane jest skojarzenie analogu GnRH (obecnie jedynym refundowanym lekiem w tym wskazaniu jest goserelina) z IA [67].

U chorych przed menopauzą w HT okołoperacyjnej nie można stosować IA bez równoczesnej supresji jajników. Analog GnRH w połączeniu z tamoksyfenem lub eksemestaniem wydłuża DFS i OS u chorych HR+, u których wcześniejsza uzupełniająca CHT nie wywołała menopauzy [68, 69]. Podawanie analogów GnRH w odstępach miesięcznych pozwala uzyskać lepszą supresję hormonalną. Nie ma danych na temat optymalnego czasu stosowania analogów GnRH, ale na ogół zaleca się 5-letnie leczenie [47]. Supresja jajników w połączeniu z doustnymi lekami hormonalnymi wiąże się z typowymi objawami menopauzy, pogorszeniem samopoczucia, obniżeniem libido oraz większym ryzykiem osteopenii i osteoporozy.

U chorych przed menopauzą, które mają przeciwwskazania do przyjmowania tamoksyfenu, stosuje się skojarzenie IA z analogami GnRH. W przypadku złej tolerancji zarówno tamoksyfenu, jak i IA, można kontynuować do 5 lat leczenie wyłącznie analogiem GnRH.

Zastosowanie analogów GnRH w trakcie okołoperacyjnej CHT obniża ryzyko utraty płodności i przedwczesnej menopauzy [70].

Rekomendacje

- Podstawowym lekiem hormonalnym u chorych przed menopauzą jest tamoksyfen przyjmowany przez 5–10 lat (I, A).
- U chorych, u których w trakcie leczenia tamoksyfenem doszło do potwierdzonej biochemicznie menopauzy, można kontynuować HT z zastosowaniem IA (I, B).
- Przedłużenie stosowania HT powyżej 5 lat można zastosować u chorych z przerzutami w węzłach chłonnych (II, B).
- U chorych przed menopauzą nie należy stosować IA bez równoczesnej supresji jajników (III, A).
- U chorych z menopauzą wywołaną leczeniem systemowym należy regularnie monitorować stężenie hormonów płciowych (III, B).
- Zastosowanie analogu GnRH w połączeniu z tamoksyfenem lub eksemestaniem jest uzasadnione u chorych w wieku < 35 lat, a także u chorych, u których wcześniejsza uzupełniająca CHT nie wywołała menopauzy (I, B).
- U chorych w wieku rozrodczym zastosowanie analogów GnRH w trakcie okołoperacyjnej CHT zmniejsza ryzyko przedwczesnej menopauzy i utraty płodności (I, B).

Hormonoterapia po menopauzie

Stan menopauzy definiuje się, jeśli spełnione jest jedno z następujących kryteriów: wcześniejsze obustronne usunięcie przydatków, wiek ≥ 60 lat, wiek < 60 lat i brak miesiączki przez co najmniej 12 miesięcy bez stosowania CHT, tamoksyfenu lub GnRH bądź stężenia FSH i estradiolu w zakresie typowym dla menopauzy. Przedoperacyjną HT stosuje się u chorych po menopauzie z rozpoznaniem raka luminalnego A (szczególnie w przypadku mniej wrażliwego na CHT raka zrazikowego) oraz w wybranych przypadkach HER2– raka luminalnego B. Inhibitory aromatazy, zwłaszcza u chorych z cechą G3, wysokim wskaźnikiem Ki67 i rakiem zrazikowym, są bardziej skuteczne niż tamoksyfen [71–73]. Przedoperacyjną HT stosuje się przez 4–8 miesięcy lub do uzyskania maksymalnej odpowiedzi, a następnie kontynuuje po leczeniu chirurgicznym łącznie do 5–10 lat. U chorych bez odpowiedzi na HT przedoperacyjną można zastosować przedoperacyjną CHT.

W okołoperacyjnej HT u chorych po menopauzie stosuje się zarówno tamoksyfen, jak i IA. Czas trwania pooperacyjnego leczenia tamoksyfenem wynosi 5–10 lat. Wskazaniem do zastosowania przedłużonej HT jest stopień zaawansowania II lub III z cechą pN+.

W porównaniu z tamoksyfenem stosowanie IA wiąże się z nieznacznie mniejszym ryzykiem nawrotu [74] i zaleca się, aby u chorych z podwyższonym ryzykiem leki z tej grupy stanowiły przynajmniej część pooperacyjnej HT [47].

Kontynuowanie HT z zastosowaniem IA po 5 latach leczenia tamoksyfenem, a także stosowanie IA powyżej

5 lat po leczeniu sekwencyjnym (2–3 lata tamoksyfen + 2–3 lata IA lub TAM + 4,5–6 lat IA) nieznacznie wydłuża czas do nawrotu, ale nie ma istotnego wpływu na ryzyko zgonu [75–77].

W raku zrazikowym skuteczność IA wydaje się wyraźnie większa w porównaniu z tamoksyfenem, w odniesieniu do ryzyka zarówno nawrotu, jak i zgonu [78].

Typowymi działaniami niepożądanymi IA są: bóle stawów i mięśni, obniżenie gęstości mineralnej kości (osteopenia, osteoporoza) i związane z tym zwiększone ryzyko złamań kości, a także zaburzenia gospodarki lipidowej [71–73]. Względny przeciwwskazaniem do stosowania IA jest osteoporoza. Zwiększona aktywność fizyczna, oprócz zapobiegawczego wpływu na rozwój osteoporozy, istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu [79]. Typowymi działaniami niepożądanymi tamoksyfenu są: przerost błony śluzowej macicy, zwiększenie ryzyka raka endometrium, zaćma oraz żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, a u chorych przed menopauzą — także powstawanie torbieli jajników. Skuteczność leczenia tamoksyfenem obniża równoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów enzymu CYP2D6, zwłaszcza leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny — fluoksetyny, paroksetyny, fluwoksaminy i sertraliny [80]. Niewielki wpływ na metabolizm tamoksyfenu ma natomiast wenlafaksyna. U kobiet po menopauzie tamoksyfen, dzięki częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do ER, przeciwdziała demineralizacji kości oraz zmniejsza ryzyko zgonu z powodu zawału serca [81].

Rekomendacje

- U chorych po menopauzie z rozpoznaniem luminalnego A lub luminalnego B HER2– raka piersi leczeniem z wyboru jest HT (I, A).
- W HT pooperacyjnej chorych po menopauzie stosuje się tamoksyfen przez 5–10 lat, IA lub sekwencję tych leków (I, A).
- Względny przeciwwskazaniem do stosowania tamoksyfenu są żylny zespół zakrzepowo-zatorowy w wywiadzie i żylaki kończyn dolnych (II, B).
- U chorych leczonych tamoksyfenem należy unikać równoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów enzymu CYP2D6, zwłaszcza leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny — fluoksetyny, paroksetyny, fluwoksaminy i sertraliny (III, A). Jeśli istnieją wskazania do stosowania tej grupy leków, najbezpieczniejszym spośród nich jest wenlafaksyna (III, B).
- Z wyjątkiem chorych o niskim ryzyku nawrotu HT pooperacyjna powinna przynajmniej w części zawierać IA (II, B).
- Względny przeciwwskazaniem do stosowania IA jest osteoporoza (II, B).
- W HT pooperacyjnej IA można stosować od początku oraz po 2–3 lub 5 latach leczenia tamoksyfenem (I, A).
- Przedłużenie HT powyżej 5 lat należy rozważyć u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych (II, B).
- Nie ma dostatecznego uzasadnienia dla rutynowego leczenia IA dłużej niż przez 5 lat (I, B).
- Na początku leczenia IA należy ocenić densytometrycznie wyjściową mineralną gęstość kości (BMD, *bone mineral density*), w trakcie leczenia wskazane jest zaś podawanie wapnia i witaminy D3 (1000 jednostek dziennie), a także regularne monitorowanie BMD (III, B).

Chemioterapia

Do CHT okołooperacyjnej (trwającej 3–6 miesięcy) kwalifikują się prawie wszystkie chore na raka trój-ujemnego lub HER2+ (z wyjątkiem podgrupy o bardzo niskim ryzyku nawrotu i niektórych specjalnych typów raka trój-ujemnego), a także część chorych na raka luminalnego o fenotypie HR+/HER2–.

Skuteczność CHT okołooperacyjnej związana jest z utrzymaniem jej założonej intensywności (należyne dawki leków, odpowiednie odstępy pomiędzy cyklami) [82]. Intensywność CHT okołooperacyjnej powinna być dostosowana do ryzyka nawrotu.

W CHT przedoperacyjnej i pooperacyjnej stosuje się leki alkilujące, antracykliny i taksoidy, najczęściej w schematach wielolekowych (tab. 18). Schematy z użyciem antracyklin (AC i EC) na ogół podaje się w 4 cyklach. Dodanie fluorouracylu do schematów zawierających antracykliny i taksoidy zwiększa toksyczność leczenia i nie przynosi korzyści klinicznych [83]. U chorych na wczesnego HER2– raka piersi (HR– lub N+) schematy oparte na sekwencyjnym stosowaniu antracyklin i taksoidów są nieco skuteczniejsze od schematu 6 × TAC (docetaksel, doksorubicyna i cyklofosfamid) [84]. Po podaniu 4 cykli AC paklitaksel podaje się co tydzień w dawce 80 mg/m² (12 razy), a docetaksel — co 3 tygodnie w dawce 75–100 mg/m² (4 razy) [85]. Spośród dwóch wymienionych schematów lepiej tolerowany jest schemat zawierający paklitaksel [85]. Można również zastosować odwróconą sekwencję antracyklin i taksoidów.

U chorych o pośrednim ryzyku nawrotu wystarczające może być podanie 4 cykli dwulekowego schematu opartego na antracyklinach lub taksoidach. W przypadku raka HER2+ z grupy niskiego ryzyka (pT1N0) można zastosować monoterapię paklitaksellem w skojarzeniu z trastuzumabem. Skrócenie przerw pomiędzy cyklami CHT (głównie AC lub EC) — na ogół z 3 do 2 tygodni — w skojarzeniu z czynnikami pobudzającymi wzrost kolonii granulocytarnych (tzw. *dose-dense chemotherapy*) pozwala uzyskać wydłużenie DFS w porównaniu z konwencjonalnymi schematami, zwłaszcza u chorych

Tabela 18. Schematy chemioterapii okołoperacyjnej stosowane w raku piersi

Zalecane schematy u chorych na HER2-ujemnego raka piersi	Schematy u chorych na HER2-dodatniego raka piersi
AC/EC DOX 60 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. lub Epi 75–90 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 21 dni AC/EC → P* DOX 60 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. lub Epi 75–90 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m ² <i>m i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 21 dni, a następnie PXL 80 mg/m ² co tydzień przez 12 tygodni AC/EC → T* DOX 60 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. lub Epi 75–90 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 21 dni, a następnie DXL 75–100 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 21 dni ddAC/EC → P* DOX 60 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. lub Epi 75–90 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 14 dni (po każdym cyklu wspomaganie G-CSF), a następnie PXL 80 mg/m ² co tydzień przez 12 tygodni ddAC/EC → T* DOX 60 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. lub Epi 75–90 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 14 dni (po każdym cyklu wspomaganie G-CSF), a następnie DXL 75–100 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 21 dni TC DXL 75 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 21 dni CMF CTX 100 mg/m ² <i>p.o.</i> dni 1.–14. MTX 40 mg/m ² <i>i.v.</i> dni 1. i 8. FU 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dni 1. i 8., 6 cykli co 28 dni Leczenie postindukcyjne u chorych z guzem resztkowym Kapecytabina 1250 mg/m ² 2 razy na dobę w dniach 1.–14., 6–8 cykli co 21 dni	AC/EC → T + H (± P) DOX 60 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. lub Epi 75–90 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 21 dni, a następnie DXL 75–100 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. T: 8 mg/kg <i>i.v.</i> (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg <i>i.v.</i> (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni lub T: 600 mg <i>s.c.</i> dzień 1. co 21 dni ± P: 840 mg (dawka nasycająca) dzień 1. → 420 mg (dawka podtrzymująca) <i>i.v.</i> dzień 1. 4 cykle co 21 dni (T łącznie przez rok, P 3–6 cykli w leczeniu przedoperacyjnym) AC/EC → P + H (± P) DOX 60 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. lub Epi 75–90 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 21 dni, a następnie PXL 80 mg/m ² co tydzień przez 12 tygodni T: 8 mg/kg <i>i.v.</i> (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg <i>i.v.</i> (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni lub T: 600 mg <i>s.c.</i> dzień 1. co 21 dni ± P: 840 mg (dawka nasycająca) dzień 1. → 420 mg (dawka podtrzymująca) <i>i.v.</i> dzień 1. co 3 tygodnie (T łącznie przez rok, P 3–6 cykli w leczeniu przedoperacyjnym) TCH ± P DXL 75 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. KBPL AUC6 <i>i.v.</i> dzień 1. T: 8 mg/kg <i>i.v.</i> (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg <i>i.v.</i> (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni lub T: 600 mg <i>s.c.</i> dzień 1. co 21 dni ± P: 840 mg (dawka nasycająca) dzień 1. → 420 mg (dawka podtrzymująca) <i>i.v.</i> dzień 1. co 3 tygodnie (T łącznie przez rok, P 3–6 cykli w leczeniu przedoperacyjnym) PCH ± P PXL 80 mg/m ² <i>i.v.</i> dni 1., 8., 15. KBPL AUC2 <i>i.v.</i> dni 1., 8., 15. 6 cykli co 21 dni T: 8 mg/kg <i>i.v.</i> (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg <i>i.v.</i> (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni lub T: 600 mg <i>s.c.</i> dzień 1. co 21 dni ± P: 840 mg (dawka nasycająca) dzień 1. → 420 mg (dawka podtrzymująca) <i>i.v.</i> dzień 1. co 3 tygodnie (T łącznie przez rok, P 3–6 cykli w leczeniu przedoperacyjnym) PH** PXL 80 mg/m ² co tydzień przez 12 tygodni równocześnie z T 8 mg/kg <i>i.v.</i> (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg <i>i.v.</i> dzień 1. (T łącznie przez rok) lub T: 600 mg <i>s.c.</i> dzień 1. co 21 dni Leczenie postindukcyjne u chorych z guzem resztkowym T-DM1: 3,6 mg/kg dzień 1. co 21 dni (14 cykli)

*Można także zastosować odwrotną sekwencję

**Schemat stosowany u chorych w stopniu zaawansowania I, w Polsce refundowany w stopniu Ic

CTX — cyklofosamid; DOX — dokсорubicyna; DXL — docetaksel; KBPL — karboplatyna; MTX — metotreksat; T — trastuzumab, P — pertuzumab, PXL — paklitaksel

z cechą HR– i u chorych na raka luminalnego B z grup wysokiego ryzyka [86]. Zastosowanie pochodnych platyny u nosicieli mutacji genów *BRCA1* lub *BRCA2* nie poprawia znacząco wyników okołooperacyjnej CHT [87, 88]. U chorych na raka trójjemnego niebędących nosicielkami mutacji *BRCA1/2* zastosowanie w przedoperacyjnej CHT pochodnych platyny zwiększa odsetek całkowitych remisji w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym (pCR, *pathological complete response*), choć wpływ na wyniki odległe jest niejasny [89, 90].

U chorych na raka trójjemnego i luminalnego B, u których nie uzyskano pCR pod wpływem CHT przedoperacyjnej (ogniska naciekającego raka > 1 cm lub cecha N+), podanie po operacji 6–8 cykli kapecytabiny wydłuża OS [91]. Korzyść ta jest największa w rakach trójjemnych, zwłaszcza z cechą pN+.

U części kobiet przed menopauzą pod wpływem CHT dochodzi do utraty płodności, przy czym ryzyko to zwiększa się z wiekiem. Z tego powodu każdą chorą w wieku rozrodczym należy poinformować o możliwości zastosowania metod zwiększających szansę zachowania płodności (zamrożenie komórek jajowych, fragmentu jajnika lub zarodka). Ryzyko przedwczesnej menopauzy i utraty płodności zmniejsza także podawanie GnRH w trakcie CHT, przy czym postępowanie to nie jest równorzędne z wymienionymi metodami i nie powinno ich zastępować.

Rekomendacje

- Okołooperacyjną CHT należy stosować przez 3–6 miesięcy (4–8 cykli) (I, A).
- U większości chorych w CHT przedoperacyjnej i pooperacyjnej zaleca się sekwencyjne stosowanie wielolekowych schematów opartych na antracyklinach i taksoidach (I, A).
- U chorych z grup pośredniego ryzyka (HR+, N0) wystarczające może być podanie 4 cykli CHT (AC, EC lub TC) (I, B).
- Nie zaleca się jednoczesowego stosowania antracyklin i taksoidów (np. AT, TAC) (III, B).
- W leczeniu okołooperacyjnym nieuzasadnione jest stosowanie schematów zawierających fluorouracyl (np. FAC czy FEC) (I, B).
- U chorych na raka HR– i luminalnego B, zwłaszcza w młodym wieku, wskazane jest skrócenie przerw pomiędzy cyklami CHT zawierającej antracykliny (tzw. schematy *dose-dense*) (I, B).
- W raku trójjemnym można zastosować przedoperacyjną CHT z użyciem pochodnych platyny (I, B).
- W leczeniu okołooperacyjnym nosicieli mutacji *BRCA1/2* nie zaleca się stosowania pochodnych platyny, natomiast chore te, oprócz antracyklin i taksoidów, powinny otrzymać cyklofosfamid (II, C).
- Zaplanowaną CHT przedoperacyjną, niezależnie od stopnia regresji guza, należy podać w całości przed

zabiegiem, nie należy jej dzielić na okres przed operacją i po niej (III, B).

- Jeśli w trakcie CHT przedoperacyjnej dojdzie do progresji, należy rozważyć wykonanie operacji, zastosowanie radykalnej RT lub innego schematu CHT, potencjalnie niewykazującego krzyżowej oporności z zastosowanym pierwotnie (III, C).
- U chorych na raka trójjemnego lub luminalnego B, u których po zastosowaniu przedoperacyjnej CHT nie uzyskano pCR, należy rozważyć podanie po operacji 6–8 cykli kapecytabiny (I, B).
- Wszystkie chore przed menopauzą, u których przewiduje się zastosowanie CHT, powinny zostać poinformowane o jej potencjalnym wpływie na płodność oraz o metodach zmniejszających to ryzyko (III, A).

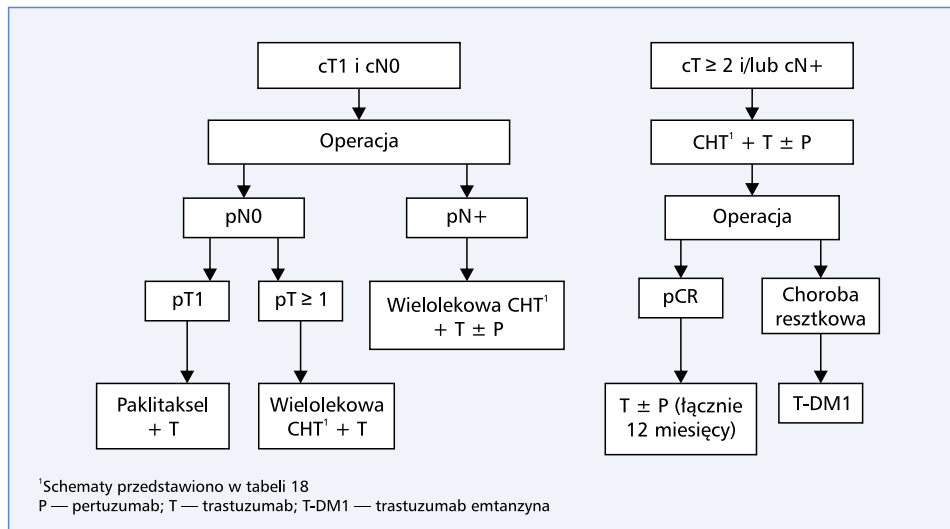
Leczenie anty-HER2

Skojarzenie przed- lub pooperacyjnej CHT z trastuzumabem u chorych z cechą HER2+ istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu nowotworu i zgonu w porównaniu z wyłączną CHT [92–94]. W rutynowym leczeniu okołooperacyjnym trastuzumab podaje się przez 12 miesięcy, ale skrócone schematy (6 miesięcy) mają bardzo podobną skuteczność i można je rozważyć w indywidualnych sytuacjach [95–98]. Alternatywą dla trastuzumabu są jego biopodobne odpowiedniki, przy czym należy je stosować zgodnie z międzynarodowymi zaleceniami [99]. W leczeniu przedoperacyjnym dodanie pertuzumabu do schematu zawierającego taksoid i trastuzumab pozwala uzyskać wyższy odsetek pCR, bez udowodnionego wpływu na DFS [100].

Z uwagi na kardiotoksyczne działanie trastuzumabu nie podaje się go równocześnie z antracyklinami. U chorych otrzymujących sekwencyjną CHT rozpoczynającą się od podania antracyklin (np. $4 \times AC \rightarrow 4 \times DXL$ lub $4 \times AC \rightarrow 12 \times PXL$) równoczesne rozpoczęcie podawania trastuzumabu i taksoidów jest skuteczniejsze niż odroczenie podawania trastuzumabu do czasu zakończenia CHT [101]. Leczenie anty-HER2 stosuje się równocześnie ze schematami CHT bez antracyklin, na przykład schematem zawierającym docetaksel i karboplatynę (TC), który jest równie skuteczny jak schemat $4 \times AC \rightarrow 4 \times DXL$, przy mniejszej kardiotoksyczności [93].

Podawanie trastuzumabu równocześnie z HT i/lub RT jest bezpieczne i nie zwiększa toksyczności leczenia [92–94].

Leczenie anty-HER2 wiąże się z podwyższonym ryzykiem czynnościowych zaburzeń serca i jest przeciwwskazane u chorych z udokumentowaną niewydolnością serca lub frakcją wyrzutową lewej komory < 50%. W trakcie terapii ocenia się regularnie czynność serca. W przypadku wystąpienia objawowej niewydolności serca przerywa się podawanie trastuzumabu i stosuje



Rycina 4. Strategia leczenia okołooperacyjnego w raku piersi z cechą HER2+

standardowe leczenie farmakologiczne, które u większości chorych umożliwia wznowienie podawania leku. Nie ma dowodów uzasadniających stosowanie trastuzumabu jako jedynego leczenia lub w skojarzeniu z wyłączną HT (bez CHT). U chorych na raka piersi z cechą HER2+ z grup najniższego ryzyka (T1N0) w leczeniu uzupełniającym bardzo dobre wyniki uzyskuje się, stosując wyłącznie paklitaksel (80 mg/m² co tydzień przez 12 tygodni) w skojarzeniu z trastuzumabem podawanym przez 12 miesięcy [102].

U chorych na raka piersi HER2+, u których nie uzyskano pCR pod wpływem leczenia przedoperacyjnego, zastosowanie w leczeniu pooperacyjnym trastuzumabu emtansyny (T-DM1) zmniejsza o połowę względne ryzyko nawrotu (postępowanie nier refundowane) [103].

W leczeniu pooperacyjnym dodanie lapatynibu do trastuzumabu i CHT nie zwiększa skuteczności terapii [104], natomiast dodanie pertuzumabu nieznacznie zmniejsza ryzyko nawrotu u chorych z cechą N+ [105]. Zastosowanie w leczeniu uzupełniającym neratynibu przez rok po zakończeniu leczenia trastuzumabem nieznacznie wydłuża DFS u chorych z cechą N+, przy czym dotyczy to wyłącznie grupy z cechą HR+, a leczenie obarczone jest znaczącą toksycnością ze strony przewodu pokarmowego [106]. Pertuzumab i neratynib nie są w tym wskazaniu refundowane.

Strategię leczenia okołooperacyjnego chorych z cechą HER2+ przedstawiono na rycinie 4, a schematy leczenia w tabeli 18.

Rekomendacje

— W leczeniu okołooperacyjnym chorych z cechą HER2+ zaleca się kojarzenie CHT z leczeniem anti-HER2 podawanym łącznie przez rok, jeśli

wcześniej nie doszło do progresji lub wystąpienia działań niepożądanych o istotnym znaczeniu klinicznym (I, A). W uzasadnionych przypadkach można rozważyć skrócenie leczenia anti-HER2 do 6 miesięcy (I, B).

- Trastuzumab należy podawać dożylnie co 3 tygodnie (w dawce nasycającej 8 mg/kg, a następnie w dawce 6 mg/kg) lub podskórnie (w stałej dawce 600 mg co 3 tygodnie) (I, A).
- Aby zmniejszyć ryzyko kardiotoxyczości, zaleca się sekwencyjne stosowanie antracyklin i trastuzumabu, a w przypadku leczenia równoczesnego — zastosowanie schematów niezawierających antracyklin (TC, PC) (I, A).
- U chorych otrzymujących sekwencyjne schematy zawierające antracykliny, a następnie taksoidy leczenie anti-HER2 należy rozpocząć równocześnie z rozpoczęciem stosowania taksoidów (I, B).
- Leczenie anti-HER2 można stosować równocześnie z CHT niezawierającą antracyklin, na przykład skojarzeniem docetakselu i karboplatyny (I, B).
- U chorych z grupy wysokiego ryzyka w leczeniu przedoperacyjnym można rozważyć tzw. podwójną blokadę z użyciem trastuzumabu i pertuzumabu w skojarzeniu z CHT (I, B).
- U chorych, u których po leczeniu przedoperacyjnym zawierającym skojarzenie CHT z trastuzumabem lub trastuzumabem i pertuzumabem nie uzyskano pCR, po operacji należy zastosować T-DM1 (I, A).
- U chorych z cechą N+ w leczeniu pooperacyjnym można rozważyć tzw. podwójną blokadę z użyciem trastuzumabu i pertuzumabu (I, C).
- U chorych w stopniu T1N0 w leczeniu pooperacyjnym wystarczające jest podanie wyłącznie

paklitakselu (80 mg/m² co tydzień przez 12 tygodni) w skojarzeniu z trastuzumabem przez 12 miesięcy (II, B).

- U chorych HR+ otrzymujących CHT i leczenie anty-HER2 bezpośrednio po zakończeniu CHT należy rozpocząć HT (II, B).
- Nie ma przeciwwskazań do kojarzenia leczenia anty-HER2 z pooperacyjną RT lub HT (II, B).
- Trastuzumab jest przeciwwskazany u chorych z udokumentowaną niewydolnością serca lub frakcją wyrzutową lewej komory < 50% (II, A).
- W trakcie leczenia anty-HER2 należy co 3 miesiące oceniać wydolność mięśnia sercowego (III, A). W przypadku wystąpienia objawowej niewydolności serca należy przerwać leczenie anty-HER2 i zastosować standardowe leczenie farmakologiczne (III, B).

Bisfosfoniary

Osteoporoza związana z degradacją struktur kostnych przez osteoklasty i uwalnianiem w tym procesie szeregu molekularnych czynników sygnalizacyjnych stwarza korzystne warunki dla przeżycia i proliferacji komórek nowotworowych, co uzasadnia stosowanie w raku piersi leków modulujących obrót kostny. U chorych przed menopauzą zastosowanie bisfosfoniarów w leczeniu uzupełniającym nie przynosi korzyści klinicznych. Z kolei u chorych po menopauzie (naturalnej lub indukowanej farmakologicznie) bisfosfoniary znamienne zmniejszają ryzyko przerzutów w kościach i zgonu z powodu raka piersi [107]. Korzyści te są niezależne od rodzaju bisfosfoniaru i jego dawkowania, stopnia zaawansowania nowotworu, ekspresji HR oraz wcześniejszego leczenia systemowego. Podawanie bisfosfoniarów, oprócz poprawy rokowania, zapobiega powikłaniom towarzyszącym jatrogennej utracie masy kostnej (szczególnie u chorych otrzymujących IA). W leczeniu uzupełniającym najczęściej stosuje się kwas zoledronowy w dawce 4 mg *i.v.* co 6 miesięcy przez 3–5 lat lub w dawce 4 mg *i.v.* co 3 miesiące przez 2 lata. Nie ma uzasadnienia zastępowanie bisfosfoniarów denosumabem. Zastosowanie bisfosfoniarów w leczeniu uzupełniającym nie jest w Polsce refundowane. W trakcie stosowania bisfosfoniarów należy przyjmować witaminę D3 i wapń.

Rekomendacje

- U chorych po naturalnej lub indukowanej farmakologicznie menopauzie, oprócz innych metod leczenia uzupełniającego, uzasadnione jest zastosowanie bisfosfoniarów, szczególnie w przypadku podwyższonego ryzyka nawrotu (I, A).
- W ramach leczenia uzupełniającego zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego w dawce 4 mg *i.v.* co 6 miesięcy przez 3–5 lat lub w dawce 4 mg *i.v.* co 3 miesiące przez 2 lata (I, B).

Leczenie uzupełniające chorych w ciąży

Rozpoznanie raka piersi, zwłaszcza w II i III trymestrze ciąży, nie jest wskazaniem do jej przedwczesnego zakończenia, a jedynym czynnikiem wpływającym na stan dziecka jest wiek ciąży w momencie porodu. U chorych na raka piersi rozpoznanego w trakcie ciąży bezpieczna wydaje się (zwłaszcza w II i III trymestrze) CHT oparta na antracyklinach i taksoidach. Zastosowanie RT, antymetabolitów, HT i leczenia anty-HER2 wiąże się z istotnym ryzykiem uszkodzenia płodu.

Rekomendacje

- W II i III trymestrze ciąży w okołoperacyjnej CHT można względnie bezpiecznie stosować antracykliny, leki alkilujące oraz taksoidy (III, B).
- W czasie całej ciąży przeciwwskazane jest stosowanie RT, antymetabolitów, HT i leczenia anty-HER2 (III, A).

Uzupełniające leczenie chorych w starszym wieku

U chorych „biologicznie starych” z cechą HR+ stosuje się na ogół HT, natomiast u chorych z cechą HR– można zastosować CHT po uwzględnieniu stanu ogólnego i wieku „biologicznego” oraz przebytych i współwystępujących chorób. U chorych kwalifikujących się do standardowej uzupełniającej CHT monoterapii docetaksemem lub kapecytabiną jest mniej skuteczna od klasycznych schematów (AC, CMF) [108, 109]. U pozostałych chorych można rozważyć schematy RT o mniejszej toksyczności.

Rekomendacje

- Wiek metrykalny nie powinien być kryterium wyboru leczenia. Rodzaj i intensywność terapii należy dostosować do zaawansowania nowotworu i jego typu, wieku biologicznego, obecności schorzeń towarzyszących i preferencji chorych (II, A).
- U chorych w starszym wieku w dobrym stanie ogólnym, u których istnieją wskazania do CHT, zaleca się stosowanie standardowych schematów wielolekowych w pełnych należnych dawkach (II, A).

Uzupełniające leczenie chorych na raki piersi o tzw. specjalnych typach histologicznych

Większość raków sitowatych, cewkowych i śluzowych cechuje hormonozależność, co w przypadku cechy HR+ uzasadnia stosowanie HT uzupełniającej (przy braku ekspresji HR wskazane jest zweryfikowanie rozpoznania). W rakach HR– o dużym ryzyku nawrotu (np. rak metaplastyczny) należy stosować CHT. Leczenie raka piersi o wzorze rdzeniastym jest takie samo jak w przypadku naciekającego raka przewodów NOS. W rzadkich podtypach, takich jak *secretory juvenile*, rak apokrynowy czy raki gruczołowo-torbielowe z cechą N0, można odstąpić od CHT.

Rekomendacje

- Leczenie chorych na raki o tzw. specjalnym typie histologicznym powinno się odbywać na takich samych zasadach jak w przypadku pozostałych raków piersi (III, B).
- W niektórych rzadkich podtypach można odstąpić od CHT (III, B).

Leczenie uzupełniające raka piersi u mężczyzn

Rak piersi u mężczyzn stanowi około 1% ogółu zachorowań na ten nowotwór. Większość raków piersi u mężczyzn wykazuje ekspresję HR. W tej grupie standardowym postępowaniem pooperacyjnym jest podawanie tamoksyfenu przez 5–10 lat. Z uwagi na niewystarczające hamowanie wytwarzania estradiolu nie zaleca się wyłącznego stosowania IA [110]. U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia tamoksyfenem stosuje się IA, jednak zawsze w połączeniu z analogami GnRH.

Rekomendacje

- W HT uzupełniającej u mężczyzn należy podawać tamoksyfen przez 5–10 lat (III, A).
- Pozostałe zasady leczenia uzupełniającego są identyczne jak dla raka piersi u kobiet (III, A).

Ukryty rak piersi

Terminem „ukryty rak piersi” określa się obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (zwykle pachowych) o morfologii charakterystycznej dla raka piersi, bez możliwości zidentyfikowania ogniska pierwotnego w obrębie piersi. Sytuacje takie są bardzo rzadkie (< 0,5% przypadków). W diagnostyce, oprócz standardowo wykonywanych badań, wykonuje się MR piersi i/lub PET/TK. Leczenie miejscowe w obrębie pachy polega zazwyczaj na usunięciu węzłów chłonnych. W obrębie piersi podobne wyniki uzyskuje się przy zastosowaniu amputacji lub radykalnej RT; obie metody są znacznie skuteczniejsze od leczenia obejmującego wyłącznie limfadenektomię [111].

Rekomendacje

- Leczenie z wyboru ukrytego raka piersi (obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych, bez klinicznych cech obecności pierwotnego ogniska w piersi) obejmuje usunięcie pachowych węzłów chłonnych i amputację lub napromienianie piersi (III, B).

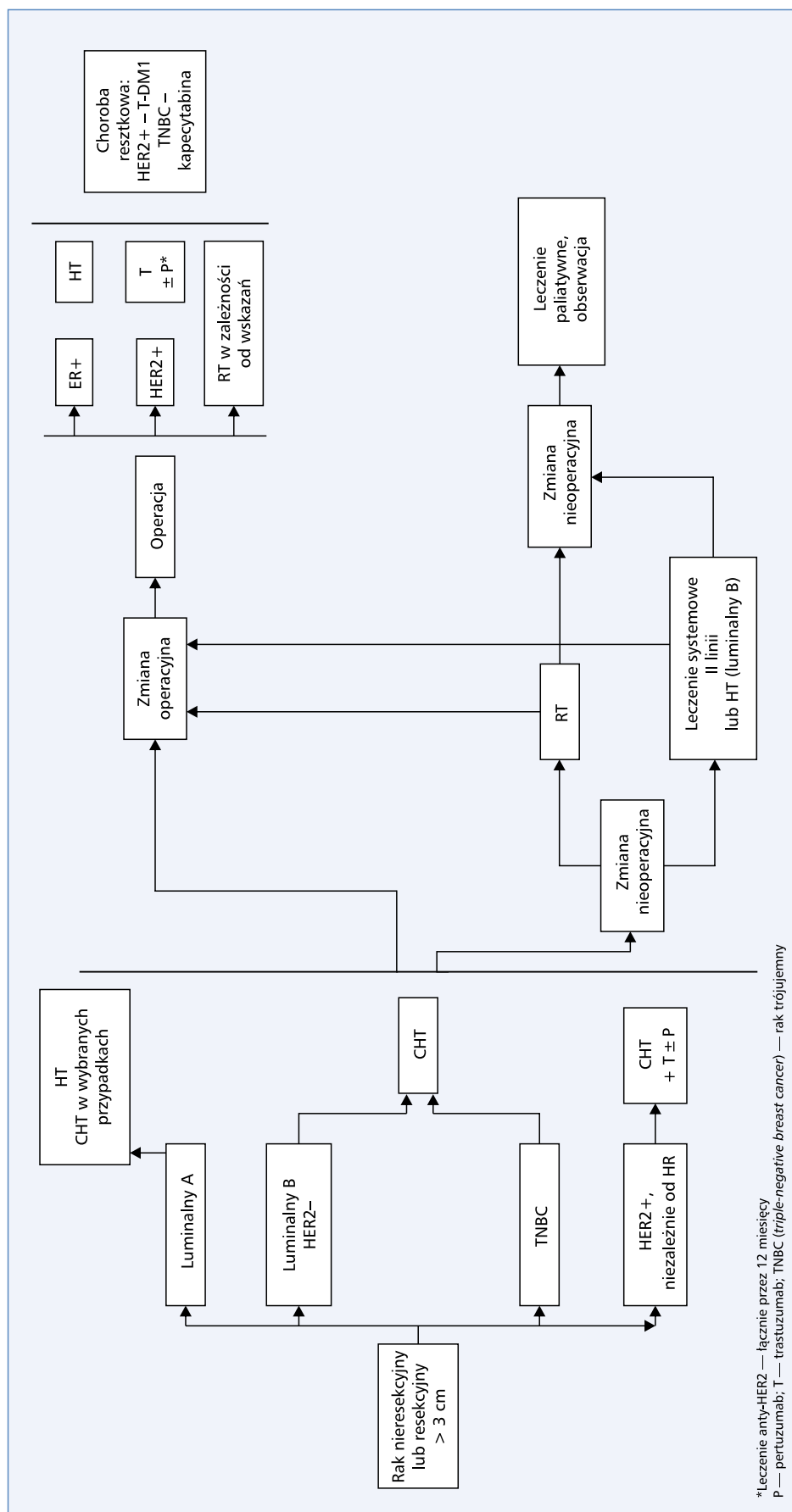
Leczenie chorych w stopniach T3N0 i III

Terminem „miejscowo zaawansowany rak piersi” określa się nowotwór w stadiach IIB (T3N0) i IIIA–IIIC. U większości chorych w tej grupie stosuje się wstępne leczenie systemowe, a następnie chirurgię w połączeniu z RT lub radykalną RT.

W przedoperacyjnym i pooperacyjnym leczeniu systemowym tej grupy chorych stosuje się takie same metody jak u chorych na wczesnego raka piersi. Wybór metody leczenia miejscowego (chirurgii lub RT) zależy od odpowiedzi na indukcyjne leczenie systemowe (ryc. 5). U chorych z wyjściowym zaawansowaniem T4, kwalifikujących się po leczeniu systemowym do operacji na ogół wykonuje się amputację piersi. W pozostałych przypadkach, w zależności od uzyskanej odpowiedzi, sytuacji anatomicznej i preferencji chorej, wykonuje się amputację lub zabieg oszczędzający. U wszystkich chorych z wyjściową cechą T4 i/lub \geq N2 stosuje się pooperacyjną RT.

Rekomendacje

- Przed rozpoczęciem leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi oprócz rutynowych badań stosowanych we wczesnym raku piersi należy wykonać badania obrazowe płuc, jamy brzusznej i kości oraz ocenę czynności szpiku, wątroby i nerek, a u chorych z objawami sugerującymi zajęcie ośrodkowego układu nerwowego — dodatkowo badanie obrazowe mózgu (tab. 14) (III, A).
- Większość chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi wymaga wstępnego leczenia systemowego poprzedzającego chirurgię i RT (ryc. 4) (I, A).
- W leczeniu systemowym miejscowo zaawansowanego raka piersi stosuje się takie same zasady kwalifikacji i metody jak w pierwotnie resekcyjnym raku piersi (II, A).
- Wybór metody leczenia miejscowego (chirurgii lub RT) zależy od wyjściowego zaawansowania nowotworu i odpowiedzi na wstępne leczenie systemowe (II, B).
- Rodzaj operacji (amputacja lub zabieg oszczędzający) u chorych kwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego zależy od wyjściowego zaawansowania nowotworu, uzyskanej odpowiedzi, sytuacji anatomicznej i preferencji chorych (II, B).
- U wszystkich chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi należy zastosować uzupełniającą RT, która po zabiegu oszczędzającym obejmuje pierś, natomiast po amputacji — ścianę klatki piersiowej, w obu wypadkach z węzłami chłonnymi okolicy nadobojczykowej (I, A).
- Decyzja o objęciu RT okolicy pachowej i zamostkowej zależy od typu zastosowanego leczenia chirurgicznego w obrębie pachy i ryzyka nawrotu określonego indywidualnie na podstawie zasięgu nowotworu przed rozpoczęciem leczenia indukcyjnego i w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym (II, B).
- U chorych na raka zapalnego kwalifikujących się do operacji po indukcyjnym leczeniu systemowym postępowaniem z wyboru jest amputacja piersi bez jednoczesowej rekonstrukcji (III, A).



Rycina 5. Strategia leczenia w miejscowo zaawansowanym raku piersi

Tabela 19. Leczenie przeciwwymiotne chorych otrzymujących chemioterapię o działaniu średnio lub silnie emetogennym (na podstawie zaleceń ESMO/MASCC [112])

W dniu CHT:
— aprepitant 125 mg (doustnie 1 godz. przed CHT)
— ondansetron 8 mg co 8 godz.
— deksametazon 4 mg (w godz. popołudniowych)
— olanzapina 5 mg 1 × dz.
W 1. i 2. dniu po CHT:
— aprepitant 80 mg (doustnie)
— deksametazon 2 × 4 mg (rano i w godz. popołudniowych)
— olanzapina 5 mg 1 × dz.
W 3. dniu po CHT:
— deksametazon 2 × 4 mg (rano i w godz. popołudniowych)
— olanzapina 5 mg 1 × dz.
W razie potrzeby:
— ondansetron 8 mg co 8 godz.
— tietyloperazyna 6,5 mg (tabletki lub czopek) co 8 godz.
Opóźnione wymioty:
— metoklopramid 3 × 10 mg

- U chorych, które po indukcyjnym leczeniu systemowym nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego, postępowaniem z wyboru jest radykalna RT (III, A).

Leczenie wspomagające chorych otrzymujących leczenie systemowe

Emetogenne działanie CHT zmniejszają leki przeciwwymiotne stosowane zgodnie z zaleceniami ESMO/MASCC (*European Society for Medical Oncology/Multinational Association for Supportive Care in Cancer*) [112] (tab. 19). Ryzyko utraty włosów pod wpływem CHT obniżą czepki chłodzące [113], a ryzyko neuropatii — systemy powodujące czasowe niedokrwienie dłoni i stóp (ciasne rękawiczki chirurgiczne lub systemy chłodzące) [114]. Ryzyko powikłań kostnych u chorych otrzymujących HT prowadzącą do obniżenia stężenia estrogenów (kastacja chirurgiczna, analogi LHRH, IA) zmniejsza przyjmowanie wapnia i witaminy D3, a u chorych z obniżoną gęstością mineralną kości — wczesne wdrożenie leczenia bisfosfonianami lub denosumabem [115].

Rekomendacje

- U chorych otrzymujących CHT o pośrednim i wysokim potencjale emetogennym wskazane jest stosowanie leków przeciwwymiotnych (I, A).
- U chorych otrzymujących CHT związaną z ryzykiem utraty włosów można zastosować czepki chłodzące (II, B).

- U chorych leczonych taksoidami i pochodnymi platyny można zastosować metody wywołujące czasowe niedokrwienie dłoni i stóp (ucisk, niska temperatura) (II, B).
- U chorych otrzymujących leczenie obniżające stężenie estrogenów wskazane jest podawanie wapnia i witaminy D3, a u chorych z obniżoną gęstością mineralną kości — wczesne wdrożenie leczenia bisfosfonianami lub denosumabem (I, A).

Leczenie nawrotów miejscowych lub regionalnych

Postępowanie u chorych z nawrotem wyłącznie miejscowym lub regionalnym zależy od rodzaju leczenia pierwotnego, fenotypu nowotworu, czasu do nawrotu, objętości i lokalizacji guza (ryc. 6, 7).

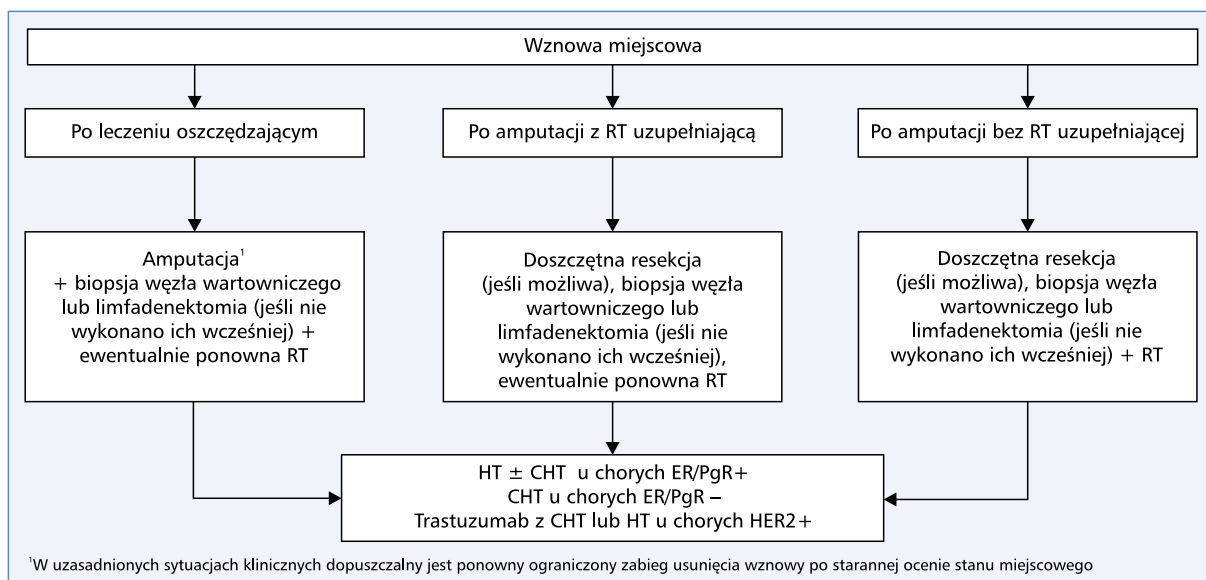
U większości chorych z nawrotem w piersi po pierwotnym leczeniu oszczędzającym wykonuje się amputację z limfadenektomią pachową, jeżeli nie została przeprowadzona wcześniej. W wybranych przypadkach alternatywą może być ponowny zabieg oszczędzający.

U chorych z nawrotem po amputacji piersi, które kwalifikują się do leczenia chirurgicznego, stosuje się wycięcie wznowy i następnie RT obejmującą całą ścianę klatki piersiowej, z ewentualnym dodatkiem na okolicę łoża po usuniętej wznowie i okoliczne węzły chłonne. U chorych po wcześniejszej RT uzupełniającej na okolicę ściany klatki piersiowej można ją zastosować ponownie na ograniczony obszar. U chorych, które nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego, stosuje się, w zależności od sytuacji klinicznej, RT radykalną (≥ 50 Gy) z dodatkiem na okolicę wznowy lub RT paliatywną.

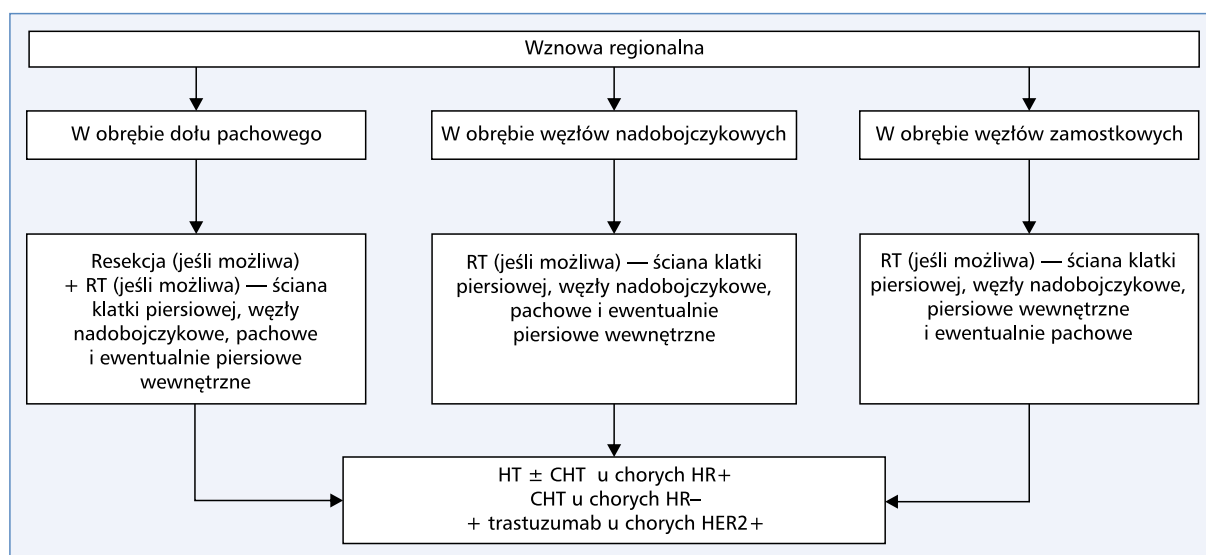
Leczenie systemowe w nawrotach miejscowych i regionalnych, podobnie jak we wczesnym raku piersi, zależy od fenotypu nowotworu. U chorych z cechą HR– uzupełniająca CHT poprawia odległe wyniki leczenia [116], a chorych z cechą HR+ w uzupełnieniu leczenia miejscowego należy zastosować HT [117].

Rekomendacje

- U chorych z nawrotem miejscowym lub regionalnym przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania obrazowe płuc, jamy brzusznej i kości oraz ocenę czynności szpiku, wątroby i nerek, a u chorych z objawami sugerującymi zajęcie ośrodkowego układu nerwowego — badanie obrazowe mózgu (ryc. 8) (II, A).
- W przypadku nawrotów miejscowych i regionalnych należy zawsze rozważyć możliwość zastosowania leczenia o intencji radykalnej (ryc. 6, 7) (II, A).
- U większości chorych z nawrotem w piersi po pierwotnym leczeniu oszczędzającym należy wykonać amputację (II, A). Ponowny zabieg oszczędzający



Rycina 6. Strategia leczenia chorych z nawrotem miejscowym



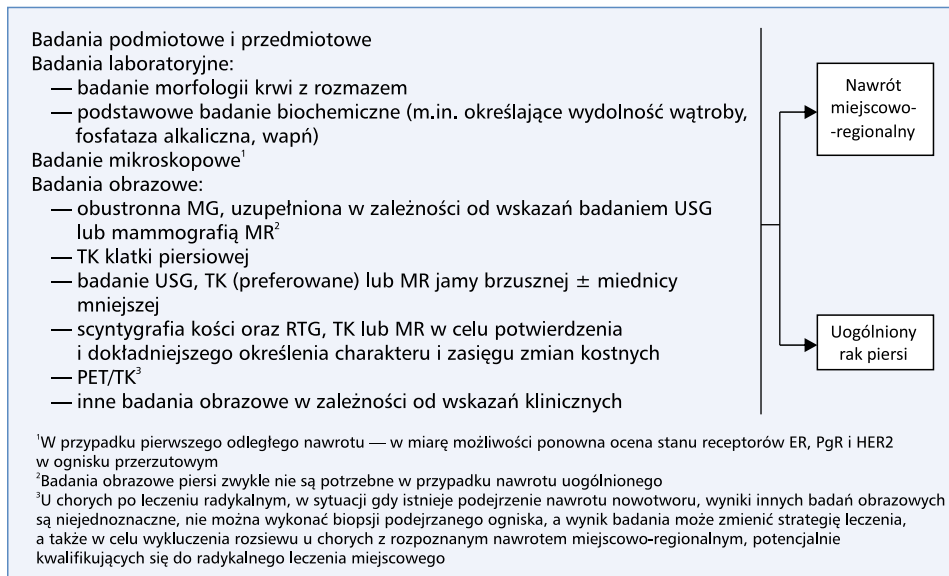
Rycina 7. Strategia leczenia chorych z nawrotem regionalnym

można rozważyć w wybranych przypadkach, w zależności od wielkości i lokalizacji nawrotu oraz preferencji chorej (III, C).

- U chorych z nawrotem ograniczonym do piersi, które w ramach pierwotnego leczenia nie zostały poddane SLNB lub limfadenektomii, można wykonać SLNB. W przypadku wcześniejszego zabiegu w obrębie pachy, braku identyfikacji węzła wartowniczego lub stwierdzenia obecności przerzutów w pachowych węzłach chłonnych należy wykonać limfadenektomię (III, C).
- U chorych z nawrotem w ścianie klatki piersiowej, które kwalifikują się do leczenia chirurgicznego,

zaleca się wycięcie wznowy, zabieg węzłowy według kryteriów opisanych powyżej i (o ile nie stosowano jej wcześniej) RT obejmującą całą ścianę klatki piersiowej i okoliczne węzły chłonne (III, B).

- U chorych poddanych wcześniej RT uzupełniającej na okolicę ściany klatki piersiowej można ponownie zastosować RT na ograniczony obszar (III, C).
- W przypadku nawrotu w obrębie jamy pachowej zaleca się leczenie chirurgiczne uzupełnione RT (III, A).
- W przypadku nawrotu w okolicy nadobojczykowej lub w okolicy węzłów piersiowych wewnętrznych zaleca się RT (III, C).



Rycina 8. Zakres badań diagnostycznych u chorych z nawrotem lub uogólnionym rakiem piersi

- U chorych, które nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego, należy rozważyć RT radykalną lub paliatywną (III, B).
- U chorych HR– z miejscowym lub regionalnym nawrotem w uzupełnieniu leczenia miejscowego należy zastosować CHT (II, B).
- U chorych z cechą HR+ w uzupełnieniu leczenia miejscowego należy zastosować HT (II, B).
- U chorych z cechą HER2+ wskazane jest zastosowanie trastuzumabu, zwłaszcza jeżeli nie był wcześniej stosowany lub od zakończenia jego podawania w leczeniu uzupełniającym upłynęło więcej niż 12 miesięcy (II, B).
- Wyłączne leczenie systemowe chorych z miejscowym lub regionalnym nawrotem raka piersi jest dopuszczalne jedynie wówczas, gdy nie ma możliwości zastosowania radykalnych metod miejscowych (III, C).
- czas wolny od nawrotu po leczeniu pierwotnym;
- dynamika rozwoju zmian nowotworowych;
- wcześniej stosowane leczenie systemowe i odpowiedź na nie;
- stan menopauzalny;
- przebyte i współistniejące choroby oraz ich leczenie;
- stan sprawności ogólnej;
- wiek biologiczny;
- preferencje chorej i uwarunkowania psychospołeczne;
- wskaźniki farmakoeconomiczne i możliwości finansowania.

Leczenie chorych w stopniu IV

Zasady ogólne

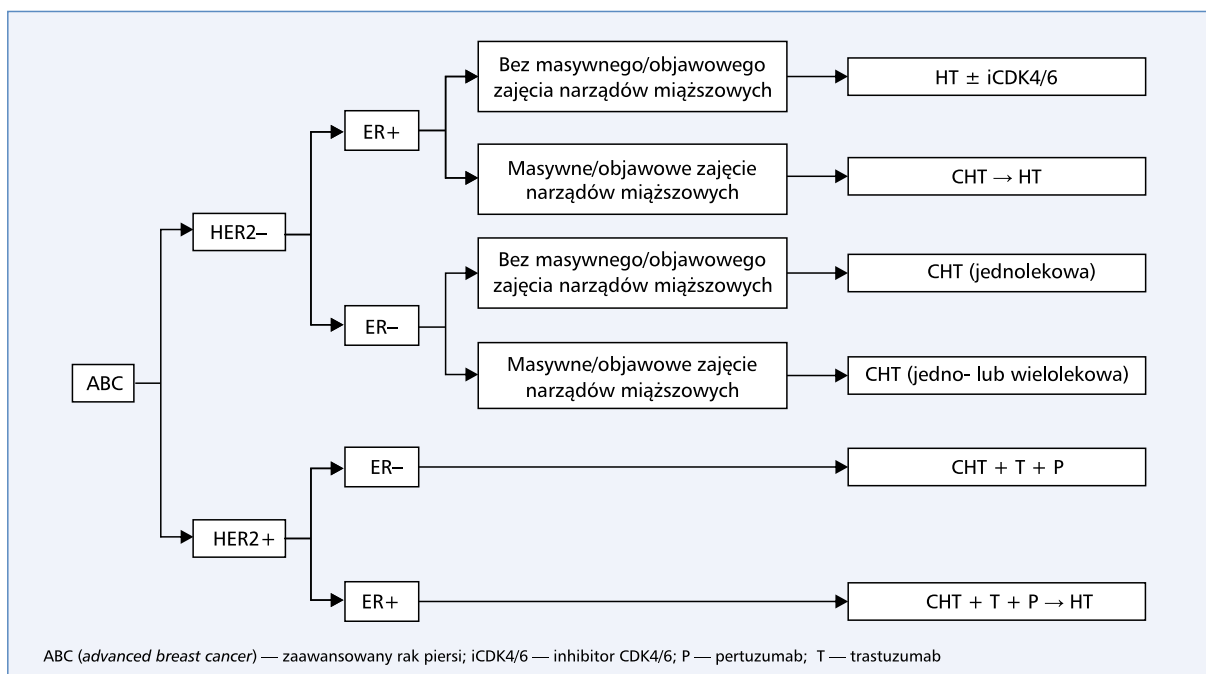
W leczeniu rozsianego raka piersi stosuje się systemowe i miejscowe metody leczenia. U większości chorych leczenie ma charakter paliatywny, ale u części z nich udaje się uzyskać wieloletnie przeżycie. Główne cele terapii obejmują wydłużenie życia i poprawę jego jakości. Czynniki, które decydują o wyborze leczenia chorych na raka piersi w stopniu IV, są:

- liczba, objętość i umiejscowienie zmian nowotworowych;
- obecność i nasilenie dolegliwości związanych z nowotworem;
- ekspresja HR i stan HER2 w ognisku pierwotnym (i/lub przerzutowym);

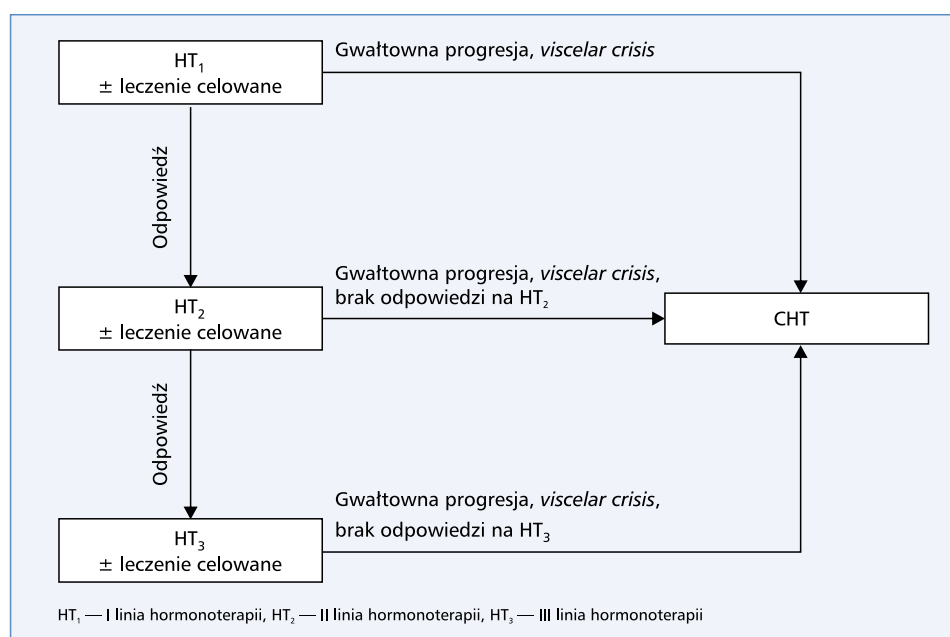
U chorych na rozsianego raka piersi z cechą HR+ najczęściej stosuje się HT, ewentualnie w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6. W tej grupie CHT stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów miękkich (tzw. *visceral crisis*), na przykład *lymphangiosis carcinomatosa*. Z kolei CHT jest leczeniem z wyboru u chorych z cechą HR– oraz u chorych z cechą HR+, u których wyczerpano możliwości HT (ryc. 9, 10).

Rodzaj HT zależy od rodzaju HT uzupełniającej i czasu, jaki upłynął od jej zakończenia. W przypadku uzyskania obiektywnej odpowiedzi lub długotrwałej stabilizacji pod wpływem HT I linii stosuje się kolejne linie HT. Łączenie kilku rodzajów HT nie zwiększa skuteczności leczenia; wyjątek stanowi kojarzenie kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej z innymi formami HT u chorych przed menopauzą, które jest skuteczniejsze od jednolekowej HT [118].

Sekwencyjne stosowanie jednolekowych schematów CHT cechuje się — w porównaniu ze schematami wielolekowymi — podobną do nich skutecznością i mniejszą toksycznością [119].



Rycina 9. Pierwszorazowe leczenie systemowe w zaawansowanym raku piersi



Rycina 10. Ogólne zasady leczenia w zaawansowanym raku piersi z cechą ER+

U chorych z cechą HER2+ dodanie leczenia anti-HER2 do niezawierającej antracyklin CHT wydłuża OS i czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, *progression free survival*) [120].

Rekomendacje

— Chore na uogólnionego raka piersi powinny być objęte opieką wielodyscyplinarną z udziałem

onkologa klinicznego, specjalisty radioterapii, chirurga-onkologa, specjalisty medycyny paliatywnej, specjalisty rehabilitacji/fizjoterapii, wyspecjalizowanej pielęgniarki i psychologa klinicznego (IV, A).

— W wyborze leczenia zaawansowanego raka piersi należy uwzględnić typ nowotworu, jego rozległość i lokalizację zmian, dynamikę wzrostu, wcześniej

zastosowane leczenie i odpowiedź na nie oraz stan ogólny, schorzenia współistniejące i preferencje chorych (ryc. 9) (I, A).

- W momencie uogólnienia choroby w miarę możliwości zaleca się pobranie wycinka ze zmiany przerzutowej w celu potwierdzenia rozpoznania i określenia jej fenotypu (III, B).
- U chorych z cechą HR+ należy w pierwszej kolejności zastosować leczenie oparte na HT (II, A).
- U kobiet przed menopauzą zaleca się podobną HT jak u chorych po menopauzie, przy czym w tej grupie konieczne jest uzyskanie skutecznego zahamowania czynności jajników (II, B).
- U chorych z cechą HR+ CHT stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów mięszowych (tzw. *visceral crisis*) (III, B).
- Nie należy stosować jednocześnie CHT i HT (III, B).
- CHT jest leczeniem z wyboru u chorych z cechą HR— oraz u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejszą HT (II, A).
- Zaleca się sekwencyjne stosowanie jednolekowych schematów CHT (I, B). CHT wielolekową należy stosować wyłącznie w sytuacjach, kiedy konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi (III, B).
- Jeśli u chorych z cechą HR+ leczenie rozpoczęto od CHT, po jej zakończeniu należy rozważyć zastosowanie podtrzymującej HT (IV, C).
- U chorych z cechą HER2+ wskazane jest kojarzenie CHT niezawierającej antracyklin z leczeniem anti-HER2 (I, A).
- W wybranych przypadkach można kojarzyć HT z leczeniem anti-HER2 (II, C).
- Odpowiedź w trakcie HT i CHT należy oceniać co 2–4 miesiące, z uwzględnieniem ewentualnych przerw w leczeniu, przy konsekwentnym stosowaniu tych samych metod oceny obrazowej (IV, A).
- HT i leczenie anti-HER2 należy prowadzić do wystąpienia progresji lub nietolerowanej toksyczności (II, B), a CHT — do osiągnięcia oczekiwanego efektu terapeutycznego, wystąpienia progresji i/lub nietolerowanej toksyczności (I, B).
- Leczenie systemowe wymaga monitorowania działań niepożądanych, ogólnego stanu chorej oraz odpowiedzi. Przed każdym cyklem CHT należy wykonać ocenę morfologii krwi, a co 4–8 tygodni — badania biochemiczne (III, A).
- Jeśli przy użyciu metod obrazowych nie można ocenić odpowiedzi lub jest ona niejednoznaczna, pomocne bywa monitorowanie stężenia surowiczych biomarkerów raka piersi (II, C).
- Nie zaleca się stosowania wielogenowych testów predykcyjnych (II, B).

Rak piersi HR-dodatni, HER2-ujemny

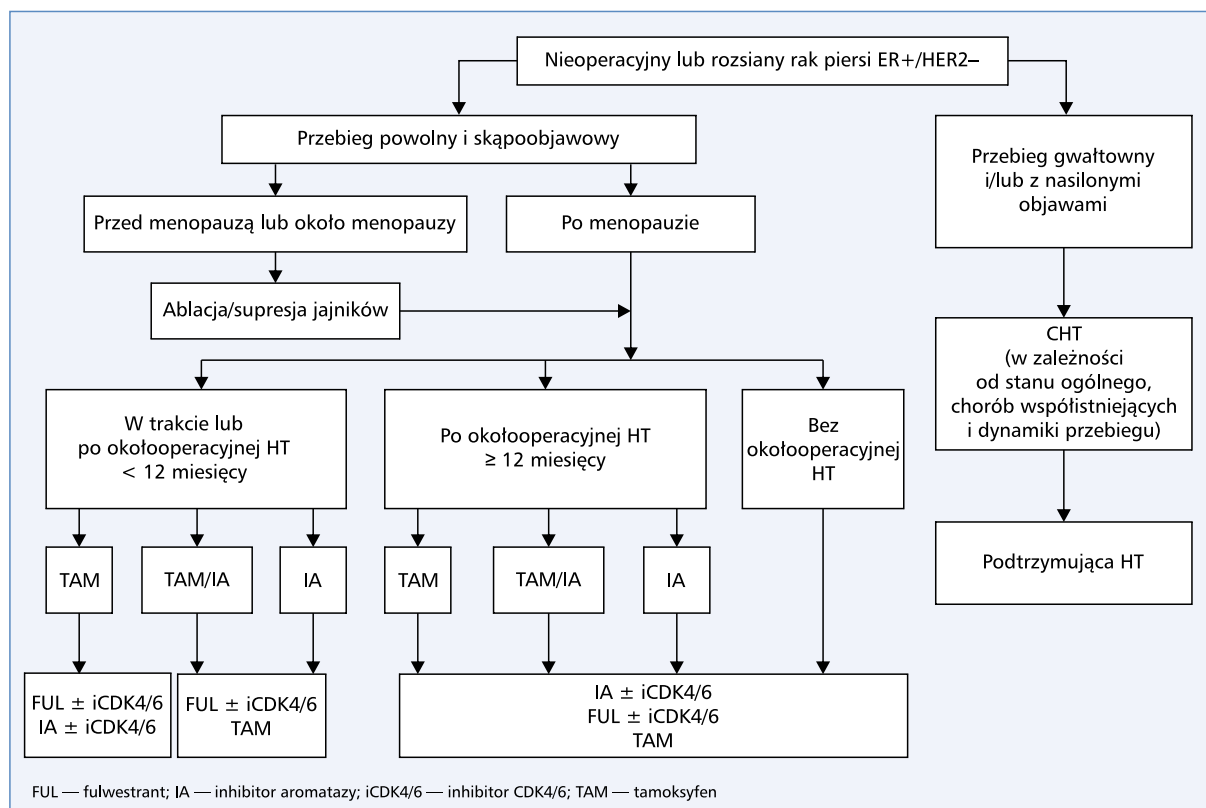
Sekwencję HT u chorych z cechą HR+ przedstawiono na rycinie 11. U chorych przed menopauzą kastracja chirurgiczna lub farmakologiczna (analog GnRH) hamuje mitogenne działanie estrogenu oraz pozwala rozszerzyć zakres HT o leki stosowane u chorych po menopauzie; z tego powodu kastracja powinna być integralną częścią postępowania u wszystkich chorych w tej grupie.

Pozostałe leki stosowane w HT zaawansowanego raka piersi obejmują tamoksyfen, IA i fulwestrant, a w kolejnych liniach HT — octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny. Rodzaj HT zależy od indywidualnej sytuacji klinicznej oraz ewentualnych przeciwwskazań do jej stosowania (podobnie jak w przypadku HT w leczeniu okołoperacyjnym). Całkowity czas przeżycia chorych otrzymujących w I linii leczenia IA jest nieznacznie dłuższy w porównaniu z leczonymi tamoksyfenem [121]. Zastosowanie fulwestrantu pozwala uzyskać dłuższy PFS w porównaniu z leczeniem letrozolem [122]. Znamienne wydłużenie PFS (i w części badań OS) w I i II linii HT umożliwia dodanie do IA lub fulwestrantu jednego z inhibitorów cyklicznych kinaz 4/6 (CDK4/6) — palbocyklibu, rybocyklibu czy abemacyklibu [123–130]. U chorych przed menopauzą skojarzenie IA lub fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 można zastosować po farmakologicznym lub chirurgicznym zahamowaniu czynności jajników. U chorych z progresją w trakcie leczenia niesteroidowym IA połączenie eksemestanu z inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej mTOR — ewerolimusem (lek nierefundowany) — pozwala uzyskać dłuższy PFS w porównaniu z monoterapią eksemestanem, kosztem większej toksyczności i bez istotnego wpływu na OS [131]. U chorych z mutacją *PIK3CA*, u których doszło do progresji po wcześniejszej HT z użyciem IA, dodanie do fulwestrantu alpelisibu (lek nierefundowany) wydłuża PFS, kosztem znaczącej toksyczności leczenia [132].

Schematy HT i leczenia celowanego stosowane w rozsiałym hormonozależnym raku piersi przedstawiono w tabeli 20.

Rekomendacje

- U chorych na zaawansowanego raka piersi HR+ przed menopauzą wskazane jest wykonanie chirurgicznej lub farmakologicznej kastracji (I, B).
- W I linii leczenia zaawansowanego raka piersi HR+/HER2— można zastosować tamoksyfen (I, B), a u chorych z potwierdzonym stanem menopauzy — fulwestrant (I, B), IA (I, B) oraz skojarzenie IA lub fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 (I, A).
- U chorych po menopauzie z progresją w trakcie pooperacyjnej HT tamoksyfenem lub w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia w II linii można zasto-



Rycina 11. Strategia systemowego leczenia pierwszej linii w zaawansowanym raku piersi z cechą ER+/HER2–

sować fulwestrant (I, B) lub IA (II, B) w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 (I, A).

- U chorych z progresją w trakcie pooperacyjnego leczenia IA lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia można zastosować skojarzenie fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 (I, B), tamoksyfen (III, C), eksemestan w połączeniu z ewerolimusem (I, B) lub (u chorych z mutacją PIK3CA) — alpelisib z fulwestrantem (I, B).
- W kolejnych liniach leczenia, w zależności od wcześniej zastosowanej terapii, stosuje się niesteroidowe lub steroidowe IA, tamoksyfen, fulwestrant, octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny (II, B).

Rak piersi HER2-dodatni

U chorych na zaawansowanego raka piersi z cechą HER2+ pierwszorazowe leczenie trastuzumabem w połączeniu z CHT znacząco wydłuża PFS i OS [133]. Oryginalny trastuzumab można zastąpić jego biopodobnymi zamiennikami, pod warunkiem ich stosowania zgodnie z międzynarodowymi zaleceniami [99]. Dodanie pertuzumabu do skojarzenia docetakselu z trastuzumabem znacząco wydłuża PFS i OS [134]. Czas trwania CHT w skojarzeniu z przeciwciałami anti-HER2 zależy od uzyskanej odpowiedzi i tolerancji leczenia; na ogół podaje się ją przez 4–6 miesięcy [135].

Leczenie przeciwciałami anti-HER2 kontynuuje się do momentu wystąpienia progresji lub nietolerancji leczenia. U chorych po menopauzie z fenotypem guza HR+/HER2+ skojarzenie trastuzumabu z anastrozolem lub lapatynibu z letrozolem wydłuża PFS w porównaniu z wyłączną HT [136, 137]. Dodanie pertuzumabu lub lapatynibu do skojarzenia trastuzumabu z HT wydłuża PFS (schematy nier refundowane) [138, 139]. Skojarzenie przeciwciał anti-HER2 z HT w I linii leczenia nie jest jednak alternatywą dla kojarzenia CHT z przeciwciałami anti-HER2 i nie powinno być rutynowo stosowane. Postępowanie to można natomiast rozważyć w przypadku pogarszającej się tolerancji CHT, przy zadowalającej kontroli nowotworu.

U chorych z progresją po leczeniu taksondami w skojarzeniu z trastuzumabem zastosowanie T-DM1 pozwala uzyskać dłuższe OS i PFS w porównaniu ze skojarzeniem lapatynibu z kapecytabiną, przy mniejszej toksyczności [140]. W kolejnej linii (po lapatynibie skojarzonym z kapecytabiną) zastosowanie T-DM1 pozwala uzyskać dłuższe PFS i OS w porównaniu z leczeniem wybranym przez lekarza, przy lepszej tolerancji [141].

Skojarzenie lapatynibu z kapecytabiną znacząco wydłuża PFS w porównaniu z monoterapią kapecytabiną [142]. Nie ma danych na temat skuteczności tego schematu u chorych, które wcześniej otrzymały CHT w skojarzeniu z trastuzumabem i pertuzumabem.

Tabela 20. Leki hormonalne i ukierunkowane molekularnie stosowane w zaawansowanym hormonozależnym raku piersi

Lek	Dawkowanie
Tamoksyfen	20 mg codziennie <i>p.o.</i>
Anastrozol ^{1, 2}	1 mg codziennie <i>p.o.</i>
Letrozol ^{2, 3}	2,5 mg codziennie <i>p.o.</i>
Eksemestan ^{2, 4}	25 mg codziennie <i>p.o.</i>
Goserelina	3,6 mg co 28 dni <i>s.c.</i>
Fulwestrant ²	500 mg w dniach 1., 14. i 28., a następnie co 28 dni <i>i.m.</i>
Octan megestrolu	160 mg codziennie <i>p.o.</i>
Leczenie skojarzone*	
Palbocyclob 125 mg/dobę 1.–21. dzień cyklu co 28 dni <i>p.o.</i> z letrozolem 2,5 mg/dobę <i>p.o.</i> ² lub anastrozolem 1 mg/dobę <i>p.o.</i> ² lub fulwestrantem 500 mg <i>i.m.</i> dni 1., 15., 28. → dzień 1. co 28 dni ²	
Rybocyclob 600 mg/dobę 1.–21. dzień cyklu co 28 dni z letrozolem 2,5 mg/dobę <i>p.o.</i> ² lub anastrozolem 1 mg/dobę <i>p.o.</i> ² lub fulwestrantem 500 mg <i>i.m.</i> dni 1., 15., 28. → dzień 1. co 28 dni ²	
Abemacyclob 2 × 150 mg/dobę <i>p.o.</i> z letrozolem 2,5 mg/dobę <i>p.o.</i> ² lub anastrozolem 1 mg/dobę <i>p.o.</i> ² lub fulwestrantem 500 mg <i>i.m.</i> dni 1., 15., 28. → dzień 1. co 28 dni ^{2*}	
Eksemestan 25 mg i everolimus 10 mg codziennie <i>p.o.</i> ^{2*}	
Alpelisib 300 mg/dobę <i>p.o.</i> z fulwestrantem 500 mg <i>i.m.</i> dni 1., 15., 28. → dzień 1. co 28 dni ^{2, 5}	

*Należy sprawdzić aktualne zasady refundacji leków w Polsce

¹U chorych z cechą HER2+ można kojarzyć z trastuzumabem

²U chorych przed menopauzą z analogiem GnRH (goserelina 3,6 mg co 28 dni)

³U chorych z cechą HER2+ można kojarzyć z lapatynibem (należy sprawdzić aktualne zasady refundacji w Polsce)

⁴U chorych z opornością na niesteroidowy inhibitor aromatazy (nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego oraz progresja choroby w czasie do 1 miesiąca po zakończeniu leczenia paliatywnego)

⁵U chorych z mutacją *PIK3CA*

Skojarzenie trastuzumabu z lapatynibem (schemat nierefundowany) u chorych z progresją po leczeniu uzupełniającym z użyciem trastuzumabu pozwala uzyskać dłuższe OS i PFS w porównaniu z leczeniem wyłącznie lapatynibem [143]. Lapatynib jest przeciwwskazany u chorych z zaburzeniami wchłaniania oraz u otrzymujących leki wchodzące z nim w interakcję (wpływające na aktywność enzymów systemu CYP3A4).

U chorych po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem, pertuzumabem i T-DM1 dołączenie selektywnego inhibitora kinazy tyrozynowej HER2 — tukatynibu (lek nierefundowany) — do skojarzenia trastuzumabu z kapecytabiną wydłuża PFS i OS, przy akceptowalnej toksyczności [144]. Z kolei zastosowanie trastuzumabu derukstekanu (koniugat trastuzumabu z lekiem cytotoksycznym z grupy inhibitorów topoizomerazy I, lek nierefundowany) u chorych leczonych wcześniej m.in. T-DM1 pozwala uzyskać 61% odpowiedzi [145]. Zastąpienie lapatynibu neratynibem (lek nierefundowany) w skojarzeniu z kapecytabiną u chorych po co najmniej dwóch liniach leczenia anty-HER2 pozwala wydłużyć PFS i zmniejszyć ryzyko objawowych przerzutów do mózgu [146].

Schematy CHT stosowane u chorych na rozsialego raka piersi HER2+ przedstawiono w tabeli 21, nato-

miast zasady leczenia anty-HER2 w pierwszej i kolejnych liniach — na rycinach 12 i 13.

Rekomendacje

- Leczenie anty-HER2 u chorych HER2+ należy rozpocząć w momencie uogólnienia raka piersi (I, A).
- W pierwszej linii leczenia najbardziej skuteczne jest skojarzenie docetakselu, trastuzumabu i pertuzumabu (I, A).
- W przypadku progresji podczas pierwszorazowego leczenia trastuzumabem wskazane jest kontynuowanie leczenia anty-HER2 w kolejnych liniach leczenia (II, B).
- W drugiej lub kolejnych liniach leczenia należy zastosować T-DM1 (I, A).
- W dalszych liniach leczenia można zastosować skojarzenie lapatynibu z kapecytabiną (I, B) lub trastuzumabem (II, B), trastuzumabu z kapecytabiną i tukatynibem (I, B) lub trastuzumab derukstekan (II, B).
- Z uwagi na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych nie należy kojarzyć trastuzumabu z antracyklinami (II, B).
- W trakcie leczenia trastuzumabem należy monitorować czynność serca (III, A).
- U chorych z cechą HR+/HER2+ po zakończeniu CHT skojarzonej z leczeniem anty-HER2 należy

Tabela 21. Schematy leczenia stosowane w nawrotowym lub zaawansowanym HER2-dodatnim raku piersi*

Pierwsza linia

P/T/DXL

P: 840 mg (dawka nasycająca) dzień 1. → 420 mg (dawka podtrzymująca) *i.v.* dzień 1.T1: 8 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg *i.v.* (dawka podtrzymująca) dzień 1.DXL: 75–100 mg/m² *i.v.* dzień 1. co 21 dni

P/T/PXL*

P: 840 mg (dawka nasycająca) dzień 1. → 420 mg (dawka podtrzymująca) *i.v.* dzień 1.T: 8 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg *i.v.* (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dniPXL: 80 mg/m² *i.v.* co 7 dni**Kolejne linie**

T-DM1: 3,6 mg/kg dzień 1. co 21 dni

PXL/T

PXL: 80 mg/m² *i.v.* dzień 1. co 7 dniT: 8 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg *i.v.* (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni
lub

T: 600 mg s.c. dzień 1. co 21 dni

DXL/T

DXL: 80–100 mg/m² *i.v.* dzień 1. co 21 dniT: 8 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg *i.v.* (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni
lub

T: 600 mg s.c. dzień 1. co 21 dni

VRB/T

VRB: 25 mg/m² *i.v.* dzień 1. co 7 dni

lub

VRB: 30–35 mg/m² *i.v.* dni 1. i 8. co 21 dni

lub

VRB: 60–80 mg/m² *p.o.* dzień 1. co 7 dniT: 8 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg *i.v.* (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni
lub

T: 600 mg s.c. dzień 1. co 21 dni

KAP/T

KAP: 1000–1250 mg/m² *p.o.* 2 × dziennie, dni 1.–14. co 21 dniT: 8 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg *i.v.* (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni
lub

T: 600 mg s.c. dzień 1. co 21 dni

LAP/KAP*

LAP: 1250 mg *p.o.* dziennie, dni 1.–21.KAP: 1000 mg/m² *p.o.* 2 × dziennie, dni 1.–14. co 21 dni

LAP/T*

LAP: 1000 mg *p.o.* dziennie, dni 1.–21.T: 8 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg *i.v.* dzień 1. (dawka podtrzymująca) co 21 dni
lub

T: 600 mg s.c. dzień 1. co 21 dni

Neratynib + KAP*

Neratynib: 240 mg *p.o.* dziennie, dni 1.–21.KAP: 750 mg/m² *p.o.* 2 × dziennie, dni 1.–14. co 21 dni

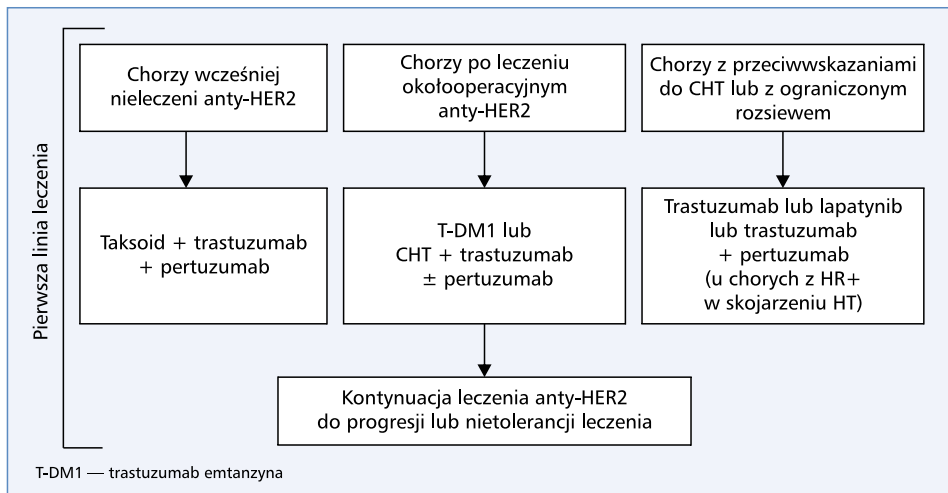
Tukatynib + T + KAP*

Tukatynib: 300 mg *p.o.* 2 × dziennie, dni 1.–21.T: 8 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg *i.v.* dzień 1. (dawka podtrzymująca) co 21 dni
lubKAP: 1000 mg/m² *p.o.* 2 × dziennie, dni 1.–14. co 21 dni

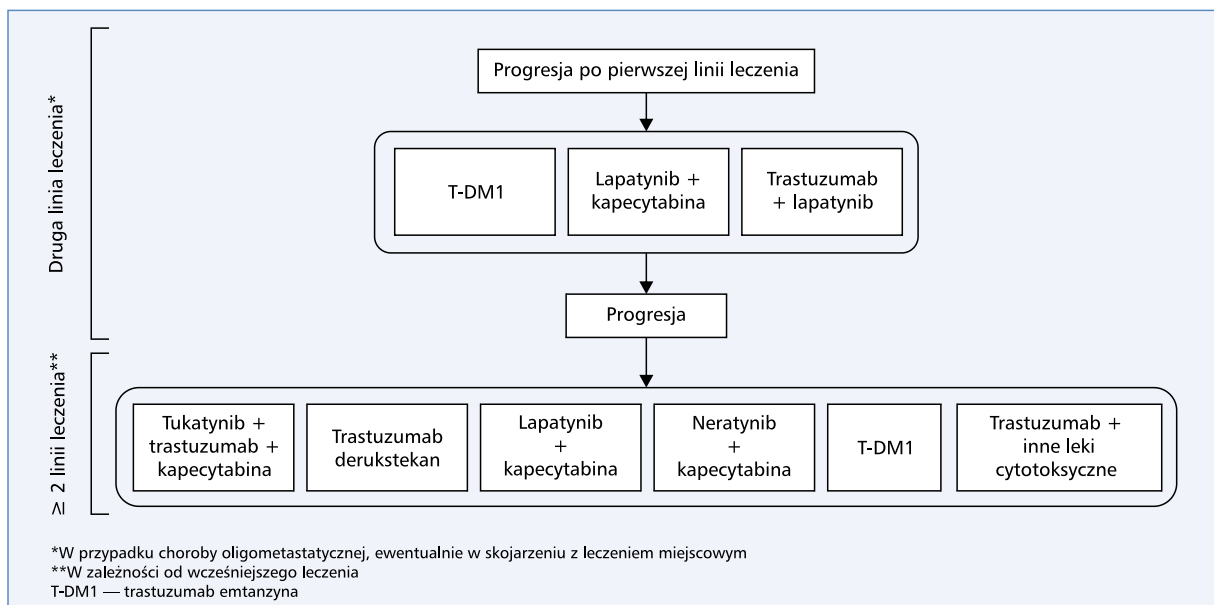
Trastuzumab derukstekan*: 5,5 mg/kg dzień 1. co 21 dni

*Należy sprawdzić aktualne zasady refundacji leków w Polsce

DXL — docetaksel; KAP — kapecytabina; LAP — lapatynib; P — pertuzumab; PXL — paklitaksel; T — trastuzumab; T1 — schemat: 8 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg *i.v.* (dawka podtrzymująca) dzień 1. schemat co 3 tygodnie; T-DM1 — trastuzumab emtanzyna; VRB — winorelbina



Rycina 12. Schemat leczenia pierwszej linii w zaawansowanym raku piersi z cechą HER2+



Rycina 13. Schemat leczenia drugiej i kolejnych linii w zaawansowanym raku piersi z cechą HER2+

kontynuować leczenie anty-HER2 w skojarzeniu z HT (III, B).

Rak piersi HER2-ujemny, ER/PgR-ujemny lub ER/PgR-dodatni, oporny na hormonoterapię

Oporność na HT może mieć charakter pierwotny i wtórny. Pierwotna oporność oznacza nawrót nowotworu w ciągu pierwszych 2 lat HT pooperacyjnej, a w zaawansowanym raku — progresję podczas pierwszych 6 miesięcy HT pierwszorazowej. Jako wtórną oporność określa się nawrót nowotworu po ponad 2 latach HT pooperacyjnej lub po upływie 12 miesięcy od jej zakończenia, a w zaawansowanym raku piersi — progresję później niż w ciągu pierwszych 6 miesięcy HT. U chorych

opornych na HT, podobnie jak w rakach HR-, stosuje się CHT. Decyzja o wyborze jedno- lub wielolekowej CHT zależy od indywidualnej sytuacji klinicznej. Sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków pozwala — w porównaniu ze schematami wielolekowymi — uzyskać podobną skuteczność przy mniejszej toksyczności i jest preferowane [147]. Wielolekowa CHT ma zastosowanie jedynie w sytuacji, kiedy ze względu na dolegliwości, dużą objętość przerzutów lub gwałtowną progresję konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi. W rozsiałym raku piersi stosuje się antracykliny, taksoidy, capecytabinę, winorelbinę, erybulinę (nierefundowana w Polsce), pochodne platyny, gemcytabinę, cyklofosamid i metotreksat (tab. 22).

Tabela 22. Schematy chemioterapii stosowane w zaawansowanym HER2-ujemnym raku piersi*

Monoterapia	Schematy wielolekowe (do stosowania wyłącznie w wybranych przypadkach)
DOX 20 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 7 dni lub 60–75 mg/m ² <i>i.v.</i> co 21 dni lub pegylowana DOX liposomalna 50 mg/m ² <i>i.v.</i> co 28 dni	AC DOX 60 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni
EPI 60–90 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni lub 30 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 7 dni	EC EPI 75–90 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni
PXL 80 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 7 dni	CMF CTX 100 mg/m ² <i>p.o.</i> dni 1.–14. MTX 40 mg/m ² <i>i.v.</i> dni 1. i 8. FU 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dni 1. i 8. co 28 dni
DXL 60–100 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni	NA VRB 25 mg/m ² <i>i.v.</i> dni 1. i 8. DOX 50 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. lub 25–30 mg/m ² dni 1. i 8. co 21 dni
KAP 850–1250 mg/m ² <i>p.o.</i> 2 × dziennie, dni 1.–14. co 21 dni	MC¹ Doksorubicyna liposomalna 60–75 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni
GCB 800–1200 mg/m ² <i>i.v.</i> dni 1., 8., i 15. co 28 dni	NK VRB 80 mg <i>p.o.</i> dni 1. i 8. (w 1. cyklu 60 mg/m ² <i>p.o.</i>) KAP 1000 mg/m ² 2 × dziennie, dni 1.–14. co 21 dni
VRB 25 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 7 dni lub 60–80 mg/m ² <i>p.o.</i> dzień 1. co 7 dni	DXL/KAP DXL: 75 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. KAP: 950 mg/m ² <i>p.o.</i> 2 × dziennie, dni 1.–14. co 21 dni
Erybulina* 1,4 mg/m ² <i>i.v.</i> dni 1. i 8. co 21 dni	Nab-PXL/ATEZO* (w TNBC z ekspresją PDL1 ²) NAB-PXL: 100 mg/m ² <i>i.v.</i> dni 1., 8. i 15. ATEZO: 840 mg <i>i.v.</i> dni 1. i 15. co 28 dni
CBDCA AUC6 <i>i.v.</i> dzień 1. co 21–28 dni lub AUC2 <i>i.v.</i> dzień 1. co 7 dni	Schematy metronomiczne
Cisplatyna 75 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni lub 25 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 7 dni	CTX 50 mg <i>p.o.</i> dziennie, leczenie bez przerw
Nab-PXL* 100–125 mg/m ² <i>i.v.</i> dni 1., 8. i 15. co 28 dni	CTX + MTX CTX 50 mg <i>p.o.</i> dziennie i MTX 5 mg 2 × w tygodniu, leczenie bez przerw
Sacituzumab govitecan-hziy (w TNBC) 10 mg/kg <i>i.v.</i> dni 1. i 8. co 21 dni	KAP 500 mg <i>p.o.</i> 3 × dziennie po posiłku, leczenie bez przerw
	VRB 50 mg <i>p.o.</i> (poniedziałek, środa, piątek) 30 mg <i>p.o.</i> co 2. dzień (u chorych w podeszłym wieku)
	VK VRB 40 mg <i>p.o.</i> (poniedziałek, środa, piątek) i KAP 500 mg <i>p.o.</i> 3 × dziennie po posiłku, leczenie bez przerw
	VEK VRB 40 mg <i>p.o.</i> (poniedziałek, środa, piątek) CTX 50 mg/d. <i>p.o.</i> bez przerw i KAP 500 mg <i>p.o.</i> 3 × dziennie po posiłku, leczenie bez przerw

*Należy sprawdzić aktualne zasady refundacji leków w Polsce

¹Leczenie z użyciem antracyklin liposomalnych należy rozważyć u chorych z obciążeniami kardiologicznymi²Ocena ekspresji PD-L1 na komórkach układu immunologicznego w mikrośrodowisku guza; test VENTANA SP142 IHC ≥ 1% punkt odcięciaATEZO — atezolizumab; CBDCA — karboplatyna; CTX — cyklofosamid; DOX — doksorubicyna; DXL — docetaksel; EPI — epirubicyna; FU — fluorouracyl; KAP — kapecytabina; MTX — metotretsat; Nab-PXL — paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą; PXL — paklitaksel; TNBC (*triple-negative breast cancer*) — trójujemny rak piersi; VRB — winorelbina

Maksymalne kumulacyjne dawki życiowe doksorubicyny i epirubicyny wynoszą odpowiednio 450 mg/m² i 900 mg/m², a u chorych po RT obejmującej serce lub obciążonych wysokim ryzykiem (nadciśnienie tętnicze od > 5 lat, choroba wieńcowa, zastawkowa lub uszkodzenie mięśnia sercowego w wywiadzie, wiek > 70 lat) — odpowiednio 400 mg/m² i 800 mg/m². W trakcie leczenia antracyklinami należy monitorować czynność serca.

Względnie dobry efekt paliatywny można uzyskać przy zastosowaniu metronomicznej CHT niskimi dawkami cyklofosfamidu i metotreksatu, kapecytabiny lub winorelbiny [148]. Metoda ta wydaje się szczególnie uzasadniona u chorych, które nie wymagają uzyskania szybkiego zmniejszenia masy nowotworu.

U chorych na trójjemnego raka piersi po wcześniejszej CHT uzupełniającej z użyciem antracyklin i ewentualnie taksoidów karboplatyna i docetaksel wykazują podobną skuteczność, przy lepszej tolerancji karboplatyny, przy czym w podgrupie chorych z dziedziczną mutacją *BRCA1/2* karboplatyna pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi [149]. U chorych na raka HER2- (trójjemnego lub HR+, opornego na HT) z dziedziczną mutacją *BRCA1/2* zastosowanie inhibitorów PARP (olaparybu lub talazoparybu; leki nierefundowane) w pierwszej lub kolejnych liniach leczenia pozwala w porównaniu ze standardową CHT jednolekową uzyskać dłuższy PFS, przy mniejszej toksyczności, lepszej jakości życia i podobnym OS [17, 150] (tab. 23). W pierwszej linii leczenia chorych na raka trójjemnego dodanie do nab-paklitakselu przeciwciała anty-PD-L1 — atezolizumabu (lek nierefundowany) — pozwala uzyskać dłuższy PFS, szczególnie w podgrupie chorych z ekspresją PD-L1 [15]. U chorych na raka trójjemnego po wielu liniach leczenia uzyskuje się około 30% odpowiedzi pod wpływem leku sacituzumab-govitecan-hziy, który jest koniugatem przeciwciała przeciwko ludzkiemu antygenowi powierzchniowemu trofoblastu-2 i SN-38 (aktywnego metabolitu irynotekanu) [151]. Lek ten nie jest refundowany.

Rekomendacje

- U większości chorych otrzymujących CHT preferowane jest sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków (I, A).
- Wielolekową CHT można rozważyć jedynie wówczas, kiedy ze względu na dolegliwości, dużą objętość przerzutów lub gwałtowną progresję konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi (III, B).
- U chorych z nawrotem po wcześniejszej pooperyacyjnej CHT zawierającej antracykliny lub taksoidy można rozważyć zastosowanie kapecytabiny, winorelbiny lub erybuliny (lek nierefundowany). Antracykliny lub taksoidy można zastosować ponownie, jeżeli od zakończenia ich podawania minęło co najmniej 12 miesięcy i (w przypadku antracyklin)

Tabela 23. Leki ukierunkowane molekularnie (inhibitory PARP) stosowane u chorych na zaawansowanego raka piersi z obecnością mutacji greminalnej *BRCA1/2*

Lek	Dawkowanie
Olaparyb*	300 mg p.o. 2 × dziennie co 28 dni
Talazoparyb*	1 mg p.o. dziennie co 28 dni

*Należy sprawdzić aktualne zasady refundacji leków w Polsce

- nie została osiągnięta maksymalna kumulacyjna dawka życiowa (III, B).
- W kolejnych liniach leczenia można zastosować jednolekową lub wielolekową metronomiczną CHT niskimi dawkami cyklofosfamidu i metotreksatu, kapecytabiny lub winorelbiny (II, B).
- U chorych na trójjemnego raka z ekspresją PD-L1 w pierwszorazowym leczeniu można zastosować skojarzenie nab-paklitakselu i atezolizumabu (I, B).
- U chorych na raka trójjemnego lub na podłożu mutacji *BRCA1/2* w pierwszorazowym leczeniu można zastosować pochodne platyny (II, B).
- U chorych na raka HER2- na podłożu mutacji *BRCA1/2* w pierwszej lub kolejnych liniach leczenia można zastosować inhibitory PARP (I, B).

Specjalne sytuacje kliniczne

U chorych na raka piersi z cechą HER2+ z przerzutami w mózgu i bez progresji w ogniskach pozaczaszkowych stosuje się na ogół leczenie miejscowe (zabieg neurochirurgiczny lub RT), a następnie kontynuuje się leczenie anty-HER2 (postępowanie takie nie jest w Polsce refundowane) [152].

U mężczyzn chorych na raka piersi HR+ lekiem o najlepiej poznanej skuteczności jest tamoksyfen [153, 154]. U chorych z przeciwwskazaniami lub z progresją po leczeniu tamoksyfenem korzyść kliniczną można uzyskać pod wpływem IA, ale zawsze w połączeniu z analogiem GnRH lub orchidektomią [155].

Rekomendacje

- U chorych z ograniczoną liczbą przerzutów (tzw. choroba oligometastatyczna) oprócz leczenia systemowego można rozważyć miejscowe leczenie ablastyczne (chirurgia, RT stereotaktyczna, termoablacja, CHT dotętnicza) (III, C).
- U chorych na raka piersi z cechą HER2+ z przerzutami w mózgu, u których nie doszło do progresji w ogniskach pozaczaszkowych, po leczeniu miejscowym należy rozważyć kontynuację leczenia anty-HER2 (III, C).
- Jeśli przerzutom w mózgu towarzyszy równoczesna progresja pozaczaszkowa, oprócz leczenia miejscowego należy rozważyć kolejną linię leczenia systemowego (III, C).

— U mężczyzn chorych na raka piersi z cechą HR+ w pierwszej linii leczenia należy stosować tamoksyfen (III, A), a w przypadku przeciwwskazań lub progresji po jego zastosowaniu — IA w skojarzeniu z analogiem GnRH lub kastracją chirurgiczną (III, C).

Leczenie wspomagające w przerzutach kostnych

Bisfosfoniany stosowane u chorych z przerzutami w kościach obniżają ryzyko oraz opóźniają wystąpienie związanych z nimi powikłań, zmniejszają nasilenie bólu i poprawiają jakość życia [156–158]. Oprócz przerzutów w kościach wskazaniem do stosowania bisfosfonianów (w formie dożylniej) są ostra hiperkalcemia (stężenie wapnia w surowicy krwi > 3 mmol/l) oraz towarzyszące jej wielonarządowe objawy kliniczne. Jeżeli nie ma przeciwwskazań, bisfosfoniany stosuje się w skojarzeniu z preparatami wapnia (1200–1500 mg dziennie) i witaminą D3 (400–800 j.m. dziennie) (II, A). Dawkę i czas podawania bisfosfonianów należy dostosować do parametrów czynności nerek. Głównymi przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów są niewydolność nerek (stężenie kreatyniny > 3,0 mg/dl) oraz czynne procesy zapalne i planowane zabiegi inwazyjne w obrębie szczęki lub żuchwy. Najważniejszymi działaniami niepożądanymi leczenia bisfosfonianami są uszkodzenie nerek i martwica kości żuchwy. Bisfosfoniany stosuje się w następujących dawkach: kwas zoledronowy 4 mg *i.v.*, wlew 15-minutowy co 3–12 tygodni [159]; kłodronian 1600 mg *p.o.* (w 1–2 dawkach) codziennie. Optymalny czas trwania terapii bisfosfonianami nie został ustalony.

Denosumab — przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw ligandowi receptora RANK (lek nierefundowany) — zmniejsza ryzyko i opóźnia występowanie powikłań kostnych w porównaniu z zoledronianem, ale nie ma istotnego wpływu na PFS i OS [160]. Podczas stosowania denosumabu częściej niż w przypadku zoledronianu występują hipokalcemia oraz martwica kości szczęki, natomiast w przypadku niewydolności nerek nie ma potrzeby modyfikowania dawki. Denosumab podaje się w dawce 120 mg co 4 tygodnie w iniekcji podskórnej, w skojarzeniu z preparatami wapnia i witaminą D3. Optymalny czas leczenia nie jest określony.

Rekomendacje

- U chorych z przerzutami w kościach należy stosować leki modyfikujące metabolizm kostny (bisfosfoniany, denosumab) (I, A).
- Podstawą kwalifikacji do stosowania leków modyfikujących metabolizm kostny jest rozpoznanie przerzutów w kościach w badaniu radiologicznym (RTG, TK, MR). Leków tych nie należy stosować, jeśli zmiany w kościach widoczne są wyłącznie w scyntygrafii (III, B).
- Leki modyfikujące metabolizm kostny można łączyć z leczeniem przeciwnowotworowym (III, A).

- Leki modyfikujące metabolizm kostny należy stosować razem z preparatami wapnia i witaminą D3 (II, A).
- Przed rozpoczęciem stosowania leków modyfikujących metabolizm kostny należy przeprowadzić sanację jamy ustnej (III, A).
- Podczas stosowania leków modyfikujących metabolizm kostny należy — w miarę możliwości — unikać zabiegów dentystycznych naruszających ciągłość błony śluzowej. Jeśli wykonanie takiego zabiegu jest konieczne, należy przerwać stosowanie bisfosfonianów na okres co najmniej 4 tygodni przed zabiegiem i 4 tygodni po jego wykonaniu. Co 2–3 miesiące należy oceniać wydolność nerek (stężenie kreatyniny), a w przypadku podejrzenia martwicy kości żuchwy i/lub szczęki wykonać badanie jamy ustnej oraz panoramiczne zdjęcie RTG (III, A).

Leczenie wspomagające chorych otrzymujących leczenie systemowe

Postępowanie wspomagające zostało opisane w części dotyczącej leczenia raka piersi w stopniach I–III.

Rola innych metod leczenia

U chorych z ograniczoną liczbą przerzutów w mózgu, w dobrym stanie ogólnym i bez pozamózgowych ognisk nowotworu najlepsze efekty przynosi resekcja zmian lub radiochirurgia. W przypadku mnogich przerzutów stosuje się RT całego mózgu lub leczenie objawowe. Radioterapia pozwala uzyskać dobry efekt paliatywny w nieoperacyjnych wznowach miejscowych i regionalnych, zespołach uciskowych oraz w bolesnych lub zagrażających złamaniem przerzutach w kościach. W przypadku przerzutów w kościach pojedyncze wysokie dawki RT są równie skuteczne co schematy frakcjonowane i mniej od nich uciążliwe [161].

Leczenie radioizotopami stosuje się w mnogich bolesnych przerzutach, zwłaszcza niekwalifikujących się do RT. Postępowanie to wykorzystywane jest jednak rzadko w związku ze znaczną toksycznością hematologiczną, mogącą utrudniać podanie kolejnych linii leczenia systemowego [162].

U chorych z nowotworowym objawowym wysiękiem w jamie opłucnej oprócz leczenia systemowego stosuje się drenaż jamy opłucnej z ewentualną pleurodezą z użyciem talku. Drenaż, ewentualnie z podaniem bleomycyny, lub perikardiocentezę przeprowadza się w przypadku wysięku nowotworowego do worka osierdziowego.

Paliatywne leczenie chirurgiczne obejmuje zabiegi łagodzące, na przykład wycięcie wrzodziejących zmian, zespolenie patologicznych złamań kości czy wytworzenie przetoki pokarmowej.

Rola amputacji piersi u chorych w stadium rozsiewu nie jest jednoznacznie określona i nie ma podstaw do jej rutynowego wykonywania [163, 164]. Amputację paliatywną (tzw. amputację toaletową) przeprowadza się w celu usunięcia krwawiącego lub owrzodzonego

guza pierwotnego u chorych po niepowodzeniu leczenia systemowego i RT.

Rekomendacje

- U chorych z ograniczoną liczbą przerzutów w mózgu, w dobrym stanie ogólnym i bez pozamózgowych ognisk nowotworu leczeniem z wyboru jest resekcja zmian lub RT stereotaktyczna (II, B).
- W przypadku mnogich przerzutów w mózgu można zastosować RT całego mózgu lub leczenie objawowe (II, B).
- Paliatywna RT jest postępowaniem z wyboru w nieoperacyjnych wznowach miejscowych, regionalnych, zespołach uciskowych i bolesnych lub zagrażających złamaniem przerzutach kostnych (II, A).
- W RT ograniczonych przerzutów kostnych zaleca się stosowanie pojedynczych wysokich dawek (I, B).
- W mnogich bolesnych przerzutach kostnych, zwłaszcza niekwalifikujących się do RT, można zastosować leczenie radioizotopami (II, B).
- W ograniczonych przerzutach w płucach, wątrobie i kościach można zastosować RT stereotaktyczną (II, B).
- U chorych w stadium rozsiewu pierwotnego rutynowe wykonywanie amputacji piersi jest nieuzasadnione (II, C).
- Paliatywne leczenie chirurgiczne można zastosować w celu łagodzenia objawów nowotworu, jeśli nie można tego osiągnąć innymi metodami (III, B).

Rehabilitacja

Rehabilitacja psychofizyczna stanowi integralną część leczenia chorych na raka piersi. Jej celem jest zmniejszenie niedostosowania fizycznego, psychicznego, zawodowego i społecznego, które wynika z choroby lub leczenia.

Rehabilitacja psychiczna ma na celu poprawę stanu psychicznego chorych i pomoc w akceptacji choroby nowotworowej. Pomoc psychologiczna powinna dotyczyć zarówno chorej, jak i jej bliskich. Wykorzystuje się metody psychoedukacji, krótko- i długotrwałą terapię indywidualną chorych i ich rodzin oraz społeczną aktywność w grupach wsparcia.

Fizjoterapia (rehabilitacja fizyczna) ma na celu usprawnianie pacjentek w różnych okresach leczenia (szpitalny, ambulatoryjny, sanatoryjny). Do szczegółowych celów fizjoterapii należą:

- uzyskanie pełnej sprawności ruchowej w obrębie pasa barkowego po chirurgicznym leczeniu raka piersi;
- zapobieganie wtórnym obrzękom limfatycznym kończyny po stronie operowanej;
- prowadzenie kompleksowej terapii zachowawczej obręzków;
- zapobieganie i leczenie zachowawcze wad postawy wynikających z amputacji piersi.

W ramach rehabilitacji należy zapewnić dobór zewnętrznych protez piersi (refundacja co 2 lata), peruk w trakcie CHT (refundacja co rok) oraz rękawów uciskowych po terapii obrzęku limfatycznego kończyn górnych (refundacja co rok).

Rekomendacje

- Wszystkie chore na raka piersi powinny mieć pełny dostęp do rehabilitacji fizycznej i psychicznej (III, A).
- Pomoc psychologiczna w formie psychoedukacji, krótko- i długotrwałej terapii indywidualnej oraz społecznej aktywności w grupach wsparcia powinna dotyczyć zarówno chorej, jak i jej bliskich (III, A).
- Rehabilitacja fizyczna powinna obejmować zapobieganie wtórnym obrzękom limfatycznym kończyny po stronie operowanej, uzyskanie pełnej sprawności ruchowej w obrębie pasa barkowego po leczeniu chirurgicznym, kompleksową terapię zachowawczą obręzków oraz zapobieganie i leczenie zachowawcze wad postawy wynikających z amputacji piersi (III, A).
- W ramach rehabilitacji należy zapewnić dobór zewnętrznych protez piersi, peruk w trakcie CHT oraz rękawów uciskowych po terapii obrzęku limfatycznego kończyn górnych (IV, A).
- Niezależnie od leczenia niekorzystnych następstw terapii onkologicznej konieczne jest zapewnienie możliwości usprawniania w przebiegu ewentualnych chorób współistniejących; rozpoznanie raka piersi nie stanowi przeciwwskazania do stosowania fizjoterapii (III, A).

Modyfikacja stylu życia po rozpoznaniu raka piersi

Aktywność fizyczna o umiarkowanej intensywności, zarówno przed, jak i po rozpoznaniu nowotworu, zmniejsza ryzyko zgonu i zgonu z powodu raka piersi [165]. Zwiększenie aktywności fizycznej u chorych na raka piersi poprawia także jakość życia, stan emocjonalny i aktywność społeczną chorych oraz zmniejsza niepokój [166]. Przyrost masy ciała pogarsza rokowanie. W porównaniu z chorymi utrzymującymi wyjściową masę ciała ($\pm 5\%$) przyrost masy ciała po rozpoznaniu raka piersi o $\geq 10\%$ wiąże się ze wzrostem względnego ryzyka zgonu o 23% (różnica znamienne) i wzrostem ryzyka zgonu z powodu raka piersi o 17% (różnica nieznamienna) [167].

Stosowanie hormonalnej terapii zastępczej u kobiet po leczeniu z powodu raka piersi znacząco zwiększa ryzyko nawrotu raka piersi [168].

Spożywanie alkoholu, nawet w małych ilościach, jest uznanym czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania na raka piersi. Wyniki badań dotyczących związku pomiędzy spożywaniem alkoholu po rozpoznaniu raka piersi a efektami leczenia są sprzeczne.

U chorych palących tytoń zaprzestanie palenia po rozpoznaniu raka piersi znacząco poprawia rokowanie.

W badaniu obejmującym ponad 20 tys. chorych wykazano, że zaniechanie palenia wiązało się ze zmniejszeniem o 33% względnego ryzyka zgonu z powodu raka piersi [169].

U chorych na nowotwory nie ma zasadniczych przeciwwskazań do szczepień ochronnych, z wyjątkiem okresów głębokiej immunosupresji związanej z leczeniem.

Rekomendacje

- Chorem po rozpoznaniu raka piersi należy zalecić regularną aktywność fizyczną (II, B).
- Chorem należy zalecić zapobieganie przyrostowi masy ciała i utrzymanie wskaźnika masy ciała w przedziale 20–25 (II, B).
- U chorych po leczeniu z powodu raka piersi przeciwwskazane jest stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (I, A).
- Chorem należy zalecić ograniczenie spożycia alkoholu (III, A).
- Palącym chorem należy zalecić zaprzestanie palenia tytoniu i udzielić im pomocy w wyjściu z nałogu (II, A).
- U chorych na raka piersi nie ma przeciwwskazań do szczepień ochronnych (II, B).

Obserwacja po leczeniu

Badania kontrolne po leczeniu pierwotnym z powodu raka piersi mają na celu wczesne wykrycie miejscowego i regionalnego nawrotu choroby oraz nowotworów wtórnych, obserwację w kierunku późnych powikłań, poradnictwo psychologiczne i społeczne (w tym zachęcanie do aktywności fizycznej, abstynencji tytoniowej i utrzymania właściwej masy ciała), motywowanie chorych do kontynuowania długotrwałego leczenia uzupełniającego, a także ocenę późnych wyników leczenia. Większość nawrotów raka piersi wykrywa się na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego oraz MG [170–172] i te trzy elementy są nieodzowną częścią badań kontrolnych [173, 174]. Wykonywanie rozszerzonego zakresu badań obrazowych lub laboratoryjnych w celu wcześniejszego wykrycia bezobjawowych przerzutów odległych nie ma istotnego wpływu na czas i jakość życia [174]. Szczegółowe zasady dotyczące obserwacji chorych po leczeniu przedstawiono w tabeli 24.

Rekomendacje

- U chorych po leczeniu z intencją radykalną zaleca się comiesięczne samobadanie piersi, okresową kontrolę lekarską obejmującą badanie podmiotowe

Tabela 24. Zalecenia dotyczące obserwacji po leczeniu radykalnym z powodu raka piersi

Badania zalecane	Częstość
Samobadanie	Co miesiąc
Wywiad i badanie przedmiotowe, edukacja chorych w zakresie typowych objawów nawrotu nowotworu	Pierwsze 2 lata co 3–4 miesiące ¹ 3–5 lat co 6–8 miesięcy > 5 lat co 12 miesięcy
MG ² (w razie potrzeby uzupełniona o USG)	Co 12 miesięcy U chorych po BCT pierwsze badanie po 6 miesiącach
Badania obrazowe i laboratoryjne	Tylko ze wskazań klinicznych
Ocena stanu mineralizacji kości (densytometria) ³	Co 12–24 miesiące
Ocena masy ciała	Zalecane utrzymanie wskaźnika masy ciała w przedziale 20–25
Badania niezalecane	
Morfologia krwi	
Badania biochemiczne krwi	
Krążące markery nowotworowe	
Badanie RTG klatki piersiowej	
Inne badania obrazowe (TK, MR, PET)	
USG przezpochwowa ⁴	

¹W przedinwazyjnym raku przewodowym badania kontrolne co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata; następnie co 12 miesięcy

²MR do rozważenia u chorych nosicieli mutacji w genach *BRCA*

³Dotyczy chorych o wysokim ryzyku osteoporozy związanej z leczeniem inhibitorami aromatazy lub z zahamowaniem czynności hormonalnej jajników — patrz leczenie wspomagające

⁴U chorych bez objawów ze strony narządu rodowego nie ma wskazań do USG przezpochwowej oraz biopsji endometrium

Wyjaśnienia skrótów znajdują się w tekście

i przedmiotowe oraz powtarzaną co rok MG, w razie potrzeby uzupełnioną o USG lub MR piersi (II, B).
— Nie zaleca się wykonywania rozszerzonego zakresu badań obrazowych lub laboratoryjnych w celu aktywnego poszukiwania bezobjawowych przerzutów odległych (I, B). Wykonanie tych badań uzasadnione jest natomiast w przypadku cech klinicznych sugerujących nawrót nowotworu (IV, B).

Konflikt interesów

JJ — funkcje doradcze: AstraZeneca, BMS, Pfizer, MSD, Takeda; koszty podróży: Roche, Pfizer. MK — funkcje doradcze: Pierre Fabre, AstraZeneca, Roche, Novartis, Lilly. RD — wyjazdowe stypendia naukowe: Roche, Teva, GSK, Pfizer, AstraZeneca; członkostwo w radach naukowych: AstraZeneca, Novartis, Teva, Roche, Lilly. ESK — honoraria: Amgen, AstraZeneca, Clinigen, Egis, Eli Lilly, Genomic Health, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Sandoz, TLC Biopharmaceuticals; koszty podróży: Amgen, AstraZeneca, Egis, Novartis, Pfizer, Roche; badania kliniczne: Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, Roche, Samsung; pakiet akcji: Eli Lilly. PW — konsultant, wykładowca: Roche, Pfizer, Novartis, Eli Lilly, AstraZeneca. BBB, AJ, WO, HTK — nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K, et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2019.
- Duffy SW, Vulkan D, Cuckle H, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality (UK Age trial): final results of a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(9): 1165–1172, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30398-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30398-3), indexed in Pubmed: [32800099](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32800099/).
- Perry N, Broeders M, de Wolf C. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis European Commission. Ed. 4. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis European Commission. Ed. 4. European Commission. Office for Official Publications of the European Communities, Luksemburg 2006.
- Spak DA, Plaxco JS, Santiago L, et al. BI-RADS fifth edition: A summary of changes. *Diagn Interv Imaging.* 2017; 98(3): 179–190, doi: [10.1016/j.diii.2017.01.001](https://doi.org/10.1016/j.diii.2017.01.001), indexed in Pubmed: [28131457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28131457/).
- Brożek I, Limon J. Poradnictwo genetyczne w dziedzicznym raku piersi. In: Jassem J, Krzakowski M (ed.). *Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy.* Via Medica, Gdańsk. 2009: 20–31.
- NCCN Clinical practice guidelines in oncology: genetic/familial high risk assessment: breast & ovarian. Version 2.2016 ed2016. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf (24.10.2017).
- Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, et al. ESMO Guidelines Committee. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol.* 2016; 27(suppl 5): v103–v110, doi: [10.1093/annonc/mdw327](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw327), indexed in Pubmed: [27664246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27664246/).
- Kurian AW, Hare EE, Mills MA, et al. Clinical evaluation of a multiple-gene sequencing panel for hereditary cancer risk assessment. *J Clin Oncol.* 2014; 32(19): 2001–2009, doi: [10.1200/JCO.2013.53.6607](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.6607), indexed in Pubmed: [24733792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24733792/).
- Antoniou AC, Hardy R, Walker L, et al. Predicting the likelihood of carrying a BRCA1 or BRCA2 mutation: validation of BOADICEA, BRCAPRO, IBIS, Myriad and the Manchester scoring system using data from UK genetics clinics. *J Med Genet.* 2008; 45(7): 425–431, doi: [10.1136/jmg.2007.056556](https://doi.org/10.1136/jmg.2007.056556), indexed in Pubmed: [18413374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18413374/).
- Levy-Lahad E, Friedman E. Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer.* 2007; 96(1): 11–15, doi: [10.1038/sj.bjc.6603535](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603535), indexed in Pubmed: [17213823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17213823/).
- Kuhl C, Schrading S, Leutner C, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23(33): 8469–8476, doi: [10.1200/jco.2004.00.4960](https://doi.org/10.1200/jco.2004.00.4960).
- De Felice F, Marchetti C, Musella A, et al. Bilateral risk-reduction mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22(9): 2876–2880, doi: [10.1245/s10434-015-4532-1](https://doi.org/10.1245/s10434-015-4532-1), indexed in Pubmed: [25808098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25808098/).
- Mavaddat N, Antoniou AC, Mooij TM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy, natural menopause, and breast cancer risk: an international prospective cohort of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res.* 2020; 22(1): 8, doi: [10.1186/s13058-020-1247-4](https://doi.org/10.1186/s13058-020-1247-4), indexed in Pubmed: [31948486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31948486/).
- Tan PH, Ellis I, Allison K, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the breast. *Histopathology* 2020; 77: 181–185.
- Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(22): 2108–2121, doi: [10.1056/NEJMoa1809615](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615), indexed in Pubmed: [30345906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30345906/).
- Wang M, Li J, Huang J, et al. The Predictive Role of Mutation Status on Inhibitors in Breast Cancer Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2020; 2020: 1598037, doi: [10.1155/2020/1598037](https://doi.org/10.1155/2020/1598037), indexed in Pubmed: [32461963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32461963/).
- Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2017; 377(6): 523–533, doi: [10.1056/NEJMoa1706450](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450), indexed in Pubmed: [28578601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578601/).
- Wolff A, Hammond M, Allison K, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch Pathol Lab Med.* 2018; 142(11): 1364–1382, doi: [10.5858/arpa.2018-0902-sa](https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0902-sa).
- Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007; 25(28): 4414–4422, doi: [10.1200/JCO.2007.10.6823](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.10.6823), indexed in Pubmed: [17785706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17785706/).
- Ellis MJ, Tao Yu, Luo J, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100(19): 1380–1388, doi: [10.1093/jnci/djn309](https://doi.org/10.1093/jnci/djn309), indexed in Pubmed: [18812550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18812550/).
- Amin BA, Edge SB. *AJCC cancer staging manual.* 8th ed. Springer, New York 2017.
- Miller BT, Abbott AM, Tuttle TM. The influence of preoperative MRI on breast cancer treatment. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19(2): 536–540, doi: [10.1245/s10434-011-1932-8](https://doi.org/10.1245/s10434-011-1932-8), indexed in Pubmed: [21751044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21751044/).
- Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer.* 2010; 46(8): 1296–1316, doi: [10.1016/j.ejca.2010.02.015](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.02.015), indexed in Pubmed: [20304629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20304629/).
- Mann RM, Balleyguier C, Baltzer PA, et al. European Society of Breast Imaging (EUSOBI), with language review by Europa Donna — The European Breast Cancer Coalition. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. *Eur Radiol.* 2015; 25(12): 3669–3678, doi: [10.1007/s00330-015-3807-z](https://doi.org/10.1007/s00330-015-3807-z), indexed in Pubmed: [26002130](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26002130/).
- Iacconi C. Diffusion and perfusion of the breast. *Eur J Radiol.* 2010; 76(3): 386–390, doi: [10.1016/j.ejrad.2010.03.009](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.03.009), indexed in Pubmed: [20413239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20413239/).
- Sardanelli F, Fallenberg EM, Clauser P, et al. European Society of Breast Imaging (EUSOBI), with language review by Europa Donna — The European Breast Cancer Coalition. Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women. *Insights Imaging.* 2017; 8(1): 11–18, doi: [10.1007/s13244-016-0531-4](https://doi.org/10.1007/s13244-016-0531-4), indexed in Pubmed: [27854006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27854006/).
- Bhimani C, Matta D, Roth RG, et al. Contrast-enhanced Spectral Mammography: Technique, Indications, and Clinical Applications. *Acad Radiol.* 2017; 24(1): 84–88, doi: [10.1016/j.acra.2016.08.019](https://doi.org/10.1016/j.acra.2016.08.019), indexed in Pubmed: [27773458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27773458/).
- Krzakowski M, Rutkowski P, Jassem J, et al. Recommendations on the application of positron emission tomography in oncology. *Oncol Clin Pract.* 2015; 11: 155–171.
- Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, et al. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006; 98(3): 267–274, doi: [10.1007/s10549-006-9159-2](https://doi.org/10.1007/s10549-006-9159-2), indexed in Pubmed: [16555126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16555126/).

30. Biganzoli L, Cardoso F, Beishon M, et al. The requirements of a specialist breast centre. *Breast*. 2020; 51: 65–84, doi: [10.1016/j.breast.2020.02.003](https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.02.003), indexed in Pubmed: [32217457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217457/).
31. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *J Clin Oncol*. 2016; 34(33): 4040–4046, doi: [10.1200/JCO.2016.68.3573](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.3573), indexed in Pubmed: [27528719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27528719/).
32. Goodwin A, Parker S, Ghera D, et al. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 11: CD000563.
33. Sagara Y, Freedman RA, Vaz-Luis I, et al. Patient Prognostic Score and Associations With Survival Improvement Offered by Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Ductal Carcinoma In Situ: A Population-Based Longitudinal Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2016; 34(11): 1190–1196, doi: [10.1200/JCO.2015.65.1869](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.1869), indexed in Pubmed: [26834064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26834064/).
34. Stuart KE, Houssami N, Taylor R, et al. Long-term outcomes of ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *BMC Cancer*. 2015; 15: 890, doi: [10.1186/s12885-015-1904-7](https://doi.org/10.1186/s12885-015-1904-7), indexed in Pubmed: [26555555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26555555/).
35. Mitchell KB, Kuerer H. Ductal carcinoma in situ: treatment update and current trends. *Curr Oncol Rep*. 2015; 17(11): 48, doi: [10.1007/s11912-015-0473-x](https://doi.org/10.1007/s11912-015-0473-x), indexed in Pubmed: [26373411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26373411/).
36. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103(6): 478–488, doi: [10.1093/jnci/djr027](https://doi.org/10.1093/jnci/djr027), indexed in Pubmed: [21398619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21398619/).
37. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, et al. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. *JAMA Oncol*. 2015; 1(7): 888–896, doi: [10.1001/jamaoncol.2015.2510](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2510), indexed in Pubmed: [26291673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26291673/).
38. Cuzick J, Sestak I, Pinder S, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol*. 2011; 12(1): 21–29, doi: [10.1016/s1470-2045\(10\)70266-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70266-7).
39. Margolese R, Cecchini R, Julian T, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *The Lancet*. 2016; 387(10021): 849–856, doi: [10.1016/s0140-6736\(15\)01168-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01168-x).
40. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347(16): 1233–1241, doi: [10.1056/NEJMoa022152](https://doi.org/10.1056/NEJMoa022152), indexed in Pubmed: [12393820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12393820/).
41. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347(16): 1227–1232, doi: [10.1056/NEJMoa020989](https://doi.org/10.1056/NEJMoa020989), indexed in Pubmed: [12393819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12393819/).
42. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology, American Society for Radiation Oncology. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32(14): 1507–1515, doi: [10.1200/JCO.2013.53.3935](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.3935), indexed in Pubmed: [24516019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24516019/).
43. Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2014; 32(13): 1365–1383, doi: [10.1200/JCO.2013.54.1177](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.1177), indexed in Pubmed: [24663048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24663048/).
44. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017; 318(10): 918–926, doi: [10.1001/jama.2017.11470](https://doi.org/10.1001/jama.2017.11470), indexed in Pubmed: [28898379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28898379/).
45. Donker M, Tienhoven Gv, Straver M, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(12): 1303–1310, doi: [10.1016/s1470-2045\(14\)70460-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70460-7).
46. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, et al. International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14(4): 297–305, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70035-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70035-4), indexed in Pubmed: [23491275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23491275/).
47. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Members of the St. Gallen International Consensus Panel on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol*. 2019; 30(10): 1541–1557, doi: [10.1093/annonc/mdz235](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz235), indexed in Pubmed: [31373601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31373601/).
48. Darby S, McGale P, Correa C, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10, 801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011; 378: 1707–1716, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2), indexed in Pubmed: [22019144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22019144/).
49. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 81(1): 59–68, doi: [10.1016/j.ijrobp.2010.04.042](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.042), indexed in Pubmed: [20638191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20638191/).
50. Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 395: 1613–1626, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30932-6).
51. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015; 16(1): 47–56, doi: [10.1016/s1470-2045\(14\)71156-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71156-8).
52. Vicini FA, Cecchini RS, White JR, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet*. 2019; 394(10215): 2155–2164, doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)32514-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32514-0), indexed in Pubmed: [31813636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31813636/).
53. Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, et al. RAPID Trial Investigators. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2019; 394(10215): 2165–2172, doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)32515-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32515-2), indexed in Pubmed: [31813635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31813635/).
54. Whelan TJ, Olivetto IA, Levine MN, et al. MA.20 Study Investigators. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(4): 307–316, doi: [10.1056/NEJMoa1415340](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415340), indexed in Pubmed: [26200977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26200977/).
55. McGale P, Taylor C, Correa C, et al. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. 2014; 383: 2127–2135, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)60488-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60488-8), indexed in Pubmed: [24656685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24656685/).
56. Wang SL, Fang H, Song YW, et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(3): 352–360, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30813-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30813-1), indexed in Pubmed: [30711522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30711522/).
57. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(4): 317–327, doi: [10.1056/NEJMoa1415369](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415369), indexed in Pubmed: [26200978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26200978/).
58. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(3): 188–194, doi: [10.1093/jnci/dji021](https://doi.org/10.1093/jnci/dji021), indexed in Pubmed: [15687361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15687361/).
59. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018; 19: 27–39.
60. Gagliato Dd, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, et al. Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32(8): 735–744, doi: [10.1200/JCO.2013.49.7693](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.7693), indexed in Pubmed: [24470007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24470007/).
61. Albain K, Barlow W, Ravdin P, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374(9707): 2055–2063, doi: [10.1016/s0140-6736\(09\)61523-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)61523-3).
62. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(2): 111–121, doi: [10.1056/NEJMoa1804710](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804710), indexed in Pubmed: [29860917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29860917/).

63. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. MINDACT Investigators. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(8): 717–729, doi: [10.1056/NEJMoa1602253](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602253), indexed in Pubmed: 27557300.
64. Yi M, Huo L, Koenig KB, et al. Which threshold for ER positivity? a retrospective study based on 9639 patients. *Ann Oncol*. 2014; 25(5): 1004–1011, doi: [10.1093/annonc/ndu053](https://doi.org/10.1093/annonc/ndu053), indexed in Pubmed: 24562447.
65. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013; 381(9869): 805–816, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61963-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61963-1).
66. Al-Mubarak M, Tibau A, Templeton AJ, et al. Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis. Miller TW (ed.). *PLoS ONE*. 2014; 9: e88238.
67. Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(4): 345–352, doi: [10.1016/S1470-2045\(11\)70373-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70373-4), indexed in Pubmed: 22265697.
68. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. TEXT and SOFT Investigators, International Breast Cancer Study Group. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371(2): 107–118, doi: [10.1056/NEJMoa1404037](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404037), indexed in Pubmed: 24881463.
69. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. SOFT Investigators, International Breast Cancer Study Group, TEXT and SOFT Investigators, International Breast Cancer Study Group. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371: 107–118, doi: [10.1056/NEJMoa1404037](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404037), indexed in Pubmed: 24881463.
70. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. *J Clin Oncol*. 2018; 36(19): 1981–1990, doi: [10.1200/JCO.2018.78.0858](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.0858), indexed in Pubmed: 29718793.
71. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer*. 2006; 106(10): 2095–2103, doi: [10.1002/cncr.21872](https://doi.org/10.1002/cncr.21872), indexed in Pubmed: 16598749.
72. Smith IE, Dowsett M, Ebbas SR, et al. IMPACT Trialists Group. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol*. 2005; 23(22): 5108–5116, doi: [10.1200/JCO.2005.04.005](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.005), indexed in Pubmed: 15998903.
73. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Letrozole Neo-Adjuvant Breast Cancer Study Group. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol*. 2001; 12: 1527–1532, doi: [10.1023/a:1013128213451](https://doi.org/10.1023/a:1013128213451), indexed in Pubmed: 11822750.
74. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015; 386: 1341–1352, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1), indexed in Pubmed: 26211827.
75. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(17): 1262–1271, doi: [10.1093/jnci/dji250](https://doi.org/10.1093/jnci/dji250), indexed in Pubmed: 16145047.
76. Jakesz R, Greil R, Gnani M, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99(24): 1845–1853, doi: [10.1093/jnci/djm246](https://doi.org/10.1093/jnci/djm246), indexed in Pubmed: 18073378.
77. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med*. 2016; 375(3): 209–219, doi: [10.1056/NEJMoa1604700](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604700), indexed in Pubmed: 27264120.
78. Metzger Filho O, Giobbie-Hurder A, Mallon E, et al. Relative Effectiveness of Letrozole Compared With Tamoxifen for Patients With Lobular Carcinoma in the BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol*. 2015; 33(25): 2772–2779, doi: [10.1200/JCO.2015.60.8133](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.8133), indexed in Pubmed: 26215945.
79. Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol*. 2011; 28(3): 753–765, doi: [10.1007/s12032-010-9536-x](https://doi.org/10.1007/s12032-010-9536-x), indexed in Pubmed: 20411366.
80. Desmarais JE, Looper KJ. Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70(12): 1688–1697, doi: [10.4088/JCP.08r04856blu](https://doi.org/10.4088/JCP.08r04856blu), indexed in Pubmed: 20141708.
81. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, et al. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med*. 2003; 18(11): 937–947, doi: [10.1046/j.1525-1497.2003.20724.x](https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2003.20724.x), indexed in Pubmed: 14687281.
82. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med*. 1995; 332(14): 901–906, doi: [10.1056/NEJM199504063321401](https://doi.org/10.1056/NEJM199504063321401), indexed in Pubmed: 7877646.
83. Del Ma, De PI, Bruzzi P, et al. Gruppo Italiano Mammella (GIM) investigators. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2015; 385: 1863–1872, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)62048-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62048-1), indexed in Pubmed: 25740286.
84. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, et al. Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *J Clin Oncol*. 2017; 35(23): 2647–2655, doi: [10.1200/JCO.2016.71.4147](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.4147), indexed in Pubmed: 28398846.
85. Sparano JA, Zhao F, Martino S, et al. Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(21): 2353–2360, doi: [10.1200/JCO.2015.60.9271](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.9271), indexed in Pubmed: 26077235.
86. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019; 393(10179): 1440–1452, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)33137-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33137-4), indexed in Pubmed: 30739743.
87. Golshan M, Cirrincione CT, Sikov WM, et al. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015; 33(1): 13–21, doi: [10.1200/JCO.2014.57.0572](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.0572), indexed in Pubmed: 25092775.
88. Tung N, Arun B, Hacker MR, et al. TBCRC 031: Randomized Phase II Study of Neoadjuvant Cisplatin Versus Doxorubicin-Cyclophosphamide in Germline Carriers With HER2-Negative Breast Cancer (the INFORM trial). *J Clin Oncol*. 2020; 38(14): 1539–1548, doi: [10.1200/JCO.19.03292](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03292), indexed in Pubmed: 32097092.
89. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrightNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(4): 497–509, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30111-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30111-6), indexed in Pubmed: 29501363.
90. Loibl S, Weber KE, Timms KM, et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. *Ann Oncol*. 2018; 29(12): 2341–2347, doi: [10.1093/annonc/ndy460](https://doi.org/10.1093/annonc/ndy460), indexed in Pubmed: 30335131.
91. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017; 376(22): 2147–2159, doi: [10.1056/NEJMoa1612645](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612645), indexed in Pubmed: 28564564.
92. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013; 382: 1021–1028, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)61094-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61094-6), indexed in Pubmed: 23871490.
93. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011; 365(14): 1273–1283, doi: [10.1056/NEJMoa0910383](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910383), indexed in Pubmed: 21991949.
94. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 640–647, doi: [10.1016/s1470-2045\(14\)70080-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70080-4).
95. Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, et al. Effect of Adjuvant Trastuzumab for a Duration of 9 Weeks vs 1 Year With Concomitant Chemotherapy for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: The SOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018; 4(9): 1199–1206, doi: [10.1001/jamaoncol.2018.1380](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.1380), indexed in Pubmed: 29852043.

96. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al. PHARE trial investigators, PHARE trial investigators. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(8): 741–748, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70225-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70225-0), indexed in Pubmed: [23764181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23764181/).
97. Dieci MV, Conte P, Bisagni G, et al. Association of tumor-infiltrating lymphocytes with distant disease-free survival in the ShorTHER randomized adjuvant trial for patients with early HER2+ breast cancer. *Ann Oncol.* 2019; 30(3): 418–423, doi: [10.1093/annonc/mdz007](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz007), indexed in Pubmed: [30657852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30657852/).
98. Earl HM, Hiller L, et al. Vallier A-L PERSEPHONE: 6 versus 12 months (m) of adjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2 positive (+) early breast cancer (EBC): Randomised phase 3 non-inferiority trial with definitive 4-year (yr) disease-free survival (DFS) results. *J Clin Oncol.* 2018; 36: 506.
99. Taberner J, Vyas M, Giuliani R, et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open.* 2016; 1(6): e000142, doi: [10.1136/esmoopen-2016-000142](https://doi.org/10.1136/esmoopen-2016-000142), indexed in Pubmed: [28848668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28848668/).
100. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 791–800, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00163-7), indexed in Pubmed: [27179402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27179402/).
101. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29(34): 4491–4497, doi: [10.1200/JCO.2011.36.7045](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.7045), indexed in Pubmed: [22042958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22042958/).
102. Tolane SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372(2): 134–141, doi: [10.1056/NEJMoa1406281](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406281), indexed in Pubmed: [25564897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25564897/).
103. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. KATHERINE Investigators. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(7): 617–628, doi: [10.1056/NEJMoa1814017](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814017), indexed in Pubmed: [30516102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30516102/).
104. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, et al. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. *J Clin Oncol.* 2016; 34(10): 1034–1042, doi: [10.1200/JCO.2015.62.1797](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.1797), indexed in Pubmed: [26598744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26598744/).
105. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, et al. A randomised multi-center, double-blind, placebo-controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab versus chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive early breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2019; abstract GS1-04*.
106. Martin M, Holmes F, Ejlersen B, 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, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30717-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30717-9).
107. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2015; 386(10001): 1353–1361, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)60908-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60908-4).
108. Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, et al. CALGB Investigators. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2009; 360(20): 2055–2065, doi: [10.1056/NEJMoa0810266](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810266), indexed in Pubmed: [19439741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19439741/).
109. Perrone F, Nuzzo F, Di Rella F, et al. Weekly docetaxel versus CMF as adjuvant chemotherapy for older women with early breast cancer: final results of the randomized phase III ELDA trial. *Ann Oncol.* 2015; 26(4): 675–682, doi: [10.1093/annonc/mdu564](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu564), indexed in Pubmed: [25488686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25488686/).
110. Giordano S. Breast Cancer in Men. *N Engl J Med.* 2018; 378(24): 2311–2320, doi: [10.1056/nejmra1707939](https://doi.org/10.1056/nejmra1707939).
111. Wu SG, Zhang WW, Sun JY, et al. Comparable survival between additional radiotherapy and local surgery in occult breast cancer after axillary lymph node dissection: a population-based analysis. *J Cancer.* 2017; 8(18): 3849–3855, doi: [10.7150/jca.21217](https://doi.org/10.7150/jca.21217), indexed in Pubmed: [29151972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29151972/).
112. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. participants of the MASCC/ESMO Consensus Conference Copenhagen 2015. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol.* 2016; 27(suppl 5): v119–v133, doi: [10.1093/annonc/mdw270](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw270), indexed in Pubmed: [27664248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27664248/).
113. Nangia J, Wang T, Osborne C, et al. Effect of a Scalp Cooling Device on Alopecia in Women Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer: The SCALP Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017; 317(6): 596–605, doi: [10.1001/jama.2016.20939](https://doi.org/10.1001/jama.2016.20939), indexed in Pubmed: [28196254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28196254/).
114. Tsuyuki S, Yamagami K, Yoshibayashi H, et al. Effectiveness and safety of surgical glove compression therapy as a prophylactic method against nanoparticle albumin-bound-paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Breast.* 2019; 47: 22–27, doi: [10.1016/j.breast.2019.06.008](https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.06.008), indexed in Pubmed: [31302389](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31302389/).
115. Grossmann M, Ramchand SK, Milat F, et al. Assessment and Management of Bone Health in Women With Oestrogen Receptor-Positive Breast Cancer Receiving Endocrine Therapy: Position Statement of the Endocrine Society of Australia, the Australian and New Zealand Bone & Mineral Society, the Australasian Menopause Society and the Clinical Oncology Society of Australia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018; 89: 280–296.
116. Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, et al. CALOR investigators. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 156–163, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70589-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70589-8), indexed in Pubmed: [24439313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24439313/).
117. Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D, et al. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Ann Oncol.* 2003; 14(8): 1215–1221, doi: [10.1093/annonc/mdg347](https://doi.org/10.1093/annonc/mdg347), indexed in Pubmed: [12881382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12881382/).
118. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined Hormone Agents Trialists' Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol.* 2001; 19(2): 343–353, doi: [10.1200/JCO.2001.19.2.343](https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.2.343), indexed in Pubmed: [11208825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11208825/).
119. Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, et al. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(12): CD008792, doi: [10.1002/14651858.CD008792.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008792.pub2), indexed in Pubmed: [24347031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24347031/).
120. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001; 344(11): 783–792, doi: [10.1056/NEJM200103153441101](https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101), indexed in Pubmed: [11248153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11248153/).
121. Robertson J, Bondarenko I, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388: 2997–3005, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32389-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32389-3).
122. Gibson LJ, Dawson CK, Lawrence DH, et al. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1): CD003370, doi: [10.1002/14651858.CD003370.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003370.pub2), indexed in Pubmed: [17253488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17253488/).
123. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(4): 307–316, doi: [10.1056/NEJMoa1903765](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903765), indexed in Pubmed: [31166679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166679/).
124. Turner NC, Finn RS, Martin M, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1925–1936, doi: [10.1056/NEJMoa1607303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303), indexed in Pubmed: [27959613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959613/).
125. Turner NC, Ro J, André F, et al. PALOMA3 Study Group. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(3): 209–219, doi: [10.1056/NEJMoa1505270](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505270), indexed in Pubmed: [26030518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26030518/).
126. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 25–35, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)71159-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71159-3), indexed in Pubmed: [25524798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25524798/).
127. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35(32): 3638–3646, doi: [10.1200/JCO.2017.75.6155](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155), indexed in Pubmed: [28968163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28968163/).
128. Cristofanilli M, Turner N, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(4): 425–439, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0).
129. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epi-

- dermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2020; 36: 2465–2472.
130. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 6: 116-124.
 131. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(6): 520–529, doi: [10.1056/NEJMoa1109653](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109653), indexed in Pubmed: [22149876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22149876/).
 132. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for -Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(20): 1929–1940, doi: [10.1056/NEJMoa1813904](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904), indexed in Pubmed: [31091374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31091374/).
 133. Balduzzi S, Mantarro S, Guarnieri V, et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(6): CD006242, doi: [10.1002/14651858.CD006242.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006242.pub2), indexed in Pubmed: [24919460](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24919460/).
 134. Swain S, Miles D, Kim SB, et al. End-of-study analysis from the phase III, randomized, double-blind, placebo (Pla)-controlled CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (P), trastuzumab (H), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol.* 2019; 37(15_suppl): 1020, doi: [10.1200/jco.2019.37.15_suppl.1020](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.1020).
 135. Miles D, Im YH, Fung A, et al. Effect of docetaxel duration on clinical outcomes: exploratory analysis of CLEOPATRA, a phase III randomized controlled trial. *Ann Oncol.* 2017; 28(11): 2761–2767, doi: [10.1093/annonc/mdx406](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx406), indexed in Pubmed: [29112701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29112701/).
 136. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol.* 2009; 27(33): 5529–5537, doi: [10.1200/JCO.2008.20.6847](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6847), indexed in Pubmed: [19786670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19786670/).
 137. Johnston S, Pippen J, Pivov X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27(33): 5538–5546, doi: [10.1200/JCO.2009.23.3734](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.3734), indexed in Pubmed: [19786658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19786658/).
 138. Rimawi M, Ferrero JM, de la Haba-Rodriguez J, et al. PERTAIN Study Group. First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36(28): 2826–2835, doi: [10.1200/JCO.2017.76.7863](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.7863), indexed in Pubmed: [30106636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30106636/).
 139. Johnston SRD, Hegg R, Im SA, et al. Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade With Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination With an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women With HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: ALTERNATIVE. *J Clin Oncol.* 2018; 36(8): 741–748, doi: [10.1200/JCO.2017.74.7824](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.7824), indexed in Pubmed: [29244528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29244528/).
 140. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 367(19): 1783–1791, doi: [10.1056/NEJMoa1209124](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124), indexed in Pubmed: [23020162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23020162/).
 141. Krop I, Kim SB, Martin A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(6): 743–754, doi: [10.1016/s1470-2045\(17\)30313-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30313-3).
 142. Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 112(3): 533–543, doi: [10.1007/s10549-007-9885-0](https://doi.org/10.1007/s10549-007-9885-0), indexed in Pubmed: [18188694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18188694/).
 143. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol.* 2012; 30(21): 2585–2592, doi: [10.1200/JCO.2011.35.6725](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.6725), indexed in Pubmed: [22689807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22689807/).
 144. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(7): 597–609, doi: [10.1056/NEJMoa1914609](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914609), indexed in Pubmed: [31825569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31825569/).
 145. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(7): 610–621, doi: [10.1056/NEJMoa1914510](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510), indexed in Pubmed: [31825192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31825192/).
 146. Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib + capecitabine versus lapatinib + capecitabine in patients with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase III NALA trial. *J Clin Oncol.* 2019; 37(15_suppl): 1002, doi: [10.1200/jco.2019.37.15_suppl.1002](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.1002).
 147. Sledge GW, Neuberger D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol.* 2003; 21(4): 588–592, doi: [10.1200/JCO.2003.08.013](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.08.013), indexed in Pubmed: [12586793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12586793/).
 148. Munzone E, Colleoni M. Clinical overview of metronomic chemotherapy in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015; 12(11): 631–644, doi: [10.1038/nrclinonc.2015.131](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.131), indexed in Pubmed: [26241939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26241939/).
 149. Tutt A, Tovey H, Cheang MC, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med.* 2018; 24(5): 628–637, doi: [10.1038/s41591-018-0009-7](https://doi.org/10.1038/s41591-018-0009-7), indexed in Pubmed: [29713086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29713086/).
 150. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018; 379(8): 753–763, doi: [10.1056/NEJMoa1802905](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802905), indexed in Pubmed: [30110579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30110579/).
 151. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, et al. Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(8): 741–751, doi: [10.1056/NEJMoa1814213](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814213), indexed in Pubmed: [30786188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30786188/).
 152. Ramakrishna N, Temin S, Chandrapaty S, et al. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2014; 32(19): 2100–2108, doi: [10.1200/JCO.2013.54.0955](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.0955), indexed in Pubmed: [24799487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24799487/).
 153. Kantarjian H, Yap HY, Hortobagyi G, et al. Hormonal therapy for metastatic male breast cancer. *Arch Intern Med.* 1983; 143(2): 237–240, doi: [10.1001/archinte.1983.00350020055012](https://doi.org/10.1001/archinte.1983.00350020055012), indexed in Pubmed: [6824391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6824391/).
 154. Maura N, O'Brien KO, Klein KO, et al. Estrogen suppression in males: metabolic effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(7): 2370–2377, doi: [10.1210/jcem.85.7.6676](https://doi.org/10.1210/jcem.85.7.6676), indexed in Pubmed: [10902781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10902781/).
 155. Zagouri F, Sergentanis TN, Azim HA, et al. Aromatase inhibitors in male breast cancer: a pooled analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 151(1): 141–147, doi: [10.1007/s10549-015-3356-9](https://doi.org/10.1007/s10549-015-3356-9), indexed in Pubmed: [25850534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25850534/).
 156. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29(9): 1221–1227, doi: [10.1200/JCO.2010.32.5209](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.5209), indexed in Pubmed: [21343561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21343561/).
 157. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, et al. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017; 3(7): 906–912, doi: [10.1001/jama-oncol.2016.6316](https://doi.org/10.1001/jama-oncol.2016.6316), indexed in Pubmed: [28125763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28125763/).
 158. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(7): 663–670, doi: [10.1016/s1470-2045\(13\)70174-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70174-8).
 159. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017; 317(1): 48–58, doi: [10.1001/jama.2016.19425](https://doi.org/10.1001/jama.2016.19425), indexed in Pubmed: [28030702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28030702/).
 160. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(35): 5132–5139, doi: [10.1200/JCO.2010.29.7101](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.7101), indexed in Pubmed: [21060033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21060033/).
 161. Lutz S, Balboni T, Jones J, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2017; 7(1): 4–12, doi: [10.1016/j.prro.2016.08.001](https://doi.org/10.1016/j.prro.2016.08.001), indexed in Pubmed: [27663933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27663933/).
 162. Finlay I, Mason M, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2005; 6(6): 392–400, doi: [10.1016/s1470-2045\(05\)70206-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(05)70206-0).
 163. Thomas A, Khan SA, Chrischilles EA, et al. Initial Surgery and Survival in Stage IV Breast Cancer in the United States, 1988-2011. *JAMA Surg.*

- 2016; 151(5): 424–431, doi: [10.1001/jamasurg.2015.4539](https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.4539), indexed in Pubmed: [26629881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26629881/).
164. Khan SA, Zhao F, Solin LJ, et al. A randomized phase III trial of the value of Elary local therapy for the intact primary tumor in patients with metastatic breast cancer: ECOG-ACRIN 2108. *J Clin Oncol* 2020; LBA2.
165. Lee J. A meta-analysis of the association between physical activity and breast cancer mortality. *Cancer Nurs*. 2019; 42(4): 271–285, doi: [10.1097/NCC.0000000000000580](https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000580), indexed in Pubmed: [29601358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29601358/).
166. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, et al. Physical activity for women with breast cancer after adjuvant therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 1: CD011292, doi: [10.1002/14651858.CD011292.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011292.pub2), indexed in Pubmed: [29376559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29376559/).
167. Playdon MC, Bracken MB, Sanft TB, et al. Weight gain after breast cancer diagnosis and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 107(12): djv275, doi: [10.1093/jnci/djv275](https://doi.org/10.1093/jnci/djv275), indexed in Pubmed: [26424778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26424778/).
168. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, et al. HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100(7): 475–482, doi: [10.1093/jnci/djn058](https://doi.org/10.1093/jnci/djn058), indexed in Pubmed: [18364505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18364505/).
169. Passarelli MN, Newcomb PA, Hampton JM, et al. Cigarette smoking before and after breast cancer diagnosis: mortality from breast cancer and smoking-related diseases. *J Clin Oncol*. 2016; 34(12): 1315–1322, doi: [10.1200/JCO.2015.63.9328](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.9328), indexed in Pubmed: [26811527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811527/).
170. de Bock GH, Bonnema J, van der Hage J, et al. Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *J Clin Oncol*. 2004; 22(19): 4010–4018, doi: [10.1200/JCO.2004.06.080](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.06.080), indexed in Pubmed: [15459225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15459225/).
171. Montgomery DA, Krupa K, Cooke TG. Follow-up in breast cancer: does routine clinical examination improve outcome? A systematic review of the literature. *Br J Cancer*. 2007; 97(12): 1632–1641, doi: [10.1038/sj.bjc.6604065](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604065), indexed in Pubmed: [18000508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18000508/).
172. Lu W, de Bock GH, Schaapveld M, et al. The value of routine physical examination in the follow up of women with a history of early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2011; 47(5): 676–682, doi: [10.1016/j.ejca.2010.11.006](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.11.006), indexed in Pubmed: [21130643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21130643/).
173. Moschetti I, Cinquini M, Lambertini M, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(5): CD001768, doi: [10.1002/14651858.CD001768.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001768.pub3), indexed in Pubmed: [27230946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27230946/).
174. Jassem J, Duchnowska R, Kawecki A, et al. Badania kontrolne po leczeniu w najczęstszych nowotworach litych u dorosłych. *Nowotwory J Oncol*. 2014; 64(5): 415–435, doi: [10.5603/njo.2014.0070](https://doi.org/10.5603/njo.2014.0070).

Piotr Radziwon^{1, 2}, Maciej Krzakowski³, Ewa Kalinka⁴, Renata Zaucha⁵, Piotr Wysocki⁶, Dariusz Kowalski⁷, Jerzy Gryglewicz⁸, Marek Z. Wojtukiewicz⁹

¹Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Białymstoku

²Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

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

⁴Klinika Onkologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

⁵Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁶Klinika i Katedra Onkologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum* w Krakowie

⁷Oddział Zachowawczy w Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

⁸Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego w Warszawie

⁹Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Niedokrwistość u chorych na nowotwory — zalecenia grupy ekspertów. Aktualizacja na 2020 rok

Anemia in cancer patients — Expert Group recommendations. Revision 2020

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Radziwon P, Krzakowski M, Kalinka E, et al. Anemia in cancer patients — Expert Group recommendations. Revision 2020. *Oncol Clin Pract.* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0020.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Piotr Radziwon

Klinika Hematologii

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

e-mail: piotr.radziwon@wp.pl

STRESZCZENIE

Niedokrwistość występuje u około 40% chorych w chwili rozpoznania nowotworu i u ponad połowy chorych w trakcie leczenia przeciwnowotworowego. W postępowaniu u chorych na nowotwory z niedokrwistością można stosować substytucję niedoborów, przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych, leki stymulujące erytropoezę (ESA). Zaletę przetaczania koncentratów krwinek czerwonych stanowi to, że szybko podwyższają stężenie hemoglobiny (Hb) i są skuteczne niezależnie od przyczyny niedokrwistości. Po przetoczeniu składników krwi może jednak wystąpić wiele reakcji niepożądanych. Leki stymulujące erytropoezę działają poprzez stymulację receptorów dla erytropoetyny. Stosowanie ESA ogranicza liczbę koniecznych przetoczeń, zmniejsza ryzyko wystąpienia poprzetoczeniowych reakcji niepożądanych oraz poprawia jakość życia chorych z niedokrwistością związaną ze stosowaniem chemioterapii. Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami ESA mogą być stosowane u chorych na nowotwory niemieloidalne z niedokrwistością spowodowaną chemioterapią. Ryzyko związane ze stosowaniem ESA obejmuje występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych i nadciśnienia tętniczego. Gdy ESA są stosowane zgodnie z obecnie zalecanymi wskazaniami i nie są podawane w przypadku stężenia Hb wynoszącego 12 g/dl lub wyższego, nie obserwuje się ich niekorzystnego wpływu na czas przeżycia całkowitego lub ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Bezwzględne przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych jest uzasadnione w przypadku chorych, u których stwierdzono stężenie Hb poniżej 7–8 g/dl i/lub objawy związane z niedokrwistością o ciężkim nasileniu (nawet przy wyższym stężeniu Hb) oraz potrzebę uzyskania natychmiastowej poprawy w zakresie Hb i objawów. Celem podawania ESA jest utrzymanie u chorych na nowotwór z niedokrwistością towarzyszącą stosowanej chemioterapii jak najniższego stężenia Hb, które nie wymaga przetoczenia krwinek czerwonych. Dopuszcza się stosowanie ESA u chorych ze stężeniem Hb wynoszącym 10 g/dl lub niższym w przebiegu objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią. U chorych niepoddawanych chemioterapii lub leczonych radioterapią nie ma wskazań do leczenia ESA.

Słowa kluczowe: niedokrwistość, niedokrwistość indukowana chemioterapią, choroba nowotworowa, przetaczanie krwi, leki stymulujące erytropoezę

ABSTRACT

Anemia is a common feature in about 40% of patients at the moment of cancer diagnosis and in more than half of patients on anticancer therapy. Therapeutic alternatives in cancer patients with anemia include: substitution of lacking agents, red blood cell transfusions, and erythropoiesis stimulating agents (ESAs). The advantages of red

blood cell transfusions are: rapid increase of hemoglobin (Hb) concentration and effectiveness independent of cause of anemia. However, several adverse reactions may occur after blood component transfusion. ESAs act through stimulation of erythropoietin receptors. Use of ESAs reduces the need for red blood cell transfusions, decreases the risk of post-transfusion adverse reactions, and improves quality of life of cancer patients with chemotherapy-induced anemia. In accordance with registered indications, ESA may be administered in non-myeloid cancer patients with chemotherapy-induced anemia. Thromboembolic events and arterial hypertension are known risks of ESA treatment. If ESAs are used in accordance with currently approved indications and are not administered when Hb concentration is 12 g/dL or above, there is no observed unfavorable effect on survival or thromboembolic risk. The administration of RBC transfusions without delay is justified in patients with Hb under 7–8 g/dL and/or severe anemia-related symptoms (even at higher Hb levels) and the need for immediate Hb and symptom improvement. The goal of ESA treatment is maintenance of the lowest hemoglobin concentration needed to avoid red blood cell transfusion. ESAs may be used in patients with symptomatic chemotherapy-induced anemia and Hb concentration at 10 g/dL or below. There is no indication for ESAs in patients who are not receiving chemotherapy or who are receiving radiotherapy.

Key words: anemia, chemotherapy induced anemia, cancer, blood transfusion, erythropoiesis stimulating agents

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2020; 6, 5: 353–363

Niedokrwistość — częstość występowania, etiologia, klasyfikacja

Niedokrwistość (łac. *anaemia* — pochodzi od greckiej nazwy *anaimia*, co oznacza brak krwi) polega na obniżeniu zdolności do przenoszenia tlenu przez krew i bardzo często towarzyszy chorobie nowotworowej. Niedokrwistość zaburza przebieg leczenia i wpływa negatywnie na jakość życia chorych.

Niedokrwistość występuje u około 40% chorych w chwili rozpoznania nowotworu i u ponad połowy chorych w trakcie leczenia przeciwnowotworowego. Już od lat 70. XX wieku opisywano wpływ niedokrwistości na męczliwość i jakość życia, dlatego bardzo ważne jest leczenie wszystkich chorych objawowych [1].

W prospektywnym badaniu *European Cancer Anaemia Survey* (ECAS) [2] niedokrwistość rozwinęła się w trakcie leczenia przeciwnowotworowego u ponad połowy spośród 15 367 chorych z 24 krajów Europy. Podobne badanie obserwacyjne POLCAS [3] z udziałem 999 chorych z 13 polskich ośrodków onkologicznych dostarczyło niemal identycznych wyników — niedokrwistość stwierdzono u ponad połowy chorych po zakończeniu leczenia (najczęściej nowotwory żeńskiego układu płciowego, rak płuca i rak jądra). Spadek stężenia hemoglobiny (Hb) korelował z obniżeniem stanu sprawności, ale zaledwie jedna trzecia chorych z niedokrwistością otrzymała leczenie, którym najczęściej było przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych (KKCz).

Wadliwa hematopoeza lub zbyt szybki rozpad czerwonych krwinek oraz ostra lub przewlekła utrata krwi powodują obniżenie stężenia Hb oraz liczby erytrocytów we krwi obwodowej poniżej wartości uznanych za prawidłowe (tab. 1) [4, 5].

W zależności od stężenia Hb wyróżnia się niedokrwistość łagodną (Hb > 10 g/dl, ale poniżej wartości prawidłowej), umiarkowaną (Hb 8–10 g/dl), ciężką (Hb 6,5–7,9 g/dl) i zagrażającą życiu (Hb < 6,5 g/dl).

Najważniejszymi przyczynami niedokrwistości są:

- niedobory:
 - żelaza w następstwie krwawienia z guza i do jego wnętrza lub po zabiegach chirurgicznych,
 - kwasu foliowego wskutek niedożywienia,
 - witaminy B12, związane z zaburzeniami wchłaniania (np. po gastrektomii, w nowotworach przewodu pokarmowego);
- hemoliza immunologiczna (chłoniaki, przewlekła białaczka limfocytowa, raki gruczołowe) i nieimmunologiczna (np. mikroangiopatyeczna w nowotworach produkujących śluz lub w raku prostaty — zwykle retikulocyty poniżej 2‰);

Tabela 1. Wartości referencyjne układu czerwokrwinkowego

Parametr	Kobiety	Mężczyźni
Stężenie hemoglobiny	12,5–15,5 g/dl	13,5–17,5 g/dl
Liczba erytrocytów	4,2–5,4 T/l	4,6–6,2 T/l
Hematokryt	37–47%	40–54%
MCV	80–94 fl	
MCHC	32–38 g/dl	
MCH	27–32 pg	
Odsetek retikulocytów	5–15‰ (28–100 G/l)	
RDW*	11,5–14,5%	

*Wskaźnik zróżnicowania objętości krwinek czerwonych (anizocytoza); MCH (*mean corpuscular hemoglobin*) — średnia masa hemoglobiny w erytocycie; MCHC (*mean corpuscular hemoglobin concentration*) — średnie stężenie hemoglobiny; MCV (*mean corpuscular volume*) — średnia objętość krwinki czerwonej; RDW (*red cell distribution width*) — rozkład objętości krwinek czerwonych

- supresja szpiku po systemowym stosowaniu leków cytotoksycznych (zwłaszcza nefrotoksycznych) lub po napromienianiu > 20% objętości szpiku;
- zahamowanie erytropoezy spowodowane nowotworowym nacieczeniem szpiku;
- erytrofagocytoza w chłoniakach histiocytarnych;
- zahamowanie erytropoezy wskutek supresji wytwarzania endogennej erytropoetyny (np. przez cytokiny) lub nieprawidłowej utylizacji żelaza [najczęstsza przyczyna, czyli tzw. funkcjonalny niedobór żelaza, który daje obraz niedokrwistości chorób przewlekłych (ACD, *anemia of chronic disease*)].

Zdrowy człowiek posiada zapasy żelaza wystarczające dla maksymalnie 2-krotnego zwiększenia erytropoezy. Utrata krwi lub upośledzone wchłanianie prowadzą do prawdziwego niedoboru żelaza ze stężeniem ferrytyny poniżej 30 ng/ml i saturacją transferyny poniżej 15%. Nieprawidłowe wartości powyższych parametrów są klasycznymi wskazaniami do stosowania preparatów żelaza. Należy pamiętać, że u chorych na nowotwory często obserwuje się funkcjonalny niedobór żelaza (ferrytyna — 800 ng/ml lub mniej, saturacja transferyny — poniżej 20%) [5].

W odniesieniu do oceny średniej objętości krwinki niedokrwistość może być:

- mikrocytarna (MCV < 80 fl) — przy podwyższonym rozkładzie objętości krwinek czerwonych (RDW, *red cell distribution width*), najczęściej z niedoboru żelaza w przewlekłym krwawieniu lub niedokrwistości syderoblastycznej, przy prawidłowym RDW w przebiegu ACD i sferocytozie;
- normocytarna (MCV 80–100 fl) w przebiegu ACD (najczęściej), po chemioterapii lub napromienianiu (jatrogenne), w następstwie nacieczenia szpiku, ostrego krwawienia, w początkowym okresie niedokrwistości z niedoboru żelaza, w mieszanych niedoborach witamin, w chorobach nerek, niedoczynności tarczycy;
- makrocytarna (MCV > 100 fl) w hemolizie (często w chorobach limfoproliferacyjnych — późna autoimmunohemoliza, po fludarabinie, po przetoczeniu niezgodnej grupowo krwi), wskutek niedoboru witaminy B12 i/lub kwasu foliowego, w zespołach mielodysplastycznych, szpiczaku mnogim, chorobach wątroby, niedoczynności tarczycy, niedokrwistości syderoblastycznej i podczas regeneracji układu krwiotwórczego po chemioterapii.

Oprócz niskiej wartości MCV do nieprawidłowych parametrów laboratoryjnych w przypadku niedoboru żelaza należą:

- RDW — podwyższony;
- liczba hipochromicznych erytrocytów — podwyższona;
- zawartość Hb w retikulocytach — obniżona;

- stężenie żelaza — obniżone;
- stężenie ferrytyny — niskie;
- całkowita zdolność wiązania żelaza (TIBC, *total iron binding capacity*) — podwyższona;
- saturacja transferyny — niska (Fe/TIBC < 20%);
- stężenie rozpuszczalnych receptorów transferyny (sTfR, *soluble transferrin receptor*) — podwyższone.

Następstwa niedokrwistości u chorych na nowotwory

Niedokrwistość u chorych na nowotwory:

- pogarsza jakość życia;
- uniemożliwia utrzymanie reżimu chemioterapii, który bezpośrednio wpływa na skuteczność leczenia;
- zmniejsza promieniowyleczalność;
- ma negatywne znaczenie rokownicze;
- koreluje z wyższą śmiertelnością (w szczególności u chorych na chłoniaki, nowotwory narządów głowy i szyi, raka płuca, raka szyjki macicy, raka gruczołu krokowego).

Diagnostyka

Przed podjęciem decyzji o sposobie leczenia niedokrwistości, o ile pozwala na to stan kliniczny chorego, należy wykonać badania, które pozwolą na ustalenie przyczyny niedokrwistości i umożliwią jej leczenie przyczynowe i/lub obciążone najmniejszym ryzykiem wystąpienia reakcji niepożądanych.

Wskazane jest wykonanie następujących badań:

- morfologia krwi;
 - liczba retikulocytów;
 - stężenie żelaza;
 - zdolność wiązania żelaza;
 - wysycenie transferyny;
 - stężenie ferrytyny;
 - stężenie kwasu foliowego;
 - stężenie witaminy B12;
 - badanie krwi utajonej w kale;
 - parametry oceniające wydolność nerek.
- Dodatkowo, jeżeli uzasadnione, można wykonać:
- oznaczenie stężenia erytropoetyny;
 - oznaczenie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*);
 - bezpośredni test antyglobulinowy (przewlekła białaczka limfocytowa, chłoniaki, choroba autoimmunologiczna w wywiadzie);
 - badanie w kierunku hemoglobinopatii.

Gdy nie udaje się zdiagnozować przyczyny niedokrwistości u chorego na nowotwór, to klasyfikujemy ją jako niedokrwistość indukowaną nowotworem.

Leczenie

W postępowaniu u chorych na nowotwory z niedokrwistością należy w miarę możliwości stosować leczenie przyczynowe i w pierwszej kolejności wyrównać stwierdzone niedobory (żelazo, witamina B₁₂, kwas foliowy). Jeżeli wyrównanie niedoborów nie przynosi oczekiwanych efektów i mimo leczenia przeciwnowotworowego niedokrwistość się nie zmniejsza, to można rozważyć podanie leków stymulujących erytropoezę (ESA, *erythropoiesis stimulating agents*). Przetoczenia KKCz są zarezerwowane dla przypadków, w których wyrównanie niedoborów nie przyniosło oczekiwanego efektu, nie ma wskazań do stosowania ESA, a poziom niedokrwistości nie pozwala na włączenie lub kontynuację leczenia przeciwnowotworowego albo powoduje znaczące objawy.

Suplementacja żelaza

Kryteria rozpoczęcia suplementacji żelaza:

- niedokrwistość ($8 < \text{Hb} < 10 \text{ g/dl}$) lub
- niedobór bezwzględny żelaza (ferrytyna $< 100 \text{ ng/ml}$ lub wysycenie transferyny $< 20\%$);
- niedobór względny (ferrytyna $> 100 \text{ ng/ml}$ i wysycenie transferyny $< 20\%$) — przed rozpoczęciem stosowania ESA należy podać żelazo.

W trakcie stosowania ESA należy monitorować stężenie żelaza i w miarę potrzeb stosować jego suplementację.

Przeciwwskazania do suplementacji żelaza: czynne zakażenie, leczenie lekami mającymi działanie kardiotoksyczne oparte na generowaniu wolnych rodników tlenowych (antracykliny, leki alkilujące i alkaloidy barwinka różyczkowego).

Droga podania

Ze względu na bardzo częste w chorobie nowotworowej znacznie ograniczone wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego należy podawać preparaty żelaza drogą dożylną.

Dawka żelaza

Zalecana dawka to $1000 \mu\text{g}$ jednorazowo lub podzielona, w zależności od rodzaju leku.

Przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych

Preparatami zawierającymi krwinki czerwone są:

- koncentrat krwinek czerwonych (KKCz);
- ubogoleukocytarny KKCz (UKKCz);
- napromieniowany KKCz (NKKCz);
- napromieniowany ubogoleukocytarny KKCz (NUKCz);
- przemywany KKCz.

Zalety przetaczania KKCz są następujące:

- szybko podwyższają stężenie hemoglobiny u chorych z niedokrwistością;

- są skuteczne niezależnie od przyczyny niedokrwistości.

U chorych na nowotwory poddawanych przetoczeniom składników krwi stwierdzono:

- krótszy czas przeżycia całkowitego [6–10];
- wcześniejsze występowanie nawrotów nowotworów [10–12];
- większą śmiertelność z powodu nawrotu choroby nowotworowej [11, 13];
- większą liczbę powikłań pooperacyjnych (w tym infekcji) [14–17];
- wydłużenie czasu hospitalizacji [18];
- większe ryzyko zachorowania na chłoniaki [19];
- większe ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Przyczynami negatywnych skutków przetoczeń składników krwi mogą być:

- zmiany zachodzące w trakcie przechowywania erytrocytów;
- immunogenność komórek krwi;
- trombogenność składnika krwi;
- obecność patogenów i/lub leukocytów w składnikach krwi;
- immunomodulacja;
- błąd ludzki;
- stosowanie mniej bezpiecznych składników ze względu na ich niższe koszty.

W związku z coraz powszechniejszym stosowaniem immunoterapii z użyciem inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej u chorych na nowotwory należy mieć na uwadze wpływ przetoczeń składników krwi na układ immunologiczny. Indukowane przetoczeniem składników krwi uwalnianie cytokin (min. interleukin IL-6, IL-8, IL-10) ma udowodnione działanie prozapalne i immunosupresyjne i nie można wykluczyć jego klinicznie istotnej interakcji z mechanizmem działania leków modulujących układ immunologiczny [20].

Nie należy zatem stosować przetoczeń KKCz jako uniwersalnego sposobu leczenia niedokrwistości u chorych na nowotwory, a ograniczać je tylko do sytuacji, w których są one jedynym skutecznym sposobem podniesienia stężenia Hb lub istnieją wskazania do niezwłocznego zniwelowania lub złagodzenia objawów niedokrwistości.

Ponadto, rok 2020 przyniósł dostrzegalny już teraz w wielu krajach świata (w tym w Polsce) dodatkowy problem istotnego zmniejszenia dostępności krwi i jej składników z powodu szerzącej się dynamicznie pandemii SARS-CoV-2 i konieczności racjonalnego ich stosowania.

Ze względu na możliwość wystąpienia licznych poprzetoczeniowych reakcji niepożądanych, w tym śmiertelnych (tab. 2, 3), oraz mając na względzie fakt, że za większość z nich odpowiada obecność leukocytów w składnikach krwi, wskazane jest stosowanie profilaktyki poprzez redukcję leukocytów w składnikach krwi i/lub napromieniowanie promieniami jonizującymi.

Tabela 2. Niepożądane immunizacyjne reakcje poprzetoczeniowe

Niepożądane immunizacyjne reakcje poprzetoczeniowe

Wczesne	Opóźnione
Ostry odczyn hemolityczny	Opóźniony odczyn hemolityczny
Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI)	Poprzetoczeniowa choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (TA-GvHD)
Niehemolityczny odczyn gorączkowy	Poprzetoczeniowa skaza małopłytkowa
Odczyn anafilaktyczny	Alloimmunizacja do antygenów krwinek
Pokrzywka	Immunosupresja

TA-GvHD (*transfusion-associated graft versus host disease*) — związana z przetoczeniem choroba przeszczep przeciw gospodarzowi; TRALI (*transfusion-related acute lung injury*) — związane z przetoczeniem ostre uszkodzenie płuc

Tabela 3. Niepożądane nieimmunizacyjne reakcje poprzetoczeniowe

Niepożądane nieimmunizacyjne reakcje poprzetoczeniowe

Wczesne	Opóźnione
Hemoliza nieimmunologiczna	Hemosyderoza
Poprzetoczeniowa niewydolność serca (TACO)	Przeniesienie zakażenia wirusowego, bakteryjnego, pierwotniakowego
Posocznica	Przeniesienie prionów
Zator powietrzny	
Zatrucie cytrynianem	

TACO (*transfusion associated circulatory overload*) — poprzetoczeniowa niewydolność serca

Do bezwzględnych wskazań do stosowania UKKCz należą [19]:

- przetoczenia u chorych, u których wystąpiły niehemolityczne reakcje gorączkowe;
- przetoczenia u chorych, u których wystąpiło związane z przetoczeniem ostre uszkodzenie płuc (TRALI, *transfusion-related acute lung injury*);
- przetoczenia u chorych, u których stwierdzono przeciwciała przeciw układowi ludzkich antygenów leukocytarnych (anty-HLA, *human leukocyte antigens*) lub podejrzewa się obecność tych przeciwciał;
- profilaktyka immunizacji antygenami erytrocytów — wielokrotni biorcy (w przebiegu nowotworów układu krwiotwórczego lub przewlekłej niewydolności nerek);
- profilaktyka immunizacji antygenami HLA:
 - niehemolityczne odczyny gorączkowe,
 - oporność na przetaczane płytki krwi;
- profilaktyka infekcji wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*).

Redukcja leukocytów w składnikach krwi nie zapobiega wystąpieniu związanej z przetoczeniem choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (TA-GvHD, *transfusion-associated graft versus host disease*), za którą od-

powiedzialne są limfocyty dawcy. W celu zmniejszenia ryzyka TA-GvHD konieczne jest napromieniowanie koncentratów krwinek czerwonych.

Stosowanie NKKCz jest bezwzględnie wskazane w przypadku [19]:

- pokrewieństwa (I i II stopień) dawcy z biorcą;
- zgodności składników krwi w układzie HLA;
- niewydolności układu immunologicznego (szczególnie z zespołem dużego niedoboru limfocytów T);
- przetaczania koncentratów granulocytów;
- przeszczepu komórek krwiotwórczych — od rozpoczęcia kondycjonującej chemio- i/lub radioterapii do zakończenia profilaktyki GvHD związanej z przeszczepem, zwykle przez około 3 miesiące (przeszczepienie autologiczne) lub 6 miesięcy (przeszczepienie allogeniczne) po przeszczepie lub do uzyskania liczby limfocytów we krwi powyżej $10^9/l$;
- przewlekłej GvHD;
- pobrania autologicznych komórek krwiotwórczych i do 7 dni przed pobraniem;
- leczenia immunosupresyjnego;
- choroby Hodgkina;
- leczenia analogami puryn (np. fludarabina, kladrybina, deoksykoformicyna) lub antagonistami puryn (bendamustyna, klofarabina);
- leczenia alemtuzumabem (anty-CD52).

Czynniki stymulujące erytropoezę (ESA)

Do leków stymulujących erytropoezę należą:

- epoetyna (alfa, beta, teta);
- darbepoetyna alfa.

Leki z grupy ESA działają poprzez stymulację receptorów dla erytropoetyny.

Cel leczenia ESA

Stosowanie ESA ogranicza liczbę koniecznych przetoczeń, zmniejsza ryzyko wystąpienia poprzetoczeniowych reakcji niepożądanych oraz poprawia jakość życia chorych z niedokrwistością związaną ze stosowaniem chemioterapii.

Docelowe stężenie hemoglobiny, które niweluje potrzebę przetoczenia KKCz, to około 12 g/dl. Stosując ESA, nie powinno się przekraczać stężenia Hb 12 g/dl.

Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami ESA mogą być stosowane u chorych na nowotwory niemieloidalne z niedokrwistością spowodowaną chemioterapią. Według zaleceń *European Society for Medical Oncology* (ESMO) ESA mogą być także stosowane u chorych z zespołem mielodysplastycznym [21].

Niewskazane jest stosowanie ESA u chorych z nadwrażliwością na lek oraz niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym.

We wszystkich metaanalizach potwierdzono skuteczność ESA w zakresie zmniejszenia częstości przetoczeń krwi, co jest głównym celem stosowania leków z tej grupy u chorych z niedokrwistością spowodowaną chemioterapią.

Warto zwrócić uwagę, że ESA, w przeciwieństwie do KKCz, wywierają pozytywny wpływ na układ immunologiczny. Między innymi zmniejszają ekspresję genów cytokin prozapalnych [IL-1 β , IL-6, IL-10, czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor* α)], obniżają stężenie IL-1 α i IL-6 oraz powodują spadek liczby komórek o działaniu supresyjnym (CD8+CD152+) [22–25].

Ryzyko związane ze stosowaniem ESA

Stosowanie ESA zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych i nadciśnienia tętniczego.

1. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych

Należy zwrócić uwagę, że na wzrost ryzyka zakrzepowo-zatorowego u chorych na nowotwory może się składać wiele czynników. Najistotniejszymi spośród nich są: wysoki hematokryt, zaawansowany wiek chorego, dłuższe unieruchomienie, duże zabiegi operacyjne, mnogie urazy, incydent zakrzepowo-zatorowy w wywiadzie, przewlekła niewydolność serca oraz sam typ nowotworu [26]. Znacznie wyższe ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych występuje w raku trzustki i raku żołądka oraz w szpiczaku plazmocytomowym w trakcie leczenia lekami immunomodulującymi [27, 28]. Nie ma jednak przekonujących dowodów klinicznych, że stosowanie ESA dodatkowo zwiększa ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych u chorych leczonych lenalidomidem lub talidomidem [29, 30].

W związku z brakiem prospektywnych badań z randomizacją, w których wykazano by, że leczenie przeciwzakrzepowe zmniejsza ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych u chorych otrzymujących ESA, oraz z wnioskami z metaanaliz wskazującymi na względnie niskie ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych leczonych ESA zgodnie z obecnie uznanymi wskazaniami samo leczenie ESA nie jest zaleceniem do stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej [31].

Tabela 4. Model oceny ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych leczonych ambulatoryjnie

Czynniki ryzyka	Punkty
Rak żołądka, rak trzustki	2
Rak płuc, pęcherza, jądra, nerki, chłoniak	1
Liczba płytek krwi przed chemioterapią $\geq 350\ 000/\mu\text{l}$	1
Stężenie hemoglobiny $< 10\ \text{g/dl}$ albo stosowanie ESA	1
Liczba leukocytów przed chemioterapią $> 11\ 000/\mu\text{l}$	1
Wskaźnik masy ciała $\geq 35\ \text{kg/m}^2$	1
Wysokie ryzyko — suma punktów ≥ 3	
Pośrednie ryzyko — suma punktów = 1–2	
Niskie ryzyko — suma punktów = 0	

Tabela 5. Model oceny ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych leczonych stacjonarnie (modyfikacja autorów)

Czynniki ryzyka	Punkty
Aktywny nowotwór złośliwy	3
Zakrzepica w wywiadzie (bez zakrzepicy powierzchniowej)	3
Ograniczenie mobilności	3
Trombofilia	3
Świeży (do miesiąca) uraz lub operacja chirurgiczna	2
Wiek ≥ 70 lat	1
Niewydolność serca i/lub płuc	1
Zawał serca i/lub udar niedokrwieny	1
Ostra infekcja i/lub choroba reumatologiczna	1
Wskaźnik masy ciała $\geq 30\ \text{kg/m}^2$	1
Aktualne leczenie hormonalne	1
Leczenie ESA	1
Wysokie ryzyko — suma punktów ≥ 4	

Należy mieć jednak na względzie inne czynniki ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych na nowotwory i uwzględniać podawanie ESA przy szacowaniu tego ryzyka indywidualnie dla każdego chorego. Pomocne mogą być przy tym uznane algorytmy obliczania wskaźnika ryzyka dla chorych leczonych ambulatoryjnie (przykładowy model przedstawiono w tabeli 4) [32] lub hospitalizowanych (przykładowy model przedstawiono w tabeli 5) [33].

2. Ryzyko nadciśnienia tętniczego — szczególnie narażeni są chorzy z przewlekłą niewydolnością nerek

Gdy ESA są stosowane zgodnie z dokumentacją rejestracyjną i na podstawie rekomendacji w zakresie leczenia niedokrwistości indukowanej chemioterapią i nie są podawane w przypadku, gdy stężenie Hb wynosi 12 g/dl lub więcej, wówczas nie obserwuje się niekorzystnego wpływu na czas przeżycia całkowitego; brak również

dowodów z badań klinicznych (zarówno pojedynczych badań, jak i metaanaliz) wskazujących na stymulujący wpływ ESA na progresję choroby nowotworowej lub jej nawrót [34–53].

Zalecenia

1. Wskazania do rozpoczęcia leczenia niedokrwistości

W większości przypadków niedokrwistości normowolemicznej ze stężeniem Hb powyżej 7 g/dl zapewnione jest prawidłowe utlenowanie tkanek bez konieczności uruchamiania mechanizmów adaptacyjnych, o ile wykonywane są zwykle czynności życiowe niewymagające większego wysiłku fizycznego. Przetaczanie krwinek czerwonych u większości osób ze stężeniem Hb wyższym niż 7 g/dl nie zwiększa ilości tlenu dostarczanego do narządów. U chorych z objawami ciężkiej niedokrwistości (objawy choroby niedokrwiennej serca, tachykardia, duszność, hipotensja ortostatyczna, męczliwość) wskazane jest przetoczenie krwinek czerwonych, gdy stężenie Hb jest niższe niż 8 g/dl. Większość chorych — nawet w stanie ciężkim — dobrze toleruje stężenie Hb w granicach 7–10 g/dl [54]. Nie stwierdza się wyższego wskaźnika śmiertelności w okresie okołoperacyjnym u chorych, u których przed zabiegiem stężenie Hb wynosiło 6–10 g/dl w porównaniu z chorymi ze stężeniem Hb powyżej 10 g/dl. Co więcej, istnieją doniesienia wskazujące, że liberalna strategia przetaczania krwinek czerwonych (stężenie Hb < 10 g/dl) wiąże się z wyższą śmiertelnością w porównaniu ze strategią restrykcyjną, w której stosowanie KKCz zlecane jest dopiero po obniżeniu się stężenia Hb poniżej 7–8 g/dl [55].

Należy podkreślić, że we wczesnych stadiach choroby nowotworowej obserwowano statystycznie istotną dodatnią korelację pomiędzy przetoczeniem KKCz i krótszym czasem przeżycia całkowitego oraz większą śmiertelnością. Zdaniem autorów niniejszych zaleceń istnieje ryzyko związane z leczeniem przetoczeniami KKCz niedokrwistości we wczesnym stadium choroby nowotworowej. Najprawdopodobniej jest to spowodowane immunomodulującym działaniem przetoczonego składnika krwi, które hamuje układ immunologiczny biorcy i osłabia jego funkcję kontrolującą rozwój choroby nowotworowej.

Jeżeli stężenie Hb wynosi powyżej 6 g/dl i u chorego nie występują objawy ciężkiej niedokrwistości wymagające pilnego przetoczenia KKCz, zaleca się diagnostykę przyczyn(y) niedokrwistości i zastosowanie postępowania odpowiedniego do diagnozy (np. wyrównanie niedoboru żelaza, zahamowanie krwawienia, zahamowanie hemolizy). Jeżeli powyższe postępowanie nie przynosi oczekiwanych efektów (wzrostu stężenia Hb powyżej 8 g/dl), można rozważyć zastosowanie ESA (ryc. 1). U chorych otrzymujących chemioterapię lub łącznie chemioterapię i radioterapię ESA powinny zostać włą-

czone przy stężeniu Hb poniżej 10 g/dl, jeśli występują objawy związane z niedokrwistością. Stosowanie ESA można rozważyć u wybranych chorych bez objawów niedokrwistości poddawanych chemioterapii przy stężeniu HB wynoszącym poniżej 8 g/dl.

Nie jest zalecane stosowanie ESA w profilaktyce niedokrwistości u chorych z prawidłowym stężeniem Hb przed chemioterapią.

Brak jednoznacznych dowodów, że przetoczenia UK-KCz mają korzystniejszy wpływ na przebieg choroby nowotworowej niż przetoczenia krwinek bez zmniejszonej liczby leukocytów. Ze względu jednak na wyższe ryzyko wystąpienia niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych związanych z obecnością leukocytów w koncentratkach (niehemolityczny odczyn gorączkowy, TRALI, immunizacja, przeniesienie CMV) wskazane jest stosowanie UKKCz u chorych na nowotwory, u których przewiduje się wielokrotne przetoczenia składników krwi.

2. Cele leczenia niedokrwistości

Leczenie chorych z niedokrwistością prowadzi się w celu: — zmniejszenia lub zniwelowania objawów niedokrwistości; — umożliwienia leczenia przeciwnowotworowego; — uzyskania lepszej jakości życia z uwzględnieniem oczekiwanego czasu życia chorego.

Cele te powinny zostać osiągnięte przy użyciu najmniej inwazyjnych i najbezpieczniejszych metod leczenia. Porównanie korzyści i ryzyk związanych ze sposobem leczenia przedstawia tabela 6.

3. Dawkowanie leków

Dawkowanie żelaza

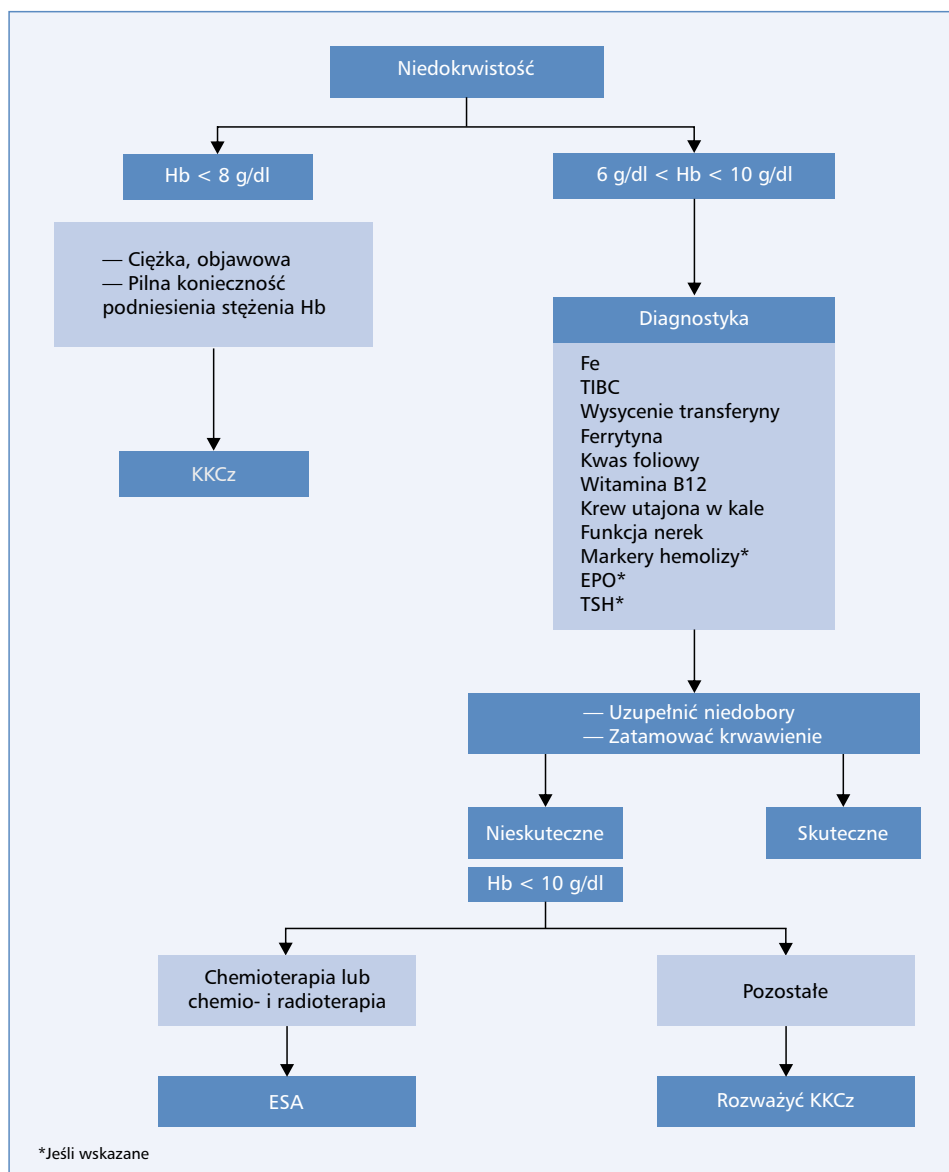
Ze względu na bardzo częste u chorych na nowotwory podwyższone stężenie hepcydyny, blokującej ferroportynę odpowiedzialną za transport żelaza z enterocytów do krwi, żelazo podawane doustnie nie będzie skuteczne. U tych chorych żelazo powinno być podawane tylko dożylnie. Obecnie stosowane preparaty żelaza są bezpieczne i zgodnie z zaleceniami Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medical Agency*) nie wymagają podania próbnej dawki [56]. Przy wyborze preparatu żelaza należy się kierować stopniem niedoboru i czasem suplementacji (tab. 7). Zalecana jest dawka 1000 mg jednorazowo lub w dawce podzielonej.

Dawkowanie ESA

Dawka początkowa ESA wynosi:

- epoetyna — 150 j./kg 3 ×/tydz. lub 30 000 j./tydz.;
- darbepoetyna — 2,25 µg/kg/tydz. lub 500 µg/3 tyg.

Konieczna jest wstępna ocena gospodarki żelazem i rozpoczęcie stosowania ESA dopiero po wyrównaniu



Rycina 1. Algorytm postępowania w niedokrwistości u chorych na nowotwory. Hb — hemoglobina; KKCz — koncentrat krwinek czerwonych; EPO; ESA (erythropoiesis stimulating agents) — czynniki stymulujące erytropoezę; TIBC (total iron binding capacity) — całkowita zdolność wiązania żelaza; TSH (thyroid-stimulating hormone) — hormon tyreotropowy

ewentualnych niedoborów. W trakcie leczenia wskazane jest monitorowanie u chorego stężenia Hb i zasobów żelaza [57]. W przypadku niedoboru żelaza konieczna jest jego suplementacja, ale tylko drogą dożylną.

Dawki ESA należy zmniejszyć o około 25–50%, jeżeli stężenie Hb wzrośnie do poziomu pozwalającego uniknąć przetoczenia krwinek czerwonych lub wzrośnie o więcej niż 2 g/dl w ciągu 4 tygodni.

Zaleca się szczególnie informowanie chorych o planowanym stosowaniu ESA wraz z udzieleniem wyczerpującej informacji dotyczącej celu leczenia i związanych z nim potencjalnych reakcji niepożądanych (zwłaszcza powikłań zakrzepowo-zatorowych). Zaleca się także

poinformowanie lekarza podstawowej opieki zdrowotnej o stosowaniu ESA.

Z wyjątkiem chorych otrzymujących epoetynę teta (podawaną celowo w niskiej początkowej dawce) zwiększenie dawek ESA i zmiana leków z grupy ESA u pacjentów bez odpowiedzi w ciągu 4–8 tygodni nie są zalecane. U chorych, u których nie stwierdzono przynajmniej początkowej odpowiedzi w zakresie Hb po upływie tego okresu, należy odstawić leki z grupy ESA.

Zaprzestanie stosowania ESA zalecane jest też po maksymalnie 4 tygodniach od zakończenia chemioterapii oraz w przypadku pojawienia się przeciwciał neutralizujących ESA.

Tabela 6. Korzyści i ryzyka związane ze sposobem leczenia niedokrwistości

Sposób leczenia niedokrwistości	Korzyści	Ryzyka i ograniczenia
Przetoczenia KKCz	Szybko niwelują objawy niedokrwistości, niezależnie od jej przyczyny i podwyższa stężenie Hb	Mogą być przyczyną wielu reakcji niepożądanych, w tym śmiertelnych Wymagają badań przedtransfuzyjnych Konieczność hospitalizacji Brak możliwości utrzymania stałego stężenia Hb Niekorzystny wpływ na układ immunologiczny (immunosupresja, możliwa interakcja z immunoterapią)
ESA	Możliwość leczenia ambulatoryjnego Stabilne stężenie Hb podczas leczenia Korzystny wpływ na układ immunologiczny Poprawa jakości życia chorych	Wzrost ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych Czas wymagany na uzyskanie efektu leczenia Wskazania ograniczone do grupy chorych otrzymujących chemioterapię lub chemo- i radioterapię Mogą być nieskuteczne u części chorych

Tabela 7. Dawki i minimalny czas infuzji preparatów żelaza

Preparat żelaza	Dawka maksymalna	Min. czas infuzji
Glukonian	125 mg	60 min
Sacharynian	200–500 mg	30–210 min
Dekstran	Różne	240–360 min
Derizomaltozyd	20 mg/kg	15 min (dla dawki ≤ 1000 mg)
Karboksymaltozyd	Od 20 mg/kg do 1000 mg	15 min

Piśmiennictwo

- Curt GA, Breitbart W, Cella D, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist*. 2000; 5(5): 353–360, doi: [10.1634/theoncologist.5-5-353](https://doi.org/10.1634/theoncologist.5-5-353), indexed in Pubmed: [11040270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11040270/).
- Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004; 40(15): 2293–2306, doi: [10.1016/j.ejca.2004.06.019](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.06.019), indexed in Pubmed: [15454256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15454256/).
- Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Rybaltowski M, et al. The Polish Cancer Anemia Survey (POLCAS): a retrospective multicenter study of 999 cases. *Int J Hematol*. 2009; 89(3): 276–284, doi: [10.1007/s12185-009-0273-x](https://doi.org/10.1007/s12185-009-0273-x), indexed in Pubmed: [19343481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19343481/).
- Podolak-Dawidziak M, Szczekliki A. *Choroby Wewnętrzne*. Kraków 2006: 1441–1464.
- Auerbach M, Henry DH. Increased importance of intravenous iron in chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol*. 2007; 25(15): 2145–2146, doi: [10.1200/JCO.2007.11.8364](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.8364), indexed in Pubmed: [17513828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17513828/).
- Bhide SA, Ahmed M, Rengarajan V, et al. Anemia during sequential induction chemotherapy and chemoradiation for head and neck cancer: the impact of blood transfusion on treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 73(2): 391–398, doi: [10.1016/j.ijrobp.2008.04.052](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.04.052), indexed in Pubmed: [18692326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18692326/).
- Chau JKM, Harris JR, Seikaly HR. Transfusion as a predictor of recurrence and survival in head and neck cancer surgery patients. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 39(5): 516–522, indexed in Pubmed: [20828514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20828514/).
- Panagopoulos ND, Karakantza M, Koletsis E, et al. Influence of blood transfusions and preoperative anemia on long-term survival in patients operated for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008; 62(2): 273–280, doi: [10.1016/j.lungcan.2008.02.025](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.02.025), indexed in Pubmed: [18430486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18430486/).
- Ling FC, Hoelscher AH, Vallböhmer D, et al. Leukocyte depletion in allogeneic blood transfusion does not change the negative influence on survival following transthoracic resection for esophageal cancer. *J Gastrointest Surg*. 2009; 13(4): 581–586, doi: [10.1007/s11605-008-0787-1](https://doi.org/10.1007/s11605-008-0787-1), indexed in Pubmed: [19152023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19152023/).
- Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T, et al. Perioperative blood transfusion promotes recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Surgery*. 1994; 115(3): 303–309, indexed in Pubmed: [8128355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8128355/).
- Schiergens TS, Rentsch M, Kasperek MS, et al. Impact of perioperative allogeneic red blood cell transfusion on recurrence and overall survival after resection of colorectal liver metastases. *Dis Colon Rectum*. 2015; 58: 74–82.
- Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1): CD005033, doi: [10.1002/14651858.CD005033.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005033.pub2), indexed in Pubmed: [16437512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16437512/).
- Vamvakas EC. Perioperative blood transfusion and cancer recurrence: meta-analysis for explanation. *Transfusion*. 1995; 35(9): 760–768, doi: [10.1046/j.1537-2995.1995.35996029162.x](https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1995.35996029162.x), indexed in Pubmed: [7570938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7570938/).
- Thomas P, Michelet P, Barlesi F, et al. Impact of blood transfusions on outcome after pneumonectomy for thoracic malignancies. *Eur Respir J*. 2007; 29(3): 565–570, doi: [10.1183/09031936.00059506](https://doi.org/10.1183/09031936.00059506), indexed in Pubmed: [17079259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17079259/).
- Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, et al. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg*. 2003; 237(6): 860–869, doi: [10.1097/01.SLA.0000072371.95588.DA](https://doi.org/10.1097/01.SLA.0000072371.95588.DA), indexed in Pubmed: [12796583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796583/).
- Cescon M, Vetrone G, Grazi GL, et al. Trends in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1500 consecutive unselected cases over 20 years. *Ann Surg*. 2009; 249(6): 995–1002, doi: [10.1097/SLA.0b013e3181a63c74](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181a63c74), indexed in Pubmed: [19474679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19474679/).
- Sarani B, Dunkman WJ, Dean L, et al. Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. *Crit Care Med*. 2008; 36(4): 1114–1118, doi: [10.1097/CCM.0b013e318168f89d](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318168f89d), indexed in Pubmed: [18379235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18379235/).

18. Castillo JJ, Dalia S, Pascual SK. Association between red blood cell transfusions and development of non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Blood*. 2010; 116: 2897–2907.
19. Radziwon P, Wojtukiewicz MZ. Bezpieczne i skuteczne stosowanie składników krwi w onkologii. W: Wojtukiewicz MZ, Deptala A (red.). *Problemy hematologiczne u chorych na nowotwory*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2014: 449–475.
20. Ydy LR, Shlessarenko N, de Aguiar-Nascimento JE. Effect of perioperative allogeneic red blood cell transfusion on the immune-inflammatory response after colorectal cancer resection. *World J Surg*. 2007; 31(10): 2044–2051, doi: [10.1007/s00268-007-9159-3](https://doi.org/10.1007/s00268-007-9159-3), indexed in Pubmed: [17671807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17671807/).
21. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, et al. ESMO Guidelines Committee, ESMO Guidelines Committee. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018; 29(Suppl 4): iv96–iv9iv110, doi: [10.1093/annonc/mdx758](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx758), indexed in Pubmed: [29471514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29471514/).
22. Zhang J, Zou YR, Zhong X, et al. Erythropoietin pretreatment ameliorates renal ischaemia-reperfusion injury by activating PI3K/Akt signalling. *Nephrology (Carlton)*. 2015; 20(4): 266–272, doi: [10.1111/nep.12384](https://doi.org/10.1111/nep.12384), indexed in Pubmed: [25581532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25581532/).
23. Rong R, Xijun X. Erythropoietin pretreatment suppresses inflammation by activating the PI3K/Akt signaling pathway in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Exp Ther Med*. 2015; 10(2): 413–418, doi: [10.3892/etm.2015.2534](https://doi.org/10.3892/etm.2015.2534), indexed in Pubmed: [26622330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26622330/).
24. Lisowska M, Bryl E, Witkowski JM. Wpływ rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny na układ odpornościowy. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2009; 3: 359–366.
25. Li J, Xu J, Yan X, et al. Targeting Interleukin-6 (IL-6) Sensitizes Anti-PD-L1 Treatment in a Colorectal Cancer Preclinical Model. *Med Sci Monit*. 2018; 24: 5501–5508, doi: [10.12659/MSM.907439](https://doi.org/10.12659/MSM.907439), indexed in Pubmed: [30087314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30087314/).
26. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Taskforce for the Elderly. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer*. 2007; 43(2): 258–270, doi: [10.1016/j.ejca.2006.10.014](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.10.014), indexed in Pubmed: [17182241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17182241/).
27. Musallam KM, Dahdaleh FS, Shamseddine Al, et al. Incidence and prophylaxis of venous thromboembolic events in multiple myeloma patients receiving immunomodulatory therapy. *Thromb Res*. 2009; 123(5): 679–686, doi: [10.1016/j.thromres.2008.09.008](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2008.09.008), indexed in Pubmed: [18992924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18992924/).
28. Zonder JA. Thrombotic complications of myeloma therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006: 348–355, doi: [10.1182/asheducation-2006.1.348](https://doi.org/10.1182/asheducation-2006.1.348), indexed in Pubmed: [17124082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17124082/).
29. Galli M, Elice F, Crippa C, et al. Recombinant human erythropoietin and the risk of thrombosis in patients receiving thalidomide for multiple myeloma. *Haematologica*. 2004; 89(9): 1141–1142, indexed in Pubmed: [15377478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15377478/).
30. Knight R, DeLap RJ, Zeldis JB. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2006; 354(19): 2079–2080, doi: [10.1056/NEJMc053530](https://doi.org/10.1056/NEJMc053530), indexed in Pubmed: [16687729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16687729/).
31. Mulder F, Candeloro M, Kamphuisen PW, et al. CAT-prediction collaborators. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2019; 104(6): 1277–1287, doi: [10.3324/haematol.2018.209114](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.209114), indexed in Pubmed: [30606788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30606788/).
32. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2020; 38(5): 496–520, doi: [10.1200/JCO.19.01461](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461), indexed in Pubmed: [31381464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31381464/).
33. Germini F, Agnelli G, Fedele M, et al. Padua prediction score or clinical judgment for decision making on antithrombotic prophylaxis: a quasi-randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 42(3): 336–339, doi: [10.1007/s11239-016-1358-z](https://doi.org/10.1007/s11239-016-1358-z), indexed in Pubmed: [27052516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27052516/).
34. Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol*. 2009; 27(17): 2838–2847, doi: [10.1200/JCO.2008.19.1130](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.1130), indexed in Pubmed: [19380447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19380447/).
35. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009; 180(11): E62–E71, doi: [10.1503/cmaj.090470](https://doi.org/10.1503/cmaj.090470), indexed in Pubmed: [19407261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19407261/).
36. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer — meta-analysis based on individual patient data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3): CD007303, doi: [10.1002/14651858.CD007303.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007303.pub2), indexed in Pubmed: [19588423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19588423/).
37. Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer*. 2010; 102(2): 301–315, doi: [10.1038/sj.bjc.6605498](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605498), indexed in Pubmed: [20051958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20051958/).
38. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12: CD003407, doi: [10.1002/14651858.CD003407.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003407.pub5), indexed in Pubmed: [23235597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23235597/).
39. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA*. 2008; 299(8): 914–924, doi: [10.1001/jama.299.8.914](https://doi.org/10.1001/jama.299.8.914), indexed in Pubmed: [18314434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18314434/).
40. Vansteenkiste J, Glaspy J, Henry D, et al. Benefits and risks of using erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in lung cancer patients: study-level and patient-level meta-analyses. *Lung Cancer*. 2012; 76(3): 478–485, doi: [10.1016/j.lungcan.2011.12.015](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.12.015), indexed in Pubmed: [22277104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22277104/).
41. Hedenus M, Osterborg A, Tomita D, et al. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on survival and other outcomes in patients with lymphoproliferative malignancies: a study-level meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2012; 53(11): 2151–2158, doi: [10.3109/10428194.2012.684347](https://doi.org/10.3109/10428194.2012.684347), indexed in Pubmed: [22497574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22497574/).
42. Moebus V, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. AGO Breast Study Group. Adding epoetin alfa to intense dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2013; 105(14): 1018–1026, doi: [10.1093/jnci/djt145](https://doi.org/10.1093/jnci/djt145), indexed in Pubmed: [23860204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23860204/).
43. Nitz U, Oberhoff C, Reimer T, et al. Adjuvant chemotherapy with or without darbepoetin in node-positive breast cancer: a safety analysis from the phase III ARA plus trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, San Antonio, Texas 2011.
44. Pirker R, Ramlau RA, Schuette W, et al. Safety and efficacy of darbepoetin alfa in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer treated with platinum plus etoposide. *J Clin Oncol*. 2008; 26(14): 2342–2349, doi: [10.1200/JCO.2007.15.0748](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0748), indexed in Pubmed: [18467726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467726/).
45. Delarue R, Haioun C, Coiffier B, et al. Survival effect of darbepoetin alfa in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with immunochemotherapy: The LNH03-6B study. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 29(15_suppl): 9048, doi: [10.1200/jco.2011.29.15_suppl.9048](https://doi.org/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.9048).
46. Engert A, Josting A, Haverkamp H, et al. Epoetin alfa in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of the randomized placebo-controlled GHSG HD15EPO trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28(13): 2239–2245, doi: [10.1200/JCO.2009.25.1835](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.1835), indexed in Pubmed: [20368566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20368566/).
47. Aapro M, Jelkmann W, Constantinescu SN, et al. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer. *Br J Cancer*. 2012; 106(7): 1249–1258, doi: [10.1038/bjc.2012.42](https://doi.org/10.1038/bjc.2012.42), indexed in Pubmed: [22395661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22395661/).
48. Hedenus M, Vansteenkiste J, Kotasek D, et al. Darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia: disease progression and survival analysis from four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Clin Oncol*. 2005; 23(28): 6941–6948, doi: [10.1200/JCO.2005.03.434](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.434), indexed in Pubmed: [16192582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16192582/).
49. Boogaerts M, Oberhoff C, Ten Bokkel Huinink W, et al. Epoetin beta (NeoRecormon) therapy in patients with solid tumours receiving platinum and non-platinum chemotherapy: a meta-analysis. *Anticancer Res*. 2006; 26(1B): 479–484, indexed in Pubmed: [16739308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16739308/).
50. Seidenfeld J, Piper M, Bohlius J, et al. Comparative effectiveness of epoetin and darbepoetin for managing anemia in patients undergoing cancer treatment: comparative effectiveness review. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK42982> (2006).
51. Aapro M, Osterwalder B, Scherhag A, et al. Epoetin-beta treatment in patients with cancer chemotherapy-induced anaemia: the impact of initial haemoglobin and target haemoglobin levels on survival, tumour progression and thromboembolic events. *Br J Cancer*. 2009; 101(12): 1961–1971, doi: [10.1038/sj.bjc.6605255](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605255), indexed in Pubmed: [19997109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19997109/).
52. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98(10): 708–714, doi: [10.1093/jnci/djj189](https://doi.org/10.1093/jnci/djj189), indexed in Pubmed: [16705125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16705125/).
53. Gascón P, Nagarkar R, Šmakal M, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Noninferiority Study of the Long-Term Safety and Efficacy of Darbepoetin Alfa for Chemotherapy-Induced Anemia in Patients With Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2020;

- 15(2): 190–202, doi: [10.1016/j.jtho.2019.10.005](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.005), indexed in Pubmed: [31629060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31629060/).
54. Hebert PC, McDonald BJ, Tinmouth A. Clinical consequences of anemia and red cell transfusion in the critically ill. *Crit Care Clin.* 2004; 20: 225–235.
55. McIntyre LA, Fergusson DA, Hutchison JS, et al. Effect of a liberal versus restrictive transfusion strategy on mortality in patients with moderate to severe head injury. *Neurocrit Care.* 2006; 5(1): 4–9, doi: [10.1385/ncc.5:1:4](https://doi.org/10.1385/ncc.5:1:4), indexed in Pubmed: [16960287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16960287/).
56. European Medicines Agency: Assessment report for: Iron containing intravenous (IV) medicinal products. EMEA/H/A-31/1322. European Medicines Agency, 2013 [Last accessed: July 15, 2018] Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/IV_iron_31/WC500150771.pdf.
57. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *Blood Advances.* 2019; 3(8): 1197–1210, doi: [10.1182/bloodadvances.2018030387](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018030387).

**Kamila Wojas-Krawczyk¹, Patryk Jasielski¹, Paweł Krawczyk¹, Tomasz Jankowski¹,
 Magdalena Wójcik-Superczyńska¹, Katarzyna Reszka², Izabela Chmielewska¹,
 Jarosław Buczkowski¹, Tomasz Kucharczyk¹, Justyna Szumiło³, Jarosław Kołb-Sielecki⁴,
 Youssef Sleiman⁵, Aleksandra Szczęśna⁶, Tomasz Ciszewski⁷, Rodryg Ramlau⁸,
 Grażyna Jagiełło⁹, Piotr Krudys¹⁰, Janusz Milanowski¹**

¹Katedra i Klinika Pneumologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Instytut Genetyki i Immunologii GENIM Sp. z o.o. w Lublinie

³Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁴Samodzielny Publiczny Zespół Gruzlicy i Chorób Płuc w Olsztynie

⁵Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. św. Rafała w Czerwonej Górze

⁶Mazowieckie Centrum Leczenia Chorób Płuc i Gruzlicy w Otwocku

⁷Szpital Wojewódzki im. św. Ojca Pio w Przemyślu

⁸Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁹Kujawsko-Pomorskie Centrum Pulmonologii w Bydgoszczy

¹⁰Izerskie Centrum Pulmonologii i Chemioterapii w Szklarskiej Porębie

Ocena rearanżacji genu *ROS1* za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* w niedrobnokomórkowym raku płuca

Analysis of *ROS1* gene rearrangement incidence among NSCLC patients with fluorescent *in situ* hybridization technique

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Wojas-Krawczyk K, Jasielski P, Krawczyk P, et al. Analysis of *ROS1* gene rearrangement incidence among NSCLC patients with fluorescent *in situ* hybridization technique. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCPr.2020.0024.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Kamila Wojas-Krawczyk

Katedra i Klinika Pneumologii,
Onkologii i Alergologii

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

Tel. +48 81 724 42 93

e-mail: kamilawojas@wp.pl

STRESZCZENIE

Wstęp. Rearanżację genu kodującego protoonkogen ROS (*ROS1*) obserwuje się u bardzo niewielkiego odsetka (1–2%) chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Charakterystyka kliniczna chorych z omawianym zaburzeniem genu *ROS1* jest podobna jak w grupie chorych z rearanżacją genu *ALK*. Wykrycie nieprawidłowości w genie *ROS1* stanowi niezmiernie ważny czynnik predykcyjny, umożliwiający zastosowanie kryzotyribu w pierwszej linii leczenia u chorych na NDRP w stopniu IIIB (chorzy poza możliwością leczenia radykalnego) lub IV. W związku z dodaniem kryzotyribu do listy leków refundowanych od stycznia 2019 roku analiza tej zmiany genetycznej powinna być częścią panelu badań molekularnych wykonywanych u chorych na miejscowo zaawansowanego i zaawansowanego NDRP w ramach kwalifikacji do leczenia ukierunkowanego molekularnie.

Cel badania. Celem badania była analiza częstości występowania rearanżacji genu *ROS1* wśród chorych na NDRP w stadium IIIB lub IV, kwalifikowanych do terapii ukierunkowanych molekularnie. Przedstawiono także trudności metodologiczne badania fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH), wykonywanego w celu wykrycia tej nieprawidłowości genetycznej.

Materiał i metody. Analiza rearanżacji genu *ROS1* została przeprowadzona za pomocą metody fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* w próbkach materiału pobranego od 573 chorych na NDRP o typie innym niż plaskonabłonkowy w trakcie rutynowej diagnostyki patomorfologicznej.

Wyniki. Analizie poddano materiał uzyskany z guza nowotworowego, utrwalony w formalinie i zarchiwizowany w parafinie. U 408 chorych uzyskano materiał histologiczny, a u 165 — cytologiczny (cytobłok). U 439 chorych otrzymano wiarygodny (diagnostyczny) wynik badania rearanżacji genu *ROS1* (76,61%). Głównymi przeszkodami w dokonaniu analizy w pozostałych przypadkach były mała liczba komórek nowotworowych oraz wysokie zakłócenia fluorescencyjne tła i fragmentacja jąder komórkowych. Rearanżację genu *ROS1* wykryto u 9 chorych na raka gruczołowego (1,57% wszystkich chorych), w tym u 5 mężczyzn i 4 kobiet. U 19 chorych zaobserwowano inne

nieprawidłowości dotyczące genu *ROS1*, przede wszystkim polisomią badanego fragmentu genu *ROS1* (3,32%). Polisomia nie współistniała z rearanżacją genu *ROS1*.

Wnioski. Fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* stanowi użyteczne narzędzie w wykrywaniu rearanżacji genu *ROS1*. Badanie może być przeprowadzone w materiale zarówno histologicznym, jak i cytologicznym (cytoblok). Niezmiernie istotne dla uzyskania wiarygodnego wyniku są jednak prawidłowe utrwalenie materiału oraz odpowiednia liczba komórek nowotworowych w badanym preparacie.

Słowa kluczowe: rearanżacja genu *ROS1*, fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*, niedrobnokomórkowy rak płuca, kryzotynib

ABSTRACT

Introduction. The rearrangement of the gene encoding ROS protooncogene (*ROS1*) is observed in a very small percentage (1–2%) of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). The clinical characteristics of *ROS1*-positive patients are similar to those observed in the group of patients with *ALK* gene rearrangement. Detection of *ROS1* gene rearrangement is an extremely important predictive factor enabling the use of crizotinib in the 1st line of NSCLC patients with stage IIIB or IV. Due to the addition of crizotinib to the list of reimbursed drugs from January 2019, the analysis of this genetic change should be part of a molecular tests panel performed in patients with locally advanced and advanced NSCLC in the qualification for molecularly targeted treatment.

Aim of the study. Analysis of *ROS1* gene rearrangement incidence among NSCLC patients in stage IIIB or IV qualified for molecularly targeted therapies. Presentation of methodological difficulties with fluorescent *in situ* hybridization (FISH) technique which is used to detect *ROS1* genetic abnormality.

Materials and methods. The analysis of *ROS1* gene rearrangement was carried out using fluorescent *in situ* hybridization technique in tissue samples taken from 573 NSCLC patients of non-squamous cell type during routine pathomorphological diagnostics.

Results. The material obtained from the tumor was fixed in formalin and archived in paraffin. Histological material was obtained from 408 patients, and from 165 — cytological (cytoblock). A reliable (diagnostic) result of the *ROS1* gene rearrangement was obtained in 439 patients (76.61%). The main difficulties for *ROS1* gene analysis were low number of cancer cells, as well as high background fluorescence interference and fragmentation of cell nuclei. *ROS1* gene rearrangement was detected in 9 patients with adenocarcinoma (1.57% among all patients), including 5 men and 4 women. In 19 patients, other abnormalities regarding the *ROS1* gene were observed, primarily the polysomy of the examined *ROS1* gene fragment (3.32%). Polysomy did not coexist with the *ROS1* rearrangement.

Conclusion. Fluorescent *in situ* hybridization is a useful tool in detecting *ROS1* gene rearrangement. The test can be performed in both histological and cytological material (cytoblock). However, the correct fixation of the material and the appropriate number of tumor cells in the tested samples is extremely important for obtaining a reliable result.

Key words: *ROS1* rearrangement, fluorescence *in situ* hybridization, non-small cell lung cancer, crizotinib

Wprowadzenie

Rozpoczęcie procesu karcynogenezy związane jest z pojawieniem się somatycznej (niedziedzicznej), pojedynczej mutacji w onkogenie, która skutkuje zaburzeniem podstawowych procesów fizjologicznych, a w konsekwencji prowadzi do niekontrolowanych podziałów komórek. W odniesieniu do tego podstawowego założenia terapia ukierunkowana molekularnie to leczenie blokujące nieprawidłowy szlak sygnałowy w komórkach nowotworowych. Skuteczność terapii ukierunkowanej molekularnie zależy zatem od obecności (lub braku) mutacji kierującej (*driver mutation*) [1, 2].

Obecnie dostępnych jest kilka terapii ukierunkowanych molekularnie w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Znaczącą odpowiedź kliniczną po zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozyno-

wej (IKT) EGFR (takich jak gefitynib, erlotynib, afatynib, ozymertynib, dakomitynib) obserwuje się u chorych na NDRP z wykrytą mutacją aktywującą w genie kodującym receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*). W Polsce refundowane są gefitynib, erlotynib, afatynib oraz — dla wybranych chorych — ozymertynib. Inny rodzaj terapii ukierunkowanej molekularnie polega na zastosowaniu inhibitorów kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, *anaplastic lymphoma kinase*) u chorych ze stwierdzoną rearanżacją genu *ALK*. W tej grupie leków refundacją w Polsce objęte są kryzotynib, cerytynib i alektynib, natomiast rejestrację na terenie Unii Europejskiej (UE) mają jeszcze brygatynib i lorlatynib [3–5]. U chorych na NDRP z mutacjami w genie *BRAF* w krajach UE z powodzeniem stosuje się inhibitory BRAF i MEK: dabrafenib i trametynib, a w przypadku rearanżacji ge-

nów NTRK — larotrektytib i entrektytib (leki w Polsce nierefundowane) [5].

Kolejną grupę leków ukierunkowanych molekularnie, które znalazły zastosowanie u chorych na NDRP, stanowią inhibitory ROS1. Gen *ROS1*, znajdujący się na chromosomie 6 (lokalizacja cytogenetyczna: 6p22), koduje receptor o aktywności kinazy tyrozynowej ROS, należący do rodziny receptorów insulinowych, ewolucyjnie spokrewniony z receptorem ALK [6–8]. Nieprawidłowości molekularne stwierdzone u chorych na NDRP to rearanżacja genu *ROS1*. Nieprawidłowość ta występuje u zaledwie 1–2% chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego, a charakterystyka kliniczna chorych z rearanżacją genu *ROS1* jest podobna jak u chorych na NDRP ze stwierdzoną nieprawidłowością w genie *ALK* [6–8].

W grupie chorych z rearanżacją genu *ROS1* istnieje możliwość zastosowania inhibitora kinaz tyrozynowych ALK, ROS1 i MET — kryzotylibu. W prospektywnych badaniach klinicznych na leczenie odpowiadało ponad 70% chorych na NDRP z rearanżacją genu *ROS1* otrzymujących kryzotylib w pierwszej linii leczenia, a mediana czasu wolnego od progresji wynosiła u nich 19,2 miesiąca [8, 9]. Z tych względów diagnostyka rearanżacji genu *ROS1* powinna zostać niezwłocznie włączona do panelu badań molekularnych oferowanych chorym na miejscowo zaawansowanego i zaawansowanego NDRP. W Polsce taka procedura diagnostyczna dostępna jest w coraz szerszym zakresie od stycznia 2019 roku, kiedy to kryzotylib został objęty refundacją dla chorych na gruczołowego raka płuca z rearanżacją genu *ROS1*.

Cel badania

Celem prezentowanego badania była ocena częstości występowania rearanżacji oraz innych nieprawidłowości molekularnych genu *ROS1* oznaczonych przy pomocy fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) u chorych na miejscowo zaawansowanego i zaawansowanego NDRP. Ponadto przedstawiono trudności metodologiczne badania FISH, stosowanego w celu wykrycia nieprawidłowości genu *ROS1*.

Materiał i metody

Charakterystyka badanej grupy

Analizie poddano materiał uzyskany z guza nowotworowego od 573 chorych na NDRP o typie innym niż rak płaskonabłonkowy, utrwalony w formalinie i zarchiwizowany w parafinie. Badanie rearanżacji genu *ROS1* wykonywano po wykluczeniu obecności mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji genu *ALK*. U 408 chorych

Tabela 1. Analiza demograficzna pacjentów poddanych ocenie rearanżacji genu *ROS1*

Płeć [n (%)]	
Kobiety	226 (39,44%)
Mężczyźni	347 (60,56%)
Wiek (lata, średnia ± odchylenie standardowe)	
Kobiety	65,85 ± 8,89
Mężczyźni	66,22 ± 8,13
Rozpoznanie histopatologiczne NDRP	
Gruczolakorak	464 (80,10%)
Pozostałe NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy	109 (19,90%)
Ekspresja TTF1 na komórkach nowotworowych	
Ekspresja TTF1 obecna	270 (47,12%)
Ekspresja TTF1 nieobecna	77 (13,44%)
Ekspresja TTF1 nie była badana	226 (39,44%)
Rodzaj materiału poddanego analizie	
Materiał histologiczny (drobne wycinki i materiał operacyjny)	408 (71,20%)
Cytoblok	165 (28,80%)

TTF1 (*thyroid transcription factor type 1*) — tarczycowy czynnik transkrypcji typu 1

badanie przeprowadzono w materiale histologicznym, a u 165 — cytologicznym (cytoblok). Charakterystykę demograficzną i kliniczną chorych podsumowano w tabeli 1.

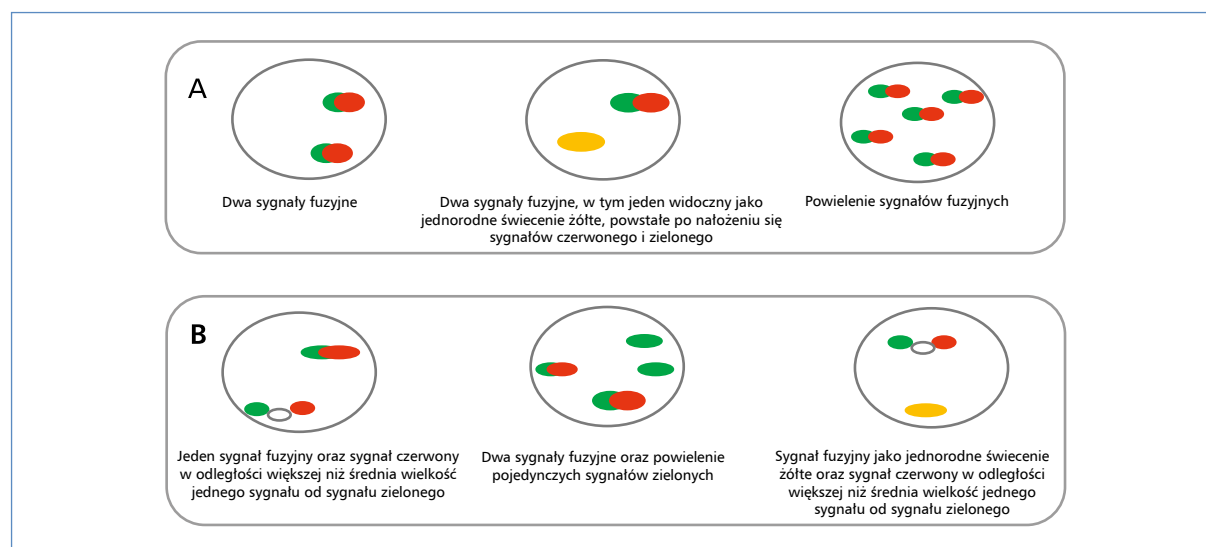
Procedura analizy rearanżacji genu *ROS1* z wykorzystaniem metody FISH

Sposób analizy rearanżacji genu *ROS1* jest analogiczny do sposobu analizy rearanżacji genu *ALK*. W trakcie badania rearanżacji genu *ROS1* ocenia się jego integralność, czyli badamy fakt zaistnienia pęknięcia nici DNA i przemieszczenia się fragmentu genu *ROS1* w inne miejsce w genomie, ale nie badamy rodzaju powstałej fuzji genowej [8]. W metodzie FISH używamy sond molekularnych, czyli krótkich odcinków DNA komplementarnych do interesujących nas sekwencji w badanym DNA. W diagnostyce rearanżacji genu *ROS1* stosuje się dwie sondy: sondę z fluorochromem zielonym (*green*), która pokrywa sekwencje DNA proksymalne, bliżej do regionu wrażliwego na pęknięcia genu *ROS1*, oraz sondę z fluorochromem czerwonym (*red* lub *orange*), której sekwencje są komplementarne dystalnie do regionu wrażliwego na pęknięcia w genie *ROS1* (na podstawie *ZytoLight® SPEC ROS1 Dual Color Break Apart Probe*). Wykonując badanie metodą FISH, należy wziąć pod uwagę fakt, że producenci sond molekularnych mogą znakować je w różny sposób, co ma ogromne znaczenie przy interpretacji uzyskanych wyników.

Tabela 2. Możliwości wykonania oznaczenia rearanżacji genu *ROS1* w różnych materiałach

Materiał tkankowy — bloczek parafinowy	Materiał z biopsji gruboigłowej — bloczek parafinowy	Materiał z kriobiopsji	Materiał cytologiczny — cytoblok	Materiał cytologiczny H+E lub Papanicolaou — szkiełko mikroskopowe	Płynna biopsja — krew obwodowa
+++	+++	+ (Metoda musi zostać zwalidowana przez laboratorium)	++	– (Tylko eksperyment medyczny wykorzystujący stabilność DNA w niektórych preparatach cytologicznych wybarwionych techniką Papanicolaou lub H+E)	– (Tylko eksperyment medyczny wykonywany przy wykorzystaniu wolno krążące komórki nowotworowe)

H+E — hematoksylina + eozyna

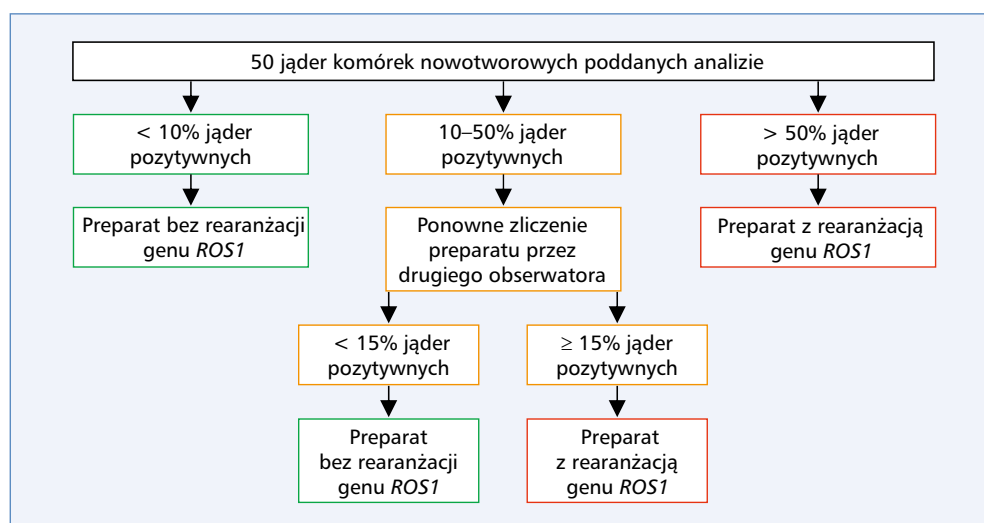
Rycina 1. Schematy możliwych do obserwacji sygnałów z sond fluorescencyjnych w przypadku: A — jąder komórek nowotworowych bez rearanżacji genu *ROS1*; B — jąder komórek nowotworowych z obecną rearanżacją genu *ROS1*

Procedura laboratoryjna postępowania z materiałem do badania rearanżacji genu *ROS1* opiera się na zastosowaniu gotowych zestawów umożliwiających odparafinowanie materiału tkankowego, utrwalenie, trawienie w buforze proteazowym, denaturację oraz hybrydyzację ze swoistą sondą molekularną. W procedurze tej należy postępować zgodnie z instrukcją podaną przez producenta oraz trzeba zwalidować zastosowaną metodykę w laboratorium. W prezentowanej pracy użyto sondy molekularnej *ZytoLight® SPEC ROS1 Dual Color Break Apart Probe* (ZytoVision, Niemcy), zestawu *Vysis Paraffin Pretreatment & Post-Hybridization Wash Buffer Kit* (Abbott, USA), natomiast oceny świecenia sygnałów fluorescencyjnych dokonano w mikroskopie Axio Scope (Zeiss, Niemcy). Należy też pamiętać, że podobnie jak w przypadku analizy rearanżacji genu *ALK*, nie we wszystkich materiałach możliwe jest przeprowadzenie analizy rearanżacji genu *ROS1*. W tabeli 2 zestawiono materiały, które są dostarczane do laboratoriów

i w których istnieje możliwość wykonania oznaczenia metodą FISH.

Jądro komórki nowotworowej jest oceniane jako pozytywne (z obecną rearanżacją genu *ROS1*), gdy przerwa pomiędzy pomarańczowym lub czerwonym i zielonym sygnałem jest większa niż średnica największego sygnału w parze lub gdy występuje izolowany sygnał zielony przy współwystępowaniu sygnałów fuzyjnych (na podstawie *ZytoLight® SPEC ROS1 Dual Color Break Apart Probe*). Schematy możliwych do obserwacji sygnałów z sond fluorescencyjnych przedstawiono na rycinie 1.

Wynik badania rearanżacji genu *ROS1* uznaje się za pozytywny, gdy w 15% badanych jąder komórek nowotworowych stwierdza się opisane nieprawidłowości sygnałów. Jednak, aby zapobiec błędowi stroniczości, zaleca się, by badanie wykonywało dwóch laborantów [8]. Schemat postępowania diagnostycznego przy ocenie rearanżacji genu *ROS1* zaprezentowano na rycinie 2.



Rycina 2. Algorytm postępowania przy ocenie rearanżacji genu *ROS1* metodą FISH (na podstawie [8])

W celu porównania średnich z dwóch niezależnych od siebie grup użyto testu t-Studenta oraz programu Statistica v. 13.1. Oceny, czy zaobserwowany rozkład danej cechy zależy od innej zmiennej, dokonano przy zastosowaniu testu χ^2 Pearsona. Analizę przeżycia przeprowadzono metodą Kaplana–Meiera za pomocą MedCalc v. 18.11.6.

Wyniki

Analiza częstości występowania nieprawidłowości genu *ROS1*

Badanie rearanżacji genu *ROS1* metodą FISH przeprowadzono u 573 chorych na NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy. W 439 przypadkach (76,61%) udało się otrzymać wiarygodny wynik badania, natomiast aż w 134 (23,39%) przypadkach nie uzyskano wyniku diagnostycznego. Wśród materiałów niediagnostycznych znajdowało się 55 materiałów cytologicznych utrwalonych w postaci cytobłoków (co stanowiło 33% wszystkich cytobłoków nadesłanych do badania) oraz 79 materiałów histologicznych (co stanowiło 19,4% wszystkich materiałów histologicznych). W związku z tym niediagnostyczny wynik badania rearanżacji genu *ROS1* uzyskiwano istotnie częściej w materiałach cytologicznych niż histologicznych ($p = 0,00035$; $\chi^2 = 12,798$).

Ograniczenia analizy rearanżacji genu *ROS1* metodą FISH wynikały przede wszystkim ze zbyt małej liczby komórek nowotworowych w badanym materiale oraz z braku sygnałów sond molekularnych, najprawdopodobniej z powodu nieprawidłowego utrwalenia materiałów przesłanych do badań. Przedlaboratoryjna obróbka materiału histologicznego i cytologicznego ma niezwykle

ważny wpływ na możliwość uzyskania diagnostycznego wyniku badania rearanżacji genów metodą FISH.

W badanej grupie rearanżację genu *ROS1* wykryto u 9 chorych, co stanowiło 1,57% wszystkich badanych osób. Rearanżację wykryto u 5 mężczyzn i u 4 kobiet ($p = 0,757$; $\chi^2 = 0,096$). U wszystkich chorych *ROS1*-pozytywnych rozpoznano gruczolakoraka płuca (1,94% chorych na raka gruczołowego). U 6 chorych *ROS1*-pozytywnych zaobserwowano ekspresję białka TTF1 na komórkach nowotworowych, a u pozostałych 3 nie stwierdzono ekspresji tego markera gruczołowego raka płuca ($p = 0,415$; $\chi^2 = 0,664$). U chorych *ROS1*-pozytywnych mediana odsetka jąder komórek nowotworowych z rearanżacją genu *ROS1* wynosiła 18%, a mediana liczby kopii genu *ROS1* — 2,6.

U 138 (24,08%) chorych zaobserwowano jądra komórek nowotworowych z rearanżacją genu *ROS1*, jednak z wynikiem niespełniającym kryteriów włączenia chorego do leczenia ukierunkowanego molekularnie (< 15% jąder komórek nowotworowych z rearanżacją genu *ROS1*). U 19 chorych (3,32% badanych) odnotowano polisomię genu *ROS1* (≥ 4 kopie genu *ROS1* w jądrze komórkowym), ale w żadnym przypadku nieprawidłowość ta nie współistniała z rearanżacją genu *ROS1*. W całej grupie badanej mediana liczby kopii genu *ROS1* wynosiła 2,4. Nie zależała ona istotnie od płci, wieku, diagnozy patomorfologicznej ani od obecności ekspresji TTF1 i CK7 na komórkach nowotworowych.

Czas życia chorych z oznaczonym statusem genu *ROS1*

W badanej grupie leczenie ukierunkowane molekularnie za pomocą kryzotyribu otrzymało 6 chorych z rearanżacją genu *ROS1* (u 3 pozostałych osób z tej

grupy przebieg choroby był niekorzystny i uniemożliwił zastosowanie leczenia systemowego). U chorych bez rearanżacji genu *ROS1* leczenie pierwszej linii pembrolizumabem otrzymało 54 chorych wykazujących ekspresję PD-L1 na ponad 50% komórek nowotworowych (9,57%), a 412 chorych otrzymało chemioterapię (73,05%), przy czym immunoterapię drugiej linii otrzymało 16 chorych (liczba ta znacznie wzrosła w trakcie obserwacji, gdyż obserwację chorych autorzy rozpoczęli od stycznia 2019 roku). Żadnego leczenia systemowego ze względu na zły stan sprawności i obecność chorób towarzyszących nie otrzymało 98 chorych (17,38%).

Mediana całkowitego przeżycia (mOS, *median of overall survival*) nie zależała od płci, wieku, diagnozy patomorfologicznej, obecności rearanżacji genu *ROS1* ani liczby kopii genu *ROS1* w jądrach komórek nowotworowych. Wartość mOS u chorych na NDRP typu „niepłaskonabłonkowego” z ekspresją TTF1 na komórkach nowotworowych wynosiła 13 miesięcy, a u chorych bez ekspresji tego markera tylko 7 miesięcy [hazard względny (HR, *hazard ratio*) = 0,5634; $p = 0,01$]. Wartość mOS u chorych otrzymujących chemioterapię pierwszej linii, a następnie immunoterapię drugiej linii wynosiła 29 miesięcy [95-procentowy przedział ufności (95% CI, *confidence interval*): 20,0–29,0], natomiast u chorych otrzymujących tylko chemioterapię — 14 miesięcy (95% CI: 10,0–30,0), a u chorych bez leczenia systemowego (z powodu złego stanu sprawności) — 2 miesiące. Mediana całkowitego przeżycia u chorych z rearanżacją genu *ROS1* leczonych kryzotynibem oraz u chorych z ekspresją PD-L1 na ponad 50% komórek nowotworowych otrzymujących immunoterapię pierwszej linii przy użyciu pembrolizumabu nie została osiągnięta. Różnice te były istotne statystycznie ($p < 0,0001$). W grupie chorych leczonych kryzotynibem w chwili przeprowadzenia analizy statystycznej 5 pacjentów nadal żyło (2–13 miesięcy leczenia), a 1 chory zmarł po 7 miesiącach od wdrożenia leczenia ukierunkowanego molekularnie.

Dyskusja

Rearanżacja genu *ROS1* została po raz pierwszy wykryta u chorego na raka płuca w 2007 roku [10]. Obecnie zmiana ta jest stosunkowo dobrze poznana — szacuje się, że występuje u 1–2% chorych na NDRP. Chorzy z rearanżacją genu *ROS1* to zazwyczaj młodzi chorzy na raka gruczołowego (około 40.–50. roku życia), zauważalny jest jednak wzrost częstości występowania rearanżacji *ROS1* także u chorych powyżej 70. roku życia. Spośród pacjentów z rearanżacją genu *ROS1* 70% nigdy nie paliło tytoniu, a 30% pali aktualnie lub paliło w przeszłości [9, 11]. Nie zaobserwowano znaczących różnic w występowaniu rearanżacji w zależności od rasy chorych na NDRP — w badaniu przeprowadzonym przez IASLC

(*International Association for the Study of Lung Cancer*) rearanżację genu *ROS1* stwierdzono u 2,3% chorych rasy azjatyckiej, u 2% chorych rasy kaukaskiej oraz u 1,6% chorych zamieszkujących Amerykę Północną. Opisuje się jednak różnice lokalne w częstości występowania rearanżacji *ROS1* — w badaniu przeprowadzonym w północnych Indiach nieprawidłowość tę wykryto u 2,8% chorych na NDRP [12]. Jak do tej pory trudno określić częstość występowania tej nieprawidłowości genetycznej w polskiej populacji chorych na NDRP. W prezentowanym badaniu rearanżacja genu *ROS1* została wykryta u 1,57% chorych na NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy oraz u 1,94% chorych na raka gruczołowego, co stanowi potwierdzenie ogólnoświatowej częstości występowania tej nieprawidłowości genetycznej.

Mimo sporadycznego występowania omawianej rearanżacji genu *ROS1* korzyści z jej rozpoznawania i włączania leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych *ROS1*-pozytywnych mogą być znaczące. W badaniu klinicznym PROFILE1001 leczeniu kryzotynibem poddano 53 chorych na miejscowo zaawansowanego i zaawansowanego NDRP z wykrytą rearanżacją genu *ROS1*. Odsetek odpowiedzi na terapię wyniósł 72%, a mOS wyniosła 51,4 miesiąca [13]. W kolejnym badaniu skuteczność kryzotynibu w pierwszej linii leczenia ($n = 30$) została porównana do chemioterapii opartej na związkach platyny i pemetreksedzie ($n = 47$) u chorych na NDRP z rearanżacją genu *ROS1*. Mediana czasu obserwacji wyniosła 28,1 miesiąca. Odsetek obiektywnych odpowiedzi w grupie otrzymującej kryzotynib był wyższy niż w grupie chorych otrzymujących chemioterapię (odpowiednio: 86,7% vs. 44,7%; $p < 0,001$). Ponadto, w grupie chorych leczonych kryzotynibem obserwowano istotne wydłużenie czasu wolnego od progresji (18,4 miesiąca) w odniesieniu do chorych otrzymujących chemioterapię (8,6 miesiąca; $p < 0,001$). Mediana czasu całkowitego przeżycia dla chorych otrzymujących kryzotynib nie została osiągnięta, natomiast u chorych otrzymujących chemioterapię wyniosła ona 28,4 miesiąca (efekt zjawiska *cross-over*) [14].

Od stycznia 2019 roku kryzotynib uzyskał w Polsce refundację jako terapia ukierunkowana molekularnie dla chorych na NDRP w stopniu IIIB lub IV z rearanżacją genu *ROS1*. Problemem, z którym mogą się zetknąć klinicyści planujący terapię kryzotynibem u chorych *ROS1*-pozytywnych, jest rozwijająca się w trakcie leczenia oporność na ten lek. Gainor i wsp. zaobserwowali, że aż 53% chorych poddanych leczeniu kryzotynibem rozwija oporność, która najprawdopodobniej wiąże się z pojawianiem się nowych mutacji w genie *ROS1* [15]. Problem oporności na kryzotynib mogą rozwiązać badania nad drugą generacją inhibitorów *ROS1*. Przykładem użyteczności tej grupy leków może być udowodniona skuteczność lorlatynibu oraz repotretynibu, obserwowana u pacjentów *ROS1*-pozytywnych, u których

wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu kryzotynibu [16].

W Polsce do diagnostyki rearanżacji genu *ROS1* stosuje się metodę fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* z wykorzystaniem specyficznych sond molekularnych. Jest to skuteczna i sprawdzona metoda diagnostyczna, cechująca się wysoką czułością i swoistością, a zestawy do tej diagnostyki posiadają certyfikaty CE-IVD (*franc. Conformance Européenne-ang. in vitro diagnostic*). Opisywane w literaturze wyniki fałszywie dodatnie mogą wynikać z wykrycia nieaktywnej fuzji w genie *ROS1*, powstałej w wyniku obróbki posttranskrypcyjnej, ale jest to sytuacja kazuistyczna. W rezultacie zachodzącej rearanżacji genu *ROS1* może wchodzić w fuzje z innymi genami, np. *TPD52L1*, znajdującym się niedaleko lokalizacji genu *ROS1*. Zaistnienie takiej fuzji genów partnerskich może być problemem diagnostycznym w metodzie FISH [8, 17]. Jednak do tej pory jest to technika najszerszej wykorzystywana w diagnostyce rearanżacji genu *ROS1*, a jedyne jej ograniczenia to możliwość uszkodzenia materiału genetycznego komórek nowotworowych w trakcie nieprawidłowego utrwalenia i zabezpieczenia materiału tkankowego oraz zbyt niska liczba komórek nowotworowych w ocenianych materiałach. Trwają badania nad możliwością wykrycia obecności nieprawidłowego, fuzyjnego białka zawierającego *ROS1* na powierzchni komórek nowotworowych metodą immunohistochemiczną (IHC) [8], która w ostatnich miesiącach uzyskała certyfikat CE-IVD. W niektórych laboratoriach jest ona już rutynowo wykorzystywana w przesiewowym badaniu występowania nieprawidłowości genu *ROS1*. Należy jednak pamiętać, że wszystkie dodatnie wyniki badania IHC na obecność białka fuzyjnego zawierającego *ROS1* muszą być nadal potwierdzane metodą FISH. Kolejną techniką, która może być stosowana w analizie nieprawidłowości genu *ROS1*, jest sekwencjonowanie nowej generacji (NGS, *next generation sequencing*) [8].

Podsumowując, można stwierdzić, że analiza rearanżacji genu *ROS1* u chorych na miejscowo zaawansowanego lub zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca powinna być standardem w diagnostyce czynników predykcyjnych. Chorzy z rearanżacją genu *ROS1*, dzięki nowym generacjom leków, mają szansę na istotne wydłużenie czasu życia i poprawę jego jakości. Metoda FISH stanowi podstawową metodę diagnostyczną, ale należy przede wszystkim pamiętać, że przedlaboratoryjna obróbka materiału histologicznego i cytologicznego ma niezwykle istotny wpływ na możliwość uzyskania

diagnostycznego i wiarygodnego wyniku badania rearanżacji genów tą metodą.

Piśmiennictwo

- Raparia K, Villa C, DeCamp MM, et al. Molecular profiling in non-small cell lung cancer: a step toward personalized medicine. *Arch Pathol Lab Med.* 2013; 137(4): 481–491, doi: [10.5858/arpa.2012-0287-RA](https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0287-RA), indexed in Pubmed: [23544937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23544937/).
- Rosell R, Bivona TG, Karachaliou N. Genetics and biomarkers in personalisation of lung cancer treatment. *Lancet.* 2013; 382(9893): 720–731, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)61715-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61715-8), indexed in Pubmed: [23972815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23972815/).
- Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, et al. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2010; 46(10): 1773–1780, doi: [10.1016/j.ejca.2010.04.002](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.04.002), indexed in Pubmed: [20418096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20418096/).
- Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med.* 2012; 18(3): 378–381, doi: [10.1038/nm.2658](https://doi.org/10.1038/nm.2658), indexed in Pubmed: [22327623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22327623/).
- Jassem J, Krzakowski M. Nowotwory klatki piersiowej. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Wydanie III. Via Medica, Gdańsk 2018.
- Birchmeier C, O'Neill K, Riggs M, et al. Characterization of ROS1 cDNA from a human glioblastoma cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990; 87(12): 4799–4803, doi: [10.1073/pnas.87.12.4799](https://doi.org/10.1073/pnas.87.12.4799), indexed in Pubmed: [2352949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2352949/).
- Charest A, Lane K, McMahon K, et al. Fusion of FIG to the receptor tyrosine kinase ROS in a glioblastoma with an interstitial del(6)(q21q21). *Gen Chrom Cancer.* 2003; 37(1): 58–71, doi: [10.1002/gcc.10207](https://doi.org/10.1002/gcc.10207), indexed in Pubmed: [12661006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12661006/).
- Tsao MS, Hirsch RR, Yatabe Y, et al. IASLC Atlas of ALK and ROS1 testing in lung cancer. Second Edition. 2016.
- Shaw AT, Ou SHI, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371(21): 1963–1971, doi: [10.1056/NEJMoa1406766](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406766), indexed in Pubmed: [25264305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25264305/).
- Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell.* 2007; 131(6): 1190–1203, doi: [10.1016/j.cell.2007.11.025](https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.025), indexed in Pubmed: [18083107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18083107/).
- Bergethon K, Shaw AT, Ou SHI, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol.* 2012; 30(8): 863–870, doi: [10.1200/JCO.2011.35.6345](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.6345), indexed in Pubmed: [22215748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22215748/).
- Mehta A, Saifi M, Batra U, et al. Incidence of -rearranged non-small-cell lung carcinoma in india and efficacy of crizotinib in lung adenocarcinoma patients. *Lung Cancer (Auckl).* 2020; 11: 19–25, doi: [10.2147/LCTT.S244366](https://doi.org/10.2147/LCTT.S244366), indexed in Pubmed: [32158297](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32158297/).
- Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol.* 2019; 30(7): 1121–1126, doi: [10.1093/annonc/mdz131](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz131), indexed in Pubmed: [30980071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30980071/).
- Shen L, Qiang T, Li Z, et al. First-line crizotinib versus platinum-pemetrexed chemotherapy in patients with advanced ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *Cancer Med.* 2020; 13: 1–9, doi: [10.1002/cam4.2972](https://doi.org/10.1002/cam4.2972), indexed in Pubmed: [32167664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167664/).
- Gainor JF, Tseng D, Yoda S, et al. Patterns of metastatic spread and mechanisms of resistance to crizotinib in ROS1-positive non-small-cell lung cancer. *JCO Precis Oncol.* 2017; 10, doi: [10.1200/PO.17.00063](https://doi.org/10.1200/PO.17.00063), indexed in Pubmed: [29333528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29333528/).
- Shaw A, Felip E, Bauer T, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(12): 1590–1599, doi: [10.1016/s1470-2045\(17\)30680-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30680-0).
- Zhu VW, Upadhyay D, Schrock AB, et al. TPD52L1-ROS1, a new ROS1 fusion variant in lung adenocarcinoma identified by comprehensive genomic profiling. *Lung Cancer.* 2016; 97: 48–50, doi: [10.1016/j.lungcan.2016.04.013](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.04.013), indexed in Pubmed: [27237027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27237027/).

Elżbieta Bylina, Czesław Osuch, Piotr Rutkowski

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

Analiza oceny wiarygodności różnych systemów klasyfikacji ryzyka związanych z nawrotami nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) — wpływ genotypowania guza pierwotnego

Analysis of reliability of different risk classification for assessment of relapses of gastrointestinal stromal tumors (GIST) — the impact of primary tumor genotyping

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Bylina E, Osuch C, Rutkowski P. Analysis of reliability of different risk classification for assessment of relapses of gastrointestinal stromal tumors (GIST) — the impact of primary tumor genotyping. *Oncol Clin Pract.* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0032.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
 Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
 Kości i Czerniaków
 Narodowy Instytut Onkologii
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
 ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
 e-mail: piotr.rutkowski@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

Wstęp. Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) są najczęstszymi nowotworami pochodzenia mezenchymalnego przewodu pokarmowego. Podstawowym sposobem leczenia GIST jest radykalne leczenie chirurgiczne. Niestety u 40–50% pacjentów dochodzi do nawrotu choroby, głównie pod postacią przerzutów do wątroby i do otrzewnej. GIST stanowią grupę nowotworów o różnych cechach morfologiczno-patologicznych oraz molekularnych i różnym przebiegu klinicznym, dlatego ich przebieg biologiczny jest trudny do określenia. Niemniej, dysponujemy obecnie 5 klasyfikacjami, które oceniają ryzyko nawrotu choroby po pierwotnym leczeniu chirurgicznym. Cele niniejszej pracy obejmują analizę czynników rokowniczych w odniesieniu do ryzyka nawrotu choroby i przeżyć całkowitych oraz porównanie wiarygodności klinicznej opracowanych dotychczas klasyfikacji oceny ryzyka nawrotu z próbą przedstawienia nowej klasyfikacji, uwzględniającej genotyp pierwotnego GIST.

Materiał i metody. Materiał stanowiła grupa 697 chorych na pierwotny GIST leczonych z intencją wyleczenia, zgromadzona prospektywnie w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Narodowego Instytutu Onkologii. Wszystkich chorych sklasyfikowano na podstawie 5 istniejących klasyfikacji ryzyka nawrotu. Przeprowadzono analizę jedno- i wieloczynnikową dla takich parametrów jak czas wolny od nawrotu choroby (DFS) oraz czas przeżycia całkowitego (OS). Oceniono zależność wymienionych parametrów od następujących czynników: płeć, wiek, lokalizacja, status mutacji w guzie pierwotnym, wielkość guza pierwotnego, liczba mitoz/50 HPF, marginesy chirurgiczne oraz pęknięcie guza. Kolejna analiza dotyczyła porównania dokładności istniejących klasyfikacji oceny ryzyka nawrotu. Analizę przeprowadzono za pomocą krzywych ROC i zaproponowano nowy model klasyfikacyjny z uwzględnieniem analizy mutacji, jak również takich czynników jak płeć i wiek dla wybranych spośród istniejących już modeli oceny ryzyka nawrotu.

Wyniki. Analiza jedno- i wieloczynnikowa wykazała istotność statystyczną następujących zmiennych: płeć męska ($p = 0,02$), indeks mitotyczny 5–10/50 HPF i $> 10/50$ HPF ($p < 0,001$), wielkość 5–10 cm i > 10 cm ($p < 0,001$), lokalizacja poza żołądkiem ($p < 0,001$), resekcja R1 ($p < 0,001$), pęknięcie guza ($p < 0,001$) i obecność mutacji genu *KIT* w eksonie 11, obejmującej delecję 557–558, oraz genu *KIT* w eksonie 9 ($p = 0,009$) jako negatywnych czynników prognostycznych mających wpływ na DFS. Pięcioletnie przeżycia bez nawrotu choroby w badanej grupie wyniosły 57,3%. Mediana DFS wyniosła 76 miesięcy. Negatywne czynniki prognostyczne dla OS to: wiek < 40 lat ($p = 0,045$), indeks mitotyczny 5–10/50 HPF i $> 10/50$ HPF ($p < 0,001$), pierwotny rozmiar guza 5–10 cm

$i > 10$ cm ($p < 0,001$), operacja R1 lub pęknięcie guza ($p < 0,001$). Wszystkie istniejące klasyfikacje ryzyka wykazały wartość prognostyczną do oceny różnic w DFS i OS, nie znaleziono istotnych różnic między poszczególnymi klasyfikacjami oceny ryzyka nawrotu. Ponadto poprawiono wiarygodność wszystkich tych klasyfikacji, dodając płeć/wiek i status mutacji. Wartość dodana statusu mutacji dla lepszej oceny ryzyka była najbardziej znacząca, gdy zastosowano ją w grupach pośredniego ryzyka według różnych klasyfikacji ($p < 0,01$).

Wnioski. Wszystkie obecnie stosowane klasyfikacje oceny ryzyka nawrotu GIST pozwalają na wiarygodną ocenę ryzyka nawrotu. Mutacje obejmujące delecje 557–558 w eksonie 11 genu *KIT* są najczęściej obecne w grupie o wysokim ryzyku nawrotu. Chorzy, u których potwierdzono obecność mutacji w eksonie 18 genu *PDGFRA* oraz *wild-type*, cechują się lepszym rokowaniem. Wiarygodność istniejących klasyfikacji do oceny ryzyka nawrotu choroby po resekcji GIST można poprawić, dodając status mutacji, szczególnie w grupach o pośrednim ryzyku nawrotu, co powinno ułatwić podjęcie decyzji terapeutycznych w kontekście leczenia uzupełniającego.

Słowa kluczowe: GIST, klasyfikacje ryzyka, genotypowanie

ABSTRACT

Background. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. Radical surgery is the primary treatment for GIST. Unfortunately, 40–50% of patients relapse, mainly due to hepatic and peritoneal metastases. Currently, the treatment of choice for locally advanced, inoperable or metastatic GIST is the use of tyrosine kinase inhibitors, including imatinib. GISTs are a group of tumors with various morphological, pathological and molecular features as well as different clinical courses, therefore their biological course is difficult to determine. Nevertheless, we currently have 5 classifications that assess the risk of relapse after surgery. The aim of this study was to analyze prognostic factors with regard to the risk of recurrence and the overall survival, and to compare the clinical reliability of the recurrence risk classifications developed so far with an attempt to present a new classification including the genotype of primary GIST.

Patients and methods. The material consisted of a group of 697 patients with primary GIST treated with the intention to cure, collected prospectively as part of the GIST clinical register, Department of Soft Tissue/Bone Sarcoma and Melanoma, Maria Skłodowska-Curie Nationale Research Institute of Oncology in Warsaw. All patients were classified based on 5 existing recurrence risk classifications. Univariate and multivariate analysis were performed for disease free survival (DFS) and overall survival (OS). The relationships of the following factors with DFS and OS were assessed: sex, age, primary tumor mutational status, primary tumor location, primary tumor size, number of mitoses/50 HPF, surgical margins and the presence of tumor rupture. The next analysis concerned the comparison of the accuracy of existing recurrence risk classifications. The analysis was performed using ROC curves and a new classification model was proposed including mutation analysis as well as factors such as gender and age for selected existing recurrence risk assessment models.

Results. Univariate and multivariate analyses showed statistical significance of variables such as: male sex ($p = 0.02$), mitotic index 5–10/50 HPF and $> 10/50$ HPF ($p < 0.001$), primary tumor size 5–10 cm and > 10 cm ($p < 0.001$), primary tumor location outside of the stomach ($p < 0.001$), R1 surgery ($p < 0.001$), tumor rupture ($p < 0.001$), and the presence of mutations in the *KIT* gene exon 11 including deletion 557–558 and in the *KIT* gene exon 9 ($p = 0.009$) as negative prognostic factors affecting disease recurrence. Five-year disease free survival rate was 57.3%. Median DFS was 76 months. Negative prognostic factors for OS are: age < 40 ($p = 0.045$), mitotic index 5–10/50 HPF and $> 10/50$ HPF ($p < 0.001$), primary tumor size 5–10 cm and > 10 cm ($p < 0.001$), R1 surgery and tumor rupture ($p < 0.001$). All existing recurrence risk classifications showed a prognostic value for assessing differences in DFS and OS, no significant differences were found between individual recurrence risk classifications. In addition, the reliability of all these classifications was improved by adding gender, age and mutation status. The value added of mutation status for better risk assessment was most significant when used in intermediate risk groups according to different classifications ($p < 0.01$).

Conclusion. All current GIST recurrence risk classifications allow for reliable assessment of recurrence risk. Mutations involving deletions 557–558 in the *KIT* gene exon 11 are most often present in the group at high risk of recurrence. Patients with confirmed mutations in the *PDGFRA* gene exon 18 and wild-type genotype have a favorable prognostic effect. The reliability of existing classifications for assessing the risk of relapse after GIST resection can be improved by adding mutation status, especially in groups at intermediate risk of relapse, which should facilitate therapeutic decisions in the context of adjuvant therapy.

Key words: GIST, risk classification, genotyping

Wprowadzenie

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumor*) są najczęstszymi nowotworami pochodzenia mezenchymalnego przewodu pokarmowego. Nowotwory te najczęściej występują w żołądku (40–70%), jelicie cienkim (20–40%) znacznie rzadziej w jelicie grubym (5–15%) oraz rzadko (> 5%) w przełyku i śródbrzusznie [1–3]. Zdecydowana większość GIST charakteryzuje się występowaniem mutacji aktywującej protoonkogenu *KIT* (ok. 70–80%) oraz genu *PDGFRA*, czyli receptora alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu (*PDGFRA*, *platelet-derived growth factor receptor alpha*) (ok. 5–15%). „Dziki typ” (WT, *wild type*) stanowi pozostałą część GIST (ok. 15%), w której nie stwierdza się mutacji w obrębie genu *KIT* lub *PDGFRA*. Charakterystycznym markerem immunohistochemicznym GIST jest CD117 i dodatnia reakcja wskazująca na obecność tego antygenu występuje w ok. 95% przypadków, co stanowi najważniejsze kryterium w diagnostyce różnicowej [2, 4, 5].

Do chwili obecnej nie dysponujemy wiarygodnymi i jasnymi danymi, które umożliwiłyby odpowiedź na pytanie o częstość występowania i zapadalność na te nowotwory, ale liczbę istotnych klinicznie przypadków szacuje się na 3–4 na milion mieszkańców na rok [6–11].

Podstawowym sposobem leczenia GIST jest radykalne leczenie chirurgiczne, polegające na usunięciu nowotworu w granicach zdrowych tkanek. Radykalne leczenie operacyjne pozwala na uzyskanie 5-letnich przeżyć bez nawrotu choroby u 35–65% chorych [12–16]. Niestety u 40–50% pacjentów po potencjalnie leczniczej operacji dochodzi do nawrotu choroby, głównie pod postacią przerzutów do wątroby i śródbrzusznych [5, 17].

W wyniku sytuacji, w której mamy do czynienia z nawrotami u tak dużej grupy chorych oraz sukcesem terapeutycznym drobnocząsteczkowego inhibitora kinazy tyrozynowej (IKT) — metanosulfonianu imatynibu (imatynib) — w leczeniu miejscowo nieresekcyjnych i/lub przerzutowych GIST [18–23], leczenie uzupełniające imatynibem wprowadzono do praktyki klinicznej w celu zmniejszenia nawrotów choroby/poprawy wyliczeń chorych [19, 24–28]. W badaniach wskazano również, że efekt leczenia uzupełniającego wiąże się z genotypem nowotworu, a skuteczność dłuższego leczenia uzupełniającego imatynibem była najbardziej widoczna w grupie chorych na GIST z obecnością delekcji lub insercji delekcji w eksonie 11 *KIT*. Oczywiście kwestiami do dyskusji pozostają leczenie uzupełniające imatynibem u chorych na GIST o pośrednim ryzyku nawrotu, to, która z obecnych klasyfikacji oceny ryzyka nawrotu powinna być używana, a także czy należy stosować leczenie uzupełniające w GIST o genotypach wykazujących małą wrażliwość na imatynib [26–28].

GIST stanowią grupę nowotworów o różnych cechach morfologiczno-patologicznych i różnorodnym przebiegu klinicznym [2]. Ich przebieg biologiczny jest trudny do określenia i jak wiadomo z dotychczas przeprowadzonych analiz, zależy od kilku podstawowych kryteriów: wielkości i lokalizacji guza pierwotnego oraz indeksu mitotycznego [29]. Konsensus opracowany przez Narodowy Instytut Zdrowia (NIH, *National Institutes of Health*) w Stanach Zjednoczonych w 2001 roku po raz pierwszy przedstawił praktyczny schemat oceny ryzyka przebiegu klinicznego GIST, uwzględniając wielkość guza pierwotnego oraz indeks mitotyczny (tab. 1) [13, 30].

Następną klasyfikacją oceniającą ryzyko nawrotu i ściśle z tym związane rokowanie chorych jest klasyfi-

Tabela 1. Czynniki uwzględnione w klasyfikacjach oceny ryzyka nawrotu GIST oraz w modelu z dodaniem mutacji

Cecha	<i>National Institutes of Health</i> (NIH)	System Miettinena i Lasoty (AFIP-NCCN)	NIH wg Joensuu	TNM (wg AJCC 2010 i 2017)	Nomogram Golda	Model z mutacją oceniany w pracy
Wielkość guza	X	X	X	X	X	X
Liczba mitotyczna	X	X	X	X	X	X
Lokalizacja guza		X	X	X	X	X
Pęknięcie guza			X			X
Obecność przerzutów, cecha N oraz M				X		
Prawdopodobny czas przeżycia 2 i 5 lat bez nawrotu choroby, wyrażony w %					X	
Dodanie mutacji						X

kacja, którą zaproponowali Miettinen i Lasota z AFIP (*Armed Forces Institute of Pathology*), uwzględniając lokalizację guza pierwotnego. Udowodnili oni, analizując około 1600 przypadków GIST, że nowotworom o dużej wielkości (> 10 cm) umiejscowionym w żołądku, o małym indeksie mitotycznym, towarzyszy jedynie 12-procentowe ryzyko nawrotu, przy czym dla GIST umiejscowionych w jelicie cienkim przy podobnych parametrach ryzyko nawrotu wzrasta do > 50% [31, 32].

Kolejnym dodatkowym negatywnym czynnikiem prognostycznym nawrotu GIST po leczeniu operacyjnym jest perforacja guza pierwotnego (niezależnie, czy jest ona samoistna, czy powstała w wyniku działań śródoperacyjnych). Teza ta stała się podstawą do stworzenia kolejnej klasyfikacji. Joensuu zmodyfikował klasyfikację NIH, włączając do niej lokalizację guza pierwotnego (żołądek vs. inne lokalizacje) oraz perforację guza jako czynnik rokowniczy niezależny od wielkości i indeksu mitotycznego. Pacjenci z perforacją guza cechują się wysokim ryzykiem nawrotu choroby, wynikającym z możliwości powstania wszczepów śródtrzewnowych podczas perforacji [33].

Jedną z ostatnich klasyfikacji, zaproponowaną przez AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) i w dużej mierze opartą na klasyfikacji Miettinen i Lasoty, jest przedstawiony w styczniu 2010 roku i obecnie używany system TNM (*tumor, node, metastasis*), stworzony specjalnie dla GIST. Klasyfikacja ta zakłada podział lokalizacji guza pierwotnego na wywodzące się z żołądka i inne [34, 35].

Nomogram, który pod koniec 2009 roku przedstawili Gold i wsp., to kolejna klasyfikacja oceniająca ryzyko nawrotu choroby, uwzględniająca indeks mitotyczny, wielkość guza pierwotnego oraz lokalizację. Na podstawie liczby punktów umożliwia oszacowanie i wyrażenie w procentach prawdopodobnego czasu przeżycia (2 i 5 lat) bez nawrotu GIST. Sugeruje się, że nomogram ocenia wystąpienie nawrotu choroby lepiej niż klasyfikacja NIH, jest podobny do klasyfikacji zaproponowanej przez Miettinen i Lasotę i tak jak wcześniejsze systemy, może być stosowany do kwalifikacji chorych i podejmowania decyzji co do leczenia uzupełniającego [36]. Nie uwzględnia on jednak ewentualnej perforacji guza, wielkość guza natomiast traktuje jako zmienną ciągłą.

Badania molekularne GIST pozwoliły na odkrycie obecności dwóch wzajemnie wykluczających się mutacji w genach *KIT* i *PDGFRA*. Wymienione mutacje powodują nadmierną ekspresję i aktywację protoonkogenów *KIT* i *PDGFRA*. Mutacje w GIST najczęściej obserwuje się w genie *KIT* (80–90%), przy czym większość z nich występuje w eksonie 11, rzadziej w eksonie 9 i sporadycznie w eksonach 13 i 17. Mutacja w genie *PDGFRA* jest rzadsza, występuje w około 5–10% GIST i dotyczy

najczęściej eksonu 18, rzadziej zaś eksonu 12. W około 10–15% GIST nie obserwuje się występowania mutacji w żadnym z powyższych genów — tzw. dziki typ (*WT, wild type*) [37–40]. Z dotychczas przeprowadzonych analiz wynika, że obecność mutacji w genie *KIT* lub *PDGFRA* jest istotna dla przewidywania odpowiedzi na leczenie imatynibem, co więcej — dane pokazują, że istotną rolę odgrywa również mutacja w określonym eksonie. Chorzy posiadający mutacje w eksonie 11 *KIT* lepiej odpowiadają na leczenie imatynibem, podczas gdy chorzy posiadający mutacje w eksonie 9 częściej wykazują oporność na terapię tym lekiem. Wyniki analiz potwierdzają tezę o stosowaniu dawki 800 mg/d. u chorych z mutacjami w eksonie 9 *KIT* [41–43].

Określenie rodzaju mutacji może przypuszczalnie mieć również znaczenie rokownicze w pierwotnych GIST, chociaż obecnie nie dysponujemy danymi, które pozwoliłyby na jednoznaczne potwierdzenie tej tezy. Trudności w wykazaniu takich zależności wynikają z patogenezy GIST, gdyż mutacje *KIT* stanowią bardzo wczesny etap w powstawaniu tych nowotworów i nie mogą być samodzielnym czynnikiem decydującym o agresywnym przebiegu GIST. W kilku badaniach potwierdzono zależność pomiędzy niektórymi mutacjami *KIT* a bardziej agresywnym przebiegiem, jednak inne badania potwierdziły, że mutacje te występują również w bardzo małych GIST o klinicznie łagodnym przebiegu [44–46]. Wyniki dotychczasowych analiz sugerują dalsze prace w celu oceny znaczenia rokowniczego mutacji *KIT* w większych grupach chorych [47]. Istnieją też sugestie, że mutacja *PDGFRA* w pierwotnym guzie występuje prawie wyłącznie w GIST wywodzących się z żołądka i charakteryzujących się bardziej indolentnym przebiegiem choroby [48].

Najistotniejszy problem po leczeniu pierwotnych GIST stanowi ustalenie istotnych i niezależnych czynników rokowniczych. Stwierdzenie to jest tym istotniejsze, że obecnie wiemy już o co najmniej kilku parametrach klinicznych i/lub molekularnych, które mogą wpływać na rokowanie i wyniki leczenia chorych na GIST.

Obecnie dysponujemy 5 systemami oceny ryzyka nawrotu GIST po leczeniu chirurgicznym (tab. 1), przy czym żaden z proponowanych systemów nie uwzględnia statusu mutacji jako jednego z czynników, który mógłby mieć wpływ na ryzyko nawrotu. Próbę włączenia statusu mutacji podjęto podczas tworzenia systemu TNM AJCC, ale z uwagi na małą liczbę danych ostatecznie jej nie uwzględniono [34].

Ocena, który spośród aktualnie dostępnych i używanych systemów oceny ryzyka najlepiej przewiduje ryzyko nawrotu na podstawie ocenianych czynników rokowniczych, tak aby mógł być stosowany w praktyce klinicznej, oraz czy i jakie znaczenie ma włączenie statusu mutacji do systemu oceny ryzyka pierwotnych GIST, jest przedmiotem tej pracy (tab. 1).

Materiał i metody

Analizie poddano dane dotyczące grupy 697 chorych na pierwotny GIST, leczonych chirurgicznie z intencją wyleczenia (resekcja R0/R1), zgromadzone prospektywnie w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowego Instytutu Badawczego od 2001 roku. Analizowana grupa chorych liczyła 375 (53,8%) kobiet oraz 322 (46,2%) mężczyzn, leczonych radykalnie chirurgicznie w latach 2001–2011. Dane o chorych i ich leczeniu uzyskano na podstawie analizy dokumentacji medycznej pacjentów, natomiast dane dotyczące przeżyć chorych pochodziły z Krajowego Rejestru Nowotworów. Do analizowanej grupy włączono tylko chorych po leczeniu chirurgicznym pierwotnie resekcyjnego GIST bez cech rozsiewu choroby w chwili rozpoznania oraz z potwierdzonym badaniem histopatologicznym. Wszyscy chorzy w analizowanej grupie zostali poddani radykalnej (makroskopowo) resekcji i nie otrzymywali leczenia uzupełniającego. Po resekcji pierwotnego GIST pacjenci poddani byli ścisłej obserwacji lekarskiej, podczas której wykonywano badanie przedmiotowe oraz tomografię komputerową jamy brzusznej i miednicy, zgodnie z zaleceniami dla chorych na GIST o wysokim i pośrednim ryzyku nawrotu, co 3–4 miesiące przez pierwsze 2 lata po resekcji pierwotnego GIST, następnie co 6 miesięcy do 5 lat od pierwotnej operacji i po upływie 5 lat i raz w roku w przypadku resekcji GIST o niskim stopniu agresywności [48]. W 291 przypadkach wykonano analizę mutacji genów *KIT* oraz *PDGFRA*. Materiał do badań molekularnych pochodził z bloczków parafinowych i/lub ze świeżo mrożonej tkanki guza. Analizie molekularnej poddano eksony 9, 11, 13, 14 i 17 genu *KIT* oraz eksony 12 i 18 genu *PDGFRA*.

Wszystkich chorych sklasyfikowano pod kątem ryzyka nawrotu na podstawie 5 istniejących klasyfikacji. Szczegółowe dane kliniczno-patologiczne oraz molekularne przedstawiono w tabeli 2.

Analiza statystyczna

Chorzy poddani analizie byli obserwowani od 2001 roku (data związana z utworzeniem Rejestru Klinicznego GIST) do sierpnia 2013 roku. Jako końcową datę operacji pacjentów włączonych do analizy przyjęto grudzień 2010 roku. Podczas obserwacji oceniano częstość nawrotów choroby na podstawie badań tomografii komputerowej. Przeżycia wolne od nawrotów (DFS, *disease free survival*) obliczano od daty resekcji GIST do daty nawrotu miejscowego, daty wystąpienia przerzutów odległych lub daty ostatniej obserwacji. Przeżycia całkowite (OS, *overall survival*) obliczano od daty resekcji do daty ostatniej obserwacji lub zgonu.

Jednoczynnikową analizę OS i DFS przeprowadzono przy użyciu estymatorów Kaplana–Meiera i testu

log-rank (analizy jednoczynnikowe). Przeżycie chorych wyrażono w postaci prawdopodobieństwa zgonu w ciągu 5 lat od operacji [wraz z 95-procentowym przedziałem ufności (CI, *confidence interval*)] oraz graficznie na wykresach przedstawiających krzywe przeżycia. W celu identyfikacji niezależnych zmiennych wpływających na przeżycie chorych zastosowano wieloczynnikowy model Coxa. Dokonano selekcji zmiennych istotnych metodą krokową postępującą. Wyniki przedstawiono w postaci ilorazu ryzyka (HR, *hazard ratio*) wraz z 95% CI. W kolejnym kroku analizy przy pomocy metody regresji logistycznej budowano model, w którym szacowano prawdopodobieństwo DFS i OS w okresie 1 i 5 lat. Sprawdzono, czy uwzględnienie w nim kodu mutacji znacząco poprawia zdolności predykcyjne modelu. Do wybranych *a priori* modeli dodawano zmienne oznaczające kod mutacji, a następnie porównywano krzywe ROC (*receiver operating characteristic*) zbudowane na podstawie wartości przewidywanych obliczonych z modeli. Tą samą metodą porównywano różne klasyfikacje.

Obliczenia przeprowadzono przy użyciu pakietu statystycznego R 3.0.1 [R Core Team (2013). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.R-project.org/>], wykorzystano pakiety *survival* [Therneau T (2013). *A Package for Survival Analysis in S*. R package version 2.37-4; <http://CRAN.R-project.org/package=survival>] oraz *pROC* [Xavier Robin, Natacha Turck, Alexandre Hainard, Natalia Tiberti, Frédérique Lisacek, Jean-Charles Sanchez and Markus Müller (2011). *pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves*. BMC Bioinformatics, 12, p. 77; DOI: 10.1186/1471-2105-12-77; <http://www.biomedcentral.com/1471-2105/12/77/>].

Wyniki

Analiza jednoczynnikowa

Przeżycia wolne od nawrotu choroby

Podstawowym ocenianym parametrem był DFS. W czasie obserwacji stwierdzono 265 (38,3%) przypadków nawrotów choroby. Mediana DFS wynosiła 76 miesięcy. W tabeli 3 przedstawiono analizę jednoczynnikową dla poszczególnych zmiennych mogących mieć wpływ na nawrót choroby. Zmienne, dla których wykazano znamienność statystyczną, to: płeć męska ($p = 0,02$), indeks mitotyczny 5–10/50 pól widzenia w dużym powiększeniu (HPF, *high power field*) i $> 10/50$ HPF ($p < 0,001$), wielkość 5–10 cm i > 10 cm ($p < 0,001$), lokalizacja poza żołądkiem ($p < 0,001$), zakres chirurgii R1 ($p < 0,001$), pęknięcie guza ($p < 0,001$) oraz obecność mutacji genu *KIT* w eksonie 11, obejmującej delecję 557–558, oraz genu *KIT* w eksonie 9 ($p = 0,009$).

Tabela 2. Charakterystyka chorych włączonych do analizy

Cecha		Liczba (%)
Płeć	Kobiety	375 (53,8%)
	Mężczyźni	322 (46,2%)
Wiek w chwili rozpoznania (lata)	< 40	62 (8,9%)
	41–65	422 (60,6%)
	> 65	213 (30,5%)
Lokalizacja	Żołądek	373 (53,5%)
	Dwunastnica	36 (5,2%)
	Jelito cienkie	237 (34,0%)
	Jelito grube/odbytnica	25 (3,6%)
	Inne	26 (3,7%)
Wielkość guza pierwotnego [cm]	< 5	266 (39,1%)
	> 5–10	254 (37,4%)
	> 10	160 (23,5%)
	Brak danych	17 (2,4%)
Liczba mitoz na 50 pól widzenia w dużym powiększeniu	≤ 5	401 (63%)
	> 5–10	98 (15,4%)
	> 10	138 (21,7%)
	Brak danych	60 (8,6%)
Marginesy chirurgiczne	R0	554 (80,4%)
	R1	135 (19,5%)
	Brak danych	8 (1,1%)
Pęknięcie guza	Nie	596 (92,5%)
	Tak	48 (7,5%)
	Brak danych	53 (7,6%)
Ocena mutacji	<i>KIT</i> 11 delecja 557–558	65 (22,3%)
	<i>KIT</i> 11 mutacja punktowa lub insercja	63 (21,6%)
	<i>KIT</i> 11 inne delecje	45 (15,5%)
	<i>KIT</i> 9	23 (7,9%)
	<i>PDGFRA</i> 18 D842V	25 (8,6%)
	Inne mutacje genu <i>PDGFRA</i>	21 (7,2%)
	Inne mutacje genu <i>KIT</i>	11 (3,8%)
	Typ dziki (<i>wild type</i>) — brak mutacji <i>KIT</i> lub <i>PDGFRA</i>	38 (13,1%)
	Brak danych	406 (58,2%)

→

Tabela 2 cd. Charakterystyka chorych włączonych do analizy

Cecha		Liczba (%)
Ocena ryzyka nawrotu wg NIH	Bardzo niskie	32 (4,9%)
	Niskie	171 (26,1%)
	Pośrednie	150 (22,9%)
	Wysokie	303 (46,1%)
	Brak danych	41 (5,9%)
Ocena ryzyka nawrotu wg Joensuu	Bardzo niskie	49 (7,4%)
	Niskie	162 (24,4%)
	Pośrednie	98 (14,8%)
	Wysokie	355 (53,5%)
	Brak danych	33 (4,7%)
Ocena ryzyka nawrotu wg Miettinen i Lasoty (AFIP-NCCN)	Bardzo niskie	153 (23,9%)
	Niskie	135 (21,1%)
	Pośrednie	105 (16,4%)
	Wysokie	246 (38,5%)
	Brak danych	58 (8,3%)
Ocena ryzyka nawrotu wg AJCC	Stopień zaawansowania I	281 (40,3%)
	Stopień zaawansowania II	115 (16,5%)
	Stopień zaawansowania IIIA	79 (11,3%)
	Stopień zaawansowania IIIB	160 (23,0%)
	Brak danych	62 (8,9%)
Ocena ryzyka nawrotu w ciągu 2 lat wg nomogramu Golda	[1,25)	148 (21,2%)
	[26,50)	56 (8,0%)
	[51,75)	72 (10,3%)
	[76,98]	324 (46,5%)
	Brak danych	97 (13,9%)
Ocena ryzyka nawrotu w ciągu 5 lat wg nomogramu Golda	[1, 8)	160 (22,9,0%)
	[9,68)	149 (21,4%)
	[69,91)	179 (25,7%)
	[92,96]	112 (16,1%)
	Brak danych	97 (13,9%)

Przeżycia całkowite

Kolejnym parametrem ocenianym podczas analizy był OS szacowany metodą Kaplana–Meiera. Zgon odnotowano w przypadku 118 (17,2%) chorych. Nie osiągnięto mediany OS.

Na podstawie analizy jednoczynnikowej określono następujące czynniki, które miały negatywny wpływ na OS: liczba mitoz > 10/HPF ($p < 0,001$), wielkość guza pierwotnego > 10 cm ($p < 0,001$), marginesy chirurgiczne R1 ($p = 0,004$), pęknięcie guza ($p < 0,001$)

Tabela 3. Wyniki analizy jednoczynnikowej dla przeżycia wolnego od nawrotu choroby (DFS)

Cecha		Liczba przypadków	Przeżycie 5-letnie	95-procentowy przedział ufności	p
Płeć	Kobiety	372	59,7	(53,7–66,5)	0,024
	Mężczyźni	320	54,2	(48,1–61,1)	
Wiek (lata)	< 40	61	56,6	(44,0–72,8)	0,389
	41–65	421	55,9	(50,4–62,0)	
	> 65	210	60,3	(52,4–69,5)	
Lokalizacja	Żołądek	370	74,5	(69,3–80,2)	< 0,001
	Dwunastnica	36	48,5	(31,8–73,9)	
	Jelito cienkie	236	41,7	(35,0–49,6)	
	Jelito grube/odbytnica	24	45,8	(28,1–74,7)	
	Inne	26	17,4	(5,5–55,0)	
Wielkość guza pierwotnego [cm]	< 5	263	86,2	(79,8–93,1)	< 0,001
	> 5–10	253	55,2	(48,5–62,7)	
	> 10	169	27,8	(21,1–36,5)	
	Brak danych	17	41,8	(22,8–76,6)	
Liczba mitoz na 50 pól widzenia (indeks mitotyczny IM)	≤ 5	398	80,2	(75,3–85,4)	< 0,001
	> 5–10	98	44,5	(33,8–58,5)	
	> 10	138	16,8	(10,8–26,0)	
	Brak danych	58	46,4	(33,8–63,8)	
Marginesy chirurgiczne (R0, R1)	R0	551	63,2	(58,4–68,4)	< 0,001
	R1	133	34,7	(26,3–45,7)	
	Brak danych	8	55,6	(23,1–100,0)	
Pęknięcie guza	Nie	592	60,9	(56,3–65,9)	< 0,001
	Tak	48	24,3	(13,8–43,0)	
	Brak danych	52	45,3	(26,4–78,0)	
Ocena mutacji	<i>KIT</i> 11, delecja 557–558	65	35,1	(23,8–51,8)	0,009
	<i>KIT</i> 11, mutacja punktowa/insercja	63	59,2	(46,5–75,4)	
	<i>KIT</i> 11, inne delecje	45	50,4	(35,5–71,6)	
	<i>KIT</i> 9	23	38,5	(21,2–69,9)	
	<i>PDGFRA</i> 18, D842V	25	83,6	(68,2–100,0)	
	Inne mutacje genu <i>PDGFRA</i>	21	87,8	(73,4–100,0)	
	Inne mutacje genu <i>KIT</i>	10	50,6	(24,6–100,0)	
	Typ dziki	38	44,3	(29,5–66,6)	
	Brak danych	402	61,2	(55,4–67,6)	

→

Tabela 3 cd. Wyniki analizy jednoczynnikowej dla przeżycia wolnego od nawrotu choroby (DFS)

Cecha		Liczba przypadków	Przeżycie 5-letnie	95-procentowy przedział ufności	p
Ocena ryzyka nawrotu wg NIH	Wysokie	302	30,8	(25,5–37,2)	< 0,001
	Pośrednie	150	79,3	(71,5–88,0)	
	Niskie	169	94,7	(88,9–100,0)	
	Bardzo niskie	31	100	(100,0–100,0)	
	Brak danych	40	55,7	(40,0–77,5)	
Ocena ryzyka nawrotu wg Joensuu	Wysokie	354	34,2	(29,1–40,3)	< 0,001
	Pośrednie	98	90,2	(83,9–96,9)	
	Niskie	207	94,1	(88,9–99,7)	
	Brak danych	33	68,2	(52,7–88,3)	
Ocena ryzyka nawrotu wg Miettinen i Lasoty (AFIP-NCCN)	Wysokie	254	25,6	(20,1–32,6)	< 0,001
	Pośrednie	105	66,9	(57,0–78,5)	
	Niskie	133	89,7	(83,0–96,8)	
	Bardzo niskie	151	95,4	(91,0–99,9)	
	Brak danych	58	48,4	(35,3–66,5)	
Ocena ryzyka nawrotu wg AJCC	Stopień zaawansowania I	277	93,8	(89,8–97,9)	< 0,001
	Stopień zaawansowania II	115	68,7	(59,2–79,7)	
	Stopień zaawansowania IIIA	79	34,4	(24,2–48,9)	
	Stopień zaawansowania IIIB	160	20,4	(14,5–28,8)	
	Brak danych	61	45,4	(33,1–62,3)	
Ocena ryzyka nawrotu w ciągu 2 lat wg nomogramu Golda	(1,28)	155	22,7	(16,5–31,3)	< 0,001
	(28,83)	154	58,1	(49,4–69,4)	
	(83,96)	169	85,5	(78,8–92,8)	
	(96,98)	119	96,9	(92,7–100,0)	
	Brak danych	95	39,4	(29,4–52,9)	
Ocena ryzyka nawrotu w ciągu 5 lat wg nomogramu Golda	(1,8)	155	22,7	(16,5–31,3)	< 0,001
	(8,68)	153	58	(49,2–68,2)	
	(68,91)	147	83,3	(75,7–91,7)	
	(91,96)	142	97,4	(93,9–100,0)	
	Brak danych	95	39,4	(29,4–52,9)	

oraz wiek < 40 lat ($p = 0,045$). Szczegółowe wyniki dla poszczególnych zmiennych przedstawiono w tabeli 4.

Analizy wieloczynnikowe

W celu identyfikacji niezależnych zmiennych wpływających na DFS oraz OS zastosowano wielo-

czynnikowy model Coxa. Dokonano selekcji zmiennych istotnych metodą krokową postępującą. Wykonano 2 modele: pierwszy dla zmiennych bez dodania mutacji i drugi z dodaniem mutacji. W analizach wieloczynnikowych nie uwzględniono klasyfikacji ryzyka, gdyż łączą one analizowane indywidualnie czynniki.

Tabela 4. Wyniki analizy jednoczynnikowej dla całkowitego czasu przeżycia (OS)

Cecha		Liczba przypadków	Przeżycie 5-letnie	95-procentowy przedział ufności	p
Płeć	Kobiety	369	87,3	(83,0–91,8)	0,141
	Mężczyźni	318	83,7	(78,8–88,9)	
Wiek (lata)	< 40	61	88,3	(79,9–97,6)	0,045
	41–65	417	86,8	(82,9–91,0)	
	> 65	209	81,5	(74,5–89,0)	
Lokalizacja	Żołądek	367	89,1	(84,9–93,4)	0,06
	Dwunastnica	36	81,2	(67,2–98,2)	
	Jelito cienkie	234	84,1	(78,7–89,9)	
	Jelito grube/odbytnica	24	79,9	(64,0–99,7)	
	Inne	26	74,3	(56,8–97,0)	
Wielkość guza pierwotnego [cm]	< 5	261	99,5	(98,5–100,0)	< 0,001
	> 5–10	252	82,9	(77,4–88,7)	
	> 10	157	75,6	(68,5–83,5)	
	Brak danych	17	84,6	(67,1–100,0)	
Liczba mitoz na 50 pól widzenia (indeks mitotyczny IM/HPF)	≤ 5	395	92,8	(83,3–96,4)	< 0,001
	> 5–10	98	87,2	(79,5–95,7)	
	> 10	136	68,8	(60,5–78,3)	
	Brak danych	58	85,1	(75,5–96,0)	
Marginesy chirurgiczne (R0, R1)	R0	545	89,3	(86,0–92,7)	0,004
	R1	134	72,1	(63,6–81,8)	
	Brak danych	8	100	(100,0–100,0)	
Pęknięcie guza	Nie	588	86,6	(83,2–90,2)	0,005
	Tak	48	81,4	(69,6–95,2)	
	Brak danych	51	76,9	(62,1–95,2)	
Ocena mutacji	<i>KIT</i> 11, delecja 557–558	65	81,8	(70,0–94,3)	0,75
	<i>KIT</i> 11, mutacja punktowa/insercja	62	87	(77,7–97,5)	
	<i>KIT</i> 11, inne delecje	45	86,6	(75,1–99,9)	
	<i>KIT</i> 9	23	87,7	(73,0–100,0)	
	<i>PDGFRA</i> 18, D842V	25	82	(65,1–100,0)	
	Inne mutacje genu <i>PDGFRA</i>	21	87,4	(72,4–100,0)	
	Inne mutacje genu <i>KIT</i>	10	87,5	(67,3–100,0)	
	Typ dziki	37	66,4	(51,3–86,0)	
	Brak danych	399	88,5	(84,5–92,6)	

→

Tabela 4 cd. Wyniki analizy jednoczynnikowej dla całkowitego czasu przeżycia (OS)

Cecha		Liczba przypadków	Przeżycie 5-letnie	95-procentowy przedział ufności	p
Ocena ryzyka nawrotu wg NIH	Wysokie	299	75,7	(70,4–81,4)	< 0,001
	Pośrednie	150	97,5	(94,0–100,0)	
	Niskie	166	100	(100,0–100,0)	
	Bardzo niskie	32	100	(100,0–100,0)	
	Brak danych	40	82	(68,6–97,9)	
Ocena ryzyka nawrotu wg Joensuu	Wysokie	351	78,4	(73,6–83,5)	< 0,001
	Pośrednie	98	98,6	(96,0–100,0)	
	Niskie	205	99,2	(97,5–100,0)	
	Brak danych	33	84	(70,5–99,9)	
Ocena ryzyka nawrotu wg Miettinen i Lasoty (AFIP-NCCN)	Wysokie	243	76,5	(70,6–82,9)	< 0,001
	Pośrednie	104	89,5	(82,7–96,9)	
	Niskie	133	98,9	(96,9–100,0)	
	Bardzo niskie	149	96	(91,4–100,0)	
	Brak danych	58	78,9	(70,5–99,9)	
Ocena ryzyka nawrotu wg AJCC	Stopień zaawansowania I	275	98,9	(97,3–100,0)	< 0,001
	Stopień zaawansowania II	114	91	(84,7–97,8)	
	Stopień zaawansowania IIIA	78	75,9	(65,8–87,6)	
	Stopień zaawansowania IIIB	159	73,5	(66,1–81,8)	
	Brak danych	61	83	(72,8–94,6)	
Ocena ryzyka nawrotu w ciągu 2 lat wg nomogramu Golda	[1,28)	154	75,2	(67,9–83,4)	< 0,001
	[28,83)	153	85,9	(79,5–92,8)	
	[83,96)	167	95	(90,7–99,6)	
	[96,98]	118	100	(100,0–100,0)	
	Brak danych	95	80,4	(71,6–90,3)	
Ocena ryzyka nawrotu w ciągu 5 lat wg nomogramu Golda	[1,8)	154	75,2	(67,9–83,4)	< 0,001
	[8,68)	152	85,9	(79,4–92,8)	
	[68,91)	145	94,4	(89,4–99,6)	
	[91,96]	141	100	(100,0–100,0)	
	Brak danych	95	80,4	(71,6–90,3)	

Tabela 5. Wyniki analizy wieloczynnikowej zmiennych mających wpływ na DFS

Cecha		Iloraz ryzyka	95-procentowy przedział ufności	p
Płeć	Kobiety	1		
	Mężczyźni	1,3	(0,99–1,71)	0,6
Wiek (lata)	< 40	1		
	41–65	1,21	(0,76–1,95)	0,42
	> 65	1,13	(0,68–1,88)	0,64
Lokalizacja	Dwunastnica	1		
	Jelito cienkie	0,79	(0,45–1,4)	0,43
	Jelito grube/odbytnica	0,97	(0,42–2,23)	0,94
	Żołądek	0,5	(0,28–0,88)	0,02
	Inne lokalizacje	1,09	(0,51–2,34)	0,83
Wielkość guza [cm]	< 5	1		
	> 5–10	3,36	(2,09–5,4)	0
	> 10	6,25	(3,84–10,18)	0
Liczba mitoz na 50 pól widzenia (indeks mitotyczny IM/HPF)	≤ 5	1		
	> 5–10	2,86	(1,95–4,19)	0
	> 10	5,08	(3,67–7,01)	0

Czynnikami wykazującymi negatywny wpływ na prawdopodobieństwo nawrotu choroby w analizie regresji Coxa okazały się: indeks mitotyczny > 5/50 HPF, lokalizacja zmiany pierwotnej poza żołądkiem, wielkość zmiany pierwotnej > 5 cm oraz płeć męska (tab. 5).

W modelu uwzględniającym genotyp GIST czynnikami negatywnymi okazały się: obecność mutacji innej niż *PDGFRA*, indeks mitotyczny > 5/50 HPF, płeć męska oraz wielkość zmiany pierwotnej > 5 cm (tab. 6). Podobne wyniki uzyskano dla oceny czynników wpływających na OS (tab. 7).

Porównanie dokładności klasyfikacji oceny ryzyka nawrotu GIST

Porównanie istniejących klasyfikacji ryzyka nawrotu przeprowadzono za pomocą krzywych ROC. Porównano je w kontekście 5-letniego DFS, jak również 5-letniego OS. Wyniki analizy wykazały brak istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi klasyfikacjami zarówno dla 5-letniego DFS, jak i dla 5-letniego OS.

Porównanie wartości prognostycznej klasyfikacji ryzyka nawrotu dla 5-letniego DFS przedstawiają ryciny 1–3.

Wszystkie analizy pokazują brak istotności statystycznej między poszczególnymi klasyfikacjami ryzyka

— wykresy niemal się pokrywają. Wynika to z faktu, że wszystkie klasyfikacje uwzględniają najbardziej istotne czynniki rokownicze.

Nowy model klasyfikacyjny z uwzględnieniem analizy mutacji dla przeżyć wolnych od nawrotu choroby

W kolejnym kroku analizy przy pomocy metody regresji logistycznej budowano model, w którym szacowano prawdopodobieństwo przeżycia 1 i 5 lat. Sprawdzone, czy uwzględnienie w modelu kodu mutacji znacząco poprawia jego zdolności predykcyjne. Do wybranych *a priori* modeli dodawano zmienne oznaczające kod mutacji, a następnie porównywano krzywe ROC zbudowane na podstawie obliczonych z modeli wartości przewidywanych. Przeprowadzona analiza wykazała, że dodanie do istniejących klasyfikacji ryzyka nawrotu takich zmiennych jak płeć, wiek oraz status mutacji poprawia ich wiarygodność. Co więcej, dodanie statusu mutacji było najbardziej istotne w grupach o pośrednim ryzyku w poszczególnych klasyfikacjach (ryc. 4–9).

W grupach o pośrednim ryzyku najbliższy rzeczywistości jest model z uwzględnieniem płci, wieku i dodatkowo typu mutacji (ryc. 7–9).

Tabela 6. Wyniki analizy wieloczynnikowej zmiennych mających wpływ na DFS z uwzględnieniem typu mutacji

Cecha		Iloraz ryzyka	95-procentowy przedział ufności	p
Płeć	Kobiety	1		
	Mężczyźni	1,62	(1,07–2,46)	0,02
Wiek (lata)	< 40	1		
	41–65	1,67	(0,89–3,15)	0,11
	> 65	1,46	(0,71–3,02)	0,31
Lokalizacja	Dwunastnica	1		
	Jelito cienkie	0,98	(0,29–3,34)	0,98
	Jelito grube/odbytnica	1,26	(0,31–5,03)	0,75
	Żołądek	0,93	(0,27–3,15)	0,9
	Inne lokalizacje	1,24	(0,3–5,13)	0,76
Wielkość guza [cm]	< 5	1		
	> 5–10	2,12	(1,08–4,18)	0,03
	> 10	5,86	(2,84–12,07)	0
Liczba mitoz na 50 pól widzenia (indeks mitotyczny IM/HPF)	≤ 5	1		
	> 5–10	3,07	(1,69–5,58)	0
	> 10	4,38	(2,61–7,36)	0
Genotyp (ocena mutacji)	<i>KIT</i> 11, delecja 557–558	1		
	<i>KIT</i> 11, mutacja punktowa/insercja	1,03	(0,58–1,81)	0,92
	<i>KIT</i> 11, inne delecje	1,13	(0,63–2,03)	0,69
	<i>KIT</i> 9	1,38	(0,68–2,77)	0,37
	<i>PDGFRA</i> 18, D842V	0,41	(1,14–1,23)	0,05
	Inne mutacje genu <i>PDGFRA</i>	0,61	(0,18–2,13)	0,44
	Inne mutacje genu <i>KIT</i>	0,76	(0,26–2,25)	0,63
	Typ dziki	1,66	(0,86–3,21)	0,13

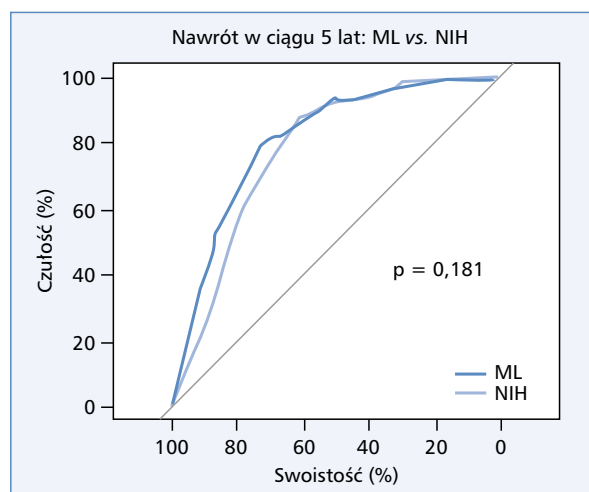
Dyskusja

Ocena ryzyka nawrotu po leczeniu chirurgicznym pierwotnego GIST jest bardzo istotna w kontekście leczenia uzupełniającego oraz planowania badań kontrolnych w czasie obserwacji po leczeniu chirurgicznym [49]. Obecnie stosowane klasyfikacje ryzyka nawrotu, oparte na takich czynnikach jak: wielkość guza, lokalizacja, indeks mitotyczny oraz pęknięcie guza, pozwalają wiarygodnie oszacować ryzyko nawrotu choroby i są wykorzystywane w praktyce klinicznej [50, 51]. W ostatnich latach coraz częściej podnoszona jest kwestia statusu mutacji jako czynnika wpływającego na ryzyko nawrotu choroby [49, 51, 52].

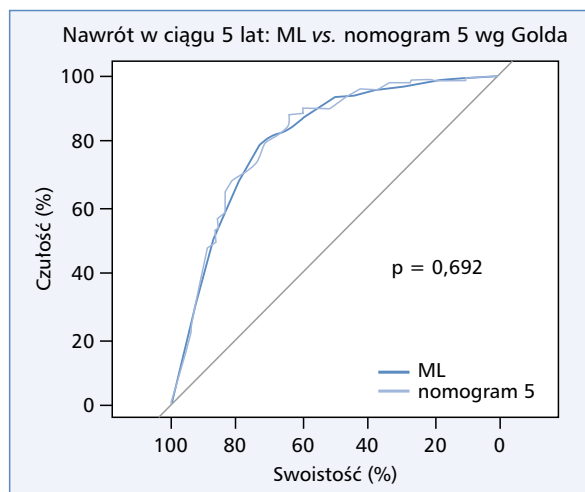
W prezentowanej grupie chorych podstawowym ocenianym parametrem był DFS. W czasie obserwacji stwierdzono 265 (38,3%) nawrotów choroby. Należy podkreślić, że w niniejszej pracy analizą objęto chorych nieotrzymujących uzupełniającej terapii imatynibem po resekcji guza pierwotnego, więc analiza DFS przedstawia naturalny przebieg biologiczny choroby. Mediana DFS wynosiła 76 miesięcy. Podobne wyniki uzyskali inni autorzy [17, 53, 54]. W przedstawionej analizie wykazano znamienność statystyczną czynników prognostycznych takich jak: indeks mitotyczny 5–10/50 HPF i > 10/50 HPF ($p < 0,001$), wielkość 5–10 cm i > 10 cm ($p < 0,001$), indeks mitotyczny > 5/50 HPF oraz wielkość

Tabela 7. Wyniki analizy wieloczynnikowej zmiennych mających wpływ na OS z uwzględnieniem rodzaju mutacji

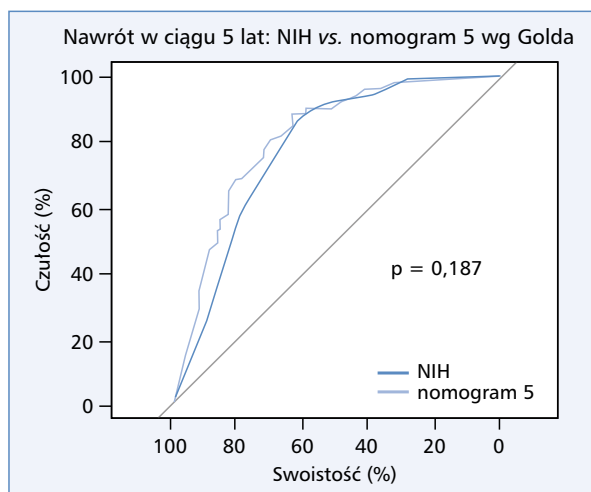
Cecha		Iloraz ryzyka	95-procentowy przedział ufności	p
Wiek (lata)	< 40	1		
	41–65	2,84	(0,89–9,06)	0,08
	> 65	6,23	(1,83–21,26)	0
Wielkość guza [cm]	< 5	1		
	> 5–10	4,81	(1,1–20,95)	0,04
	> 10	7,31	(1,67–31,97)	0,01
Liczba mitoz na 50 pól widzenia (indeks mitotyczny IM/HPF)	≤ 5	1		
	> 5–10	1,91	(0,79–4,62)	0,15
	> 10	3,2	(1,64–6,24)	0
Genotyp (ocena mutacji)	<i>KIT</i> 11, delecja 557–558	1		
	<i>KIT</i> 11, mutacja punktowa/insercja	0,89	(0,37–2,15)	0,79
	<i>KIT</i> 11, inne delecje	0,84	(0,34–2,09)	0,71
	<i>KIT</i> 9	1,12	(0,43–2,92)	0,82
	<i>PDGFRA</i> 18, D842V	2	(0,55–7,34)	0,3
	Inne mutacje genu <i>PDGFRA</i>	1,4	(0,3–6,64)	0,67
	Inne mutacje genu <i>KIT</i>	0,85	(0,11–6,7)	0,88
	Typ dziki	2,59	(1,13–5,96)	0,03



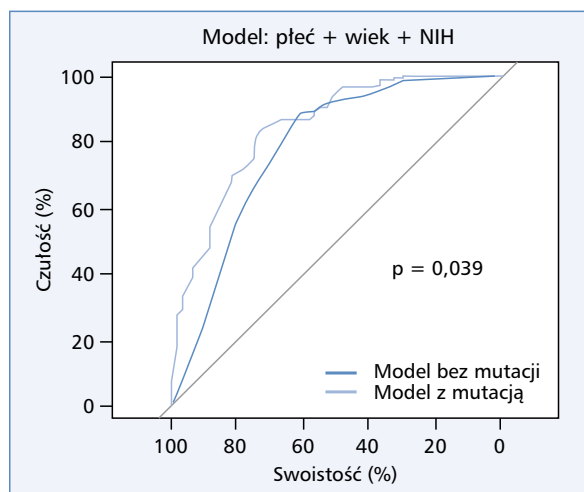
Rycina 1. Wartość prognostyczna klasyfikacji Miettinen i Lasoty AFIP-NCCN (ML) w odniesieniu do *National Institutes of Health* (NIH) w przewidywaniu ryzyka nawrotu choroby w ciągu 5 lat



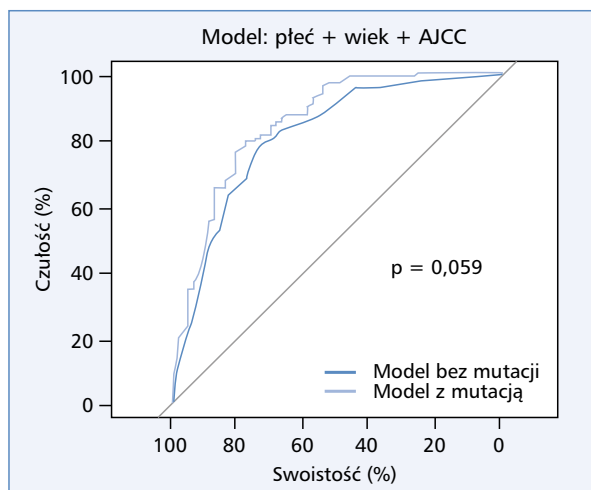
Rycina 2. Wartość prognostyczna klasyfikacji Miettinen i Lasoty AFIP-NCCN (ML) w odniesieniu do nomogramu 5 wg Golda w przewidywaniu ryzyka nawrotu choroby w ciągu 5 lat



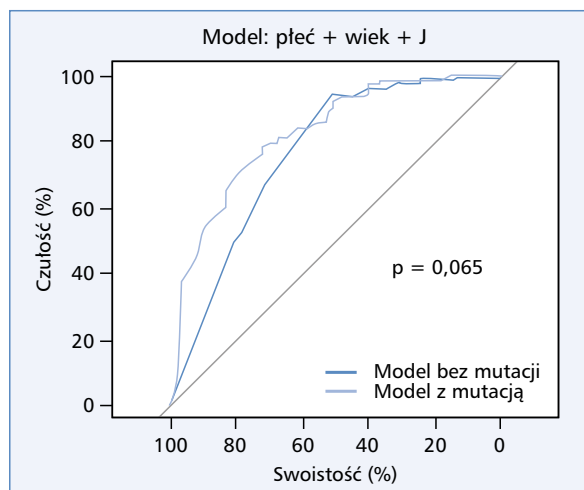
Rycina 3. Wartość prognostyczna klasyfikacji *National Institutes of Health* (NIH) w odniesieniu do nomogramu 5 wg Golda w przewidywaniu ryzyka nawrotu choroby w ciągu 5 lat



Rycina 5. Model uwzględniający płeć, wiek oraz klasyfikację NIH



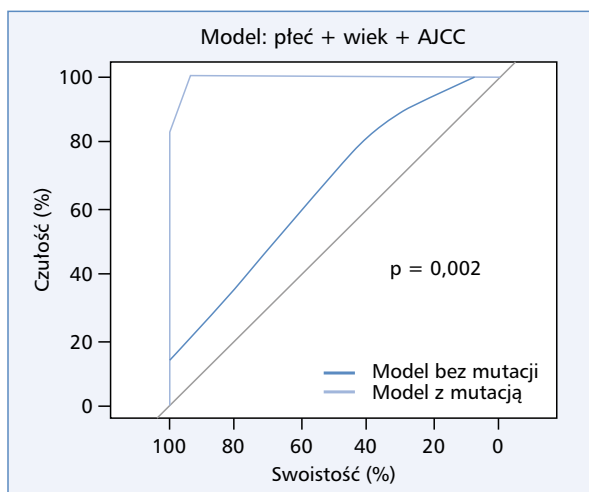
Rycina 4. Model uwzględniający płeć, wiek oraz klasyfikację AJCC



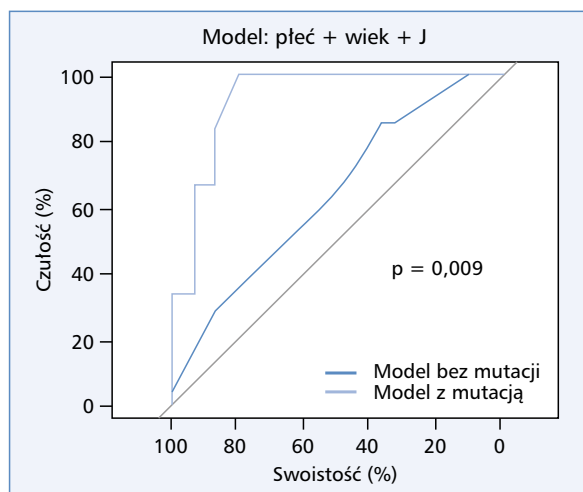
Rycina 6. Model uwzględniający płeć, wiek oraz klasyfikację Joensuu (J)

guza > 5 cm związana jest ze znacznie krótszym DFS, co udowodniono również we wszystkich dotychczasowych pracach [55–58]. Wyniki analizy potwierdzają także wpływ lokalizacji guza na rokowanie w GIST, co jest zgodne z wynikami innych opracowań [31, 32, 55–57, 59]. GIST umiejscowiony poza żołądkiem (głównie w jelicie) cechuje się znacznie gorszym rokowaniem niż GIST zlokalizowany w żołądku, co znalazło odzwierciedlenie w klasyfikacji zmodyfikowanej przez Mietinnena i Lasotę [57, 59]. Wymienione czynniki stanowią obecnie podstawę istniejących klasyfikacji, w tym oceny stopnia zaawansowania TNM wg AJCC. Przedstawione zależności potwierdzają też reprezentatywność analizowanej grupy chorych na pierwotny GIST. Innymi czynnikami istotnie zwiększającymi ryzyko nawrotu GIST w niniejszej anali-

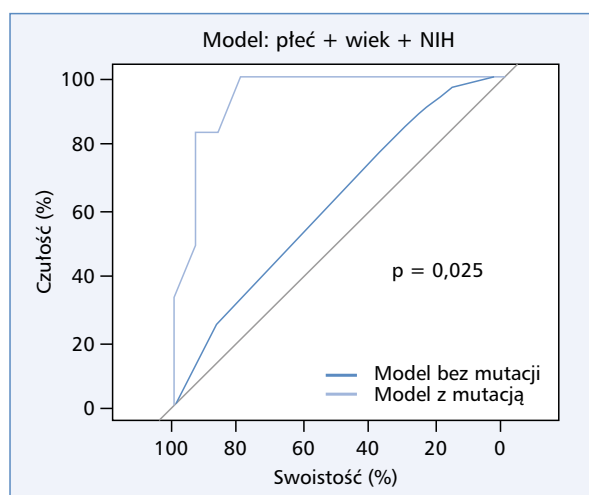
zie okazały się zakres chirurgii R1 ($p < 0,001$), pęknięcie guza ($p < 0,001$) i płeć męska ($p = 0,02$). Radykalność leczenia chirurgicznego (R0) w ocenie mikroskopowej oraz niewystąpienie pęknięcia guza — samoistnego bądź związanego z działaniami śródoperacyjnymi — są niezwykle istotne podczas operacji GIST. Pęknięcie guza stanowi niezależny od wielkości i indeksu mitotycznego czynnik kwalifikujący chorych do grupy wysokiego ryzyka nawrotu wg zmodyfikowanej klasyfikacji NIH wg Joensuu [33, 59–61]. Przedstawione wyniki wskazują również na istnienie zależności między płcią męską a nawrotem choroby. Płeć męska w analizowanej grupie okazała się złym czynnikiem rokowniczym. W odniesieniu do zaprezentowanych wyników pochodzące z literatury dane dotyczące tej cechy nie są już tak jednoznaczne [56, 58].



Rycina 7. Model uwzględniający płeć, wiek oraz klasyfikację AJCC w grupie o pośrednim ryzyku



Rycina 9. Model uwzględniający płeć, wiek oraz klasyfikację Joensuu (J) w grupie o pośrednim ryzyku



Rycina 8. Model uwzględniający płeć, wiek oraz klasyfikację NIH w grupie o pośrednim ryzyku

Wszystkie wyżej wymienione czynniki (oprócz resekcji R1) wykazują znamienność statystyczną w analizie zarówno jedno-, jak i wieloczynnikowej. Dotychczas tylko kilka prac analizowało znaczenie rokownicze genotypu pierwotnego guza u chorych na GIST, znacznie więcej zaś koncentrowało się na roli predykcyjnej mutacji dla odpowiedzi na leczenie IKT [62–64]. Kolejnym istotnym w ocenie czynnikiem jest obecność mutacji genu *KIT* w eksonie 11, obejmującej delecję 557–558, która okazała się czynnikiem związanym z krótszym czasem wolnym od nawrotu choroby. W świetle dostępnych badań mutacja ta występuje najczęściej w guzach zlokalizowanych poza żołądkiem, > 5 cm oraz z indeksem mitotycznym > 5/50 HPF, automatycznie kwalifikuje chorych do grupy wysokiego ryzyka nawrotu i powinna

być dodatkowym czynnikiem w kwalifikacji do leczenia uzupełniającego imatynibem [65]; co więcej, obecne dane pozwalają jednoznacznie stwierdzić, że jest to mutacja najbardziej wrażliwa na imatynib [66–68]. Wyniki analizy jednoczynnikowej pokazują, że obecność mutacji genu *KIT* w eksonie 9 również istotnie wpływa na skrócenie czasu do nawrotu choroby. Reasumując, należy stwierdzić, że obecność mutacji w genu *KIT*, niezależnie czy w eksonie 11, obejmującej delecję 557–558, czy eksonie 9 ($p = 0,009$), jest związana z krótszym DFS w odniesieniu do mutacji genu *PDGFRA*, w przypadku której szacowany 5-letni DFS przy obecności mutacji w eksonie 11, obejmującej delecję 557–558, wynosi 35,1% (95% CI: 23,8–51,8%), a w eksonie 9 — 38,5% (95% CI: 21,2–69,95) vs. 83,6% (95% CI: 68,2–100,0) w sytuacji obecności mutacji genu *PDGFRA*. Dłuższy DFS dla GIST z obecnością mutacji *PDGFRA* był już wskazywany przez innych autorów [69, 70]. Pierwsze prace z przełomu wieków XX i XXI sugerowały jedynie, że u chorych na GIST z obecnością mutacji *KIT* występują bardziej agresywne postacie nowotworu niż u chorych bez mutacji bądź z obecnością mutacji genu *PDGFRA* — nie analizowano jednak wówczas szczegółowo typów mutacji [38, 71, 72]. Po raz pierwszy uwagę na niezależne negatywne znaczenie rokownicze delecji obejmującej kodon 557 i/lub 558 genu *KIT* zwróciła hiszpańska grupa badawcza [73]. Również DeMatteo i wsp. sugerowali, że specyficzne mutacje *KIT* mogą mieć znaczenie rokownicze w analizie jednoczynnikowej, ale nie wieloczynnikowej [68, 74], wskazując, że GIST z obecnością mutacji punktowej lub insercji *KIT* mogą mieć lepszy przebieg kliniczny niż w przypadku mutacji w eksonie 9 *KIT* czy delecji obejmujących aminokwasy W557 i/lub K558 *KIT*, podczas gdy guzy bez mutacji *KIT* wiążą się z pośrednim rokowaniem. Prezentowana

praca potwierdza rolę tych czynników jako niezależnych biomarkerów rokowniczych w znacznie większej grupie chorych. Nie wyjaśniono dokładnie biologicznej podstawy tych zależności; sugeruje się, że zmutowana forma *KIT*, generowana przez podstawienie proliny za lizynę w pozycji 558, prowadzi do większej konstytutywnej fosforylacji receptora i wyższej proliferacji komórki [75]. Kilka prac wskazywało również na korzystniejszy przebieg choroby u chorych na pierwotny, resekcyjny GIST z obecnością mutacji *PDGFRA* (zwłaszcza w eksonie 18, głównie w lokalizacji żołądkowej i — co interesujące — przy mutacji punktowej D842V, charakteryzującej się opornością na stosowane IKT w przypadkach nieresekcyjnych/rozsianych) [39, 46, 70, 76–78]. Potwierdziła to również analiza badania ACOSOG Z9001 w grupie, której podawano placebo [68].

Na podstawie analizy jednoczynnikowej wskazano następujące czynniki, które miały negatywny wpływ na OS: liczba mitoz $> 10/\text{HPF}$ ($p < 0,001$), wielkość guza pierwotnego $> 10\text{ cm}$ ($p < 0,001$), marginesy chirurgiczne R1 ($p = 0,004$), pęknięcie guza ($p < 0,001$) oraz wiek $< 40\text{ lat}$ ($p = 0,045$). Czynniki te, z wykluczeniem marginesów chirurgicznych, okazały się istotne również statystycznie w analizie wieloczynnikowej. W przedstawionej pracy nie zaobserwowano istotnego wpływu statusu mutacji na OS. Analiza czynników wpływających na OS po resekcji pierwotnego GIST należy do nielicznych w piśmiennictwie światowym i wskazuje na istotnie dobre przeżycia nawet w grupach o dużym ryzyku, co wiąże się z wysoką aktywnością imatynibu i innych IKT stosowanych w leczeniu nawrotów choroby [14, 79]. Można oczekiwać, że stosowane obecnie leczenie uzupełniające imatynibem po resekcji GIST o dużym ryzyku przyczyni się do dalszej poprawy wyników przeżyć tych chorych.

Analiza istniejących klasyfikacji oceny ryzyka nawrotu (wyrażona za pomocą krzywych ROC) dla 5-letnich DFS oraz OS potwierdziła znaczenie prognostyczne tych klasyfikacji. Na podstawie zaprezentowanych wyników można stwierdzić, że obecnie dostępne i stosowane klasyfikacje pozwalają na wiarygodną ocenę ryzyka nawrotu, co jest zgodne z wynikami innych autorów [80–82]. Porównując poszczególne klasyfikacje, nie stwierdzono natomiast statystycznie istotnej różnicy między nimi. Może to wynikać z faktu, że każda z nich uwzględnia dwie cechy — wielkość guza oraz liczbę mitoz, które — jak udowodniono także w niniejszej analizie — są najistotniejszymi czynnikami ryzyka. Oczywiście każda z klasyfikacji ma swoje ograniczenia, i tak wyniki, które przedstawili Goh i wsp. w 2008 roku, pokazują, że klasyfikacja AFIP Miettinen i Lasoty lepiej przewiduje ryzyko nawrotu w porównaniu z klasyfikacją NIH, co wynika z dodania kryterium lokalizacji guza, które — jak zostało udowodnione również w tej analizie — jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym dla guzów zlokalizowanych poza żołądkiem. Jednocześnie

zastosowanie podziału na niskie i bardzo niskie ryzyko nawrotu wydaje się nieistotne w kontekście podjęcia decyzji o zastosowaniu leczenia uzupełniającego oraz planowanym schemacie wizyt kontrolnych, co też znajduje odzwierciedlenie w prezentowanej analizie, gdzie nie wykazano istotności statystycznej między niskim i bardzo niskim ryzykiem zarówno dla DFS, jak i OS. Podobne wyniki analiz znajdujemy również u innych autorów [51]. Przeglądając literaturę, trudno znaleźć analizę, która porównywałaby wszystkie istniejące obecnie klasyfikacje. W analizie, jaką przeprowadzili Yanagimoto i wsp., porównując klasyfikacje NIH, AFIP, NIH wg Joensuu, AJCC oraz „japońską zmodyfikowaną NIH”, w której dodano pęknięcie guza i/lub naciekanie narządów w grupie 712 pacjentów, wskazano klasyfikację NIH wg Joensuu jako najbardziej czułą w przewidywaniu nawrotu GIST. Na podstawie tej analizy wybrano klasyfikację NIH do kwalifikacji chorych do leczenia uzupełniającego [69]. Analiza ta nie uwzględniała jednak oceny mutacji oraz nomogramu Golda.

Żadna z dotychczas opublikowanych prac nie podjęła próby włączenia analizy mutacji do systemu rokowniczego po resekcji pierwotnego GIST. Wyniki przedstawione w niniejszym opracowaniu wskazują jednoznacznie na poprawę dokładności rokowniczej klasyfikacji ryzyka przy uwzględnieniu oprócz klasycznych czynników rokowniczych również genotypowania — może to mieć wpływ na właściwe kwalifikowanie chorych o pośrednim ryzyku nawrotu choroby do leczenia uzupełniającego imatynibem po resekcji pierwotnego nowotworu. Woźniak i wsp. w swojej pracy, obejmującej wielośrodkowe kliniczno-patologiczne i molekularne dane poddanych resekcji chorych na zlokalizowany GIST, zgromadzone w bazie European ContigaGIST, potwierdzają korzystne znaczenie rokownicze obecności mutacji w eksonie 18 *PDGFRA* i negatywny wpływ obecności duplikacji w eksonie 9 *KIT* (występującej głównie w jelicie cienkim) oraz delecji 557–558 w eksonie 11 *KIT*. Interesujące jest, że według autorów tej pracy obecność delecji obejmującej kodony 557 i/lub 558 *KIT* była istotnym, niezależnym negatywnym czynnikiem prognostycznym jedynie w GIST wywodzącym się z żołądka. Autorzy stwierdzają, że obecność tego zaburzenia genetycznego u chorych na GIST wywodzący się z żołądka, nawet o teoretycznie mniejszym ryzyku ocenianym na podstawie istniejących klasyfikacji, powinno stanowić dodatkowe wskazanie do zastosowania leczenia uzupełniającego imatynibem. W prezentowanej pracy wykazano również istotność statystyczną ($p < 0,001$) obecności mutacji w poszczególnych grupach ryzyka z niekorzystnym wskazaniem na grupę wysokiego ryzyka; ponad 40% wszystkich oznaczonych mutacji to mutacje oznaczone w guzach, które zostały sklasyfikowane jako grupa wysokiego ryzyka, co wiążej, mutacja w eksonie 11 *KIT* delecja obejmująca p. W557–K558 jest najczęstszą mutacją w grupie o wy-

sokim ryzyku nawrotu. Ze względu na liczebność badanej grupy nie było możliwości przeprowadzenia aż tak szczegółowych analiz podgrup pacjentów w zależności od lokalizacji guza, jakie wykonała grupa ConticaGIST. Najnowsza, poszerzona analiza grupy badawczej ConticaGIST obejmowała 1844 chorych. Ocenie zostały poddane najczęstsze rodzaje mutacji, które podzielono na dwie klasy prognostyczne: klasa 1 (C1, dobre rokowanie), z włączeniem mutacji eksonu 11 *KIT*, duplikacji, delecji poza kodonami 557–558 i eksonem *PDGFRA* 18, oraz klasa 2 (C2, złe rokowanie), obejmująca delecje eksonu 11 *KIT*, kodony 557–558. Gdy w modelu wielowymiarowym wzięto pod uwagę korelację między lokalizacją guza a statusem mutacji, wykazano niekorzystny wpływ wielkości guza > 10 cm oraz wskaźnika mitotycznego 6–10 > 10/50 HPF, ale mutacje klasy 2 cechowały się gorszym rokowaniem tylko w przypadku guzów żołądka, w odróżnieniu od GIST w lokalizacji pozazołatkowej [83]. Mimo że grupa analizowana w prezentowanej pracy była mniej liczna i ocena rodzaju mutacji nie była tak dokładna, uzyskane wyniki pozwalają na podobne wnioski — guz zlokalizowany w żołądku oraz obecność mutacji *KIT* w kodonach 557–588 są złyimi czynnikami rokowniczymi i powinny mieć istotne znaczenie w zaktualizowaniu obecnej istniejącej klasyfikacji oceny ryzyka nawrotu.

Do podobnych wniosków doszli również autorzy analizy obejmującej grupę 451 chorych, w której modele wielowymiarowej regresji Coxa pozwoliły na identyfikację trzech molekularnych grup ryzyka: grupa I wykazała najlepszy wynik i obejmowała mutacje eksonu 12 *PDGFRA*, mutację *BRAF* i eksonu 13 *KIT*; grupa II, o pośrednim fenotypie klinicznym (HR = 3,06), obejmowała przypadki potrójnie ujemne, mutacje w eksonie 17 *KIT*, kodonie D842V eksonu 18 *PDGFRA* i eksonie 14 *PDGFRA*; grupa III wykazała najgorszy wynik (HR = 4,52) i obejmowała mutacje w eksonie 9 *KIT* i eksonie 11 *KIT* oraz w eksonie 18 *PDGFRA* inne niż D842V. Mutacja była istotnym wskaźnikiem prognostycznym OS w nieleczonych systemowo, zlokalizowanych GIST ($p < 0,001$): u chorych z mutacją *KIT* wyniki były gorsze niż w przypadku mutacji *PDGFRA* lub potrójnie ujemnych (*KIT*, *PDGFRA*, *BRAF* typu dzikiego). Badanie to podkreśla prognostyczny wpływ statusu mutacji na naturalny przebieg GIST, sugeruje, że molekularne grupowanie prognostyczne może uzupełniać kliniczne kryteria stratyfikacji ryzyka przy podejmowaniu decyzji o leczeniu uzupełniającym i odpowiada na pytanie, czy status mutacji wpływa na rokowanie zlokalizowanych, nieleczonych GIST [84].

Skandynawska Grupa Mięsaków przeprowadziła badanie mające na celu zbadanie wpływu mutacji *KIT* i *PDGFRA* na przeżycie wolne od nawrotów (RFS, *recurrence-free survival*) u chorych na GIST leczonych chirurgicznie i adiuwantowo imatynibem. Do badania

włączono 400 pacjentów leczonych operacyjnie, u których ryzyko nawrotu oszacowano jako wysokie, dzieląc ich na 2 grupy otrzymujące imatynib przez rok lub 3 lata. Punktem końcowym był czas wolny od nawrotu choroby. Mutacje zostały pogrupowane według genu i eksonu. Mutacje w eksonie 11 *KIT* zostały następnie pogrupowane jako mutacje delecyjne lub mutacje insercyjno-delecyjne, mutacje substytucyjne, mutacje insercyjne lub duplikacyjne oraz mutacje obejmujące kodony 557 i/lub 558. Mutacje *PDGFRA* i mutacje insercyjne lub duplikacyjne w eksonie 11 *KIT* były powiązane z korzystnym DFS, natomiast mutacje w eksonie 9 *KIT* były związane z niekorzystnym wynikiem. Chorzy z delecją eksonu 11 *KIT* lub mutacją insercyjno-delecyjną cechowali się lepszym DFS, gdy zostali przydzieleni do grupy leczonej przez 3 lata w porównaniu z grupą leczoną przez rok (5-letni RFS 71,0% vs. 41,3%; $p < 0,001$), natomiast w innych badanych podgrupach mutacyjnych stwierdzono brak znaczącej korzyści z 3-letniego leczenia. Mutacje delecyjne w eksonie 11 *KIT*, delecje obejmujące kodony 557 i/lub 558 były związane z krótkim DFS w grupie leczonej przez rok, ale nie w grupie leczonej przez 3 lata. Wyniki tego badania potwierdzają, że korzyści, jakie odnoszą pacjenci z leczenia uzupełniającego, zależą od rodzaju występującej mutacji. Włączeni do badania chorzy, u których potwierdzono mutacje delecyjne w eksonie 11 *KIT*, odnieśli największe korzyści z dłuższego czasu trwania leczenia adiuwantowego imatynibem. A zatem czas trwania leczenia adiuwantowego imatynibem modyfikuje ryzyko nawrotu GIST związanego z niektórymi mutacjami *KIT*, w tym delecjami, które wpływają na kodony 557 i/lub 558 eksonu 11 [85].

Wnioski

W niniejszej pracy stwierdzono, że najważniejsze czynniki rokownicze związane z czasem wolnym od nawrotu choroby to: wielkość guza, indeks mitotyczny, lokalizacja poza żołądkiem oraz obecność mutacji genu *KIT* w eksonie 11, obejmującej delecję 557–558, oraz genu *KIT* w eksonie 9. Czynniki, które w sposób istotny wpływają na całkowity czas przeżycia, to: liczba mitoz > 10/HPF ($p < 0,001$), wielkość guza pierwotnego > 10 cm ($p < 0,001$), marginesy chirurgiczne R1 ($p = 0,004$), pęknięcie guza ($p < 0,001$) oraz wiek < 40 lat ($p = 0,045$). Ponad 40% wszystkich oznaczonych mutacji stanowiły mutacje oznaczone w guzach, które zostały sklasyfikowane jako grupa wysokiego ryzyka; co więcej, mutacje obejmujące delecje 557–558 w eksonie 11 *KIT* są najczęściej obecne w grupie o wysokim ryzyku nawrotu, co powinno warunkować podjęcie leczenia uzupełniającego. Obecność mutacji w eksonie 18 *PDGFRA* ma korzystne znaczenie rokownicze w GIST po resekcji pierwotnego guza. Wszystkie

obecnie stosowane klasyfikacje oceny ryzyka nawrotu GIST pozwalają na wiarygodną ocenę ryzyka nawrotu. Wiarygodność istniejących klasyfikacji oceny ryzyka nawrotu choroby po resekcji GIST można poprawić, uwzględniając status mutacji, szczególnie w grupach o pośrednim ryzyku nawrotu. Zastosowanie leczenia ukierunkowanego molekularnie na obecność konkretnej mutacji wydaje się mieć kluczowe znaczenie w kontekście nie tylko leczenia uzupełniającego, ale również leczenia choroby zaawansowanej i/lub przerzutowej.

Piśmiennictwo

- Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, et al. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol.* 2002; 3(11): 655–664, doi: [10.1016/s1470-2045\(02\)00899-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(02)00899-9), indexed in Pubmed: [12424067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12424067/).
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors — definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001; 438(1): 1–12, doi: [10.1007/s004280000338](https://doi.org/10.1007/s004280000338), indexed in Pubmed: [11213830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11213830/).
- Joensuu H, DeMatteo RP. The management of gastrointestinal stromal tumors: a model for targeted and multidisciplinary therapy of malignancy. *Annu Rev Med.* 2012; 63: 247–258, doi: [10.1146/annurev-med-043010-091813](https://doi.org/10.1146/annurev-med-043010-091813), indexed in Pubmed: [22017446](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22017446/).
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol.* 1998; 152(5): 1259–1269, indexed in Pubmed: [9588894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9588894/).
- Zhao X, Yue C. Gastrointestinal stromal tumor. *J Gastrointest Oncol.* 2012; 3(3): 189–208.
- Sandvik OM, Søreide K, Kvaloy JT, et al. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumours: single-institution experience and clinical presentation over three decades. *Cancer Epidemiol.* 2011; 35(6): 515–520, doi: [10.1016/j.canep.2011.03.002](https://doi.org/10.1016/j.canep.2011.03.002), indexed in Pubmed: [21489899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21489899/).
- Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, et al. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer.* 2005; 41(18): 2868–2872, doi: [10.1016/j.ejca.2005.09.009](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.09.009), indexed in Pubmed: [16293410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16293410/).
- Rubin JL, Sanon M, Taylor DCA, et al. Epidemiology, survival, and costs of localized gastrointestinal stromal tumors. *Int J Gen Med.* 2011; 4: 121–130, doi: [10.2147/IJGM.S16090](https://doi.org/10.2147/IJGM.S16090), indexed in Pubmed: [21475624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21475624/).
- Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(1): 162–168, doi: [10.1111/j.1572-0241.2005.40709.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.40709.x), indexed in Pubmed: [15654796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15654796/).
- Rutkowski P, Kulig J, Krzakowski M. Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST). *Nowotwory J Oncol.* 2011; 61: 70–80.
- Ruka W, Rutkowski P, Nowecki Z. Przeżycia chorych na rozsznary i nieoperacyjny GIST leczonych imatinibem – analiza etapowa Klinicznego rejestru GIST. *Nowotwory J Oncol.* 2005; 55: 195–199.
- Blanke CD. Therapeutic options for gastrointestinal stroma tumors. *ASCO 2003. Educational Book* : 266–272.
- Blay JY, Bonvalot S, Casali P, et al. GIST consensus meeting panelists. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol.* 2005; 16(4): 566–578, doi: [10.1093/annonc/mdl127](https://doi.org/10.1093/annonc/mdl127), indexed in Pubmed: [15781488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15781488/).
- Trent JC, Benjamin RS. New developments in gastrointestinal stromal tumor. *Curr Opin Oncol.* 2006; 18(4): 386–395, doi: [10.1097/01.cco.0000228747.02660.e2](https://doi.org/10.1097/01.cco.0000228747.02660.e2), indexed in Pubmed: [16721136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16721136/).
- Rutkowski P, Nowecki ZI, Michaj W, et al. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14(7): 2018–2027, doi: [10.1245/s10434-007-9377-9](https://doi.org/10.1245/s10434-007-9377-9), indexed in Pubmed: [17473953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17473953/).
- DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000; 231(1): 51–58, doi: [10.1097/00000658-200001000-00008](https://doi.org/10.1097/00000658-200001000-00008), indexed in Pubmed: [10636102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10636102/).
- Samián L, Weaver M, Velanovich V. Evaluation of gastrointestinal stromal tumors for recurrence rates and patterns of long-term follow-up. *Am Surg.* 2004; 70(3): 187–191, indexed in Pubmed: [15055839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15055839/).
- Learn PA, Sicklick JK, DeMatteo RP. Randomized clinical trials in gastrointestinal stromal tumors. *Surg Oncol Clin N Am.* 2010; 19(1): 101–113, doi: [10.1016/j.soc.2009.09.004](https://doi.org/10.1016/j.soc.2009.09.004), indexed in Pubmed: [19914562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19914562/).
- DeMatteo R, Ballman K, Antonescu C, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009; 373(9669): 1097–1104, doi: [10.1016/s0140-6736\(09\)60500-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60500-6).
- Casali PG, Jost L, Reichardt P, et al. ESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2008; 19 Suppl 2: ii35–ii38, doi: [10.1093/annonc/mdn080](https://doi.org/10.1093/annonc/mdn080), indexed in Pubmed: [18456761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456761/).
- van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet.* 2001; 358(9291): 1421–1423, doi: [10.1016/s0140-6736\(01\)06535-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)06535-7).
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 2002; 347(7): 472–480, doi: [10.1056/NEJMoa020461](https://doi.org/10.1056/NEJMoa020461), indexed in Pubmed: [12181401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12181401/).
- Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol.* 2008; 26(4): 626–632, doi: [10.1200/JCO.2007.13.4452](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.4452), indexed in Pubmed: [18235122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18235122/).
- Eisenberg BL, Smith KD. Adjuvant and neoadjuvant therapy for primary GIST. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011; 67 Suppl 1: S3–S8, doi: [10.1007/s00280-010-1516-5](https://doi.org/10.1007/s00280-010-1516-5), indexed in Pubmed: [21116626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21116626/).
- Casali PG, Le Cesne A, Poveda Velasco A, et al. Time to Definitive Failure to the First Tyrosine Kinase Inhibitor in Localized GIST Stromal Tumors Treated With Imatinib As an Adjuvant: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Intergroup Randomized Trial in Collaboration With the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, UNICANCER, French Sarcoma Group, Italian Sarcoma Group, and Spanish Group for Research on Sarcomas. *J Clin Oncol.* 2015; 33(36): 4276–4283, doi: [10.1200/JCO.2015.62.4304](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.4304), indexed in Pubmed: [26573069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26573069/).
- Reichardt P, Blay JY, Boukovinas I, et al. Adjuvant therapy in primary GIST: state-of-the-art. *Ann Oncol.* 2012; 23(11): 2776–2781, doi: [10.1093/annonc/mds198](https://doi.org/10.1093/annonc/mds198), indexed in Pubmed: [22831984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22831984/).
- Rutkowski P, Przybył J, Zdzienicki M. Extended adjuvant therapy with imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumors: recommendations for patient selection, risk assessment, and molecular response monitoring. *Mol Diagn Ther.* 2013; 17(1): 9–19, doi: [10.1007/s40291-013-0018-7](https://doi.org/10.1007/s40291-013-0018-7), indexed in Pubmed: [23355099](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23355099/).
- Essat M, Cooper K. Imatinib as adjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumors: a systematic review. *Int J Cancer.* 2011; 128(9): 2202–2214, doi: [10.1002/ijc.25827](https://doi.org/10.1002/ijc.25827), indexed in Pubmed: [21387287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21387287/).
- Miettinen M, El-Rifai W, H L Sobin L, et al. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol.* 2002; 33(5): 478–483, doi: [10.1053/hupa.2002.124123](https://doi.org/10.1053/hupa.2002.124123), indexed in Pubmed: [12094372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12094372/).
- Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol.* 2002; 33(5): 459–465, doi: [10.1053/hupa.2002.123545](https://doi.org/10.1053/hupa.2002.123545), indexed in Pubmed: [12094370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12094370/).
- Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30(4): 477–489, doi: [10.1097/0000478-200604000-00008](https://doi.org/10.1097/0000478-200604000-00008), indexed in Pubmed: [16625094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16625094/).
- Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29(1): 52–68, doi: [10.1097/01.pas.0000146010.92933.de](https://doi.org/10.1097/01.pas.0000146010.92933.de), indexed in Pubmed: [15613856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15613856/).
- Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol.* 2008; 39(10): 1411–1419, doi: [10.1016/j.humpath.2008.06.025](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2008.06.025), indexed in Pubmed: [18774375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18774375/).
- Park CH, Kim GHa, Lee BE, et al. Two staging systems for gastrointestinal stromal tumors in the stomach: which is better? *BMC Gastroenterol.* 2017; 17(1): 141, doi: [10.1186/s12876-017-0705-7](https://doi.org/10.1186/s12876-017-0705-7), indexed in Pubmed: [29207963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29207963/).
- Sobin LH, Wittekind Ch (ed). International union against cancer (UICC). 7th ed. TNM classification of malignant tumors. Wiley, New York 2010.
- Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2009; 10(11): 1045–1052, doi: [10.1016/S1470-2045\(09\)70242-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70242-6), indexed in Pubmed: [19793678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19793678/).

37. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998; 279(5350): 577–580, doi: [10.1126/science.279.5350.577](https://doi.org/10.1126/science.279.5350.577), indexed in Pubmed: [9438854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9438854/).
38. Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, et al. Mutations in exon 11 of c-Kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. *Am J Pathol*. 1999; 154(1): 53–60, doi: [10.1016/S0002-9440\(10\)65250-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65250-9), indexed in Pubmed: [9916918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9916918/).
39. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol*. 2005; 23(23): 5357–5364, doi: [10.1200/JCO.2005.14.068](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.14.068), indexed in Pubmed: [15928335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15928335/).
40. Debiec-Rychter M, Wasag B, Stul M, et al. Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) negative for KIT (CD117 antigen) immunoreactivity. *J Pathol*. 2004; 202(4): 430–438, doi: [10.1002/path.1546](https://doi.org/10.1002/path.1546), indexed in Pubmed: [15095270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15095270/).
41. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*. 2003; 21(23): 4342–4349, doi: [10.1200/JCO.2003.04.190](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.190), indexed in Pubmed: [14645423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14645423/).
42. Wozniak A, Floris G, Debiec-Rychter M, et al. Implications of mutational analysis for the management of patients with gastrointestinal stromal tumors and the application of targeted therapies. *Cancer Invest*. 2010; 28(8): 839–848, doi: [10.3109/07357907.2010.494322](https://doi.org/10.3109/07357907.2010.494322), indexed in Pubmed: [20690803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20690803/).
43. Debiec-Rychter M, Sciort R, Le Cesne A, et al. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, Italian Sarcoma Group, Australasian Gastrointestinal Trials Group. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer*. 2006; 42(8): 1093–1103, doi: [10.1016/j.ejca.2006.01.030](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.01.030), indexed in Pubmed: [16624552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16624552/).
44. Andersson J, Bümming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 11 deletions are associated with poor prognosis. *Gastroenterology*. 2006; 130(6): 1573–1581, doi: [10.1053/j.gastro.2006.01.043](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.01.043), indexed in Pubmed: [16697720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16697720/).
45. Lasota J, vel Dobosz AJ, Wasag B, et al. Presence of homozygous KIT exon 11 mutations is strongly associated with malignant clinical behavior in gastrointestinal stromal tumors. *Lab Invest*. 2007; 87(10): 1029–1041, doi: [10.1038/labinvest.3700628](https://doi.org/10.1038/labinvest.3700628), indexed in Pubmed: [17632543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17632543/).
46. Lasota J, Dansonka-Mieszkowska A, Sobin LH, et al. A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential. *Lab Invest*. 2004; 84(7): 874–883, doi: [10.1038/labinvest.3700122](https://doi.org/10.1038/labinvest.3700122), indexed in Pubmed: [15146165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15146165/).
47. Lasota J, Miettinen M. KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Semin Diagn Pathol*. 2006; 23(2): 91–102, doi: [10.1053/j.semmp.2006.08.006](https://doi.org/10.1053/j.semmp.2006.08.006), indexed in Pubmed: [17193822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17193822/).
48. Wozniak A, Rutkowski P, Bylina E, et al. Correlation between KIT exon 11 mutation site and imatinib treatment outcome in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST). CTOS annual meeting 2012.
49. Gronchi A. Risk stratification models and mutational analysis: keys to optimising adjuvant therapy in patients with gastrointestinal stromal tumour. *Eur J Cancer*. 2013; 49(4): 884–892, doi: [10.1016/j.ejca.2012.10.025](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.10.025), indexed in Pubmed: [23206668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23206668/).
50. Rutkowski P, Bylina E, Wozniak A, et al. Validation of the Joensuu risk criteria for primary resectable gastrointestinal stromal tumour - the impact of tumour rupture on patient outcomes. *Eur J Surg Oncol*. 2011; 37(10): 890–896, doi: [10.1016/j.ejso.2011.06.005](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2011.06.005), indexed in Pubmed: [21737227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21737227/).
51. Goh BKP, Chow PKH, Yap WM, et al. Which is the optimal risk stratification system for surgically treated localized primary GIST? Comparison of three contemporary prognostic criteria in 171 tumors and a proposal for a modified Armed Forces Institute of Pathology risk criteria. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15(8): 2153–2163, doi: [10.1245/s10434-008-9969-z](https://doi.org/10.1245/s10434-008-9969-z), indexed in Pubmed: [18546045](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18546045/).
52. Kim TW, Lee H, Kang YK, et al. Prognostic significance of c-kit mutation in localized gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*. 2004; 10(9): 3076–3081, doi: [10.1158/1078-0432.ccr-03-0581](https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-03-0581), indexed in Pubmed: [15131046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15131046/).
53. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol*. 2012; 13(3): 265–274, doi: [10.1016/S1470-2045\(11\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70299-6), indexed in Pubmed: [22153892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22153892/).
54. Kapoor R, Khosla D, Kumar P, et al. Five-year follow up of patients with gastrointestinal stromal tumor: recurrence-free survival by risk group. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2013; 9(1): 40–46, doi: [10.1111/j.1743-7563.2011.01494.x](https://doi.org/10.1111/j.1743-7563.2011.01494.x), indexed in Pubmed: [22897235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22897235/).
55. Bearzi I, Mandolesi A, Arduini F, et al. Gastrointestinal stromal tumor. A study of 158 cases: clinicopathological features and prognostic factors. *Anal Quant Cytol Histol*. 2006; 28(3): 137–147, indexed in Pubmed: [16786723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16786723/).
56. Ning L, Zhang Df, Zhou Yb, et al. [Prognosis analysis of 247 cases of gastrointestinal stromal tumor]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2013; 16(3): 247–250, indexed in Pubmed: [23536345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23536345/).
57. Wu XJ, Zhang RX, Chen G, et al. Prognostic factors in surgically managed gastrointestinal stromal tumours. *J Int Med Res*. 2012; 40(5): 1904–1911, doi: [10.1177/030006051204000531](https://doi.org/10.1177/030006051204000531), indexed in Pubmed: [23206474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23206474/).
58. Fujimoto Y, Nakanishi Y, Yoshimura K, et al. Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors: analysis of results in 140 surgically resected patients. *Gastric Cancer*. 2003; 6(1): 39–48, doi: [10.1007/s101200300005](https://doi.org/10.1007/s101200300005), indexed in Pubmed: [12673425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12673425/).
59. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006; 23(2): 70–83, doi: [10.1053/j.semmp.2006.09.001](https://doi.org/10.1053/j.semmp.2006.09.001), indexed in Pubmed: [17193820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17193820/).
60. Nishida T, Cho H, Hirota S, et al. Kinki GIST Study Group. Clinicopathological features and prognosis of primary GISTs with tumor rupture in the real world. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(7): 1961–1969, doi: [10.1245/s10434-018-6505-7](https://doi.org/10.1245/s10434-018-6505-7), indexed in Pubmed: [29752602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29752602/).
61. Hohenberger P, Ronellenfitch U, Oladeji O, et al. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg*. 2010; 97(12): 1854–1859, doi: [10.1002/bjs.7222](https://doi.org/10.1002/bjs.7222), indexed in Pubmed: [20730857](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20730857/).
62. Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I, et al. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Use of c-KIT/PDGFRA mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer*. 2004; 40(5): 689–695, doi: [10.1016/j.ejca.2003.11.025](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2003.11.025), indexed in Pubmed: [15010069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15010069/).
63. Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2006; 24(29): 4764–4774, doi: [10.1200/JCO.2006.06.2265](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.2265), indexed in Pubmed: [16954519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16954519/).
64. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26(33): 5360–5367, doi: [10.1200/JCO.2008.17.4284](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.4284), indexed in Pubmed: [18955451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18955451/).
65. Wozniak A, Rutkowski P, Schöffski P, et al. Tumor genotype is an independent prognostic factor in primary gastrointestinal stromal tumors of gastric origin: a european multicenter analysis based on ConticaGIST. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(23): 6105–6116, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-14-1677](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1677), indexed in Pubmed: [25294914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25294914/).
66. Bachet JB, Hostein I, Le Cesne A, et al. Prognosis and predictive value of KIT exon 11 deletion in GISTs. *Br J Cancer*. 2009; 101(1): 7–11, doi: [10.1038/sj.bjc.6605117](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605117), indexed in Pubmed: [19536093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19536093/).
67. Wang M, Xu J, Zhao W, et al. Prognostic value of mutational characteristics in gastrointestinal stromal tumors: a single-center experience in 275 cases. *Med Oncol*. 2014; 31(1): 819, doi: [10.1007/s12032-013-0819-x](https://doi.org/10.1007/s12032-013-0819-x), indexed in Pubmed: [24338275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24338275/).
68. Corless C, Ballman K, Antonescu C, et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial. *J Clin Oncol*. 2014; 32(15): 1563–1570, doi: [10.1200/jco.2013.51.2046](https://doi.org/10.1200/jco.2013.51.2046).
69. Yanagimoto Y, Takahashi T, Muguruma K, et al. Re-appraisal of risk classifications for primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs) after complete resection: indications for adjuvant therapy. *Gastric Cancer*. 2015; 18(2): 426–433, doi: [10.1007/s10120-014-0386-7](https://doi.org/10.1007/s10120-014-0386-7), indexed in Pubmed: [24853473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24853473/).
70. Wozniak A, Rutkowski P, Piskorz A, et al. Polish Clinical GIST Registry. Prognostic value of KIT/PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours (GIST): Polish Clinical GIST Registry experience. *Ann Oncol*. 2012; 23(2): 353–360, doi: [10.1093/annonc/mdr127](https://doi.org/10.1093/annonc/mdr127), indexed in Pubmed: [21527588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21527588/).
71. Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, et al. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res*. 1999; 59(17): 4297–4300, indexed in Pubmed: [10485475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10485475/).
72. Singer S, Rubin BP, Lux ML, et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2002; 20(18): 3898–3905, doi: [10.1200/JCO.2002.03.095](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.03.095), indexed in Pubmed: [12228211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12228211/).

73. Martín J, Poveda A, Llombart-Bosch A, et al. Spanish Group for Sarcoma Research. Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). *J Clin Oncol*. 2005; 23(25): 6190-6198, doi: [10.1200/JCO.2005.19.554](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.19.554), indexed in Pubmed: [16135486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16135486/).
74. Dematteo RP, Gold JS, Saran L, et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer*. 2008; 112(3): 608-615, doi: [10.1002/cncr.23199](https://doi.org/10.1002/cncr.23199), indexed in Pubmed: [18076015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18076015/).
75. Ma Y, Longley BJ, Wang X, et al. Clustering of activating mutations in c-KIT's juxtamembrane coding region in canine mast cell neoplasms. *J Invest Dermatol*. 1999; 112(2): 165-170, doi: [10.1046/j.1523-1747.1999.00488.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1999.00488.x), indexed in Pubmed: [9989791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9989791/).
76. Zong L, Chen P. Prognostic value of KIT/PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2014; 12: 71, doi: [10.1186/1477-7819-12-71](https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-71), indexed in Pubmed: [24674052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24674052/).
77. Joensuu H, Rutkowski P, Nishida T, et al. KIT and PDGFRA mutations and the risk of GI stromal tumor recurrence. *J Clin Oncol*. 2015; 33(6): 634-642, doi: [10.1200/JCO.2014.57.4970](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.4970), indexed in Pubmed: [25605837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25605837/).
78. Künstlinger H, Binot E, Merkelbach-Bruse S, et al. High-resolution melting analysis is a sensitive diagnostic tool to detect imatinib-resistant and imatinib-sensitive PDGFRA exon 18 mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol*. 2014; 45(3): 573-582, doi: [10.1016/j.humpath.2013.10.025](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2013.10.025), indexed in Pubmed: [24444465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24444465/).
79. Wardelmann E, Thomas N, Merkelbach-Bruse S, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumours caused by multiple KIT mutations. *Lancet Oncol*. 2005; 6(4): 249-251, doi: [10.1016/S1470-2045\(05\)70097-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70097-8), indexed in Pubmed: [15811621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15811621/).
80. Schmieder M, Henne-Bruns D, Mayer B, et al. Comparison of different risk classification systems in 558 patients with gastrointestinal stromal tumors after R0-resection. *Front Pharmacol*. 2016; 7: 504, doi: [10.3389/fphar.2016.00504](https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00504), indexed in Pubmed: [28082898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28082898/).
81. Chen T, Qiou H, Feng X, et al. Comparison of modified NIH and AFIP risk-stratification criteria for gastrointestinal stromal tumors: A multi-center retrospective study. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2017; 20(9): 1020-1024, indexed in Pubmed: [28900993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28900993/).
82. Chen T, Xu L, Ye L, et al. A new nomogram for recurrence-free survival prediction of gastrointestinal stromal tumors: Comparison with current risk classification methods. *Eur J Surg Oncol*. 2019; 45(6): 1109-1114, doi: [10.1016/j.ejso.2018.12.014](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.12.014), indexed in Pubmed: [30594406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30594406/).
83. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018.
84. Rossi S, Gasparotto D, Miceli R, et al. KIT, PDGFRA, and BRAF mutational spectrum impacts on the natural history of imatinib-naive localized GIST: a population-based study. *Am J Surg Pathol*. 2015; 39(7): 922-930, doi: [10.1097/PAS.0000000000000418](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000418), indexed in Pubmed: [25970686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25970686/).
85. Joensuu H, Wardelmann E, Sihto H, et al. Effect of KIT and PDGFRA Mutations on Survival in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors Treated With Adjuvant Imatinib: An Exploratory Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017; 3(5): 602-609, doi: [10.1001/jamaoncol.2016.5751](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5751), indexed in Pubmed: [28334365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28334365/).
86. Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognosis in the preimatinib mesylate era — a population-based study in western Sweden. *Cancer*. 2005; 103(4): 821-829, doi: [10.1002/cncr.20862](https://doi.org/10.1002/cncr.20862), indexed in Pubmed: [15648083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15648083/).
87. Choi H, Charnsangavej C, de Castro Faria S, et al. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2004; 183(6): 1619-1628, doi: [10.2214/ajr.183.6.01831619](https://doi.org/10.2214/ajr.183.6.01831619), indexed in Pubmed: [15547201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15547201/).
88. Dagher R, Cohen M, Williams G, et al. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*. 2002; 8(10): 3034-3038, indexed in Pubmed: [12374669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12374669/).
89. Le Cesne A, Van Glabbeke M, Verweij J, et al. Absence of progression as assessed by response evaluation criteria in solid tumors predicts survival in advanced GI stromal tumors treated with imatinib mesylate: the intergroup EORTC-ISG-AGITG phase III trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27(24): 3969-3974, doi: [10.1200/JCO.2008.21.3330](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.3330), indexed in Pubmed: [19620483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19620483/).

Bożena Cybulska-Stopa¹, Marcin Ziętek^{2,3}, Grażyna Kamińska-Winciorek⁴,
 Anna M. Czarnecka^{5,6}, Karolina Piejko¹, Łukasz Galus^{7,8}, Barbara Ziółkowska⁹,
 Stanisław Kieszko¹⁰, Natasza Kempa-Kamińska², Jacek Calik², Tomasz Kubiawski¹⁰,
 Rafał Suwiński⁹, Jacek Mackiewicz^{7,11}, Piotr Rutkowski⁵

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

²Oddział Chirurgii Onkologicznej, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

³Katedra Onkologii, Zakład Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁴Zespół ds. Raka i Czerniaka Skóry, Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach

⁵Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

⁶Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie

⁷Katedra Onkologii, Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁸Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

⁹II Klinika Radioterapii i Chemioterapii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach

¹⁰Oddział Onkologii Klinicznej, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli w Lublinie

¹¹Zakład Diagnostyki i Immunologii Nowotworów, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Porównanie pośrednie wyników leczenia chorych na zaawansowane/przerzutowe czerniaki za pomocą niwolumabu lub pembrolizumabu — analiza wieloośrodkowa

Indirect comparison of treating patients with advanced/metastatic melanoma with nivolumab or pembrolizumab — multicenter analysis

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Cybulska-Stopa B, Ziętek M, Kamińska-Winciorek G, et al. Indirect comparison of treating patients with advanced/metastatic melanoma with nivolumab or pembrolizumab — multicenter analysis. *Oncol Clin Pract.* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0037.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Bożena Cybulska-Stopa
 Narodowy Instytut Onkologii
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 — Państwowy Instytut Badawczy,
 Oddział w Krakowie
 ul. Garncarska 11, 31–115 Kraków
 Tel.: +48 12 63 48 260
 e-mail: bcybulskastopa@vp.pl

STRESZCZENIE

Wstęp. Rozwój nowej klasy leków — inhibitorów punktów kontrolnych — zmienił rokowanie u chorych na nowotwory. Szczególną klasę leków stanowią przeciwciała przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki typu 1/ligandowi programowanej śmierci komórki typu 1 (niwolumab i pembrolizumab). Nie ma jednak badań z losowym doбором chorych, które porównywałyby bezpośrednio niwolumab i pembrolizumab. Ze względu na rozwój immunoterapii i wiele nowych rejestracji dla anty-PD-1 wskazane jest określenie, czy istnieją różnice w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w stosowaniu niwolumabu i pembrolizumabu.

Materiał i metoda. Do badania włączono 499 chorych na nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka, leczonych w latach 2016–2019 w pięciu referencyjnych ośrodkach onkologicznych w Polsce (Kraków, Gliwice, Lublin, Poznań, Wrocław). Kryterium włączenia do badania było leczenie w pierwszej linii za pomocą przeciwciał anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab).

Wyniki. Mediany czasu przeżycia całkowitego (OS) i czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w całej badanej grupie wyniosły odpowiednio 19,9 i 7,9 miesiąca. Estymowane mediany OS i PFS wyniosły dla niwolumabu i pembrolizumabu odpowiednio 20,1 i 18,1 miesiąca oraz 8,5 i 6,0 miesięcy. Nie wykazano znamiennej statystycznej różnicy w zakresie median OS i PFS w grupach chorych otrzymujących niwolumab i pembrolizumab [odpowiednio $p = 0,6291$ (HR = 1,06; CI 95% 0,8–1,4) i $p = 0,0956$ (HR = 1,20; CI 95% 0,97–1,48)]. Odsetek

działań niepożądanych związanych z układem immunologicznym (irAEs) w stopniu G3 i/lub G4 był podobny w grupach leczonych niwolumabem lub pembrolizumabem (odpowiednio 5,8 i 5,2%).

Wnioski. Nie znaleziono różnic w zakresie OS, PFS oraz wskaźników obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) pomiędzy terapią niwolumabem a pembrolizumabem u wcześniej nieleczonych chorych na zaawansowanego/rozlanego czerniaka. Nie wykazano różnic w zakresie częstości irAEs w stopniu G3 lub G4. Wybór leczenia określonym preparatem powinien się opierać na preferencjach chorego oraz klinicysty.

Słowa kluczowe: czerniak, immunoterapia, terapia anty-PD-1, pembrolizumab, niwolumab

ABSTRACT

Introduction. The development of a new class of drug — checkpoint inhibitors has changed the prognosis of cancer patients. A particular class of drugs are antibodies against the programmed cell death type 1 receptor/ligand of the programmed cell death type 1 receptor (nivolumab and pembrolizumab). There are, however, no trials with random selection of the patients which directly compare nivolumab and pembrolizumab. Because of the development of immunotherapy and many new drugs registered as anti-PD-1 it is important to determine whether there are differences in respect to effectiveness and safety in using nivolumab and pembrolizumab.

Material and method. 499 patients with non-resectable or metastatic melanoma treated in the years 2016–2019 in five oncological reference centers in Poland (Cracow, Gliwice, Lublin, Poznań, Wrocław) were included in the analysis. The criterion for inclusion in the analysis was first line treatment with anti-PD-1 (nivolumab or pembrolizumab).

Results. Median OS and PFS in the whole analyzed group were 19.9 and 7.9 months, respectively. Estimated median OS and PFS were 20.1 and 18.1 months and 8.5 and 6.0 months for nivolumab and pembrolizumab, respectively. No statistically significant difference was observed in median OS and PFS in the group of patients receiving nivolumab and pembrolizumab (respectively $p = 0.6291$ [HR = 1.06; CI 95% 0.8–1.4] and $p = 0.0956$ [HR = 1.20; CI 95% 0.97–1.48]). The percentage of grade G3 or/and G4 irAEs was similar in both groups treated with nivolumab or pembrolizumab, 5.8 and 5.2%, respectively.

Conclusions. No differences in the range of OS, PFS and ORR was observed between therapy with nivolumab and pembrolizumab in previously untreated patients with advanced/metastatic melanoma. No differences were found in the frequency of irAEs of grade G3 or G4. The treatment with a specific preparation should be based on the preferences of the patient and the clinician.

Key words: melanoma, immunotherapy, anti-PD-1 therapy, pembrolizumab, nivolumab

Wprowadzenie

W ostatnich latach leczenie chorych z rozpoznaniem czerniaka uległo ogromnej zmianie dzięki rozwojowi nowej klasy leków: przeciwciał przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki typu 1/ligandowi programowanej śmierci komórki typu 1 (anty-PD-1/anty-PD-L1, *anti programmed death receptor-1/ligand-1*). Mechanizm działania przeciwciał anty-PD-1, do których należą niwolumab i pembrolizumab, polega na wiązaniu się leku z receptorem PD-1 i blokowaniu interakcji z ligandami PD-L1 i PD-L2, co z kolei aktywuje limfocyty T do odpowiedzi immunologicznej przeciw komórkom nowotworowym [1–3]. Niwolumab ma budowę ludzkiego przeciwciała monoklonalnego IgG4 o okresie półtrwania około 26 dni i wykazuje swoistość wobec receptora PD-1 [2]. Pembrolizumab natomiast to humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG4 o okresie półtrwania około 27 dni [3]. Kolejną różnicę stanowi dawkowanie obu leków. Niwolumab jest obecnie stosowany w stałej dawce 240 mg co 2 tygodnie

lub 480 mg co 4 tygodnie, pembrolizumab jest podawany w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni [4]. Porównanie wyników badań z randomizacją (niebezpośrednie) u chorych na czerniaki leczonych niwolumabem lub pembrolizumabem wskazuje na podobną skuteczność obu tych leków. Niemniej jednak u chorych na przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc (NSCLC, *non-small-cell lung carcinoma*) wykazano różnice w zakresie skuteczności niwolumabu i pembrolizumabu w zależności od ekspresji PD-L1 [5, 6], co może sugerować pewne różnice w działaniu obu leków. Nie ma jednak badań z losowym doбором chorych, które porównywałyby bezpośrednio niwolumab i pembrolizumab. Ze względu na rozwój immunoterapii i wiele nowych rejestracji dla anty-PD-1 wskazane jest określenie, czy istnieją różnice w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w stosowaniu niwolumabu i pembrolizumabu.

Według wiedzy autorów jest to pierwsza i największa analiza porównująca skuteczność i toksyczność niwolumabu i pembrolizumabu w codziennej praktyce.

Materiał i metoda

Do badania włączono 499 chorych na nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka, leczonych w latach 2016–2019 w pięciu referencyjnych ośrodkach onkologicznych w Polsce (Kraków, Gliwice, Lublin, Poznań, Wrocław). Kryterium włączenia do badania stanowiło leczenie w pierwszej linii za pomocą przeciwciał anti-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab). Wszyscy chorzy byli leczeni zgodnie z wytycznymi programu lekowego: terapia czerniaka skóry lub błon śluzowych. Szczegółowy opis jest dostępny w języku polskim pod adresem <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne> [7]. Wszyscy chorzy otrzymywali niwolumab lub pembrolizumab dożylnie, w dawkach zgodnych z obowiązującą charakterystyką produktu leczniczego oraz wytycznymi programu lekowego. U wszystkich analizowanych chorych zebrano dane dotyczące wieku, płci, lokalizacji zmiany pierwotnej, stopnia zaawansowania choroby wg TNM (*tumor, node, metastasis*) (AJCC, *American Joint Committee on Cancer*, 8. edycja), lokalizacji i liczby zmian przerzutowych, aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), stopnia sprawności w skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group performance status*) oraz rodzaju terapii stosowanej w pierwszej i drugiej linii leczenia. Informacje dotyczące stopnia zaawansowania choroby, lokalizacji i liczby zmian przerzutowych, aktywności LDH i stopnia sprawności wg ECOG [8] zebrano w momencie rozpoczęcia leczenia systemowego pierwszej linii. Nie zbierano danych o ekspresji PD-L1 z uwagi na brak dostępu do tego rodzaju oznaczeń. Wszyscy chorzy byli leczeni do momentu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności terapii, zgonu lub wycofania zgody na leczenie. Pierwszą ocenę radiologiczną przeprowadzono po 12 tygodniach od rozpoczęcia terapii anti-PD-1, a następnie u chorych wykonywano oceny radiologiczne co 3 miesiące, zgodnie z wymogami programu lekowego. Ocenę odpowiedzi na leczenie określono wg kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) 1.1 [9], stosownie do wymogów Narodowego Programu Leczenia Czerniaka [7]. Zebrano również dane dotyczące bezpieczeństwa stosowanego leczenia.

Analiza statystyczna

Analiza statystyczna obejmowała porównanie terapii niwolumabem i pembrolizumabem. Punkty końcowe obejmowały porównanie median czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) i czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) oraz ocenę wskaźników obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, *objective response rate*) i kontroli choroby (DCR, *disease control rate*), zdefiniowanych przez kryteria oceny odpowiedzi RECIST 1.1. Wartości PFS lub OS obliczono od początku terapii niwolumabem bądź pem-

brolizumabem do progresji choroby wg RECIST, zgonu albo ostatniego udokumentowanego kontaktu. Metodę Kaplana–Meiera zastosowano do oszacowania PFS i OS przy 95-procentowym przedziale ufności (CI, *confidence interval*), a krzywe przeżycia analizowano za pomocą analizy log-rank. Do określenia w modelu wielowymiarowym znaczenia wpływu zmiennych prognostycznych na PFS i OS w momencie rozpoczęcia terapii anti-PD-1 zastosowano model proporcjonalnego hazardu Coxa. Różnice uznano za statystycznie istotne, jeśli wartości p wynosiły $< 0,05$. Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą oprogramowania STATISTICA 12.

Wyniki

Ogólna charakterystyka badanej grupy

W grupie 499 chorych poddanych terapii anti-PD-1 niwolumab otrzymało 308 (62%) osób, a pembrolizumab — 191 (38%). Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w zakresie ogólnej charakterystyki pomiędzy chorymi otrzymującymi niwolumab i pembrolizumab. W grupie otrzymującej pembrolizumab było nieznacznie więcej chorych z przerzutami do mózgowia (19 vs. 17%) i podwyższoną aktywnością LDH (44 vs. 38%) Dokładną charakterystykę badanej grupy przedstawiono w tabeli 1.

Wyniki leczenia w zależności od zastosowanej terapii

Estymowane mediany OS i PFS w całej badanej grupie wyniosły odpowiednio 19,9 i 7,9 miesiąca. Estymowana mediana OS wyniosła dla niwolumabu i pembrolizumabu odpowiednio 20,1 i 18,1 miesiąca. Nie wykazano znamiennej statystycznej różnicy w zakresie mediany OS w grupach chorych otrzymujących niwolumab i pembrolizumab [$p = 0,6291$; hazard względny (HR, *hazard ratio*) = 1,06; 95% CI 0,8–1,4] (ryc. 1). Natomiast estymowana mediana PFS wyniosła dla niwolumabu i pembrolizumabu odpowiednio 8,5 i 6,0 miesięcy i również w zakresie mediany PFS nie wykazano znamiennej statystycznej różnicy w grupach chorych otrzymujących niwolumab i pembrolizumab ($p = 0,0956$; HR = 1,20; 95% CI 0,97–1,48) (ryc. 2). Przeżycia 1-, 2- i 3-letnie były podobne w obu grupach. Nie odnotowano też różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie. Dokładne dane dotyczące wyników leczenia przedstawiono w tabeli 2.

Działania niepożądane

Nieco większy odsetek chorych z działaniami niepożądanymi związanymi z układem immunologicznym (irAEs, *immune-related adverse events*) odnotowano w grupie chorych otrzymujących niwolumab (25 vs. 21,6%). Nato-

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy

Zmienna	Kategoria	Niwolumab n = 308	Pembrolizumab n = 191	p
Wiek (lata)	Mediana (zakres)	66 (23–93)	68 (27–92)	
	< 65. rż.	132 (43%)	76 (40%)	0,5
Płeć	Mężczyźni	184 (60%)	111 (58%)	0,72
	Kobiety	124 (40%)	80 (42%)	
Mutacja BRAF	Brak	244 (80%)	156 (83%)	0,34
	Obecna	61 (20%)	31 (17%)	
Lokalizacja guza pierwotnego	Skóra	272 (89%)	175 (92%)	0,34
	Błona śluzowa	20 (7%)	10 (5%)	
	Nieznana	13 (4%)	5 (3%)	
ECOG	0	117 (38%)	77 (40%)	0,57
	1	188 (61%)	111 (58%)	
	2	3 (1%)	2 (2%)	
Aktywność LDH	Normalna	189 (62%)	108 (56%)	0,43
	Powyżej normy	118 (38%)	82 (44%)	
Przerzuty do mózgowia	Nie	257 (83%)	155 (81%)	0,51
	Tak	51 (17%)	36 (19%)	
Stopień wg TNM (AJCC, 8. ed.)	III	22 (7%)	6 (3%)	0,25
	M1a	62 (20%)	33 (17%)	
	M1b	65 (21%)	38 (20%)	
	M1c	108 (35%)	78 (41%)	
	M1d	51 (17%)	36 (19%)	
Ilość lokalizacji zmian przerzutowych	< 2	85 (28%)	49 (26%)	0,63
	≥ 2	223 (72%)	142 (74%)	

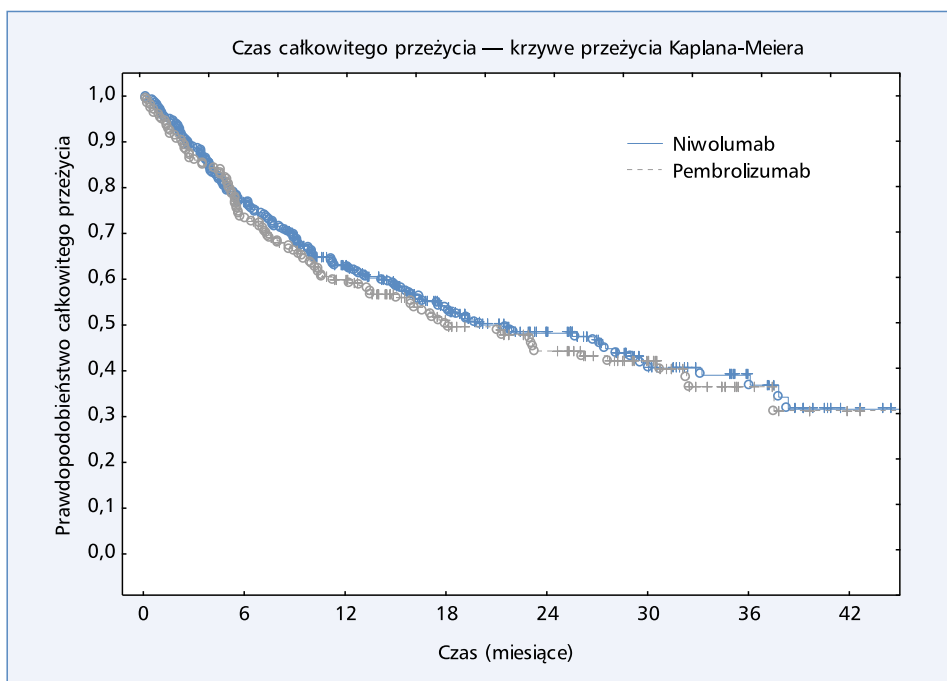
AJCC — American Joint Committee on Cancer; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; LDH (lactate dehydrogenase) — dehydrogenaza mleczanowa; TNM — tumor, node, metastasis

miast odsetek irAEs w stopniu G3 i/lub G4 był podobny w obu grupach i wynosił odpowiednio 5,8 i 5,2%. W grupie otrzymującej pembrolizumab częściej występowały powikłania skórne, hematologiczne i nerkowe. Natomiast w grupie z niwolumabem częściej dochodziło do powikłań wątrobowych, płucnych oraz neurologicznych. Powikłania endokrynologiczne dotyczące czynności tarczycy były różne w obu grupach chorych. W grupie otrzymującej niwolumab częściej występowała nadczynność tarczycy, z tym że w 60% (12 chorych) przypadków nadczynność przeszła w niedoczynność tarczycy. W grupie otrzymującej pembrolizumab zanotowano 1 ciężkie (G3) powikłanie związane z podaniem leku. W żadnej z grup nie stwierdzono zgonu związanego z irAEs. Dokładne zestawienie irAEs zawarto w tabeli 3.

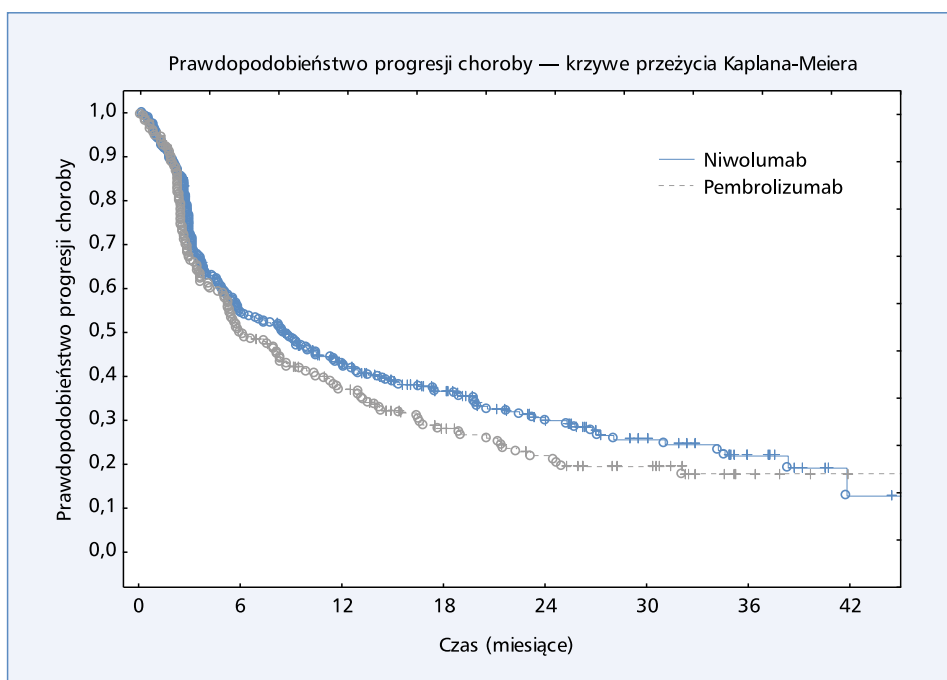
Dyskusja

W prezentowanej retrospektywnej analizie, obejmującej wyniki leczenia w codziennej praktyce lekarskiej

(*real world data*), nie wykazano różnic w zakresie OS i PFS, jak również w odpowiedziach na leczenie pomiędzy terapią niwolumabem i pembrolizumabem. Również w badaniu Mosera i wsp., w którym porównano wyniki leczenia w codziennej praktyce lekarskiej 486 chorych leczonych pembrolizumabem i 402 leczonych niwolumabem, nie wykazano różnic w zakresie OS pomiędzy niwolumabem i pembrolizumabem [10]. Mediana OS w całej badanej grupie wyniosła 19,9 miesiąca i była zbliżona do mediany OS w badaniu Mosera i wsp. (22,6 miesiąca) [10]. Mediany OS w obu badaniach są krótsze niż w badaniach klinicznych dla niwolumabu i pembrolizumabu (odpowiednio 37,5 i 32,7 miesiąca) [11–14]. Wynika to najpewniej z faktu, że w badaniu autorów u blisko 20% chorych obecne były przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, co jest znanym złym czynnikiem rokowniczym. W badaniu Checkmate-066 pacjenci z przerzutami do mózgu stanowili tylko 3,6%, a w badaniu Keynote-006 — 9% [11–14]. Należy też zauważyć, że kryteria włączenia do programów lekowych wymagają wykonania dodatkowych badań u cho-



Rycina 1. Czas przeżycia całkowitego w zależności od zastosowanego leku anty-PD-1



Rycina 2. Czas do progresji choroby w zależności od zastosowanego leku anty-PD-1

rych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, co znacznie opóźnia rozpoczęcie leczenia anty-PD-1.

W niniejszym badaniu dokonano również oceny PFS i odpowiedzi na leczenie, czego nie wykonali — ze względu na brak danych — Moser i wsp. Mediana PFS

oraz liczba odpowiedzi były zbliżone do tych prezentowanych w badaniach klinicznych dotyczących niwolumabu (Checkmate-066) i pembrolizumabu (Keynote-006), w których wyniosły odpowiednio: mediana PFS 5,1 i 8,4 miesiąca, a liczba ORR 40 i 33–34% [11, 12].

Tabela 2. Skuteczność terapii w zależności od zastosowanego leku

Zmienna		Niwolumab	Pembrolizumab
		n = 308	n = 191
Mediana OS (miesiące)		20,1	18,1
Estymowany czas przeżycia całkowitego	1 rok OS	62%	59%
	2 lata OS	48%	44%
	3 lata OS	36%	36%
Mediana PFS (miesiące)		8,5	6,0
Odpowiedź na leczenie	CR	6%	5%
	PR	27%	31%
	SD	30%	27%
	PD	37%	37%
	ORR (CR + PR)	33%	36%
	DCR (CR + PR + SD)	63%	63%
Czas trwania terapii	Mediana (zakres) miesięcy	6,3 (0,1–41)	5,1 (0,1–43)
irAEs	Pacjenci z irAEs	77 (25%)	41 (21,5%)
Kolejna linia leczenia	Wszystkie	111 (36%)	75 (39%)
	Immunoterapia	80 (72%)	58 (77%)
	Leczenie celowane	19 (17%)	12 (16%)
	Chemioterapie	11 (10%)	5 (7%)
	Inne	1 (1%)	0

OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji choroby; CR (*complete response*) — odpowiedź całkowita; PR (*partial response*) — odpowiedź częściowa; SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby; PD (*progression disease*) — progresja choroby; ORR (*objective response rate*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi; DCR (*disease control rate*) — odsetek kontroli choroby; irAEs (*immune related adverse events*) — działania niepożądane związane z układem immunologicznym

Tabela 3. Powikłania immunologiczne podczas terapii anty-PD-1

irAEs	Niwolumab, n = 308		Pembrolizumab, n = 191	
	Wszystkie stopnie, n (%)	G3 lub G4, n (%)	Wszystkie stopnie, n (%)	G3 lub G4, n (%)
Pacjenci z irAEs	77 (25%)		41 (21,5%)	
Wszystkie irAEs	121 (39%)	18 (5,8%)	63 (33%)	10 (5,2%)
Zmiany skórne (wysypka)	8 (2,6%)	1 (0,3%)	10 (5,2%)	2 (1%)
Bielactwo	3 (1%)	0	3 (1,6%)	0
Biegunka/zapalenie jelita	8 (2,6%)	3 (1%)	4 (2,1%)	1 (0,5%)
Zapalenie wątroby lub podwyższone ALT/ASPAT	29 (9,4%)	9 (3%)	10 (5,2%)	2 (1%)
Niedoczynność tarczycy	24 (7,8%)	0	16 (8,4%)	0
Nadczynność tarczycy	21 (6,8%)	0	1 (0,5%)	0
Zapalenie/niedoczynność przysadki mózgowej	1 (0,3%)	0	0	0
Zapalenie płuc	8 (2,6%)	1 (0,3%)	1 (0,5%)	0
Zaburzenia neurologiczne/neuropatia	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0	0
Zaburzenia hematologiczne (neutropenia, anemia)	0	0	5 (2,6%)	3 (1,6%)
Zaburzenia kardiologiczne	2 (0,6%)	0	1 (0,5%)	0
Zaburzenia stawowe/mięśniowe	3 (1%)	0	2 (1%)	0
Zapalenie nerek	2 (0,6%)	0	3 (1,6%)	0
Inne	11 (3,6%)	4 (1,3%)	7 (3,7%)	2 (1%)

irAEs (*immune related adverse events*) — działania niepożądane związane z układem immunologicznym; AST (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginianowa; ALT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa

Jednym z ważniejszych aspektów przedstawionego badania jest analiza toksyczności immunologicznych terapii niwolumabem i pembrolizumabem. Całkowita liczba irAEs okazała się mniejsza niż w badaniach klinicznych, co może wynikać z retrospektywnego charakteru prezentowanych wyników i braku raportowania irAEs w codziennej praktyce, szczególnie w stopniu 1. Należy również zwrócić uwagę, że w niniejszym badaniu odnotowano nieco mniej powikłań w stopniu G3 i G4 niż w badaniach klinicznych. Nie stwierdzono również zgonów związanych z irAEs. Może to się wiązać z coraz powszechniejszym stosowaniem anty-PD-1 w praktyce klinicznej i dzięki temu lepszym radzeniem sobie z toksycznościami immunologicznymi (tzw. krzywa uczenia się). Natomiast w grupach z niwolumabem i pembrolizumabem liczba irAEs w stopniu G3 i G4 była podobna. Niemniej jednak należy zauważyć, że niwolumab i pembrolizumab mają nieco inny profil toksyczności, co jest szczególnie zauważalne w przypadku toksyczności endokrynologicznych związanych z tarczycą. Nie jest jasne, dlaczego w grupie niwolumabu częściej dochodziło do nadczynności tarczycy, która w większości przypadków przechodziła w niedoczynność. Możliwe, że wiąże się to z liczebnością obu badanych grup (grupa niwolumabu była znacznie liczniejsza). Wymaga to z pewnością dalszych obserwacji i badań.

Wnioski

Nie znaleziono różnic w zakresie OS, PFS oraz ORR pomiędzy terapią niwolumabem a pembrolizumabem u wcześniej nieleczonych chorych na zaawansowanego/rozszianego czerniaka. Nie wykazano różnic w zakresie częstości irAEs w stopniu G3 i/lub G4. Wybór leczenia określonym preparatem powinien się opierać na preferencjach chorego oraz klinicysty.

Konflikt interesów

PR — honoraria od firm BMS, MSD, Novartis, Amgen, Pierre Fabre, Sanofi, Merck i Blueprint Medicines za wykłady i członkostwo w Komitecie Doradczym w zakresie nieobejmującym tematyki poruszanej w tym badaniu. JM — granty i wynagrodzenie za konsultacje

od firm BMS, MSD. Wynagrodzenie i honoraria: AMC, TK, JC — od firm Bristol-Myers Squibb, Novartis, Roche, Merck; BCS — od firm BMS, Novartis, Roche, Pierre Fabre, MSD; RS — od firm BMS, MSD, Astellas Pharma; JM — od firm BMS, GlaxoSmithKline, Roche, MSD, Novartis, Pierre Fabre.

Piśmiennictwo

1. Wang C, Thudium KB, Han M, et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res.* 2014; 2(9): 846–856, doi: [10.1158/2326-6066.CIR-14-0040](https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0040), indexed in Pubmed: [24872026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24872026/).
2. Guo L, Zhang H, Chen B. Nivolumab as programmed death-1 (PD-1) inhibitor for targeted immunotherapy in tumor. *J Cancer.* 2017; 8(3): 410–416, doi: [10.7150/jca.17144](https://doi.org/10.7150/jca.17144), indexed in Pubmed: [28261342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28261342/).
3. Longoria TC, Tewari KS. Evaluation of the pharmacokinetics and metabolism of pembrolizumab in the treatment of melanoma. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016; 12(10): 1247–1253, doi: [10.1080/17425255.2016.1216976](https://doi.org/10.1080/17425255.2016.1216976), indexed in Pubmed: [27485741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27485741/).
4. Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Cutaneous melanomas. *Oncol Clin Pract.* 2020; 16(4): 163–182, doi: [10.5603/OCP.2020.0021](https://doi.org/10.5603/OCP.2020.0021).
5. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. KEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393(10183): 1819–1830, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7), indexed in Pubmed: [30955977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955977/).
6. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. CheckMate 026 Investigators. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 376(25): 2415–2426, doi: [10.1056/NEJMoa1613493](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613493), indexed in Pubmed: [28636851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28636851/).
7. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne> (last access: 26th Jun 2020).
8. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009; 45(2): 228–247, doi: [10.1016/j.ejca.2008.10.026](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026), indexed in Pubmed: [19097774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097774/).
9. Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0) published: May 28, 2009 U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health, National Cancer Institute.
10. Moser JC, Wei G, Colonna SV, et al. Comparative-effectiveness of pembrolizumab vs. nivolumab for patients with metastatic melanoma. *Acta Oncol.* 2020; 59(4): 434–437, doi: [10.1080/0284186X.2020.1712473](https://doi.org/10.1080/0284186X.2020.1712473), indexed in Pubmed: [31920132](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31920132/).
11. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2521–2532, doi: [10.1056/NEJMoa1503093](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093), indexed in Pubmed: [25891173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891173/).
12. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015; 372(4): 320–330, doi: [10.1056/NEJMoa1412082](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412082), indexed in Pubmed: [25399552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25399552/).
13. Ascierto PA, Long GV, Robert C, et al. Survival outcomes in patients with previously untreated BRAF wild-type advanced melanoma treated with nivolumab therapy: three-year follow-up of a randomized phase 3 trial. *JAMA Oncol.* 2019; 5(2): 187–194, doi: [10.1001/jamaoncol.2018.4514](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4514), indexed in Pubmed: [30422243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30422243/).
14. Robert C, Schachter J, Long G, et al. Abstract CT188: 5-year survival and other long-term outcomes from KEYNOTE-006 study of pembrolizumab (pembro) for ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma. *Clinical Trials* (13 Supplement). 2019, doi: [10.1158/1538-7445.am2019-ct188](https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2019-ct188).

Klaudia Walczak¹, Karol Warda², Jacek Jassem³, Renata Duchnowska⁴¹Studenckie Koło Naukowe „Spero”, Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie²Sekcja Higieny i Epidemiologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie³Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny⁴Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Szczepienia przeciw grypie u chorych na nowotwory lite

Influenza vaccinations in patients with solid malignancies

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Renata Duchnowska

Klinika Onkologii

Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

e-mail: rdt@wp.pl

STRESZCZENIE

Nowotwory lite stanowią około 70% ogółu nowotworów. Grupa ta jest niejednorodna pod względem nie tylko rodzaju i zaawansowania nowotworu, ale także wieku zachorowania, sposobu leczenia czy obecności chorób współistniejących. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa szczepień przeciw grypie u chorych na nowotwory pochodzą z badań obserwacyjnych i kohortowych. U chorych na nowotwory zaleca się zastosowanie inaktywowanej szczepionki, odpowiedniej do wieku i stanu ogólnego. Nie ma jednoznacznych wskazań do rutynowego stosowania w tej grupie szczepionek z adiuwantem lub wysokodawkowych, z wyjątkiem osób powyżej 65. rż. Optymalny czas szczepienia chorych otrzymujących chemioterapię i immunoterapię nie jest znany. Przed sezonem grypowym najlepiej jest przeprowadzić szczepienie co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia systemowego. Jeśli nie ma takiej możliwości, szczepionkę można podać pomiędzy cyklami leczenia, do 7. dnia po cyklu chemioterapii, czyli przed nadirem hematologicznym. Szczepionki przeciw grypie zapewniają czynne uodpornienie przeciw czterem szczepom wirusa (dwa podtypy A i dwa typy B). Na półkuli północnej (w tym w Polsce) w celu osiągnięcia odpowiedniej odporności w okresie sezonowej grypy szczepienia prowadzi się od połowy września. Szczepienia przeciw grypie u chorych na nowotwory lite nie zwiększają ryzyka zdarzeń niepożądanych i powinny być zalecane w profilaktyce tego zakażenia.

Słowa kluczowe: grypa, szczepienia przeciw grypie, nowotwory**ABSTRACT**

Solid neoplasms constitute about 70% of all neoplasms. This group is heterogeneous not only in terms of the type of neoplasm and stage, but also the age of onset, treatment, and the presence of comorbidities. Data on the efficacy and safety of influenza vaccination in cancer patients come from observational and cohort studies. Cancer patients should routinely be administered inactivated vaccine, taking into consideration age and general condition. Currently, there are no indications for the routine use of adjuvant or high-dose vaccines in cancer patients, except for those over 65 years of age. The optimal timing of vaccination in patients receiving chemotherapy and immunotherapy is unknown. Before the flu season, vaccination is recommended at least 2 weeks before starting systemic treatment. Otherwise, the vaccine may be administered between treatment cycles, up to 7 days after the chemotherapy cycle, i.e. before the hematological nadir. Influenza vaccines provide active immunization against four strains of the virus (two A subtypes and two B types). In the northern hemisphere (including Poland), in order to achieve adequate immunity during the seasonal influenza period, vaccinations are carried out from mid-September. Vaccinations against influenza in patients with solid tumors do not increase the risk of adverse events and should be recommended in the prevention of this infection.

Key words: flu, flu vaccinations, cancer

Wprowadzenie

Grypa (*influenza, flu*) to zespół objawów klinicznych związanych z ostrym zakażeniem układu oddechowego przez wirus z rodziny ortomyksowirusów (*orthomyxoviridae*) [1]. Wyróżnia się trzy rodzaje wirusów grypy: typu A, B i C1. Wirusy typu A dzieli się na podtypy w zależności od ekspresji dwóch białek na ich powierzchni: hemaglutyniny (HA) i neuraminidazy (NA). Grypę sezonową, która na półkuli północnej (również w Polsce) występuje od października do kwietnia, a na półkuli południowej od maja do września, najczęściej wywołują wirusy podtypów H1N1 i H3N2 (w niektórych sezonach H1N2), rzadko zaś wirus B [2]. Zakażenie przenosi się drogą kropelkową, a jego źródłem jest zakażony człowiek. Okres zakaźności u dorosłych jest krótszy niż u dzieci i obejmuje 1 dzień przed i 3–5 dni po wystąpieniu objawów; może się jednak wydłużyć do 10 dni. U chorych z upośledzeniem odporności eliminacja wirusa może trwać nawet kilka tygodni lub miesięcy [2]. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia na grypę zachorowuje co roku na świecie 10% dorosłych i 30% dzieci [3]. W sezonie 2019/2020 (dane do 30.04.2020 r.) zarejestrowano w Polsce ponad 3,7 mln zachorowań i podejrzeń zachorowania na grypę [2]. W większości przypadków zakażenia mają przebieg łagodny lub średnio ciężki, a u połowy chorych nie powodują żadnych objawów [2–4]. Ryzyko ciężkich powikłań w przebiegu grypy jest większe u chorych powyżej 65. rż., u dzieci poniżej 5. rż. (zwłaszcza poniżej 2. rż.), w przypadku chorób neurologicznych, u kobiet w ciąży (zwłaszcza w II i III trymestrze) i u osób otyłych (wskaźnik masy ciała ≥ 40). Ryzyko powikłań jest także znacząco wyższe u osób z przewlekłymi chorobami płuc (przewłękła obturacyjna choroba płuc, astma), serca (choroba wieńcowa, zastoinowa niewydolność serca), nerek, wątroby, z chorobami metabolicznymi (w tym cukrzycą), układu krwiotwórczego czy nowotworami, a także u chorych z pierwotnymi lub wtórnymi niedoborami odporności [2, 4].

Szczepienia przeciwko grypie pozostają w Polsce nieobowiązkowe i były dotychczas przyjmowane przez niewielką część społeczeństwa. Obecna pandemia SARS-CoV-2 i związane z tym ryzyko podwójnego zakażenia spowodowały znacznie większe zainteresowanie tym zagadnieniem. Wiedza na temat celowości i bezpieczeństwa szczepień przeciw grypie u chorych na nowotwory, zwłaszcza w kontekście innowacyjnych metod leczenia onkologicznego, jest nadal niewystarczająca. Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie tego aktualnego zagadnienia w świetle dostępnych danych z piśmiennictwa.

Teminy szczepień przeciw grypie

Szczepionki przeciw grypie zapewniają czynne uodpornienie przeciw czterem szczepom wirusa (dwa pod-

typy A i dwa typy B). Odpowiedź immunologiczną, czyli wytworzenie przeciwciał neutralizujących wirusy grypy, osiąga się zazwyczaj w ciągu 2–3 tygodni od zaszczepienia, a odporność utrzymuje się zazwyczaj przez 6–12 miesięcy [2, 4]. Na półkuli północnej, w celu osiągnięcia odpowiedniej odporności sezonowej, szczepienia przeciw grypie prowadzi się od połowy września. Szczepienie w lipcu czy sierpniu nie jest zalecane, zwłaszcza u chorych w starszym wieku, nie stanowi ono bowiem ochrony w późniejszym okresie sezonu grypowego [4]. Nie zaleca się również przyspieszania szczepień w związku z trwającą pandemią SARS-CoV-2 [4, 5]. U pacjentów z gorączką lub ostrą infekcją szczepienia należy przełożyć do czasu ustąpienia objawów, a u zakażonych SARS-CoV-2 — do czasu eliminacji wirusa [4, 5].

Rodzaje szczepionek przeciw grypie

Wirus grypy typu A wykazuje dużą zmienność antygenową, co powoduje konieczność corocznej aktualizacji składu szczepionek. Najczęściej występują małe mutacje w genach wirusa kodujących białka powierzchniowe HA i NA (*antigenic drift*). Rzadsze są duże zmiany, prowadzące do powstania nowych białek HA i NA (*antigenic shift*). Szczepionki przeciw grypie chronią, w zależności od rodzaju, przed trzema lub czterema wirusami przewidywanymi jako najczęstsze w danym sezonie. Istnieją trzy różne technologie produkcji szczepionek: na bazie hodowli w kurzych zarodkach (jajach), na komórkach ssaków oraz na drodze rekombinacji [4, 5]. Pierwsza z nich wykorzystywana jest do produkcji zarówno szczepionki inaktywowanej (zabitej), jak i żywej atenuowanej, stosowanej w formie aerozolu do nosa.

Według zaleceń *Advisory Committee on Immunization Practice, Centres for Disease Control and Prevention* (ACIP/CDC), w sezonie 2020/2021 trójwalentne szczepionki na bazie kurzych zarodków powinny zawierać zaktualizowane wirusy podobne do A: Guangdong/Maonan/SWL1536/2019 (H1N1) pdm09 i Hong Kong/2671/2019 (H3N2) oraz B: Washington/02/2019 (B/Victoria lineage), a czterowalentne — dodatkowo drugi wirus B: Phuket/3073/2013 (rodowód Yamagata) [4, 5]. Z kolei szczepionki oparte na hodowli w komórkach ssaków i rekombinowane poza dwoma powyżej wymienionymi wirusami B powinny zawierać dwa wirusy A: Hawaii/70/2019 (H1N1) pdm09-like virus; Hong Kong/45/2019 (H3N2) [4, 5]. W tabeli 1 zestawiono szczepionki przeciw grypie zalecane do stosowania u dorosłych w sezonie 2020/2021 przez ACIP, CDC i Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [4–6].

Szczepionki inaktywowane produkowane na bazie komórek ssaków zapewniają przypuszczalnie lepszą ochronę niż tradycyjne szczepionki wytwarzane na bazie kurzych zarodków [7]. Obecnie jedyną szczepionką w tej

Tabela 1. Szczepionki przeciw grypie zalecane do stosowania u dorosłych w sezonie 2020/2021 (wg zaleceń zaleceń *Advisory Committee on Immunization Practice, Centres for Disease Control and Prevention (ACIP/CDC)* i Komunikatu Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 17 sierpnia 2020 r.)

Nazwa handlowa, producent	Grupa wiekowa	Droga podania	Dawka	Obecność rtęci ¹ [$\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$]
IIV4 (szczepionki inaktywowane)				
Dawki standardowe, namnażanie wirusów grypy w kurzych zarodkach				
Fluarix Tetra, GlaxoSmithKline; rozszczepiony wirion (pozwolenie w Polsce)	≥ 6 . mż.	<i>i.m.</i>	0,5 ml amp.-strz.	–
Fluarix Quadrivalent (w USA), GlaxoSmithKline	≥ 6 . mż.	<i>i.m.</i>	0,5 ml amp.-strz.	–
FluLaval Quadrivalent, GlaxoSmithKline	≥ 6 . mż.	<i>i.m.</i>	0,5 ml amp.-strz.	–
Fluzone Quadrivalent, Sanofi Pasteur Inc.	≥ 6 . mż.	<i>i.m.</i>	0,5 ml amp.-strz. lub fiol. jd. 5 ml fiol. wd.	0 25
VaxigripTetra, Sanofi Pasteur Inc.; rozszczepiony wirion (pozwolenie w Polsce)	≥ 6 . mż.	<i>i.m.</i>	0,5 ml amp.-strz.	0
Afluria Quadrivalent, Seqirus	≥ 3 . rż. ≥ 6 . mż. ≤ 64 . rż.	<i>i.m.</i>	0,5 ml amp.-strz. 5 ml fiol. wd.	0 24,5
Influvac Tetra, Mylan IRE Healthcare Ltd. (pozwolenie w Polsce)	≥ 3 . rż.	<i>i.m.</i> lub <i>s.c.</i>	0,5 ml amp.-strz.	0
Dawki standardowe, namnażanie wirusów grypy w komórkach (ccIIV4)				
Flucelvax Quadrivalent, Seqirus	≥ 4 . rż.	<i>i.m.</i>	0,5 ml amp.-strz. 5 ml fiol. wd.	0 25
Dawki o zwiększonej antygenowości, namnażanie wirusów grypy w kurzych zarodkach (HDIIV4)				
Fluzone High-Dose Quadrivalent, Sanofi Pasteur Inc.	≥ 65 . rż.	<i>i.m.</i>	0,7 ml amp.-strz.	0
Dawki standardowe z adiuwantem MF59, namnażanie wirusów grypy w kurzych zarodkach (aIIV4)				
Fluad Quadrivalent, Seqirus	≥ 65 . rż.	<i>i.m.</i>	0,5 ml amp.-strz.	0
IIV3				
Dawki standardowe z adiuwantem MF59, namnażanie wirusów grypy w kurzych zarodkach (aIIV3)				
Fluad, Seqirus	≥ 65 . rż.	<i>i.m.</i>	0,5 ml amp.-strz.	0
RIV4 (rekombinowana HA)				
Flublok Quadrivalent, Sanofi Pasteur	≥ 18 . rż.	<i>i.m.</i>	0,5 ml amp.-strz.	0
LAIV4 (antenuowana, namnażanie wirusów grypy w kurzych zarodkach)				
FluMist Quadrivalent, AstraZeneca	Od ≥ 2 . do ≤ 49 . rż.	d.n.	0,2 ml spray	0

¹Z tiomerosalu (sól sodowa kwasu etylortęciotiosalicylowego — substancja konserwująca używana w starszych typach szczepionek); amp.-strz. — ampułko-strzykawka; fiol. wd. — fiolka wielodawkowa; fiol. jd. — fiolka jednodawkowa; mż. — miesiąc życia; rż. — rok życia; *i.m.* (*intramuscularis*) — domięśniowo; *s.c.* (*subcutanea*) — głęboko podskórnie; d.n. — donosowo; IIV — *inactivated influenza vaccine*; RIV — *recombinant influenza vaccine*; LAIV — *live attenuated influenza vaccine*; CVV — *candidate vaccine virus*; a — *adjuvanted inactivated influenza vaccine* (aIIV4, aIIV3); cc — *cell culture-based inactivated influenza vaccine* (ccIIV4); HD — *high-dose inactivated influenza vaccine* (HD-IIV4); SD — *standard-dose inactivated influenza vaccine* (SD-IIV4)

grypie dopuszczoną do stosowania m.in. w USA jest Flucelvax Quadrivalent. Niewątpliwą zaletę technologii hodowli komórkowej stanowi możliwość bankowania komórek, co zapewnia ich wystarczającą podaż i pozwala się uniezależnić od dostaw kurzych zarodków. W ten sposób w przypadku pandemii można szybciej rozpocząć proces produkcji. Ograniczeniem szczepionek opartych na kurzych zarodkach jest również uczulenie na białko i na inne substancje używane w ich wytwarzaniu,

np. formaldehyd, bromek cetylotrimetyloamoniowy, polisorbitat 80 czy gentamycynę. U części osób w wywiadzie występują reakcje alergiczne na kurze białko, takie jak obrzęk naczynioruchowy, niewydolność oddechowa, zawroty głowy czy nawracające wymioty. W tej grupie, w przypadku stosowania produktu innego niż ccIIV4 lub RIV4, zaleca się szczepienie w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnie, pod nadzorem przeszkolonego personelu [4, 5].

Szczególne grupy chorych i szczepienia przeciw grypie

Osoby w wieku co najmniej 65 lat stanowią 70–85% przypadków zgonów związanych z grypą i 50–70% przypadków hospitalizacji [2–4]. Duża część tej grupy to chorzy z chorobami przewlekłymi i z obniżoną odpornością. Jedną z przyczyn powikłań związanych z zachorowaniem na grypę u osób w starszym wieku jest słabsza odpowiedź immunologiczna na standardowe szczepienie. Z tego powodu u osób powyżej 65. rż., w tym u chorych na nowotwory, zaleca się szczepionki zawierające wysoką dawkę antygeny (*high dose flu vaccine*) lub z adiuwantem (*adjuvanted flu vaccine*) [4, 5]. W tej grupie wiekowej, z uwagi na zwiększone ryzyko powikłań, nie stosuje się natomiast żywej szczepionki atenuowanej podawanej donosowo (LAIV4). Szczepionki tej nie powinni także stosować współmieszkańcy starszych osób, zwłaszcza z obecnymi chorobami przewlekłymi, a także pracownicy medyczni [4, 5]. Szczepionka w wysokiej dawce zawiera czterokrotnie większą ilość antygeny niż standardowa. Obecnie jedyną dopuszczoną do sprzedaży wysokodawkową inaktywowaną szczepionką przeciw grypie jest Fluzone High-Dose Quadrivalent firmy Sanofi Pasteur Inc. W badaniach klinicznych u chorych powyżej 65. rż. skuteczność trójwartentnej szczepionki Fluzone w wysokiej dawce była o ponad 20% wyższa niż skuteczność tej samej szczepionki w standardowej dawce, zwłaszcza u pacjentów objętych opieką długoterminową [7–9]. Z kolei w przypadku szczepionek Fluad i Fluad Quadrivalent firmy Seqirus wzmocnienie odpowiedzi immunologicznej uzyskano poprzez zastosowanie adiuwantu MF59 (emulsja na bazie skwalenu), dodanego do standardowej dawki inaktywowanych wirusów.

U chorych na nowotwory lite w rutynowym postępowaniu zaleca się zastosowanie szczepionki inaktywowanej, odpowiedniej do wieku i stanu zdrowia [4, 5]. Choroba nowotworowa nie jest wskazaniem do stosowania szczepionek wysokodawkowych lub z adiuwantem. Korzyści związane ze stosowaniem szczepionek z adiuwantem wskazano w małym pilotowym badaniu u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych [10, 11]. Skuteczność szczepionki Fluzone w wysokiej (180 µg HA) i standardowej dawce porównano jedynie w dwóch badaniach [12, 13]. W pierwszym z nich, obejmującym chorych na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, zastosowanie szczepionki w wysokiej i standardowej dawce pozwoliło w sezonie 2013/2014 uzyskać serokonwersję dla szczepów AH1N1 u — odpowiednio — 65% i 37% osób, dla AH3N2 — u 69% i 23% i dla B — u 50% i 23%, a także dłuższe o ponad 3 miesiące utrzymywanie się odpowiedzi [12]. Efektu tego nie uzyskano u chorych z limfopenią spowodowaną leczeniem onkologicznym. W drugim badaniu dwie dawki wysokodawkowej szcze-

pionki, podane w odstępie 21 dni, pozwoliły w sezonach 2010/2011 i 2011/2012 osiągnąć wyższe miano przeciwciał dla antygeny H1 [13]. W żadnym z tych badań podawanie wysokodawkowej szczepionki nie zwiększało ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych.

Bezpieczeństwo szczepień przeciw grypie u chorych na nowotwory potwierdzono w opublikowanej w 2018 roku metaanalizie *Cochrane* [11]. Dostępne tam dane nie pozwoliły jednak na ocenę wpływu szczepień na parametry przeżycia. Obecne dowody, aczkolwiek słabsze, sugerują jednak korzyść podobną do osiąganą w całej populacji [11–15]. Jest mało prawdopodobne, aby zagadnienie to mogło być w przyszłości przedmiotem dużych badań z randomizacją. Co ciekawe, w jednym z badań zaobserwowano, że u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, którzy otrzymali w kolejnych latach więcej niż cztery szczepienia przeciw grypie, mniejsze było ryzyko zachorowania na nowotwór płuca [hazard względny (HR, *hazard ratio*) = 0,4; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,35–0,45; $p < 0,001$] [16].

Szczepienia przeciw grypie u chorych otrzymujących leczenie systemowe

Optymalny czas szczepienia chorych w trakcie terapii wpływających na układ białokrwinkowy (chemioterapia, inhibitory kinaz zależnych od cyklin 4 i 6 — *iCDK4/6, cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors*) oraz immunoterapii nie jest znany. Przed sezonem grypowym najbardziej odpowiednie wydaje się szczepienie co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem chemioterapii, a jeśli nie jest to możliwe — pomiędzy cyklami leczenia [17–19]. W badaniu porównującym skuteczność serokonwersji u chorych otrzymujących szczepionkę w 1. dniu chemioterapii lub tydzień przed jej rozpoczęciem odsetek serokonwersji i seroprotekcji dla zawartych w szczepionce trzech szczepów grypy nie różnił się znacząco [20]. U chorych w trakcie chemioterapii podanie szczepionki zaleca się do 7. dnia po podaniu chemioterapii, czyli przed nadirem hematologicznym [21, 22]. Immunosupresja związana z nowotworem i leczeniem systemowym wpływa na osłabienie odpowiedzi immunologicznej. Z tego powodu odsetek serokonwersji po szczepieniu chorych na nowotwory lite (rak piersi, rak jelita grubego czy rak płuca) otrzymujących chemioterapię jest obniżony i wynosi dla poszczególnych typów wirusa grypy 40–80% [23–28]. Dotyczy to w szczególności chorych otrzymujących dwulekowe schematy chemioterapii, zawierające pochodne platyny.

Dane dotyczące aktywności i bezpieczeństwa szczepień przeciw grypie u chorych otrzymujących immunoterapię z zastosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych (ICI, *immune checkpoint inhibitors*) pocho-

dzą z kilku małych badań obserwacyjnych. W jednym z nich, obejmującym 23 chorych na raka płuca, raka nerkowokomórkowego i czerniaka otrzymujących leczenie anty-PD (*programmed death receptor*), udział immunologicznych zdarzeń niepożądanych (irAE, *immune-related adverse events*) po szczepionce Agrippal, Novartis (sezon 2015/2016) wynosił ponad 50%, w tym około 30% w stopniach 3. i 4. [29]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (wszystkie stopnie) była: wysypka poza miejscem szczepienia (13%), zapalenie stawów (13%) i zapalenie okrężnicy (8,7%) [29]. W badaniu tym u 2 chorych leczonych przez około 6 miesięcy niwolumabem stwierdzono zapalenie mózgu — odpowiednio po 2 i 5 miesiącach od szczepienia [29]. Z kolei u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca leczonych niwolumabem zastosowanie trójwartentnej szczepionki w sezonach 2015/2016 i 2016/2017 nie zwiększyło ryzyka irAE w porównaniu z grupą nieszczepioną (odpowiednio 26% i 22%, w tym w stopniu ciężkim — 7% i 4%) [30]. Szczepienie przeciw grypie nie utrudniło także podania zaplanowanej immunoterapii i nie zmniejszyło odpowiedzi klinicznej [30]. Zwiększenia ryzyka wystąpienia irAE pod wpływem szczepienia przeciw grypie nie zaobserwowano również w dwóch analizach retrospektywnych, obejmujących odpowiednio 147 i 400 chorych na nowotwory lite otrzymujących immunoterapię [31, 32]. W analizie retrospektywnej obejmującej 370 chorych leczonych niwolumabem lub pembrolizumabem (w tym 46% z powodu raka płuca i 19% z powodu czerniaka) szczepienia przeciw grypie w sezonach 2014/2015, 2015/2016 i 2016/2017 także nie zwiększyły ryzyka irAE [33]. W małym badaniu obserwacyjnym z udziałem 25 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i 5 chorych na raka urotelialnego pod wpływem trójwartentnej szczepionki podanej w sezonie 2018/2019 (7 dni po ostatnim podaniu ICI) uzyskano wysoki odsetek serokonwersji i seroprotekcji przeciw grypie [34]. W ciągu 6 miesięcy obserwacji nie stwierdzono zachorowań na grype. U 15 chorych (50%) wystąpiły irAE w stopniach 1–3, nie było jednak ciężkich powikłań [34]. W innym badaniu szczepienie przeciw grypie u chorych w trakcie leczenia ICI nie zwiększyło ryzyka zapalenia mięśnia sercowego, a równocześnie obniżyło ryzyko zapalenia płuc [35]. Obserwacje te wymagają jednak potwierdzenia w dużych badaniach prospektywnych.

U chorych na zaawansowanego luminalnego HER2-ujemnego raka piersi terapia z zastosowaniem iCDK 4/6 — palbocyklibu, rybocyklibu lub abemacyklibu — związana jest ze zwiększonym ryzykiem neutropenii [36–43]. W badaniach klinicznych ciężkie powikłania związane z głęboką mielosupresją, takie jak posocznica czy infekcje dróg oddechowych, w tym grypa i śródmiąższowe zapalenia płuc, występowały rzadko [36–43]. Chorzy w trakcie leczenia iCDK4/6 wymagają jednak monitorowania

parametrów układu białokrwinkowego co 2 tygodnie w ciągu pierwszych 2 cykli leczenia, a następnie przed rozpoczęciem każdego cyklu. Brak jest danych odnośnie do aktywności i bezpieczeństwa szczepień przeciw grypie w trakcie leczenia iCDK4/6, jednak w tej grupie zaleca się stosowanie szczepionki inaktywowanej.

Dyskusja

Podobnie jak w całej populacji, u chorych na nowotwory szczepienia przeciw grypie znacząco zmniejszają ryzyko infekcji, łagodzą jej przebieg i przyczyniają się do eliminacji wirusa ze środowiska. Średnia wieku wśród chorych na nowotwory jest wyższa niż w całej populacji, a obciążenie chorobami współistniejącymi — większe. W efekcie zakażenie wirusem grypy może mieć w tej grupie cięższy przebieg. Rezygnowanie ze szczepień u części chorych na nowotwory może mieć kilka przyczyn. Niezależnie od obecnej fali poglądów antyszczepionkowych, może to wynikać z braku aktywnego zalecania szczepień przez lekarzy prowadzących, wątpliwości co do ich skuteczności w chorobie nowotworowej i obaw przed wystąpieniem działań niepożądanych, zwłaszcza w trakcie chemioterapii czy immunoterapii. W istocie jednak szczepienia przeciw grypie nie zwiększają u chorych na nowotwory częstości zdarzeń niepożądanych, a objawy poszczepienne — podobnie jak w całej populacji — mają zazwyczaj łagodny charakter i samoistnie ustępują [2, 4, 5, 44]. Inaktywowane szczepionki domięśniowe mogą wywoływać ból, zaczerwienienie i opuchliznę w miejscu podania. Gorączka, osłabienie i ból mięśniowy występują częściej u osób szczepionych po raz pierwszy, a częstość tych objawów jest podobna jak po podaniu placebo. Reakcje alergiczne pojawiają się rzadko, zazwyczaj od kilku minut do kilku godzin po podaniu szczepionki, i mogą być różnicowane — od pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego do anafilaksji. Po szczepionkach inaktywowanych występują sporadycznie przekrwienie błon śluzowych oczu, kaszel, katar, świszczący oddech, ból gardła czy ucisk w klatce piersiowej [2, 4, 5, 44]. Poważne powikłania, jak np. zespół Guillaina–Barrégo, występują u około jednej na milion zaszczepionych osób [45].

Mimo że szczepionki z adiuwantem lub z wysoką dawką pozwalają uzyskać wyższy stopień serokonwersji, nie ma wskazań do ich stosowania u chorych na nowotwory. Najwięcej wątpliwości dotyczy wyboru odpowiedniego czasu szczepienia, zwłaszcza u chorych w trakcie aktywnego leczenia systemowego. W przypadku schematów stosowanych co 2–4 tygodnie zaleca się szczepienie przed nadirem hematologicznym, czyli do 7. dnia po podaniu chemioterapii. Optymalny czas podania szczepionki w przypadku terapii stosowanych co tydzień lub ciągłych, jak np. leczenie iCDK4/6, nie jest

określony. Pewnym kompromisem wydaje się wydłużenie czasu do rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia w celu podania szczepionki. Według danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego wyszczepialność przeciw grypie wynosiła dotychczas w Polsce zaledwie 4% [46]. Oznacza to, że większość chorych na nowotwory nigdy nie otrzymała szczepionki. Obecna pandemia wirusa SARS-CoV-2 znacząco zwiększyła zainteresowanie szczepieniami przeciw grypie i może na stałe zmienić podejście do nich w polskim społeczeństwie.

Podejmowanie kompleksowych i racjonalnych decyzji dotyczących szczepień ochronnych u chorych na nowotwory musi się opierać na dokładnej ocenie mierników ich skuteczności, takich jak umieralność, odpowiedź serologiczna, wynik kliniczny czy działania niepożądane. Istotne byłoby zatem systematyczne zbieranie tych informacji. Tymczasem jednak konieczne jest upowszechnienie w społeczeństwie przekonania o korzystnych następstwach szczepień ochronnych, szczególnie w grupach obarczonych wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu zakażeń.

Piśmiennictwo

1. talk.ictvonline.org.
2. Kuchar E, Mrukowicz J, Gładysz A, et al. Wybrane choroby wirusowe. In: Interna Szczeklika 2020. Medycyna Praktyczna, Kraków. 2020: 2423–2430.
3. www.who.int.
4. www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/flu.html.
5. Freedman MS, Hunter P, Ault K, et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older — United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(5): 133–135, doi: [10.15585/mmwr.mm6905a4](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6905a4), indexed in Pubmed: [32027627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32027627/).
6. www.urpl.gov.pl. Warszawa: Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych c2016 [cytowane 15 września 2020 Sep 15].
7. Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, et al. Relative Effectiveness of Influenza Vaccines Among the United States Elderly, 2018–2019. *J Infect Dis.* 2020; 222(2): 278–287, doi: [10.1093/infdis/jaa080](https://doi.org/10.1093/infdis/jaa080), indexed in Pubmed: [32100009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32100009/).
8. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2014; 371(7): 635–645, doi: [10.1056/NEJMoa1315727](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315727), indexed in Pubmed: [25119609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25119609/).
9. Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(9): 738–746, doi: [10.1016/S2213-2600\(17\)30235-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30235-7), indexed in Pubmed: [28736045](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28736045/).
10. Natori Y, Humar A, Lipton J, et al. A pilot randomized trial of adjuvanted influenza vaccine in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52(7): 1016–1021, doi: [10.1038/bmt.2017.24](https://doi.org/10.1038/bmt.2017.24), indexed in Pubmed: [28263288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28263288/).
11. Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, et al. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 2: CD008983, doi: [10.1002/14651858.CD008983.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008983.pub3), indexed in Pubmed: [29388675](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29388675/).
12. Strowd RE, Russell G, Hsu FC, et al. Immunogenicity of high-dose influenza vaccination in patients with primary central nervous system malignancy. *Neurooncol Pract.* 2018; 5(3): 176–183, doi: [10.1093/nop/npx035](https://doi.org/10.1093/nop/npx035), indexed in Pubmed: [31385974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31385974/).
13. Hakim H, Allison KJ, Van de Velde LA, et al. Immunogenicity and safety of high-dose trivalent inactivated influenza vaccine compared to standard-dose vaccine in children and young adults with cancer or HIV infection. *Vaccine.* 2016; 34(27): 3141–3148, doi: [10.1016/j.vaccine.2016.04.053](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.04.053), indexed in Pubmed: [27129426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27129426/).
14. Earle CC. Influenza vaccination in elderly patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21(6): 1161–1166, doi: [10.1200/JCO.2003.06.008](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.06.008), indexed in Pubmed: [12637485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12637485/).
15. Vinograd I, Eliakim-Raz N, Farbman L, et al. Clinical effectiveness of seasonal influenza vaccine among adult cancer patients. *Cancer.* 2013; 119(22): 4028–4035, doi: [10.1002/cncr.28351](https://doi.org/10.1002/cncr.28351), indexed in Pubmed: [24105033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24105033/).
16. Chen KY, Wu SM, Liu JC, et al. Effect of annual influenza vaccination on reducing lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(47): e18035, doi: [10.1097/MD.00000000000018035](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018035), indexed in Pubmed: [31764822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31764822/).
17. Tsang V. Vaccination recommendations for the hematology and oncology and post-stem cell transplant populations. *J Adv Pract Oncol.* 2012; 3(2): 71–83, doi: [10.6004/jadpro.2012.3.2.2](https://doi.org/10.6004/jadpro.2012.3.2.2), indexed in Pubmed: [25031932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25031932/).
18. Melcher L. Recommendations for influenza and pneumococcal vaccinations in people receiving chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2005; 17(1): 12–15, doi: [10.1016/j.clon.2004.07.010](https://doi.org/10.1016/j.clon.2004.07.010), indexed in Pubmed: [15714923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15714923/).
19. Sommer AL, Wachel BK, Smith JA. Evaluation of vaccine dosing in patients with solid tumors receiving myelosuppressive chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract.* 2006; 12(3): 143–154, doi: [10.1177/1078155206070868](https://doi.org/10.1177/1078155206070868), indexed in Pubmed: [17022869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17022869/).
20. Waqar SN, Boehmer L, Morgensztern D, et al. Immunogenicity of Influenza Vaccination in Patients With Cancer. *Am J Clin Oncol.* 2018; 41(3): 248–253, doi: [10.1097/COC.0000000000000257](https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000257), indexed in Pubmed: [26669741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26669741/).
21. Arrowood JR, Hayney MS. Immunization recommendations for adults with cancer. *Ann Pharmacother.* 2002; 36(7-8): 1219–1229, doi: [10.1345/aph.1A277](https://doi.org/10.1345/aph.1A277), indexed in Pubmed: [12086557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12086557/).
22. Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis.* 2009; 9(8): 493–504, doi: [10.1016/S1473-3099\(09\)70175-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70175-6), indexed in Pubmed: [19628174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19628174/).
23. Brydak LB, Guzy J, Starzyk J, et al. Humoral immune response after vaccination against influenza in patients with breast cancer. *Support Care Cancer.* 2001; 9(1): 65–68, doi: [10.1007/s005200000186](https://doi.org/10.1007/s005200000186), indexed in Pubmed: [11147146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11147146/).
24. Vilar-Compte D, Cornejo P, Valle-Salinas A, et al. Influenza vaccination in patients with breast cancer: a case-series analysis. *Med Sci Monit.* 2006; 12(8): CR332–CR336, indexed in Pubmed: [16865064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16865064/).
25. Rousseau B, Loulergue P, Mir O, et al. Immunogenicity and safety of the influenza A H1N1v 2009 vaccine in cancer patients treated with cytotoxic chemotherapy and/or targeted therapy: the VACANCE study. *Ann Oncol.* 2012; 23(2): 450–457, doi: [10.1093/annonc/mdr141](https://doi.org/10.1093/annonc/mdr141), indexed in Pubmed: [21576285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21576285/).
26. Puthillath A, Trump DL, Andrews C, et al. Serological immune responses to influenza vaccine in patients with colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011; 67(1): 111–115, doi: [10.1007/s00280-010-1292-2](https://doi.org/10.1007/s00280-010-1292-2), indexed in Pubmed: [20204362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20204362/).
27. Anderson H, Petrie K, Berrisford C, et al. Seroconversion after influenza vaccination in patients with lung cancer. *Br J Cancer.* 1999; 80(1-2): 219–220, doi: [10.1038/sj.bjc.6690342](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690342), indexed in Pubmed: [10389999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10389999/).
28. Nakashima K, Aoshima M, Ohfuiji S, et al. Immunogenicity of trivalent influenza vaccine in patients with lung cancer undergoing anticancer chemotherapy. *Hum Vaccin Immunother.* 2017; 13(3): 543–550, doi: [10.1080/21645515.2016.1246094](https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1246094), indexed in Pubmed: [27820665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27820665/).
29. Läubli H, Balmelli C, Kaufmann L, et al. Influenza vaccination of cancer patients during PD-1 blockade induces serological protection but may raise the risk for immune-related adverse events. *J Immunother Cancer.* 2018; 6(1): 40, doi: [10.1186/s40425-018-0353-7](https://doi.org/10.1186/s40425-018-0353-7), indexed in Pubmed: [29789020](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29789020/).
30. Wijn DH, Groeneveld GH, Vollaard AM, et al. Influenza vaccination in patients with lung cancer receiving anti-programmed death receptor 1 immunotherapy does not induce immune-related adverse events. *Eur J Cancer.* 2018; 104: 182–187, doi: [10.1016/j.ejca.2018.09.012](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.09.012), indexed in Pubmed: [30368069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30368069/).
31. Chong C, Park V, Harding J, et al. Safety of influenza vaccination in patients undergoing immunotherapy treatment for advanced cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36(15_suppl): e15073, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.e15073](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.e15073).
32. Gopalakrishnan R, Johnson D, York S, et al. Impact of the influenza vaccination on cancer patients undergoing therapy with immune checkpoint inhibitors (ICI). *J Clin Oncol.* 2018; 36(15_suppl): 3053, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.3053](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.3053).
33. Chong CR, Park VJ, Cohen B, et al. Safety of Inactivated Influenza Vaccine in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Infect Dis.* 2020; 70(2): 193–199, doi: [10.1093/cid/ciz202](https://doi.org/10.1093/cid/ciz202), indexed in Pubmed: [30874791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30874791/).

34. Bayle A, Khettab M, Lucibello F, et al. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in cancer patients receiving checkpoint inhibitors targeting PD-1 or PD-L1. *Ann Oncol.* 2020; 31(7): 959–961, doi: [10.1016/j.annonc.2020.03.290](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.290), indexed in Pubmed: [32224150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32224150/).
35. Awadalla M, Golden DL, Mahmood SS, et al. Influenza vaccination and myocarditis among patients receiving immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1): 53, doi: [10.1186/s40425-019-0535-y](https://doi.org/10.1186/s40425-019-0535-y), indexed in Pubmed: [30795818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30795818/).
36. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(18): 1738–1748, doi: [10.1056/NEJMoa1609709](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709), indexed in Pubmed: [27717303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717303/).
37. Rugo HS, Finn RS, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(20): 1925–1936, doi: [10.1056/NEJMoa1607303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303), indexed in Pubmed: [27959613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959613/).
38. Goetz MP, Martin M, Tokunaga E, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35(32): 3638–3646, doi: [10.1200/JCO.2017.75.6155](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155), indexed in Pubmed: [28968163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28968163/).
39. Turner NC, Ro J, André F, et al. PALOMA3 Study Group. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(3): 209–219, doi: [10.1056/NEJMoa1505270](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505270), indexed in Pubmed: [26030518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26030518/).
40. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(4): 425–439, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0), indexed in Pubmed: [26947331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26947331/).
41. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018; 36(24): 2465–2472, doi: [10.1200/JCO.2018.78.9909](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9909), indexed in Pubmed: [29860922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29860922/).
42. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017; 35(25): 2875–2884, doi: [10.1200/JCO.2017.73.7585](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7585), indexed in Pubmed: [28580882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28580882/).
43. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(7): 904–915, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30292-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4), indexed in Pubmed: [29804902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29804902/).
44. Vollaard A, Schreuder I, Slok-Raijmakers L, et al. Influenza vaccination in adult patients with solid tumours treated with chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2017; 76: 134–143, doi: [10.1016/j.ejca.2017.02.012](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.012), indexed in Pubmed: [28324748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28324748/).
45. Babazadeh A, Mohseni Afshar Z, Javanian M, et al. Influenza Vaccination and Guillain-Barré Syndrome: Reality or Fear. *J Transl Int Med.* 2019; 7(4): 137–142, doi: [10.2478/jtim-2019-0028](https://doi.org/10.2478/jtim-2019-0028), indexed in Pubmed: [32010599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32010599/).
46. szczepienia.pzh.gov.pl.

Tecentriq®

Nazwa handlowa (nazwa międzynarodowa): Tecentriq® 840 mg i 1200 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (atezolizumab)

Skład i postać farmaceutyczna, dawka: Jedna 14 ml fiołka koncentratu zawiera 840 mg atezolizumabu oraz substancje pomocnicze. Jedna 20 ml fiołka koncentratu zawiera 1200 mg atezolizumabu oraz substancje pomocnicze. Po rozcieńczeniu końcowe stężenie rozcieńzonego roztworu powinno wynosić pomiędzy 3,2 mg/ml a 16,8 mg/ml. **Wskazania:** Rak urotelialny: produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazywany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym rakiem urotelialnym (UC) po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związek platynowy lub u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatiną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 5\%$. **Niedrobnokomórkowy rak płuca:** produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitaksem i karboplatiną, jest wskazywany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiazanym nieplaskonablonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). U pacjentów z NDRP z mutacją EGFR lub z ALK-dodatnym NDRP produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitaksem i karboplatiną jest wskazywany dopiero po niepowodzeniu odpowiednich terapii ukierunkowanych molekularnie. Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazywany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym NDRP po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z NDRP z mutacją EGFR lub ALK-dodatnym NDRP przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również terapię ukierunkowaną molekularnie. Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitaksem i karboplatiną jest wskazywany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiazanym nieplaskonablonkowym NDRP, u których nie występuje mutacja EGFR ani rearranżacja ALK. **Drobnokomórkowy rak płuca:** produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem jest wskazywany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) w chorobie rozległej (ang. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC). **Potrójnie ujemny rak piersi:** produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitaksem i karboplatiną jest wskazywany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. triple-negative breast cancer, TNBC), z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) $\geq 1\%$, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozlanej. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie produktem leczniczym Tecentriq musi być inicjowane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób nowotworowych. Pacjenci z uprzednio nieleczonym UC powinni być kwalifikowani do leczenia na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej potwierdzonej zwiadowanym testem. **Monoterapia:** Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq wynosi 840 mg podawana dożylnie co dwa tygodnie lub 1200 mg podawana we wlewie dożylnym co trzy tygodnie lub 1680 mg podawana dożylnie co cztery tygodnie. **Terapia skojarzona z produktem Tecentriq: leczenie pierwszego rzutu w nieplaskonablonkowym NDRP** (Tecentriq w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitaksem i karboplatiną). W fazie indukcji zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq wynosi 1200 mg we wlewie dożylnym, po której podawany jest bewacyzumab, paklitaksel, a następnie karboplatyna co trzy tygodnie przez cztery do sześciu cykli. Po fazie indukcji następuje faza leczenia podtrzymującego bez chemioterapii, kiedy co trzy tygodnie podawany jest produkt Tecentriq w dawce 1200 mg, a następnie bewacyzumab we wlewie dożylnym. **Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitaksem i karboplatiną.** W fazie indukcji zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq wynosi 1200 mg we wlewie dożylnym, po której podawany jest nab-paklitaksel i karboplatyna co trzy tygodnie przez cztery do sześciu cykli. W każdym 21-dniowym cyklu Tecentriq, nab-paklitaksel i karboplatyna są podawane w dniu 1. Ponadto, nab-paklitaksel jest podawany w dniu 8. i 15. Po fazie indukcji następuje faza leczenia podtrzymującego bez chemioterapii, w której Tecentriq w dawce 1200 mg jest podawany we wlewie dożylnym co trzy tygodnie. **Leczenie pierwszego rzutu w chorobie rozległej DRP.** Tecentriq w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem. W fazie indukcji zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq wynosi 1200 mg we wlewie dożylnym, po której podawana jest karboplatyna, a następnie etopozyd we wlewie dożylnym w dniu 1. Etopozyd jest również podawany we wlewie dożylnym w dniu 2. i 3. Ten schemat dawkowania jest stosowany co trzy tygodnie przez cztery cykle. Po fazie indukcji następuje faza leczenia podtrzymującego bez chemioterapii, kiedy co trzy tygodnie produkt Tecentriq jest podawany we wlewie dożylnym w dawce 1200 mg. **Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitaksem w 1 linii leczenia mTNBC.** Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq wynosi 840 mg we wlewie dożylnym, po której podawany jest nab-paklitaksel w dawce 100 mg/m² pc. Podczas każdego 28-dniowego cyklu Tecentriq jest podawany w dniach 1, 15, a nab-paklitaksel w dniach 1, 8, i 15. **Czas trwania leczenia:** Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu utraty korzyści klinicznej przez pacjenta lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności. **Opóźnienie lub pominięcie dawki:** Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego Tecentriq, należy podać ją tak szybko, jak to możliwe. Trzeba dostosować schemat podawania leku, aby zachować odpowiednie odstępy pomiędzy dawkami. Zmniejszanie dawki produktu leczniczego Tecentriq nie jest zalecane. Sposób podawania: Produkt leczniczy Tecentriq jest przeznaczony do podawania dożylnego. Infuzji nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Początkowa dawka produktu leczniczego Tecentriq musi być podana przez 60 minut. Jeśli pierwsza infuzja jest dobrze tolerowana, wszystkie kolejne infuze można podawać przez 30 minut. Szczegółowe zasady dotyczące redukcji dawki, modyfikacji leczenia, czasowego wstrzymania lub trwałego odstąpienia produktu leczniczego Tecentriq w przypadku wystąpienia określonych działań niepożądanych oraz dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów opisane są w charakterystyce produktu leczniczego. **Karta Ostrzegawcza dla Pacjenta.** Wszystkie osoby przebiegające produktem leczniczym Tecentriq muszą zapoznać się z Informacją dla Lekarzy i Wytycznicami Dotyczącymi Postępowania. Osoby przebiegające ten lek muszą omówić z pacjentem zagrożenia związane z leczeniem produktem Tecentriq. Pacjent otrzyma Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta i zalecenie, by zawsze mieć ją przy sobie. Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na atezolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** **Identyfikowalność:** dla ułatwienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego podanego pacjentowi. **Działania niepożądane o podłożu immunologicznym:** większość działań niepożądanych o podłożu immunologicznym występujących podczas leczenia atezolizumabem przemijało po przerwaniu leczenia atezolizumabem i włączeniu kortykosteroidów oraz (lub) leczenia wspomagającego. Obserwowano działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące więcej niż jednego układu narządów wewnętrznych. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym związane z atezolizumabem mogą wystąpić po podaniu ostatniej dawki atezolizumabu. W razie podjęcia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić gruntowną ocenę w celu potwierdzenia etiologii zdarzenia lub wykluczenia innych przyczyn. W zależności od nasilenia działania niepożądanego podawanie atezolizumabu należy wstrzymać i rozpocząć podawanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1 , należy stopniowo ograniczyć podawanie kortykosteroidu w ciągu ≥ 1 miesiąca. Leczenie atezolizumabem musi zostać trwałe przerwane w razie nawrotu dowolnego działania niepożądanego o podłożu immunologicznym w stopniu 3. lub dowolnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w stopniu 4., z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych hormonalną terapią zastępczą. **Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym:** W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia płuc, w tym przypadki zgonów. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia płuc oraz wykluczyć przyczynę inną niż zapalenie płuc o podłożu immunologicznym. **Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym:** W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia wątroby, z których część zakończyła się zgonem. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia wątroby. Należy kontrolować aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT) i stężenie bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia, okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem oraz jak wskazano w oparciu o ocenę kliniczną. **Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym:** W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki biegunki lub zapalenia jelita grubego. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia jelita grubego. **Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym:** W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano występowanie niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, niedoczynności nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej oraz cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów chorób endokrynologicznych. Czynność tarczycy należy kontrolować przed i okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem. **Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych o podłożu immunologicznym:** W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano występowanie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia mózgu. **Neuropatie o podłożu immunologicznym:** U pacjentów otrzymujących atezolizumab obserwowano zespół miastyczny/myasthenia gravis lub zespół Guillaina Barré, mogące zagrażać życiu. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów neuropatii ruchowej i czuciowej. **Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym:** W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie trzustki, w tym wzrost aktywności amylazy i lipazy w surowicy. Należy ściśle monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących ostre zapalenie trzustki. **Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym:** W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie mięśnia sercowego. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących zapalenie mięśnia sercowego. **Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym:** W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie nerek. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem zmian w czynności nerek. **Zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym:** W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia mięśni, w tym zakończone zgonem. Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia mięśni. **Reakcje związane z wlewem:** Szybkość wlewu należy zmniejszyć lub leczenie należy przerwać u pacjentów z reakcjami związanymi z infuzją o nasileniu w stopniu 1. lub 2. Należy trwale zakończyć leczenie atezolizumabem u pacjentów, u których wystąpią reakcje związane z infuzją stopnia 3. lub 4. Pacjenci z reakcjami związanymi z infuzją stopnia 1. lub 2. mogą kontynuować otrzymywanie atezolizumabu w warunkach ścisłego monitorowania; można rozważyć premedykację lekami przeciwgorączkowymi i lekami przeciwhistaminowymi. **Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitaksem i karboplatiną u chorych na nieplaskonablonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami:** Przed rozpoczęciem leczenia lekarze powinni starannie rozważyć łączne ryzyko szkodliwego atezolizumabem, bewacyzumabem, paklitaksem i karboplatiną. **Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitaksem i karboplatiną:** pacjenci z NDRP, u których w badaniach obrazowych stwierdzano wyraźne naciekanie dużych naczyń krwionośnych klatki piersiowej lub wyraźne powstawanie jam w zmianach płucnych były wykluczeni z udziału w rejestracyjnym badaniu klinicznym IMpower150 po wystąpieniu kilku przypadków śmiertelnego krwotoku płucnego, który jest znanym czynnikiem ryzyka leczenia bewacyzumabem. Z powodu braku danych należy zachować ostrożność stosując atezolizumab w tych populacjach po dokonaniu dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka dla pacjenta. **Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitaksem w leczeniu pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami:** Neutropenia i neuropatie obwodowe występujące podczas leczenia atezolizumabem z nab-paklitaksem mogą być przemijające po przerwaniu podawania nab-paklitakselu. **Kobiety w wieku rozrodczym:** Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia atezolizumabem oraz przez 5 miesięcy po jego zakończeniu. **Ciąża:** Brak danych dotyczących stosowania atezolizumabu u kobiet w ciąży. Atezolizumabu nie należy stosować podczas ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia atezolizumabem. **Działania niepożądane:** Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w monoterapii określono w oparciu o zbiorcze dane pochodzące od 3568 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych ($>10\%$) należało uczucie zmęczenia (34,5%), zmniejszony apetyt (24,0%), nudności (22,4%), gorączka (20,1%), biegunka (19,8%), kaszel (19,8%), wysypka (19,8%), duszność (19,0%), bóle mięśniowo-szkieletowe (14,7%), ból pleców (14,4%), wymioty (14,1%), świąd (14,0%), osłabienie (13,9%), bóle stawów (13,6%), zakażenie układu moczowego (13,1%) i ból głowy (10,9%). Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu podawanego w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi było oceniane u 3878 pacjentów z wieloma typami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych ($\geq 20\%$) należały: niedokrwistość (40,3%), neutropenia (39,4%), nudności (37,3%), uczucie zmęczenia (34,4%), łysienie (29,6%), małopłytkowość (28,9%), biegunka (28,1%), wysypka (27,7%), zaparcie (27,2%), neuropatia obwodowa (25,7%) oraz zmniejszony apetyt (25,5%). **Atezolizumab w monoterapii** - działania niepożądane występowały: **bardzo często** ($\geq 1/10$): zakażenie układu moczowego, zmniejszony apetyt, ból głowy, kaszel, duszność, nudności, wymioty, biegunka, wysypka, ból stawów, ból pleców, bóle mięśniowo-szkieletowe, gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie; **często** ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): małopłytkowość, reakcja związana z wlewem, niedoczynność tarczycy, hipokaliemia, hiponatremia, hiperglikemia, hipotensja, zapalenie płuc, niedotlenienie narządów i tkanek, przekrwienie błony śluzowej nosa, zapalenie nosogardła, ból brzucha, zapalenie jelita grubego, dysfagia, ból jamy ustnej i gardła, wzrost aktywności AspAT, wzrost aktywności AlAT, zapalenie wątroby, suchość skóry, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, choroba grypopodobna drzeczka; **niezbyt często** ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): nadczynność tarczycy, cukrzyca, niedoczynność nadnerczy, zespół Guillaina Barrégo, zapalenie opon i mózgu, zapalenie trzustki, łuszczyca, zapalenie mięśni - w tym przypadki rhabdomyolizy, polimialgii reumatycznej, zapalenia skórno-mięśniowego i obecności mioglobiny w moczu; **rzadko** ($\geq 1/10000$ do $< 1/10000$): zapalenie przysadki mózgowej, zespół miastyczny, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie nerek. **Atezolizumab w leczeniu skojarzonym** - działania niepożądane występowały: **bardzo często** ($\geq 1/10$): zakażenie płuc, niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, niedoczynność tarczycy, zmniejszony apetyt, hipomagnezemia, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, ból głowy, nadciśnienie (w tym przypadki przelomnego nadciśnieniowego i retinopatii nadciśnieniowej), duszność, kaszel, nudności, biegunka, zaparcie, wymioty, wysypka, świąd, łysienie (w tym przypadki wypadania brwi lub rzęs, łysienia plackowatego, łysienia całkowitego, skąpego owłosienia), bóle stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból pleców, gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie; **często** ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): limfopenia, nadczynność tarczycy, hipokaliemia, hiponatremia, omdlenie, duszność, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia smaku, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, białkomocz; zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi; **niezbyt często** ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): wysypka. **Pacjenci w podeszłym wieku:** Nie obserwowano ogólnych różnic dotyczących bezpieczeństwa stosowania pomiędzy pacjentami w wieku ≥ 65 lat a młodszymi pacjentami otrzymującymi atezolizumab w monoterapii. W badaniu IMpower150 wiek ≥ 65 lat wiązał się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, karboplatiną i paklitaksem. Dane dotyczące pacjentów w wieku ≥ 75 lat są zbyt ograniczone, by móc sformułować wnioski dla tej populacji. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/17/1220/001, EU/1/17/1220/002. **Podmiot odpowiedzialny:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Niemcy. **Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego:** Roche Polska Sp. z o.o., Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa, tel. +48 22 345 18 88, fax +48 22 345 18 74 lub za pomocą formularza zgłoszeniowego znajdującego się pod adresem internetowym http://www.roche.pl/portal/pl/zgłaszanie_dzialan_niepozyadanych.

Perjeta® (pertuzumab)

- Należy unikać stosowania produktu Perjeta u kobiet w ciąży. Dostępne są ograniczone dane na temat stosowania produktu Perjeta u kobiet w ciąży. Bezpieczeństwo terapii lekiem Perjeta u kobiet ciężarnych i karmiących piersią nie zostało określone.
- Przed zastosowaniem leku Perjeta należy sprawdzić, czy kobieta jest w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas terapii produktem Perjeta i przez 6 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki leku.
- Należy ściśle monitorować pacjentki, które zaszyły w ciążę podczas terapii produktem Perjeta lub w czasie 6 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki leku, pod kątem wystąpienia małowodzia.
- Jeśli produkt Perjeta stosowano w czasie ciąży, albo pacjentka zaszła w ciążę w trakcie terapii produktem Perjeta lub w czasie 6 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki leku, należy niezwłocznie powiadomić Roche Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa, tel. +48 22 345 18 88, fax +48 22 345 18 74 lub za pomocą formularza zgłoszeniowego znajdującego się pod adresem internetowym http://www.roche.pl/portal/pl/zgłaszanie_dzialan_niepozyadanych.
- Dodatkowe informacje będą zbierane w czasie trwania ciąży oraz pierwszego roku życia niemowlęcia. Umożliwi to firmie Roche lepsze poznanie bezpieczeństwa terapii produktem Perjeta oraz przekazanie odpowiednich danych odnośnym władzom, przedstawicielom zawodów medycznych oraz pacjentom.

Perjeta® (pertuzumab)

Substancja czynna: Pertuzumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne anti-HER2. **Skład i postać farmaceutyczna, dawka:** Jedna fiołka koncentratu o pojemności 14 ml zawiera 420 mg pertuzumabu o stężeniu 30 mg/ml. Po rozcieńczeniu 1 ml roztworu zawiera około 3,02 mg pertuzumabu w przypadku dawki początkowej oraz około 1,59 mg pertuzumabu w przypadku dawki podtrzymującej. **Wskazania:** Produkt Perjeta wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselom u dorosłych pacjentów chorych na raka piersi HER2-dodatnego w przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli wcześniej w leczeniu z pomocą terapii przeciwciała przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej. Produkt leczniczy Perjeta wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatnego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalne lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu. Produkt leczniczy Perjeta jest wskazywany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatnego raka piersi w wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy. **Dawkowanie:** Zalecana początkowa dawka nasycająca produktu leczniczego Perjeta wynosi 840 mg, a następnie 420 mg dawki podtrzymującej po 3 tygodniach, po czym 420 mg powtarzane w 3-tygodniowych odstępach. W skojarzeniu z trastuzumabem zalecana początkowa dawka nasycająca trastuzumabu podawanego razem z produktem leczniczym Perjeta wynosi 8 mg/kg mc, po którym co 3 tygodnie podawana jest dawka podtrzymująca 6 mg/kg mc. lub w stałej dawce 600 mg trastuzumabu podawanego podskórnym co 3 tygodnie bez względu na masę ciała pacjenta. W skojarzeniu z docetakselom zalecana początkowa dawka docetakselu podawanego razem z produktem Perjeta wynosi 75 mg/m² pc, podawana następnie co 3 tygodnie; dawka docetakselu można zwiększyć do 100 mg/m² pc. w kolejnych cyklach, jeśli dawka początkowa była dobrze tolerowana; dawki docetakselu nie należy zwiększać w przypadku stosowania w skojarzeniu z karboplatiną, trastuzumabem i produktem Perjeta. Pacjenci powinni być leczeni produktem leczniczym Perjeta i trastuzumabem do wystąpienia progresji choroby lub niepodającej się leczeniu toksyczności. Produkt Perjeta powinien być podawany przez 3-6 cykli w skojarzeniu ze stosowaniem w terapii neoadjuwantowym trastuzumabem i chemioterapią jako część schematu leczenia wczesnego raka piersi. Po operacji pacjenci powinni być leczeni adjuwantowo trastuzumabem do ukończenia 1 roku terapii. W leczeniu adjuwantowym produkt leczniczy Perjeta należy podawać w skojarzeniu z trastuzumabem łącznie przez jeden rok

(do 18 cykli lub do nawrotu choroby, bądź do wystąpienia niepoddającej się leczeniu toksyczności, w zależności co wystąpi pierwsze) jako część pełnego schematu leczenia wczesnego raka piersi oraz niezależnie od czasu leczenia chirurgicznego. Leczenie powinno obejmować standardową chemioterapię opartą na antracyklinach i (lub) taksanach. Podawanie produktu Perjeta i trastuzumabu należy rozpocząć w 1. dniu pierwszego cyklu zawierającego taksan i kontynuować nawet po zakończeniu chemioterapii. **Spósb podawania:** Produkt Perjeta podaje się w 60-minutowym wlewie dożylnym po rozoczeniu w 250 ml 0,9% NaCl. Dawkę podtrzymującą stosowaną w 3-tygodniowych odstępach podaje się przez 30 do 60 minut. Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta w trakcie pierwszego wlewu i przez 60 minut po pierwszym wlewie oraz w trakcie kolejnych wlewów i przez 30-60 minut po kolejnych wlewach z produktem leczniczym Perjeta pod kątem wystąpienia gorączki neutropenicznej, objawów związanych z wlewem, reakcji nadwrażliwości, anafilaksji. Produkty lecznicze Perjeta, trastuzumab i docetaksel należy podawać sekwencyjnie i nie powinny być mieszane w tym samym worku infuzyjnym. Produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab można podawać w dowolnej kolejności. Docetaksel powinien być podawany po produkcie leczniczym Perjeta i trastuzumabie. Jeśli czas między kolejnymi wlewami jest krótszy niż 6 tygodni: dawkę 420 mg produktu Perjeta w postaci dożylnej należy podać tak szybko, jak to możliwe. Nie należy czekać do kolejnej zaplanowanej dawki. Następnie, należy powrócić do pierwotnego harmonogramu dawkowania; dawkę 6 mg/kg mc. trastuzumabu w postaci dożylnej należy podać tak szybko, jak to możliwe. Nie należy czekać do kolejnej zaplanowanej dawki. Następnie, należy powrócić do pierwotnego harmonogramu dawkowania. Jeśli czas między kolejnymi wlewami jest dłuższy niż 6 tygodni: Należy ponownie podać dawkę nasycającą 840 mg produktu Perjeta w postaci dożylnej w 60-minutowym wlewie, a następnie podawać dawkę podtrzymującą 420 mg dożylnie w czasie od 30 do 60 minut co 3 tygodnie. Należy ponownie podać dawkę nasycającą 8 mg/kg mc. trastuzumabu w postaci dożylnej w czasie około 90 minut, a następnie należy podawać dawkę podtrzymującą 6 mg/kg mc. dożylnie w czasie 30 lub 90 minut co 3 tygodnie. Niezależnie czy czas między kolejnymi wlewami jest krótszy czy dłuższy niż 6 tygodni stałą dawkę 600 mg trastuzumabu w postaci podskórnej należy podać tak szybko, jak to możliwe. Nie należy czekać do kolejnej zaplanowanej dawki. Nie zaleca się zmniejszania dawek produktu leczniczego Perjeta. Nie zaleca się zmniejszania dawek trastuzumabu. W przypadku przerwania terapii trastuzumabem należy przerwać stosowanie produktu Perjeta. W przypadku przerwania terapii docetaksellem leczenie produktem Perjeta i trastuzumabem może być kontynuowane do wystąpienia progresji choroby lub niepoddającej się leczeniu toksyczności w schematach leczenia choroby przerzutowej. Produkt Perjeta nie powinien być podawany westryknięciu dożylnym lub w bolusie. **Szczególne grupy pacjentów:** Nie obserwowano ogólnych różnic w skuteczności stosowania produktu Perjeta u pacjentów w wieku ≥ 65 i < 65 lat. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania leku u pacjentów w wieku powyżej 75 lat. U pacjentów w podszym wieku (> 65 lat) występuje większe ryzyko biegunki niż u młodszych pacjentów (< 65 lat). Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Perjeta u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat. Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Perjeta u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Perjeta u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na pertuzumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** Podawanie pertuzumabu wiązało się z występowaniem reakcji związanych z wlewem, reakcji nadwrażliwości/anafilaksji w tym ze zdarzeniami zakaźnymi zgonem. Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja na wlew, można spowolnić tempo wlewu lub przerwać wlew. Wlew można wznowić po ustąpieniu objawów. Ustąpienie objawów może przyspieszyć leczenie polegające na podaniu tetanu, agonistów receptorów beta, leków antyhistaminowych, szybkim podaniu płynów oraz leków przeciwgorączkowych. Stosowanie leku Perjeta musi zostać na stałe przerwane w przypadku reakcji nadwrażliwości NCI-CTCAE w stopniu 4 (anafilaksji), skrzyci oskrzeli lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej. Perjeta jest przeciwwskazana u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na pertuzumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Należy odstawić produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab na co najmniej 3 tygodnie w przypadku którejkolwiek z poniższych sytuacji: objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na występowanie zastoinowej niewydolności serca (w przypadku potwierdzenia objawowej niewydolności serca podawanie produktu Perjeta należy przerwać); spadek frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction - LVEF) do poziomu poniżej 40%; gdy wartość LVEF na poziomie 40-45% związana jest ze spadkiem $\geq 10\%$ poniżej wartości sprzed leczenia. Jeśli wystąpi istota reakcja na wlew, należy zmniejszyć szybkość podawania wlewu lub przerwać wlew i zastosować odpowiednią terapię. Należy ocenić stan pacjentów i uważnie kontrolować do całkowitego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. **Należy rozważyć trwałe zaprzestanie podawania produktu leczniczego Perjeta u pacjentów z ciężkimi reakcjami związanymi z wlewem.** Ocena kliniczna powinna opierać się na ciężkości poprzednich reakcji i odpowiedzi na zastosowane leczenie działania niepożądanego. Produkt Perjeta i trastuzumab można zacząć stosować ponownie, jeśli wartość LVEF wróciła do poziomu $> 45\%$ lub poziomu 40-45% związanego ze spadkiem $< 10\%$ poniżej wartości przed leczenia. Jeśli po ponownej ocenie w ciągu około 3 tygodni wartości LVEF nie uległa poprawie lub uległa dalszemu pogorszeniu, należy poważnie zastanowić się nad przzerwaniem terapii produktem Perjeta i trastuzumabem, chyba, że uzna się, iż korzyści dla danego pacjenta przewyższają ryzyko. W leczeniu neoadiuwantowym (badanie NEOSPHERE) częstość występowania LVD była wyższa w grupach leczących produktem Perjeta niż w grupach, które nie otrzymały wlewu produktu Perjeta. Istnieją ograniczone dane dotyczące występowania spadków LVEF zaobserwowano także u pacjentów leczonych produktem Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksellem; u wszystkich pacjentów wartość LVEF powróciła do poziomu $\geq 50\%$. Istnieją ograniczone dane (badanie TRYPHAENA) dotyczące sekwencyjnego lub jednoczesnego stosowania produktu Perjeta z epirubicyną, w ramach schematu FEC. Na podstawie działań farmakologicznych pertuzumabu i antracyklin można spodziewać się zwiększonego ryzyka toksyczności kardiologicznej podczas jednoczesnego stosowania tych leków w porównaniu do stosowania sekwencyjnego. **Działania niepożądane:** Bezpieczeństwo produktu leczniczego Perjeta zostało ocenione w grupie ponad 6 000 pacjentów uczestniczących w badaniach fazy I, II i III prowadzonych z udziałem pacjentów chorych na różnego rodzaju nowotwory złośliwe i leczonych głównie produktem leczniczym Perjeta w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Badania te obejmowały badania rejestracyjne CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225) i APHINITY (n=4804). Bezpieczeństwo produktu Perjeta było na ogół zgodne w tych badaniach, jakkolwiek częstość występowania oraz najczęstsze działania niepożądane leków (ADRs; ang adverse drug reactions) różniły się w zależności od tego, czy produkt Perjeta podawano w monoterapii lub równocześnie z lekami przeciwnowotworowymi. **Najczęstsze działania niepożądane ($\geq 30\%$):** biegunka, świsnienie, nudnoś, uczucie zmęczenia, neutropenia i wymioty. **Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3-4 wg NCI-CTCAE ($\geq 10\%$) były:** neutropenia i gorączka neutropeniczna. **Działania niepożądane występujące bardzo często:** zapalenie nosogardła, gorączka neutropeniczna, neutropenia, leukopenia, anemia, reakcja na wlew, zmniejszenie apetytu, bezsenność, neuropatia obwodowa, bóle głowy, zaburzenia smaku, obwodowa neuropatia czuciowa zawroty głowy, paręsteje, zwiększone łzawienie, uderzenia serca, kaszel, krwawienie z nosa, duszność, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, nudnoś, zarcapka, niestrawność, ból brzucha, świsnienie, wysypka, choroby paznokci, świąd, suchoś skóry, ból mięśni, ból stawów ból kręczy, zapalenie śluzówki, obrzęki obwodowe, gorączka, zmęczenie, astenia. **Działania niepożądane występujące często:** zapalenie wałów płucnożyłowych, infekcja górnych dróg oddechowych, nadwrażliwość na lek, zaburzenie czynności lewej komory, dreszcze, ból, obrzęk. **Działania niepożądane występujące niezbyt często:** reakcja anafilaktyczna, zastoinowa niewydolność serca, śródmiąższowa choroba płuc, wysięk opłucnowy. **Działania niepożądane występujące rzadko:** zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza. **Niezgodności:** Nie obserwowano niezgodności między produktem leczniczym Perjeta a workami z polichlorku winylu (PVC) lub poliolenin bez PVC, w tym z workami z polietylenu. Nie należy stosować roztworu glukozy (5%) do rozcieńczenia produktu leczniczego Perjeta, ponieważ jest on niestabilny chemicznie i fizycznie w takich roztworach. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/13/183/001 nadany przez Komisję Europejską. **Podmiot odpowiedzialny:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Niemcy. **Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego:** Roche Polska Sp. z o.o., Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa. **Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z aktualną, zatwierdzoną charakterystyką produktu leczniczego, dostępną na życzenie oraz na stronie www.roche.pl. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza, do zastrzeżonego stosowania. API wersja nr 10 z dnia 17.04.2020.**

Herceptin® (trastuzumab) roztwór do wstrzyknięcia.

Jeśli podczas stosowania produktu Herceptin lub w czasie 7 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku dojdzie do zapłodnienia, należy niezwłocznie powiadomić Roche Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa, tel. +48 22 345 18 88, fax +48 22 345 18 74 lub za pomocą formularza zgłoszeniowego znajdującego się pod adresem internetowym http://www.roche.pl/portal/pl/zgloszenie_dzialan_niepozadanych. Dodatkowo informacje będą zbierane w czasie trwania ciąży oraz pierwszego roku życia niemowlęcia. Umożliwi to firmie Roche lepsze poznanie bezpieczeństwa terapii produktem Herceptin oraz przekazanie odpowiednich danych odnosnym władzom, przedstawicielom zawodów medycznych oraz pacjentom.

- Należy stosować produkt Herceptin podczas ciąży, chyba, że potencjalna korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu. Istnieje ograniczona ilość danych dotyczących zastosowania Herceptin u kobiet w ciąży w związku z czym bezpieczeństwo tej terapii w okresie ciąży i laktacji nie zostało określone.
- Nie ma danych dotyczących wpływu trastuzumabu na płodność.
- Po wprowadzeniu produktu na rynek, u ciężarnych kobiet otrzymujących produkt Herceptin obserwowano przypadki zaburzeń wzrostu i/lub funkcji nerek podu w związku z małowodziami, niektóre związane ze śmiertelnym niedorozwojem płuc podu.
- Przed zastosowaniem produktu Herceptin należy sprawdzić, czy kobieta jest w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas terapii produktem Herceptin i przez 7 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki leku.
- Należy ściśle monitorować pacjentki, które zaszyły w ciążę podczas terapii produktem Herceptin lub w czasie 7 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki leku, pod kątem wystąpienia małowodzia.
- Nie wiadomo czy trastuzumab jest wydzielany z mlekiem ludzkim. Z uwagi na to, że ludzka IgG jest wydzielana z mlekiem, a potencjalna szkodliwość trastuzumabu dla noworodka nie jest znana, to nie należy karmić piersią podczas leczenia produktem Herceptin, jak też przez okres 7 miesięcy od podania ostatniej dawki.

Herceptin® (trastuzumab) roztwór do wstrzyknięcia.

Skład i postać farmaceutyczna, dawka: trastuzumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne anti-HER2. Produkt Herceptin do podawania podskórnego zawiera rekombinowaną hialuronidazę ludzką (HuH20), enzym wykorzystywany do zwiększenia dyspersji i wchłaniania podawanych jednocześnie leków w przypadku wstrzyknięć podskórnych. Dostępna jest również forma produktu Herceptin do podawania dożylnego pod postacią proszku do sporządzenia koncentratu do infuzji, 150 mg. **Opakowania:** 1 folka produktu Herceptin roztwór do wstrzyknięcia zawiera 600 mg/5 ml roztworu. **Wskazania:** Rak piersi: 1. Leczenie chorych na HER2-dodatniego wczesnego raka piersi po operacji, chemioterapii (neoadiuwantowej lub adiuwantowej) oraz radioterapii. Po chemioterapii adiuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z paklitaksellem lub docetaksellem, w skojarzeniu z chemioterapią adiuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny. 2. W skojarzeniu z chemioterapią neoadiuwantową i następnie w terapii adiuwantowej operacji o lek Herceptin w miejscowo zaawansowanym (w tym zaledniom) raku piersi lub w przypadku guza o średnicy > 2 cm. 3. Leczenie pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, u których stwierdzono w komórkach nowotworu nadekspresję receptora HER2: • w monoterapii: leczenie pacjentów, którzy otrzymali dotychczas schemat chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami; • w skojarzeniu z paklitaksellem: leczenie pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami i którzy nie kwalifikują się do chemioterapii z antracyklinami; • w skojarzeniu z docetaksellem: leczenie pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami; • w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy do leczenia pacjentów po menopauzie; z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami, nieleczonych wcześniej trastuzumabem. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Herceptin obowiązkowe jest oznaczenie receptorów HER2. Herceptin powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów, u których stwierdzono, przy pomocy odpowiednio walidowanych testów, w komórkach guza, albo nadekspresję receptora HER2 albo amplifikację genu HER2. **Dawkowanie i sposób podawania:** Zalecaną stałą dawką leku Herceptin do podawania podskórnego przy użyciu strzykawką jest 600 mg niezależnie od masy ciała pacjenta. Nie ma konieczności podawania dawki nasycającej. Dawkę należy podawać podskórnie przez 2-5 minut co 3 tygodnie. W przypadku podania dawki leku Herceptin do podawania podskórnego zaleca się jak najszersze podanie dawki 600 mg (> 1,7 dawki pominiętej). Przerwa między kolejnymi podaniami leku Herceptin do podawania podskórnego nie powinna być krótsza niż 3 tygodnie. Pacjenci z rakiem piersi z przerzutami powinni być leczeni produktem Herceptin do progresji choroby. Pacjenci z wczesnym rakiem piersi leczeni adiuwantowo/operacyjnie powinni być leczeni przez rok lub do momentu nawrotu choroby, w zależności co wystąpi pierwsze. Nie zaleca się leczenia chorych na niezauważanego raka piersi dłużej niż 1 rok. **Sposób podawania:** Dawkę 600 mg należy podawać wyłącznie w postaci wstrzyknięcia podskórnego trwającego 2-5 minut. Zastryk należy podawać zamienne w lewe i prawe udo. Kolejne zastrzyki należy podawać w miejscu oddalonym od miejsca podawania poprzedniego o przynajmniej 2,5 cm. Nie należy podawać zastrzyku w miejscu, w którym skóra jest zaczerwieniona, posiniaczona, bolesna lub stwardniała. Jeżeli podczas terapii produktem Herceptin stosowane są inne leki podawane podskórnie, należy wstrzykiwać je w innym miejscu. Pacjentów należy obserwować, przez co najmniej sześć godzin po pierwszym wstrzyknięciu leku oraz przez dwie godziny po kolejnych wstrzyknięciach pod kątem objawów reakcji związanych z podaniem leku. Możliwa jest zamiana leczenia z produktem Herceptin do podawania dożylnego na produkt Herceptin do podawania podskórnego i odwrotnie. **Szczególne grupy pacjentów:** Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki ukierunkowanych na stosowanie leku u pacjentów w podszym wieku oraz pacjentów z niewydolnością nerek czy wątroby. W populacyjnych analizach farmakokinetyki leku nie stwierdzono, że wiek lub niewydolność nerek wpływają na dawkowanie trastuzumabu. **Dzieci i młodzież:** Stosowanie produktu Herceptin u dzieci i młodzieży nie jest wskazane. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na trastuzumab, białka mysie lub którykolwiek składnik produktu Herceptin. Ciężka duszność spoczynkowa z powodu powikłań związanych z zaawansowaną chorobą nowotworową lub wymagająca tenoterapii. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** Pacjenci leczeni lekiem Herceptin są obciążeni podwyższonym ryzykiem wystąpienia zastoinowej niewydolności serca (New York Heart Association [NYHA] klasa II-IV) lub bezobjawowych zaburzeń czynności serca. Zaburzenia te obserwowano u pacjentów przyjmujących lek Herceptin w monoterapii lub w skojarzeniu z paklitaksellem lub docetaksellem, zwłaszcza po chemioterapii z użyciem antracykliny (doksorubicyny lub epirubicyny). Zaburzenia mogą mieć nasilenie umiarkowane lub ciężkie, a nawet kończyć się zgonem. Ponadto należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów obciążonych podwyższonym ryzykiem zaburzeń serca, takimi jak nadciśnienie, udokumentowana choroba wieńcowa, zastoinowa niewydolność serca, LVEF $< 55\%$, zaawansowany wiek. U pacjentów przyjmujących produkt Herceptin po zakończeniu chemioterapii adiuwantowej ryzyko zaburzeń czynności serca miało związek z większą skumulowaną dawką antracykliny podawaną przed rozpoczęciem terapii Herceptin oraz BMI > 25 kg/m 2 . Wszyscy kandydaci do leczenia lekami, a zwłaszcza osoby उपatrnie leczone antracyklinami i cyklofosfamidem, powinny zostać poddane ocenie wyświadczonej czynności serca. Podobna ocena kardiologiczna powinna być wykonywana co 3 miesiące podczas terapii i co 6 miesięcy po jej zakończeniu aż do upływu 24 miesięcy od podania ostatniej dawki leku Herceptin. Jeżeli w trakcie leczenia produktem Herceptin wartość LVEF spadnie w stosunku do wartości wyświadczonej o więcej niż 10 punktów procentowych oraz do poniżej 50%, należy wstrzymać leczenie i powtórzyć pomiar LVEF w ciągu około 3 tygodni. Jeżeli nie dojdzie do poprawy frakcji wyrzutowej lub dojdzie do dalszego jej zmniejszenia bądź wystąpienia objawowej zastoinowej niewydolności serca, zaleca się przerwanie podawania leku Herceptin, chyba że korzyści dla danego pacjenta przewyższają nad ryzykiem. Wszyscy tacy pacjenci powinni być konsultowani przez kardiologa i następnie poddani obserwacji. Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu/wznowieniu leczenia lekiem Herceptin należy dokonać dokładnej oceny ryzyka i korzyści. Produkt Herceptin w połączeniu z antracyklinami nie powinien być stosowany jednocześnie w przypadku raka piersi z przerzutami ani w leczeniu adiuwantowym. U pacjentów z wczesnym rakiem piersi kwalifikujących się do leczenia neoadiuwantowego/adiuwantowego, produkt Herceptin stosowany był jednocześnie z antracyklinami jedynie w dwóch badaniach klinicznych u pacjentów nieleczonych dotąd chemioterapią i tylko z użyciem małej dawki antracyklin (maksymalna skumulowana dawka: doksorubicyn 180 mg/m 2 lub epirubicyn 360 mg/m 2). Jeżeli pacjenci byli leczeni jednocześnie lekiem Herceptin i małą dawką antracyklin w terapii neoadiuwantowej, po leczeniu operacyjnym nie należy stosować dodatkowych leków cytostacyjnych. W pozostałych przypadkach decyzje dotyczące konieczności stosowania dodatkowej chemioterapii cytostycznej powinny być oparte na innych czynnikach. Stwierdzono występowanie reakcji związanych z podskórnym podaniem leku Herceptin. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia takich reakcji można zastosować odpowiednią premedykację. W przypadku wystąpienia reakcji związanych z podaniem leku można zastosować środki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe i leki antyhistaminowe. U pacjentów z dusznością spoczynkową związaną z powikłkami zaawansowanej choroby nowotworowej i chorobami współistniejącymi, ryzyko zgonu w wyniku reakcji związanych z podaniem leku może być zwiększone. Z tego względu tym pacjentom nie należy podawać produktu Herceptin. Podczas stosowania produktu Herceptin do podawania podskórnego należy zachować ostrożność, ponieważ wystąpić przypadki ciężkich zaburzeń ze strony układu oddechowego związanych z podawaniem leku nawet zakażone zgonem. Objawy te mogą mieć postać reakcji związanej z podaniem leku lub wystąpić w późniejszym czasie. Dodatkowo mogą wystąpić: przypadki śródmiąższowej choroby płuc obejmującej nacieki w płucach, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, wysięk opłucnowy, zaburzenia oddechowe, ostry obrzęk płuc i niewydolność oddechowa. Do czynników ryzyka śródmiąższowej choroby płuc należą: węższe płuca; wcześniejsze lub aktualnie prowadzone leczenie z użyciem innych leków np. taksanów, gencystybin, winorelbiny oraz radioterapii a także: duszność spoczynkowa w przebiegu zaawansowanej choroby nowotworowej i chorób współistniejących. Dlatego też tacy pacjenci nie powinni być leczeni produktem Herceptin lub należy zachować szczególną ostrożność. Dane niekliniczne dotyczące rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi w oparciu o konwencjonalne badania toksyczności wielokrotnych dawek z uwzględnieniem punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego. W celu poprawy identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, jakim jest Herceptin, nazwa handlowa produktu powinna być cztelnie wpisana lub zakreślona w dokumentacji pacjenta. W celu zapobiegnięcia pomyłkom medycznym ważne jest sprawdzenie etykiety na foliach, aby upewnić się, że lekiem przygotowywanym i podawanym jest Herceptin (trastuzumab) a nie trastuzumab emtanzyna. **Działania niepożądane:** Wśród najbardziej ciężkich i/lub częstszych działań niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu leku Herceptin (postaci podawanych dożylnie i podskórnie) do chwili obecnej wymieniane są zaburzenia czynności serca, reakcje związane z podaniem leku, toksyczność hematologiczna (w szczególności neutropenia), zakażenia i zdarzenia niepożądane związane z układem oddechowym. Profil bezpieczeństwa leku Herceptin do podawania podskórnego określony w rejestracyjnym badaniu dotyczącym raka piersi we wczesnym stadium był zasadniczo zbliżony do znanego profilu bezpieczeństwa postaci podawanej dożylnie. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych

częściej niż dla postaci do podawania dożylnego wymienia się: hospitalizację, zakażenia przebiegające z neutropenią lub bez niej, incydenty sercowe. Poza tymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi częściej niż dla postaci dożylny są: pooperacyjne zakażenia rany, reakcje związane z podaniem leku, nadciśnienie tętnicze. Inne działania niepożądane obserwowane dla postaci podawanej dożylnie: zakażenie, zapalenie nosogardzieli, posocznica neutropeniczna, zapalenie pęcherza, grypa, zapalenie zatok, infekcje skóry, zapalenie śluzówki nosa, zakażenia górnych dróg oddechowych, infekcje układu moczowego, zapalenie gardła, rozwój nowotworu złośliwego, progresja choroby nowotworowej, gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, trombotycytopenia, hipotrombiniemia, trombotycytopenia immunologiczna, nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadowłóstw, zespół rozpadu guza, hiperkalemia, bezsenność, lęk, depresja, drżenie, zawroty głowy, bóle głowy, paręsteje, zaburzenia smaku, neuropatia obwodowa, wzmożone napięcie, nadmierna senność, zapalenie spojówek, zwiększone łzawienie, zespół suchego oka, tarcza zastoynowa, krwawienie siatkówki, głuchota, obniżenie ciśnienia, zwiększenie ciśnienia, nieregularne bicie serca, trzępota serca, niewydolność serca (zastoynowa), tachyarytmia nadkomorowa, kardiomiopatia, kołatanie serca, wysięk osierdziowy, wstrząs sercowy, obecność rytmu cwałowego, uderzenia góra, hipercalcemia, rozszerzenie naczyń, duszność, kaszel, krwawienie z nosa, wyciek wodnisty z nosa, zapalenie płuc, astma, zaburzenia płuc, wysięk opłucnowy, świszczące oddechy, śródmiąższowe zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, zaburzenia czynności oddechowej, niewydolność oddechowa, nacieki płucne, ostry obrzęk płuc, ostry zespół oddechowy, skurcz oskrzeli, niedotlenienie, zmniejszona saturacja tlenem, obrzęk krtani, prawidłowe oddychanie tylko w pozycji stojącej, obrzęk płuc, choroba śródmiąższowa płuc, biegunka, wymioty, nudności, opuchnięcie wargi, ból brzucha, niestrawność, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, żyłki odbytu, suchość błon śluzowych jamy ustnej, uszkodzenie komórek wątroby, zapalenie wątroby, tkliwość wątroby, żółtaczka, rumień, wysypka, opuchnięcie twarzy, wysięk, zaburzenia paznokci, erytrodystezja dłońno-podeszowa, trądzik, zapalenie skóry, wybroczyny krwawe, nadmierne pocenie się, wysypka grudkowo-plamista, świąd, familiowość paznokci, zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczyń nerwowych, bóle stawowe, napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, zapalenie stawów, bóle pleców, bóle kostne, skurcze mięśni, ból karku, ból kończyn, zaburzenia nerek, błoniste kłębuszkowe zapalenie nerek, glomerulonefropatia, niewydolność nerek, małowodzie, hipoplazja nerek, hipoplazja płuc, zapalenie piersi/zapalenie sutka, osłabienie, ból w klatce piersiowej, dreszcze, zmęczenie, objawy grypopodobne, reakcje związane z wlewem, ból, gorączka, zapalenie błon śluzowych, obrzęki obwodowe, zle samopoczucie, obrzęki, stłuczenia. U części chorych leczonych produktem Herceptin dożylnie lub podskórnym stwierdzono wystąpienie przeciwciał skierowanych przeciwko trastuzumabowi. U części chorych przyjmujących produkt Herceptin do podawania podskórnego obserwowano przeciwciała skierowane przeciwko substancji pomocniczej hialuronidazie. Nie stwierdzono wpływu przeciwciał na farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo produktu Herceptin podawanego dożylnie i podskórnym. Dla sekwencji IV→SC częstość działań niepożądanych (wszystkie stopnie) przed zmianą leczenia (cykle 1-4) i po zmianie leczenia (cykle 5-8) wyniosła odpowiednio 53,8% versus 56,4%; dla sekwencji SC→IV (połączone kohorty SC w fiołce i SC w urzędzeniu) częstość działań niepożądanych (wszystkie stopnie) przed zmianą leczenia i po zmianie leczenia wyniosła odpowiednio 65,4% versus 48,7%. Częstość poważnych zdarzeń niepożądanych przed zmianą leczenia (cykle 1-4), i zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 i przerwanienia leczenia z powodu działań niepożądanych była niska (<5%) i porównywalna z częstością po zmianie leczenia (cykle 5-8). Nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych w stopniu 4 i stopniu 5. **Niezdorożności farmaceutyczne:** Produkt Herceptin podawany podskórnym jest gotowym do użycia roztworem, którego nie należy mieszać ani rozcieńczać z innymi produktami. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/00/145/002 (roztwór do wstrzykiwań w fiołce) nadany przez Komisję Europejską. **Podmiot odpowiedzialny:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Niemcy. **Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego:** Roche Polska Sp. z o.o., Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza, do zastrzeżonego stosowania. Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z aktualną charakterystyką produktu leczniczego, dostępną na życzenie oraz na www.roche.pl, API wersja nr 12 z dnia 16.07.2020.

Kadcyla® (trastuzumab emtantyna)

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii. Jeśli podczas stosowania produktu Kadcyla® lub w czasie 7 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku dojdzie do zapłodnienia, należy niezwłocznie powiadomić Roche Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa, tel.: +48 22 345 18 88, fax: +48 22 345 18 74 lub za pomocą formularza zgłoszeniowego znajdującego się pod adresem internetowym: www.roche.pl/portal/pl/zgloszenie_dzialan_niepozadanych.

Dodatkowe informacje będą zbierane w czasie trwania ciąży oraz pierwszego roku życia niemowlęcia. Umożliwi to firmie Roche lepsze poznanie bezpieczeństwa terapii produktem Kadcyla® oraz przekazanie odpowiednich danych odnośnym władzom, przedstawicielom zawodów medycznych oraz pacjentom.

• Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas terapii trastuzumabem emtantyną oraz przez 7 miesięcy po podaniu ostatniej dawki trastuzumabu emtantyny. Mężczyźni lub ich partnerki powinny również stosować skuteczne metody antykoncepcji.

• Cięża

Brak danych dotyczących stosowania trastuzumabu emtantyny u kobiet w ciąży. Trastuzumab, składnik trastuzumabu emtantyny, może powodować uszkodzenie lub zgon płodu, jeśli zostanie podany kobiecie w ciąży. Po wprowadzeniu trastuzumabu do obrotu, u dzieci kobiet ciężarnych podanych terapii stwierdzono przypadki małowodzia, niektóre z nich prowadzące do śmiertelnej hipoplazji płuc. Wyniki badań na zwierzętach z wykorzystaniem miąższu, ściśle powiązanym związkiem chemicznym tej samej klasy mająntynoidu co DM1, sugerują, że DM1, cytotoksyczny składnik trastuzumabu emtantyny, hamujący mikro tubule, może wykazywać działanie teratogenne i potencjalnie embriotoksyczne. Nie zaleca się stosowania trastuzumabu emtantyny u kobiet w ciąży. Kobiety przed zejściem w ciążę powinny zostać poinformowane o możliwości uszkodzenia płodu. Natomiast chore, które zaszyły w ciążę, powinny natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jeśli kobietę ciężarną poddaje się terapii trastuzumabem emtantyną, zaleca się ściśle monitorowanie przez wielodyscyplinarny zespół.

• Karmienie piersią

Nie ustalono, czy trastuzumab emtantyna przenika do mleka matki. Ponieważ wiele produktów leczniczych przenika do mleka kobiecego i że wzdlego wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, kobiety powinny przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem terapii trastuzumabem emtantyną. Pacjentki mogą rozpocząć karmienie piersią po 7 miesiącach od zakończenia leczenia.

• Płodność

Nie przeprowadzono badań z zakresu zaburzeń płodności i toksyczności rozwoju u chorych leczonych trastuzumabem emtantyną.

Kadcyla®

Skład i postać farmaceutyczna, dawka: Trastuzumab emtantyna, koniugat trastuzumabu, humanizowanego przeciwciała monoklonalnego IgG1 związanego kowalencyjnie z DM1. 1 fiołka 100 mg zawierająca proszek do sporządzania 5ml koncentratu roztworu do infuzji oraz 1 fiołka 160mg zawierająca proszek do sporządzania 8ml koncentratu roztworu do infuzji. **Wskazania:** Produkt leczniczy Kadcyla, stosowany w monoterapii, jest wskazany: 1. w adiuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi w wczesnym stadium, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoi i lek anty-HER2; 2. w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksoidem, w połączeniu lub oddzielnie. Pacjenci: po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby lub u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego. **Dawkowanie i sposób podawania:** Zalecaną dawką koniugatu trastuzumabu emtantyna jest 3,6 mg/kg masy ciała podawaną w formie wlewu dożylnego co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy), w zaawansowanym raku piersi pacjenci powinni otrzymywać leczenie do czasu progresji nowotworu lub osiągnięcia nieakceptowalnej toksyczności, w przypadku wczesnego raka piersi pacjenci powinni otrzymywać leczenie łącznie przez 14 cykli, chyba że nastąpi nawrót choroby lub niemożliwość do opanowania działania toksyczne. W celu uniknięcia błędów medycznych ważne jest, aby sprawdzić etykiety fiołki, w celu upewnienia się, że przygotowany i podawany produkt leczniczy jest Kadcyla (trastuzumab emtantyna), a nie produkt leczniczy Herceptin (trastuzumab). **Sposób podawania:** Trastuzumab emtantyna powinien zostać rozpuszczony i rozcieńczony przez personel medyczny i podany w formie wlewu dożylnego. Nie wolno podawać leku w szybkim wstrzyknięciu lub w bolusie. Dawkę początkową należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. Pacjenci powinni być obserwowani w trakcie infuzji i przez co najmniej 90 minut po pierwszym wlewie, gdyż może wystąpić gorączka, dreszcze lub inne reakcje związane z infuzją. Należy ściśle monitorować miejsce wkłucia ze względu na możliwość podskórnego przenikania produktu leczniczego podczas podawania. Następną dawkę należy podać zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania. **Modyfikacja dawki:** postępowanie w przypadku objawowych działań niepożądanych może wiązać się z okresowym przerwaniem terapii, zmniejszeniem dawki lub zakończeniem leczenia produktem leczniczym Kadcyla, jak podano w charakterystyce produktu leczniczego Kadcyla. **Szczególne grupy pacjentów:** **Niewydolność nerek:** nie wymaga się dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek. Ze względu na brak wystarczających danych, nie można określić potencjalnej konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, dlatego należy dokładnie monitorować chorych z ciężką niewydolnością nerek. **Niewydolność wątroby:** nie wymaga się dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby. Trastuzumab emtantyna nie był badany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Należy zachować ostrożność podczas terapii pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na znaną hepatotoksyczność zaobserwowaną w trakcie leczenia koniugatem trastuzumabu emtantyna. **Pacjenci w podwyższonym wieku:** nie zaobserwowano istotnej różnicy w farmakokinetyce koniugatu trastuzumabu emtantyna wśród pacjentów <65 lat, pacjentów w wieku 65-75 lat oraz pacjentów >75 lat. **Stosowanie u dzieci:** nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu Kadcyla. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** **Małopłytkowość:** małopłytkowość, czyli zmniejszenie ilości płytek krwi, była częstym powikłaniem obserwowanym w trakcie terapii koniugatem trastuzumabu emtantyna. Zaleca się monitorowanie liczby płytek krwi przed podaniem każdej dawki koniugatu trastuzumabu emtantyna. Pacjenci z małopłytkowością (< 100 000/mm³) oraz pacjenci stosujący leki przeciwzakrzepowe (np. warfarynę, heparynę, heparyny drobnocząsteczkowe) powinni być ściśle monitorowani podczas terapii koniugatem trastuzumabu emtantyna. Nie badano koniugatu trastuzumabu emtantyna u pacjentów z liczbą płytek krwi ≤ 100 000/mm³ przed rozpoczęciem terapii. W przypadku zwiększenia nasilenia małopłytkowości do stopnia 3. lub większego (< 50 000/mm³) nie należy stosować koniugatu trastuzumabu emtantyna do momentu zmniejszenia nasilenia toksyczności do stopnia 1. **Krwotok:** zgłaszano przypadki zdarzeń krwotocznych, w tym krwotoku w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, układu oddechowego i przewodu pokarmowego w związku z leczeniem koniugatem trastuzumabu emtantyna. Niektóre z tych zdarzeń krwawienia zakończyły się zgonem. W niektórych z obserwowanych przypadkach u pacjentów występowała małopłytkowość lub otrzymywali również leki przeciwzakrzepowe lub przeciwpłytkowe; w innych przypadkach nie stwierdzono znanych dodatkowych czynników ryzyka. Należy zachować ostrożność stosując te leki i rozważyć dodatkowe monitorowanie, gdy ich jednoczesne użycie jest konieczne z przyczyn medycznych. (> 75 000/mm³). **Hepatotoksyczność:** w przeprowadzonych badaniach klinicznych z użyciem koniugatu trastuzumabu emtantyna wystąpiła hepatotoksyczność, przede wszystkim pod postacią bezobjawowego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy. Zwiększenie aktywności aminotransferaz było zasadniczo przemijające, osiągając największe nasilenie w 8 dobie po podaniu produktu leczniczego. Następnie obserwowano zmniejszenie toksyczności do stopnia 1. lub jej ustąpienie przed następnym cyklem. U chorych wystąpiła ciężka reakcja związana z wlewem, aż do ustąpienia objawów. Ponowne włączenie terapii należy rozważyć na podstawie klinicznej oceny stopnia nasilenia reakcji. Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem. Większość zgłoszonych działań niepożądanych było w 1. lub 2. stopniu nasilenia toksyczności. Pacjentów z MBC z neutropią obwodową stopnia ≥ 3. oraz pacjentów z EBC z neutropią obwodową stopnia ≥ 2. przed rozpoczęciem leczenia wykluczono z udziału w badaniach klinicznych. Stosowanie koniugatu trastuzumabu emtantyna u chorych z neutropią obwodową w stopniu 3. lub 4. należy okresowo przerwać do uzyskania zmniejszenia nasilenia tego powikłania do stopnia ≤ 2. Chorych należy regularnie monitorować w celu wykrycia objawów neurotoksyczności. **Dysfunkcja lewej komory:** u pacjentów poddanych terapii koniugatem trastuzumabu emtantyna istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia dysfunkcji lewej komory. U chorych leczonych koniugatem trastuzumabu emtantyna obserwowano zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) < 40%, dlatego istnieje ryzyko wystąpienia objawowej zastoinowej niewydolności serca (CHF). Należy wykonywać standardowe badania oceniające czynność serca (EKG, MUGA) przed rozpoczęciem leczenia oraz w regularnych odstępach czasu (np. co 3 miesiące) w trakcie terapii. W przypadku wystąpienia zaburzeń lewej komory serca należy odroczyć podanie kolejnej dawki lub zakońzyć terapię zgodnie z opisem w charakterystyce produktu leczniczego. **Toksyczność płucna:** w badaniach klinicznych z użyciem koniugatu trastuzumabu emtantyna obserwowano przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc (ILD), w tym zapalenie płuc; niektóre z nich prowadziły do ostrej niewydolności oddechowej lub zakończyły się zgonem. Objawy obejmowały duszność, kaszel, zmęczenie i nacieki zapalne w płucach. Zaleca się zakończenie leczenia koniugatem trastuzumabu emtantyna u pacjentów, u których rozpoznano ILD lub śródmiąższowe zapalenie płuc. **Reakcje związane z wlewem:** nie zaleca się terapii koniugatem trastuzumabu emtantyna u pacjentów, u których przerwano leczenie trastuzumabem z powodu nadwrażliwości. Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia nadwrażliwości/reakcji alergicznych, których objawy mogą być takie same jak w przypadku reakcji związanej z wlewem. Obserwowano ciężkie reakcje anafilaktyczne. Jeśli wystąpi nadwrażliwość (z nasileniem reakcji podczas kolejnych wlewów), należy zakończyć leczenie koniugatem trastuzumabu emtantyna. **Działania niepożądane:** W populacji biorącej udział w badaniach najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (u > 0,5% pacjentów) były krwawienia, gorączka, małopłytkowość, duszność, ból brzucha, bóle mięśniowo-szkieletowe i wymioty. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem koniugatu trastuzumabu emtantyna (≥ 25%) były: nudności, zmęczenie, bóle mięśniowo-szkieletowe, krwotok, ból głowy, zwiększenie aktywności aminotransferaz, nadciśnienie wrotne, wynaczenie w miejscu iniekcji, zapalenie płuc spowodowane radioterapią. **Niezdorożności:** nie należy stosować 5% roztworu glukozy w celu przygotowania roztworu lub rozcieńczenia. Powoduje on agregację białek. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/13/885/001, EU/1/13/885/002 nadane przez Komisję Europejską. **Podmiot odpowiedzialny:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Niemcy. **Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego:** Roche Polska Sp. z o.o., Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza, do zastrzeżonego stosowania. Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z aktualną charakterystyką produktu leczniczego, dostępną na życzenie oraz na www.roche.pl, API wersja nr 4 z dnia 16.12.2019.

CELEM JEST WYLECZENIE! ZWIĘKSZ SZANSE. OGRANICZ RYZYKO.


PERJETA[®]
pertuzumab


Kadcyla[®]
trastuzumab emtanzyna


Herceptin[®] SC
trastuzumab
roztwór do wstrzykiwań


TECENTRIQ[®] ▼
atezolizumab



▼ Produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Zgłoszenia działań niepożądanych należy przekazywać do: **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; fax: +48 22 49 21 309; strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> lub **Roche Polska Sp. z o.o.**, ul. Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa, tel. +48 22 345 18 88, fax +48 22 345 18 74 lub za pomocą formularza zgłoszeniowego znajdującego się pod adresem internetowym www.roche.pl/portal/pl/zgloszanie_dzialan_niepozadanych.



Roche Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 39B; 02-672 Warszawa
tel.: +48 22 345 1888; fax: +48 22 345 1874
www.roche.pl

M-PL-00001060