



CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII KLINICZNEJ



Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ
— EDUKACJA

ISSN 2450-1646

2020, tom 6, numer 6



Piotr J. Wysocki, Piotr Chłosta, Robert Chrzan, Anna Czech, Katarzyna Gronostaj, Kamil Konopka, Maciej Krzakowski, Jakub Kucharz, Krzysztof Małecki, Mikołaj Przydacz, Piotr Tomczak, Paweł Wiechno, Jakub Żołnierek

Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym

Polish Society of Clinical Oncology and Polish Urological Association Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Renal Cell Cancer

Joanna Socha, Krzysztof Bujko

Rak kanału i rak brzegu odbytu

Carcinoma of the anal canal and anal margin

Krzysztof Bujko, Piotr Potemski, Andrzej Rutkowski, Jarosław Reguła, Andrzej Mróz, Anna Hołdakowska, Joanna Socha, Maciej Krzakowski

Rak odbytnicy (C20)

Rectal cancer (C20)

Michał Gil, Justyna Błach, Paweł Krawczyk, Katarzyna Reszka, Izabela Chmielewska, Tomasz Kubiśkowski, Kamila Wojas-Krawczyk, Bożena Jarosz, Iwona Paśnik, Tomasz Kucharczyk, Robert Kieszko, Jarosław Kołb-Sielecki, Aleksandra Szczęsna, Piotr Krudys, Marcin Kujałowicz, Andrzej Sieradzki, Tomasz Jankowski, Katarzyna Stencel, Rodryg Ramlau, Ewa Kalinka, Michał Szczyrek, Magdalena Wójcik-Superczyńska, Sławomir Mańdziuk, Janusz Milanowski

Kwalifikacja do programu lekowego B6 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w czasie pandemii COVID-19

Qualification for the Polish Drug Program of the National Health Fund (B6) of patients with non-small cell lung cancer during the COVID-19 pandemic

Dorota Szcześ, Piotr Rutkowski

Nowy schemat dawkowania pembrolizumabu — podstawy teoretyczne i dowody naukowe

New dosing schedule of pembrolizumab — theoretical basis and scientific evidence

Anna Grenda, Ewelina Iwan, Paweł Krawczyk, Izabela Chmielewska, Bożena Jarosz, Katarzyna Reszka, Tomasz Kucharczyk, Kamila Wojas-Krawczyk, Michał Gil, Magdalena Słomiany-Szwarc, Arkadiusz Bomba, Dariusz Wasyl, Janusz Milanowski

Poszukiwanie przyczyn oporności na immunoterapię pembrolizumabem u chorej na gruczolowego raka płuca z ekspresją PD-L1 — mikrobiom jelitowy „pod lupą”

The search for causes of resistance to pembrolizumab in lung adenocarcinoma with PD-L1 expression — focus on intestinal microbiome



**Od ponad 25 lat aktywnie uczestniczymy
w rozwoju nauki i edukacji medycznej**



wydajemy ponad 1200
publikacji oraz broszur



wydajemy
ponad 40 czasopism



organizujemy ponad
180 konferencji rocznie



udostępniamy ponad
8000 godzin filmów edukacyjnych



prowadzimy ponad
40 serwisów internetowych

**Zapraszamy do zapoznania się z różnorodną ofertą produktów
proponowanych przez Via Medica już teraz!**

www.viamedica.pl

Z nami w drodze po zdrowie,
na każdym etapie życia.

14069_Viatris



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 kryzotynibem,
POZWOLIŁO NA UZYSKANIE...

13923_Alunbrig



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^a
(95% CI: 11,6 - 21,4; n=110)
Mediana OS: 34,1 miesięcy^b
(95% CI: 27,7 - NR; n=110)



Dobrej odpowiedzi
u wielu chorych^{1,2}

56% ORR^b
(95% CI: 47 - 66; n=110)



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

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

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

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

* 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 Kubiakowski, prof. CMKP
prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski
prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Skłodowski
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. Radzisław 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 Płuzański
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>, wap.viamedica.pl



Adres Redakcji

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

Prenumerata

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

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto:

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

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

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

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

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

Nota prawna: https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/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 https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu



Copyright © 2020 Via Medica

▼ 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. **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 (niezakaźne zapalenie płuc)	1. stopnia	- 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 niezakaźne 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 niezakaźne zapalenie płuc wystąpi ponownie, produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.
	2. stopnia	- Jeśli niezakaźne 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 niezakaźne 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 niezakaźne zapalenie płuc wystąpi ponownie, produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.
	3. lub 4. stopnia	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)	- 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)	- 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	- Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu do bezobjawowej bradykardii lub spoczynkowej częstości pracy serca wynoszącej 60 uderzeń/min lub powyżej. - Jeśli zidentyfikowano i odstawiono równocześnie podawany inny produkt leczniczy o znanym działaniu powodującym bradykardię, lub zmieniono jego dawkę, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wznowić w takiej samej dawce po nastąpieniu powrotu do bezobjawowej bradykardii lub spoczynkowej częstości pracy serca do 60 uderzeń/min lub powyżej. - Jeśli nie zidentyfikowano równocześnie podawanego innego produktu leczniczego o znanym działaniu powodującym bradykardię, lub jeśli nie przerwano ani nie zmieniono dawki takiego równocześnie podawanego innego leku, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wznowić w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 po nastąpieniu powrotu do bezobjawowej bradykardii lub spoczynkowej częstości pracy serca do 60 uderzeń/min lub powyżej.
	Bradykardia z następstwami zagrażającymi życiu, wskazane pilne leczenie	- 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	- 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)	- 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

13924_Alunbrig_2

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.
Hiperglikemia	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 (NCI CTCAE v. 4).

Szczególne grupy pacjentów: *Pacjenci w podeszłym wieku:* Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Alunbrig u pacjentów w wieku 65 lat i starszych sugerują, że nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania u pacjentów w wieku powyżej 85 lat. *Zaburzenia czynności wątroby:* U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Alunbrig. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) zaleca się zmniejszenie dawki początkowej do 60 mg raz na dobę przez pierwszych 7 dni, a następnie podawanie dawki 120 mg raz na dobę. *Zaburzenia czynności nerek:* U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej (eGFR) ≥ 30 ml/min) nie jest konieczne dostosowanie dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min) zaleca się zmniejszenie dawki początkowej do 60 mg raz na dobę przez pierwszych 7 dni, a następnie podawanie dawki 90 mg raz na dobę. 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 młodzieź:* 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 brygatinibu 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 kryptotynu 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. **Hiperglikemia:** U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowało zwiększenie stężenia glukozy w surowicy. Stężenie glukozy w surowicy na czczo należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Alunbrig, a następnie okresowo je kontrolować. W razie konieczności należy rozpocząć podawanie lub dostosować dawkę leków hipoglikemizujących. Jeśli za pomocą optymalnego leczenia farmakologicznego nie można osiągnąć odpowiedniej kontroli hiperglikemii, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu osiągnięcia odpowiedniej kontroli glikemii. Po uzyskaniu poprawy podawanie produktu leczniczego Alunbrig można wznowić w mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 lub całkowicie go odstawić. **Interakcje z innymi produktami leczniczymi:** Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Alunbrig z silnymi inhibitorami CYP3A. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A, dawkę produktu leczniczego Alunbrig należy zmniejszyć ze 180 mg do 90 mg lub z 90 mg do 60 mg. Po odstawieniu silnego inhibitora CYP3A należy wznowić podawanie produktu leczniczego Alunbrig w dawce, która była tolerowana przed rozpoczęciem podawania silnego inhibitora CYP3A. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Alunbrig z lekami silnie lub umiarkowanie indukującymi CYP3A. **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 zalecanych schemacie dawkowania były: zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności CPK, hiperglikemia, 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 zalecanych 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 kryzotynibem (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 (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10) i niezbyt często (≥ 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 [†] 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 Duszność ^j	
	Często	Niezakaźne zapalenie płuc ^k	Niezakaźne zapalenie płuc ^k Duszność ^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 Nistrawność Wzdęcie z oddawaniem gazów	Zwiększenie aktywności amylazy Nudności Ból brzucha ^l Biegunka
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki	Wymioty Zapalenie jamy ustnej ^m Nistrawność 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

13924_Alunbrig_4

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane [†] 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 Sztwywność 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 ^r Gorączka	
	Często	Ból w klatce piersiowej pochodzenia niekardiologicznego Dyskomfort w klatce piersiowej Ból	Zmęczenie ^q
	Niezbyt często		Gorączka Obrzęk ^r 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 odchyleń 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 okolicy 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 poprzeczową

^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 przedsionkową, 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, niezakażne 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 pęcherzykową, 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 okołoooczodolowy, obrzęk twarzy, uogólniony obrzęk, obrzęk obwodowy, obrzęk naczyńioruchowy, obrzęk warg, obrzęk okołoooczodolowy, 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 /niezakażne zapalenie płuc dowolnego stopnia we wczesnym okresie leczenia (w ciągu 8 dni), przy czym idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc /niezakażne zapalenie płuc dowolnego stopnia wystąpiło u 2,2% pacjentów. Żaden przypadek idiopatycznego śródmiąższowego zapalenia płuc /niezakażnego zapalenia płuc nie zakończył się zgonem. Ponadto u 3,7% pacjentów wystąpiło niezakażne 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/ niezakażne 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 przzerwano, 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 niezakażne zapalenie płuc w późniejszym okresie leczenia, u 2 pacjentów było to niezakażne 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 wzrastało 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 wynosiła 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 polichlorotrifluoroetyleny (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 polichlorotrifluoroetyleny (PCTFE) i termozgrzewalnej folii laminowanej papierem w pudełku zawierającym 7 lub 28 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 polichlorotrifluoroetyleny (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 polichlorotrifluoroetyleny (PCTFE) i termozgrzewalnej folii laminowanej papierem w pudełku zawierającym 7 tabletek powlekanych. • Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane. Trzy przezroczyste, formowane termicznie blistry z polichlorotrifluoroetyleny (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. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** od EU/1/18/1264/001 do EU/1/18/1264/012 wydane przez Komisję Europejską. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. **Odpłatność:** 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

14061_Cabometyx



PO ZAKOŃCZENIU LECZENIA PIERWSZEJ LINII:



PRZEJMIJ KONTROLĘ

CABOMETYX[®] to jedyny TKI stosowany w monoterapii, który cechuje się korzystniejszym całkowitym czasem przeżycia pacjentów chorych na zaawansowanego RCC w drugiej linii leczenia^{1*}

Mediana OS: 21,4 wobec 17,1 miesięcy dla ewerolimusu
*HR 0,70 (95% CI: 0,58-0,85); p=0,0002¹

CABOMETYX[®] ma akceptowalny profil bezpieczeństwa potwierdzony w wielu badaniach klinicznych¹⁻⁴

*W randomizowanym, otwartym badaniu fazy 3 porównującym stosowanie preparatu CABOMETYX[®] (n=330) i ewerolimus (n=328) u dorosłych pacjentów z postępującym zaawansowanym RCC po uprzedniej terapii anti-VEGF.²

RCC - rak nerkowokomórkowy; **CI** - przedział ufności, **HR** - współczynnik ryzyka, **OS** - całkowity czas przeżycia, **TKI** - inhibitor kinazy tyrozynowej.

CABOMETYX[®] jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego²

- u nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka
- u dorosłych po uprzedniej terapii celowanej przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).

Referencje:

1. Motzer RJ, et al. *Br J Cancer*. 2018; **118**(9): 1176-8.
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego CABOMETYX[®]. kwiecień 2020 r.
3. Choueiri TK, et al. *Lancet Oncol*. 2016; **17**(7): 917-27.
4. Choueiri TK, et al. *Eur J Cancer*. 2018; **94**: 115-25. CBZ-ALL-001925 February 2020



14062_Cabometyx



SKRÓCONA INFORMACJA O PRODUKCIE LECZNICZYM: CABOMETYX™

CABOMETYX 20 mg, 40 mg, 60 mg, tabletki powłokane. SKŁAD JAKOŚCIOWY: IŁOŚCIOWY: Cabometyx (tabletki powłokane 20 mg. Każda tabletka powłokana zawiera (S)-jabłczan powlekany zawiera 46,61 mg lektyny. WSKAZANIA DO STOSOWANIA: Rak nerkowokomórkowy (RCC). Produkt leczniczy Cabometyx jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) - u nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka - u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF). Rak wątrobowokomórkowy (HCC). Produkt leczniczy Cabometyx jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorałfeniem. **DAWKOWNOŚĆ I SPÓSOB PODAWANIA:** Leczenie produktem CABOMETYX powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. **Dawkowanie:** Produkty lecznicze CABOMETYX (kabozantynib) w tabletkach (CABMETRI (kabozantynib) w kapsułkach nie należy ich stosować zamiennie. Leczenie dawką produktu CABOMETYX w RCC i HCC wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosił korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niepodnoszącej toksyczności. Postępowanie w razie podejrzanego działania niepożądanego produktu może wymagać czasowego przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki produktu CABOMETYX. Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki, zaleca się zmniejszyć ją do 40 mg na dobę, a następnie do 20 mg na dobę. Przerwanie podawania zalecane jest w przypadku toksyczności stopnia 3 lub wyższego wg kryteriów CTCAE lub wyższego niż 12 godzin. **Zalecane modyfikacje dawki produktu CABOMETYX w razie wystąpienia działań niepożądanych: Działanie niepożądane i ciężkość - Modyfikacja leczenia:** Działania niepożądane stopnia 1 lub stopnia 2, które są tolerowane i łatwo poddają się leczeniu - Modyfikacja dawki zwykle nie jest konieczna. W zależności od wskazań klinicznych można rozważyć leczenie wspomagające; Działania niepożądane stopnia 2, które nie są tolerowane i nie ustępują pomimo zmniejszenia dawki lub zastosowania leczenia podtrzymującego - Przerwać leczenie do czasu ustąpienia objawu niepożądanego do stopnia ≤1. Wyłączyć leczenie wspomagające w zależności od wskazań klinicznych. Rozważyć wznowienie leczenia w zmniejszonej dawce; Działania niepożądane stopnia 3 (z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych bez znaczenia klinicznego) - Przerwać leczenie do czasu ustąpienia objawu niepożądanego do stopnia ≤1. Włączyć leczenie wspomagające w zależności od wskazań klinicznych. Wznowić leczenie w zmniejszonej dawce; Działania niepożądane stopnia 4 (z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych bez znaczenia klinicznego) - Przerwać leczenie. Wdrożyć odpowiednią opiekę medyczną. Jeśli objaw niepożądany ustąpi do stopnia ≤1, wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. Jeśli objaw niepożądany nie ustąpi, trwale zakończyć leczenie produktem CABOMETYX. Uwaga: Stopnie toksyczności określone są zgodnie z kryteriami oceny Narodowego Instytutu Raka - National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4). **Jednocześnie stosowane produkty lecznicze:** Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie produkty lecznicze, które są silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4, które są silnymi induktorami izoenzymu CYP3A4. Należy rozważyć wybór alternatywnego, jednocześnie stosowanego produktu leczniczego, który ma minimalne działanie indukujące lub hamujące CYP3A4, bądź nie ma na niego żadnego wpływu. **Szczególne populacje: Pacjenci w podeszłym wieku:** Nie zaleca się określonej modyfikacji dawki w przypadku stosowania kabozantynibu u osób w podeszłym wieku (> 65 lat). **Rasa:** Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego w zależności od pochodzenia etnicznego pacjenta. **Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek:** Należy zachować ostrożność stosując kabozantynib u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego leku w tej grupie pacjentów. **Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby:** Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku łagodnych zaburzeń czynności wątroby. Ze względu na ograniczoną liczbę danych, nie ma zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugh). Zaleca się uważne monitorowanie ogólnego bezpieczeństwa takich pacjentów. Ze względu na brak doświadczenia klinicznego, kabozantynib nie jest zalecany w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugh). **Pacjenci z zaburzeniem czynności serca:** Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat stosowania leku u pacjentów z zaburzeniem czynności serca. Nie ma konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania. **Uzależnienie i miódzależność:** Nie określono dostatecznych zabezpieczeń stosowania kabozantynibu ani skuteczności kabozantynibu u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Dane nie są dostępne. **Spóś podawania:** Produkt CABOMETYX jest przeznaczony do podawania doustnego, tabletki należy połkać w całości, nie dzieląc ich ani nie rozkruszając. Należy pomyć pacjentów, aby nie jedli niczego co najmniej przez 2 godziny przed przyjęciem i przez 1 godzinę po przyjęciu produktu CABOMETYX. **PRZECIWKAZANIA:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA:** Ponieważ większość zdarzeń występuje we wcześniejszej fazie leczenia, lekarz powinien starannie ocenić stan pacjenta przed pierwsze osm tygodni leczenia, aby określić, czy konieczna jest modyfikacja dawki. Zdarzenia, które na ogół występują wcześnie, obejmują hipokalcemię, hipokaliemię, malpaliętkowość, nadciśnienie tętnicze, erytrocytazję dloniowo-podszewną (zespół rąk-stop), białkomocz oraz zaburzenia zgłębno-jelitowe (ból brzucha, zapalenie błon śluzowych, zaparcie, biegunka, wymioty). W grupie pacjentów chorych na raka nerkowokomórkowego, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), zmniejszenie dawki i wstrzymanie podawania produktu związane z działaniami niepożądanymi wystąpiły odpowiednio, u 59,8% i 70% pacjentów leczonych kabozantynibem w głównym badaniu klinicznym (METEOR). Dwukrotne zmniejszenie dawki wymagane było u 19,3% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki wyniosła 55 dni, a do pierwszego wstrzymania podawania produktu wyniosła 38 dni. U nieleczonych wcześniej pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, zmniejszenie dawki i wstrzymanie podawania produktu wystąpiły odpowiednio, u 46% i 17,3% pacjentów leczonych kabozantynibem w badaniu klinicznym (CABOSUN). W badaniu klinicznym (CELESTIAL) z udziałem pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym uprzednio leczonych systemowo dawkę zmniejszono o 62% osób otrzymujących kabozantynib, a u 84% stosowano przerwę w dawkowaniu. Dwukrotne zmniejszenie dawki było konieczne u 33% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego redukcji dawki wyniosła 38 dni, a do pierwszego wstrzymania podawania produktu wyniosła 28 dni. Zaleca się uważniejsze monitorowanie stanu pacjenta z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. **Wzływ na wątrobę:** Wśród pacjentów leczonych kabozantynibem często obserwowano nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej [ALT], aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] i zwiększone stężenie bilirubiny). Przed rozpoczęciem terapii kabozantynibem zaleca się przeprowadzenie badań czynności wątroby (ALT, AspAT i bilirubina) i uważne monitorowanie tych parametrów w czasie leczenia. W przypadku pogorszenia się wyników tych badań, będącego prawdopodobnie konsekwencją leczenia kabozantynibem (i, w sytuacji, gdy nie ma innej wyraźnej przyczyny), należy postępować zgodnie ze schematem modyfikacji dawkowania. Kabozantynib eliminowany jest głównie drogą wątrobową. Należy uważnie monitorować ogólne bezpieczeństwo pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugh), leczonych kabozantynibem, częściej rozwijała się encefalopatia wątrobowa. Nie zaleca się stosowania produktu Cabometyx u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugh). Stwierdzono, że kabozantynib nie został przebadany w tej populacji i ekspozycja na lek w tej grupie pacjentów może być podwyższona. Encefalopatia wątrobowa. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) występowanie encefalopatii wątrobowej obserwowano częściej u osób otrzymujących kabozantynib niż w grupie placebo. Stosowanie kabozantynibu jest związane z występowaniem biegunki, wymiotów, zaburzeń równowagi i zaburzeń elektrolitowych. U pacjentów z HCC z zaburzoną czynnością wątroby takie nieprawidłowości mogą być czynnikiem przyspieszającym rozwój encefalopatii wątrobowej. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych encefalopatii wątrobowej. **Perforacje i przetoki:** U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki poważnych zgłębno-jelitowych (GI) perforacji i przetok w obrębie przewodu pokarmowego, niekiedy zakończonych zgonem. Pacjenci z zapalną chorobą jeli (np. chorobą Leśniowskiego-Drohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, zapaleniem otrzewnej, zapaleniem uchyłków lub zapaleniem wyrostka robaczkowego), pacjenci z nowotworowym naciekami przewodu pokarmowego lub pacjenci z powikłaniami zabiegu chirurgicznego w obrębie przewodu pokarmowego (szczególnie związanymi z opóźnionym lub niepełnym wygojeniem) powinni przejść dokładną ocenę przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem, a następnie powinni być ściśle monitorowani w kierunku objawów perforacji i przetok, w tym ropni i puszczyc. Pacjenci z uporczywą lub nawracającą biegunką w okresie leczenia mogą być zagrożeni wystąpieniem przetoki odbytu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi perforacja lub przetoka w obrębie przewodu pokarmowego, która nie poddaje się leczeniu. **Zaburzenia zgłębno-jelitowe:** Biegunka, nudności/wymioty, zmniejszone łaknienie i zapalenie/ból jamy ustnej to najczęstsze zgłaszane działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Należy szybko wdrożyć odpowiednie leczenie, w tym leczenie wspomagające za pomocą leków przeciwydzielniczych, przeciwbiegunkowych lub zobojętniających kwas żołądkowy, aby zapobiec odwodnieniu, zaburzeniom elektrolitowym i zmniejszeniu masy ciała. W przypadku utrzymujących się lub nawracających znaczących działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego należy rozważyć wstrzymanie podawania produktu, zmniejszenie dawki lub całkowite przerwanie leczenia kabozantynibem. **Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe:** U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano wiele zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym przypadki zatorowości płuc oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, niekiedy prowadzące do zgonu. Należy zachować ostrożność stosując kabozantynib u pacjentów z czynnikami ryzyka takich zdarzeń lub z takimi zdarzeniami w wywiadzie. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) obserwowano przypadki zakrzepicy żyły wrotnej, w tym jeden śmiertelny wypadek u osób otrzymujących kabozantynib. Pacjenci z zaleczeniem żyły wrotnej w wywiadzie zdawali się być bardziej narażeni na rozwój zakrzepicy żyły wrotnej. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpił ostrzy zalegający miażdżycowy lub inne klinicznie istotne powikłanie zakrzepowo-zatorowe. **Krwotoki:** U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki ciężkiego krwotoku, niekiedy prowadzącego do zgonu. Pacjenci z ciężkim krwawieniem w wywiadzie przed leczeniem, powinni przejść dokładną ocenę przed rozpoczęciem przyjmowania kabozantynibu. Nie należy podawać kabozantynibu pacjentom z ciężkim krwotokiem lub ryzykiem krwotoku. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) u osób otrzymujących kabozantynib częściej zgłaszano śmiertelne przypadki krwotoków niż w grupie placebo. Czynniki ryzyka przyspieszającego to wystąpienia ciężkiego krwotoku w populacji z zaawansowaną HCC mogą być nakładanie dużych naczyń krwionośnych przez nowotwór oraz obecność podstawowej/zasadniczej maseczki wątroby, skutkującej objawami przełyku, nadciśnieniem wrotnym i malpaliętkowością. Z badania CELESTIAL wynika, że kabozantynib przyjmujący jednocześnie lek przeciwzakrzepowy lub przeciwpłytkowy. Pacjenci z nieleczonymi lub niecałkowicie wyliczonymi zakażeniami przełyku u występującym krwawieniem lub z dużym ryzykiem krwawienia także zostali włączeni z udziałem w badaniu. **Tętniak i rozwarstwienie tętnicy:** Stosowanie inhibitorów szkieletu VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania kabozantynibu należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie. **Malpaliętkowość:** W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) obserwowano przypadki malpaliętkowości i zmniejszenia liczby płytek krwi. W czasie leczenia kabozantynibem należy kontrolować liczbę płytek krwi i odpowiednio dostosować dawkę w zależności od stopnia nasilenia malpaliętkowości. **Powikłania związane z ranami:** U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano powikłania związane z ranami. W miarę możliwości leczenie kabozantynibem należy przerwać co najmniej 28 dni przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, w tym operacją dentystyczną lub innym zabiegiem stomatologicznym. Decyzję o ponownym podjęciu leczenia kabozantynibem po zabiegu chirurgicznym należy podjąć w oparciu o kliniczną ocenę procesu gojenia się rany. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów z powikłaniami gojenia się rany, które wymagają interwencji medycznej. **Nadciśnienie tętnicze:** U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki nadciśnienia tętniczego. Ciśnienie krwi pacjenta powinno być prawidłowo kontrolowane przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem. Podczas leczenia kabozantynibem wszyscy pacjenci powinni być monitorowani w kierunku nadciśnienia oraz w miarę potrzeby leczyć z zastosowaniem standardowego leczenia przeciwnadciśnieniowego. W przypadku uporczywego nadciśnienia, utrzymującego się mimo zastosowania leków przeciwnadciśnieniowych, należy zmniejszyć dawkę kabozantynibu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem, jeśli nadciśnienie jest ciężkie i utrzymuje się mimo zastosowania leczenia przeciwnadciśnieniowego oraz zmniejszenia dawki kabozantynibu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem w przypadku wystąpienia przetłonu nadciśnieniowego. **Martwica kości:** Podczas stosowania kabozantynibu obserwowano przypadki martwicy kości szczęki (ON), ang. osteonecrosis of the jaw). Badanie jamy ustnej należy wykonać przed rozpoczęciem stosowania kabozantynibu i okresowo podczas leczenia kabozantynibem. Pacjentów należy poinformować o zasadach higieny jamy ustnej. Jeśli jest to możliwe, leczenie kabozantynibem należy przerwać co najmniej 28 dni przed planowaną operacją dentystyczną lub innymi zabiegami stomatologicznymi. Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących środki znieczulające w ON, takie jak białostofany. Należy przerwać leczenie kabozantynibem w przypadku wystąpienia ON. **Erytrocytazja dloniowo-podszewna:** U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki erytrocytazji dloniowo-podszewnej (PPES, zespół rąk-stop). Należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia kabozantynibem. Leczenie kabozantynibem w zmniejszonej dawce można wznowić, gdy PPES ustąpi do stopnia 1. **Białkomocz:** U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki białkomoczu. W trakcie leczenia kabozantynibem należy regularnie monitorować zawartość białka w moczu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpił zespół nerczycowy. **Zespół odwracalnej tętnic encefalopatii:** U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki zespołu odwracalnej tętnic encefalopatii (PRES, ang. posterior reversible encephalopathy syndrome). Należy włączyć pod uwagę możliwość wystąpienia tego zespołu u każdego pacjenta z obecnością wielu objawów, takich jak napady padaczkowe, ból głowy, zaburzenia widzenia, splątanie lub zaburzenia czynności psychicznych. U pacjentów z PRES należy przerwać leczenie kabozantynibem. **Wydłużenie odcinka QT:** Kabozantynib należy ostrożnie stosować u pacjentów z wydłużeniem odcinka QT w wywiadzie, pacjentów, którzy przyjmują leki antyarytmiczne lub pacjentów z istotnymi współistniejącymi zaburzeniami krążenia, bradykardią lub zaburzeniem elektrolitów. Podczas przyjmowania kabozantynibu należy okresowo monitorować EKG oraz elektrolity w surowicy krwi (wapń, potas i magnez). **Nieprawidłowe wyniki badań biochemicznych:** Stosowanie kabozantynibu powiążone ze zwiększoną częstością zaburzeń elektrolitowych (w tym hipo- i hiperkaliemią, hipomagnezmią, hipokaliemią, hiponatremią). Zaleca się monitorowanie parametrów biochemicznych w czasie leczenia kabozantynibem w odpowiedzi na odpowiednie terapię zastępczą zgodnie ze standardową praktyką kliniczną. Jeśli występuje taka konieczność. Przypadki encefalopatii wątrobowej u pacjentów z HCC mogą być konsekwencją zaburzeń elektrolitowych. W przypadku utrzymujących się lub nawracających znaczących zaburzeń należy rozważyć wstrzymanie podawania produktu, zmniejszenie dawki lub całkowite przerwanie leczenia kabozantynibem. **Induktory i inhibitory izoenzymu CYP3A4:** Kabozantynib jest substratem CYP3A4. Jednocześnie podawanie kabozantynibu z silnymi inhibitorami CYP3A4, ketokonazolem, powodowało zwiększenie ekspozycji na kabozantynib w osoczu. Należy zachować ostrożność podając kabozantynib ze środkami, które są silnymi inhibitorami CYP3A4. Jednocześnie podawanie kabozantynibu z silnymi induktorami CYP3A4, ryfamycyną, powodowało zmniejszenie ekspozycji na kabozantynib w osoczu. W związku z tym należy unikać długotrwałego podawania środków o silnym działaniu indukującym CYP3A4 razem z kabozantynibem. **Substraty glikoproteiny P:** Kabozantynib okazał się być inhibitorem (IC₅₀ = 70 μM), ale nie substratem działania transportującego glikoproteinę P (Pgp) w dwukierunkowym układzie testowym z wykorzystaniem komórek MDRI-MDCK (komórki piersi nerek Madin-Darby) oraz z przeniesieniem genem MDRI. W związku z tym kabozantynib może powodować zwiększenie stężenia w osoczu podanych jednocześnie substratów Pgp. Należy pomyśleć o konieczności zachowania ostrożności w razie przyjmowania substratów Pgp (np. feksfenadyny, aliskirenu, ambrisentanu, eteksylanu dabigatranu, digoksyny, kolchicyny, marawiraku, pozakonazolu, ranolazyny, saksagaplitany, sitagliptyny, talinololu, tolapranu) podczas leczenia kabozantynibem. **Inhibitory białka MRP2:** Podanie inhibitorów MRP2 może spowodować zwiększenie stężenia kabozantynibu w osoczu. Z tego względu należy starannie rozważyć możliwość jednocześnie stosowania inhibitorów MRP2 (np. cyklosporynu, efawirenu, emtrycytabinu). **Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych:** Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktyzy, niedoborem laktozy (typu Lapp) lub z zespołem gwałtownego wchłaniania glukozy-galaktyzy nie powinni przyjmować tego produktu. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** Najczęstsze ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji z RCC (występujące u ≥ 1% pacjentów) to ból brzucha, biegunka, nudności, nadciśnienie tętnicze, zaparcie, hiponatremia, zatorowość płuc, wymioty, odwodnienie, zmęczenie, astma, zmniejszone łaknienie, zakrzepica żył głębokich, zawroty głowy, hipomagnezemia i erytrocytazja dloniowo-podszewna (ang. PPES). Najczęstsze działania niepożądane dowolnego stopnia (występujące u co najmniej 25% pacjentów) w populacji z RCC to biegunka, zmęczenie, nudności, zmniejszenie apetytu, PPES, nadciśnienie tętnicze, zmniejszenie masy ciała, wymioty, zaburzenia smaku, zaparcie i zwiększenie aktywności AspAT. Nadciśnienie tętnicze obserwowano częściej w populacji pacjentów wcześniej leczonych w RCC (67%) w porównaniu z pacjentami z RCC, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (33%). Najczęstsze poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji HCC (występujące u ≥ 1% pacjentów) to encefalopatia wątrobowa, astma, zmęczenie, PPES, biegunka, hiponatremia, wymioty, nadciśnienie tętnicze, zaparcie i zwiększenie aktywności AspAT. Najczęstsze działania niepożądane o dowolnym nasileniu (występujące u co najmniej 25% pacjentów) w populacji z HCC to biegunka, zmniejszone łaknienie, PPES, zmęczenie, nudności, nadciśnienie tętnicze i wymioty. **Zestawienie działań niepożądanych:** Wymienione działania niepożądane, zgłaszane w trakcie badań klinicznych kabozantynibu lub po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów otrzymujących kabozantynib: **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:** *Bardzo często:* ropień; *Zaburzenia krwi i układu chłonnego: *Bardzo często:* niedokrwistość, malpaliętkowość; *Często:* neutropenia; *Infekcje: *Bardzo często:* niedoczynność tarczycy; *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: *Bardzo często:* zmniejszenie łaknienia, hipomagnezemia; *Hipokaliemia;* *Często:* odwodnienie, hipofosfatemia; *hiponatremia;* *hipokaliemia;* *hiperkaliemia;* *hiperbilirubinemia;* *hiperlipidemia;* *hipomagnezemia;* *Zaburzenia układu nerwowego: *Bardzo często:* zaburzenie smaku, ból głowy, zawroty głowy; *Często:* obwodowa neuropatia (w tym czuciowa); *Nieczęsto:* zespół drgawkowy; *Często:* nieznane: tętniak i rozwarstwienie tętnicy; *Zaburzenia układu oddechowego:* *klęski pierwszego i trzeciego rzędu;* *Często:* dyspnoja, duszność, kaszel; *Często:* zatorowość płuc; *Zaburzenia żołądka i jelit:* *Bardzo często:* biegunka; *nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, ból brzucha;* *Nieznane:* ból nadbrzusza; *Często:* perforacja przewodu pokarmowego; *przetoka;* *reflaks zgłębno-przełykowy;* *grypy krwawicze;* *ból w jamie ustnej, suchota w jamie ustnej, dysfagia, ból języka;* *Nieczęsto:* zapalenie trzustki; *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:* *Często:* encefalopatia wątrobowa; *Nieczęsto:* ciężka; *Często:* cholestazyjne zapalenie wątroby; *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* *Bardzo często:* erytrocytazja dloniowo-podszewna, wysypka; *Często:* świąd, łysienie, suchość skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, zmiana koloru włosów, hiperkeratoza; *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:* *Bardzo często:* ból kończyn; *Często:* skurcze mięśni, ból stawów; *Nieczęsto:* martwica kości szczęki; *Zaburzenia nerek i dróg moczowych:* *Często:* białkomocz; *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:* *Bardzo często:* zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, astma, obrzęki obwodowe; *Badania diagnostyczne:* *Bardzo często:* zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności ALT i AspAT w surowicy; *Często:* zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności GGT, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi; *Zwiększenie aktywności amylazy;* *Zwiększenie aktywności lipazy;* *Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi;* *Zwiększenie stężenia triglicerydów;* *Urazy, zatrucia oraz powikłania po zabiegach:* *Nieczęsto:* zaburzenia gojenia się ran. * Patrz poniżej - Opis wybranych działań niepożądanych w celu dalszej charakterystyki. W celu uzyskania odpowiedniej klasyfikacji częstotliwości, połączone następujące terminy: **Oblężone parametry hematologiczne:** Limfopenia i obniżenie liczby limfocytów; **Neutropenia i obniżenie liczby neutrofilów;** **Trombocytopenia i obniżenie liczby płytek krwi;** **Oblężone parametry biochemiczne:** Hipobiałemina i obniżony poziom albuminy we krwi; **Hipokaliemia i obniżony poziom glukozy we krwi;** **Hipomagnezemia i obniżony poziom glukozy we krwi;** **Hipomagnezemia i obniżony poziom magnezu we krwi;** **Hipofosfatemia i obniżony poziom fosforu we krwi;** **Podwyższone parametry biochemiczne:** podwyższony poziom cholesterolu we krwi i hipercholesterolemia; **Hiperbilirubinemia i podwyższony stężenie bilirubiny we krwi;** **Hiperlipidemia i podwyższony poziom glukozy we krwi;** **Zwiększona niedoczynność tarczycy i podwyższony poziom hormonu stymulującego tarczycę we krwi;** **Hiperkaliemia i podwyższony poziom potasu we krwi;** **Zwiększone stężenie triglicerydów i hipertriglicerydemia;** **Ból brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, ból nadbrzusza i ból w dole brzucha;** **Nadciśnienie i podwyższone ciśnienie krwi;** **Zaburzenia gojenia i powikłania w miejscu nakłucia;** **Opis wybranych działań niepożądanych:** Dane dotyczące następujących działań niepożądanych pochodzą od pacjentów, którzy otrzymywali produkt Cabometyx w dawce 60 mg raz na dobę doustnie w kluczowych badaniach u pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), u nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC oraz u pacjentów z RCC uprzednio leczonych systemowo. **Perforacja przewodu pokarmowego:** W badaniu z udziałem pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (METEOR), perforację przewodu pokarmowego zgłoszono u 0,9% (3/33) pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem. Zdarzenia te miały stopień 2 lub 3. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 10,9 tygodnia. W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN), perforację przewodu pokarmowego zgłoszono u 2,6% (27/1047) pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem. Zdarzenia te miały nasilenie stopnia 1 i 5. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) perforację przewodu pokarmowego odnotowano u 0,8% (4/467) pacjentów otrzymujących kabozantynib. Wszystkie zdarzenia miały nasilenie stopnia 3 lub 4. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,9 tygodnia. W programie badań klinicznych kabozantynibu wystąpiły przypadki perforacji, zakończone zgonem. **Encefalopatia wątrobowa:** W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) przypadki encefalopatii wątrobowej (encefalopatia wątrobowa, encefalopatia, encefalopatia hiperamoniowa) odnotowano u 5,6% (26/467) pacjentów otrzymujących kabozantynib; 2,8% z tych przypadków to zdarzenia o stopniu nasilenia 3 lub 4, a jeden (0,5) o stopniu nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,9 tygodnia. Nie zgłoszono żadnych przypadków encefalopatii wątrobowej w badaniach dotyczących RCC (METEOR i CABOSUN). **Biegunka:** W badaniu z udziałem pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (METEOR), biegunkę odnotowano u 74% (245/333) pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem; 11% z tych zdarzeń miało 3 lub 4 stopień nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,9 tygodnia. W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN) biegunkę odnotowano u 73% (57/78) pacjentów leczonych kabozantynibem; 10% z tych zdarzeń miało 3 lub 4 stopień nasilenia. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) biegunkę odnotowano u 54% (251/467) pacjentów; 9,9% z tych zdarzeń miało 3 lub 4 stopień nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 41 tygodnia. Biegunka prowadziła do: modyfikacji dawki u 64,46% (18%) pacjentów, wystąpienia przerwy w podawaniu produktu u 69,46% (15%) pacjentów i do całkowitego przerwania leczenia u 5,46% (1%) pacjentów. **Przetoki:** W badaniu z udziałem pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (METEOR), przetoki zgłoszono u 0,6% (2/33) pacjentów leczonych kabozantynibem. Jedno zdarzenie miało stopień 3, pozostałe miały stopień 2. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 30,3 tygodnia. W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN), przetoki zgłoszono u 1,5% (7/467) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 14 tygodni. W programie badań klinicznych kabozantynibu wystąpiły przypadki przetok zakończone zgonem. **Krwotoki:** W badaniu z udziałem pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (METEOR), ciężkość występowania ciężkich zdarzeń krwotocznych (stopnia ≥ 3) u pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem wyniosła 2,1% (7/33). Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 20,9 tygodnia. W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN), ciężkość występowania ciężkich zdarzeń krwotocznych (stopnia ≥ 3) u pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem wyniosła 5,1% (4/78). W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) ciężkie zdarzenia krwotoczne (stopnia ≥ 3) wystąpiły u 2,3% (34/467) pacjentów leczonych kabozantynibem. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 91 tygodnia. W programie badań klinicznych kabozantynibu wystąpiły przypadki krwotoków zakończone zgonem. **Opis odwracalnej tętnic encefalopatii (PRES):** W badaniach METEOR, CABOSUN i CELESTIAL nie wystąpiły żadne przypadki PRES, jednakże zgłoszono rzadkie przypadki w innych badaniach klinicznych (u 2/467 pacjentów, 0,4%). **Zgłaszanie podejrzanego działania niepożądanego:** Należy zgłaszać wszelkie działania niepożądane, które nie zostały zgłoszone w ramach programu lekowego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanego działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 18B, Pl. - 02-222 Warszawa, Tel. + 48 22 49 21 301, Faks + 48 22 49 21 303, Strona internetowa: www.smz.edu.pl****

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY: Ipsen Pharma, 651 Georges Cuvier, 92100 Boulogne-Billancourt, Francja. Informacji o leku udzieli: Ipsen Poland Sp. z o.o., Al. Jana Pawła II 29, 00-967 Warszawa, tel.: (22) 653 68 00, fax: (22) 653 68 22.

NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU: EU/16/1136/004, EU/16/1136/004, EU/16/1136/006 wydane przez Komisję Europejską.

KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI: Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. Lek dostępny w ramach programu lekowego.

Przed zastosowaniem należy zapoznać się z zatwierdzoną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Data ostatniej aktualizacji Charakterystyki Produktu Leczniczego: 30.04.2020 r.

▼ 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. **Nazwa handlowa produktu leczniczego i nazwa powszechnie stosowana:** Ogivri 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. **Skład jakościowy i ilościowy:** Ogivri 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji: Jedna fiolka zawiera 150 mg trastuzumabu, humanizowanego przeciwciała monoklonalnego IgG1 produkowanego w zawieszinie kultur komórkowych ssaków (jajnika chomika chińskiego) i oczyszczanego metodą chromatografii powinowactwa i chromatografii jonowymienną, włączając specyficzną inaktywację wirusów i procedury usuwania. **Ogivri 420 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji:** Jedna fiolka zawiera 420 mg trastuzumabu, humanizowanego przeciwciała monoklonalnego IgG1 produkowanego w zawieszinie kultur komórkowych ssaków (jajnika chomika chińskiego) i oczyszczanego metodą chromatografii powinowactwa i chromatografii jonowymienną, włączając specyficzną inaktywację wirusów i procedury usuwania. Przygotowany roztwór produktu leczniczego Ogivri zawiera 21 mg/ml trastuzumabu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda fiolka 150 mg zawiera 115,2 mg sorbitolu (E420). Każda fiolka 420 mg zawiera 322,6 mg sorbitolu (E420). **Postać farmaceutyczna:** Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu). Liofilizowany proszek o barwie od białej do białodżółtej. **Wskazania terapeutyczne do stosowania:** **Rak piersi; Rak piersi z przerzutami:** Produkt leczniczy Ogivri® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami: w monoterapii do leczenia tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas co najmniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. Upřednio stosowane schematy chemioterapii muszą zawierać co najmniej antracykliny i taksony, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia. Ponadto u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych warunkiem jest niepowodzenie hormonoterapii, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia; w skojarzeniu z paklitaksemem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami; w skojarzeniu z docetaksemem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami; w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy do leczenia pacjentek po menopauzie, z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami, nieleczonych wcześniej trastuzumabem; **Wczesne stadium raka piersi:** Produkt leczniczy Ogivri® jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium: po operacji, chemioterapii (neoadiuwantowej lub adiuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana); po chemioterapii adiuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z paklitaksemem lub docetaksemem; w skojarzeniu z chemioterapią adiuwantową z zastosowaniem docetakselu i karboplatyny; w skojarzeniu z chemioterapią neoadiuwantową, a następnie w terapii adiuwantowej produktem leczniczym Ogivri® w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) raku piersi lub w przypadku guza o średnicy >2 cm. Produkt leczniczy Ogivri® powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z przerzutami lub wczesnym rakiem piersi, u których w komórkach guza stwierdzono (za pomocą dokładnych i zwalidowanych testów) nadekspresję receptora HER2 lub amplifikację genu HER2. **Rak żołądka z przerzutami:** Produkt leczniczy Ogivri® w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatiną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia przełykowo-żołądkowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozlanej. Ogivri® powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami, u których w komórkach guza stwierdzono nadekspresję HER2, określając jako IHC2+ i potwierdzoną wynikami SiSH lub FISH bądź przez wynik IHC3+. W diagnostyce guza powinny być stosowane dokładne i zwalidowane metody oceny. **Dawkowanie i sposób podawania:** Przed rozpoczęciem leczenia obowiązkowe jest oznaczenie receptorów HER2. Leczenie trastuzumabem powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczającego w stosowaniu chemioterapii cytotoksycznej i powinno być podawane wyłącznie przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego. Produkt leczniczy Ogivri® w postaci roztworu do podawania dożylnego nie jest przeznaczony do podawania podskórnego i należy podawać go wyłącznie we wlewie dożylnym. Jeśli wymagane jest podanie leku inną drogą, należy zastosować inne produkty zawierające trastuzumab, które oferują taką możliwość. W celu niedopuszczenia do błędów medycznych w stosowaniu leku ważne jest sprawdzenie etykiety na fiolkach, aby upewnić się, że przygotowywanym i podawanym lekiem jest produkt leczniczy Ogivri® (trastuzumab), a nie trastuzumab emtanzyna. **Dawkowanie; Rak piersi z przerzutami: Schemat trzytygodniowy:** Zalecana początkowa dawka nasycająca to 8 mg/kg masy ciała. Zalecana dawka podtrzymująca powtarzana w trzytygodniowych odstępach to 6 mg/kg masy ciała, rozpoczynając po upływie trzech tygodni od podania dawki nasycającej. **Schemat tygodniowy:** zalecana początkowa dawka nasycająca trastuzumabu to 4 mg/kg masy ciała. Zalecana cotygodniowa dawka podtrzymująca trastuzumabu to 2 mg/kg masy ciała, rozpoczynając po upływie tygodnia od podania dawki nasycającej. **Stosowanie w skojarzeniu z paklitaksemem lub docetaksemem:** w głównych badaniach (H0648g, M77001) paklitaksel lub docetaksel był podawany następnego dnia po podaniu pierwszej dawki trastuzumabu (dawkowanie, patrz ChPL dla paklitakselu lub docetakselu) oraz bezpośrednio po kolejnych dawkach trastuzumabu, jeżeli poprzednio podana dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana. **Stosowanie w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy:** W głównym badaniu (B016216) trastuzumab i anastrozol były podawane od pierwszego dnia. Nie stosowano ograniczeń odstępów czasowych pomiędzy podaniem trastuzumabu i anastrozolu (dawkowanie, patrz ChPL dla anastrozolu lub innych inhibitorów aromatazy). **Wczesne stadium raka piersi: Schemat trzytygodniowy i tygodniowy:** W schemacie trzytygodniowym zalecana początkowa dawka nasycająca trastuzumabu wynosi 8 mg/kg masy ciała. Zalecana dawka podtrzymująca trastuzumabu, powtarzana w trzytygodniowych odstępach, wynosi 6 mg/kg masy ciała, zaczynając trzy tygodnie po dawce nasycającej. W schemacie tygodniowym początkowa dawka nasycająca wynosi 4 mg/kg masy ciała, a następnie 2 mg/kg masy ciała co tydzień, w skojarzeniu z paklitaksemem, po chemioterapii z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu. **Rak żołądka z przerzutami: Schemat trzytygodniowy:** Zalecana początkowa dawka nasycająca wynosi 8 mg/kg masy ciała. Zalecana dawka podtrzymująca powtarzana w trzytygodniowych odstępach wynosi 6 mg/kg masy ciała, rozpoczynając po upływie trzech tygodni od podania dawki nasycającej. **Rak piersi i rak żołądka: Okres leczenia:** Pacjenci z rakiem piersi z przerzutami lub rakiem żołądka z przerzutami powinni być leczeni trastuzumabem do czasu progresji choroby. Pacjenci z wczesnym rakiem piersi powinni być leczeni trastuzumabem przez 1 rok lub do czasu nawrotu choroby, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. U pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium nie zaleca się prowadzenia terapii przez okres dłuższy niż jeden rok. **Zmniejszenie dawki:** w przeprowadzonych badaniach klinicznych nie zmniejszono dawki trastuzumabu. Pacjenci mogą kontynuować leczenie w okresach odwracalnej, wywołanej chemioterapią mielosupresji, jednak w tym czasie powinni być uważnie obserwowani pod kątem występowania powikłań w postaci neutropenii. Jeżeli wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) zmniejszy się o ≥10 punktów procentowych w stosunku do punktu wyjścia ORAZ wyniesie poniżej 50%, należy wstrzymać leczenie i powtórzyć pomiar LVEF w ciągu około 3 tygodni. Jeżeli wartość LVEF nie ulegnie poprawie lub nastąpi jej dalsze zmniejszenie bądź rozwinię się objawowa zastoinowa niewydolność serca, zdecydowanie zaleca się przerwanie stosowania trastuzumabu, chyba że korzyści dla danego pacjenta przeważają nad ryzykiem. Wszyscy tacy pacjenci powinni być kierowani na konsultację do kardiologa, a następnie poddani obserwacji. **Dawki pominięte:** W przypadku pominięcia dawki trastuzumabu o jeden tydzień lub mniej, należy podać jak najszybciej zwykłą dawkę podtrzymującą (schemat tygodniowy: 2 mg/kg mc.; schemat trzytygodniowy: 6 mg/kg mc.). Nie należy czekać na następny zaplanowany cykl. Następne dawki podtrzymujące powinny być podawane, odpowiednio, po 7 dniach lub 21 dniach zgodnie ze schematem cotygodniowym bądź trzytygodniowym. W przypadku pominięcia dawki trastuzumabu o więcej niż jeden tydzień, należy jak najszybciej ponownie podać dawkę nasycającą trastuzumabu przez około 90 minut (schemat cotygodniowy: 4 mg/kg mc.; schemat trzytygodniowy: 8 mg/kg mc.). Kolejne dawki podtrzymujące trastuzumabu (schemat tygodniowy: 2 mg/kg mc.; schemat trzytygodniowy: 6 mg/kg mc.) powinny być podane, odpowiednio, 7 dni lub 21 później zgodnie ze schematem cotygodniowym lub trzytygodniowym. **Szczególne grupy pacjentów:** Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących farmakokinetyki u kierunkowanych na osoby w podeszłym wieku oraz na pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej nie wykazano wpływu wieku oraz zaburzeń czynności nerek na dystrybucję trastuzumabu. **Dzieci i młodzież:** Stosowanie trastuzumabu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe. **Sposób podawania:** Dawka nasycająca trastuzumabu powinna być podawana w 90-minutowym wlewie dożylnym. Nie należy podawać produktu we wstrzyknięciu ani w bolusie. Wlew dożylny trastuzumabu powinien być podawany przez wykwalifikowany fachowy personel medyczny przygotowany do opanowania anafilaksji i mający zapewniony dostęp do zestawu ratunkowego. Pacjentów należy obserwować przez co najmniej sześć godzin od rozpoczęcia pierwszego wlewu i przez dwie godziny od rozpoczęcia kolejnych wlewów pod kątem wystąpienia takich objawów, jak gorączka, dreszcze oraz inne objawy związane z podaniem wlewu. Przerwanie lub spowolnienie wlewu może pomóc w kontrolowaniu tych objawów. Wlew można wznowić po ustąpieniu objawów. Jeżeli początkowa dawka nasycająca będzie dobrze tolerowana, kolejne dawki mogą być podawane we wlewie trwającym 30 minut. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mleka lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ciężka dusznoskość spoczynkowa z powodu powikłań związanych z zaawansowaną chorobą nowotworową lub wymagająca uzupełniającej tlenoterapii. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** **Identyfikacja produktu:** W celu jak najdokładniejszego ustalenia, jakie biologiczne produkty lecznicze zastosowano, należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podanego produktu. Aby zapewnić odpowiednią walidację procedur analitycznych, oznaczenie HER2 należy wykonywać w specjalistycznym laboratorium. Obecnie nie są dostępne dane z badań klinicznych dotyczące pacjentów poddawanych powtarznej terapii po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym trastuzumabem. **Zaburzenia czynności serca:** **Zalecenia ogólne:** U pacjentów leczonych trastuzumabem występuje zwiększone ryzyko rozwoju zastoinowej niewydolności serca (klasa II-IV wg klasyfikacji NYHA) lub bezobjawowego zaburzenia czynności serca. Takie zaburzenia stwierdzono u pacjentów, u których stosowano trastuzumab w monoterapii lub w skojarzeniu z paklitaksemem bądź docetaksemem, zwłaszcza po chemioterapii zawierającej antracykliny (doksorubicynę lub epirubicynę). Nasilenie tych zaburzeń może być umiarkowane lub ciężkie i mogły one prowadzić do zgonu pacjenta. Ponadto należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowych w postaci np. nadciśnienia tętniczego, udokumentowanej choroby wieńcowej, zastoinowej niewydolności serca, wartości LVEF <55%, podeszłego wieku. Wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia trastuzumabem, w szczególności pacjenci wcześniej leczeni antracyklinami i cyklofosfamidem (AC), powinni zostać poddani wyjściowej ocenie kardiologicznej obejmującej wywiad chorobowy i badanie przedmiotowe, badanie elektrokardiograficzne (EKG), badanie echokardiograficzne i (lub) badanie izotopowego bramkowania serca (MUGA) lub badanie metodą rezonansu magnetycznego. Kontrola chorych może pomóc w określeniu pacjentów, u których doszło do zaburzeń czynności serca. Ocena kardiologiczną, przeprowadzoną w punkcie wyjścia, należy powtarzać co 3 miesiące w trakcie terapii oraz co 6 miesięcy po zakończeniu leczenia przez 24 miesiące od podania ostatniej dawki trastuzumabu. Przed rozpoczęciem terapii trastuzumabem należy dokonać dokładnej oceny korzyści i ryzyka. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej wszystkich dostępnych danych stwierdzono, że trastuzumab może być obecny w krążeniu przez maksymalnie 7 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem Ogivri®. Pacjenci przyjmujący antracykliny po odstawieniu trastuzumabu mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności serca. Jeżeli to możliwe, powinno się unikać stosowania terapii opartej na antracyklinach przez maksymalnie 7 miesięcy po zakończeniu podawania trastuzumabu. W przypadku podawania antracyklin należy uważnie monitorować czynność serca. Należy rozważyć przeprowadzenie formalnej oceny kardiologicznej u chorych, u których po wstępnych badaniach przesiewowych występują wątpliwości dotyczące wydolności sercowo-naczyniowej. W trakcie terapii należy monitorować czynność serca (np. co 12 tygodni) u wszystkich pacjentów. Kontrola chorych może pomóc w określeniu, u których pacjentów doszło do zaburzeń czynności serca. U pacjentów, u których występują bezobjawowe zaburzenia czynności serca, zaleca się częstsze monitorowanie (np. co 6-8 tygodni). Jeżeli u pacjentów nasila się niewydolność lewej komory, lecz nie występują objawy, należy rozważyć zaprzestanie leczenia trastuzumabem w przypadku, gdy nie zaobserwowano klinicznych korzyści z jego stosowania. Bezpieczeństwa kontynuacji lub wznowienia terapii trastuzumabem u pacjentów, u których doszło do zaburzeń czynności serca, nie oceniano w prospektywnych badaniach klinicznych. Jeżeli wartość LVEF zmniejszy się o ≥10 punktów procentowych w stosunku do wartości wyjściowej ORAZ wyniesie poniżej 50%, należy wstrzymać leczenie i powtórzyć pomiar LVEF w ciągu około 3 tygodni. Jeżeli nie dojdzie do poprawy frakcji wyrzutowej lub nastąpi jej dalsze zmniejszenie bądź rozwinię się objawowa zastoinowa niewydolność serca, zdecydowanie zaleca się przerwanie podawania trastuzumabu, chyba że korzyści dla danego pacjenta przeważają nad ryzykiem. Wszyscy tacy pacjenci powinni być kierowani na konsultację do kardiologa, a następnie poddani obserwacji. Jeżeli podczas leczenia trastuzumabem rozwinię się objawowa niewydolność mięśnia sercowego, należy wdrożyć standardowe leczenie farmakologiczne stosowane w przypadku zastoinowej niewydolności serca. U większości pacjentów, u których wystąpiła zastoinowa niewydolność serca lub bezobjawowe zaburzenie czynności serca w trakcie podstawowych badań klinicznych, odnotowano poprawę po zastosowaniu standardowej terapii dotyczącej zastoinowej niewydolności serca, składającej się z inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) lub inhibitora receptora angiotensyny (ARB) i leku beta-adrenolitycznego. Większość pacjentów z objawami kardiologicznymi, którzy odnieśli kliniczne korzyści z leczenia trastuzumabem, kontynuowała terapię i nie odnotowano dodatkowych klinicznych zdarzeń kardiologicznych. **Rak piersi z przerzutami:** W przypadku raka piersi z przerzutami nie należy stosować jednocześnie trastuzumabu z antracyklinami. Pacjenci z rakiem piersi z przerzutami, którzy wcześniej byli leczeni antracyklinami, są również narażeni na ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności serca w trakcie terapii trastuzumabem, jednak jest ono mniejsze niż podczas jednoczesnego podawania trastuzumabu i antracyklin. **Wczesne stadium raka piersi:** U pacjentów z wczesnym rakiem piersi ocenę kardiologiczną przeprowadzoną w punkcie wyjścia należy powtarzać co 3 miesiące w trakcie leczenia, a następnie co 6 miesięcy od chwili zakończenia leczenia przez 24 miesiące od podania ostatniej dawki trastuzumabu. U pacjentów otrzymujących chemioterapię zawierającą antracykliny zaleca się dalsze badania kontrolne, które należy powtarzać raz w roku przez maksymalnie 5 lat od podania ostatniej dawki produktu trastuzumabu lub dłużej w przypadku stwierdzenia ciągłego zmniejszania się wartości LVEF. Pacjenci z przebytym zawałem mięśnia sercowego, dławicą piersiową wymagającą stosowania leków, przebytą lub obecnie występującą zastoinową niewydolnością serca (klasa II-IV wg NYHA), wartością LVEF <55%, inną kardiomiopatią, zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia, klinicznie istotną wadą zastawek serca, źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (bez przypadków nadciśnienia tętniczego dobrze kontrolowanego farmakologicznie) lub z hemodynamicznie istotnym wysiłkiem osierdziowym byli wykluczeni z udziału w głównych badaniach klinicznych z zastosowaniem trastuzumabu w ramach adiuwantowej lub neoadiuwantowej terapii raka piersi we wczesnym stadium. Z tego powodu u tych pacjentów nie zaleca się leczenia trastuzumabem. **Leczenie adiuwantowe:** Trastuzumabu nie należy stosować jednocześnie w połączeniu z antracyklinami w leczeniu adiuwantowym. U pacjentów z wczesnym rakiem piersi obserwowano wzrost częstości objawowych i bezobjawowych zdarzeń kardiologicznych podczas podawania trastuzumabu po chemioterapii zawierającej antracykliny w porównaniu ze stosowaniem niezawierającej antracyklin schematu złożonego z docetakselu i karboplatyny. Wzrost ten był większy, gdy trastuzumab stosowano jednocześnie z taksanami niż w przypadku sekwencyjnego podawania po taksanach. Niezależnie od zastosowanego schematu leczenia większość objawowych zdarzeń kardiologicznych występowała w okresie pierwszych 18 miesięcy. W jednym z 3 głównych badań z możliwą medianą czasu obserwacji kontrolnej wynoszącą 5,5 roku (BCIRG006) zaobserwowano ciągły wzrost skumulowanego odsetka objawowych incydentów sercowych lub zmian wartości LVEF u pacjentów otrzymujących trastuzumab jednocześnie z taksanem po wcześniejszej terapii antracyklinami, który wynosił do 2,37% w porównaniu z około 1% w dwóch grupach porównawczych (antracyklina plus cyklofosfamid, a następnie taksan, karboplatyna i trastuzumab). W czterech dużych badaniach klinicznych dotyczących terapii uzupełniających stwierdzono następujące czynniki ryzyka wystąpienia zdarzeń kardiologicznych: starszy wiek (>50 lat), mała wartość LVEF (<55%) w punkcie wyjściowym, przed rozpoczęciem lub w trakcie terapii paklitaksemem, zmniejszenie wartości LVEF o 10-15 punktów procentowych oraz wcześniejsze lub jednocześnie stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych. U pacjentów otrzymujących trastuzumab po zakończeniu chemioterapii uzupełniającej ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności serca wiązało się ze stosowaniem większej dawki kumulacyjnej antracykliny podanej przed rozpoczęciem leczenia trastuzumabem oraz ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) pacjenta wynoszącym >25 kg/m². **Leczenie neoadiuwantowe-adiuwantowe:** U pacjentów z wczesnym rakiem piersi kwalifikujących się do leczenia neoadiuwantowego – adiuwantowego trastuzumab należy stosować jednocześnie z antracyklinami wyłącznie u pacjentów nieotrzymujących wcześniej chemioterapii i wyłącznie z zastosowaniem schematów leczenia zawierających małą dawkę antracyklin, tj. maksymalną dawkę kumulacyjną doksorubicyny wynoszącą 180 mg/m² pc. lub epirubicyny wynoszącą 360 mg/m² pc. Jeżeli w ramach terapii neoadiuwantowej pacjentów poddano jednocześnie leczeniu z zastosowaniem pełnego kursu składającego się z antracykliny w małej dawce i trastuzumabu, nie należy podawać dodatkowej chemioterapii cytotoksycznej po leczeniu operacyjnym. W pozostałych sytuacjach klinicznych decyzja o konieczności zastosowania dodatkowej chemioterapii cytotoksycznej zależy od czynników indywidualnych. Doświadczenia dotyczące stosowania jednocześnie terapii trastuzumabem i schematami le-

czenia z antracykliną w małej dawce jest obecnie ograniczone do wyników badania MO16432. W podstawowym badaniu MO16432 trastuzumab podawano równocześnie z chemioterapią neoadiuwantową złożoną z trzech cykli dokсорubicyny (skumulowana dawka 180 mg/m² pc.). W grupie przyjmującej trastuzumab częstość występowania objawowych zaburzeń czynności serca wynosiła 1,7%. Doświadczenie kliniczne u pacjentów w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone. **Reakcje związane z podaniem wlewu i nadwrażliwość:** Zgłaszano ciężkie reakcje związane z podaniem wlewu trastuzumabu, takie jak duszność, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, świszczący oddech, nadciśnienie, skurcz oskrzeli, tachyarytmia nadkomorowa, zmniejszona saturacja tlęnem, anafilaksja, zespół zaburzeń oddechowych, pokrzywka i obrzęk naczyńioruchowy. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia tych powikłań, można stosować premedykację. Większość tych objawów występuje podczas lub w ciągu 2,5 godziny od rozpoczęcia pierwszego wlewu. W przypadku wystąpienia reakcji związanych z podaniem wlewu należy wlew przerwać lub spowolnić, a pacjenta należy obserwować do czasu ustąpienia wszystkich stwierdzonych objawów. W leczeniu tych objawów można stosować leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe, takie jak petydyna lub paracetamol bądź leki przeciwhistaminowe, takie jak difenhydramina. U większości pacjentów objawy ustąpiły i następnie otrzymali oni kolejne wlewy trastuzumabu. W leczeniu ciężkich reakcji z powodzeniem stosowano leczenie wspomagające, takie jak tlenoterpia, leki z grupy agonistów receptorów beta i kortykosteroidy. Rzadko reakcje te związane są z gwałtownym przebiegiem klinicznym kończącym się zgonem pacjenta. U pacjentów z dusznością spoczynkową spowodowaną powikłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej i chorobami współistniejącymi ryzyko związanych z podaniem wlewu powikłań prowadzących do zgonu może być zwiększone. Dlatego takich pacjentów nie należy leczyć trastuzumabem. Zgłaszano również przypadki początkowej poprawy, po której następowało pogorszenie stanu klinicznego oraz opóźnione reakcje z gwałtownym przebiegiem klinicznym. Przypadki zgonu występowały w okresie od kilku godzin do maksymalnie jednego tygodnia następującego po podaniu wlewu. Bardzo rzadko początek objawów związanych z podaniem wlewu i zaburzeniami oddechowymi występował u pacjentów po czasie dłuższym niż sześć godzin od rozpoczęcia wlewu trastuzumabu. Należy ostrzec pacjentów o możliwości wystąpienia takiego opóźnienia i poinformować o konieczności skontaktowania się z lekarzem w razie wystąpienia tych objawów. **Zdarzenia ze strony układu oddechowego:** Po wprowadzeniu trastuzumabu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich zdarzeń ze strony układu oddechowego. Przypadki te sporadycznie kończyły się zgonem pacjenta. Ponadto zgłaszano przypadki śródmiąszcowej choroby płuc obejmującej nacieki w płucach, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zapalenie płuc, wysięk opłucny, zaburzenia oddechowe, ostry obrzęk płuc i niewydolność oddechową. Do czynników ryzyka rozwoju śródmiąszcowej choroby płuc należą wcześniejsze lub jednoczesne terapie z zastosowaniem innych metod leczenia przeciwnowotworowego, o których wiadomo, że są z takim ryzykiem związane, takie jak terapia taksanami, gemcytabiną, winorelbina i radioterapia. Te zdarzenia niepożądane mogą wystąpić jako objaw reakcji związanej z podaniem wlewu lub jako reakcja opóźniona. U pacjentów z dusznością spoczynkową spowodowaną powikłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej i chorobami współistniejącymi, ryzyko powikłań ze strony układu oddechowego może być zwiększone. Dlatego pacjentów takich nie należy leczyć trastuzumabem. Należy zachować ostrożność ze względu na możliwość rozwoju zapalenia płuc, szczególnie u pacjentów otrzymujących jednocześnie taksanę. **Zawartość sorbitolu:** Każda fiołka produktu leczniczego Ogivri 150 mg zawiera 115,2 mg sorbitolu. Każda fiołka produktu leczniczego Ogivri 420 mg zawiera 322,6 mg sorbitolu. Pacjentom z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy (HF) nie wolno podawać tego leku, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Przed podaniem tego produktu leczniczego od każdego pacjenta należy zebrać dokładny wywiad dotyczący występowania objawów dziedzicznej nietolerancji fruktozy. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Wśród zgłaszanych dotychczas najcięższych i (lub) najczęstszych występujących działań niepożądanych po zastosowaniu trastuzumabu (podawanego dożylnie i podskórnie), wymieniane są zaburzenia czynności serca, reakcje związane z podaniem wlewu, toksyczność hematologiczna (zwłaszcza neutropenia) oraz zakażenia i działania niepożądane związane z układem oddechowym. **Zestawienie działań niepożądanych:** zastosowano następujące kategorie częstości występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Działania niepożądane zgłaszano w związku z dożylnym stosowaniem trastuzumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią, podczas podstawowych badań klinicznych (n = 8386) oraz w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. Wszystkie działania niepożądane przedstawiono na podstawie najczęściej procentowo odnotowanych działań w podstawowych badaniach klinicznych. Ponadto uwzględniono działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu. Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem podawanego dożylnie trastuzumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w ramach podstawowych badań klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu: Bardzo często: zakażenie, zapalenie nosogardzieli, gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby krwinek białych / leukopenia, małopłytkowość, zmniejszenie/utrata masy ciała, jadłowstręt, bezsenność, 'drżenie, zawroty głowy, ból głowy, parestezje, zaburzenie smaku, zapalenie spojówek, zwiększone wydzielanie łez, 'zmniejszenie ciśnienia krwi, 'zmniejszenie ciśnienia krwi, 'nieregularna akcja serca, 'kołatanie serca, 'trzępotanie serca, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, 'uderzenia gorąca, '*'świszczący oddech, 'duszność, kaszel, krwawienie z nosa, wodnisty wyciek z nosa, biegunka, wymioty, nudności, 'obrzęk warg, ból brzucha, niestrawność, zaparcie, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, rumień, wysypka, 'obrzęk twarzy, 'tęsknota, zaburzenie paznokci, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, ból stawów, 'napiecie mięśniowe, ból mięśni, osłabienie, ból w klatce piersiowej, dreszcze, uczucie zmęczenia, objawy grypopodobne, reakcje związane z podaniem wlewu, ból, gorączka, zapalenie błon śluzowych, obrzęk obwodowy. Często: posocznica neutropeniczna, zapalenie pęcherza, półpaściec, grypa, zapalenie zatok, zakażenie skóry, zapalenie błony śluzowej nosa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, róża, zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie gardła, nadwrażliwość, lęk, depresja, zaburzenia myślenia, neuropatia obwodowa, wzmożone napięcie mięśniowe, senność, ataksja, zespół suchego oka, +niewydolność serca (zastoinowa), +, 'tachyarytmia nadkomorowa, kardiomiopatia, '*'niedociśnienie, rozszerzenie naczyń krwionośnych, +zapalenie płuc, astma, zaburzenie czynności płuc, +wysięk opłucny, żylaki odbytu, suchosć jamy ustnej, uszkodzenie komórek wątroby, zapalenie wątroby, tkliwość wątroby, trądzik, suchosć skóry, wybroczny krwawe, nadmierna potliwość, wysypka plamisto-grudkowa, świąd, łamliwość paznokci, zapalenie skóry, zapalenie stawów, ból pleców, ból kości, skurcze mięśni, ból szyi, ból kończyn, zaburzenie czynności nerek, zapalenie piersi / zapalenie sutka, złe samopoczucie, obrzęk, stłuczenie. Niezbyt często: posocznica, głuchota, wysięk osierdziowy, pokrzywka. Rzadko: niedowład, zapalenie płuc, żółtaczka. Częstość nieznana: progresja nowotworu złośliwego, progresja choroby nowotworowej, hipoprotrombinemia, trombocytopenia immunologiczna, +reakcja anafilaktyczna, +wstrząs anafilaktyczny, zespół rozpadu guza, hiperkalemia, obrzęk mózgu, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, krwotok siatkówkowy, wstrząs kardiogeny, zapalenie osierdza, bradykardia, obecność rytmu cwałowego, 'włóknienie płuc, 'zaburzenia oddechowe, 'niewydolność oddechowa, 'nacieki płucne, 'ostry obrzęk płuc, 'zespół ostrej niewydolności oddechowej, 'skurcz oskrzeli, 'niedotlenienie, 'zmniejszona saturacja tlęnem, obrzęk krtani, prawidłowe oddychanie tylko w pozycji pionowej, obrzęk płuc, śródmiąszcowa choroba płuc, niewydolność wątroby, obrzęk naczyńioruchowy, błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek, glomerulonefropatia, niewydolność nerek; cięża, połóg i okres okoloporodowy: malowodzie, niedorozwój nerek, niedorozwój płuc. * Oznacza działania niepożądane, które zostały zgłoszone w związku ze zgonem. * Oznacza działania niepożądane, które zostały zgłoszone głównie w związku z reakcjami związanymi z podaniem wlewu. Zestawienie dane procentowe nie są dostępne. * Obserwowane w terapii skojarzonej po leczeniu antracyklinami oraz w skojarzeniu z taksanami. **Opis wybranych działań niepożądanych: Zaburzenia czynności serca:** Często występującym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem trastuzumabu jest zastoinowa niewydolność serca (klasa II–IV wg NYHA), którą wiązano z przypadkami zgonu. U pacjentów leczonych trastuzumabem obserwowano objawy przedmiotowe i podmiotowe zaburzeń czynności serca, takie jak duszność (również w pozycji leżącej), nasilony kaszel, obrzęk płuc, rytm cwałowy S3 lub zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory. W 3 podstawowych badaniach klinicznych dotyczących stosowania trastuzumabu (w ramach terapii adiuwantowej) w skojarzeniu z chemioterapią, częstość zaburzeń czynności serca stopnia 3/4 (w szczególności objawowej) zastoinowej niewydolności serca) była zbliżona u pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię (tzn. nieotrzymujących trastuzumabu) oraz u pacjentów, którzy otrzymywali trastuzumab sekwencyjnie po chemioterapii taksanem (0,3–0,4%). Wskaźnik ten był największy u pacjentów, którym podawano trastuzumab jednocześnie z taksanem (2,0%). Dane dotyczące jednoczesnego stosowania trastuzumabu i antracykliny w małej dawce w ramach leczenia neoadiuwantowego są ograniczone. Gdy trastuzumab podawano po ukończeniu chemioterapii adiuwantowej, po okresie obserwacji kontrolnej o medianie czasu trwania wynoszącej 12 miesięcy, u 0,6% pacjentów z grupy leczonej jeden rok obserwowano przypadki niewydolności serca klasy III–IV wg NYHA. W badaniu BO16348, po okresie obserwacji kontrolnej o medianie czasu trwania wynoszącej 8 lat, częstość występowania ciężkiej zastoinowej niewydolności serca (klasa III i IV wg NYHA) w grupie leczonej trastuzumabem przez 1 rok, wynosiła 0,8%, a wskaźnik występowania łagodnych objawowych i bezobjawowych zaburzeń czynności lewej komory wynosił 4,6%. Odwracalność ciężkiej zastoinowej niewydolności serca (definiowanej jako sekwencja co najmniej dwóch kolejnych wartości LVEF ≥50% po zdarzeniu) obserwowano u 71,4% pacjentów leczonych trastuzumabem. Odwracalność łagodnych objawowych i bezobjawowych zaburzeń czynności lewej komory wykazano u 79,5% pacjentów. Około 17% zdarzeń związanych z zaburzeniem czynności serca wystąpiło po ukończeniu terapii trastuzumabem. W podstawowych badaniach klinicznych dotyczących stosowania trastuzumabu podawanego dożylnie częstość występowania zaburzeń czynności serca wynosiła 9–12% w przypadku terapii skojarzonej z paklitaksemem w porównaniu z 1–4% gdy paklitaksel stosowano w monoterapii. U pacjentów, u których trastuzumab stosowano w monoterapii, częstość występowania zaburzeń serca wynosiła 6–9%. Największy odsetek przypadków zaburzeń czynności serca stwierdzono wśród pacjentów otrzymujących trastuzumab jednocześnie z antracykliną/cyklofosfamidem (27%) i był on znacząco większy niż w przypadku stosowania antracykliny/cyklofosfamidu w monoterapii (7–10%). W kolejnym przeprowadzonym badaniu, w którym czynność serca monitorowano w sposób prospektywny, częstość występowania objawowej zastoinowej niewydolności serca wynosiła 2,2% wśród pacjentów otrzymujących trastuzumab i docetaksel w porównaniu z 0% pacjentów otrzymujących docetaksel w monoterapii. U większości pacjentów (79%), u których wystąpiły zaburzenia czynności serca podczas tych badań, stwierdzono poprawę po zastosowaniu standardowego leczenia zastoinowej niewydolności serca. **Reakcje związane z podaniem wlewu, reakcje rzekomoalergiczne i nadwrażliwość:** Szacuje się, że około 40% pacjentów leczonych trastuzumabem doświadczy wystąpienia pewnych rodzajów reakcji związanych z podaniem wlewu. Jednak większość takich reakcji ma nasilenie łagodne do umiarkowanego (według klasyfikacji NCI-CTC) i występuje zazwyczaj we wczesnym okresie leczenia, np. podczas pierwszego, drugiego i trzeciego wlewu, zmniejszając swoją częstość w kolejnych wlewach. Do objawów reakcji należą: dreszcze, gorączka, duszność, niedociśnienie, świszczący oddech, skurcz oskrzeli, tachykardia, zmniejszenie saturacji tlęnem, zaburzenia oddechowe, wysypka, nudności, wymioty i ból głowy. Częstość występowania reakcji związanych z podaniem wlewu z uwzględnieniem wszystkich stopni nasilenia różniła się pomiędzy badaniami w zależności od wskazania, metodologii zbierania danych oraz od tego, czy trastuzumab stosowano jednocześnie z chemioterapią, czy w monoterapii. Ciężkie reakcje anafilaktyczne wymagające natychmiastowej dodatkowej interwencji zwykle mogą wystąpić podczas pierwszego lub drugiego wlewu trastuzumabu i mogą wiązać się ze zgonem pacjenta. Zgłaszano pojedyncze przypadki wystąpienia reakcji anafilaktoidalnych. **Toksyczność hematologiczna:** Bardzo często występowały gorączka neutropeniczna, leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenia. Częstość występowania hipoprotrombinemii jest nieznana. Ryzyko neutropenii może być nieznacznie zwiększone przy podawaniu trastuzumabu wraz z docetakselem po leczeniu antracyklinami. **Zdarzenia związane z układem oddechowym:** W związku ze stosowaniem trastuzumabu występują ciężkie działania niepożądane ze strony układu oddechowego, które wiążą się z zgonem pacjenta. Należą do nich m.in. nacieki w płucach, ostry zespół zaburzeń oddechowych, zapalenie płuc, wysięk w opłucnej, zaburzenia oddechowe, ostry obrzęk płuc i niewydolność oddechowa. **Immunogenność:** W badaniu dotyczącym leczenia neoadiuwantowego-adiuwantowego raka piersi we wczesnym stadium (BO2227) z okresem obserwacji kontrolnej przekraczającym średnio 70 miesięcy u 10,1% (30/296) pacjentek leczonych trastuzumabem w postaci dożylnej doszło do rozwoju przeciwciał skierowanych przeciwko trastuzumabowi. Neutralizujące przeciwciała przeciw trastuzumabowi wykryto w próbkach pobranych po punkcie wyjścia z 2 spośród 30 pacjentek w grupie leczonej trastuzumabem podawanym dożylnie. Znaczenie kliniczne tych przeciwciał nie jest znane. Obecność przeciwciał przeciwko trastuzumabowi nie ma wpływu na właściwości farmakokinetyczne, skuteczność (określaną na podstawie całkowitej odpowiedzi patologicznej [pCR]) oraz czasu przeżycia bez zdarzeń [EFS] i bezpieczeństwo stosowania określane na podstawie wystąpienia reakcji związanych z podaniem trastuzumabu w postaci dożylnej. Nie są dostępne dane dotyczące immunogenności trastuzumabu w przypadku raka żołądka. **Zmiana leczenia trastuzumabem podawanym dożylnie na leczenie trastuzumabem podawanym podskórnie i na odwrót:** Badanie MO22982 dotyczyło zmiany leczenia trastuzumabem podawanym dożylnie na leczenie trastuzumabem podawanym podskórnie i na odwrót, a pierwszorzędowym celem tego badania była ocena preferencji pacjentów dotyczących dożylnej lub podskórnej drogi podania trastuzumabu. 2 kohorty pacjentów (jedną stosującą preparat w fiołce podawany podskórnie i jedną stosującą preparat podawany podskórnie w systemie podawania) oceniano w badaniu z 2 grupami leczenia prowadzonym metodą naprzemienną z udziałem 488 pacjentów randomizowanych do jednej z dwóch różnych sekwencji leczenia trastuzumabem podawanym co trzy tygodnie (dożylnie [Cykle 1–4] → podskórnie [Cykle 5–8] lub podskórnie [Cykle 1–4] → dożylnie [Cykle 5–8]). Pacjenci nigdy wcześniej nie byli leczeni trastuzumabem podawanym dożylnie (20,3%) lub otrzymywali już trastuzumab podawany dożylnie (79,7%). W przypadku sekwencji leczenia „dożylnie → podskórnie” (skumulowane dane kohort stosujących preparat podawany podskórnie w fiołce i preparat podawany podskórnie w systemie podawania) opisywany odsetek zdarzeń niepożądanych (wszystkich stopni) występujących przed zmianą leczenia (Cykle 1–4) i po zmianie leczenia (Cykle 5–8) wynosił odpowiednio 53,8% w porównaniu z 56,4%; w przypadku sekwencji leczenia „podskórnie → dożylnie” (skumulowane dane kohort stosujących preparat podawany podskórnie w fiołce i preparat podawany podskórnie w systemie podawania) opisywany odsetek zdarzeń niepożądanych (wszystkich stopni) występujących przed zmianą leczenia i po zmianie leczenia wynosił odpowiednio 65,4% w porównaniu z 48,7%. Odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i przypadków rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych przed zmianą leczenia (Cykle 1–4) był niski (<5%) i zbliżony do odsetka po zmianie leczenia (Cykle 5–8). Nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych stopnia 4 ani stopnia 5. **Podmiot odpowiedzialny:** Mylan S.A.S., 117 allée des Parcs, 69800 Saint-Priest, Francja. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i nazwa organu, który je wydał:** EU/1/18/1341/001, EU/1/18/1341/002 wydane przez Komisję Europejską. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania – Rpz. Niniejsza informacja została przygotowana dnia 22.01.2020 r. na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Ogivri® zatwierdzonej dnia 06.01.2020 r. Dodatkowe informacje dostępne są w Mylan Healthcare Sp. z o.o., ul. Postępu 21b, 02-676 Warszawa, tel.: 22 546 64 00.

14068_Ogivri

14066_Ogivri



**Ogivri jest biopodobnym
trastuzumabem wskazanym
w leczeniu HER2-dodatnich
nowotworów piersi i żołądka
u osób dorosłych.**



VIATRIS

ONKOLOGIA

W PRAKTYCE KLINICZNEJ

— EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

2020, tom 6, nr 6

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

Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym

Polish Society of Clinical Oncology and Polish Urological Association Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Renal Cell Cancer

Piotr J. Wysocki, Piotr Chłosta, Robert Chrzan, Anna Czech, Katarzyna Gronostaj, Kamil Konopka, Maciej Krzakowski, Jakub Kucharz, Krzysztof Małecki, Mikołaj Przydacz, Piotr Tomczak, Paweł Wiechno, Jakub Żołnierek 407

Rak kanału i rak brzegu odbytu

Carcinoma of the anal canal and anal margin

Joanna Socha, Krzysztof Bujko 438

Rak odbytnicy (C20)

Rectal cancer (C20)

Krzysztof Bujko, Piotr Potemski, Andrzej Rutkowski, Jarosław Reguła, Andrzej Mróz, Anna Hołdakowska, Joanna Socha, Maciej Krzakowski 445

PRACA ORYGINALNA (ORIGINAL ARTICLE)

Kwalifikacja do programu lekowego B6 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w czasie pandemii COVID-19

Qualification for the Polish Drug Program of the National Health Fund (B6) of patients with non-small cell lung cancer during the COVID-19 pandemic

Michał Gil, Justyna Błach, Paweł Krawczyk, Katarzyna Reszka, Izabela Chmielewska, Tomasz Kubiśkowski, Kamila Wojas-Krawczyk, Bożena Jarosz, Iwona Paśnik, Tomasz Kucharczyk, Robert Kieszko, Jarosław Kołb-Sielecki, Aleksandra Szczęsna, Piotr Krudys, Marcin Kujalowiec, Andrzej Sieradzki, Tomasz Jankowski, Katarzyna Stencel, Rodryg Ramlau, Ewa Kalinka, Michał Szczyrek, Magdalena Wójcik-Superczyńska, Sławomir Mańdziuk, Janusz Milanowski 466

PRACA PRZEGLĄDOWA (REVIEW ARTICLE)

Nowy schemat dawkowania pembrolizumabu — podstawy teoretyczne i dowody naukowe

New dosing schedule of pembrolizumab — theoretical basis and scientific evidence

Dorota Szcześ, Piotr Rutkowski 473

OPIS PRZYPADKU

Poszukiwanie przyczyn oporności na immunoterapię pembrolizumabem

u chorej na gruczołowego raka płuca z ekspresją PD-L1 — mikrobiom jelitowy „pod lupą”

The search for causes of resistance to pembrolizumab in lung adenocarcinoma with PD-L1 expression — focus on intestinal microbiome

Anna Grenda, Ewelina Iwan, Paweł Krawczyk, Izabela Chmielewska, Bożena Jarosz, Katarzyna Reszka, Tomasz Kucharczyk, Kamila Wojas-Krawczyk, Michał Gil, Magdalena Słomiany-Szwarc, Arkadiusz Bomba, Dariusz Wasyl, Janusz Milanowski 479

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 klinicystów 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

Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym

Polish Society of Clinical Oncology and Polish Urological Association Guidelines
for the Diagnosis and Treatment of Renal Cell Cancer

**Piotr J. Wysocki¹, Piotr Chłosta², Robert Chrzan³, Anna Czech⁴, Katarzyna Gronostaj²,
Kamil Konopka¹, Maciej Krzakowski⁵, Jakub Kucharz⁶, Krzysztof Małecki⁷, Mikołaj Przydacz²,
Piotr Tomczak⁸, Paweł Wiechno⁶, Jakub Żołnierek⁶**

¹Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum* w Krakowie

²Katedra i Klinika Urologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum* w Krakowie

³Zakład Diagnostyki Obrazowej — Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

⁴Oddział Kliniczny Urologii i Urologii Onkologicznej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

⁵Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

⁶Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

⁷Zakład Radioterapii Dzieci i Dorosłych, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie

⁸Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Wysocki PJ, Chłosta P, Chrzan R, et al. Polish Society of Clinical Oncology and Polish Urological Association Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Renal Cell Cancer. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0029.

Należy cytować wersję pierwotną.

Słowa kluczowe: rak nerkowokomórkowy, nefrektomia, leczenie celowane, inhibitory kinaz tyrozynowych, immunoterapia, terapia antyangiogenna, rak nerki, diagnostyka, leczenie

Key words: renal cell cancer, RCC, nephrectomy, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors, anti-angiogenic therapy, diagnostics

Spis treści

1. Wytyczne postępowania uwzględniające dowody naukowe	408
1.1. Wprowadzenie	408
1.2. Zasady tworzenia wytycznych postępowania	408
1.3. Poziomy jakości dowodów naukowych i kategorie rekomendacji	408
2. Epidemiologia	409
3. Etiopatogeneza	409
4. Patomorfologia	410
5. Diagnostyka	411
5.1. Diagnostyka obrazowa	411
5.1.1. Tomografia komputerowa	411
5.1.2. Rezonans magnetyczny	412
5.1.3. Ultrasonografia	413
5.1.4. Radiografia	413
5.1.5. Scyntygrafia kości	413
5.1.6. Badanie PET-TK	413
6. Ocena stopnia zaawansowania i czynniki prognostyczne	413
6.1. Podtyp histologiczny	414
6.2. Markery molekularne	415
6.3. Czynniki kliniczne	415
6.4. Czynniki prognostyczne w uogólnionym raku nerkowokomórkowym	415

7. Leczenie.....	416
7.1. Postępowanie w przypadku zlokalizowanego RCC	416
7.1.1. Aktywny nadzór	416
7.1.2. Metody ablacyjne	416
7.1.3. Nefrektomia	417
7.2. Leczenie RCC z czopem nowotworowym.....	418
7.3. Leczenie nieoperacyjnego/uogólnionego RCC	420
7.3.1. Wybór optymalnej strategii postępowania.....	420
7.3.2. Cytoredukcyjna nefrektomia.....	420
7.3.3. Metastazektomia	423
7.3.4. Uzupełniające leczenie systemowe	423
7.3.5. Leczenie pierwszej linii chorych na jasnokomórkowego RCC	424
7.3.6. Leczenie drugiej linii chorych na jasnokomórkowego RCC	426
7.3.7. Leczenie trzeciej linii chorych na jasnokomórkowego RCC.....	427
7.3.8. Leczenie chorych na niejasnokomórkowego zaawansowanego RCC	428
7.3.9. Leki antyosteolityczne.....	429
7.4. Radioterapia	430
8. Obserwacja po zakończonym leczeniu	431
Piśmiennictwo	433

1. Wytyczne postępowania uwzględniające dowody naukowe

1.1. Wprowadzenie

W przypadku wszystkich chorób rozpoznawanie i leczenie powinno się prowadzić z uwzględnieniem wytycznych postępowania, które są oparte na wiarygodnych dowodach naukowych [1]. Najważniejszym źródłem dowodów naukowych są wyniki prospektywnych badań klinicznych. Postępowanie zgodne z wytycznymi jest bardziej skuteczne i bezpieczne dla chorych, pozwala porównywać wyniki uzyskiwane w różnych ośrodkach i oceniać jakość działań diagnostyczno-terapeutycznych, jest także istotne pod względem dydaktycznym.

1.2. Zasady tworzenia wytycznych postępowania

Najważniejszym elementem podczas tworzenia wytycznych postępowania jest wykorzystanie wyników prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań. Ocena wyników badań powinna być kompleksowa i brać pod uwagę szereg priorytetowych warunków. Największą wartość mają wyniki badań III fazy przeprowadzonych z uwzględnieniem podobnych założeń lub ich metaanaliz. W uzasadnionych epidemiologicznie sytuacjach (nowotwory o niewielkiej częstości występowania) wartościowe mogą być wyniki badań prospektywnych bez randomizacji lub — w ostateczności — obserwacje pochodzące z retrospektywnych doświadczeń porównawczych i opisów przypadków klinicznych.

Analizowane badania prospektywne powinny wykorzystywać właściwe metody w grupach kontrolnych, wskazane jest również przyjęcie wartościowych klinicznie głównych celów badań. Analizy podgrup powinny być wstępnie planowane (analizy retrospek-

tywne mają mniejszą wartość). Istotne znaczenie ma stosowanie prawidłowych założeń analiz statystycznych. Należy w równym stopniu oceniać skuteczność ocenianego postępowania oraz jego bezpieczeństwo (w tym częstość i nasilenie działań niepożądanych oraz proporcję przypadków nieukończenia zaplanowanego leczenia z powodu toksyczności). Z oceną bezpieczeństwa wiąże się konieczność określenia wpływu ocenianej metody na jakość życia chorych, co odgrywa szczególną rolę w przypadku postępowania paliatywnego.

Przykładem kompleksowej oceny jest klasyfikacja wartości nowych metod leczenia systemowego *European Society of Medical Oncology — Magnitude of Clinical Benefit Scale* (ESMO-MCBS) [2]. Klasyfikacja ESMO-MCBS uzależnia wielkość korzyści klinicznych od określenia wpływu terapii na wskaźniki przeżycia, odsetki obiektywnych odpowiedzi, częstość działań niepożądanych i jakość życia chorych oraz odnosi te parametry do wyników uzyskiwanych za pomocą leczenia standardowego. Istotne jest oddzielne klasyfikowanie metod stosowanych w leczeniu radykalnym i paliatywnym. Ocena wymienionych parametrów pozwala określić stopień korzyści i stanowi podstawę podejmowania decyzji refundacyjnych. Algorytm oceny wartości leków przeciwnowotworowych został również opracowany przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) i Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO) [3].

1.3. Poziomy jakości dowodów naukowych i kategorie rekomendacji

Międzynarodowe towarzystwa naukowe (np. *American Society of Clinical Oncology — ASCO* lub *National Comprehensive Cancer Network — NCCN* w Stanach Zjednoczonych) oraz instytucje oceniające nowe techno-

Tabela 1. Poziomy jakości dowodów naukowych i kategorie rekomendacji według Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

Poziomy jakości dowodów naukowych	Kategorie rekomendacji
I — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją	A — wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej
II — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych	B — wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej
III — dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych	C — wskazania określane indywidualnie
IV — dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów	

logie medyczne (np. *National Institute for Health and Care Excellence* — NICE w Wielkiej Brytanii) stosują różne metody klasyfikowania jakości dowodów naukowych oraz ustalania kategorii rekomendacji stanowiących podstawę tworzenia wytycznych, które odnoszą się do większości chorych. Wszystkie klasyfikacje wskazują jednak, że podczas ustalania wytycznych istotne jest zachowanie świadomości występowania sytuacji wymagających indywidualnego podejścia z uwzględnieniem wszystkich uwarunkowań medycznych oraz społeczno-ekonomicznych. Przykładem indywidualizacji w procesach tworzenia wytycznych jest ustalanie zasad postępowania u chorych w zaawansowanym wieku lub u osób ze współistniejącymi — innymi niż nowotwory — poważnymi chorobami.

Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego PTOK zakładają 4 poziomy jakości dowodów naukowych (I, II, III i IV) oraz 3 kategorie rekomendacji dla praktyki klinicznej (A, B i C). Wymienione poziomy jakości dowodów i kategorie rekomendacji — przedstawione szczegółowo w tabeli 1 — są wykorzystywane w opracowaniach PTOK poświęconych poszczególnym nowotworom oraz metodom postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

Uwarunkowania epidemiologiczne oraz ewolucja możliwości rozpoznawania i leczenia choroby w onkologii uzasadniają wykorzystywanie wiarygodnych dowodów naukowych, które stanowią podstawę opracowywania wytycznych. Wytyczne tworzą podstawę dla zwiększania dostępności postępowania racjonalnego pod względem medycznym i ekonomicznym.

2. Epidemiologia

Rak nerki stanowi 5% nowotworów złośliwych u mężczyzn i 3% u kobiet, przy czym do tej statystyki zalicza się nowotwory wywodzące się z kory nerki i część nowotworów pochodzących z nabłonka dróg moczowych. Klasyczny rak nerkowokomórkowy (RCC, *renal-cell cancer*), wywodzący się z kory nerki, stanowi 80% przypadków raka nerki. Największą częstość zachorowań na RCC odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Ogółem w ciągu 2 ostatnich dekad

zaobserwowano rocznie 2-procentowy wzrost częstości występowania RCC zarówno na świecie, jak i w Europie. Wśród chorych dominują mężczyźni (1,5 : 1), a szczyt zachorowań odnotowuje się między 60. a 70. rokiem życia. W ostatnich latach — według Krajowego Rejestru Nowotworów — w Polsce stwierdza się około 5000 zachorowań na RCC rocznie (mężczyźni — około 3000, kobiety — około 2000 przypadków), a z powodu raka nerki umiera każdego roku około 2500 chorych (odpowiednio: 1500 i 1000 osób).

3. Etiopatogeneza

Rak nerki występuje najczęściej sporadycznie, a uwarunkowania rodzinne związane są jedynie z 2–3% przypadków zachorowań. Nie określono dokładnej etiologii sporadycznego RCC, jednak z częstszym występowaniem RCC wiążą się nikotynizm, otyłość i nadciśnienie tętnicze. Z kolei spożywanie kawy zawierającej kofeinę zmniejsza ryzyko zachorowania na ten nowotwór, a picie kawy bezkofeinowej zwiększa ryzyko zachorowania na raka jasnokomórkowego [4]. Rak nerkowokomórkowy występuje również częściej u chorych z przewlekłą chorobą nerek, u chorych dializowanych, poddanych transplantacji nerki czy chorych z zespołem stwardnienia guzowatego.

Czynnikami genetycznymi wiążącymi się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na RCC są przede wszystkim mutacje inaktywujące w obrębie genu *VHL*, warunkujące rozwój jasnokomórkowego raka nerki. Dziedziczona autosomalnie dominująco choroba von Hippel–Lindau, w której występują germinalne mutacje *VHL*, wiąże się z występowaniem raka nerki, naczynek z zarodkowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN), nowotworów rdzenia nadnerczy oraz naczynek siatkówki. Z kolei mutacje genu *BHD* mają związek z występowaniem raka chromofobowego i gruczolaka kwasochłonnego (onkocytoza), a *MET* oraz *FH* — raków brodawkowatych, odpowiednio typu 1 i 2. Zestawienie najważniejszych zespołów dziedzicznych związanych z występowaniem raków nerki zawarto w tabeli 2.

Tabela 2. Najważniejsze zespoły dziedziczne związane z występowaniem raków nerki

Zespół	Gen	Cechy morfologiczne
Zespół von Hippel–Lindaua	VHL	Rak jasnokomórkowy
Dziedziczny rak brodawkowy nerki	MET	Rak brodawkowy, typ 1
Zespół HLRCC (<i>hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer</i> ; dziedziczny zespół mięśniakowatości i brodawkowatych raków nerki)	FH	Rak brodawkowy, typ 2
Zespół Birta–Hogg–Dubé	FLCN	Rak chromofobowy lub onkocytoma
Stwardnienie guzowate	TSC1/2	Rak jasnokomórkowy, brodawkowy lub chromofobowy
Zespół Cowden	PTEN	Rak jasnokomórkowy, brodawkowy lub chromofobowy
Zespół dziedzicznego guza chromochłonnego	SDH B/C/D	Rak jasnokomórkowy
Rak jasnokomórkowy związany z translokacjami chromosomu 3.		Rak jasnokomórkowy

4. Patomorfologia

Poszczególne podtypy RCC wywodzą się z różnych części nefronu: z kanalika proksymalnego — rak brodawkowy i rak jasnokomórkowy, z kanalika dystalnego — onkocytoma i guz chromofobowy, z kanalików zbiorczych Belliniego — rak kanalików zbiorczych, z rdzenia nerki — rak rdzeniasty. Rak jasnokomórkowy (ccRCC, *clear cell RCC*) stanowi 80% nowotworów złośliwych nerki u dorosłych, a pozostałe 20% obejmuje szereg podtypów histologicznych charakteryzujących się odmiennymi cechami molekularnymi, histologicznymi i cytogenetycznymi. Spośród raków niejasnokomórkowych 80% stanowią raki brodawkowe i chromofobowe.

Rak jasnokomórkowy nerki (ccRCC) — charakteryzuje się obecnością komórek z obfitą, jasną cytoplazmą, będącą efektem odkładania tłuszczów i glikogenu. Cechą charakterystyczną ccRCC jest inaktywacja genu *VHL*, wykrywana w 90% guzów.

Rak brodawkowy nerki — stanowi drugi pod względem częstości podtyp histologiczny RCC, występuje w 10% przypadków obustronnie. Mikroskopowo widoczne są brodawkowe lub cewkowo-brodawkowate struktury, ogniska wapnienia i martwicy. Guzy typu 2 są bardziej złośliwe (stopień 2/3 wg Fuhrman) i występują w wyższym stopniu zaawansowania.

Rak chromofobowy nerki — często posiada podwójne jądra komórkowe, otoczone charakterystycznym halo. Nowotwór ten daje przerzuty relatywnie rzadko, nawet w przypadku gdy zostaje wykryty w znacznym stopniu zaawansowania miejscowego (z wyjątkiem sytuacji, gdy dochodzi do transformacji mięsakowatej).

Rak kanalików zbiorczych nerki — ma strukturę cewkowo-brodawkową, zwłókniałą zrab i zawiera śluzowatą treść. Nowotwór ten charakteryzuje się dużą złośliwością i często synchronicznymi przerzutami w momencie rozpoznania. Raki z kanalików zbiorczych

cechują się bogatymi naciekami limfocytarnymi, obserwowanymi w 22% przypadków.

Rak rdzeniasty nerki — jest rzadkim nowotworem występującym najczęściej u młodych czarnoskórych mężczyzn chorujących na hemoglobinopatie, przy czym z nieznanых powodów występuje częściej w prawej nerce. Nowotwór ten wiąże się z bardzo złym rokowaniem. Rak składa się z nisko zróżnicowanych, kwasochłonnych komórek. Dotychczas opisano mniej niż 200 przypadków raka rdzeniastego nerki.

Rak nerkowokomórkowy związany z translokacją czynników transkrypcyjnych z rodziny MiT (*microphthalmia transcription factor family translocational RCC*) — charakteryzuje się obecnością translokacji genów kodujących czynniki transkrypcyjne TFE3 i TFEB, zlokalizowanych na chromosomach Xp11 i 6p11. Guzy występują u młodych osób, częściej u kobiet. Guzy z translokacją mają bardzo agresywny przebieg i wiążą się z wczesnym zajęciem węzłów chłonnych. Makroskopowo guzy wykazują podobieństwo do raka jasnokomórkowego, a komórki mają bardzo obfitą, jasną, ziarnistą cytoplazmę i tworzą układy brodawkowe lub gniazda. Nowotwory te charakteryzują się jednak znacznie mniejszą wrażliwością na leczenie w porównaniu z ccRCC.

Gruzołak kwasochłonny (onkocytoma) — jest to łagodny guz, stanowiący 25% małych (< 3 cm) guzów nerki. W diagnostyce obrazowej jest trudny do odróżnienia od raka nerkowokomórkowego, a w ocenie mikroskopowej materiału z biopsji — od raka chromofobowego. Do niedawna uważano, że ze względu na możliwość współistnienia RCC rozpoznanie onkocytoma w badaniu biopsyjnym nie jest wystarczające do wykluczenia złośliwego charakteru zmiany. Ostatnie badania pokazały, że większość guzów złożonych (hybrydowych) wiąże się z wrodzonymi zespołami genetycznymi. Tylko niespełna 5% sporadycznych, jednoogniskowych guzów typu onkocytoma ma złożone utkanie.

Zgodnie z zaleceniami *International Society of Urological Pathology* (ISUP), WHO (2016) oraz Polskiego Towarzystwa Patologów, w ramach diagnostyki histopatologicznej guzów nerki należy uwzględnić:

- typ histologiczny guza;
- stopień zróżnicowania wg Fuhrman w modyfikacji ISUP (G1–4);
- obecność transformacji mięsakowatej (zawsze G4 wg ISUP);
- obecność martwicy;
- obecność inwazji naczyń;
- stopień zaawansowania patomorfologicznego pTNM (*pathological tumor, node, metastasis*);
- margines cięcia operacyjnego;
- opis tkanki nerki nieobjętej procesem nowotworowym.

5. Diagnostyka

Historyczna triada objawów Virchowa, obejmująca krwiomocz i ból pleców w okolicy lędźwiowej oraz obecność guza wyczuwalnego przez powłoki brzucha, jest współcześnie rzadko spotykana w praktyce klinicznej. Wystąpienie triady Virchowa świadczy o dużym zaawansowaniu lub agresywnym przebiegu choroby. U 30% chorych nietypowe objawy mogą być konsekwencją zespołu paranowotworowego. Współcześnie większość raków nerki jest wykrywana przypadkowo w badaniach obrazowych wykonanych z innych przyczyn. W przypadku ewidentnie podejrzanego obrazu w badaniach obrazowych (tomografia komputerowa — TK lub rezonans magnetyczny — MR, *magnetic resonance*) przeprowadzenie biopsji przed leczeniem operacyjnym nie jest konieczne, jednak badanie to należy wykonać w sytuacji odstąpienia od zabiegu, o ile planuje się leczenie systemowe. Mając na uwadze fakt, że u około 25% chorych na raka nerki wyjściowo będzie występować rozsiew choroby, w momencie rozpoznania RCC bezwzględnie konieczne jest przeprowadzenie usystematyzowanej oceny zaawansowania. Jest to szczególnie istotne ze względu na coraz silniejsze przesłanki do wykonywania metastazektomii oraz pojawiające się kontrowersje dotyczące korzyści związanych z wykonywaniem nefrektomii u chorych z uogólnionym RCC. Wymienione zalecenia te zestawiono w tabeli 3.

5.1. Diagnostyka obrazowa

5.1.1. Tomografia komputerowa

Tomografia komputerowa jest najbardziej istotną metodą diagnostyki obrazowej RCC. Typową cechą tego nowotworu w TK jest wzmocnienie kontrastowe [5] — przyjmuje się, że zmiana wykazuje wzmocnienie, jeśli różnica cieniowania pomiędzy fazą natywną i fazą po kontraście wynosi co najmniej 20 jednostek

Tabela 3. Badania diagnostyczne w raku nerki

Wyjściowe badania w raku nerki

- TK jamy brzusznej ± miednicy oraz klatki piersiowej
- Badania ogólne krwi
- Badanie ogólne moczu

Dodatkowe badania w określonych sytuacjach klinicznych

- MR jamy brzusznej ± miednicy
 - Przeciwwskazania do wykonania TK z kontrastem
 - Konieczność wykluczenia nacieku na naczynia żyłne
- USG z kontrastem (CEUS, *contrast enhanced USG*)
 - Ocena małej zmiany w nerce lub zmiany o niejasnym charakterze
 - Ocena czopa nowotworowego
- Cytologia moczu, uretreoskopia, biopsja
 - W przypadku podejrzenia nowotworu układu kielichowo-miedniczkowego
- MR ośrodkowego układu nerwowego (OUN)
 - Kliniczne podejrzenie rozsiewu do OUN
- Badania obrazowe kości (scyntygrafia lub w niektórych przypadkach PET/TK)
 - Kliniczne podejrzenie rozsiewu do kości
- Biopsja (preferowana gruboigłowa)
 - Guza pierwotnego — gdy nie jest planowane przeprowadzenie nefrektomii
 - Ognisk przerzutowych — w razie wątpliwości diagnostycznych
- Scyntygrafia nerek
 - Obniżony GFR przy planowanej nefrektomii lub
 - Konieczność dokładnej oceny aktywnego mięszu nerek (chory z jedną nerką, choroba wielogniskowa)
- Badania genetyczne
 - W przypadku podejrzenia występowania zespołu genetycznego.

GFR (*glomerular filtration rate*) — współczynnik filtracji kłębuszkowej; PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna; PET-TK — pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową; MR (*magnetic resonance*) — rezonans magnetyczny; TK — tomografia komputerowa; USG — ultrasonografia

Hounsfielda (j.H.); wzrost o 10–20 j.H. uznawany jest za niejednoznaczny i wymaga dalszej oceny (MR, kontrolna TK). W małych guzach wzmocnienie kontrastowe jest zwykle jednorodne, natomiast w dużych — niejednorodne z powodu obecności martwicy i krwawienia. Pomimo wysokiej trafności oceny RCC w części przypadków TK może jednak nie dawać możliwości wiarygodnego odróżnienia raka od gruczolaka kwasochłonnego (onkocytoza) [6]. Ponadto w niektórych przypadkach RCC wykazuje bardzo drobne ogniska tkanki tłuszczowej, co może nie pozwalać na wiarygodne odróżnienie w TK raka od ubogotłuszczowego naczyniakomięśniakotłuszczaka (AML, *angiomylipoma*) [7]. Obecność drobnych zwapnień/skostnień w sąsiedztwie ognisk tkanki tłuszczowej jest natomiast charakterystyczna dla raka.

Oceny ryzyka złośliwości zmian torbielowatych nerek w TK dokonuje się zgodnie z klasyfikacją Bosniaka [8] (tab. 4). Umożliwia ona wyodrębnienie zmian łagodnych (kategorie I, II), prawdopodobnie łagodnych wymaga-

Tabela 4. Klasyfikacja zmian torbielowatych nerek wg Bosniaka

Kategoria	Opis	Ryzyko złośliwości	Postępowanie
I	Prosta, łagodna torbiel z cienką — włosowatą ścianą Brak widocznych zwapnień, przegród oraz elementów litych. Brak wzmocnienia kontrastowego oraz współczynnik osłabienia odpowiadający wodzie (< 20 j. Hounsfielda)	0%	Zwykle niewymagane. Można rozważyć ponowną kontrolę po 6–12 miesiącach w celu weryfikacji diagnozy
II	Łagodna torbiel z cienkimi przegradami Może zawierać kilka cienkich — włosowatych przegród, bez mierzalnego wzmocnienia kontrastowego, oraz drobne zwapnienia w ścianie i przegradach. Do tej kategorii należą również jednorodne, dobrze ograniczone torbiele o wysokim cieniowaniu, o średnicy ≤ 3 cm, bez wzmocnienia kontrastowego	0–10%	Zwykle niewymagane. Można rozważyć ponowną kontrolę po 6–12 miesiącach w celu weryfikacji diagnozy
IIF (follow up)	Torbiel niespełniająca wszystkich cech kategorii II. Zmiana dobrze ograniczona, z cechami wymagającymi dalszej obserwacji Może zawierać liczniejsze cienkie — włosowate albo minimalnie pogrubiałe przegrody, z dyskretnym — dostrzegalnym, ale niemierzalnym — wzmocnieniem kontrastowym, grubsze lub guzkowe zwapnienia ścian albo przegród Do tej kategorii należą również wewnątrznerkowe torbiele o wysokim cieniowaniu, o średnicy > 3 cm, bez wzmocnienia kontrastowego	4,7–24%	Konieczne poszerzenie diagnostyki — Uzyskanie dostępu do wcześniejszych badań obrazowych w celu oceny dynamiki — Rozważenie wykonania MR — Następnie obserwacja co 3–6 miesięcy, a w przypadku potwierdzenia stabilnego obrazu — co rok
III	Zmiany o niejednoznacznym charakterze, które zwykle wymagają leczenia operacyjnego, jednak znaczna ich część okazuje się łagodna Z pogrubiałą lub nieregularną ścianą albo przegradami, z mierzalnym wzmocnieniem kontrastowym	40–60%	Zwykle wskazane leczenie operacyjne. W przypadku przeciwwskazań do zabiegu można rozważyć biopsję cienkoigłową lub aktywną obserwację
IV	Zmiany zwykle złośliwe Wszystkie cechy kategorii III oraz wykazujący wzmocnienie kontrastowe komponent miękotkankowy niezależny od ściany lub przegród	85–100%	Leczenie operacyjne

jących dalszej kontroli (IIF), zmian o nieokreślonym charakterze (III) wymagających zabiegu chirurgicznego lub aktywnego nadzoru oraz zmian o obrazie typowym dla raka (IV) wymagających wyłącznie zabiegu chirurgicznego.

Zarówno ogniska wznowy miejscowej, jak i przerzuty odległe RCC zwykle wykazują w TK silne wzmocnienie kontrastowe i powiększanie się w kolejnych badaniach. Przerzuty w układzie kostnym mają zwykle charakter lityczny — są widoczne w TK jako ogniska/obszary destrukcji kostnej. W przebiegu terapii może dojść do zmiany charakteru ognisk przerzutowych z litycznego na sklerotyczny, z ewentualnym ich powiększeniem. Taki obraz może jednak odpowiadać ogniskowej odbudowie i odczynowej reakcji tkanki kostnej w przebiegu terapii, a nie progresji, co musi zostać uwzględnione podczas oceny radiologicznej badania TK.

W przebiegu terapii może również dojść do pojawienia się drobnych sklerotycznych ognisk przerzutowych w lokalizacjach, w których uprzednio nie były widoczne

żadne zmiany. Może to być efektem odczynowej reakcji tkanki kostnej w topografii obecnych już wcześniej ognisk przerzutowych w szpiku kostnym, które były jednak zbyt małe, żeby wywołać dostrzegalną w TK destrukcję kostną.

5.1.2. Rezonans magnetyczny

Rak nerki na obrazach MR w sekwencjach T1-zależnych jest często izointensywny (ok. 60%), ewentualnie hipointensywny. W sekwencjach T2-zależnych rak jasnoomórkowy zwykle wykazuje podwyższenie sygnału, natomiast rak brodawkowaty — obniżenie sygnału, co pozwala na wstępne ustalenie typu histologicznego już w badaniu obrazowym; ponadto rak brodawkowaty często wykazuje obecność pseudotorebki. W obrazowaniu dyfuzyjnym MR (DWI, *diffusion weighted imaging*) w obrębie tkanki nowotworowej obserwuje się zwykle restrykcję dyfuzji. Jednak w przypadku guzów nerek DWI cechuje się umiarkowaną trafnością różnicowania zmian złośliwych i łagodnych [9]. W części przypadków

MR może lepiej niż TK obrazować zajęcie naczyń żylnych, szczególnie zakres i charakter (skręplina/tkanka nowotworowa) czopa w żyłę próżnej dolnej [10]. Badanie MR może być również wykorzystywane zamiast TK w razie przeciwwskazań do podania jodowych środków kontrastowych używanych w TK oraz u pacjentów w ciąży [11]. Ocenia się, że MR cechuje się wyższą niż TK trafnością w ocenie zmian torbielowatych nerek kategorii IIF i III według Bosniaka, dlatego może być stosowany w razie wątpliwości w ocenie TK [12]. Rezonans magnetyczny może być również preferowaną metodą oceny u młodych pacjentów w razie zgłaszanych obaw co do użycia promieniowania rentgenowskiego (RTG), szczególnie przy konieczności wielokrotnych kontroli [13]. W MR wykorzystuje się dożylny środek kontrastowy zawierający gadolin — przeciwwskazany w przypadku znacznej niewydolności nerek ze względu na ryzyko rozwoju nerkopochodnego włóknienia układowego [14].

5.1.3. Ultrasonografia

Ultrasonografia (USG) stanowi najczęściej stosowaną metodę diagnostyki obrazowej narządów jamy brzusznej, w tym nerek, dlatego często jest to pierwsze badanie, w którym stwierdza się zmiany ogniskowe w nerkach, w tym przypadkowo — bez związku z rozpoznaniem będącym przyczyną wykonania USG. W ocenie RCC USG cechuje się znacznie niższą czułością i swoistością niż TK czy MR: USG wykrywa ok. 85% raków nerk > 3 cm, ale tylko do 60% zmian < 2 cm; część zmian podejrzanych w USG jest weryfikowana w TK jako pseudoguz (przerost kolumny Bertina, garb śledzionowy). Rak nerkowokomórkowy w ok. 48% jest zmianą hiperechogeniczną, w 42% izoechogeniczną, w 10% hipoechogeniczną. Małe zmiany zwykle wykazują jednorodny echogram, większe, podobnie jak w TK, niejednorodną strukturę związaną z ogniskami martwicy i krwawieniem; w części zmian może być widoczna pseudotorebka guza.

5.1.4. Radiografia

Konwencjonalne badanie RTG struktur kostnych i klatki piersiowej może być wykorzystywane jako metoda wstępnej oceny ognisk przerzutowych, jednak następnie diagnostyka powinna być kontynuowana za pomocą bardziej zaawansowanych technik (TK).

5.1.5. Scyntygrafia kości

Scyntygrafia z wykorzystaniem technetu-99m (^{99m}Tc -MDP) jest dostępną od wielu lat techniką medycyny nuklearnej, pozwalającą na jednoczasową ocenę całego szkieletu, w tym poszukiwanie ognisk przerzutowych. Jednak w przypadku RCC ogniska takie mają zwykle charakter osteolityczny, co znacząco obniża czułość scyntygrafii, obrazującej osteoblastyczną reakcję kości na tkankę nowotworową [15].

5.1.6. Badanie PET-TK

Zastosowanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) połączonej z tomografią komputerową (PET-TK) w diagnostyce raka nerki jest dość ograniczone [16] — w porównaniu z innymi nowotworami rak nerki może nie wykazywać znacznego gromadzenia najczęściej stosowanego w PET znacznika — deoksyglukozy znakowanej izotopem ^{18}F (FDG), co wymusza stosowanie innych markerów — cholicy lub octanu (znakowanych ^{11}C lub ^{18}F).

Rekomendacje

- W wykrywaniu i ocenie zaawansowania RCC należy stosować wielofazową TK jamy brzusznej i klatki piersiowej ze wzmocnieniem kontrastowym (inwazja, czop nowotworowy i ogniska przerzutowe) (II, A).
- Ze względu na nieco wyższą czułość i specyficzność MR w porównaniu z TK dla czopów nowotworowych należy wykonywać MR w celu lepszej oceny zajęcia układu żylnego, a ponadto w celu zmniejszenia łącznego narażenia na promieniowanie lub uniknięcia podania dożylnego środka kontrastowego stosowanego w TK (II, A).
- USG ze środkiem kontrastowym (CEUS) cechuje się wysoką czułością i swoistością w ocenie zmian nerek. W związku z tym może być wykorzystywane do dalszej oceny małych zmian nerek, czopa nowotworowego i różnicowania zmian nerek o niejasnym charakterze, bez konieczności ekspozycji na promieniowanie jonizujące (II, A).
- PET-TK i scyntygrafia cechują się niską czułością i specyficznością w wykrywaniu i ocenie zaawansowania RCC, w związku z tym nie należy ich rutynowo wykorzystywać w ocenie stopnia zaawansowania RCC (II, B).

6. Ocena stopnia zaawansowania i czynniki prognostyczne

Najsilniejszym pojedynczym czynnikiem prognostycznym w raku nerki jest zaawansowanie choroby. Pięcioletnie współczynniki przeżycia kształtują się na poziomie 81%, 73%, 53%, 8%, odpowiednio dla stopni I, II, III i IV wg TNM [17].

Analizując zaawansowanie anatomiczne nowotworu, należy wziąć pod uwagę czynniki ryzyka, które nie są ujęte w klasyfikacji TNM. Dla stopni I/II naciekanie na układ zbiorczy nerki jest silnym negatywnym czynnikiem prognostycznym [hazard względny (HR, *hazard ratio*) 3,2; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 1,4–7,1] [18]. Również w przypadku stopnia III naciekanie na układ zbiorczy nerki wydaje się negatywnym czynnikiem rokowniczym (HR 1,49; 95% CI 1,02–2,17) [19].

Tabela 5. Klasyfikacja TNM zaawansowania RCC wg AJCC/UICC, edycja VIII

T — guz pierwotny			
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony		
T0	Brak cech guza pierwotnego		
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 7 cm, ograniczony do nerki		
T1a	Guz o największym wymiarze ≤ 4 cm, ograniczony do nerki		
T1b	Guz o największym wymiarze > 4, ale ≤ 7 cm, ograniczony do nerki		
T2	Guz o największym wymiarze > 7 cm, ograniczony do nerki		
T2a	Guz o największym wymiarze > 7 cm, ale ≤ 10 cm, ograniczony do nerki		
T2b	Guz o największym wymiarze > 10 cm, ograniczony do nerki		
T3	Guz wrasta w duże naczynia żyłne lub szerzy się na tkanki okołonerkowe, ale nie nacieka na nadnercze (po stronie guza) ani poza powięź Geroty		
T3a	Guz wrasta w żyłę nerkową lub jej gałęzie albo nacieka układ miedniczkowo-kielichowy i/lub tłuszcz zatoki nerkowej (okołomiedniczkowo). Guz nie nacieka poza powięź Geroty		
T3b	Guz wrasta w żyłę główną dolną, nie przekraczając poziomu przepony		
T3c	Guz wrasta w żyłę główną dolną, sięgając powyżej poziomu przepony, lub nacieka ścianę żyły głównej dolnej		
T4	Guz nacieka poza powięź Geroty (w tym bezpośrednio szerzy się na nadnercze, po stronie guza pierwotnego)		
N — regionalne węzły chłonne			
Węzły chłonne węłki, brzuszne okołoaortalne i żyły głównej. Strona, po której znajdują się węzły, nie ma wpływu na kategorię N			
Nx	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione		
N0	Nieobecne przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych		
N1	Obecny przerzut lub przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych		
M — przerzuty odległe			
M0	Przerzut odległy nieobecny		
M1	Przerzut odległy obecny		
Stopnie zaawansowania klinicznego			
Stopień I	T1	N0	M0
Stopień II	T2	N0	M0
Stopień III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stopień IV	T4	Każde N	M0
	Każde T	Każde N	M1

W przypadku stopnia III nie określono, czy obecność naciekania tkanki tłuszczowej okołonerkowej ma znaczenie prognostyczne [20].

Ze względu na potencjalne korzyści z leczenia miejscowego w chorobie oligometastatycznej [21] również u chorych w IV stopniu zaawansowania choroby konieczne jest przeprowadzenie dokładnej oceny zaawansowania. Może to pozwolić na wyselekcjonowanie grupy pacjentów mogących odnieść korzyść z tego leczenia miejscowego.

Obecnie obowiązujące wytyczne oceny stopnia zaawansowania zawarte są w VIII edycji klasyfikacji TNM z 2017 roku, opracowanej przez *American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control* (AJCC/UICC) (tab. 5).

6.1. Podtyp histologiczny

Znaczenie podtypu histologicznego raka nerki jako samodzielnego czynnika rokowniczego jest dyskusyjne, zwłaszcza gdy bierze się pod uwagę wpływ innych zmiennych, jednak większość analiz wykazała, że chory na raka charakteryzują się gorszym rokowaniem w porównaniu z chorymi z podtypem chromofobowym i brodawkowatym. Niektóre rzadsze podtypy, jak rak rdzeniasty, rak z kanalików zbiorczych czy rak nerki z translokacją Xp11.2, uznawane są za najbardziej agresywne. Dodatkowo, obecność komponenty mięsakowatej jest niezależnym negatywnym czynnikiem rokowniczym, zwiększającym agresywność i ryzyko rozsiewu nowotworu.

Niezależny czynnik rokowniczy stanowi również stopień złośliwości, od lat oceniany najczęściej wg skali Fuhrman. Współczynnik 5-letniego czasu przeżycia dla stopni 1, 2 i 3/4 wyniósł, odpowiednio: 89%, 65% i 46% [22]. Także obecność martwicy jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w przypadku raka jasno-komórkowego i chromofobowego [23].

6.2. Markery molekularne

W raku nerki badano obecność licznych markerów molekularnych, takich jak anhydraza węglowa IX (CAIX), czynnik indukowany hipoksją alfa (HIF1 α , *hypoxia-inducible factor 1 α*), indeks proliferacyjny Ki67 czy delecja chromosomu 9p, jednak ocena żadnego z nich nie miała wpływu na dokładność modeli prognostycznych. Obecnie żaden z opisanych markerów molekularnych nie jest stosowany w praktyce klinicznej.

6.3. Czynniki kliniczne

Opisano wpływ innych czynników, takich jak stan ogólny (PS, *performance score*), obecność objawów nowotworu (gorączka, utrata masy ciała), zespołów paranowotworowych, otyłości, odchyleń w badaniach laboratoryjnych (niedokrwistość, trombocytoza, hiperkalcemia), uogólnionej reakcji zapalnej (CRP, *C-reactive protein*), NLR (stosunek neutrofili do limfocytów; *neutrophil-lymphocyte ratio*), na rokowanie chorych. Na podstawie tych obserwacji stworzono i zwalidowano liczne modele oraz nomogramy służące do kompleksowej analizy niezależnych czynników prognostycznych

w celu oceny ryzyka wznowy u chorych po leczeniu radykalnym raka nerki. Wykorzystanie systemu UISS (*UCLA Integrated Staging System*) [TNM, skala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) PS, skala Fuhrman], SSIGN (*Stage, Size, Grade, and Necrosis Score*) (TNM, skala Fuhrman, cechy martwicy, wielkość guza) czy modelu Karakiewicza (TNM, objawy nowotworu, skala Fuhrman, wielkość guza) w podejmowaniu decyzji terapeutycznych jest jednak ograniczone z uwagi na brak opcji leczenia uzupełniającego oraz brak danych najwyższego stopnia dotyczących optymalnej obserwacji po leczeniu.

6.4. Czynniki prognostyczne w uogólnionym raku nerkowokomórkowym

W przypadku RCC w IV stopniu zaawansowania, w którym kwalifikacja chorego do jednej z grup prognostycznych jest podstawą kwalifikacji do leczenia systemowego, aktualnie zalecane jest stosowanie modelu prognostycznego IMDC (*International Metastatic RCC Database Consortium*) (tab. 6), należy jednak pamiętać, że w ramach większości terapii systemowych dostępnych w Polsce kwalifikacja do leczenia opiera się na starszych kryteriach MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*). Dokładność tych skal została zwalidowana, ale należy pamiętać, że skala MSKCC powstała na bazie danych dotyczących skuteczności stosowania interferonu alfa (IFN- α), a skala IMDC — na podstawie danych dotyczących stosowania terapii antyangiogennych, stąd ich charakter może nie nadążać za szybko zmieniającym się obrazem leczenia uogólnionego raka nerki.

Tabela 6. Skale rokownicze w RCC

Skala MSKCC (opracowana na podstawie badań nad IFN- α) [24]

Czynniki ryzyka	Kategoria rokownicza	Mediana przeżycia całkowitego (miesiące)
— Stan sprawności według Karnofsky'ego < 80%	Korzystna: 0 czynników	30
— Czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia < 1 roku	Pośrednia: 1–2 czynniki	14
— Stężenie hemoglobiny poniżej DGN	Niekorzystna: ≥ 3 czynników	5
— Skorygowane stężenie wapnia > GGN		
— Stężenie dehydrogenazy mleczanowej > GGN		

Skala IMDC (opracowana na podstawie badań nad TKI-VEGFR) [25, 26]

Czynniki ryzyka	Kategoria rokownicza	Mediana przeżycia całkowitego (miesiące): pierwsza linia [25]; druga linia [26]
— Stan sprawności według Karnofsky'ego < 80%	Korzystna: 0 czynników	43,2; 35,3
— Czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia < 1 roku	Pośrednia: 1–2 czynniki	22,5; 16,6
— Stężenie hemoglobiny poniżej DGN	Niekorzystna: ≥ 3 czynników	7,8; 5,4
— Skorygowane stężenie wapnia > GGN		
— Liczba neutrofili > GGN		
— Liczba płytek > GGN		

DGN — dolna granica normy; GGN — górna granica normy

7. Leczenie

7.1. Postępowanie w przypadku zlokalizowanego RCC

7.1.1. Aktywny nadzór

Chorzy w podeszłym wieku lub z chorobami współistniejącymi i niewielką zmianą nowotworową w obrębie nerki cechują się relatywnie niskim ryzykiem zgonu z powodu RCC w porównaniu z ryzykiem zgonu z innych przyczyn [27, 28]. W związku z tym w przypadku takich chorych wskazane jest zastosowanie aktywnego nadzoru (AN), polegającego na monitorowaniu choroby przy wykorzystaniu dostępnych badań obrazowych (USG, KT lub MR) i ewentualnym wdrażaniu leczenia onkologicznego w przypadku wyraźnej progresji procesu nowotworowego. Tempo wzrostu guzów nerek jest zazwyczaj powolne i w trakcie AN rzadko obserwuje się uogólnienie choroby [29]. W 2015 roku opublikowano wyniki prospektywnego, wielośrodkowego badania nad AN w przypadku chorych z incydentalnie wykrytymi guzami nerek (*Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses — DIS-SRM*) [30]. W badaniu uczestniczyło prawie 500 chorych z guzami nerki < 4 cm, kwalifikowanych albo do leczenia chirurgicznego, albo do AN. Chorzy kwalifikowani do AN byli zazwyczaj starsi i w gorszym stanie sprawności, mieli więcej schorzeń współistniejących, mniejsze guzy oraz częściej zmiany wieloogniskowe lub zlokalizowane w obu nerkach. Dynamika wzrostu guza w populacji objętej AN wynosiła (mediana) 0,09 cm/rok i zmniejszała się wraz z czasem obserwacji. Żaden chory objęty AN nie zmarł ani u żadnego nie rozwinęła się choroba przerzutowa. Odsetek chorych przeżywających 2 i 5 lat wynosił, odpowiednio, 98% i 92% (leczenie chirurgiczne) oraz 96% i 75% (AN) i nie były to różnice istotne statystycznie. Co więcej, odsetek 5-letnich przeżyć swoistych dla raka wynosił 99% (leczenie chirurgiczne) i 100% (AN) [30, 31].

Aktywny nadzór należy odróżniać od bacznej obserwacji, czyli postępowania u chorych z przeciwwskazaniami do leczenia onkologicznego, u których diagnostyka obrazowa powinna być prowadzona jedynie w przypadku wskazań klinicznych.

7.1.2. Metody ablastyczne

Jedną z metod leczenia małych guzów nerek (SRM, *small renal masses*) stanowi ablastja termiczna pod postacią krioablastji (CA, *cryoablation*) lub ablastji prądem o częstotliwości radiowej (RFA, *radiofrequency ablation*). Dane naukowe dotyczące skuteczności metod ablastji termicznej w leczeniu małych guzów nerek pochodzą głównie z badań retrospektywnych i przeglądów systematycznych.

7.1.2.1. Krioablastja (CA)

Krioablastja może być wykonywana metodą zarówno przezskórną, jak i laparoskopową. Dostępne — głów-

nie retrospektywne — badania porównujące obie techniki nie wskazują na przewagę żadnej z nich pod względem wyników okołoperacyjnych, jak również onkologicznych, poza krótszym czasem hospitalizacji przy zastosowaniu metody przezskórnej [32, 33]. Wyniki badań porównujących częściową nefrektomię (NSS, *nephron sparing surgery*) wykonywaną różnymi technikami (otwarta, laparoskopowa lub w asyście robota) z CA guza nerki (technika przezskórna lub laparoskopowa) są niejednoznaczne. Część z nich pokazuje brak różnic w odniesieniu do przeżyć całkowitych (OS, *overall survival*), przeżyć swoistych dla raka (CSS, *cancer specific survival*), przeżyć wolnych od nawrotu nowotworu (RFS, *recurrence free survival*) i przeżyć wolnych od choroby (DFS, *disease free survival*), wznowy miejscowej czy progresji do choroby przerzutowej [34, 35], inne zaś wskazują na przewagę NSS [36, 37]. Co warto podkreślić, żadne z opublikowanych badań nie wskazuje na przewagę CA nad NSS w odniesieniu do rokowania. Badania porównujące wyniki okołoperacyjne NSS i CA również są niejednoznaczne. Część spośród nich pokazuje krótszy czas hospitalizacji i mniejszą utratę krwi u chorych poddanych CA [34, 35], przy braku różnic w innych wynikach okołoperacyjnych, takich jak czas powrotu do zdrowia, odsetek powikłań, pooperacyjne stężenie kreatyniny. Na podstawie dostępnych badań nie da się ocenić, która z wymienionych metod wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia nowego przypadku przewlekłej choroby nerek.

7.1.2.2. Ablacja prądem o częstotliwości radiowej (RFA)

Podobnie jak w przypadku CA, RFA może być wykonywana przezskórnie lub laparoskopowo. Obie techniki nie wykazują różnic w odniesieniu zarówno do odsetka powikłań, jak i wyników onkologicznych [38–40]. Jedno badanie pokazało wyższy odsetek niekompletnych ablastji przy dostępie przezskórnym niż przy dostępie laparoskopowym [41]. Wyniki badań porównujących RFA i NSS są niejednoznaczne. Jedna z prac wykazała porównywalne OS i CSS dla obu metod leczenia [42]. Z kolei inne badanie wskazuje na lepszy OS u chorych poddanych NSS, ale pacjenci poddani NSS byli młodszy [43]. Przegląd systematyczny [44] wykazał wyższy odsetek miejscowego nawrotu dla RFA w porównaniu z NSS, przy braku różnic w zakresie przerzutów odległych. Przegląd systematyczny z 2018 roku, porównujący ablastję termiczną (RFA lub CA) z NSS pokazał wyższe odsetki całkowitej śmiertelności i śmiertelności specyficznej dla raka dla metod ablastyjnych, przy braku różnic w odniesieniu do ryzyka przerzutów i wznowy miejscowej [45]. Metody RFA i NSS nie wykazują różnic w zakresie odsetków powikłań i pooperacyjnego współczynnika filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) [44], natomiast przegląd systematyczny porównujący łącznie techniki ablastyjne (RFA lub CA) z NSS wykazał niższy odsetek powikłań

i mniejsze obniżenie GRF dla metod ablacyjnych [45]. Dostępne badania porównujące RFA i CA [46, 47] pokazują porównywalne OS, CSS i RFS dla obu technik ablacji termicznej. Odsetki wznowy miejscowej w jednym z badań są wyższe dla RFA [47], w drugim zaś dla CA [46]. Odsetek powikłań pozabiegowych jest porównywalny [46].

Inne techniki ablacyjne, takie jak ablacja za pomocą mikrofal, fal ultradźwiękowych czy ablacja laserowa, ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych w leczeniu guzów nerki są uznawane za metody eksperymentalne.

Rekomendacje

- Ablacja termiczna stanowi alternatywę dla częściowej nefrektomii u starszych i/lub obciążonych (np. upośledzona czynność nerek) chorych z pojedynczymi guzami nerek umiejscowionymi w części korowej T1a (III, C).
- Przed leczeniem należy wykonać biopsję guza za pomocą metody ablacji termicznej (IV, A).

7.1.3. Nefrektomia

7.1.3.1. Nefrektomia całkowita wobec częściowej

Istnieje niewiele danych naukowych dotyczących bezpośredniego porównania NSS i całkowitej nefrektomii (RN, *radical nephrectomy*) w odniesieniu do wyników onkologicznych, a te dostępne pochodzą głównie z badań retrospektywnych. W jednym badaniu z randomizacją [48] oraz w kilku seriach retrospektywnych [49–51] stwierdzono porównywalne wyniki w odniesieniu do CSS po NSS i RN u chorych z guzami nerek niewielkich wymiarach (pT1). Z uwagi na sprzeczne wyniki sugerowany w niektórych badaniach korzystny w porównaniu z RN wpływ NSS na OS pozostaje niepotwierdzony [52–54]. W przeglądzie systematycznym Cochrane stwierdzono, że w przypadku raka nerki ograniczonego do narządu NSS w porównaniu z RN wiązał się z krótszym OS, natomiast CSS i czas do wznowy oraz odsetki poważnych powikłań były podobne [52]. W porównaniach NSS i RN odsetek powikłań, długość pobytu w szpitalu, szacowana utrata krwi oraz przetoczenia preparatów krwi były podobne [50–52, 55, 56]. W badaniu z randomizacją wykazano, że u chorych z małymi guzami nerki i prawidłowo funkcjonującą drugą nerką NSS może być wykonana bezpiecznie, przy nieznacznie wyższym odsetku powikłań w porównaniu z RN [57]. Częściowa nefrektomia wiąże się lepszym zachowaniem czynności nerek niż RN [55]. Niektóre badania sugerują zmniejszenie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego po NSS [55, 58]. Jakość życia po NSS jest oceniana wyżej niż po RN [55].

W przeglądzie systematycznym i metaanalizie badań porównawczych NSS w odniesieniu do RN w przypadku guzów cT1b oraz T2 zaobserwowano mniejsze prawdopodobieństwo nawrotu oraz śmiertelności swoistej dla raka i całkowitej po NSS. W przypadku guzów T2 wykonanie NSS wiązało się z większą utratą krwi,

większym ryzykiem powikłań, mniejszym odsetkiem nawrotów i mniejszą śmiertelnością swoistą dla raka [59]. W badaniu retrospektywnym z długim czasem obserwacji (mediana 102 miesiące), oceniającym przeżycie u chorych z guzami nerek ≥ 7 cm poddanych NSS lub RN, stwierdzono znamienne lepsze mediany OS i CSS [60].

7.1.3.2. Nefrektomia laparoskopowa wobec otwartej

Brak jest badań randomizowanych porównujących wyniki onkologiczne laparoskopowej i otwartej RN. Badanie kohortowe [61] oraz badania retrospektywne wykazały, że nefrektomia laparoskopowa w odniesieniu do otwartej wiąże się z podobnymi wynikami onkologicznymi [51]. W jednym badaniu z randomizacją i kilku badaniach bez losowego doboru chorych wykazano, że nefrektomia laparoskopowa wiązała się z krótszą hospitalizacją, mniejszym zapotrzebowaniem na leki przeciwbólowe, mniejszą utratą krwi (jednak bez różnicy w przetoczeniach krwi) w porównaniu z nefrektomią otwartą [51, 62]. Nie stwierdzono jednak różnic w powikłaniach odległych ani w pooperacyjnej jakości życia, a czas trwania zabiegu był krótszy w przypadku nefrektomii otwartej. W przeglądzie systematycznym odnotowano mniejszą liczbę powikłań w przypadku RN laparoskopowej [55]. Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy dostępem przezotrzewnowym i zaotrzewnowym [63, 64]. W przeglądzie systematycznym nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie odsetków wznowy miejscowej pomiędzy RN laparoskopową a robotyczną [65].

7.1.3.3. Nefrektomia częściowa metodą laparoskopową i otwartą

W ośrodkach dysponujących dużym doświadczeniem w laparoskopii nie stwierdzono różnic pomiędzy nefrektomią sposobem otwartym a laparoskopowym w odniesieniu do RFS i OS [66, 67]. Utrata krwi była mniejsza w przypadku zabiegu laparoskopowego, ale nie stwierdzano różnic w stosunku do śmiertelności pozabiegowej, zakrzepicy czy zatorowości płucnej [67, 68]. Czas trwania zabiegu oraz czas ciepłego niedokrwienia są dłuższe w przypadku laparoskopii [67, 68]. Dostęp poza- i przezotrzewnowy w laparoskopii wiązały się z podobnymi wynikami okołoperacyjnymi. Prosta enukleacja związana jest z podobnym przeżyciem wolnym od progresji (PFS, *progression-free survival*) i CSS w porównaniu ze standardową NSS i RN [69]. W analizie retrospektywnej porównującej otwartą, laparoskopową i robotyczną NSS z medianą obserwacji wynoszącą 5 lat stwierdzono podobne odsetki wznów miejscowych, przerzutów odległych oraz zgonów z powodu raka [70]. W prospektywnym badaniu porównującym wyniki okołoperacyjne częściowej nefrektomii robotycznej i otwartej robotyczna NSS wiązała się z mniejszą utratą krwi oraz krótszym czasem hospitalizacji. Inne parametry były podobne [71]. W analizie wyników 1800 NSS otwartych i robotycznych stwierdzono mniejszy odsetek powikłań

i przetoczeń oraz krótszy czas hospitalizacji w przypadku NSS robotycznej [72]. W metaanalizie porównującej wyniki okołoperacyjne robotycznej i laparoskopowej NSS w przypadku operacji z użyciem robota rzadziej konieczna była konwersja do zabiegu otwartego oraz RN, krótszy był czas ciepłego niedokrwienia i czas hospitalizacji, mniejsze były też zmiany GFR po zabiegu. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie powikłań, czasu trwania zabiegu, utraty krwi, zmian stężenia kreatyniny w surowicy po zabiegu czy dodatknych marginesów chirurgicznych [73]. Badania sugerują, że liczba zabiegów (NSS w ogóle/NSS robotycznych) wykonywanych w ośrodku (*hospital volume*) wpływa na wyniki w odniesieniu do powikłań i marginesów chirurgicznych [74, 75].

7.1.3.4. Postępowanie w przypadku dodatnich marginesów chirurgicznych

Dodatnie marginesy chirurgiczne stwierdza się po około 2–8% NSS [73], przy czym częściej w przypadku wskazań wymuszonych oraz obecności niekorzystnych cech patologicznych [76, 77].

Wpływ dodatnich marginesów na wyniki onkologiczne nie został jednoznacznie określony, jednak na podstawie danych literaturowych można sądzić, że ich obecność nie jest związana z wyższym ryzykiem nawrotu [78]. Wynika to najprawdopodobniej z termicznego zniszczenia tkanek, w tym komórek nowotworowych, zlokalizowanych w bezpośredniej bliskości linii cięcia chirurgicznego. W związku z tym w przypadku dodatnich marginesów zaleca się jedynie bardziej intensywną obserwację [77, 79].

7.1.3.5. Limfadenektomia

Wskazania do limfadenektomii u chorych bez klinicznie podejrzanych węzłów chłonnych poddawanych NSS i RN są przedmiotem dyskusji. Ocena kliniczna opiera się na badaniach obrazowych oraz palpacyjnej ocenie śródoperacyjnej. Wartość limfadenektomii u chorych z klinicznie niepodejrzanymi węzłami chłonnymi (cN0) oceniono przede wszystkim w pojedynczym badaniu z randomizacją (EORTC 30881) [80], w którym wykazano, że przerzuty do węzłów chłonnych występują rzadko (4%) i korzyść z rozszerzonej limfadenektomii ogranicza się jedynie do określenia stopnia patologicznego zaawansowania choroby. W dużym badaniu retrospektywnym nie stwierdzono, aby limfadenektomia u chorych na raka nerki wysokiego ryzyka wiązała się ze zmniejszeniem ryzyka przerzutów odległych, śmiertelności swoistej dla raka lub całkowitej [81]. W innych badaniach odnotowano związek limfadenektomii z lepszymi wynikami w odniesieniu do przeżycia swoistego dla choroby u chorych z pN+ lub z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi [82, 83]. Badania retrospektywne wskazują, że rozszerzona limfadenektomia powinna obejmować węzły chłonne otaczające sąsiadujące duże naczynie oraz obszar pomiędzy aortą a żyłą główną dolną. Powinno się pobrać co najmniej 15 węzłów chłonnych [83].

7.1.3.6. Adrenalektomia

W prospektywnym badaniu klinicznym bez randomizacji stwierdzono, że czynnikiem predykcyjnym zajęcia nadnercza był rozmiar guza, ale nie jego lokalizacja w górnym biegunie nerki. Nie zaobserwowano, aby adrenalektomia miała wpływ na rokowanie w odniesieniu do OS [84].

7.1.3.7. Embolizacja

Przed rutynową nefrektomią embolizacja guza nie przynosi korzyści [85, 86]. U chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego lub z chorobą nieresekcyjną embolizacja może pomóc kontrolować objawy (np. krwimocz lub dolegliwości bólowe w okolicy lędźwiowej) [87].

Rekomendacje

- U chorych w podeszłym wieku, w stanie sprawności ECOG ≥ 2 , z chorobami współistniejącymi i niewielką (< 4 cm) zmianą w nerce należy rozważyć wdrożenie aktywnego nadzoru (II, B).
- U chorych z guzami w stopniu zaawansowania T1 należy wykonywać częściową nefrektomię (III, B).
- U chorych z guzami T2 oraz guzami ograniczonymi do narządu, w przypadku których nie da się wykonać częściowej nefrektomii, należy wykonać laparoskopową nefrektomię radykalną (II, B).
- Nie należy wykonywać minimalnie inwazyjnej radykalnej nefrektomii u chorych z guzami T1, u których możliwe jest wykonanie nefrektomii częściowej (dotyczy to dowolnego dostępu, w tym otwartego) (II, B).
- Nie należy wykonywać zabiegu minimalnie inwazyjnego, jeśli taki dostęp może pogorszyć wyniki onkologiczne i czynnościowe lub okołoperacyjne (III, B).
- Rozszerzoną limfadenektomię należy rozważać u chorych z niekorzystnymi cechami klinicznymi, w tym dużą średnicą guza pierwotnego (II, C).
- W przypadku stwierdzenia dodatnich marginesów po częściowej nefrektomii nie zaleca się poszerzenia zabiegu, a jedynie bardziej intensywną obserwację (III, C).
- Nie należy wykonywać adrenalektomii po stronie nerki z guzem, w przypadku gdy przedoperacyjne badania obrazowe nie wykazują zajęcia nadnercza (III, B).
- U chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego z masywnym krwimoczem lub dolegliwościami bólowymi w okolicy lędźwiowej należy rozważyć embolizację guza (III, C).

7.2. Leczenie RCC z czopem nowotworowym

Czop nowotworowy (CzN) RCC wrastający do światła układu żylnego jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, natomiast sam zasięg czopa nowotworowego w obrębie żyły nerkowej, głównej dolnej i/lub jam serca (tab. 7) nie jest proporcjonalny do ryzyka obecności przerzutów [88].

U chorych na RCC z CzN bez przerzutów leczenie operacyjne jest postępowaniem z wyboru, niezależnie

Tabela 7. Porównanie najczęściej stosowanych klasyfikacji czopów nowotworowych u chorych z guzem nerki

Zasięg CzN	Pritchett [89]	Wilkinson [90]	Libertino [91]	Neves [92]	Novick [93]	Hinmann [94]
ŻN	1	I	1	0	I	1
ŻGD < 2 cm powyżej ŻN	1	II	1	I	II	1
ŻGD > 2 cm powyżej ŻN i poniżej ŻW	1	II	1	II	II	1
ŻGD powyżej ŻW i poniżej przepony	2	II	1	III	III	2
ŻGD powyżej przepony	3	III	2	IV	IV	2 lub 3

ŻGD — żyła główna dolna; ŻN — żyła nerkowa; ŻW — żyły wątrobowe

Tabela 8. Rodzaje dostępów oraz technika operacyjna w zależności od zasięgu czopa nowotworowego (wg klasyfikacji Nevesa [92])

Cięcie	Technika
Poziom czopa nowotworowego: 0	
Lędźwiowe	Kontrola ŻGD poniżej i powyżej CzN
Podżebrowe	
Pośrodkowe brzuszne	
Możliwa laparoscopia 3- lub 5-portowa	
Możliwa operacja robotyczna	
Poziom czopa nowotworowego: I	
Lędźwiowe (jedynie, gdy guz nerki prawej)	Kontrola ŻGD poniżej i powyżej CzN oraz ŻN strony zdrowej i wykonanie trombektomii
Podżebrowe	
Pośrodkowe brzuszne	
Możliwa laparoscopia 3- lub 5-portowa	
Możliwa operacja robotyczna	
Poziom czopa nowotworowego: II	
Chevrona	Kontrola ŻGD poniżej i powyżej CzN oraz ŻN strony zdrowej i wykonanie trombektomii
Chevrona z przedłużeniem pośrodkowym	
Pośrodkowe brzuszne	
Możliwa laparoscopia	
Możliwa operacja robotyczna	
Poziom czopa nowotworowego: III	
Chevrona z przedłużeniem pośrodkowym	Kontrola ŻGD poniżej i powyżej CzN, ŻN strony zdrowej oraz ŻW i wykonanie trombektomii; konieczna może być rekonstrukcja ŻGD
Pośrodkowe brzuszne	
Piersiowo-brzuszne	
Poziom czopa nowotworowego: IV	
Chevrona z przedłużeniem pośrodkowym	Usunięcie CzN z prawego przedsionka przy użyciu cewnika Foleya, techniki manualnej palcami: „górze–dół”, lub ściągnięcie CzN do odcinka podprzeponowego ŻGD
Piersiowo-brzuszne	
Pośrodkowe brzuszne ze sternotomią	
Możliwa laparoscopia z otwartą atriotomią	

CzN — czop nowotworowy; ŻGD — żyła główna dolna; ŻN — żyła nerkowa; ŻW — żyły wątrobowe. Poziom czopa nowotworowego sklasyfikowano według [6]

od zasięgu (poziomu) czopa nowotworowego [92, 95, 96]. Wybór techniki operacyjnej zależy od poziomu czopa nowotworowego (tab. 8).

U chorych na RCC z CzN operacje znikomo inwazyjne charakteryzują się krótszym czasem rekonwalescencji w porównaniu z operacjami otwartymi (w tym

i/lub sternotomią z koniecznością zastosowania krążenia pozaustrojowego). Nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach onkologicznych uzyskiwanych po zabiegach z zastosowaniem obwodowego krążenia sercowo-płucnego w głębokiej hipotermii i zabiegach w warunkach normotermii z zaciśnięciem żyły głównej dolnej bez wsparcia krążenia pozaustrojowego [97]. Przedoperacyjna embolizacja tętnic nerkowych nie ma uzasadnienia, bowiem u chorych poddawanych takiemu zabiegowi odnotowano bowiem dłuższy czas trwania operacji, większą utratę krwi, dłuższy czas hospitalizacji i wyższą śmiertelność okołoperacyjną [97].

Podobnie jak w przypadku RCC bez CzN, zajęcie węzłów chłonnych lub przerzuty odległe u chorych na RCC z CzN w układzie żylnym to niekorzystny czynnik rokowniczy. Odsetek 5-letnich przeżyć swoistych dla raka w przypadku przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych wynosi 0–27%, natomiast u chorych z cechą N0 — 17–63% [98–100]. Obecność przerzutów odległych u chorych na RCC, bez względu na zajęcie układu żylnego przez CzN, jest negatywnym czynnikiem rokowniczym. Odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych u chorych na RCC z cechą N0M0 w zależności od zasięgu CzN wynosi 55% (czop ograniczony do podprzeponowego odcinka żyły głównej dolnej) lub 36% (czop powyżej przepony), a u chorych z cechą N1 lub M1 35% (CzN w żyłę nerkowej), 24% (CzN w żyłę główną dolną poniżej przepony) i 23% (CzN powyżej przepony).

Rekomendacje

- W przypadku nieprzerzutowego raka nerki z czopem nowotworowym wrastającym do światła układu żylnego zaleca się chirurgiczne usunięcie nerki i czopa, bez względu na jego zasięg (II, B).
- Nie zaleca się embolizacji tętnic nerkowych przed usunięciem raka nerki z czopem nowotworowym wrastającym do układu żylnego, niezależnie od jego zasięgu (II, C).

7.3. Leczenie nieoperacyjnego/uogólnionego RCC

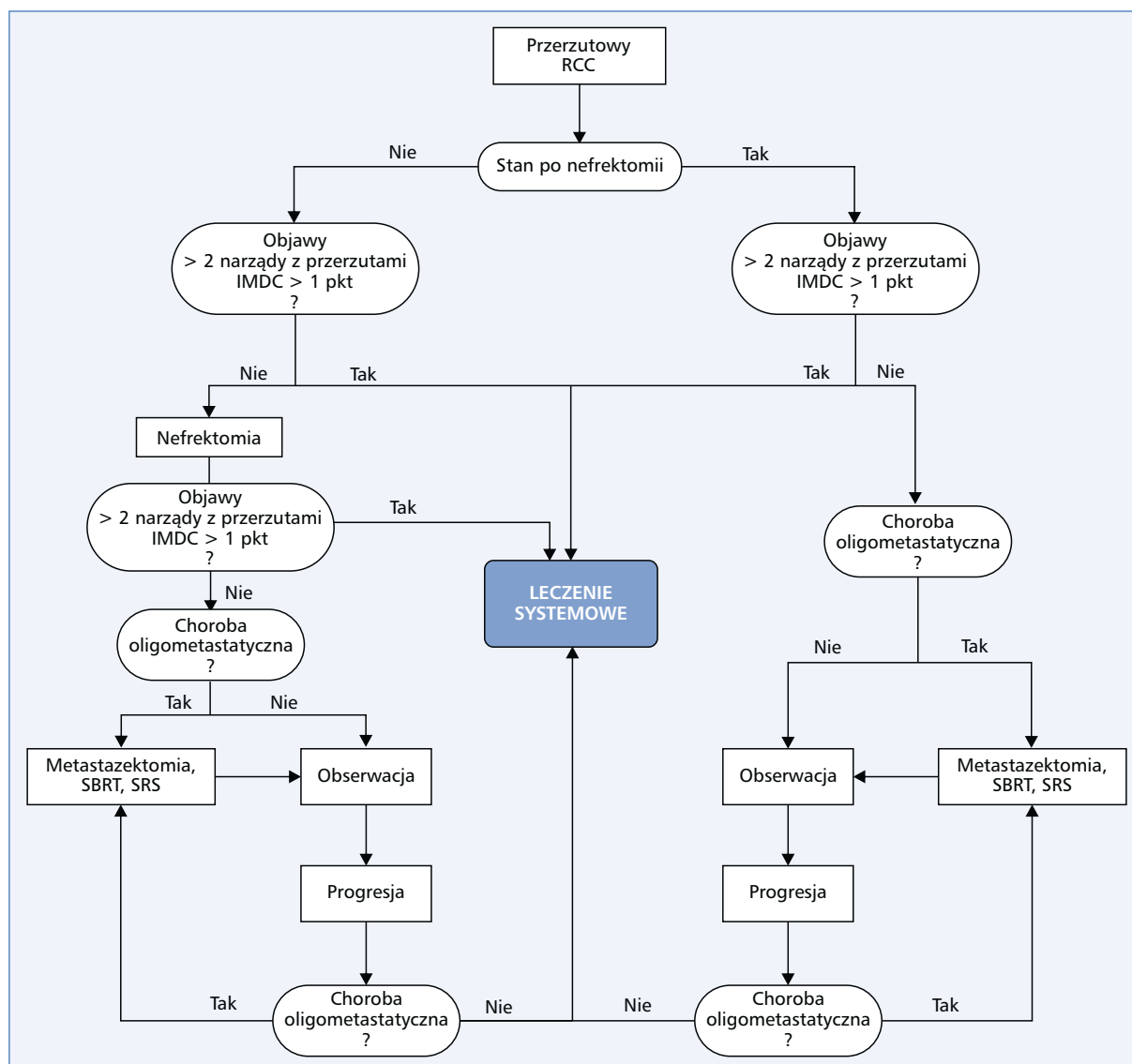
7.3.1. Wybór optymalnej strategii postępowania

W momencie podejmowania decyzji odnośnie do optymalnej strategii postępowania z chorymi na zaawansowanego RCC należy wziąć pod uwagę szereg czynników związanych zarówno ze stanem ogólnym pacjenta, jak i z cechami choroby. W pierwszej kolejności należy ocenić możliwość i zasadność przeprowadzenia leczenia miejscowego (resekcja ogniska pierwotnego, resekcja/radioterapia ognisk przerzutowych), a dopiero w kolejnym etapie rozważyć strategię leczenia systemowego (ryc. 1). Decyzja dotycząca wdrożenia leczenia systemowego musi uwzględniać zaawansowanie i dynamikę choroby, objawy towarzyszące oraz ewentualną obecność bezpośredniego zagrożenia dla życia chorego, związane-

go przykładowo z tzw. kryzą narządową. W przypadku wysokiej dynamiki choroby, masywnego zaawansowania czy objawów kryzy narządowej leczenie systemowe musi zostać wdrożone możliwie najszybciej (nawet u chorych bez wcześniejszej nefrektomii). W przypadku pacjentów z chorobą oligometastatyczną lub licznymi, ale bezobjawowymi i potencjalnie wolno rosnącymi przerzutami, szczególnie jeżeli dotyczą pojedynczej lokalizacji, w pierwszej kolejności należy rozważyć odroczenie leczenia systemowego i pozostawienie chorego w aktywnym nadzorze (AN) lub skierowanie go na leczenie miejscowe (nefrektomia, metastazektomia, radioterapia sterotaktyczna ognisk przerzutowych). W takiej sytuacji możliwe jest bezpieczne odroczenie leczenia systemowego nawet o kilkanaście miesięcy bez niekorzystnego wpływu na jego skuteczność. W badaniu II fazy oceniano bezpieczeństwo stosowania AN u wcześniej nieleczonych, bezobjawowych chorych na przerzutowego RCC [101]. Grupa 52 chorych była poddawana kontrolnym badaniom obrazowym co 3 miesiące w pierwszym roku, co 4 miesiące w drugim i co 6 miesięcy w kolejnych latach. Mediana obserwacji wynosiła 38,1 miesiąca, a mediana czasu od rozpoczęcia AN do wdrożenia leczenia systemowego — 14,9 miesiąca. Czynniki prognostycznymi wskazującymi na korzyść wynikającą z AN były obecność maksymalnie jednego czynnika niekorzystnego rokowania w skali IMDC oraz nie więcej niż dwie lokalizacje narządowe z przerzutami. W grupie chorych z korzystnymi czynnikami prognostycznymi mediana czasu AN wyniosła 22 miesiące, natomiast u chorych z czynnikami niekorzystnymi — 8,4 miesiąca [101]. W każdym innym przypadku należy wdrożyć adekwatne leczenie systemowe (ryc. 2).

7.3.2. Cytoredukcyjna nefrektomia

Znaczenie cytoredukcyjnej nefrektomii (CN) u chorych na uogólnionego RCC jest obecnie przedmiotem wielu dyskusji. Historycznie wykazano, że nefrektomia u chorych na uogólnionego RCC poddawanych immunoterapii opartej na IFN- α znamienne poprawia rokowanie, zmniejszając o ponad 30% względne ryzyko zgonu [102]. Fakt ten spowodował, że resekcja ogniska pierwotnego stała się standardowym postępowaniem u wszystkich chorych na RCC, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby. Tym samym w momencie rozpoczęcia badań nad terapiami celowanymi w leczeniu RCC absolutna większość chorych kwalifikowanych do tych badań przeżyła zabieg nefrektomii o założeniu radykalnym lub cytoredukcyjnym. W związku z tym bardzo trudno było wnioskować, jaką wartość ma CN w dobie leczenia ukierunkowanego molekularnie. Analiza retrospektywna amerykańskiej Narodowej Bazy Danych Raka (*National Cancer Data Base*), obejmująca lata 2006–2013 [15,4 tys. chorych leczonych inhibitorami

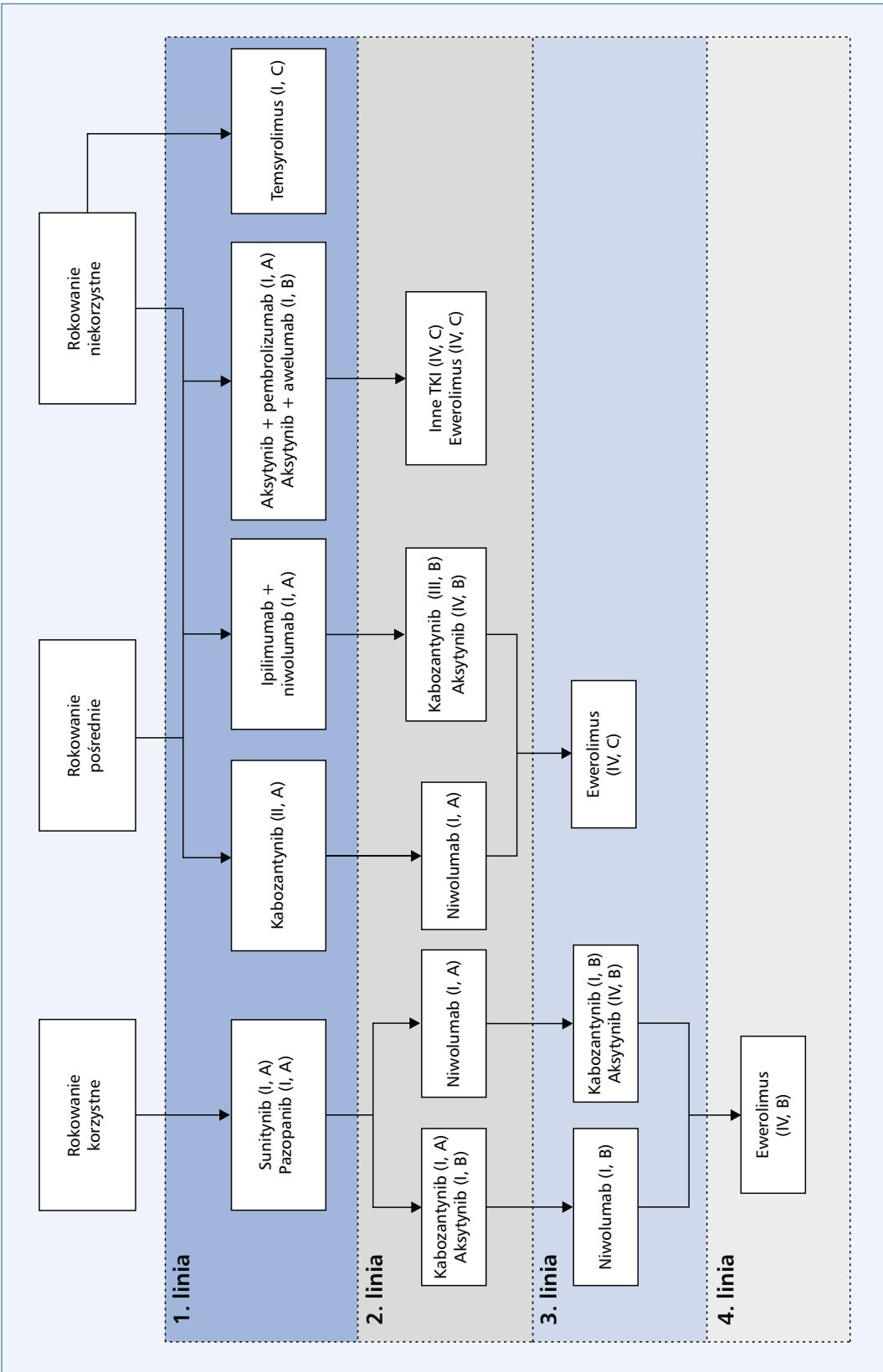


Rycina 1. Strategia postępowania u chorych na zaawansowanego RCC. SBRT (*stereotactic body radiation therapy*) — radioterapia stereotaktyczna; SRS (*stereotactic radiosurgery*) — radiochirurgia stereotaktyczna

kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*), w tym 35% chorych poddanych CN, wykazała, że CN wiąże się ze znaczącym zmniejszeniem względnego ryzyka zgonu o 55% (HR 0,45; 95%CI 0,40–0,50) przy medianach OS wynoszących 17,1 miesiąca (chorzy po CN) wobec 7,7 miesiąca (chorzy bez CN) [103].

Do tej pory przeprowadzono tylko dwa prospektywne badania kliniczne (CARMENA i SURTIME) z niepełną rekrutacją, oceniające rolę CN u chorych na uogólnionego RCC otrzymujących sunitynib [104, 105]. Badanie CARMENA weryfikowało, czy leczenie systemowe bez poprzedzającej CN nie jest znacząco gorsze (*non-inferiority*) niż leczenie systemowe stosowane po CN. W badaniu tym uczestniczyło 450 chorych (grupa pośredniego i niekorzystnego rokowania wg MSKCC) losowo przydzielanych do ramienia eksperymentalne-

go z CN i sunitynibem lub do ramienia kontrolnego z samym sunitynibem. W ramieniu eksperymentalnym CN przeprowadzano w ciągu 4 tygodni od randomizacji, a sunitynib wdrażano w ciągu 3–6 tygodni po CN. W ramieniu kontrolnym sunitynib wdrażano w ciągu 3 tygodni od randomizacji. W populacji leczonej zgodnie z założeniami badania w ramieniu bez CN wykazano nieistotnie wyższą medianę OS (18,4 miesiąca) niż w ramieniu z CN (13,9 miesiąca), co spełniło założenie badania dotyczące *non-inferiority*. Z kolei w badaniu SURTIME porównywano wpływ natychmiastowej i odroczonej CN u chorych na RCC otrzymujących sunitynib w odniesieniu do 28-tygodniowego PFS. W badaniu tym, w populacji 99 chorych, nie wykazano istotnych różnic w stosunku do wskazanego parametru, wykazano jednak znaczącą redukcję względnego ryzyka zgonu



Rycina 2. Leczenie systemowe ccRCC w stadium zaawansowanym. TKI (tyrosine kinase inhibitors) — inhibitory kinazy tyrozynowej

u chorych poddanych odroczonej CN (HR = 0,57; 95% CI 0,34–0,95) przy medianach OS wynoszących 32,4 miesiąca (odroczonej CN) wobec 15 miesięcy (natychmiastowa CN). Podsumowując wyniki badań CARMENA i SURTIME, można jednoznacznie uznać, że CN nie jest niezbędna u chorych na uogólnionego RCC. Jednak szczegółowa analiza badania CARMENA wskazuje, że niekorzystny wpływ CN na rokowanie jest szczególnie widoczny w grupie chorych z ≥ 2 czynnikami niekorzystnego rokowania wg IMDC [106]. W praktyce klinicznej oznacza to, że przy uwzględnieniu korzystnego wpływu CN na funkcje układu immunologicznego, przejawiającego się spontanicznymi remisjami lub długotrwałą stabilizacją choroby [107, 108], CN stanowi wartościową opcję u chorych w dobrym stanie sprawności z objawami związanymi z guzem nerki lub u chorych bez masywnego rozsiewu i objawów związanych z przerzutami.

7.3.3. Metastazektomia

Leczenie chirurgiczne lub radiochirurgia/radioterapia stereotaktyczna ognisk przerzutowych jest postępowaniem coraz częściej stosowanym w leczeniu onkologicznym chorych z oligometastatyczną chorobą nowotworową. Podstawowe założenie takiego postępowania to redukcja łącznej masy choroby, co powinno się przełożyć na poprawę rokowania chorych. Dodatkowo, w wielu przypadkach leczenie miejscowe może opóźnić moment wdrożenia lub zmiany strategii leczenia systemowego. Pierwsze wzmianki o metastazektomii (MX) w przebiegu RCC pojawiły się ponad 80 lat temu [109]. Chociaż do tej pory nie przeprowadzono badań klinicznych z randomizacją, na podstawie licznych badań obserwacyjnych przyjmuje się, że takie postępowanie może poprawić rokowanie chorych. W przeglądzie systematycznym 56 badań wykazano, że mediana OS w grupie chorych poddawanych MX wahała się w zakresie 36–142 miesięcy w porównaniu z chorymi niepoddawanymi MX, u których wynosiła 8–27 miesięcy [110]. Przeprowadzenie MX wiązało się ze znamieną (ponad 2-krotną) redukcją ryzyka zgonu (HR 2,37; 95% CI 2,03–2,87). Najważniejszym czynnikiem prognostycznym była radykalność resekcji przerzutów. Innymi korzystnymi czynnikami rokowniczymi były: stan sprawności w skali ECOG 0–1, histologia jasnokomórkowa, stopień złośliwości wg ISUP 1–2, czas od nefrektomii do nawrotu > 12 miesięcy, obecność przerzutów w płucach, trzustce, wątrobie, tarczycy i nadnerczach. Najlepszym rokowaniem cechowali się chorzy z przerzutami ograniczonymi do płuc [110]. Radykalna MX przerzutów do płuc w porównaniu z postępowaniem nieradykalnym wiąże się ze znamieną poprawą rokowania przy medianach OS wynoszących 69 miesięcy (radykalna MX) wobec 19 miesięcy (nieradykalna MX; $p < 0,00001$) oraz 5-letnim CSS wynoszącym, odpowiednio, 73,6% wobec 19% [111]. Nieznacznie gorsze wyniki chirurgicznej MX

uzyskano w przypadkach przerzutów o nietypowej lub rzadkiej lokalizacji (skóra, mięśnie, gruczoły ślinowe, piersi, nosogardło, żołądek). W codziennej praktyce trudno określić indywidualne wskazania do leczenia operacyjnego przerzutów. Można jednak przyjąć, że przed wdrożeniem terapii systemowej chory powinien zostać poddany starannej ocenie pod kątem możliwości wykonania i korzyści związanych z MX.

Rekomendacje

- U chorych na RCC z ≤ 1 czynnikiem ryzyka wg IMDC i ≤ 2 narządami zajętymi przerzutami można rozważyć aktywny nadzór i odroczenie leczenia systemowego (II, B).
- U chorych na RCC z synchronicznymi przerzutami z ≤ 1 czynnikiem ryzyka wg IMDC należy rozważyć cytoredukcyjną nefrektomię (I, B).
- U chorych na RCC z synchronicznymi przerzutami z ≥ 2 czynnikami ryzyka wg IMDC cytoredukcyjna nefrektomia jest przeciwwskazana (I, B).
- U chorych na RCC z rozsiewem oligometastatycznym należy rozważyć chirurgiczną metastazektomię lub radiochirurgię (II, C).

7.3.4. Uzupełniające leczenie systemowe

Zasadność leczenia systemowego o założeniu uzupełniającym po doszczętnym leczeniu chirurgicznym u chorych na RCC była oceniana w licznych badaniach III fazy. Do badania III fazy PROTECT włączono chorych po leczeniu operacyjnym o założeniu radykalnym z powodu raka jasnokomórkowego nerki z cechą pT2 i wysokim stopniem złośliwości lub w stopniu zaawansowania $\geq$ pT3 bądź pN1. Chorzy byli losowo przydzielani do ramion otrzymujących przez rok pazopanib lub placebo. W analizie pierwszorzędnego punktu końcowego nie wykazano znamionnego wpływu pazopanibu na czas do progresji choroby [112]. W badaniu ASSURE oceniono wpływ leczenia sorafenibem lub sunitynibem na DFS w odniesieniu do placebo. Do badania włączano chorych bez przerzutów odległych, po zabiegu radykalnym w stopniu zaawansowania pT1b G3–4 N0 (dopuszczano chorych z cechą N0 na podstawie badań obrazowych) oraz w wyższym stopniu zaawansowania miejscowego z każdym stopniem złośliwości i chorych po zabiegu radykalnym, u których stwierdzano obecność przerzutów w węzłach chłonnych. Nie wykazano istotnych różnic w DFS dla żadnej z grup [113]. Jedynym pozytywnym badaniem w leczeniu uzupełniającym ccRCC pozostaje badanie III fazy S-TRAC, w którym chorzy otrzymywali przez rok sunitynib lub placebo. Do badania włączono 615 chorych, u których po operacji radykalnej stwierdzono cechę pT3 lub zajęcie węzłów chłonnych. Mediana czasu DFS wynosiła 6,8 roku w grupie leczonej sunitynibem i 5,6 roku w grupie placebo, co przekładało się na znamienne zmniejszenie względnego

ryzyka nawrotu choroby lub zgonu o 24% (HR = 0,76; $p = 0,03$) [114]. W podsumowaniu badań nad efektywnością TKI w leczeniu uzupełniającym należy zwrócić uwagę na odmienne kryteria kwalifikowania chorych w poszczególnych badaniach. Jednak tymi różnicami i odmiennością w metodologii oceny badań obrazowych trudno jest w pełni wytłumaczyć sprzeczne wyniki badań ASSURE i S-TRAC. Ze względu na te wątpliwości Europejska Agencja Medyczna wobec znaczącej toksyczności leczenia TKI nie zarejestrowała żadnego leku z tej grupy do leczenia uzupełniającego ccRCC.

7.3.5. Leczenie pierwszej linii chorych na jasnokomórkowego RCC

7.3.5.1. Inhibitory kinaz tyrozynowych VEGFR

W przypadku chorych na przerzutowego RCC istnieje wiele metod leczenia systemowego o potwierdzonej skuteczności. Ocenę badań utrudnia niejednolite stosowanie kryteriów prognostycznych (wcześniej — kryteria MSKCC, później — kryteria IMDC) — obie skale wyróżniają trzy grupy rokownicze, ale nieco odmienne kryteria powodują różnice w zakresie charakterystyki chorych w poszczególnych badaniach. Ponadto, różnie przedstawiały się kryteria doboru pod względem typu histologicznego. Jedynie w badaniu nad efektywnością temsyrolimu dopuszczano udział chorych z nowotworami innymi niż rak jasnokomórkowy; pozostałe badania wskazywały na konieczność stwierdzenia utkania jasnokomórkowego, jednak już objętość tego utkania na tle całości guza była zróżnicowana w poszczególnych badaniach. Dodatkowo, w części badań wymagane było usunięcie guza pierwotnego, a w innych wystarczało jedynie potwierdzenie rozpoznania histologicznego. Wobec dyskusji nad rolą nefrektomii w uogólnionym RCC wymienione różnice zdecydowanie utrudniają porównanie wyników poszczególnych badań. Ponadto, dopuszczenie w badaniach zmiany leczenia chorych z grupy komparatora po progresji i stosowania leku eksperymentalnego (procedura *crossover*) znacznie komplikuje wnioskowanie dotyczące wpływu nowego leczenia na OS.

W starszych badaniach nad efektywnością leczenia systemowego komparatorem był IFN- α — pierwszy lek o udowodnionej efektywności w leczeniu chorych na przerzutowego RCC, obecnie jednak mający znaczenie historyczne. W aktualnie prowadzonych badaniach nad leczeniem pierwszej linii komparatorem jest zwykle sunitynib — lek, który jako pierwszy okazał się bardziej skutecznym od IFN- α .

W badaniu III fazy AVOREN porównywano skojarzenie bewacyzumabu i IFN- α z monoterapią INF- α w przerzutowym ccRCC. Mediana PFS zwiększyła się z 5,4 miesiąca w przypadku IFN- α do 10,2 miesiąca w przypadku zastosowania skojarzenia bewacyzumabu z IFN- α . Mediana OS w tym badaniu nie różniła się istot-

nie dla obu grup chorych, jednak w badaniu AVOREN dopuszczano stosowanie bewacyzumabu + IFN- α po progresji na IFN- α [115].

Monoterapia sunitynibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego RCC została porównana z IFN- α w badaniu III fazy, do którego kwalifikowano chorych po leczeniu chirurgicznym guza pierwotnego z dominującym utkaniem jasnokomórkowym, z grupy o rokowaniu korzystnym i pośrednim w skali MSKCC. Całkowite przeżycie było dłuższe u chorych leczonych sunitynibem (26,4 miesiąca) w porównaniu z przyjmującymi INF- α (21,8 miesiąca) pomimo zastosowania leczenia sunitynibem u chorych z progresją w grupie leczonej pierwotnie INF- α . Mediana PFS wyniosła 11 miesięcy dla sunitynibu w porównaniu z 5 miesiącami dla IFN- α , co także było istotne statystycznie. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 47% dla sunitynibu i 12% dla IFN- α . Wszystkie obserwowane różnice były istotne statystycznie [116]. Wyniki tego badania ostatecznie spowodowały, że monoterapia IFN- α w leczeniu ccRCC przestała być rekomendowana, a sunitynib stał się pierwszym TKI stosowanym w leczeniu pierwszej linii. Kolejnym TKI stosowanym w pierwszej linii leczenia stał się pazopanib. Lek ten został porównany z sunitynibem w ramach badania III fazy COMPARTZ o założeniu *non-inferiority*. W badaniu tym wykazano, że pazopanib nie jest znamienne gorszy od sunitynibu w odniesieniu do PFS i OS. Autorzy badania podnosili kwestię lepszej tolerancji leczenia pazopanibem [117], co w pewnym zakresie potwierdzono w badaniu PISCES, w którym porównano preferencje chorych dotyczące leczenia. Chorzy preferowali pazopanib (70% wobec 22%) z powodu mniejszej objawowej toksyczności związanej z tym lekiem [118]. Pazopanib jest zarejestrowany w Europie w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych z zaawansowanym RCC oraz w leczeniu chorych, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC.

Tiwozanib porównano z sorafenibem w badaniu III fazy u chorych na zaawansowanego ccRCC. Zastosowany komparator — sorafenib — budzi wątpliwości, ponieważ żadne badanie III fazy nie wykazało, by był skuteczniejszy od IFN- α w pierwszej linii leczenia. Chociaż mediana PFS w pierwszej linii była znamienne lepsza dla tiwozanibu niż dla sorafenibu (12,7 miesiąca wobec 9,1 miesiąca), nie zaobserwowano znamienych różnic w OS [119]. Zaskoczeniem okazał się fakt, że mediana OS była większa dla sorafenibu (29,3 miesiąca) niż dla tiwozanibu (28,8 miesiąca). Tiwozanib jest zarejestrowany w leczeniu pierwszej linii u chorych na zaawansowanego RCC, jednak w Polsce lek ten nie jest refundowany.

W badaniu III fazy porównującym aksytynib z sorafenibem w pierwszej linii leczenia w przerzutowym jasnokomórkowym RCC nie wykazano istotnej różnicy w medianie PFS między grupami leczenia — w efekcie nie zarejestrowano aksytynibu w tym wskazaniu [120].

W badaniu II fazy CABOSUN, obejmującym 157 chorych na zaawansowanego RCC z pośrednim i wysokim ryzykiem wg IMDC, porównano w pierwszej linii leczenia kabozantynib i sunitynib. Kabozantynib zwiększył medianę PFS o 3,2 miesiąca (odpowiednio: 8,6 miesiąca wobec 5,3 miesiąca), co przełożyło się na znamienne zmniejszenie względnego ryzyka progresji lub zgonu o 52% (HR = 0,48; 95% CI 0,31–0,74). Odsetek obiektywnych odpowiedzi i korzyści klinicznych wyniósł, odpowiednio, 20% i 74% dla kabozantynibu w porównaniu z 9% i 47% dla sunitynibu. Wczesne progresje choroby wystąpiły u 18% chorych leczonych kabozantynibem wobec 29% dla sunitynibu. W badaniu CABOSUN nie wykazano jednak poprawy OS po zastosowaniu kabozantynibu w odniesieniu do sunitynibu. Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia występowały z porównywalną częstością dla kabozantynibu i sunitynibu. Ze względu na ograniczenia analiz statystycznych w ramach badania II fazy dowody są słabszej jakości, a korzyść wykazano wyłącznie w odniesieniu do PFS oraz odpowiedzi obiektywnych [121].

7.3.5.2. Inhibitor kinazy mTOR

Temsirolimus — inhibitor kinazy serynowo-treoni nowej mTOR (*mammalian target of rapamycin kinase*) — był oceniany w badaniu III fazy u chorych na zaawansowanego RCC (także o histologii innej niż ccRCC), o rokowaniu niekorzystnym wg skali MSKCC. Chorych przydzielano losowo do trzech ramion otrzymujących: (i) temsirolimus w monoterapii, (ii) IFN- α w monoterapii lub (iii) skojarzenie temsirolimusu z IFN- α . Chorzy otrzymujący temsirolimus uzyskiwali znamienne lepsze mediany OS i PFS niż chorzy w pozostałych ramionach. Mediany PFS i OS wynosiły, odpowiednio: 5,5 miesiąca, 4,7 miesiąca i 3,1 miesiąca oraz 10,9 miesiąca, 8,4 miesiąca i 7,3 miesiąca dla temsirolimusu, IFN- α oraz temsirolimusu z IFN- α [122]. Na podstawie tego badania temsirolimus został zarejestrowany w leczeniu pierwszej linii u chorych na zaawansowanego RCC, u których występują co najmniej 3 czynniki ryzyka wg MSKCC.

7.3.5.3. Inhibitory punktów kontrolnych

W badaniu CheckMate 214 dwulekowa immunoterapia inhibitorami punktów kontrolnych (ICI, *immune checkpoint inhibitor*): receptora programowanej śmierci (PD-1, *programmed death receptor 1*) (niwolumab) i antygenu 4 limfocytów T cytotoksycznych (CTLA-4, *cytotoxic T cell antigen 4*) (ipilimumab) została porównana z leczeniem sunitynibem u chorych na przerzutowego RCC zawierającego komponentę jasnokomórkową. W badaniu wykazano, że immunoterapia jest znamienne bardziej efektywna w przypadku chorych o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym wg skali IMDC (77% biorących udział w badaniu), przy czym analiza podgrup potwierdziła te wyniki dla rokowania zarówno pośredniego, jak i nie-

korzystnego [123]. Dla chorych o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym (rozpatrywanych łącznie) mediany PFS były podobne i wynosiły 8,2 miesiąca (immunoterapia) i 8,4 miesiąca (sunitynib), ale zastosowanie immunoterapii przełożyło się na znamienne zmniejszenie ryzyka progresji o 23% (HR = 0,77; 95% CI 0,65–0,90). W populacji o niekorzystnym i pośrednim rokowaniu wg IMDC odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 42% i 27%, a odsetek całkowitych odpowiedzi 9% i 1%, odpowiednio dla immunoterapii i sunitynibu. Mediana OS w ramieniu z immunoterapią nie została osiągnięta, a w ramieniu z sunitynibem wynosiła 26,6 miesiąca, co przełożyło się na znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu u chorych z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem o 34% (HR = 0,66; 95% CI 0,54–0,80). Jakość życia chorych poddawanych immunoterapii była istotnie lepsza od jakości życia chorych otrzymujących sunitynib. Poprawa rokowania po zastosowaniu immunoterapii występowała niezależnie od ekspresji liganda dla receptora PD-1 (PD-L1) [124]. Opóźnienie w rejestracji leczenia przez Europejską Agencję Medyczną wynikało z niejasnej roli ipilimumabu w skojarzeniu z inhibitorem PD-1 i zgodnie z zaleceniem prowadzone jest badanie porównujące bezpośrednio wartość niwolumabu stosowanego wyłącznie lub z ipilimumabem. Ostatecznie na podstawie badania niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem został zarejestrowany w Europie do leczenia pierwszej linii zaawansowanego RCC u dorosłych chorych z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

7.3.5.4. Inhibitory punktów kontrolnych w skojarzeniu z inhibitorami kinaz

W badaniu III fazy Keynote-426 w pierwszej linii leczenia porównano skojarzenie aksytynibu i pembrolizumabu z monoterapią sunitynibem u chorych na zaawansowanego ccRCC. W badaniu wykazano, że szacowany odsetek chorych, którzy żyli po 12 miesiącach, wyniósł 89,9% w ramieniu ze skojarzeniem pembrolizumabu i aksytynibu oraz 78,3% w ramieniu z sunitynibem. Odpowiednie szacunki dla 18 miesięcy OS wyniosły 82,3% i 72,1%. Mediana OS nie została osiągnięta w żadnej grupie. Skojarzenie pembrolizumabu i aksytynibu wiązało się ze znamienym zmniejszeniem względnego ryzyka zgonu o 47% w porównaniu z sunitynibem (HR = 0,53; 95% CI 0,38–0,74). Mediana PFS wynosiła 15,1 miesiąca w grupie eksperymentalnej i 11,1 miesiąca w grupie sunitynibu, co przełożyło się na znamienne zmniejszenie względnego ryzyka progresji o 31% (HR = 0,69; 95% CI 0,57–0,84). Korzyści ze stosowania pembrolizumabu i aksytynibu w odniesieniu do OS i PFS zaobserwowano we wszystkich kategoriach ryzyka wg IMDC (jednak tylko w grupach o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym różnice te były istotne statystycznie), niezależnie od ekspresji PD-L1 [125]. Na podstawie tego badania pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem został

zarejestrowany do leczenia pierwszej linii chorych na zaawansowanego ccRCC.

W kolejnym badaniu III fazy porównano w pierwszej linii leczenia efektywność aksytynibu w skojarzeniu z awelumabem oraz sunitynibu u chorych na przerzutowego RCC z obecną komponentą jasnokomórkową. Wykazano, że mediana PFS wyniosła 13,8 miesiąca w grupie leczonej awelumabem i aksytynibem w porównaniu z 8,4 miesiąca u chorych otrzymujących sunitynib (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,69). Wśród chorych w całej populacji z korzystnym, średnim i niskim ryzykiem wg IMDC, którzy otrzymywali awelumab z aksytynibem, odpowiednio 68,1%, 51,3% i 30,6% uzyskało obiektywne odpowiedzi w porównaniu z 37,5%, 25,4% i 11,3% chorych, którzy otrzymali sunitynib. Brak jest danych odnośnie do OS w tym badaniu [126]. W Europie awelumab jest zarejestrowany w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pierwszej linii u dorosłych chorych na zaawansowanego RCC.

Rekomendacje

- U chorych po radykalnym chirurgicznym usunięciu raka nerkowokomórkowego nie zaleca się systemowego leczenia uzupełniającego (I, A).
- Leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu z interferonem- α nie poprawia czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z samym interferonem- α i nie jest postępowaniem z wyboru (I, C).
- Sunitynib i pazopanib są lekami o porównywalnej aktywności u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z grupy o dobrym i pośrednim rokowaniu (I, A).
- Sunitynib i pazopanib mają potwierdzoną wartość, jednak u części chorych w pierwszej kolejności należy rozważyć immunoterapię lub immunoterapię w połączeniu z inhibitorami kinaz (I, B).
- Aksytynib w monoterapii nie powinien być stosowany w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (I, A).
- Kabozantynib jest bardziej aktywny niż sunitynib w leczeniu chorych na jasnokomórkowego raka nerki z grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji, ale nie udowodniono wpływu na czas całkowitego przeżycia (I, A).
- Zastosowanie kabozantynibu powinno być rozważane u chorych na raka jasnokomórkowego nerki z grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania z przeciwwskazaniami do terapii opartych na inhibitorach punktów kontrolnych, szczególnie w przypadku konieczności uzyskania szybkiej odpowiedzi (I, B).
- Temsyrolimus poprawia rokowanie chorych na raka nerkowokomórkowego należących do grupy niekorzystnego rokowania, jednak korzyści klinicz-

ne są bardzo ograniczone w porównaniu z innymi terapiami (I, C).

- Zastosowanie skojarzenia niwolumabu i ipilimumabu u chorych na raka nerkowokomórkowego należących do grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania znamienne poprawia rokowanie w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji i całkowitego w porównaniu z sunitynibem (I, A).
- Skojarzenie pebrolizumabu z aksytynibem w odniesieniu do sunitynibu u chorych na raka nerkowokomórkowego znamienne poprawia rokowanie w zakresie przeżycia wolnego od progresji i całkowitego, jednocześnie wiążąc się z bardzo niskim ryzykiem braku korzyści z zastosowanego leczenia (I, A).

7.3.6. Leczenie drugiej linii chorych na jasnokomórkowego RCC

Historycznie leczenie drugiej linii było rozważane wyłącznie u chorych na zaawansowanego ccRCC po niepowodzeniu zastosowania cytokin (np. IFN- α). Lekami charakteryzującymi się znamieną aktywnością w porównaniu z placebo w odniesieniu do PFS — ale nie OS — były sorafenib, pazopanib i aksytynib. Należy pamiętać, że cytokiny, które nie są już praktycznie stosowane u chorych na RCC, charakteryzują się zupełnie innym mechanizmem działania niż ICI. W związku z tym ekstrapolacja danych dotyczących aktywności TKI stosowanych po cytokinach na ich przydatność po stosowaniu ICI jest nieuzasadniona.

7.3.6.1. Leczenie po inhibitorach kinaz tyrozynowych

Pierwszym lekiem o udowodnionej aktywności u chorych po niepowodzeniu leczenia TKI był ewerolimus, który jest inhibitorem kinazy mTOR. W badaniu III fazy RECORD-1 u chorych po niepowodzeniu terapii sunitynibem i/lub sorafenibem ewerolimus w porównaniu z placebo znamienne zwiększył medianę PFS o 3 miesiące (4,9 miesiąca wobec 1,9 miesiąca), redukując względne ryzyko progresji o 67% (HR = 0,33; $p < 0,001$) [127]. W badaniu tym nie zaobserwowano jednak istotnej korzyści z zastosowania ewerolimusu w odniesieniu do OS (badanie zakładało podanie leku aktywnego po progresji w trakcie przyjmowania placebo). Chociaż stosowanie leku wiązało się z działaniami niepożądanymi, to nie wykazano istotnych różnic pod względem parametrów jakości życia chorych. Pierwszym TKI o wyraźnej aktywności w leczeniu II linii po niepowodzeniu terapii TKI był aksytynib. W badaniu III fazy aksytynib w porównaniu z sorafenibem pozwolił na znamienne zwiększenie mediany PFS z 5,7 miesiąca do 8,3 miesiąca, co przełożyło się na 35-procentową redukcję względnego ryzyka progresji (HR = 0,65; $p < 0,0001$). Nie zaobserwowano jednak znamienych różnic w odniesieniu do OS (mediany, odpowiednio, 19,2 miesiąca oraz 20,1 miesiąca) [128].

Istotny postęp w leczeniu drugiej linii chorych na RCC nastąpił w momencie pojawienia się niwolumabu i kabozantynibu. W równolegle prowadzonych badaniach klinicznych oba leki po raz pierwszy w historii umożliwiły znamienne poprawę OS chorych na ccRCC po niepowodzeniu terapii TKI w porównaniu z aktywnym komparatorem, którym był ewerolimus [129, 130]. W badaniu Check-Mate 025 zastosowanie niwolumabu w porównaniu z ewerolimusem przełożyło się na znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu o 27% (HR = 0,73; 95% CI 0,62–0,85) bez istotnego wpływu na PFS (HR = 0,88; p = 0,11). Niwolumab pozwolił również na uzyskanie korzyści klinicznych u 60% chorych z odsetkiem obiektywnych odpowiedzi na poziomie 26%, jednak u ponad 1/3 chorych (35%) nie zaobserwowano żadnych korzyści z zastosowania niwolumabu (progresja choroby przy pierwszej ocenie) [130]. Niwolumab powodował typowe działania niepożądane związane z aktywacją mechanizmów autoimmunologicznych, ale jakość życia chorych była wyraźnie lepsza w odniesieniu do jakości życia chorych przyjmujących ewerolimus [131].

Z kolei zastosowanie kabozantynibu w ramach badania METEOR w porównaniu z ewerolimusem wiązało się ze znamiennej redukcją ryzyka zarówno zgonu — o 30% (HR = 0,70; 95% CI 0,58–0,85), jak i progresji — o 42% (HR = 0,58; 95% CI 0,45–0,75) [129]. Kabozantynib pozwolił na uzyskanie korzyści klinicznych u 87% chorych z odsetkiem obiektywnych odpowiedzi na poziomie 24%, a tylko niecałe 10% chorych nie odnosiło żadnej korzyści z zastosowania tego leku. Klinicznie istotne działania niepożądane kabozantynibu dotyczyły przede wszystkim występowania biegunk, o częstości i nasileniu wyraźnie większych niż w przypadku przyjmowania innych TKI. Z kolei profil innych działań niepożądanych można uznać za typowy dla leków tej klasy. Pomimo częstszego występowania działań niepożądanych w ramieniu otrzymującym kabozantynib jakość życia chorych leczonych tym lekiem nie różniła się istotnie w odniesieniu do ewerolimusu. Dodatkowo, czas do istotnego pogorszenia jakości życia chorych był istotnie dłuższy w przypadku kabozantynibu [132].

Obecnie lekami z wyboru w leczeniu drugiej linii chorych na zaawansowanego ccRCC są niwolumab i kabozantynib. Oba leki znamienne poprawiają rokowanie chorych, a lek należy wybierać rozważnie z uwzględnieniem potencjalnych korzyści i zagrożeń. Na podstawie analiz podgrup badania z niwolumabem stwierdzono, że lek ten jest aktywny u chorych należących do grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania wg IMDC. Z uwagi na fakt, że nie wykazał istotnego wpływu na PFS, a ponad 30% chorych nie odnieśli żadnej korzyści z jego zastosowania, stanowi optymalny wybór u chorych bez cech wyniszczenia, bezobjawowych lub skąpoobjawowych, bez zagrożenia kryzą narządową, nieotrzymujących antybiotykoterapii w ciągu miesiąca

poprzedzającego leczenie. Z kolei kabozantynib wydaje się lepszą opcją w ramach leczenia drugiej linii u chorych z grupy korzystnego i pośredniego rokowania wg IMDC, z objawami i dużym zaawansowaniem choroby oraz wymagających szybkiej i głębokiej odpowiedzi na leczenie.

7.3.6.2. Leczenie po immunoterapii niwolumabem i ipilimumabem

Ze względu na brak prospektywnych badań klinicznych oceniających skuteczność systemowego leczenia chorych otrzymujących nowoczesną immunoterapię opartą na skojarzeniu ipilimumabu i niwolumabu optymalnym postępowaniem wydaje się zastosowanie kabozantynibu. W analizach retrospektywnych badania METEOR wykazano, że kabozantynib charakteryzował się większą aktywnością niż ewerolimus u chorych otrzymujących w ramach wcześniejszej linii leczenia immunoterapię opartą na ICI.

7.3.6.3. Leczenie po immunoterapii skojarzonej z inhibitorem kinaz tyrozynowych

Brak jest obecnie jakichkolwiek dowodów wskazujących na skuteczność jakiegokolwiek formy leczenia systemowego u chorych na RCC po niepowodzeniu terapii opartej na skojarzeniu ICI i TKI (np. pemrolizumab i aksytynib). W związku z tym postępowaniem z wyboru jest kwalifikacja chorych otrzymujących wcześniej takie leczenie do badań klinicznych. W przypadku braku możliwości kwalifikacji chorych do badań klinicznych do rozważenia pozostaje zastosowanie innych TKI (szczególnie kabozantynibu, jeżeli nie był stosowany w ramach leczenia skojarzonego) lub ewerolimusu.

Rekomendacje

- Lekami z wyboru w drugiej linii leczenia jasnokomórkowego raka nerki są kabozantynib i niwolumab (I, A).
- Chorzy, którzy w pierwszej linii otrzymali inhibitor wielokinazowy (sunitynib, pazopanib), w drugiej linii powinni otrzymać kabozantynib (I, A) lub niwolumab (I, A).
- Chorzy, którzy w pierwszej linii otrzymali niwolumab z ipilimumabem, w drugiej linii powinni otrzymać kabozantynib (III, B) lub aksytynib (IV, B).
- U chorych, którzy w pierwszej linii otrzymali skojarzenie immunoterapii i inhibitora kinazy tyrozynowej, w drugiej linii można rozważyć zastosowanie innego TKI (jeżeli nie był stosowany w ramach leczenia skojarzonego) lub ewerolimusu (IV, C).
- Zastosowanie kabozantynibu w drugiej linii leczenia wiąże się z najmniejszym ryzykiem niepowodzenia terapii (I, C).

7.3.7. Leczenie trzeciej linii chorych na jasnokomórkowego RCC

Leczenie trzeciej linii powinno być rozważane u chorych w dobrym stanie ogólnym i z zachowaną

wydolnością narządową, u których nie stwierdza się przeciwwskazań do leczenia systemowego. Postępowanie to wpływa na wydłużenie OS [133, 134]. Korzyści wynikające z zastosowania czwartej i kolejnych linii leczenia są ograniczone [135–137] i takie postępowanie można rozważać jedynie u wybranych chorych. Wybór odpowiedniej strategii terapeutycznej zależy od sytuacji klinicznej oraz rodzaju i tolerancji wcześniej stosowanego leczenia. Preferowane jest włączanie chorych do badań klinicznych.

7.3.7.1. Leki ukierunkowane molekularnie

W badaniu III fazy, w którym porównywano skuteczność kabozantynibu i ewerolimusu po niepowodzeniu leczenia antyangiogenne, 29% chorych otrzymało wcześniej dwie lub więcej linii leczenia (w tym blisko 5% również ICI). W tej grupie stwierdzono znamienne wyższą skuteczność kabozantynibu — redukcja względnego ryzyka progresji wyniosła 49% (HR 0,51; 0,35–0,74) [129]. Aktywność kabozantynibu w trzeciej i kolejnych liniach leczenia, w tym także po wcześniejszym zastosowaniu ICI, wykazano też w badaniach retrospektywnych [138, 139]. Z kolei w badaniu GOLD potwierdzono aktywność sorafenibu w trzeciej linii leczenia w populacji chorych leczonych wcześniej TKI-VEGFR oraz ewerolimusem. Zastosowanie sorafenibu wiązało się z redukcją masy nowotworu u 46% chorych, a u 4% leczonych stwierdzono odpowiedź obiektywną [140].

W populacji włączonej do wspomnianego już badania RECORD-1 26% chorych otrzymało wcześniej dwie linie leczenia TKI-VEGFR (sunitynib oraz sorafenib) [127]. Zastosowanie ewerolimusu wiązało się z wydłużeniem PFS w porównaniu z placebo (mediana, odpowiednio, 4 miesiące oraz 1,8 miesiąca). Jednak jeśli weźmie się pod uwagę niższą aktywność ewerolimusu w odniesieniu do kabozantynibu oraz niwolumabu, racjonalne wydaje się jego zastosowanie u chorych po niepowodzeniu terapii sekwencyjnej z wykorzystaniem powyższych leków lub w przypadku braku możliwości zastosowania wspomnianych leków.

7.3.7.2. Immunoterapia

Obecnie jedynym ICI zarejestrowanym w leczeniu chorych na zaawansowanego RCC po niepowodzeniu wcześniejszej terapii jest niwolumab. We wspomnianym już badaniu rejestracyjnym Check-Mate 025 28% chorych otrzymywało niwolumab w ramach leczenia trzeciej linii [130]. W tej grupie stwierdzono zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 11% (HR 0,89; 95% CI 0,61–1,29), natomiast w analizie *post-hoc* danych z powyższego badania zaobserwowano redukcję ryzyka zgonu o 35% (HR 0,65; 95% CI 0,43–0,99) [141].

W przypadku leczenia czwartej lub kolejnych linii decyzja dotycząca wyboru strategii terapii powinna być podejmowana indywidualnie, z uwzględnieniem wcze-

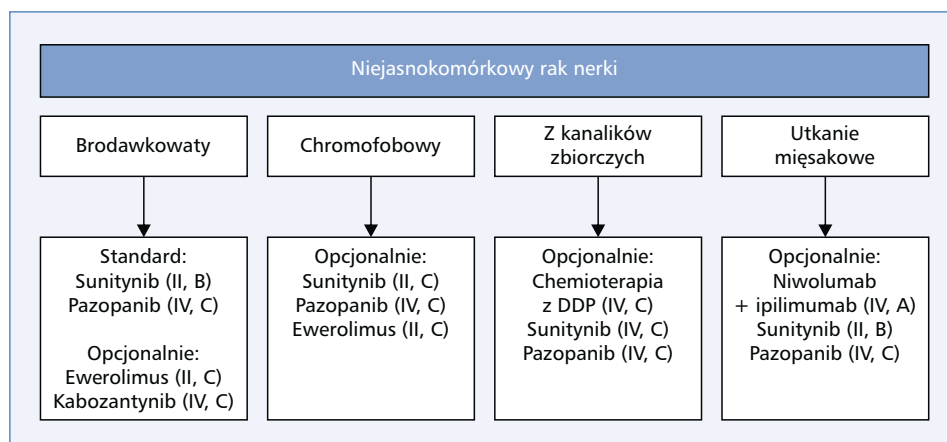
niejszego postępowania, odpowiedzi na leczenie oraz jego tolerancji (w tym przetrwałych powikłań wcześniejszego leczenia). Dopuszczalne jest zastosowanie ewerolimusu, innego niż wcześniej stosowane TKI-VEGFR lub ponowne wykorzystanie TKI-VEGFR w przypadku efektywności takiego leczenia w przeszłości. Nie zaleca się ponownego stosowania immunoterapii.

Rekomendacje

- Leczenie trzeciej linii powinno być rozważane u chorych na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki w dobrym stanie ogólnym, bez przeciwwskazań do leczenia systemowego (III, A).
- Decyzja dotycząca zastosowania czwartej lub kolejnych linii leczenia powinna być podejmowana indywidualnie (IV, C).
- Chorzy na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po sekwencyjnym stosowaniu inhibitorów wielokinazowych powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii niwolumab (I, B).
- Chorzy na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po sekwencyjnym leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej i niwolumabem powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii kabozantynib (I, B).
- U chorych na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po leczeniu inhibitorem wielokinazowym oraz ewerolimusem w leczeniu trzeciej linii można zastosować sorafenib (I, B), kabozantynib (IV, B) lub niwolumab (IV, B).
- Chorzy na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po sekwencyjnym leczeniu ipilimumabem z niwolumabem, a następnie inhibitorem wielokinazowym powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii kabozantynib (IV, B).
- Chorzy na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po sekwencyjnym leczeniu ipilimumabem z niwolumabem, a następnie kabozantynibem powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii ewerolimus (IV, C).
- Chorzy na uogólnionego jasnokomórkowego raka nerki po sekwencyjnym leczeniu z użyciem skojarzenia inhibitora wielokinazowego i immunoterapii, a następnie kabozantynibu powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii ewerolimus (IV, C).

7.3.8. Leczenie chorych na niejasnokomórkowego zaawansowanego RCC

Dane dotyczące efektywności leczenia systemowego zaawansowanych RCC o histologii innej niż jasnokomórkowa (nie-ccRCC) są ograniczone. Z powodu relatywnie rzadkiego występowania ich reprezentacja w populacjach chorych włączonych do prospektywnych badań klinicznych III fazy była niewielka bądź protokoły całkowicie wykluczały możliwość ich rekrutacji. Z tego względu w przypadkach nie-ccRCC wskazane jest kwalifikowanie chorych do kontrolowanych badań



Rycina 3. Postępowanie w przypadku chorych na zaawansowanego raka niejasnokomórkowego

klinicznych. Współczesna wiedza dotycząca skuteczności dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu nie-ccRCC opiera się przede wszystkim na wynikach małych badań prospektywnych lub na analizie podgrup większych badań, które z reguły oceniały efektywność TKI lub inhibitorów kinazy serynowo-treoninowej [142, 143].

Najwięcej danych w populacji chorych z nie-ccRCC dotyczy stosowania sunitynibu. Z uwagi na konstrukcję tych badań oraz ich założenia statystyczne uzyskane wyniki nie mogły dostarczyć jednoznacznych odpowiedzi dotyczących skuteczności testowanych leków u chorych na nie-ccRCC; obserwowano w nich trend sugerujący przewagę sunitynibu nad ewerolimusem. Dane te potwierdzono w przeprowadzonych następnie badaniach rozszerzonego dostępu, kolejnych analizach retrospektywnych oraz analizie podgrup w procesie rejestracyjnym dla temsyrolimusu.

Dostępne dane sugerują także skuteczność innych leków ukierunkowanych molekularnie (ewerolimus, sorafenib, pazopanib i temsyrolimus), przy czym do większości badań włączano wyłącznie chorych na brodawkowatego lub chromofobowego RCC. Ostatnio opublikowane wyniki prospektywnych badań klinicznych z zastosowaniem ICI układu immunologicznego sugerują aktywność kliniczną tej formy immunoterapii u chorych na nie-ccRCC wcześniej poddanych innej formie leczenia.

Algorytm leczenia systemowego pierwszej linii stworzony na podstawie wyżej omówionych badań i zgodny z zaleceniami ESMO przedstawia rycina 3.

Współcześnie brak jest danych, na których można by oprzeć zalecenia dotyczące drugiej linii leczenia systemowego raków nie-ccRCC. Niemniej dla występującego najczęściej brodawkowatego RCC akceptowalne jest zastosowanie leków jak w przypadku rozpoznania ccRCC.

Inhibitory cMET wykazały aktywność w guzach brodawkowatych ze stwierdzoną mutacją lub amplifikacją genu *CMET* [144]. Z kolei kryzotynib oraz inne

inhibitory cMET mogą stanowić w przyszłości istotną alternatywę dla klasycznych TKI o aktywności antyangiogennej (anty-VEGF).

Część chorych na chromofobowego RCC może odnieść korzyść z leczenia inhibitorami mTOR, ponieważ wykazano, że mutacje w obrębie chromosomu 7 prowadzą do utraty funkcjonalnego genu dla follikuliny i wtórnie do zwiększonej aktywności kompleksu mTOR.

Dostępne dane sugerują obecność obfitego naciekania zapalnego w obrębie guzów z utkaniem mięsakowym, czyli cechą histologiczną związaną ze złym rokowaniem. Raki nerkowokomórkowe z komponentą mięsakową wydają się podatne na terapię ICI. W tej sytuacji takie strategie terapeutyczne jak skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem czy pembrolizumabu z aksytynibem powinny być brane pod uwagę jako opcja z wyboru [124, 125].

Ze względu na fakt, że biologia RCC wywodzących się z kanalików zbiorczych oraz raków rdzeniastych nerki jest bardzo zbliżona do biologii agresywnych postaci raków wywodzących się z komórek nabłonka przejściowego, u chorych z tymi rozpoznaniem stosuje się klasyczną chemioterapię (np. schemat cisplatyna z gemcytabiną, MVAC) [145–147]. Niestety, wyniki leczenia tych podtypów RCC pozostają niezadowolające, a odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie nie przekracza 30%. Brak jest również bezpośredniego porównania poszczególnych schematów w tych wskazaniach [148, 149]. Skąpe dane dotyczące efektywności immunoterapii w tej grupie chorych sugerują jednak znikomą korzyść kliniczną dostępnych opcji terapeutycznych [148].

7.3.9. Leki antyosteolityczne

Stosowanie kwasu zoledronowego u chorych na RCC z mnogimi zmianami przerzutowymi w kościach jest postępowaniem paliatywnym, które zmniejsza częstość powikłań kostnych i wydłuża czas do ich wystąpienia bez znamienego wpływu na OS. Podczas stosowania kwasu zoledronowego konieczne jest monitorowanie

czynności nerek. Podawanie kwasu zoledronowego może być rozważane u chorych na uogólnionego RCC z przewidywanym dłuższym przeżyciem. Porównywalną wartość wykazano dla denosumabu.

7.4. Radioterapia

Raka nerkowokomórkowego uznaje się za nowotwór promieniooporny i radioterapia nie jest rutynowo zalecaną metodą leczenia.

Radioterapia przedoperacyjna

Wyniki jedynych badań prospektywnych dotyczących zastosowania radioterapii przedoperacyjnej w leczeniu pierwotnie operacyjnego RCC opublikowano w latach 70. ubiegłego wieku. W obydwu stosowano niskie całkowite dawki promieniowania: 30 Gy w 15 frakcjach po 2 Gy lub 33 Gy w 15 frakcjach po 2,2 Gy z wykorzystaniem standardowych technik radioterapii. Nie wykazano poprawy przeżyć 5-letnich w porównaniu z samodzielną nefrektomią [150]. Obecnie takie postępowanie nie jest rekomendowane.

Radioterapia śródoperacyjna

Istnieją tylko pojedyncze doniesienia na temat radioterapii śródoperacyjnej chorych na RCC, głównie zaawansowanego miejscowo lub z miejscowym nawrotem nowotworu. Badanie obejmujące największą grupę 98 chorych wykazało porównywalne z samodzielną nefrektomią wyniki przeżyć związanych z nowotworem i przeżyć bezobjawowych [151]. Ze względu na skąpość danych radioterapia śródoperacyjna nie jest rekomendowana i powinna być stosowana jedynie w ramach badań klinicznych.

Radioterapia pooperacyjna

Rola radioterapii w leczeniu uzupełniającym chorych na miejscowo niezaawansowanego RCC po nefrektomii nie została jednoznacznie ustalona. Doświadczenia z lat 70. i 80. ubiegłego wieku wskazywały na pogorszenie wyników leczenia po zastosowaniu uzupełniającej radioterapii [152]. Badania z tamtego okresu zawierały jednak błędy metodologiczne (np. małe grupy nieprawidłowo dobranych chorych) i stosowano w nich techniki radioterapii, które nie pozwalały na skuteczną redukcję dawki w narządach krytycznych — było to prawdopodobną przyczyną wyższej toksyczności leczenia i niższego odsetka 5-letnich przeżyć u chorych poddanych radioterapii w porównaniu z grupą poddaną jedynie operacji. Również późniejsze badania nie potwierdziły wartości uzupełniającej radioterapii [153]. W metaanalizie danych z siedmiu badań (dwóch prospektywnych i pięciu retrospektywnych) wykazano wzrost odsetka wyleczeń miejscowych po zastosowaniu pooperacyjnej radioterapii, lecz bez wpływu na OS [154]. Reasumując, poopera-

cjna radioterapia może być brana pod uwagę u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu miejscowego, głównie z dodatnimi marginesami operacyjnymi i przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych. Powinna być jednak stosowana jedynie w ramach badań klinicznych do czasu potwierdzenia jej wartości w badaniach z randomizacją z wykorzystaniem nowoczesnych technik radioterapii, takich jak radioterapia z intensywną modulacją natężenia wiązki promieniowania (IMRT, *intensity-modulated radiation therapy*).

Radioterapia samodzielna

Opinia o promieniooporności RCC może być błędna, ponieważ zastosowanie nowoczesnych technik radioterapii umożliwia podanie wysokich dawek promieniowania w jednej (radiochirurgia — SRS, *stereotactic radiosurgery*) lub kilku frakcjach (radioterapia stereotaktyczna — SBRT, *stereotactic body radiotherapy*). Pozwala to na przełamanie promieniooporności przy jednoczesnym zmniejszeniu ryzyka uszkodzenia tkanek zdrowych. Taki sposób postępowania oprócz bezpośredniego niszczenia komórek raka poprzez aktywację drogi ceramidowej może również indukować tzw. efekt abskopalny. Uwolnione produkty rozpadu guza nowotworowego stają się widoczne dla układu immunologicznego, powodując jego „odmaskowanie” i skuteczne niszczenie komórek raka. Efekt ten może zostać wzmocniony przez równoczesne zastosowanie terapii celowanych. Doświadczenia z radioterapii stereotaktycznej przerzutów RCC do mózgu, pokazujące poprawę wyników kontroli miejscowej, stały się podstawą do zastosowania tej metody u chorych na miejscowo zaawansowanego RCC, którzy nie kwalifikują się do nefrektomii [155]. W kilku badaniach prospektywnych wykazano obiecujące odsetki 2-letnich wyleczeń miejscowych, wynoszące ponad 90% przy akceptowalnej toksyczności. Brak dowodów z badań z randomizacją nie pozwala na ustalenie optymalnej dawki promieniowania i sposobu jej frakcjonowania ani też na rekomendowanie takiego postępowania w rutynowej praktyce klinicznej. Radiochirurgia i radioterapia stereotaktyczna pierwotnego RCC powinny być stosowane jedynie w ramach badań klinicznych.

Radioterapia w chorobie oligometastatycznej

Wiele badań retrospektywnych wskazuje na poprawę wyników leczenia chorych na RCC po pierwotnej nefrektomii, u których zastosowano metastazektomię, radiochirurgię lub radioterapię stereotaktyczną w przypadku oligometastatycznego nawrotu choroby [156, 157]. Zarówno w przypadku przerzutów śródczaszkowych, jak i pozaczaszkowych odsetki kontroli miejscowych sięgają 90%, a mediana OS wynosi od 7 do 26 miesięcy. W badaniach prospektywnych z randomizacją potwierdzono wpływ radiochirurgii łoża pooperacyjnej na zmniejszenie ryzyka nawrotu miejscowego u chorych z przerzutami do

mózgu po zabiegu doszczętnej metastazektomii w porównaniu z obserwacją. Dodatkowo, wykazano zmniejszenie zaburzeń funkcji poznawczych w porównaniu z napromienianiem całego mózgu [158, 159].

Radiochirurgia i radioterapia stereotaktyczna są rekomendowanymi metodami leczenia chorych z przerzutami RCC do mózgu.

Uzyskanie kontroli zmian przerzutowych w mózgu za pomocą radioterapii jest wskazane przed rozpoczęciem leczenia antyangiogennego.

Radioterapia paliatywna

Liczne doniesienia wskazują, że radioterapia stanowi skuteczną metodę kontroli objawów wywołanych progresją miejscową lub rozsiewem RCC. Umożliwia zmniejszenie bólu spowodowanego rozsiewem do kości lub naciekaniem spłotów nerwowych oraz opanowanie objawów związanych z mnogimi przerzutami w mózgu. Stosowane dawki całkowite i sposoby frakcjonowania są uzależnione przede wszystkim od stopnia sprawności chorych, lokalizacji przerzutów i objętości napromienianych tkanek. Odpowiedź na radioterapię uzyskuje się u ponad 50% chorych [160, 161]. Radioterapia jest metodą rekomendowaną w kontroli objawów u chorych na uogólnionego RCC.

Rekomendacje

- Radioterapia stereotaktyczna jest zalecaną opcją postępowania u chorych na raka nerkowokomórkowego z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (II, A).
- Radioterapia stanowi wartościową opcję terapeutyczną w leczeniu objawowym chorych na uogólnionego raka nerkowokomórkowego (III, B).
- Radioterapia stereotaktyczna stanowi alternatywę dla chirurgicznej metastazektomii (III, B).

8. Obserwacja po zakończonym leczeniu

Cele obserwacji chorych z rozpoznaniem RCC po zakończeniu leczenia chirurgicznego obejmują monitorowanie i/lub rozpoznawanie charakteru powikłań pozabiegowych oraz zaburzeń czynności nerek lub nerki, a także wykrywanie nawrotów miejscowych lub w drugiej nerce i przerzutów odległych.

Brak jest konsensusu dotyczącego zasad monitorowania chorych na RCC po zakończeniu leczenia. Nie istnieją również prospektywne badania naukowe analizujące rokowanie chorych w zależności od momentu rozpoznania nawrotu. Intensywny nadzór z wykorzystaniem badań obrazowych nie jest konieczny u wszystkich chorych, ale obserwacja po zakończeniu leczenia jest uzasadniona (szczególnie w przypadku chorych leczonych z założeniem radykalnym).

Dostępne są duże kohortowe badania obserwacyjne o długim czasie trwania [162, 163]. Wykazano w nich korzyść w odniesieniu do przeżycia chorych objętych ustrukturyzowanym protokołem obserwacji w porównaniu z chorymi nieobserwowanymi [164]. Wyniki odległe po operacji guzów o niskim stopniu zaawansowania (T1a) są prawie zawsze doskonałe. Uzasadniona jest więc gradacja intensywności monitorowania, oparta na ryzyku wystąpienia nawrotu i/lub uogólnienia choroby. Ryzyko powinno zostać określone na podstawie klasyfikacji *UISS for Renal Cell Carcinoma* [165, 166] (tab. 9). Obecnie rekomenduje się zatem spersonalizowane i oparte na ryzyku nawrotu monitorowanie po zakończeniu leczenia z wykorzystaniem regularnych badań obrazowych (tab. 10).

Do monitorowania onkologicznego najczęściej wykorzystuje się TK, a USG tylko w niektórych przypadkach. Badania PET-TK, PET-MR oraz scyntygrafia nie są rutynowo zalecane. U chorych z grupy niskiego ryzyka obserwacja powinna uwzględniać spodziewane korzyści oraz narażenie na promieniowanie jonizujące. Aby zmniejszyć ekspozycję na promieniowanie, można wykorzystywać obrazowanie metodą MR. U chorych z grup średniego lub wysokiego ryzyka powinno się wykonywać TK klatki piersiowej, brzucha i miednicy.

Obserwacja po leczeniu powinna dotyczyć również monitorowania funkcji nerek/nerki z uwzględnieniem oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi wraz z GFR. Wielokrotnie powtarzane oraz długoterminowe monitorowanie pracy górnych dróg moczowych wskazane jest w przypadku występowania zaburzeń czynności nerek zarówno przed operacją, jak i po niej [167]. Rekomenduje się również regularną ocenę sercowo-naczyniowych czynników ryzyka.

U chorych poddanych częściowej nefrektomii nawrót miejscowy choroby występuje rzadko, ale istotne jest wczesne jego rozpoznanie z uwagi na potencjalną kwalifikację do ponownego leczenia zabiegowego o założeniu radykalnym [168, 169]. Nawrót choroby zasadniczej w drugiej nerce jest również rzadki (1–2%), może wystąpić późno (mediana 5–6 lat) i może być związany z dodatnimi marginesami chirurgicznymi, wieloogniskowością i wyższym stopniem zaawansowania histopatologicznego [170]. Oprócz wczesnego wykrycia miejscowego nawrotu choroby nowotworowej prawidłowe monitorowanie chorych na RCC po zakończeniu leczenia ma na celu także wczesne wykrycie przerzutów odległych. W późno wykrytej chorobie przerzutowej zazwyczaj występują ograniczenia możliwości leczenia miejscowego (metastazektomia chirurgiczna, radioterapia stereotaktyczna), które stanowią postępowanie z wyboru w chorobie oligometastatycznej. Ponadto, wykrycie nawrotu/uogólnienia przy małej całkowitej masie guza może zwiększyć skuteczność terapii systemowej.

Tabela 9. Zintegrowany system oceny ryzyka w RCC (UISS for RCC)

Choroba zlokalizowana (każde T, N0, M0)			
Cecha T	Zróźnicowanie	Stan sprawności w skali ECOG	Ryzyko
T1	Fuhrman 1–2	0	Niskie
		≥ 1	Pośrednie
	Fuhrman 3–4	Każde	
T2	Każde	Każde	
T3	Fuhrman 1	0	
		≥ 1	
	Fuhrman > 1	0	
		≥ 1	Wysokie
Przerzuty (N1, N2 lub M1)			
N1M0	Każde	Każde	Niskie
N2M0/M1	Fuhrman 1	0	
		≥ 1	Pośrednie
	Fuhrman 2	0	Niskie
		≥ 1	Pośrednie
	Fuhrman 3	Każde	
	Fuhrman 4	0	
	≥ 1	Wysokie	
Rokowanie			
Zaawansowanie	Ryzyko	Odsetek przeżyć 5-letnich	
Choroba zlokalizowana	Niskie	91,1%	
	Pośrednie	80,4%	
	Wysokie	54,7%	
Choroba przerzutowa	Niskie	32%	
	Pośrednie	19,5%	
	Wysokie	0%	

Tabela 10. Harmonogram obserwacji chorych na RCC po zakończeniu leczenia chirurgicznego

Profil ryzyka	Obserwacja				
	6 miesięcy	1 rok	2 lata	3 lata	> 3 lat
Niski	USG	TK	USG	TK	TK raz na 2 lata, edukacja pacjenta dotycząca ryzyka nawrotu, wynoszącego około 10%
Pośredni/wysoki	TK	TK	TK	TK	TK raz na 2 lata

TK — tomografia komputerowa klatki piersiowej i brzucha, alternatywnie obrazowanie brzucha z użyciem rezonansu magnetycznego; USG — ultrasonografia jamy brzusznej, nerek/nerki i/lub łoża po usuniętej nerce

Kontrowersje dotyczą optymalnego czasu trwania obserwacji. Według niektórych autorów kontynuacja obrazowania powyżej 5 lat jest nieefektywna kosztowo; jednak późne przerzuty są częściej zmianami pojedynczymi, co uzasadnia agresywne podejście w leczeniu z intencją wyleczenia. Z kolei u chorych, u których dojdzie do rozwoju nowego ogniska raka w przeciwległej nerce, wykrycie nowotworu na wczesnym etapie często umożli-

wia przeprowadzenie chirurgicznego leczenia nerkooszczędzającego. W przypadku guzów < 4 cm nie ma różnicy między częściową i radykalną nefrektomią w odniesieniu do nawrotów podczas obserwacji [171]. Obecnie dostępne są różne nomogramy pozwalające oszacować prawdopodobieństwo nawrotu nowotworu, rozwoju przerzutów czy późniejszego zgonu, które mogą być wykorzystywane w codziennej praktyce klinicznej [172, 173].

Rekomendacje

- Strategia monitorowania chorych na raka nerkowokomórkowego po zakończeniu leczenia powinna się opierać na ryzyku nawrotu choroby (III, A).
- Należy bacznie obserwować chorych po zabiegu nerkooszczędzającym z dodatnim marginesem chirurgicznym lub jeśli rozmiar guza przekraczał 7 cm (III, C).

Piśmiennictwo

1. Montori VM, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine. *JAMA*. 2008; 300(15): 1814–1816, doi: [10.1001/jama.300.15.1814](#), indexed in Pubmed: [18854545](#).
2. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017; 28(10): 2340–2366, doi: [10.1093/annonc/mdx310](#), indexed in Pubmed: [28945867](#).
3. Krzakowski M, Wysocki P, Jassem J, et al. Algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych — propozycje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. *Onkol Prak Klin*. 2015; 11(1): 9–15.
4. Antwi SO, Eckel-Passow JE, Diehl ND, et al. Coffee consumption and risk of renal cell carcinoma. *Cancer Causes Control*. 2017; 28(8): 857–866, doi: [10.1007/s10552-017-0913-z](#), indexed in Pubmed: [28647866](#).
5. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology*. 2005; 236(2): 441–450, doi: [10.1148/radiol.2362040218](#), indexed in Pubmed: [16040900](#).
6. Choudhary S, Rajesh A, Mayer NJ, et al. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. *Clin Radiol*. 2009; 64(5): 517–522, doi: [10.1016/j.crad.2008.12.011](#), indexed in Pubmed: [19348848](#).
7. Hindman N, Ngo L, Genega EM, et al. Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? *Radiology*. 2012; 265(2): 468–477, doi: [10.1148/radiol.12112087](#), indexed in Pubmed: [23012463](#).
8. Silverman SG, Pedrosa I, Ellis JH, et al. Bosniak classification of cystic renal masses, version 2019: an update proposal and needs assessment. *Radiology*. 2019; 292(2): 475–488, doi: [10.1148/radiol.2019182646](#), indexed in Pubmed: [31210616](#).
9. Kang SK, Zhang A, Pandharipande PV, et al. DWI for renal mass characterization: systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. *AJR Am J Roentgenol*. 2015; 205(2): 317–324, doi: [10.2214/AJR.14.13930](#), indexed in Pubmed: [26204281](#).
10. Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL. Imaging of advanced renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2010; 28(3): 253–261, doi: [10.1007/s00345-010-0557-z](#), indexed in Pubmed: [20458484](#).
11. Putra LG, Minor TX, Bolton DM, et al. Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Urology*. 2009; 74(3): 535–539, doi: [10.1016/j.urology.2008.07.050](#), indexed in Pubmed: [19604560](#).
12. Defortescu G, Cornu JN, Béjar S, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasonography and magnetic resonance imaging for the assessment of complex renal cysts: A prospective study. *Int J Urol*. 2017; 24(3): 184–189, doi: [10.1111/iju.13289](#), indexed in Pubmed: [28147450](#).
13. Capogrosso P, Capitanio U, La Croce G, et al. Follow-up After Treatment for Renal Cell Carcinoma: The Evidence Beyond the Guidelines. *Eur Urol Focus*. 2016; 1(3): 272–281, doi: [10.1016/j.euf.2015.04.001](#), indexed in Pubmed: [28723399](#).
14. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology*. 2007; 243(1): 148–157, doi: [10.1148/radiol.2431062144](#), indexed in Pubmed: [17267695](#).
15. Grünwald V, Eberhardt B, Bex A, et al. An interdisciplinary consensus on the management of bone metastases from renal cell carcinoma. *Nat Rev Urol*. 2018; 15(8): 511–521, doi: [10.1038/s41585-018-0034-9](#), indexed in Pubmed: [29904105](#).
16. Liu Y. The place of FDG PET/CT in renal cell carcinoma: value and limitations. *Front Oncol*. 2016; 6: 201, doi: [10.3389/fonc.2016.00201](#), indexed in Pubmed: [27656421](#).
17. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(6): 1471–1474, doi: [10.1245/s10434-010-0985-4](#), indexed in Pubmed: [20180029](#).
18. Verhoest G, Avakian R, Bensalah K, et al. Urinary collecting system invasion is an independent prognostic factor of organ confined renal cell carcinoma. *J Urol*. 2009; 182(3): 854–859, doi: [10.1016/j.juro.2009.05.017](#), indexed in Pubmed: [19616244](#).
19. Anderson CB, Clark PE, Morgan TM, et al. Urinary collecting system invasion is a predictor for overall and disease-specific survival in locally invasive renal cell carcinoma. *Urology*. 2011; 78(1): 99–104, doi: [10.1016/j.urology.2011.02.039](#), indexed in Pubmed: [21550647](#).
20. Gilbert SM, Murphy AM, Katz AE, et al. Reevaluation of TNM staging of renal cortical tumors: recurrence and survival for T1N0M0 and T3aN0M0 tumors are equivalent. *Urology*. 2006; 68(2): 287–291, doi: [10.1016/j.urology.2006.02.012](#), indexed in Pubmed: [16904438](#).
21. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer*. 2011; 117(13): 2873–2882, doi: [10.1002/cncr.25836](#), indexed in Pubmed: [21692048](#).
22. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol*. 2000; 163(4): 1090–5; quiz 1295, doi: [10.1016/s0022-5347\(05\)67699-9](#), indexed in Pubmed: [10737472](#).
23. Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC, et al. Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. *Cancer*. 2005; 104(3): 511–520, doi: [10.1002/cncr.21206](#), indexed in Pubmed: [15973740](#).
24. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002; 20(1): 289–296, doi: [10.1200/JCO.2002.20.1.289](#), indexed in Pubmed: [11773181](#).
25. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2013; 14(2): 141–148, doi: [10.1016/S1470-2045\(12\)70559-4](#), indexed in Pubmed: [23312463](#).
26. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(3): 293–300, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)71222-7](#), indexed in Pubmed: [25681967](#).
27. Hollingsworth JM, Miller DC, Dignault S, et al. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis. *Cancer*. 2007; 109(9): 1763–1768, doi: [10.1002/cncr.22600](#), indexed in Pubmed: [17351954](#).
28. Lane BR, Abouassaly R, Gao T, et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer*. 2010; 116(13): 3119–3126, doi: [10.1002/cncr.25184](#), indexed in Pubmed: [20564627](#).
29. Smaldone MC, Kutikov A, Eggleston BL, et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. *Cancer*. 2012; 118(4): 997–1006, doi: [10.1002/cncr.26369](#), indexed in Pubmed: [21766302](#).
30. Pierorazio PM, Johnson MH, Ball MW, et al. Five-year analysis of a multi-institutional prospective clinical trial of delayed intervention and surveillance for small renal masses: the DISSRM registry. *Eur Urol*. 2015; 68(3): 408–415, doi: [10.1016/j.eururo.2015.02.001](#), indexed in Pubmed: [25698065](#).
31. Uzosike AC, Patel HD, Alam R, et al. Growth kinetics of small renal masses on active surveillance: variability and results from the DISSRM registry. *J Urol*. 2018; 199(3): 641–648, doi: [10.1016/j.juro.2017.09.087](#), indexed in Pubmed: [28951284](#).
32. Jiang K, Tang K, Guo X, et al. Laparoscopic cryoablation vs. percutaneous cryoablation for treatment of small renal masses: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8(16): 27635–27644, doi: [10.18632/oncotarget.15273](#), indexed in Pubmed: [28199973](#).
33. Aboumarzouk OM, Ismail M, Breen DJ, et al. Laparoscopic vs percutaneous cryotherapy for renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Endourol*. 2018; 32(3): 177–183, doi: [10.1089/end.2017.0791](#), indexed in Pubmed: [29212363](#).
34. O'Malley RL, Berger AD, Kanofsky JA, et al. A matched-cohort comparison of laparoscopic cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses. *BJU Int*. 2007; 99(2): 395–398, doi: [10.1111/j.1464-410X.2006.06554.x](#), indexed in Pubmed: [17092288](#).
35. Ko YH, Park HS, Moon DuG, et al. A matched-cohort comparison of laparoscopic renal cryoablation using ultra-thin cryoprobes with open partial nephrectomy for the treatment of small renal cell carcinoma. *Cancer Res Treat*. 2008; 40(4): 184–189, doi: [10.4143/crt.2008.40.4.184](#), indexed in Pubmed: [19688128](#).
36. Guillotreau J, Haber GP, Autorino R, et al. Robotic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal mass. *Eur Urol*.

- 2012; 61(5): 899–904, doi: [10.1016/j.eururo.2012.01.007](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.01.007), indexed in Pubmed: 22264680.
37. Deng W, Chen L, Wang Y, et al. Cryoablation versus partial nephrectomy for clinical stage T1 renal masses: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer*. 2019; 10(5): 1226–1236, doi: [10.7150/jca.28881](https://doi.org/10.7150/jca.28881), indexed in Pubmed: 30854132.
 38. Trudeau V, Larcher A, Boehm K, et al. Comparison of postoperative complications and mortality between laparoscopic and percutaneous local tumor ablation for T1a renal cell carcinoma: a population-based study. *Urology*. 2016; 89: 63–67, doi: [10.1016/j.urology.2015.08.043](https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.08.043), indexed in Pubmed: 26514977.
 39. Young EE, Castle SM, Gorbatiy V, et al. Comparison of safety, renal function outcomes and efficacy of laparoscopic and percutaneous radio frequency ablation of renal masses. *J Urol*. 2012; 187(4): 1177–1182, doi: [10.1016/j.juro.2011.11.099](https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.11.099), indexed in Pubmed: 22357170.
 40. Lian H, Guo H, Zhang G, et al. Single-center comparison of complications in laparoscopic and percutaneous radiofrequency ablation with ultrasound guidance for renal tumors. *Urology*. 2012; 80(1): 119–124, doi: [10.1016/j.urology.2012.01.085](https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.01.085), indexed in Pubmed: 22633890.
 41. Kim SD, Yoon SG, Sung GT. Radiofrequency ablation of renal tumors: four-year follow-up results in 47 patients. *Korean J Radiol*. 2012; 13(5): 625–633, doi: [10.3348/kjr.2012.13.5.625](https://doi.org/10.3348/kjr.2012.13.5.625), indexed in Pubmed: 22977331.
 42. Patel N, Cranston D, Akhtar MZ, et al. Active surveillance of small renal masses offers short-term oncological efficacy equivalent to radical and partial nephrectomy. *BJU Int*. 2012; 110(9): 1270–1275, doi: [10.1111/j.1464-410X.2012.11130.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11130.x), indexed in Pubmed: 22564495.
 43. Takaki H, Yamakado K, Soga N, et al. Midterm results of radiofrequency ablation versus nephrectomy for T1a renal cell carcinoma. *Jpn J Radiol*. 2010; 28(6): 460–468, doi: [10.1007/s11604-010-0451-z](https://doi.org/10.1007/s11604-010-0451-z), indexed in Pubmed: 20661697.
 44. Pan XW, Cui XM, Huang H, et al. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy for treatment of renal masses: A systematic review and meta-analysis. *Kaohsiung J Med Sci*. 2015; 31(12): 649–658, doi: [10.1016/j.kjms.2015.09.007](https://doi.org/10.1016/j.kjms.2015.09.007), indexed in Pubmed: 26709228.
 45. Rivero JR, De La Cerda J, Wang H, et al. Partial nephrectomy versus thermal ablation for clinical stage T1 renal masses: systematic review and meta-analysis of more than 3,900 patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2018; 29(1): 18–29, doi: [10.1016/j.jvir.2017.08.013](https://doi.org/10.1016/j.jvir.2017.08.013), indexed in Pubmed: 29102464.
 46. Atwell TD, Schmit GD, Boorjian SA, et al. Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. *AJR Am J Roentgenol*. 2013; 200(2): 461–466, doi: [10.2214/AJR.12.8618](https://doi.org/10.2214/AJR.12.8618), indexed in Pubmed: 23345372.
 47. Samarasekera D, Khalifeh A, Autorino R, et al. 1795 Percutaneous radiofrequency ablation versus percutaneous cryoablation: long-term outcomes following ablation for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2013; 189(4S), doi: [10.1016/j.juro.2013.02.2845](https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.2845).
 48. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011; 59(4): 543–552, doi: [10.1016/j.eururo.2010.12.013](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.12.013).
 49. Butler BP, Novick AC, Miller DP, et al. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. *Urology*. 1995; 45(1): 34–40, doi: [10.1016/s0090-4295\(95\)96306-5](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(95)96306-5), indexed in Pubmed: 7817478.
 50. D'Armiento M, Damiano R, Feleppa B, et al. Elective conservative surgery for renal carcinoma versus radical nephrectomy: a prospective study. *Br J Urol*. 1997; 79(1): 15–19, doi: [10.1046/j.1464-410X.1997.02973.x](https://doi.org/10.1046/j.1464-410X.1997.02973.x), indexed in Pubmed: 9043488.
 51. Gratzke C, Seitz M, Bayrle F, et al. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2009; 104(4): 470–475, doi: [10.1111/j.1464-410X.2009.08439.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08439.x), indexed in Pubmed: 19239445.
 52. Kunath F, Schmidt S, Krabbe LM, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical localised renal masses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 5: CD012045, doi: [10.1002/14651858.CD012045.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012045.pub2), indexed in Pubmed: 28485814.
 53. Sun M, Bianchi M, Trinh QD, et al. Comparison of partial vs radical nephrectomy with regard to other-cause mortality in T1 renal cell carcinoma among patients aged ≥ 75 years with multiple comorbidities. *BJU Int*. 2013; 111(1): 67–73, doi: [10.1111/j.1464-410X.2012.11254.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11254.x), indexed in Pubmed: 22612472.
 54. Shuch B, Hanley J, Lai J, et al. Urologic Diseases in America Project. Overall survival advantage with partial nephrectomy: a bias of observational data? *Cancer*. 2013; 119(16): 2981–2989, doi: [10.1002/cncr.28141](https://doi.org/10.1002/cncr.28141), indexed in Pubmed: 23674264.
 55. MacLennan S, Imamura M, Lapitan M, et al. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol*. 2012; 62(6): 1097–1117, doi: [10.1016/j.eururo.2012.07.028](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.028).
 56. Shekariz B, Upadhyay J, Shekariz H, et al. Comparison of costs and complications of radical and partial nephrectomy for treatment of localized renal cell carcinoma. *Urology*. 2002; 59(2): 211–215, doi: [10.1016/s0090-4295\(01\)01514-x](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01514-x), indexed in Pubmed: 11834387.
 57. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG), Southwest Oncology Group (SWOG), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2007; 51(6): 1606–1615, doi: [10.1016/j.eururo.2006.11.013](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.11.013), indexed in Pubmed: 17140723.
 58. Miller DC, Schonlau M, Litwin MS, et al. Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. *Cancer*. 2008; 112: 511–520.
 59. Mir MC, Derweesh I, Porpiglia F, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical T1B and T2 renal mass: A meta-analysis of over 9000 cases. *J Urol*. 2016.
 60. Janssen MWW, Linxweiler J, Terwey S, et al. Survival outcomes in patients with large (≥ 7 cm) clear cell renal cell carcinomas treated with nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: Results of a multicenter cohort with long-term follow-up. *PLoS One*. 2018; 13(5): e0196427, doi: [10.1371/journal.pone.0196427](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196427), indexed in Pubmed: 29723225.
 61. Hemal AK, Kumar A, Kumar R, et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol*. 2007; 177(3): 862–866, doi: [10.1016/j.juro.2006.10.053](https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.10.053), indexed in Pubmed: 17296361.
 62. Peng B, Zheng JH, Xu DF, et al. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy and open nephrectomy for radical treatment of renal cell carcinoma: A comparison of clinical outcomes. *Acad J Second Mil Med Univ*. 2006.
 63. Nadler RB, Loeb S, Clemens JQ, et al. A prospective study of laparoscopic radical nephrectomy for T1 tumors — is transperitoneal, retroperitoneal or hand assisted the best approach? *J Urol*. 2006; 175(4): 1230–3; discussion 1234, doi: [10.1016/S0022-5347\(05\)00686-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00686-5), indexed in Pubmed: 16515966.
 64. Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF, et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol*. 2005; 173(1): 38–41, doi: [10.1097/01.ju.0000145886.26719.73](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000145886.26719.73), indexed in Pubmed: 15592021.
 65. Asimakopoulos AD, Miano R, Annino F, et al. Robotic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review. *BMC Urol*. 2014; 14: 75, doi: [10.1186/1471-2490-14-75](https://doi.org/10.1186/1471-2490-14-75), indexed in Pubmed: 25234265.
 66. Lane BR, Gill IS. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol*. 2010; 183(2): 473–479, doi: [10.1016/j.juro.2009.10.023](https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.10.023), indexed in Pubmed: 20006866.
 67. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol*. 2007; 178(1): 41–46, doi: [10.1016/j.juro.2007.03.038](https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.03.038), indexed in Pubmed: 17574056.
 68. Gong EM, Orvieto MA, Zorn KC, et al. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *J Endourol*. 2008; 22(5): 953–957, doi: [10.1089/end.2007.0300](https://doi.org/10.1089/end.2007.0300), indexed in Pubmed: 18363510.
 69. Minervini A, Ficarra V, Rocco F, et al. SATURN Project-LUNA Foundation. Simple enucleation is equivalent to traditional partial nephrectomy for renal cell carcinoma: results of a nonrandomized, retrospective, comparative study. *J Urol*. 2011; 185(5): 1604–1610, doi: [10.1016/j.juro.2010.12.048](https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.12.048), indexed in Pubmed: 21419454.
 70. Chang KiD, Abdel Raheem A, Kim KH, et al. Functional and oncological outcomes of open, laparoscopic and robot-assisted partial nephrectomy: a multicentre comparative matched-pair analyses with a median of 5 years' follow-up. *BJU Int*. 2018; 122(4): 618–626, doi: [10.1111/bju.14250](https://doi.org/10.1111/bju.14250), indexed in Pubmed: 29645344.
 71. Masson-Lecomte A, Yates DR, Hupertan V, et al. A prospective comparison of the pathologic and surgical outcomes obtained after elective treatment of renal cell carcinoma by open or robot-assisted partial nephrectomy. *Urol Oncol*. 2013; 31(6): 924–929, doi: [10.1016/j.urolonc.2011.08.004](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2011.08.004), indexed in Pubmed: 21906969.
 72. Peyronnet B, Seisen T, Oger E, et al. French Committee of Urologic Oncology (CCAFU). Comparison of 1800 Robotic and Open Partial Nephrec-

- tomies for Renal Tumors. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(13): 4277–4283, doi: [10.1245/s10434-016-5411-0](https://doi.org/10.1245/s10434-016-5411-0), indexed in Pubmed: 27411552.
73. Choi JE, You JH, Kim DK, et al. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2015; 67(5): 891–901, doi: [10.1016/j.eururo.2014.12.028](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.12.028), indexed in Pubmed: 25572825.
 74. Arora S, Keeley J, Pucheril D, et al. What is the hospital volume threshold to optimize inpatient complication rate after partial nephrectomy? *Urol Oncol*. 2018; 36(7): 339.e17–339.e23, doi: [10.1016/j.urolonc.2018.04.009](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.04.009), indexed in Pubmed: 29773492.
 75. Peyronnet B, Tondut L, Bernhard JC, et al. Impact of hospital volume and surgeon volume on robot-assisted partial nephrectomy outcomes: a multicentre study. *BJU Int*. 2018; 121(6): 916–922, doi: [10.1111/bju.14175](https://doi.org/10.1111/bju.14175), indexed in Pubmed: 29504226.
 76. Wood EL, Adibi M, Qiao W, et al. Local tumor bed recurrence following partial nephrectomy in patients with small renal masses. *J Urol*. 2018; 199(2): 393–400, doi: [10.1016/j.juro.2017.09.072](https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.09.072), indexed in Pubmed: 28941919.
 77. Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. *Eur Urol*. 2010; 57(3): 466–471, doi: [10.1016/j.eururo.2009.03.048](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.03.048), indexed in Pubmed: 19359089.
 78. Tabayoyong W, Abouassaly R, Kiechle JE, et al. Variation in surgical margin status by surgical approach among patients undergoing partial nephrectomy for small renal masses. *J Urol*. 2015; 194(6): 1548–1553, doi: [10.1016/j.juro.2015.06.076](https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.06.076), indexed in Pubmed: 26094808.
 79. Kim S, Abouassaly R. Treatment of Patients with Positive Margins after Partial Nephrectomy. *J Urol*. 2016; 196(2): 301–302, doi: [10.1016/j.juro.2016.05.078](https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.05.078).
 80. Blom JHM, van Poppel H, Maréchal JM, et al. EORTC Genitourinary Tract Cancer Group. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol*. 2009; 55(1): 28–34, doi: [10.1016/j.eururo.2008.09.052](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.09.052), indexed in Pubmed: 18848382.
 81. Gershman B, Thompson R, Boorjian S, et al. Radical nephrectomy with or without lymph node dissection for high risk nonmetastatic renal cell carcinoma: a multi-institutional analysis. *J Urol*. 2018; 199(5): 1143–1148, doi: [10.1016/j.juro.2017.11.114](https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.11.114).
 82. Whitson JM, Harris CR, Reese AC, et al. Lymphadenectomy improves survival of patients with renal cell carcinoma and nodal metastases. *J Urol*. 2011; 185(5): 1615–1620, doi: [10.1016/j.juro.2010.12.053](https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.12.053), indexed in Pubmed: 21419453.
 83. Capitanio U, Suardi N, Matloob R, et al. Extent of lymph node dissection at nephrectomy affects cancer-specific survival and metastatic progression in specific sub-categories of patients with renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int*. 2014; 114(2): 210–215, doi: [10.1111/bju.12508](https://doi.org/10.1111/bju.12508), indexed in Pubmed: 24854206.
 84. Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol*. 2009; 181(6): 2430–2436, doi: [10.1016/j.juro.2009.02.027](https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.02.027), indexed in Pubmed: 19371896.
 85. May M, Brookman-Amisshah S, Pflanz S, et al. Pre-operative renal arterial embolisation does not provide survival benefit in patients with radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Br J Radiol*. 2009; 82(981): 724–731, doi: [10.1259/bjr/17514226](https://doi.org/10.1259/bjr/17514226), indexed in Pubmed: 19255117.
 86. Subramanian VS, Stephenson AJ, Goldfarb DA, et al. Utility of pre-operative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. *Urology*. 2009; 74(1): 154–159, doi: [10.1016/j.urology.2008.12.084](https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.12.084), indexed in Pubmed: 19428069.
 87. Lamb GWA, Bromwich EJ, Vasey P, et al. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy — natural history, complications, and outcome. *Urology*. 2004; 64(5): 909–913, doi: [10.1016/j.urology.2004.05.039](https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.05.039), indexed in Pubmed: 15533476.
 88. Moizadeh A, Libertino JA. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *J Urol*. 2004; 171(2 Pt 1): 598–601, doi: [10.1097/01.ju.0000108842.27907.47](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000108842.27907.47), indexed in Pubmed: 14713768.
 89. Pritchett TR, Lieskovsky G, Skinner DG. Extension of renal cell carcinoma into the vena cava: clinical review and surgical approach. *J Urol*. 1986; 135(3): 460–464, doi: [10.1016/s0022-5347\(17\)45691-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)45691-6), indexed in Pubmed: 3944886.
 90. Wilkinson CJ, Kimovec MA, Uejima T. Cardiopulmonary bypass in patients with malignant renal neoplasms. *Br J Anaesth*. 1986; 58(4): 461–465, doi: [10.1093/bja/58.4.461](https://doi.org/10.1093/bja/58.4.461), indexed in Pubmed: 3954927.
 91. Libertino JA, Zinman L, Watkins E. Long-term results of resection of renal cell cancer with extension into inferior vena cava. *J Urol*. 1987; 137(1): 21–24, doi: [10.1016/s0022-5347\(17\)43859-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)43859-6), indexed in Pubmed: 3795361.
 92. Neves RJ, Zincke H. Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *Br J Urol*. 1987; 59(5): 390–395, doi: [10.1111/j.1464-410x.1987.tb04832.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1987.tb04832.x), indexed in Pubmed: 3594097.
 93. Novick A, Stroom S, Pontes E. *Stewart's Operative Urology*. 2nd ed. Philadelphia: Williams & Wilkins. 1989.
 94. Hinman F. *Atlas of Urologic Surgery*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1998.
 95. Nesbitt JC, Soltero ER, Dinney CP, et al. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Ann Thorac Surg*. 1997; 63(6): 1592–1600, doi: [10.1016/s0003-4975\(97\)00329-9](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(97)00329-9), indexed in Pubmed: 9205155.
 96. Hatcher PA, Paulson DF, Anderson EE, et al. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol*. 1991; 145(1): 20–23, doi: [10.1016/s0022-5347\(17\)38235-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)38235-6), indexed in Pubmed: 1984092.
 97. Orihashi K, Sueda T, Usui T, et al. Deep hypothermic circulatory arrest for resection of renal tumor in the inferior vena cava: beneficial or deleterious? *Circ J*. 2008; 72(7): 1175–1177, doi: [10.1253/circj.72.1175](https://doi.org/10.1253/circj.72.1175), indexed in Pubmed: 18577831.
 98. Martínez-Salamanca JI, Huang WC, Millán I, et al. International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium. Prognostic impact of the 2009 UICC/AJCC TNM staging system for renal cell carcinoma with venous extension. *Eur Urol*. 2011; 59(1): 120–127, doi: [10.1016/j.eururo.2010.10.001](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.10.001), indexed in Pubmed: 20980095.
 99. Klaver S, Joniau S, Suy R, et al. Analysis of renal cell carcinoma with subdiaphragmatic macroscopic venous invasion (T3b). *BJU Int*. 2008; 101(4): 444–449, doi: [10.1111/j.1464-410x.2007.07257.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2007.07257.x), indexed in Pubmed: 18021278.
 100. Ficarra V, Galfano A, Guillé F, et al. A new staging system for locally advanced (pT3-4) renal cell carcinoma: a multicenter European study including 2,000 patients. *J Urol*. 2007; 178(2): 418–24; discussion 423, doi: [10.1016/j.juro.2007.03.104](https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.03.104), indexed in Pubmed: 17561128.
 101. Rini BI, Dorr TB, Elson P, et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(9): 1317–1324, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30196-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30196-6), indexed in Pubmed: 27498080.
 102. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytorreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol*. 2004; 171(3): 1071–1076, doi: [10.1097/01.ju.0000110610.61545.ae](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000110610.61545.ae), indexed in Pubmed: 14767273.
 103. Hanna N, Sun M, Meyer CP, et al. Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytorreductive nephrectomy: a national cancer data base study. *J Clin Oncol*. 2016; 34(27): 3267–3275, doi: [10.1200/JCO.2016.66.7931](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.7931), indexed in Pubmed: 27325852.
 104. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018; 379(5): 417–427, doi: [10.1056/NEJMoa1803675](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803675), indexed in Pubmed: 29860937.
 105. Bex A, Mulders P, Jewett M, et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytorreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019; 5(2): 164–170, doi: [10.1001/jamaoncol.2018.5543](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5543), indexed in Pubmed: 30543350.
 106. Mejean A, Thezenas S, Chevreau C, et al. Cytorreductive nephrectomy (CN) in metastatic renal cancer (mRCC): Update on Carmena trial with focus on intermediate IMDC-risk population. *J Clin Oncol*. 2019; 37(15 suppl): 4508–4508, doi: [10.1200/jco.2019.37.15_suppl.4508](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.4508).
 107. Freed SZ, Halperin JP, Gordon M. Idiopathic regression of metastases from renal cell carcinoma. *J Urol*. 1977; 118(4): 538–542, doi: [10.1016/s0022-5347\(17\)58099-4](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)58099-4), indexed in Pubmed: 916044.
 108. Marcus SG, Choyke PL, Reiter R, et al. Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytorreductive nephrectomy. *J Urol*. 1993; 150(2 Pt 1): 463–466, doi: [10.1016/s0022-5347\(17\)35514-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35514-3), indexed in Pubmed: 8326579.
 109. Barney J, Churchill E. Adenocarcinoma of the kidney with metastasis to the lung: cured by nephrectomy and lobectomy. *J Urol*. 1939; 42(3): 269–276, doi: [10.1016/s0022-5347\(17\)1516-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)1516-9).
 110. Ouzaid I, Capitanio U, Staehler M, et al. Young Academic Urologists Kidney Cancer Working Group of the European Association of Urology. Surgical metastasectomy in renal cell carcinoma: a systematic review. *Eur Urol Oncol*. 2019; 2(2): 141–149, doi: [10.1016/j.euo.2018.08.028](https://doi.org/10.1016/j.euo.2018.08.028), indexed in Pubmed: 31017089.
 111. Achkar T, Maranchie J, Appleman L. Metastasectomy in advanced renal cell carcinoma: a systematic review. *Kidney Cancer*. 2019; 3(1): 31–40, doi: [10.3233/kca-180042](https://doi.org/10.3233/kca-180042).
 112. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, et al. PROTECT investigators. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal

- cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2017; 35(35): 3916–3923, doi: [10.1200/JCO.2017.73.5324](#), indexed in Pubmed: [28902533](#).
113. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 387(10032): 2008–2016, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)00559-6](#), indexed in Pubmed: [26969090](#).
 114. Motzer RJ, Escudier B, Ravaud A, et al. S-TRAC Investigators. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med.* 2016; 375(23): 2246–2254, doi: [10.1056/NEJMoa1611406](#), indexed in Pubmed: [27718781](#).
 115. Larkin J, Eisen T. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006; 60(3): 216–226, doi: [10.1016/j.critrevonc.2006.06.008](#).
 116. Patil S, Figlin RA, Hutson TE, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27(22): 3584–3590, doi: [10.1200/JCO.2008.20.1293](#), indexed in Pubmed: [19487381](#).
 117. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013; 369(8): 722–731, doi: [10.1056/NEJMoa1303989](#), indexed in Pubmed: [23964934](#).
 118. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol.* 2014; 32(14): 1412–1418, doi: [10.1200/JCO.2013.50.8267](#), indexed in Pubmed: [24687826](#).
 119. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013; 31(30): 3791–3799, doi: [10.1200/JCO.2012.47.4940](#), indexed in Pubmed: [24019545](#).
 120. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(13): 1287–1294, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70465-0](#), indexed in Pubmed: [24206640](#).
 121. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer.* 2018; 94: 115–125, doi: [10.1016/j.ejca.2018.02.012](#), indexed in Pubmed: [29550566](#).
 122. Hudes GR, Carducci MA, Choueiri TK, et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356(22): 2271–2281, doi: [10.1056/NEJMoa066838](#), indexed in Pubmed: [17538086](#).
 123. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. CheckMate 214 investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(10): 1370–1385, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30413-9](#), indexed in Pubmed: [31427204](#).
 124. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. CheckMate 214 investigators. CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(14): 1277–1290, doi: [10.1056/NEJMoa1712126](#), indexed in Pubmed: [29562145](#).
 125. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2019; 380(12): 1116–1127, doi: [10.1056/NEJMoa1816714](#), indexed in Pubmed: [30779529](#).
 126. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2019; 380(12): 1103–1115, doi: [10.1056/NEJMoa1816047](#), indexed in Pubmed: [30779531](#).
 127. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. RECORD 1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer.* 2010; 116(18): 4256–4265, doi: [10.1002/cncr.25219](#), indexed in Pubmed: [20549832](#).
 128. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(6): 552–562, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70093-7](#), indexed in Pubmed: [23598172](#).
 129. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. METEOR investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(7): 917–927, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30107-3](#), indexed in Pubmed: [27279544](#).
 130. Escudier B, Sharma P, McDermott DF, et al. CheckMate 025 investigators. CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(19): 1803–1813, doi: [10.1056/NEJMoa1510665](#), indexed in Pubmed: [26406148](#).
 131. Cella D, Grünwald V, Nathan P, et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(7): 994–1003, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30125-5](#), indexed in Pubmed: [27283863](#).
 132. Cella D, Escudier B, Tannir NM, et al. Quality of life outcomes for cabozantinib versus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma: METEOR phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36(8): 757–764, doi: [10.1200/JCO.2017.75.2170](#), indexed in Pubmed: [29377755](#).
 133. Wells JC, Stukalin I, Norton C, et al. Third-line Targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol.* 2017; 71(2): 204–209, doi: [10.1016/j.eururo.2016.05.049](#), indexed in Pubmed: [27318422](#).
 134. Naito S, Ichihara O, Kato T, et al. Effect of third- and fourth-line systemic therapies for metastatic renal cell carcinoma. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 15451, doi: [10.1038/s41598-019-51305-7](#), indexed in Pubmed: [31664053](#).
 135. Vallet S, Pahernik S, Höfner T, et al. Renal Cancer Center at the National Center for Tumor Diseases (NCT) Heidelberg, Germany. Efficacy of targeted treatment beyond third-line therapy in metastatic kidney cancer: retrospective analysis from a large-volume cancer center. *Clin Genitourin Cancer.* 2015; 13(3): e145–e152, doi: [10.1016/j.clgc.2014.12.012](#), indexed in Pubmed: [25596830](#).
 136. Ralla B, Erber B, Goranova I, et al. Efficacy of fourth-line targeted therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis. *World J Urol.* 2016; 34(8): 1147–1154, doi: [10.1007/s00345-015-1740-z](#), indexed in Pubmed: [26676614](#).
 137. Yip SM, Wells C, Moreira R, et al. Checkpoint inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Cancer.* 2018; 124(18): 3677–3683, doi: [10.1002/cncr.31595](#), indexed in Pubmed: [30307610](#).
 138. Santoni M, Heng DY, Bracarda S, et al. Real-world data on cabozantinib in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma: focus on sequences and prognostic factors. *Cancers (Basel).* 2019; 12(1), doi: [10.3390/cancers12010084](#), indexed in Pubmed: [31905816](#).
 139. Prisciandaro M, Ratta R, Massari F, et al. Safety and efficacy of cabozantinib in metastatic renal-cell carcinoma: real-world data from an Italian managed access program. *Clin Genitourin Cancer.* 2018; 16(4): e945–e951, doi: [10.1016/j.clgc.2018.03.014](#), indexed in Pubmed: [29753637](#).
 140. Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ, et al. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(3): 286–296, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70030-0](#), indexed in Pubmed: [24556040](#).
 141. Escudier B, Sharma P, McDermott DF, et al. CheckMate 025 investigators. CheckMate 025 Investigators. CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2017; 72(6): 962–971, doi: [10.1016/j.eururo.2017.02.010](#), indexed in Pubmed: [28262413](#).
 142. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(3): 378–388, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00515-X](#), indexed in Pubmed: [26794930](#).
 143. Tannir NM, Jonasch E, Albiges L, et al. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. *Eur Urol.* 2016; 69(5): 866–874, doi: [10.1016/j.eururo.2015.10.049](#), indexed in Pubmed: [26626617](#).
 144. Schöffski P, Wozniak A, Escudier B, et al. Crizotinib achieves long-lasting disease control in advanced papillary renal-cell carcinoma type 1 patients with MET mutations or amplification. *EORTC 90101 CREATE trial.* *Eur J Cancer.* 2017; 87: 147–163, doi: [10.1016/j.ejca.2017.10.014](#), indexed in Pubmed: [29149761](#).
 145. Oudard S, Banu E, Vieillefond A, et al. GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Génitales). Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs

- Uro-Génitales) study. *J Urol*. 2007; 177(5): 1698–1702, doi: [10.1016/j.juro.2007.01.063](#), indexed in Pubmed: [17437788](#).
146. Shah AY, Karam JA, Malouf GG, et al. Management and outcomes of patients with renal medullary carcinoma: a multicentre collaborative study. *BJU Int*. 2017; 120(6): 782–792, doi: [10.1111/bju.13705](#), indexed in Pubmed: [27860149](#).
 147. Iacovelli R, Modica D, Palazzo A, et al. Clinical outcome and prognostic factors in renal medullary carcinoma: A pooled analysis from 18 years of medical literature. *Can Urol Assoc J*. 2015; 9(3-4): E172–E177, doi: [10.5489/cuaj.2373](#), indexed in Pubmed: [26085875](#).
 148. Dason S, Allard C, Sheridan-Jonah A, et al. Management of renal collecting duct carcinoma: a systematic review and the McMaster experience. *Curr Oncol*. 2013; 20(3): e223–e232, doi: [10.3747/co.20.1230](#), indexed in Pubmed: [23737692](#).
 149. Beckermann KE, Sharma D, Chaturvedi S, et al. Renal Medullary Carcinoma: Establishing Standards in Practice. *J Oncol Pract*. 2017; 13(7): 414–421, doi: [10.1200/JOP.2017.020909](#), indexed in Pubmed: [28697319](#).
 150. Juusela H, Malmio K, Alfthan O, et al. Preoperative irradiation in the treatment of renal adenocarcinoma. *Scand J Urol Nephrol*. 1977; 11(3): 277–281, doi: [10.3109/00365597709179965](#), indexed in Pubmed: [594674](#).
 151. Paly JJ, Hallemeier CL, Biggs PJ, et al. Outcomes in a multi-institutional cohort of patients treated with intraoperative radiation therapy for advanced or recurrent renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 88(3): 618–623, doi: [10.1016/j.ijrobp.2013.11.207](#), indexed in Pubmed: [24411190](#).
 152. Kjaer M, Iversen P, Hvidt V, et al. A randomized trial of postoperative radiotherapy versus observation in stage II and III renal adenocarcinoma. A study by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. *Scand J Urol Nephrol*. 1987; 21(4): 285–289, doi: [10.3109/00365598709180784](#), indexed in Pubmed: [3445125](#).
 153. Ulutin HC, Aksu G, Fayda M, et al. The value of postoperative radiotherapy in renal cell carcinoma: a single-institution experience. *Tumori*. 2006; 92(3): 202–206, indexed in Pubmed: [16869236](#).
 154. Tunio MA, Hashmi A, Rafi M. Need for a new trial to evaluate post-operative radiotherapy in renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol*. 2010; 21(9): 1839–1845, doi: [10.1093/annonc/mdq028](#), indexed in Pubmed: [20139152](#).
 155. Chang JH, Cheung P, Erler D, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy for primary renal cell carcinoma in non-surgical candidates: initial clinical experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016; 28(9): e109–e114, doi: [10.1016/j.clon.2016.04.002](#), indexed in Pubmed: [27131756](#).
 156. Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2014; 15(12): e549–e561, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70235-9](#), indexed in Pubmed: [25439697](#).
 157. Kothari G, Foroudi F, Gill S, et al. Outcomes of stereotactic radiotherapy for cranial and extracranial metastatic renal cell carcinoma: a systematic review. *Acta Oncol*. 2015; 54(2): 148–157, doi: [10.3109/0284186X.2014.939298](#), indexed in Pubmed: [25140860](#).
 158. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(8): 1040–1048, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30414-X](#), indexed in Pubmed: [28687375](#).
 159. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(8): 1049–1060, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30441-2](#), indexed in Pubmed: [28687377](#).
 160. Lee J, Hodgson D, Chow E, et al. A phase II trial of palliative radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2005; 104(9): 1894–1900, doi: [10.1002/cncr.21410](#), indexed in Pubmed: [16177996](#).
 161. Siva S, Kothari G, Muacevic A, et al. Radiotherapy for renal cell carcinoma: renaissance of an overlooked approach. *Nat Rev Urol*. 2017; 14(9): 549–563, doi: [10.1038/nrurol.2017.87](#), indexed in Pubmed: [28631740](#).
 162. Scoll BJ, Wong YN, Egleston BL, et al. Age, tumor size and relative survival of patients with localized renal cell carcinoma: a surveillance, epidemiology and end results analysis. *J Urol*. 2009; 181(2): 506–511, doi: [10.1016/j.juro.2008.10.026](#), indexed in Pubmed: [19084868](#).
 163. Capitanio U, Cloutier V, Zini L, et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int*. 2009; 103(11): 1496–1500, doi: [10.1111/j.1464-410X.2008.08259.x](#), indexed in Pubmed: [19076149](#).
 164. Beisland C, Guðbrandsdóttir G, Reisæter LAR, et al. A prospective risk-stratified follow-up programme for radically treated renal cell carcinoma patients: evaluation after eight years of clinical use. *World J Urol*. 2016; 34(8): 1087–1099, doi: [10.1007/s00345-016-1796-4](#), indexed in Pubmed: [26922650](#).
 165. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol*. 2004; 22(16): 3316–3322, doi: [10.1200/JCO.2004.09.104](#), indexed in Pubmed: [15310775](#).
 166. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002; 20(23): 4559–4566, doi: [10.1200/JCO.2002.05.111](#), indexed in Pubmed: [12454113](#).
 167. Pettus JA, Jang TL, Thompson RH, et al. Effect of baseline glomerular filtration rate on survival in patients undergoing partial or radical nephrectomy for renal cortical tumors. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83(10): 1101–1106, doi: [10.4065/83.10.1101](#), indexed in Pubmed: [18828969](#).
 168. Bruno JJ, Snyder ME, Motzer RJ, et al. Renal cell carcinoma local recurrences: impact of surgical treatment and concomitant metastasis on survival. *BJU Int*. 2006; 97(5): 933–938, doi: [10.1111/j.1464-410X.2006.06076.x](#), indexed in Pubmed: [16643473](#).
 169. Sandhu SS, Symes A, A'Hern R, et al. Surgical excision of isolated renal-bed recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2005; 95(4): 522–525, doi: [10.1111/j.1464-410X.2005.05331.x](#), indexed in Pubmed: [15705072](#).
 170. Bani-Hani AH, Leibovich BC, Lohse CM, et al. Associations with contralateral recurrence following nephrectomy for renal cell carcinoma using a cohort of 2,352 patients. *J Urol*. 2005; 173(2): 391–394, doi: [10.1097/01.ju.0000148951.71353.8b](#), indexed in Pubmed: [15643178](#).
 171. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol*. 2004; 171(6 Pt 1): 2181–2185, doi: [10.1097/01.ju.0000124846.37299.5e](#), indexed in Pubmed: [15126781](#).
 172. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FKH, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol*. 2007; 25(11): 1316–1322, doi: [10.1200/JCO.2006.06.1218](#), indexed in Pubmed: [17416852](#).
 173. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol*. 2005; 174(2): 466–72; discussion 472; quiz 801, doi: [10.1097/01.ju.0000165572.38887.da](#), indexed in Pubmed: [16006866](#).

Rak kanału i rak brzegu odbytu

Carcinoma of the anal canal and anal margin

Joanna Socha^{1, 2}, Krzysztof Bujko³

¹Zakład Radioterapii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

²Zakład Radioterapii, Częstochowskie Centrum Onkologii

³Zakład Radioterapii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Warszawie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Socha J, Bujko K. Carcinoma of the anal canal and anal margin. Oncol Clin Pract 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0036.

Należy cytować wersję pierwotną.

Słowa kluczowe: rak kanału odbytu, rak brzegu odbytu, diagnostyka, leczenie, wytyczne

Key words: anal canal carcinoma, anal margin carcinoma, diagnosis, treatment, follow-up, recommendations

Spis treści

Epidemiologia.....	439
Etiopatogeneza	439
Patomorfologia	439
Rozpoznawanie — ogólne zasady	439
Ocena zaawansowania	440
Leczenie raka płaskonabłonkowego kanału odbytu	441
Zasady radioterapii	441
Zasady chemioterapii stosowanej jednocześnie z radioterapią.....	442
Leczenie chirurgiczne	442
Powikłania	442
Rokowanie	443
Badania kontrolne po leczeniu	443
Chirurgiczne leczenie ratujące	443
Leczenie chorych z przerzutami odległymi	443
Leczenie raka gruczołowego kanału odbytu	444
Leczenie raka płaskonabłonkowego brzegu odbytu.....	444
Piśmiennictwo	444

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

1. Jakość naukowych dowodów

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

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

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

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

2. Kategorie rekomendacji

A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce

B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce

C — Wskazania określone indywidualnie

Epidemiologia

Raki kanału i brzegu odbytu występują rzadko — stanowią 1–2% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego. W 2017 roku w Polsce odnotowano 286 zachorowań [1]. Kobiety chorują częściej niż mężczyźni, a wiek zachorowania wynosi zwykle 60–65 lat. Rak brzegu odbytu i rak kanału odbytu są odrębnymi jednostkami klinicznymi, w których stosuje się często różne sposoby leczenia, co uzasadnia ich oddzielne omówienie. W przypadkach wątpliwych, kiedy guz zajmuje zarówno skórę brzegu odbytu, jak i kanał odbytu, o rozpoznaniu decyduje umiejscowienie głównej masy guza.

Etiopatogeneza

Czynnikami ryzyka raka kanału i brzegu odbytu są: infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papilloma virus*), infekcja ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), nawyki seksualne (bierne stosunki analne), przebyty rak szyjki macicy i leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu narządów. Uważa się, że największe znaczenie ma infekcja HPV, którą wykrywa się u 84% chorych. Rak brzegu odbytu może się rozwinąć na podłożu kłykcin kończystych.

Rak brzegu odbytu jest rakiem skóry umiejscowionym w promieniu 5 cm od ujścia odbytu. Kanał odbytu rozciąga się na długości 3–5 cm od ujścia odbytu do wyczuwalnej badaniem *per rectum* górnej granicy mięśnia łonowo-odbytniczego, gdzie łączy się z odbytnicą. Brzeg odbytu wyścielony jest nabłonkiem wielowarstwowym płaskim rogowaciejącym, a początkowy odcinek kanału odbytu — nabłonkiem wielowarstwowym płaskim nierogowaciejącym. Linia zębata stanowi górną granicę kanału odbytu. Powyżej rozpoczyna się nabłonek przejściowy, który przechodzi bez wyraźnej granicy w typowy dla jelita nabłonek jednowarstwowy gruczołowy walcowaty. Rak kanału odbytu najczęściej powstaje z nabłonka przejściowego, a zatem najczęściej lokalizuje się w górnej części kanału odbytu. Niekiedy, ze względu na brak barier anatomicznych, guz rozprzestrzenia się w kierunku odbytnicy, gdzie można wyczuć jego główną masę. Jeżeli stwierdza się raka płaskonabłonkowego, wówczas należy rozpoznać raka kanału odbytu, a nie odbytnicy. Raki płaskonabłonkowe odbytnicy występują bardzo rzadko i należy je rozpoznawać tylko wtedy, gdy guz nie łączy się z górnym brzegiem kanału odbytu.

Spyw chłonki ze skóry brzegu odbytu kieruje się do węzłów chłonnych pachwinowych, dalej do biodrowych zewnętrznych, a następnie do biodrowych wspólnych.

Chłonka kanału odbytu spływa w trzech kierunkach:

- dogłównym, początkowo poprzez węzły chłonne okołoodbytnicze w mezorektum, następnie do węzłów chłonnych zlokalizowanych wzdłuż przebiegu naczyń odbytniczych górnych i kręzkowych dolnych;
- bocznym, wzdłuż przebiegu naczyń odbytniczych środkowych do węzłów chłonnych biodrowych wewnętrznych, następnie biodrowych wspólnych i okołoaortalnych;
- do węzłów chłonnych pachwinowych, dalej do biodrowych zewnętrznych i następnie wspólnych.

Patomorfologia

Najczęstszym typem histologicznym nowotworów kanału odbytu jest rak płaskonabłonkowy, który może powstać z tzw. neoplazji śródnabłonkowej kanału odbytu dużego stopnia (HG-AIN, *high grade anal intraepithelial neoplasia*). Wcześniej rozpoznawane odmiany raka płaskonabłonkowego — *carcinoma basaloides*, *transitionalis*, *cloacogenes* i *keratodes* — są obecnie zgrupowane pod wspólną nazwą raka płaskonabłonkowego, ponieważ ich wyróżnianie nie ma znaczenia klinicznego (brak różnic w rokowaniu w zależności od podtypu raka dla jednakowych stopni zaawansowania oraz identyczne leczenie). Odmianą raka płaskonabłonkowego jest rak brodawczakowaty (*carcinoma verrucosum*), którego szczególną formę stanowią zezłoliwiające olbrzymie kłykciny kończyste (tzw. guz Buschkego–Loewensteina).

Raka gruczołowego kanału odbytu rozpoznaje się u około 5–10% chorych. Znacznie rzadziej występuje czerniak.

Najczęstszym typem histologicznym nowotworów brzegu odbytu jest rak płaskonabłonkowy. Rzadziej spotyka się raka podstawnokomórkowego, pozasutkową postać choroby Pageta lub chorobę Bowena (obecnie neoplazja śródnabłonkowa w nabłonku płaskim okolicy okołoodbytowej — PSIN, *perianal squamous intraepithelial neoplasia*).

Rozpoznawanie — ogólne zasady

Najczęściej występującym objawem jest krwawienie z odbytu. W dalszej kolejności występują ból i nietrzymanie stolca oraz widoczny lub wyczuwalny guz w oko-

licy odbytu bądź pachwiny. O dużym zaawansowaniu świadczą: ból w okolicy miednicy, objawy częściowej niedrożności, przetoka odbytniczno-pochwowa, zajęcie dołu kulszowo-odbytniczego i przetoki do skóry pośladka. Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (pachwinowych i miednicy) występują u około 30% chorych, a synchroniczne przerzuty odległe — u około 10% chorych. W pierwszym okresie choroby częste jest nieprawidłowe rozpoznawanie żylaków, szczeliny lub ropnia odbytu, z czym wiąże się opóźnienie właściwego leczenia.

Ocena zaawansowania

Podstawą oceny jest szczegółowe badanie *per rectum* i — wykonywana w znieczuleniu — anoskopia z pobraniem wycinka do badania histologicznego. U kobiet obowiązuje badanie *per vaginam* oraz badanie dwuręczne (*per rectum* i *per vaginam*), wykonywane w celu oceny przegrody odbytniczno-pochwowej i naciekania błony śluzowej. Opis badania *per rectum*, niezbędny przy planowaniu radioterapii (RTH) do wyznaczania objętości makroskopowo stwierdzanego guza (GTV, *gross tumour volume*), powinien obejmować ocenę odległości dolnej i górnej granicy guza od brzegu odbytu,

a także długości zajęcia odbytnicy powyżej górnego brzegu kanału odbytu. Należy wskazać zajęta ścianę kanału odbytu, odsetek zajętego obwodu oraz stopień ruchomości guza. Badanie *per rectum* powinno obejmować również ocenę węzłów chłonnych mezorektum. Są one wyczuwalne przez niezmienną błonę śluzową odbytnicy w postaci twardych guzków, co świadczy o ich przerzutowym charakterze. Opis badania *per vaginam* powinien uwzględniać stan błony śluzowej pochwy — jeśli jest zajęta, chora powinna zostać poinformowana o ryzyku powstania przetoki odbytniczno-pochwowej po leczeniu lub w trakcie leczenia. Konieczna jest staranna diagnostyka węzłów chłonnych pachwinowych, niezbędna do precyzyjnego zaplanowania RTH. Weryfikacja patomorfologiczna nie jest konieczna w przypadku powiększonych węzłów chłonnych pachwinowych, jeśli badanie kliniczne wskazuje na ich przerzutowy charakter. W przypadkach wątpliwych wykonuje się cienkoigłową biopsję aspiracyjną.

Badania diagnostyczne niezbędne do ustalenia rozpoznania i określenia stopnia zaawansowania raka kanału i brzegu odbytu wymieniono w tabeli 1. Nie ma konieczności wykonywania kolonoskopii, gdyż zmiany w jelicie grubym nie mają związku z rakiem kanału odbytu. W tabeli 2 przedstawiono klasyfikację zaawansowania raka kanału odbytu według TNM

Tabela 1. Badania diagnostyczne niezbędne do ustalenia rozpoznania i określenia stopnia zaawansowania raka kanału odbytu i raka brzegu odbytu

Badanie diagnostyczne	Najważniejsze informacje
Anoskopia z pobraniem wycinka do badania histologicznego	Ocena położenia i zasięgu guza Weryfikacja histopatologiczna guza — Należy unikać biopsji wycinającej, ponieważ gojenie może wydłużyć czas do wdrożenia leczenia przyczynowego
Wysokiej rozdzielczości badanie rezonansu magnetycznego miednicy	Ocena zaawansowania miejscowego Niezbędne do planowania RTH, głównie do konturowania GTV — Badanie tomografii komputerowej miednicy jest niewystarczające, gdyż małe guzy kanału odbytu nie są w nim widoczne
Tomografia komputerowa jamy brzusznej i klatki piersiowej	Wykluczenie zmian przerzutowych Konieczne przed leczeniem u wszystkich chorych — Dopuszczalne wykonanie jest wykonanie badania rentgenograficznego klatki piersiowej zamiast tomografii komputerowej
PET-CT (jeśli dostępne)	Poprawia skuteczność w wykrywaniu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych Ułatwia konturowanie ogniska pierwotnego Nie jest bezwzględnie konieczne
Badania krwi	Morfologia Badania biochemiczne Kliniczna użyteczność SCCAg nie została udowodniona
Ocena obecności przeciwciał anti-HIV	Wykluczenie aktywnego zakażenia
Badanie ginekologiczne	Pobranie materiału do badania cytologicznego z szyjki macicy — HPV — wspólny czynnik etiologiczny powstania raka kanału odbytu, szyjki macicy i pochwy

GTV (*gross tumour volume*) — objętość makroskopowo stwierdzanego guza; HIV (*human immunodeficiency virus*) — ludzki wirus niedoboru odporności; HPV (*human papilloma virus*) — wirus brodawczaka ludzkiego; PET-CT (*positron emission tomography — computed tomography*) — badanie pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową; SCCAg (*squamous cell carcinoma antigen*) — antygen raka płaskonabłonkowego

Tabela 2. Ocena stopnia zaawansowania raka kanału odbytu według TNM (8 edycja, 2017) [2]

T	Guz pierwotny
Tx	Guz pierwotny nie może być oceniony
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i> , choroba Bowena, zmiana śródplaskonabłonkowa dużego stopnia (HSIL, <i>high grade squamous intraepithelial lesion</i>), nowotworzenie śródnabłonkowe odbytu II–III (AIN II–III, <i>anal intraepithelial neoplasia</i>)
T1	Guz, którego największy wymiar nie przekracza 2 cm
T2	Guz, którego największy wymiar jest większy niż 2 cm, ale nie przekracza 5 cm
T3	Guz, którego największy wymiar jest większy niż 5 cm
T4	Guz o każdym wymiarze, który nacieka narząd sąsiadujący, np. pochwę, cewkę moczową, pęcherz
N	Regionalne węzły chłonne
Nx	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzut w węzłach chłonnych pachwinowych, okołoodbytniczych, biodrowych wewnętrznych lub zewnętrznych
N1a	Przerzut w węzłach chłonnych pachwinowych, okołoodbytniczych lub biodrowych wewnętrznych
N1b	Przerzut w węzłach chłonnych biodrowych zewnętrznych
N1c	Przerzut w węzłach chłonnych biodrowych zewnętrznych i w jakichkolwiek z grupy N1a
M	Przerzuty odległe
M0	Przerzuty odległe nieobecne
M1	Przerzuty odległe obecne
Stopnie zaawansowania klinicznego	
0	TisN0M0
I	T1N0M0
IIA	T2N0M0
IIB	T3N0M0
IIIA	T1–2N1M0
IIIB	T4N0M0
IIIC	T3–4N1M0
IV	Każde T, każde N, M1

(*tumor, node, metastasis*) [2]. Dotyczy ona zarówno raka kanału odbytu, jak i raka brzegu odbytu [3].

Leczenie raka płaskonabłonkowego kanału odbytu

Leczeniem z wyboru raka płaskonabłonkowego kanału odbytu jest jednoczasowa chemioradioterapia

(CRTH) o założeniu radykalnym, wskazana nawet w bardziej zaawansowanych miejscowo przypadkach (II, A). Chorzy z infekcją HIV w zasadzie nie wymagają odstępstw od podanych poniżej schematów leczenia. CRTH powinna być stosowana również u chorych w zaawansowanym wieku z wykorzystaniem standardowych dawek radioterapii i objętości napromienianych oraz schematu stosowania leków cytotoksycznych.

Zasady radioterapii

O ile pozwala na to stan ogólny, RTH kojarzona jest jednocześnie z chemioterapią (CTH). Opublikowane zostały dwa atlasy przedstawiające szczegółowo zasady konturowania [4, 5]. Dodatkowo, przydatne informacje dotyczące praktycznych aspektów konturowania przedstawiono w artykule omawiającym lokalizację węzłów chłonnych miednicy [6]. W dalszej części opracowania podano informacje podstawowe. Do realizacji RTH rutynowo powinno się stosować technikę intensywnej modulacji dawki (IMRT, *intensity-modulated radiation therapy*) lub jej odmianę łukową (V-MAT, *volumetric modulated arc therapy*) [7]. Umożliwia to ograniczenie toksyczności ostrej, głównie ze strony skóry okolicy kroczu, dzięki czemu wymuszone popromiennym odczynem skórnym przerwy w napromienianiu obecnie zdarzają się rzadko. Należy, o ile to możliwe, unikać lub skracać przerwy w leczeniu, gdyż badania wykazały, że pogarszają one skuteczność miejscową radioterapii [8]. Najczęściej stosowane dawki wynoszą — w zależności od stopnia zaawansowania — 50–60 Gy w dawkach frakcyjnych po 1,8 lub 2 Gy. Zastosowanie dawek napromieniania wyższych niż 60 Gy nie poprawia wyników leczenia [9]. Tradycyjnym i najlepiej udokumentowanym schematem jest napromienianie dwuetapowe. Zawsze napromienia się niezajęte regionalne węzły chłonne pachwinowe i miednicy — na ten obszar w pierwszym etapie leczenia podaje się dawkę 30,6–36 Gy we frakcjach po 1,8 Gy. W drugim etapie terapii obszar napromieniany wysoką dawką zostaje ograniczony do makroskopowo stwierdzonych zmian w kanale i brzegu odbytu oraz powiększonych węzłów chłonnych pachwinowych i miednicy; dawka frakcyjna może zostać zwiększona do 2 Gy. W zależności od wielkości tych ognisk dawka całkowita napromieniania wynosi od 50 Gy do 54 Gy. U chorych z resztkowym guzem stwierdzonym na końcu leczenia można rozważyć podwyższenie dawki o 5,4–6 Gy, chociaż zasadność takiego postępowania nie została udowodniona (IV, B). Opcjonalnym schematem jest radioterapia jednoetapowa z wykorzystaniem techniki SIB (*simultaneous integrated boost*), oceniona w prospektywnym badaniu amerykańskim II fazy z historyczną grupą kontrolną [7]. U chorych z rakiem o zaawansowaniu T3–4 lub N1 w 30

frakcjach podawana była dawka 54 Gy na guz pierwotny i węzły chłonne > 3 cm, 50,4 Gy na powiększone węzły chłonne ≤ 3 cm i 45 Gy na obszar elektywny; dawki frakcyjne wyniosły odpowiednio 1,8 Gy, 1,7 Gy i 1,5 Gy. U chorych z rakiem o zaawansowaniu T1–2N0 w 28 frakcjach podawana była dawka 50,4 Gy na guz pierwotny i 42 Gy na obszar elektywny; dawki frakcyjne wyniosły odpowiednio 1,8 Gy i 1,5 Gy.

W niektórych ośrodkach stosuje się brachyterapię na okolicę resztkowego guza pierwotnego zamiast drugiego etapu napromieniania wiązkami zewnętrznymi (IV, C). U około 5% tych chorych dochodzi jednak do martwicy popromiennej kanału odbytu, powodującej konieczność wyłonienia stomii; powikłania tego praktycznie nie obserwuje się po zastosowaniu napromieniania wyłącznie wiązkami zewnętrznymi. Ponadto, brak jest dowodów na poprawę skuteczności miejscowej po zastosowaniu brachyterapii w porównaniu z leczeniem wyłącznie wiązkami zewnętrznymi.

U chorych, u których choroby towarzyszące wykluczają stosowanie CTH, wykorzystuje się samodzielną RTH. Dawki muszą zostać wówczas podwyższone o 5–10 Gy w porównaniu z dawkami podanymi powyżej. Podwyższenie całkowitej dawki napromieniania należy także rozważyć, gdy ze względu na toksyczność podano jeden zamiast dwóch kursów CTH.

Zasady chemioterapii stosowanej jednocześnie z radioterapią

Stosowany schemat CTH obejmuje dwa cykle fluorouracylu we wlewie ciągłym i mitomycyny (I, A). Badania z losowym doбором chorych wykazały podobne wyniki leczenia w przypadku zastąpienia mitomycyny przez cisplatynę (I, A) [10, 11]. Zastosowanie neoadiuwantowej lub adiuwantowej CTH nie poprawia wyników terapii (I, A) [9–11]. Wykazano przewagę CRTH nad samą RTH jako leczenia o lepszej skuteczności miejscowej, wydłużającego czas przeżycia wolnego od stomii, ale niewpływającego na przeżycie całkowite (I, A) [12]. Potwierdzono też wartość mitomycyny jako składnika CTH (I, A) [13]. Badania retrospektywne sugerują podobną skuteczność terapii, gdy fluorouracyl zostaje zastąpiony przez kapecytabinę (III, B).

Rutynowy schemat CTH podawanej w trakcie napromieniania składa się z dwóch cykli fluorouracylu i mitomycyny podawanych w 1. i 5. tygodniu RTH. Fluorouracyl podawany jest w 96-godzinny dożylny wlewie ciągłym w dawce $1000 \text{ mg/m}^2/24 \text{ h}$. Mitomycyna podawana jest w 1. lub 2. dniu cyklu w dawce 10 mg/m^2 (maksymalna dawka wynosi 20 mg). Cykl powtarza się po 28 dniach. W celu zmniejszenia toksyczności możliwe jest podanie mitomycyny tylko w 1. kursie. Badania retrospektywne wykazały, że nie zmniejsza to skuteczności leczenia (III, B) [14].

Stosowanie konsolidującej CTH po zakończeniu CRTH nie ma potwierdzonej wartości.

Istnieją rozbieżne opinie dotyczące celowości podawania jednoczesowej CRTH u chorych z rakiem o zaawansowaniu T1–2N0. Należy ją jednak rozważyć, gdyż bez jej zastosowania dawki napromieniania powinny być wyższe niż wskazane powyżej.

Leczenie chirurgiczne

Wykonanie pierwotnej amputacji brzuszno-krzyżowej jest błędem; operację tę przeprowadza się tylko w ramach terapii ratującej po niepowodzeniu CRTH oraz u chorych z przeciwwskazaniami do RTH (np. po przebytej RTH obszaru miednicy). CRTH powoduje szybkie zmniejszenie się dolegliwości spowodowanych przez guz, więc wskazania do wykonania stomii omijającej przed leczeniem występują rzadko; typowym wskazaniem jest przetoka do pochwy. Wartość miejscowego wycięcia zdiagnozowanego raka płaskonabłonkowego kanału odbytu jest wątpliwa nawet w pierwszym stopniu zaawansowania. Powodem są częste nawroty miejscowe lub w regionalnych węzłach chłonnych.

Leczenie chirurgiczne może mieć zastosowanie jedynie w przypadku choroby nawrotowej, przy czym zawsze należy wykonać badania oceniające stan narządów jamy brzusznej i klatki piersiowej w celu wykluczenia obecności przerzutów.

Powikłania

Chemioradioterapia jest obarczona dużym ryzykiem wystąpienia ostrych powikłań popromiennych. Wczesne powikłania 3.–4. stopnia występują u około 70% chorych. Należą do nich: bolesne zapalenie popromienne skóry, osłabienie, biegunka, nudności, wymioty, częstomocz, leukopenia i niedokrwistość. Większość chorych wymaga podawania opioidowych leków przeciwbólowych. Wskazane jest stosowanie maści przeciwbakteryjnych (np. argosulfan) na zmienioną popromiennie skórę. Złagodzenie dolegliwości może przynieść miejscowo stosowana lidokaina. Ostry odczyn popromienny utrzymuje się do około 2–3 tygodni po leczeniu. Ze względu na duże ryzyko leukopenii konieczne jest badanie morfologii krwi raz w tygodniu.

Najczęstsze późne powikłanie stanowi upośledzenie czynności odbytnicy i kanału odbytu, przypominające zespół resekcji przedniej (nagłące parcia, częste oddawanie stolca, nietrzymanie stolca i gazów o różnym stopniu nasilenia oraz wielokrotne, niepełne opróżnienia w krótkim czasie). Często zdarza się domieszka krwi w stolcu wskutek popromiennych teleangiektazji w odbytnicy. Należy wówczas wykonać kolonoskopię w celu wykluczenia innych przyczyn. Rzadko konieczne

jest leczenie bimerem argonowym w celu powstrzymania krwawień. Zwiększone jest ryzyko złamań kości udowej. U mężczyzn mogą się pojawić zaburzenia erekcji. Nawet niewielkie dawki promieniowania rozproszonego w jądrach mogą powodować niepłodność i hipogonadyzm. Mężczyźni w młodym i średnim wieku powinni zostać o tym poinformowani w celu ewentualnego zdeponowania spermy w banku. U kobiet popromienna suchota pochwy powoduje bolesne stosunki płciowe. U tych, które nie współżyją, dochodzi do zarastania pochwy, dlatego polecane jest jej sztuczne rozszerzanie. U kobiet młodych wkrótce po CRTH rozwija się wczesna menopauza. Wskazana jest wówczas konsultacja ginekologiczna dotycząca celowości zastosowania hormonoterapii zastępczej.

Rokowanie

Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi są: duży rozmiar guza pierwotnego, przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych, płęć męska i owrzodzenie skóry. Należy jednak podkreślić, że płaskonabłonkowy rak brzegu i kanału odbytu jest nowotworem promienioczułym. Nawet u chorych z rakiem o bardzo dużym zaawansowaniu miejscowym możliwe jest wyleczenie; chorzy ci powinni być leczeni radykalnie. Nawrót miejscowy lub w regionalnych węzłach chłonnych ma miejsce zazwyczaj w czasie pierwszych 3 lat po leczeniu. Skuteczność miejscowa CRTH u chorych na raka kanału lub raka brzegu odbytu jest podobna i wynosi około 80%. Przerzuty odległe po leczeniu występują rzadko — u około 10–15% chorych.

Badania kontrolne po leczeniu

Badania kontrolne po leczeniu są zalecane co 3 miesiące w pierwszych 2 latach, następnie co 4 miesiące do 3–4 lat (II, B). Niemal wszystkie nawroty pojawiają się do 3 lat po leczeniu. Podstawowe znaczenie ma badanie *per rectum* i pachwin. Jako punkt wyjścia do porównania służy opis badania *per rectum* wykonany na końcu napromieniania. Stwierdzenie resztkowego, niepowiększającego się guza w badaniu kontrolnym nie upoważnia do rozpoznania niepowodzenia terapii. Pobieranie wycinka z takich zmian nie jest wskazane. Wycinek pobiera się tylko w przypadku podejrzenia progresji guza przed ratującą amputacją brzuszno-krocową. Resztkowy guz może się zmniejszać powoli, nawet do 6 miesięcy po leczeniu [15]. W niektórych przypadkach pierwotnie bardzo zaawansowanych raków wskazane jest wykonanie badania rezonansu magnetycznego miednicy w pierwszym badaniu kontrolnym jako punkt wyjścia do obiektywnego porównania wielkości resztkowych zmian w kolejnych badaniach, wykonywanych w odstępach 1–2-miesięcznych, aż do uzyskania całkowitej

regresji. Dotyczy to szczególnie owrzodzonych raków brzegu odbytu, które po wyleczeniu pozostawiają duże zmiany bliznowate. Ponieważ przerzuty odległe zdarzają się rzadko i zazwyczaj występują razem z nawrotem miejscowym, wątpliwą wartość ma cykliczne wykonywanie kontrolnego badania tomografii komputerowej miednicy, jamy brzusznej i klatki piersiowej. U kobiet raz w roku zalecane jest badanie cytologiczne materiału pobranego z szyjki macicy ze względu na wspólny czynnik etiologiczny raka kanału odbytu i szyjki macicy, jakim jest HPV.

Chirurgiczne leczenie ratujące

Niepowodzenie po CRTH dotyczy najczęściej guza pierwotnego, w wyniku zarówno braku jego całkowitej regresji, jak i nawrotu po uprzednim uzyskaniu całkowitej regresji. Wówczas, w przypadku histologicznego potwierdzenia wznowy miejscowej, wykonuje się ratującą amputację brzuszno-krzyżową (III, A). Ze względu na szybką progresję raka po napromienianiu chorzy ci powinni być operowani w trybie pilnym. W związku z wcześniejszym napromienianiem wysoką dawką zabieg ten jest obarczony dużym (> 50%) ryzykiem wystąpienia powikłań polegających na długotrwałym upośledzeniu gojenia się rany krocza. Z tego powodu zaleca się zabieg operacyjny w ośrodku specjalistycznym, z rekonstrukcją krocza — na przykład płatem skórno-mięśniowym z mięśnia prostego brzucha. Przeżycia 5-letnie po tym zabiegu wynoszą około 50%.

Znacznie rzadziej nawrót raka może wystąpić w węzłach chłonnych pachwinowych. Należy wówczas rozważyć wykonanie radykalnej limfadenektomii pachwinowej. W niektórych przypadkach, gdy wcześniej zastosowana dawka napromieniania nie przekraczała 40 Gy, możliwa jest przed- lub pooperacyjna CRTH.

Leczenie chorych z przerzutami odległymi

U chorych z synchronicznymi przerzutami odległymi nadal wskazana jest CRTH na ogniska choroby położone w miednicy dawkami radykalnymi wskazanymi wcześniej. Celem jest uzyskanie miejscowego wyleczenia, a zatem poprawa jakości życia. W takim wypadku napromienianie elektywne stosuje się na ograniczony obszar.

Pojawienie się przerzutów odległych stanowi wskazanie do paliatywnej CTH — nie został jednoznacznie ustalony standardowy schemat CTH, ale zazwyczaj stosuje się fluorouracyl ($\pm$ folinian wapniowy) z cisplatyną albo karboplatynę z paklitakselem (II, A). Decyzja o zastosowaniu paliatywnej CTH powinna uwzględniać wiek i stan sprawności chorego, współwystępowanie innych chorób oraz dynamikę nowotworu (między innymi czas wolny od choroby po leczeniu pierwotnym). Mediana

czasu przeżycia chorych poddawanych CTH wynosi 12–20 miesięcy. Brak jest dowodów na skuteczność metastazektomii.

Leczenie choroby oligometastatycznej jest indywidualizowane. Należy rozważyć metastazektomię. Zastosowanie może mieć także radioterapia stereotaktyczna — samodzielna lub w skojarzeniu z napromienianiem sąsiedniego obszaru dawką elektywną (możliwe jest — przykładowo — uzyskanie wyleczenia u blisko 50% chorych z izolowanymi przerzutami do węzłów chłonnych okołoaortalnych, przy braku przerzutów odległych w innych narządach [16]). Metodę tę stosuje się także w przypadku izolowanych nawrotów w miednicy poza obszarem napromieniania lub w obszarze napromieniania elektywnego.

Leczenie raka gruczołowego kanału odbytu

Standardem jest wykonanie amputacji sposobem brzuszno-krocowym, gdyż u większości chorych rak gruczołowy nie cechuje się dużą promieniowrażliwością. Rutynowo stosuje się przedoperacyjną CRTTH według tych samych zasad jak u chorych na raka odbytnicy (III, B). Elektywny obszar napromieniania powinien dodatkowo obejmować węzły pachwinowe.

U chorych z guzami ≤ 4 cm bez przerzutów do węzłów chłonnych zachęcające wyniki uzyskiwano przez skojarzenie miejscowego wycięcia z CRTTH lub przez zastosowanie wyłącznie wysokiej dawki CRTTH (IV, C). Wówczas amputacja sposobem brzuszno-krocowym wykonywana jest wyłącznie w przypadku niepowodzenia. Takiego postępowania nie uznaje się jednak za standardowe.

Chemioterapia w chorobie przerzutowej jest stosowana podobnie jak u chorych na raka jelita grubego.

Leczenie raka płaskonabłonkowego brzoju odbytu

Leczenie chorych na raka brzoju odbytu o niewielkim zaawansowaniu (≤ 4 cm, bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych) polega na doszczętnym wycięciu chirurgicznym guza, podobnie jak u chorych na raka skóry o innej lokalizacji. Warunkiem jest możliwość uzyskania ≥ 1 cm wolnego makroskopowego marginesu chirurgicznego. Chorzy z wąskim (< 1 cm) lub dodatnim marginesem chirurgicznym w ocenie mikroskopowej wymagają poszerzenia wycięcia lub pooperacyjnej CRTTH. U chorych z rakiem o większym zaawansowaniu lub gdy wycięcie miejscowe miałyby spowodować upośledzenie funkcji zwieraczy, stosuje się CRTTH, tak jak u chorych na raka kanału odbytu.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp z dnia 19.04.2020r.
2. Amin BA, Edge SB. AJCC cancer staging manual. 8th ed. Springer, New York 2017.
3. Benson ALB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Anal Carcinoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018; 16(7): 852–871, doi: [10.6004/jnccn.2018.0060](https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0060), indexed in Pubmed: [30006428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30006428/).
4. Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009; 74(3): 824–830, doi: [10.1016/j.ijrobp.2008.08.070](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.08.070), indexed in Pubmed: [19117696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19117696/).
5. Ng M, Leong T, Chander S, et al. Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) contouring atlas and planning guidelines for intensity-modulated radiotherapy in anal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 83(5): 1455–1462, doi: [10.1016/j.ijrobp.2011.12.058](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.12.058), indexed in Pubmed: [22401917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22401917/).
6. Taylor A, Rockall AG, Reznick RH, et al. Mapping pelvic lymph nodes: guidelines for delineation in intensity-modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 63(5): 1604–1612, doi: [10.1016/j.ijrobp.2005.05.062](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.05.062), indexed in Pubmed: [16198509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16198509/).
7. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, et al. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013; 86(1): 27–33, doi: [10.1016/j.ijrobp.2012.09.023](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.09.023), indexed in Pubmed: [23154075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23154075/).
8. Rivin Del Campo E, Matzinger O, Haustermans K, et al. Pooled Analysis of external-beam RADIotherapy parameters in phase II and phase III trials in radiochemotherapy in Anal Cancer (PARADAC). Eur J Cancer. 2019; 121: 130–143, doi: [10.1016/j.ejca.2019.08.022](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.08.022), indexed in Pubmed: [31574418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31574418/).
9. Peiffert D, Tournier-Rangeard L, Gérard JP, et al. Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial. J Clin Oncol. 2012; 30(16): 1941–1948, doi: [10.1200/JCO.2011.35.4837](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.4837), indexed in Pubmed: [22529257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22529257/).
10. James RD, Glynn-Jones R, Meadows HM, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. Lancet Oncol. 2013; 14(6): 516–524, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70086-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70086-X), indexed in Pubmed: [23578724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23578724/).
11. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. JAMA. 2008; 299(16): 1914–1921, doi: [10.1001/jama.299.16.1914](https://doi.org/10.1001/jama.299.16.1914), indexed in Pubmed: [18430910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18430910/).
12. Bartelink H, Roelofs F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. J Clin Oncol. 1997; 15(5): 2040–2049, doi: [10.1200/JCO.1997.15.5.2040](https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.5.2040), indexed in Pubmed: [9164216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9164216/).
13. Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol. 1996; 14(9): 2527–2539, doi: [10.1200/JCO.1996.14.9.2527](https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.9.2527), indexed in Pubmed: [8823332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8823332/).
14. White EC, Goldman K, Aleshin A, et al. Chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal: Comparison of one versus two cycles mitomycin-C. Radiother Oncol. 2015; 117(2): 240–245, doi: [10.1016/j.radonc.2015.08.015](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.08.015), indexed in Pubmed: [26347494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26347494/).
15. Glynn-Jones R, Sebag-Montefiore D, Meadows HM, et al. ACT II study group. Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18(3): 347–356, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30071-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30071-2), indexed in Pubmed: [28209296](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28209296/).
16. Holliday EB, Lester SC, Harmsen WS, et al. Extended-Field chemoradiation therapy for definitive treatment of anal canal squamous cell carcinoma involving the para-aortic lymph nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018; 102(1): 102–108, doi: [10.1016/j.ijrobp.2018.04.076](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.04.076), indexed in Pubmed: [29907489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29907489/).

Rak odbytnicy (C20)

Rectal cancer (C20)

Krzysztof Bujko¹, Piotr Potemski², Andrzej Rutkowski³, Jarosław Reguła^{3, 4}, Andrzej Mróz^{5, 6}, Anna Hołdakowska⁷, Joanna Socha^{8, 9}, Maciej Krzakowski¹⁰

¹Zakład Radioterapii I, Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

²Klinika Chemioterapii Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

³Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

⁴Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

⁵Zakład Patomorfologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

⁶Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

⁷Zakład Diagnostyki Obrazowej, Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

⁸Zakład Radioterapii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

⁹Zakład Radioterapii, Częstochowskie Centrum Onkologii w Częstochowie

¹⁰Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Bujko K, Potemski P, Rutkowski A, et al. Rectal cancer (C20). Oncol Clin Pract 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0042.

Należy cytować wersję pierwotną.

Słowa kluczowe: rak odbytnicy, diagnostyka, leczenie, wytyczne

Key words: rectal cancer, diagnosis, treatment, follow-up, recommendations

Spis treści

1. Uwagi metodologiczne	446
2. Epidemiologia	446
3. Zakres badań niezbędnych do ustalenia rozpoznania i oceny stopnia zaawansowania	447
3.1. Uwarunkowania anatomiczne	447
3.2. Badanie podmiotowe	447
3.3. Badanie przedmiotowe	447
3.4. Badania obrazowe	448
Badanie MR miednicy	448
Badanie TK	449
Ultrasonografia przezodbytnicza	449
Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z TK (PET-TK)	449
3.5. Badania endoskopowe	449
3.6. Ocena patomorfologiczna	449
Zmiany prekursorowe	449
Usuwanie endoskopowo raki wczesne (polipy złośliwe)	450
Materiał operacyjny	450
Badania genetyczne	452
3.7. Badania laboratoryjne	452
4. Ocena zaawansowania	452
5. Postępowanie terapeutyczne	452
5.1. Zalecenia dotyczące leczenia chirurgicznego	457
5.2. Zalecenia dotyczące zastosowania radioterapii	457
Wybór rodzaju napromieniania przedoperacyjnego	458
Wyznaczanie klinicznego obszaru do napromieniania	459

Chemioradioterapia pooperacyjna.....	459
Napromienianie radykalne	460
5.3. Obserwacja bez chirurgii u chorych z kliniczną całkowitą regresją guza po radio(chemio)terapii	460
5.4. Zalecenia dotyczące leczenia systemowego	460
Chemioterapia przedoperacyjna	460
Chemioterapia pooperacyjna.....	461
5.5. Leczenie chorych z nawrotem miejscowym.....	461
Radykalne leczenie chirurgiczne	461
Leczenie paliatywne.....	462
5.6. Leczenie chorych z synchronicznymi przerzutami odległymi	462
6. Zasady obserwacji po leczeniu	462
Piśmiennictwo	463

1. Uwagi metodologiczne

Wytyczne zostały opracowane na podstawie zaleceń opublikowanych w latach 2012–2019 przez:

- *French Research Group of Rectal Cancer Surgery (GRECCAR)* [1];
- *French National Society of Coloproctology (SNFCP)* [1];
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)* [2];
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* [3];
- *European CanCer Organisation (ECCO)* [4];
- *Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)* [5];
- *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)* [6, 7];
- *European Society of Digestive Oncology (ESDO)* [7];
- *European Association for Endoscopic Surgery (EAES)* [8];
- *European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR)* [9];
- *College of American Pathologists (CAP)* [10];
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* [11].

Autorzy każdorazowo starali się odnosić poszczególne rekomendacje do opublikowanych zaleceń z uwzględnieniem publikacji źródłowej oraz (tam, gdzie to było możliwe) klasy zaleceń i poziomu wiarygodności danych, według poniżej przedstawionych kryteriów.

Poziomy dowodów

- I. Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanaliz badań klinicznych z randomizacją.
- II. Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych.
- III. Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych.
- IV. Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub opinii ekspertów.

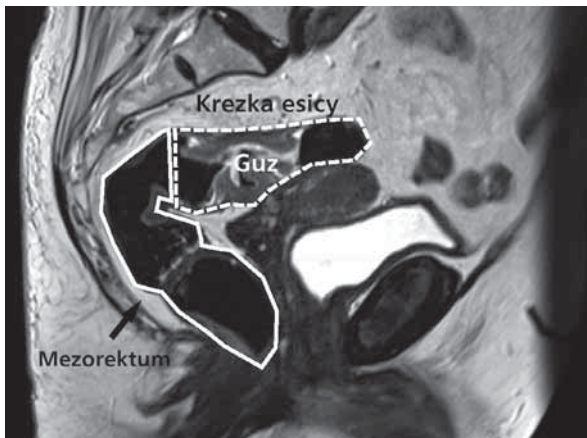
Stopnie rekomendacji

- A. Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej.
- B. Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej.
- C. Wskazania określone indywidualnie.

2. Epidemiologia

W 2017 roku raka odbytnicy (C20) rozpoznano w Polsce u 5617 osób. Prawie dwie trzecie spośród nich stanowili mężczyźni (3419 osób), a jedną trzecią kobiety (2198 osób). Odnotowano 3538 zgonów z tego

powodu (2161 mężczyzn i 1377 kobiet). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 10,3/10⁵/rok u mężczyzn i 5,1/10⁵/rok u kobiet, a umieralności — odpowiednio — 6,1 i 2,6 [12]. Mediana wieku zachorowania wyniosła ponad 70 lat. Przeżycie 5-letnie wyniosło około 50% i było gorsze niż w krajach zachodnich [13].



Rycina 1. Granica pomiędzy odbytnicą a esicą (na podstawie [14]). Odbytnica oznaczona jest linią ciągłą, esica — linią przerywaną. Granica między odbytnicą a esicą przebiega przez zagięcie odbytniczno-esicze, czyli w miejscu gdzie jelito, przebiegając początkowo głównie zaotrzewnowo wzdłuż kości krzyżowej (odbytnica), skręca śródotrzewnowo pod kątem prostym w kierunku przedniej powierzchni brzucha, formując esicę. Na rycinie widoczny jest guz, który w ocenie endoskopowej zaczyna się 14 cm od brzegu odbytu. Znajduje się on w całości za zagięciem odbytniczno-esicznym, czyli powinien być zakwalifikowany jako rak esicy

3. Zakres badań niezbędnych do ustalenia rozpoznania i oceny stopnia zaawansowania

3.1. Uwarunkowania anatomiczne

Dotychczas istniało kilka definicji granicy umownej oddzielającej odbytnicę od esicy, co było źródłem różnic pomiędzy ośrodkami w ustalaniu miejsca pochodzenia raka (górna część odbytnicy lub dystalna część esicy). Ostatnio grupa ekspertów międzynarodowych uzgodniła, że granica ta powinna być określana na podstawie badania rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) lub tomografii komputerowej (TK) w projekcji strzałkowej [14]. Przebiega ona w miejscu połączenia mezorektum z kreską esicy (zagięcie odbytniczno-esicze) (ryc. 1). W tym miejscu jelito, przebiegając początkowo głównie zaotrzewnowo wzdłuż kości krzyżowej (odbytnica), skręca śródotrzewnowo pod kątem prostym w kierunku przedniej powierzchni brzucha, formując esicę. Klasyfikacja — oparta na wymienionych uwarunkowaniach anatomicznych — wyróżnia:

- raki esicy — nowotwory, które powstają powyżej zagięcia odbytniczno-esiczego;
- raki zagięcia odbytniczno-esiczego — nowotwory, które obejmują zagięcie odbytniczno-esicze;
- raki odbytnicy — nowotwory, które powstają poniżej zagięcia odbytniczno-esiczego.

Niniejsze wytyczne dotyczą raka odbytnicy zdefiniowanego według powyższych kryteriów. Wytyczne postępowania u chorych na raka zagięcia odbytniczno-esiczego i raka esicy zostały przedstawione wcześniej w rekomendacjach dotyczących raka okrężnicy [15].

Uściślona została także definicja raka dolnej części odbytnicy — jest to nowotwór, którego dolny brzeg znajduje się w odległości mniejszej niż 6 cm od brzegu odbytu [16]. Anatomicznie granica ta odpowiada poziomowi przyczepów mięśni dźwigaczy odbytu do bocznej ściany miednicy.

3.2. Badanie podmiotowe

Badanie podmiotowe oprócz typowych procedur obejmuje też wywiad ukierunkowany na objawy raka odbytnicy, spośród których do najczęstszych należą: obecność krwi w stolcu, chudnięcie i „pseudobiegunka”. Ten ostatni objaw powstaje w wyniku zwężenia jelita przez guz, co skutkuje częstym oddawaniem niewielkich ilości płynnego stolca.

Ze względu na możliwość wystąpienia zespołów genetycznych — np. rodzinnej polipowatości jelita grubego (FAP, *familial adenomatous polyposis*) i dziedzicznego raka jelita grubego bez polipowatości (HNPCC, *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*) — konieczne jest zebranie wywiadu w kierunku występowania chorób nowotworowych w rodzinie. W przypadku podejrzenia zespołu genetycznego wskazana jest konsultacja w poradni genetycznej.

3.3. Badanie przedmiotowe

Badanie przedmiotowe obejmuje ocenę jamy brzusznej pod kątem występowania patologicznych oporów i powiększenia wątroby. Badane są pachwinowe węzły chłonne pod kątem obecności w nich przerzutów. Węzły te stanowią pierwszą stację przerzutów w rakach zajmujących dolny odcinek kanału odbytu. Ocena guza w badaniu palcem przez odbytnicę umożliwia wstępną ocenę zaawansowania raka:

- niewielki i w pełni ruchomy guz oznacza zazwyczaj stopień zaawansowania cT1–2;
- guz o ograniczonej ruchomości i/lub guz okrężny odpowiada zwykle stopniowi cT3;
- guz nieruchomy oznacza zazwyczaj zaawansowanie cT4b lub cT3 z zagrożonym marginesem chirurgicznym.

Opis badania *per rectum* powinien zawierać następujące elementy:

- orientacyjną odległość pomiędzy dolną granicą guza a brzegiem odbytu — w centymetrach;
- orientacyjną odległość pomiędzy dolną granicą guza a górnym brzegiem kanału odbytu — w centymetrach (ocena tej odległości informuje o konieczności wyko-

Tabela 1. Wymogi jakościowe badania miednicy rezonansem magnetycznym

Sekwencja	Płaszczyzna przekroju	Grubość warstwy/GAP	Zakres badania
T2W TSE	Strzałkowa	3 mm/0,5 mm	Cała miednica z objęciem ściany miednicy
T2W TSE, cała miednica	Osiowa (przeglądowe)	5 mm/1 mm	Od talerzy biodrowych do spojenia łonowego z objęciem pachwin
T2W TSE, wysoka rozdzielczość*	Osiowa pod kątem do odbytnicy w miejscu guza	3 mm/0,3 mm	Cały guz i ewentualne depozyty guza poza ścianą — płaszczyzny przekroju prostopadłe i równoległe do osi odbytnicy w miejscu guza
T2W TSE, wysoka rozdzielczość*	Czołowa pod kątem do odbytnicy w miejscu guza + do kanału odbytu (gdy guz nisko położony)	3 mm/0,3 mm	W przypadku guzów dolnej odbytnicy — przekroje czołowe do kanału odbytu (ocena dźwigacza odbytu, zwieraczy i przestrzeni międzyzwieraczowej)

*Sekwencje wysokiej rozdzielczości — pole widzenia i matryca nie powinny przekraczać wielkości piksela $0,6 \times 0,6$ mm, czyli 200×200 mm i matryca 384×384 albo 160×160 mm i matryca 256×256

GAP — odstęp między warstwami

- nania amputacji brzuszno-krzyżowej lub możliwości wykonania resekcji przedniej);
- orientacyjną odległość pomiędzy górną granicą guza a brzegiem odbytu — w centymetrach — w przypadku dostępności całego guza badaniu *per rectum*;
 - odsetek zajętego obwodu jelita z podaniem umiejscowienia (ściana przednia, tylna, boczne prawa i lewa);
 - stopień ruchomości guza z podziałem na guzy ruchome, o ograniczonej ruchomości lub nieruchome;
 - orientacyjny wymiar guza — w centymetrach — w przypadku dostępności całego guza badaniu *per rectum*.

3.4. Badania obrazowe

Badanie MR miednicy

Badanie MR miednicy jest niezbędne do ustalenia zakresu resekcji i wskazań do napromieniania. Z tego względu stanowi rutynowy element diagnostyki przedoperacyjnej u wszystkich chorych na raka odbytnicy. Badanie TK nie dostarcza wszystkich niezbędnych informacji z uwagi na niewystarczające zróżnicowanie tkankowe i niewiarygodną ocenę powięzi mezorektum (MRF, *mesorectal fascia*) (II, A) [1–3, 9].

Prawidłowo wykonane badanie MR musi zawierać sekwencje wyszczególnione w tabeli 1 i spełniać kryteria jakościowe. Zalecane jest również włączenie do rutynowego protokołu sekwencji obrazowania opartego na dyfuzji (DWI, *diffusion-weighted imaging*) przy współczynniku $B \geq 800$. Podanie dożylnego środka kontrastującego nie jest konieczne.

Główną zaletę badania MR stanowi możliwość stwierdzenia, czy zajęty lub zagrożony jest okrężny margines cięcia chirurgicznego — zazwyczaj MRF. Przyjmuje się, że powięź mezorektum jest zagrożona (MRF+), jeżeli margines do guza wynosi ≤ 1 mm.

Do ustalenia wskazań do radioterapii przedoperacyjnej przydatna jest 5. wersja klasyfikacji TNM (*tumour, node, metastasis*). Dzieli ona stopień zaawansowania klinicznego cT3 na 4 podtypy:

- cT3a: naciek mezorektum ≤ 1 mm;
- cT3b: naciek mezorektum > 1 mm, ale ≤ 5 mm;
- cT3c: naciek mezorektum > 5 mm, ale ≤ 15 mm;
- cT3d: naciek mezorektum > 15 mm.

Rozpoznawanie przerzutów w węzłach chłonnych jest niepewne [17], gdyż małe węzły (do 3 mm) mogą zawierać przerzuty, a powiększone węzły mogą być tylko zmienione zapalnie. Dlatego zawężono kryteria rozpoznania przerzutów w węzłach chłonnych w badaniu MR. Przerzuty rozpoznaje się wówczas, gdy węzeł chłonny ma wymiar co najmniej 9 mm. Przerzuty w węzłach mniejszych stwierdza się natomiast, jeżeli:

- zarysy zewnętrzne są nierówne;
- struktura wewnętrzna jest niejednorodna;
- kształt jest okrągły.

Obecność dwóch spośród wymienionych cech upoważnia do rozpoznania przerzutu w węzle o wymiarach 5–8 mm. Przerzuty w węzłach mniejszych niż 5 mm można rozpoznać, jeżeli wystąpią wszystkie trzy cechy (II, B) [9]. Ocenie poddaje się węzły mezorektum i inne węzły miednicy, w tym tzw. węzły boczne (biodrowe wewnętrzne i zasłonowe).

Zajęcie naczyń żylnych mezorektum uwidocznione w badaniu MR, tzw. EMVI+ (*extramural venous invasion*), stanowi ważny niekorzystny czynnik rokowniczy występowania nawrotu zarówno miejscowego, jak i odległego (II, A) [9]. W przypadku raków dolnej części odbytnicy MR odbytnicy pozwala uzyskać odpowiedź na pytanie, czy jest zajęta przestrzeń międzyzwieraczowa. Jej zajęcie wyklucza możliwość wykonania resekcji przedniej [16].

Badanie TK

Badanie TK klatki piersiowej i jamy brzusznej jest konieczne do wykluczenia lub rozpoznania obecności przerzutów odległych (II, A) [2–4]. Oba te badania wykonywane są po jednorazowym podaniu kontrastu. Konwencjonalne badanie rentgenograficzne (RTG) klatki piersiowej może zastąpić TK, jeżeli badanie to nie zostało wykonane razem z TK jamy brzusznej. Tomografię komputerową miednicy przeprowadza się, jeżeli nie jest możliwe badanie MR.

Ultrasonografia przezodbytnicza

Ultrasonografia przezodbytnicza może być wykonywana jako badanie uzupełniające w przypadku zmian o małej wielkości. Badanie to lepiej niż MR umożliwia rozróżnienie zaawansowania cT1 i cT2, ale ustępuje MR w ocenie naciekania mezorektum (II, B) [8].

Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z TK (PET-TK)

Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) połączonej z TK (PET-TK) nie jest wskazane w rutynowej diagnostyce przed leczeniem. Wykonuje się je tylko w celu rozwiązania szczególnych problemów klinicznych, takich jak na przykład wzrost stężenia antygenu rakowo-łagodowego (CEA, *carcinoembryonic antigen*) po leczeniu, którego przyczyna nie została wyjaśniona w badaniu TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. Innym przykładem jest wystąpienie synchronicznych lub metachronicznych przerzutów odległych, w przypadku których istnieje możliwość zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii stereotaktycznej. Wówczas badanie PET-TK ma na celu stwierdzenie, czy współistnienie innych ognisk przerzutowych nie uniemożliwia leczenia radykalnego.

3.5. Badania endoskopowe

Wskazane jest wykonywanie pełnej kolonoskopii (do kątnicy) z pobraniem wycinków z guza i/lub usunięciem polipa/polipów (II, A) [1–4]. Jeżeli wykonanie pełnej kolonoskopii jest niemożliwe ze względu na przewężenie jelita przez guz, wówczas badanie to musi być przeprowadzone wkrótce po operacji.

3.6. Ocena patomorfologiczna

Badanie mikroskopowe pobranych z odbytnicy wycinków lub całych zmian stanowi podstawę rozpoznania zmian przedinwazyjnych i raka odbytnicy. Materiał tkankowy jest względnie łatwo dostępny i — oprócz rozpoznania patomorfologicznego — może także służyć określeniu charakteru zmian genetycznych w komórkach nowotworu, co razem ze standardowym raportem patomorfologicznym umożliwia zastosowanie najbardziej właściwej metody leczenia chorych.

Ocenie mikroskopowej poddawane są drobne wycinki tkankowe (biopsja zmiany), usunięte endoskopowo całe zmiany oraz materiał operacyjny pochodzący z zabiegów operacyjnych. Za każdym razem patomorfolog powinien dysponować wynikiem badania endoskopowego wraz z opisem, kompletem informacji klinicznych, informacji dotyczących podejmowanego leczenia neoadiuwantowego oraz innych informacji z wywiadu, mogących mieć wpływ na przebieg choroby i ustalane rozpoznanie.

Zmiany prekursorowe

Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (*WHO, World Health Organization*) z 2019 roku, do zmian prekursorowych raka jelita grubego i odbytnicy należą przede wszystkim polipy nabłonkowe. Cechą charakterystyczną ich rozwoju jest ograniczenie do blaszki właściwej błony śluzowej jelita grubego, a morfologicznie dzielą się one na polipy ząbkowane i konwencjonalne gruczolaki. Podział morfologiczny odzwierciedla także w pewnym uproszczeniu dwie główne drogi karcynogenezy raka jelita grubego, tj. drogę alternatywną tzw. neoplazji ząbkowanej/niestabilności mikrosatelitarnej (około 20% przypadków) i klasyczną drogę niestabilności chromosomalnej. Do zmian ząbkowanych należą polipy hiperplastyczne [z podtypami drobnopęcherzykowym (MVHP, *microvesicular hyperplastic polyp*) i polipem bogatym w komórki kubkowe (GCHP, *goblet cell rich hyperplastic polyp*)], siedzące zmiany ząbkowane (obejmujące dawniej wyróżniane: siedzące polipy ząbkowane i siedzące gruczolaki ząbkowane) oraz tradycyjne gruczolaki ząbkowane. W grupie konwencjonalnych gruczolaków, w zależności od architektониki zmiany, wyróżnia się:

- gruczolaki cewkowe;
- gruczolaki cewkowo-kosmkowe;
- gruczolaki kosmkowe.

We wszystkich zmianach z dysplazją patolog jest zobowiązany określić stopień jej nasilenia (dysplazja małego lub dużego stopnia), biorąc pod uwagę zmiany architektoniczne i cytologiczne. Na podstawie danych kliniczno-morfologicznych w grupie konwencjonalnych gruczolaków wyróżnia się tzw. gruczolaki zaawansowane, tj. zmiany charakteryzujące się co najmniej jedną spośród poniższych cech:

- dysplazja dużego stopnia;
- średnica powyżej 1 cm;
- komponent kosmkowy.

Ma to szczególne znaczenie dla oceny ryzyka rozwoju raka jelita grubego i stanowi podstawę zaleceń nadzoru w programach badań przesiewowych.

Warunkiem rozpoznania raka jelita grubego jest inwazja błony podśluzowej. Dawniej używane w odniesieniu do zmian ograniczonych do nabłonka i błony śluzowej terminy, takie jak *carcinoma in situ* lub *carcinoma intramucosum*, nie powinny być używane. Obecnie zmiany te są klasyfikowane jako dysplazja dużego stopnia.

Należy jednak zwracać szczególną uwagę na różnicowanie prawdziwej inwazji z tzw. pseudoinwazją, w której dysplastyczny nabłonek wnika do głowy, szypuły czy głębszych warstw ściany jelita wskutek zmian mechanicznych. Przemieszczonemu nabłonkowi towarzyszą zazwyczaj pozakomórkowe jeziorka śluzowe, krwinkotoki, hemosyderofagi czy fragmenty blaszki właściwej bez desmoplazji, które wskazują na łagodny charakter zmiany.

Usuwane endoskopowo raki wczesne (polipy złośliwe)

Do grupy tej należą raki ograniczone do błony podśluzowej, usuwane na drodze polipektomii, endoskopowej dyssekcji podśluzówkowej (ESD, *endoscopic submucosal dissection*) oraz — rzadziej — mukozektomii endoskopowej (EMR, *endoscopic mucosal resection*). W materiale tkankowym określa się stopień zróżnicowania histologicznego raka gruczołowego w stopniach (G, *grade*) G1, G2 lub G3, obecność angioinwazji (w naczyniach krwionośnych i limfatycznych), wolny margines błony podśluzowej w głębi usuwanej zmiany (za czynnik negatywny prognostycznie przyjmuje się zwykłe margines poniżej 1 mm). W zależności od uformowa-

nia zmiany (zmiany polipowate względem siedzących) można zastosować skalę oceny głębokości nacieku błony podśluzowej, odpowiednio według Haggitta (tab. 2) i Kikuchiego (tab. 3), odnosząc głębokość nacieku do struktur polipa (głowa, szyja, szypuła) lub poziomu naciekania błony podśluzowej — dzieląc szerokość błony podśluzowej na trzy równe części (sm1, sm2 i sm3). Ze względu na trudności interpretacyjne za najbardziej wiążący przyjmuje się ostatnio bezwzględny pomiar głębokości nacieku błony podśluzowej, a za czynnik prognostycznie korzystny — naciek nieprzekraczający 1 mm. Opcjonalnie do czynników prognostycznych zalicza się także ocenę frontu naciekania raka — ocenę pączkowania (*budding*) i obecności ognisk raka niskozróżnicowanego (*poorly differentiated clusters*) oraz szerokości nacieku raka w błonie podśluzowej. Optymalne jest przeprowadzenie oceny powyższych czynników w zmianach usuniętych *en bloc*.

Materiał operacyjny

Badanie makroskopowe

W materiale operacyjnym po operacji raka odbytnicy podstawowe znaczenie ma ocena jakości wykonanego zabiegu, w ramach której powinno się określić doszczętność usunięcia tkanek mezorektum (operacja przedniego usunięcia odbytnicy w zakresie 2/3 dolnych narządu). Stosowana skala (tab. 4) obejmuje makroskopowe określenie powierzchni mezorektum oraz ewentualnych ubytków wraz z ich głębokością. W każdym przypadku raka jelita grubego należy określić makroskopową głębokość nacieku w odniesieniu do warstw ściany jelita, przeszukać materiał w celu odnalezienia regionalnych węzłów chłonnych, pobrać wycinki z marginesów resekcji i miejsca najgłębszego nacieku raka wobec marginesu w mezorektum lub na surowicówce — margines radialny jest określany jako odległość utkania guza lub przerzutowego węzła chłonnego od powierzchni mezorektum. W przypadku leczenia neoadiuwantowego należy dodatkowo zwrócić uwagę na obecność komórek nowotworowych lub innych zmian w obrębie obszaru opisywanego uprzednio jako guz oraz obecność włóknienia i zmian wstecznych w ścianie jelita. Materiał pobierany jest z guza lub z obszaru uznanego wcześniej

Tabela 2. Skala Haggitta klasyfikacji raków w polipach uszypułowanych

Poziom 1	Rak nacieka błonę podśluzową głowy polipa
Poziom 2	Rak nacieka szyję polipa
Poziom 3	Rak nacieka szypułę polipa
Poziom 4	Rak nacieka błonę podśluzową poniżej szypuły, ale powyżej błony mięśniowej właściwej

Tabela 3. Skala Kikuchiego klasyfikacji raków w polipach siedzących

Sm1	Rak nacieka do 1/3 górnej grubości błony podśluzowej
Sm2	Rak nacieka do 2/3 górnej grubości błony podśluzowej
Sm3	Rak nacieka do 1/3 dolnej grubości błony podśluzowej

Tabela 4. Skala oceny jakości leczenia chirurgicznego dokonywanej makroskopowo na podstawie wyglądu zewnętrznej powierzchni preparatu pooperacyjnego

1. Płaszczyna blaszki właściwej mięśniówki jelita	Niewielka objętość mezorektum i bardzo nieregularna jego powierzchnia; głębokie ubytki sięgają mięśniówki jelita. Jakość leczenia chirurgicznego niedostateczna
2. Płaszczyna wewnątrz mezorektum	Średnia objętość mezorektum z nieregularną powierzchnią i ubytkami; żaden z nich nie dochodzi do mięśniówki jelita. Nieznaczne zwężenie stożkowate preparatu w odcinku dystalnym. Jakość leczenia chirurgicznego przeciętna
3. Płaszczyna mezorektum	Mezorektum nienaruszone o gładkiej powierzchni; możliwe niewielkie ubytki ≤ 5 mm. Brak zwężenia stożkowatego preparatu w odcinku dystalnym. Jakość leczenia chirurgicznego dobra

Tabela 5. Klasyfikacja odpowiedzi raka na napromienianie

0	Całkowita odpowiedź: w seryjnie skrojonym materiale nie ma żywego utkania raka
1	Odpowiedź znacznego stopnia: w materiale obecne są tylko nieliczne ogniska raka
2	Odpowiedź niewielkiego stopnia: obecne są komórki raka oraz włóknienie
3	Zła odpowiedź: minimalna odpowiedź lub brak odpowiedzi na leczenie

za guz — wycinki powinny być liczne, a w przypadku całkowitej regresji raka po leczeniu należy pobrać podejrzaną obszar w całości w kilku rzutach.

Badanie mikroskopowe

W raporcie histopatologicznym dotyczącym raka odbytnicy powinny się znaleźć następujące elementy oceny mikroskopowej (II, A):

- Typ histologiczny raka
Większość raków jelita grubego (90%) ma budowę gruczolakoraka bez specjalnego typu (NOS, *adenocarcinoma not otherwise specified*), jednak klasyfikacja WHO z 2019 roku wyróżnia kilka podtypów, z których część charakteryzuje się specjalnymi cechami klinicznymi, czynnikami rokowniczymi lub zmianami genetycznymi. Należą do nich: rak gruczolowy o morfologii ząbkowanej (*serrated adenocarcinoma*), rak gruczolowy podobny do gruczolaka (*adenoma-like adenocarcinoma*), rak drobnobrodawkowaty (*micropapillary adenocarcinoma*), rak śluzowy (*mucinous adenocarcinoma*), rak o słabej kohezji (*poorly cohesive carcinoma*), rak śluzowokomórkowy (*signet-ring cell carcinoma*), rak rdzeniasty (*medullary adenocarcinoma*), rak gruczolowopłaskonabłonkowy (*adenosquamous carcinoma*), rak niezróżnicowany (*undifferentiated carcinoma*) i rak z komponentem mięsakowym (*carcinoma with sarcomatoid component*).
- Stopień zróżnicowania histologicznego raka — zmiany typu *low-grade* (raki wysoko- i średnizróżnicowane G1 i G2) i *high-grade* (raki niskozróżnicowane G3) Za stopień zróżnicowania raka przyjmuje się ogniska/komponent najniższego zróżnicowania zmiany.
- Głębokość naciekania ściany jelita
Ocena cechy T w klasyfikacji pTNM dotyczy najgłębszej warstwy ściany odbytnicy, w której obecne są żywe komórki raka. Masy bezkomórkowe/jeziora śluzu nie są traktowane jako pozostałości guza u chorych poddawanych leczeniu neoadiuwantowemu.
- Liczba węzłów chłonnych ocenianych i liczba węzłów chłonnych z przerzutami raka
Ocena cechy N powinna się opierać na klasyfikacji pTNM. Masy bezkomórkowe/jeziora śluzu nie są traktowane jako przerzuty u chorych poddawanych leczeniu neoadiuwantowemu. Należy dążyć do oceny co najmniej 12 węzłów chłonnych, choć część opracowań dopuszcza liczbę 10 u osób poddawanych leczeniu przedoperacyjnemu. Według 8. edycji klasyfikacji

TNM *American Joint Cancer Committee* (AJCC) [18], w przypadku gdy całkowity wymiar przerzutu wynosi poniżej 0,2 mm lub gdy obecne są izolowane komórki raka (w badaniu immunohistochemicznym), przypadek taki należy kwalifikować jak pN0.

- Ocena marginesów proksymalnego i dystalnego jelita oraz obwodowego (radialnego) (CRM, *circumferential resection margin*)
Margines traktowany jest jako dodatni, gdy odległość utkania raka od niego wynosi maksymalnie 1 mm. Margines ustala się od nacieku właściwej masy guza lub od węzła zmienionego przerzutowo.
- Obecność angioinwazji w naczyniach krwionośnych i/lub chłonnych
- Obecność inwazji pni nerwowych
- Obecność depozytów raka, tj. nieregularnych ognisk nacieku raka w tkance tłuszczowej okołojelitowej poza główną masą guza, niezawierających nawet resztkowego utkania węzła chłonnego
- Opcjonalnie informacje dotyczące obecności pączkowania (*budding*) i ognisk raka niskozróżnicowanego (*poorly differentiated clusters*) — patrz podrozdział dotyczący zmian wczesnych
- Ocena odpowiedzi na leczenie neoadiuwantowe.

Należy podkreślić, że podstawą umieszczenia takiej oceny w raporcie histopatologicznym jest informacja kliniczna dotycząca zastosowanego leczenia, która obligatoryjnie musi być uwzględniona w skierowaniu na badanie histopatologiczne. W minimalnym zakresie raport patomorfologiczny powinien zawierać informację, czy w obrazie mikroskopowym obecne są cechy, które mogą być wynikiem zastosowanego leczenia (włóknienie i szklwienie, bezkomórkowe jeziora śluzu, wyrodnienie komórek raka, martwica itd.). Zaleca się jednak stosowanie systemów numerycznych, które opierają się na ilościowej ocenie opisywanych zmian w obszarze wcześniej zajmowanym przez nowotwór. System powinien być zrozumiały dla współpracujących klinicystów; do częściej stosowanych należy skala rekomendowana przez *AJCC Cancer Staging Manual* (8. edycja) [18] i *College of American Pathologists* (CAP) [10] (tab. 5).

Należy jednak podkreślić, że wszystkie klasyfikacje oceny stopnia odpowiedzi na leczenie przedoperacyjne opierają się na ilościowej regresji objętości guza w badanych tkankach i wymagają, o czym wspomniano wcześniej, prawidłowego pobrania wystarczającej liczby wycinków, a w przypadku podejrzenia całkowitej odpowiedzi — seryjnego przebadania obszaru domniemanej obecności guza.

Badania genetyczne

Badania mutacji oparte na analizie tkanki guza mogą być wykonywane na utrwalonym materiale pochodzącym z guza pierwotnego oraz z przerzutów odległych. Badanie takie wykonuje się zawsze w bloczku parafinowym, który zawiera wystarczający odsetek żywego utkania raka, co potwierdza patomorfolog w badaniu mikroskopowym. Do badań o ustalonym znaczeniu klinicznym należą ocena mutacji w genach *KRAS*, *NRAS* i *BRAF* oraz badanie niestabilności mikrosatelitarnej (MSI, *microsatellite instability*). Badania te mogą być wykonywane metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) lub w ramach panelu sekwencjonowania następnej generacji (NGS, *next generation sequencing*), a dodatkowo w badaniu immunohistochemicznym można badać ekspresję produktów białkowych genów naprawy DNA (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*). Obecność ekspresji wszystkich białek świadczy o prawidłowym działaniu genów, a jej nieobecność może służyć jako wynik wstępny, wymagający zazwyczaj potwierdzenia MSI w badaniu molekularnym.

Szerokie panele profilowania genetycznego raka odbytnicy zawierają sygnatury licznych genów mogących brać udział w rozwoju nowotworu (np. *APC*, *PIK3CA*, *SMAD*, *MUTYH*, *POLD*, *POLE*, *GREM1*, *PTEN*, *TP53*, *NTRK*, *c-MET*, *DCC*). Na podstawie tych analiz stworzono profile molekularne, które dzielą raka odbytnicy na cztery podtypy (CMS, *consensus molecular subtypes*). Raki kwalifikowane do poszczególnych grup oprócz zestawu zmian genetycznych mogą się charakteryzować specjalnymi cechami morfologicznymi, jak również rozwijać się z konkretnych zmian prekursorowych. Klasyfikacja molekularna odgrywa istotną rolę w badaniach klinicznych, ale obecnie nie ma znaczenia praktycznego. Warto też wspomnieć, że część przypadków raka odbytnicy może pozytywnie odpowiadać na immunoterapię, co będzie wymagało oceny stopnia MSI lub zaburzeń czynności genów naprawy DNA.

Wszystkie badania molekularne powinny być prowadzone w certyfikowanych laboratoriach, które są poddawane regularnym kontrolom jakości, w tym audytom międzynarodowym.

3.7. Badania laboratoryjne

Konieczne jest wykonanie oznaczenia stężenia CEA w surowicy, badania morfologii krwi z rozmazem, oznaczenia wskaźników układu krzepnięcia i badań biochemicznych [stężenie w surowicy glukozy, kreatyniny, mocznika, elektrolitów, bilirubiny oraz aktywność transaminaz, fosfatazy zasadowej i dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*)] (II, A) [2, 3]. Inne badania wykonuje się w zależności od wskazań indywidualnych.

4. Ocena zaawansowania

Określenie stopnia zaawansowania opiera się na klasyfikacji TNM (wydanie 8. z 2017 roku) [18]. Szczegóły przedstawiono w tabelach 6 i 7.

5. Postępowanie terapeutyczne

Rekomendowany sposób leczenia chorych na raka odbytnicy jest uzależniony od zaawansowania klinicznego, położenia guza oraz klinicznej oceny jego resekcyjności (na podstawie ruchomości ocenianej w badaniu *per rectum* i możliwości uzyskania ujemnego marginesu okrężnego resekcji, ocenionego w badaniu MR miednicy) (ryc. 2).

Bardzo wczesny rak cT1N0 z możliwością leczenia endoskopowego

Wycięcie miejscowe zmian w odbytnicy wykonuje się przy wykorzystaniu czterech głównych technik endoskopowych [6, 7, 19] (ryc. 3):

- standardowa polipektomia endoskopowa pętlą diatermiczną — zmiany łagodne, uszypułowane, o wielkości do 4 cm lub „siedzące” do 2 cm;
- mukozektomia — polipektomia pętlą po wcześniejszym wstrzyknięciu soli fizjologicznej pod zmianę (EMR, *endoscopic mucosal resection*), przy czym możliwa jest technika wycięcia „po kawałku” — tylko dla zmian łagodnych lub technika *en-block* — dla zmian podejrzanych o nacieki raka, gdy średnica nie przekracza 2 cm;
- endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa (ESD, *endoscopic submucosal dissection*) — szczegóły przedstawiono poniżej;
- przezodbytnicza chirurgia endoskopowa (TEM, *transanal endoscopic microsurgery*) z modyfikacją TAMIS (*transanal minimally invasive surgery*), która umożliwia pełnościenne wycięcie zmiany z użyciem sztywnego rektoskopu operacyjnego i odpowiednich narzędzi i jest wskazana w przypadku zmian do 3 cm, zlokalizowanych do 8 cm od kanału odbytu.

Największym osiągnięciem ostatnich lat jest wprowadzenie techniki ESD. Daje ona możliwość usunięcia rozległych zmian przednowotworowych oraz wczesnych raków o dużej średnicy (nawet powyżej 3 cm) przy użyciu specjalnych noży, z intencją doszczętnego usunięcia zmiany w jednym fragmencie (*en-block*). Metoda ta pozwala na pełną kontrolę marginesów resekcji oraz dokładną ocenę histologiczną usuniętej zmiany, stanowiąc bezpieczną onkologicznie alternatywę dla operacji chirurgicznej w przypadku zmian ograniczonych do błony śluzowej i płytkich warstw błony podśluzowej, spełniających ściśle określone kryteria histopatologiczne. Zastosowanie tej techniki jest możliwe także w sytuacjach, w których leczenie innymi technikami endoskopowymi jest bardzo trudne lub nie wykonalne (nawroty po wcześniejszych próbach leczenia

Tabela 6. Klasyfikacja TNM — rak jelita grubego

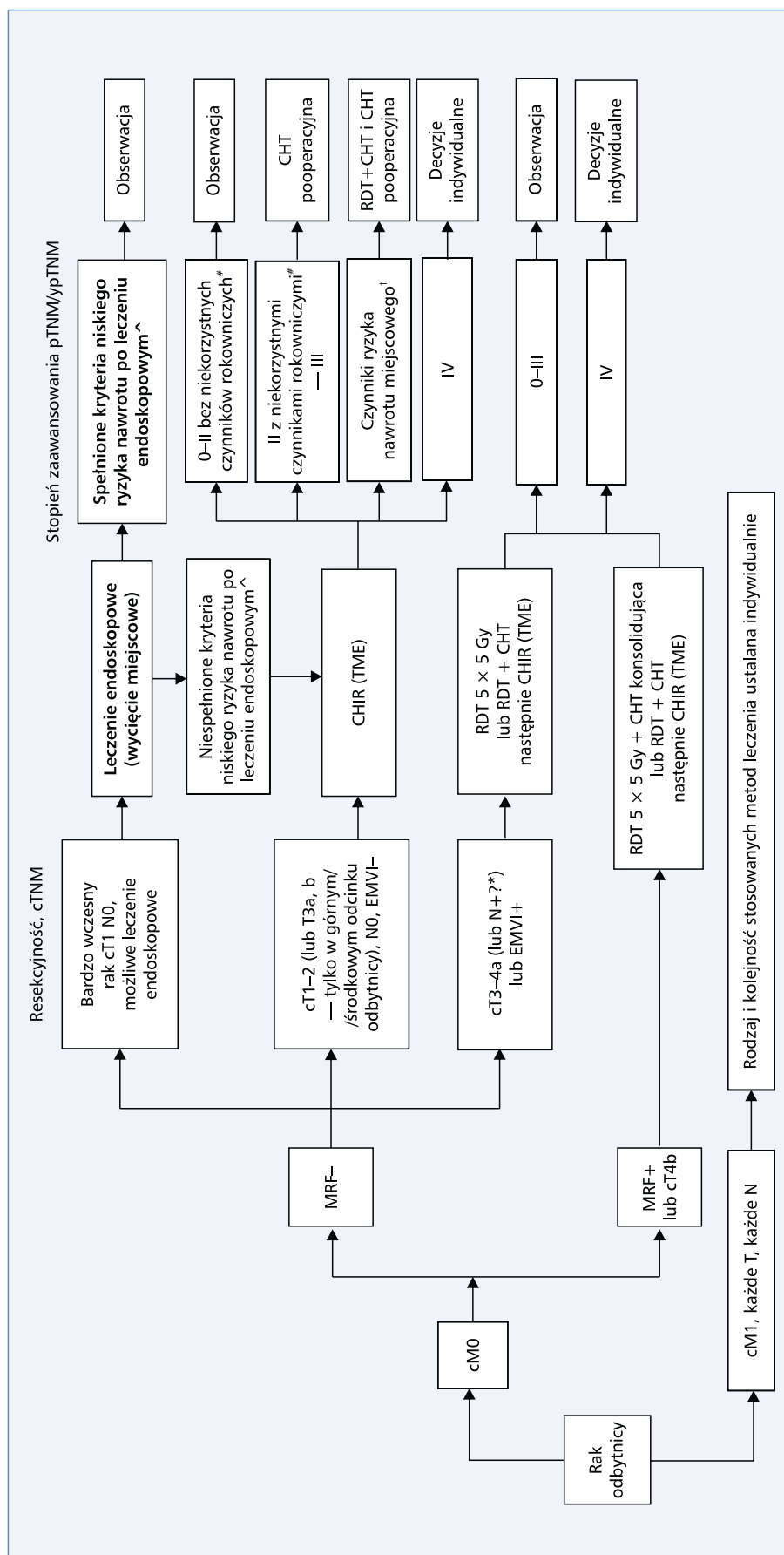
Guz pierwotny	
TX	Brak możliwości oceny guza pierwotnego
T0	Brak guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i> — naciekający blaszkę mięśniową błony śluzowej
T1	Nowotwór nacieka błonę podśluzową
T2	Nowotwór nacieka mięśniówkę właściwą ściany jelita
T3	Nowotwór nacieka błonę surowiczą, a w miejscach jej pozbawionych — tkankę okołookrężniczą
T4	Naciek nowotworu przekracza błonę surowiczą i przechodzi przez ciągłość na sąsiednie struktury anatomiczne i/lub powoduje perforację otrzewnej trzewnej
T4a	Naciek nowotworu powoduje perforację otrzewnej trzewnej
T4b	Naciek nowotworu przekracza błonę surowiczą i przechodzi przez ciągłość na sąsiednie struktury anatomiczne
Regionalne węzły chłonne	
NX	Brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych
N0	Bez przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych
N1a	Przerzuty w 1 regionalnym węźle chłonnym
N1b	Przerzuty w 2–3 regionalnych węzłach chłonnych
N1c	Depozyty nowotworu
N2	Przerzuty w ≥ 4 regionalnych węzłach chłonnych
N2a	Przerzuty w 4–6 regionalnych węzłach chłonnych
N2b	Przerzuty w ≥ 7 regionalnych węzłach chłonnych
Przerzuty odległe	
M0	Bez przerzutów odległych
M1	Obecne przerzuty odległe
M1a	Przerzuty obecne, ale ograniczone do jednego narządu lub lokalizacji (np. pozaregionalny węzeł chłonny)
M1b	Przerzuty obecne w > 1 organie
M1c	Przerzuty do otrzewnej, bez przerzutów lub z przerzutami do innych organów

Tabela 7. Stopnie zaawansowania według TNM — rak jelita grubego

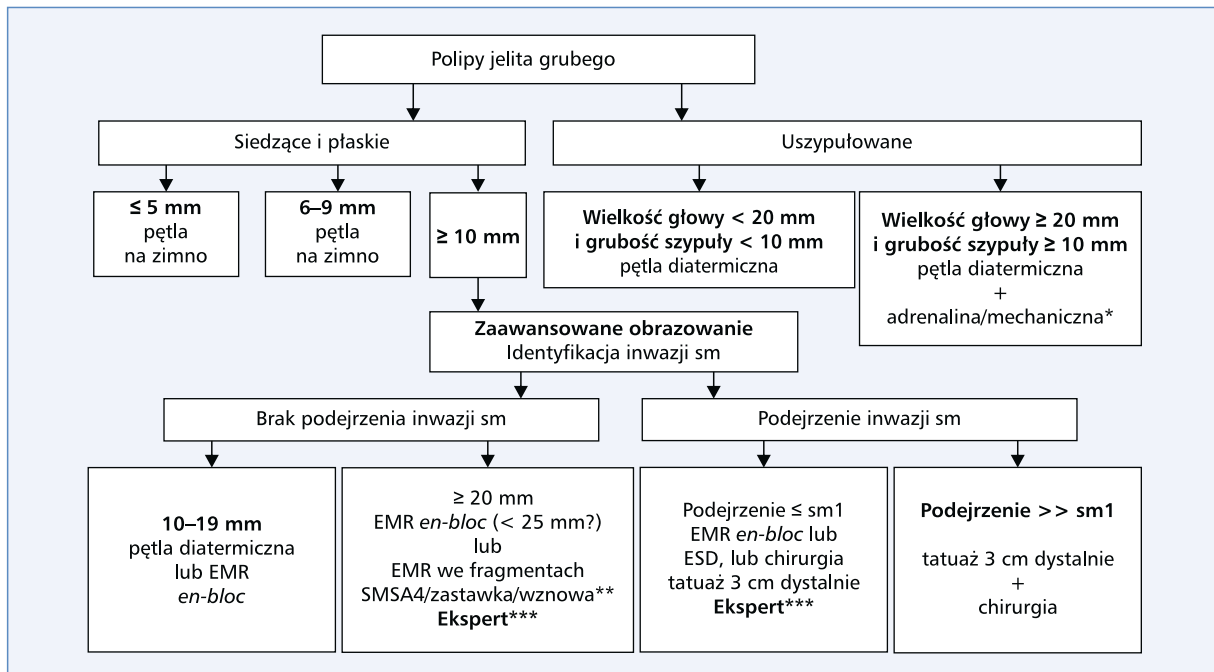
Cecha		Tis	T1	T2	T3	T4a	T4b	
N0 M0		0	I		IIA	IIB	IIC	
N1 M0	N1a	IIIA			IIIB		IIIC	
	N1b							
	N1c							
N2 M0	N2a	IIIA		IIIB		IIC		
	N2b	IIIB			IIIC			
M1	M1a	IVA						
	M1b	IVB						
	M1c	IVC						

endoskopowego albo chirurgicznego, zmiany położone w obszarach z dużym włókniem w błonie podśluzowej, takie jak nieswoiste choroby zapalne jelit, przebyta radio-terapia, sąsiedztwo zespołów chirurgicznych).

Zmiany w odbytnicy przed usunięciem ocenia się makroskopowo, stosując odpowiednie klasyfikacje (paryska, Kudo, NICE, JNET), które pozwalają ocenić ryzyko istnienia inwazyjnego wczesnego raka w zmianach



Rycina 2. Schemat postępowania terapeutycznego u chorych na raka odbytnicy w zależności od oceny resekcji guza oraz stopnia zaawansowania określonego klinicznie (cTNM) i patomorfologicznego (pTNM lub ypTNM). *Cecha cN+ jako wskazanie do radioterapii przedoperacyjnej jest przedmiotem kontrowersji — patrz rozdział dotyczący badania MR oraz radioterapii; ^ — patrz rozdział dotyczący leczenia endoskopowego; # — patrz rozdział dotyczący chemioterapii; † — patrz rozdział dotyczący radioterapii. CHIR — leczenie chirurgiczne; CHT — chemioterapia; EMVI (extramural venous invasion) — nacieki raka poza ścianę naczyń żylnych; MRF (mesorectal fascia) — powięź mezorektum; RDT — radioterapia przedoperacyjna; RDT + CHT — długa radiochemioterapia przedoperacyjna; TME (total mesorectal excision) — całkowite wycięcie mezorektum



Rycina 3. Schemat wyboru techniki leczenia polipów jelita grubego w zależności od wielkości, kształtu, podejrzenia inwazji podśluzówkowej (sm) (według wytycznych ESGE [6]). *Ponieważ głowa polipa jest duża, a szypuła gruba, to profilaktycznie zaleca się przed polipektomią wstrzyknięcie w podstawę polipa adrenaliny w rozcieńczeniu 1:10 000 lub założenie klipsa mechanicznego; **SMSA to specjalny system oceny trudności polipektomii (1–4 pkt), uwzględniający wielkość, kształt, lokalizację i dostęp endoskopowy (*size, morphology, site, access*), SMSA4 to przewidywana bardzo trudna polipektomia. Bardzo trudna polipektomia jest także przewidywana, gdy zmiana znajduje się na zastawce Bauhina lub stanowi wznówę po wcześniejszym leczeniu endoskopowym; ***Ekspert — ten dopisek oznacza, że chorzy w opisanej sytuacji powinni być leczeni w ośrodkach eksperckich, zdefiniowanych jako doświadczone w kompleksowym leczeniu endoskopowym. EMR (*endoscopic mucosal resection*) — mukozektomia endoskopowa; ESD (*endoscopic submucosal dissection*) — endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa

powierzchnowych (polipowatych lub płaskich) oraz głębokość naciekania raka w błonie podśluzowej (powierzchnowe lub głębokie) [5]. Szczegółowe omówienie wymienionych klasyfikacji wykracza poza zakres niniejszego dokumentu. Ich zastosowanie umożliwiają nowoczesne zaawansowane techniki obrazowania, dostępne dzięki wykorzystywaniu endoskopów najnowszych generacji.

Decyzje dotyczące dalszego postępowania u chorych z wczesnym rakiem odbytnicy podejmowane są już po usunięciu endoskopowym zmiany. W tym momencie chorych dzieli się na dwie grupy:

- wysokiego ryzyka istnienia przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych — konieczne jest dodatkowe leczenie;
- niskiego ryzyka (ryzyko lokalnego i odległego nawrotu < 1%) — nie są rekomendowane żadne dodatkowe działania i wskazana jest jedynie obserwacja.

Grupę wysokiego ryzyka wskazuje się, gdy spełnione jest co najmniej jedno spośród niżej wymienionych kryteriów. Grupę niskiego ryzyka wskazuje się natomiast, gdy nie jest spełnione żadne z poniższych kryteriów.

Kryteriami ryzyka są:

- niski stopień zróżnicowania (G3);
- głębokie naciekanie błony podśluzowej ($\geq 1000 \mu\text{m}$ poniżej poziomu blaszki mięśniowej błony śluzowej albo sm2–3 dla polipów nieuszypułowanych, klasa Haggitta 4 dla zmian uszypułowanych);
- naciekanie naczyń krwionośnych lub limfatycznych (LVI, *lymphovascular invasion*);
- obecność intensywnego pączkowania (*tumour budding*);
- dodatnie marginesy resekcji (R1), zdefiniowane jako linia cięcia $\leq 1 \text{ mm}$ od utkania raka lub gdy nie można ich określić (jeśli wycięcie nie było w jednym bloku — *en-block*).

Rekomendacje:

1. Do leczenia endoskopowego kwalifikowani są chorzy ze zmianami w odbytnicy, które w ocenie z użyciem zaawansowanych metod obrazowania i odpowiednich klasyfikacji wykazują co najwyżej powierzchowne naciekanie błony podśluzowej i — ze względów technicznych — są możliwe do doszczętnego usunięcia z odpowiednim marginesem i w jednym bloku za pomocą techniki EMR, ESD lub TEM. Największe

- możliwości usunięcia, jeśli chodzi o wielkość zmian, daje technika ESD (II, B).
2. Wycięcie endoskopowe jako jedyne leczenie jest postępowaniem akceptowalnym w przypadku raków w stopniu T1N0, które zostały usunięte adekwatną techniką endoskopową, dającą możliwość resekcji R0 w jednym bloku, oraz spełnione są uznane kryteria niskiego ryzyka nawrotu lokalnego i dystalnego (II, A).
 3. Kryteria niskiego ryzyka nawrotu po leczeniu endoskopowym obejmują niespełnienie ŻADNEJ spośród poniższych cech:
 - a. niski stopień zróżnicowania (G3);
 - b. głębokie naciekanie błony podśluzowej ($\geq 1000 \mu\text{m}$ poniżej poziomu blaszki mięśniowej błony śluzowej albo sm2–3 dla polipów nieuszypułowanych, klasa Haggitta 4 dla zmian uszypułowanych);
 - c. naciekanie naczyń krwionośnych lub limfatycznych (LVI);
 - d. obecność intensywnego pączkowania (*tumour budding*);
 - e. dodatnie marginesy resekcji (R1), zdefiniowane jako linia cięcia $\leq 1 \text{ mm}$ od utkania raka lub gdy nie można ich określić (wycięcie NIE BYŁO wykonane w jednym bloku — *en-block*) (II, A).
 4. W przypadku zakwalifikowania do grupy wysokiego ryzyka po leczeniu endoskopowym konieczne jest dodatkowe leczenie. Standard stanowi konwersja do całkowitego wycięcia mezorektum (TME, *total mesorectal excision*) (II, B) [2, 3]. Skuteczność radio(chemio)terapii w zmniejszeniu ryzyka nawrotu miejscowego jest niższa. Z tego powodu leczenie to stosuje się tylko u chorych z dużym ryzykiem operacyjnym lub w przypadku braku zgody chorego na operację (II, B) [2, 3]. Wówczas podawana jest dawka 50 Gy po 2 Gy z dopromienieniem na bliźnę po wyciętym guzie do 60 Gy, o ile to możliwe z jednoczasową chemioterapią (II, B).

Wczesny rak bez wskazań do wycięcia miejscowego (cT1 z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi — cT2, cT3a/b — tylko zlokalizowany w środkowym i górnym odcinku odbytnicy), z MRF– i cN0 i brak EMVI

Standardem leczenia jest całkowite wycięcie mezorektum w rakach dolnego i środkowego odcinka odbytnicy lub częściowe wycięcie mezorektum (co najmniej 5 cm poniżej guza) w rakach górnego odcinka. Jeżeli operacja ta zostanie prawidłowo wykonana, ryzyko nawrotu miejscowego nie przekracza 5%, co nie uzasadnia rutynowego stosowania radioterapii przedoperacyjnej (I, A) [2]. Jeśli jednak operacja zostanie przeprowadzona w ośrodku, który nie ma dostatecznego doświadczenia w leczeniu chorych na raka odbytnicy, wówczas u wszystkich chorych z rakiem o zaawansowaniu cT3 należy rozważyć przedoperacyjną radioterapię.

Zastosowanie chemioradioterapii pooperacyjnej trzeba rozważyć, jeżeli zaawansowanie raka ocenione w badaniu mikroskopowym preparatu pooperacyjnego okazało się większe, niż wynikało to z oceny MR przed operacją — patrz rozdział dotyczący radioterapii.

U chorych w starszym wieku, z płaskim rakiem o zaawansowaniu cT1N0 lub z rakiem cT2 o wielkości poniżej 3 cm i z dużym ryzykiem operacyjnym można rozważyć zastosowanie przedoperacyjnej radioterapii lub chemoradioterapii oraz pełnościenną wycięcie miejscowe (II, B) [8] lub obserwację bez chirurgii w przypadku całkowitej regresji guza (III, C) [20]. W przypadkach złej odpowiedzi guza na napromienianie wykazanej w ocenie mikroskopowej preparatu po wycięciu miejscowym (dodatni lub wąski — tj. 1–2 mm — margines chirurgiczny, nacieki raka w naczyniach chłonnych lub ypT2–3) wskazane jest wykonanie konwersji do radykalnej resekcji z dostępu brzuszego.

Rak o pośrednim ryzyku — cT3 umiejscowiony w dolnej odbytnicy lub > cT3a/b w środkowej i górnej odbytnicy (lub cN+?), lub EMVI+ i MRF–

Istnieją kontrowersje, czy cecha cN+ powinna stanowić wskazanie do radioterapii przedoperacyjnej — patrz rozdział dotyczący badania MR oraz radioterapii. U pozostałych chorych z tej grupy ryzyko nawrotu miejscowego jest wyższe niż 10%, co uzasadnia napromienianie przedoperacyjne (I, A) [2, 3]. U wszystkich chorych z rakiem zlokalizowanym w dolnej odbytnicy z cechą cT3 ryzyko nawrotu jest wysokie [16, 21]. Wynika to z dużego ryzyka przerzutów w węzłach chłonnych biodrowych wewnętrznych oraz cienkiej warstwy mezorektum, co sprawia, że w badaniu patologicznym preparatu pooperacyjnego chirurgiczny margines radialny często jest zajęty.

W tej grupie chorych nie jest konieczne zmniejszenie się guza po napromienianiu w celu uzyskania ujemnego marginesu chirurgicznego. Dlatego możliwe jest zastosowanie napromieniania zarówno według schematu $5 \times 5 \text{ Gy}$ bezpośrednio przed operacją, jak i $5 \times 5 \text{ Gy}$ z operacją odroczoną o około 4–8 tygodni lub konwencjonalnie frakcjonowanej chemioradioterapii (I, A) [2, 3].

Rak z zagrożonym marginesem chirurgicznym („nieresekcyjny”): MRF+ lub cT4b

Bezwzględnie powinno się zastosować napromienianie przedoperacyjne skojarzone z chemioterapią — jednoczasowa konwencjonalnie frakcjonowana chemioradioterapia (I, A) lub $5 \times 5 \text{ Gy}$ w skojarzeniu z chemioterapią konsolidującą (I, B) [2, 3, 22, 23]. Zmniejszenie się guza po napromienianiu umożliwia jego resekcję z marginesami wolnymi od raka. Napromienianie $5 \times 5 \text{ Gy}$ z natychmiastową resekcją nie powinno być stosowane, gdyż przerwa pomiędzy napromienianiem a chirurgią jest zbyt krótka, aby guz się zmniejszył (I, A). Chorzy z przeciwwskazaniami do chemioterapii powinni otrzymać samo napromienianie

5 × 5 Gy, z resekcją odroczoną o około 2 miesiące (III, B) [24]. Sama cecha cT4a nie stanowi wskazania do napromieniania przedoperacyjnego, jeśli margines chirurgiczny nie jest zagrożony.

Ocena skuteczności napromieniania na podstawie badania obrazowego (MR lub TK) wykonanego przed operacją jest niepewna, gdyż przetrwały guz może zawierać wyłącznie lub w dużej części tkankę włóknistą podścieliska bez komórek raka. Z drugiej strony makroskopowemu ustąpieniu nacieku raka w sąsiednim narządzie lub strukturze może towarzyszyć mikroskopowy naciek raka. Dlatego w zasadzie powinna nastąpić próba resekcji guza niezależnie od jego odpowiedzi na napromienianie, a zakres resekcji powinien obejmować tkanki zajęte przez raka przed napromienianiem w badaniu MR [25].

5.1. Zalecenia dotyczące leczenia chirurgicznego

Rekomendacje Konsultanta Krajowego w dziedzinie chirurgii onkologicznej oraz Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej

- Przerwa pomiędzy zakończeniem chemioradioterapii a operacją powinna wynosić około 6–8 tygodni. Po krótkotrwałym napromienianiu 5 × 5 Gy operacja powinna zostać wykonana bezpośrednio po radioterapii (najlepiej na początku następnego tygodnia) albo około 8–12 tygodni po jej zakończeniu. Jeżeli po 5 × 5 Gy stosuje się chemioterapię, wówczas operację powinno się wykonać nie wcześniej niż 4 tygodnie od podania ostatniego kursu chemioterapii.
- W przypadku guza zlokalizowanego w dolnej odbytnicy powinno się wykonać całkowite wycięcie mezorektum w trakcie resekcji przedniej, amputacji brzuszno-kroczonej lub operacji Hartmanna (I, A).
- W przypadku guzów wyżej położonych można wykonać częściowe wycięcie mezorektum — dystalny margines wycięcia mezorektum powinien wówczas wynosić 5 cm.
- Dla niżej położonych guzów margines niezmiennego jelita powinien wynosić nie mniej niż 1 cm (II, A) [1–3].
- Wskazane jest usunięcie powiększonych, podejrzanych węzłów chłonnych położonych poza obszarem tętnicy odbytniczej górnej, ale rutynowa rozszerzona limfadenektomia miedniczna/zaotrzewnowa nie jest wskazana (II, B) [2].
- Należy dążyć do odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego z założeniem minimalizacji ryzyka wystąpienia zespołu „przedniej resekcji”.
- W przypadkach niskich zespołów albo obecności innych czynników zwiększonego ryzyka nieszczelności zespolenia należy rozważyć założenie protekcyjnej ileostomii.
Ponadto:
- W zmianach nieresekcyjnych należy rozważyć założenie stomii odbarczającej (ileostomii lub kolostomii).

- W niedrożności zabieg może mieć charakter resekcyjny (z założeniem stomii, np. sposobem Hartmanna) lub wyłącznie odbarczający.
- Decyzja o konkretnym postępowaniu zależy od stanu ogólnego chorego oraz zaawansowania onkologicznego.

Uwagi końcowe

Jeżeli tylko jest to możliwe, należy dążyć do wykonania radykalnej mikroskopowo resekcji raka odbytnicy z zachowaniem zwieraczy i odtworzeniem (jedno- bądź dwuczasywym) ciągłości przewodu pokarmowego. W przypadku całkowitego usunięcia mezorektum (TME) należy ocenić jego jakość (doszczętność) (II, B) [2]. Wykonanie resekcyjnego zabiegu laparoskopowego jest dopuszczalne tylko w ośrodkach o odpowiednio dużym doświadczeniu w przeprowadzaniu operacji małoinwazyjnych.

5.2. Zalecenia dotyczące zastosowania radioterapii

Przedoperacyjna radio(chemio)terapia jest postępowaniem z wyboru u chorych leczonych w sposób skojarzony (I, A) [2, 3]. Zastąpiła ona stosowaną dawniej chemioradioterapię pooperacyjną, ponieważ w badaniach z losowym doбором chorych wykazano, że napromienianie przedoperacyjne jest bardziej skuteczne w zmniejszaniu ryzyka nawrotów miejscowych oraz powoduje mniej wczesnych i późnych powikłań popromiennych [26, 27].

Odsetek nawrotów miejscowych znacznie się zmniejszył po zastosowaniu techniki całkowitego wycięcia mezorektum w porównaniu z techniką operacyjną stosowaną wcześniej. Badania z randomizacją u chorych z całkowitym wycięciem mezorektum wykazały wprawdzie zmniejszenie się odsetka nawrotów o około 60% u chorych napromienianych przedoperacyjnie (z około 10–11% do 4–6%), jednak bez poprawy przeżyć całkowitych [28, 29].

Należy zaznaczyć, że radioterapia powoduje późne powikłania popromienne, spośród których najczęstszym jest nasilenie zespołu resekcji przedniej (nietrzymanie stolca i gazów, częste oddawanie stolca i naglące parcia na stolec) (I, A) [26, 30, 31]. Nasilony zespół ten występuje po samej chirurgii u około 30% chorych, natomiast po zastosowaniu napromieniania przedoperacyjnego częstość jego występowania wzrasta prawie dwukrotnie. Bardzo rzadko obserwuje się obecnie niedrożność jelita cienkiego spowodowaną uszkodzeniem popromiennym (dawniej stwierdzaną u około 10% chorych po radioterapii pooperacyjnej). Do innych późnych powikłań należą: u kobiet zaprzestanie funkcji jajników i suchość pochwy powodująca bolesne stosunki płciowe, u mężczyzn zaburzenia erekcji (I, A) [32–34]. Dane o zwiększonym ryzyku nowotworów popromiennych nie zostały potwierdzone w nowszych badaniach [35]. Biorąc

pod uwagę te powikłania popromienne i brak poprawy przeżyć po napromienianiu raków „resekcyjnych”, obecnie wskazania do napromieniania zostały ograniczone do raków zaawansowanych. Zawężone wskazania do napromieniania są możliwe do zastosowania w wysoko wyspecjalizowanych ośrodkach, w których wysoka jakość TME nie budzi wątpliwości i odsetek nawrotów miejscowych nie przekracza 8–10%.

Wskazania do napromieniania przedoperacyjnego są przedmiotem dyskusji. Według zaleceń NCCN napromienianie jest wskazane u wszystkich chorych z rakiem cT3 [3], podczas gdy rekomendacje ESMO [2] w przypadku raków środkowego lub górnego odcinka odbytnicy ograniczają wskazania do raka cT3 naciekającego głęboko mezorektum. Nie jest także jasne, czy cecha cN+ powinna być uwzględniona jako wskazanie do napromieniania. Wytyczne NCCN [3] i NICE [36] zalecają napromienianie przedoperacyjne u wszystkich chorych z cechą cN1–2, jednak według wytycznych ESMO rutynowe stosowanie radioterapii jest wówczas kontrowersyjne [2, 37]. Przyczyną tego stanowiska są obserwacje wskazujące, że uwidocznione w badaniu MR powiększone węzły chłonne, którym została przypisana cecha cN1–2, często nie zawierają przerzutów. Z drugiej strony niewidoczne węzły, mniejsze niż 2–3 mm, mogą te przerzuty zawierać. Dlatego dokładność klinicznego rozpoznania przerzutów jest niewielka, zbliżona do wyniku rzutu monetą [17]. Uwidocznione w MR EMVI nie budzi wątpliwości jako wskazanie do napromieniania, gdyż cecha ta wskazuje na wysokie ryzyko wznowy miejscowej (II, A) [38].

Im niżej jest położony guz, tym większe jest ryzyko nawrotu miejscowego, a zatem wskazania do napromieniania przedoperacyjnego wzrastają. Jeżeli dolny biegun guza położony jest powyżej załamka otrzewnej i margines chirurgiczny nie jest zagrożony, wówczas napromienianie przedoperacyjne nie jest wskazane (I, A) [2].

Nie ma konieczności wykonywania stomii przed rozpoczęciem napromieniania, nawet w przypadku objawów częściowej niedrożności. Zazwyczaj wkrótce po rozpoczęciu napromieniania objawy te zmniejszają się wskutek regresji guza.

Wybór rodzaju napromieniania przedoperacyjnego

Istnieją cztery schematy napromieniania przedoperacyjnego, które mogą być rutynowo zastosowane:

- Chemioradioterapia, czyli napromienianie długie dawką 50 Gy we frakcjach po 1,8 lub 2 Gy z jednoczasowym podawaniem kapecytabiny lub fluorouracylu we wlewie ciągłym lub fluorouracylu w iniekcji z folinianem wapniowym (I, A). Schemat ten stosuje się w rakach:
 - „nieresekcyjnych”, w których zagrożony jest margines chirurgiczny, co powoduje konieczność zmniejszenia się guza przed operacją (I, A) [2, 3] oraz w rakach

- „resekcyjnych”, w których margines chirurgiczny jest niezagrożony (I, A) [2, 3].

Schemat ten nie powinien być stosowany u chorych w zaawansowanym wieku. U chorych z przeciwwskazaniami do chemioterapii efektywniejsze jest podanie 5×5 Gy niż napromieniania długiego bez jednoczasowej chemioterapii [39].

- Napromienianie krótkie (5×5 Gy) z operacją wykonywaną w okresie do 10 dni po zastosowaniu pierwszej frakcji napromieniania (I, A). Schemat ten stosuje się w rakach „resekcyjnych”, w których nie ma konieczności zmniejszenia się guza przed operacją [2, 3]. Skuteczność w zmniejszeniu ryzyka nawrotu miejscowego, odsetki powikłań pooperacyjnych i późnych popromiennych są podobne do obserwowanych po chemioradioterapii. Natomiast ostre powikłania popromienne są wyraźnie mniejsze po napromienianiu krótkim niż po chemioradioterapii [40, 41]. Ponadto napromienianie 5×5 Gy w porównaniu z chemioradioterapią jest wygodniejsze w stosowaniu (tylko 5 frakcji napromieniania) i tańsze.
- Napromienianie krótkie (5×5 Gy) z operacją wykonywaną po 4–8 tygodniach od zakończenia napromieniania. Schemat ten stosuje się w rakach:
 - „resekcyjnych” (I, A) [2]. Skuteczność w zmniejszeniu ryzyka nawrotu miejscowego jest podobna do krótkiej radioterapii z natychmiastową chirurgią [39]. Ostre powikłania popromienne są bardziej nasilone u chorych z odroczonej chirurgią, podczas gdy powikłania pooperacyjne są częstsze u chorych z natychmiastową chirurgią [39];
 - „nieresekcyjnych” u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania chemioterapii (III, B) [2]. Leczeniem z wyboru jest podanie 5×5 Gy z chirurgią odroczonej o 6–8 tygodni [24, 42, 43]. Długi czas do operacji umożliwia zmniejszenie się guza i zwiększenie szans na operację R0. Leczenie to jest mniej toksyczne niż inne schematy, ponieważ nie stosuje się chemioterapii, a radioterapia i chirurgia są rozdzielone przerwą czasową, co umożliwia rekonwalescencję po napromienianiu.
- Napromienianie krótkie (5×5 Gy) z następową krótką (6-tygodniową) chemioterapią konsolidującą według schematu FOLFOX4 lub CAPOX, lub DeGramonta i operacją wykonywaną około 4 tygodnie od zakończenia chemioterapii (I, B) [2, 23, 44, 45]. W badaniu polskim z randomizacją [23], porównującym chemioradioterapię konwencjonalnie frakcjonowaną z krótkim napromienianiem 5×5 Gy i 3 kursami FOLFOX4 lub według schematu DeGramonta podawanymi 10 dni po zakończeniu radioterapii, ostre powikłania były mniejsze u chorych otrzymujących krótkie napromienianie. Powikłania pooperacyjne, odsetek operacji R0, odległe wyniki onkologiczne i powikłania późne były podobne.

To badanie było negatywne, ponieważ hipoteza o wyższości schematu eksperymentalnego nad chemioradioterapią nie została potwierdzona. Mimo to napromienianie 5 × 5 Gy z krótkotrwałą chemioterapią konsolidującą może być wartościową metodą w rakach „nieresekcyjnych”: może być zastosowane zamiast konwencjonalnie frakcjonowanej chemioradioterapii ze względu na wspomniane wcześniej zalety krótkotrwałego napromieniania (I, B).

W opublikowanym dotychczas w streszczeniu badaniu RAPIDO, porównującym chemioradioterapię konwencjonalnie frakcjonowaną z krótkim napromienianiem 5 × 5 Gy z długotrwałą przedoperacyjną chemioterapią (6 cykli według schematu CAPEOX lub 9 cykli według schematu FOLFOX4), wykazano lepsze wczesne wyniki onkologiczne po zastosowaniu tego drugiego schematu [44]. Toksyczność ostra w stopniu ≥ 3. występowała jednak po tym leczeniu dwukrotnie częściej w porównaniu z długą chemioradioterapią [46]. Nasilenie toksyczności ma związek z czasem trwania chemioterapii konsolidacyjnej — w badaniu polskim, w którym stosowano 6-tygodniową chemioterapię, toksyczność w stopniu ≥ 3. dotyczyła 23% chorych, podczas gdy w badaniu RAPIDO, w którym stosowano 18-tygodniową chemioterapię, dotyczyła 48% chorych. W chwili pisania niniejszych wytycznych brak jest podstaw do rutynowego stosowania długotrwałej chemioterapii przedoperacyjnej ze względu na dużą toksyczność i brak dowodów na poprawę przeżyć całkowitych.

Wyznaczanie klinicznego obszaru do napromieniania

Kluczowe znaczenie ma napromienianie jak najmniejszej objętości jelita cienkiego i kanału odbytu. Wykazano, że objętość kanału odbytu napromienianego wysoką dawką koreluje z nasileniem zespołu resekcji przedniej. Kliniczny obszar do napromieniania (CTV, *clinical target volume*) powinien zawsze obejmować guz pierwotny (wyznaczony na podstawie fuzji TK do planowania leczenia z badaniem MR), mezorektum, węzły chłonne wzdłuż przebiegu naczyń odbytniczych górnych i — w guzach zlokalizowanych poniżej załamka otrzewnej — węzły chłonne biodrowe wewnętrzne. Nie jest zasadne napromienianie węzłów chłonnych zasłonowych ani biodrowych zewnętrznych, nawet u chorych z rakiem o zaawansowaniu cT4b, gdyż nie są one miejscem niepowodzenia [47, 48]. Pachwiny napromieniane są elektywnie, jeżeli zajęty jest kanał odbytu poniżej linii zębatej. W przypadku raków górnego i środkowego odcinka odbytnicy dolna granica CTV powinna się znajdować 4 cm poniżej dolnego bieguna guza pierwotnego (zakres rozprzestrzeniania się mikroskopowych nacieków raka w mezorektum przez ciągłość lub przez układ chłonny). W przypadku raków usytuowanych w dolnej odbytnicy dolna granica CTV powinna się znajdować do 1,5 cm poniżej dolnego bieguna guza pierwotnego (zakres rozprzestrzeniania się mikroskopowych nacieków raka

w ścianie jelita w kierunku dystalnym). Nie jest zasadne napromienianie dołów kulszowo-odbytniczych, gdy nie są one zajęte przez raka — wystarczający jest margines 1 cm wokół widocznego guza (GTV, *gross tumour volume*). Górna granica CTV powinna się znajdować na poziomie pomiędzy S2 a S3 — powyżej tego poziomu nawroty miejscowe zdarzają się bardzo rzadko [49, 50]. Wyższe konturowanie CTV jest uzasadnione w sytuacji, gdy wymaga tego położenie guza pierwotnego, lub ze względu na wysoką lokalizację podejrzanych o przerzuty węzłów chłonnych.

Chemioradioterapia pooperacyjna

Chemioradioterapia pooperacyjna jest obecnie rzadko stosowana, gdyż zastąpiła ją przedoperacyjna radio(chemio)terapia. Najczęściej podanie chemioradioterapii pooperacyjnej należy rozważyć, jeżeli nie zastosowano napromieniania przedoperacyjnego, a zaawansowanie raka okazało się większe, niż wynikało to z oceny MR przed operacją (tzn. istnieje duże ryzyko nawrotu miejscowego). Wskazania obejmują (I, A) [2, 3]: — jeśli zastosowano technikę TME:

- bliski (< 2 mm) lub dodatni margines cięcia chirurgicznego,
- liczne przerzuty do węzłów chłonnych, szczególnie z naciekiem torebki węzła (sama obecność przerzutów do węzłów chłonnych nie stanowi bezwzględnego wskazania do napromieniania pooperacyjnego),
- masywne zajęcie naczyń lub liczne nacieki okołonerwowe;
- jeśli nie zastosowano techniki TME lub wycięcie mezorektum jest złej jakości:
- cechę pT3 z głębokim naciekaniem mezorektum,
- pT4b,
- przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych;
- wystąpienie perforacji guza w trakcie operacji.

Schemat frakcjonowania radioterapii i podawania jednoczesowej chemioterapii jest taki sam jak w chemioradioterapii przedoperacyjnej. Wskazane jest zastosowanie techniki radioterapii z modulowaną intensywnością dawki (IMRT, *intensity-modulated radiation therapy*) w celu zwiększenia ochrony jelita cienkiego, które wypełnia zazwyczaj łożę po wyciętym guzie. U chorych po amputacji brzuszno-kroczonej obszar napromieniania powinien obejmować bliźnię krocza. Objętość jelita cienkiego (przyjmując jako jego umiejscowienie całą jamę otrzewnową) napromienionego dawką 45 Gy lub wyższą nie powinna przekraczać 195 cm³. Po tym leczeniu chorzy otrzymują dodatkowo chemioterapię uzupełniającą przez 4 miesiące.

Jeśli u chorego napromienianego przed operacją badanie patomorfologiczne ujawnia raka w marginesie chirurgicznym, nie uzasadnia to podwyższenia dawki po operacji, ponieważ miejsce braku radykalności zabiegu jest trudne do ustalenia, a toksyczność takiego leczenia byłaby duża.

Napromienianie radykalne

Napromienianie radykalne stosuje się u chorych w starszym wieku z obciążeniami internistycznymi, gdy istnieją przeciwwskazania do całkowitego wycięcia mezorektum (III, B). W skojarzeniu z jednoczasową chemioterapią stosowane jest frakcjonowanie po 2 Gy; dawka elektywna na obszar regionalnych węzłów chłonnych wynosi 44–50 Gy. W przypadku decyzji o rezygnacji z chemioterapii z powodu obaw przed jej toksycznością możliwe jest zastosowanie dawki frakcyjnej 2,5 Gy i całkowitej do 40 Gy lub dawki frakcyjnej 3 Gy i całkowitej do 39 Gy. U chorych z rakiem o zaawansowaniu cT2 obszar napromieniania elektywnego powinien być mniejszy niż w rakach zaawansowanych [51, 52]. Następnie — na obszar uwzględniający tylko GTV z marginesem — dawka zostaje podwyższona do 60–68 Gy, w zależności od położenia guza w stosunku do jelita cienkiego. Wyleczenie miejscowe jest możliwe tylko u około 20% chorych [53, 54]. Wyższy odsetek wyleczeń (około 70%) może zostać uzyskany przez skojarzenie napromieniania wiązkami zewnętrznymi z brachyterapią. Leczenie to jest możliwe, jeżeli guz jest nie większy niż 3–4 cm i zajmuje nie więcej niż 50% obwodu jelita (III, C) [55].

5.3. Obserwacja bez chirurgii u chorych z kliniczną całkowitą regresją guza po radio(chemio)terapii

Chorym z kliniczną całkowitą regresją guza pierwotnego po przedoperacyjnej radio(chemio)terapii coraz częściej proponuje się obserwację bez leczenia chirurgicznego (*watch-and-wait*) jako opcję alternatywną wobec całkowitego wycięcia mezorektum (III, C) [56]. Zaletami obserwacji są: uniknięcie stomii, lepsza czynność odbytowa niż po resekcji przedniej, brak śmiertelności i powikłań chirurgicznych. Brak jest jednak dowodów na bezpieczeństwo tej metody z badań z losowym doбором chorych. Dobre wyniki wykazano w kilku metaanalizach badań obserwacyjnych i jednej międzynarodowej bazie danych [20, 57, 58]. Odsetek nawrotów miejscowych po 3 latach jest wysoki i wynosi około 25%. Wysoka jest jednak także skuteczność chirurgii ratującej. Metaanalizy wykazały, że ratujący zabieg operacyjny przeprowadzono u 89% chorych, przy czym 98% stanowiły operacje R0. Głównymi przyczynami braku kwalifikacji do operacji były przerzuty odległe lub obciążenia internistyczne; bardzo rzadko (< 1%) — zbyt duże zaawansowanie miejscowe [20, 57, 58]. Wśród wszystkich chorych podanych obserwacji bez chirurgii odsetek przerzutów odległych jest niewielki (8%), a 5-letnie przeżycia całkowite wysokie (85%) [20]. Ten wysoki odsetek przeżyć można wyjaśnić mniejszą agresywnością (w tym mniejszą skłonnością do powstawania przerzutów odległych) raka promienioczułego niż promienioopornego [59, 60]. Inaczej mówiąc, napromienianie jest nie tylko leczeniem, ale także testem prognostycznym, który oddziela raki

o dobrym rokowaniu (te, które uległy całkowitej regresji) od agresywnych (przetrwających po napromienianiu).

Istnieje ryzyko, że u chorych obserwowanych bez chirurgii, w czasie pomiędzy napromienianiem a wykryciem nawrotu miejscowego powstaną przerzuty odległe. W całej populacji chorych poddawanych obserwacji bez chirurgii dodatkowe ryzyko przerzutów wynosi około 3% [61], jest zatem podobne do 90-dniowej śmiertelności pooperacyjnej u chorych w młodszym wieku i niższe niż śmiertelność pooperacyjna u chorych w starszym wieku [62].

Obserwacja bez chirurgii jest metodą kontrowersyjną. Żadne z wytycznych nie zalecają jej rutynowego stosowania. Niektóre rekomendacje (GRECCAR/SNFCP [1], ESMO [2], NICE [11]) dopuszczają ją do stosowania wyłącznie w ramach badań lub u chorych z dużym ryzykiem operacyjnym, inne zalecenia (NCCN [3]) — tylko w ośrodkach dysponujących wielodyscyplinarnym zespołem z dużym doświadczeniem w tej metodzie. Wynika to przede wszystkim z obawy o popełnienie błędów w rozpoznaniu zarówno całkowitej regresji klinicznej, jak i wczesnego nawrotu. Błędy te mogą prowadzić do obniżenia szans na wyleczenie.

Autorzy niniejszych wytycznych uważają, że wyniki badań upoważniają do rozważenia zastosowania obserwacji bez chirurgii (III, C) jako opcji alternatywnej wobec całkowitego wycięcia mezorektum u chorych akceptujących ryzyko związane z takim postępowaniem. Obserwacja może być stosowana tylko w ośrodkach dysponujących wielodyscyplinarnym zespołem diagnostyczno-terapeutycznym doświadczonym w tej metodzie. Chorzy muszą mieć zapewniony dostęp do kontrolnych badań endoskopowych i MR miednicy.

5.4. Zalecenia dotyczące leczenia systemowego

Chemioterapia przedoperacyjna

W przeprowadzonym w Polsce wieloośrodkowym badaniu Polish II nie wykazano przewagi 3 kursów FOLFOX podanych po krótkotrwałej radioterapii nad klasyczną chemioradioterapią w odniesieniu do częstości radykalnych mikroskopowo resekcji, czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease-free survival*) i czasu przeżycia ogólnego (OS, *overall survival*) [23, 63].

Na konferencji ASCO w 2020 roku przedstawiono wczesne wyniki dwóch badań z randomizacją, RAPIDO i PRODIGE 23, w których oceniano skuteczność chemioterapii przedoperacyjnej trwającej — odpowiednio — 4,5 albo 3 miesiące, skojarzonej z przedoperacyjną krótkotrwałą radioterapią albo chemioradioterapią, w porównaniu z samą chemioradioterapią przedoperacyjną [44, 64]. W obydwu badaniach zaobserwowano zmniejszenie ryzyka wystąpienia przerzutów odległych po chemioterapii przedoperacyjnej. Nie wykazano — jak na razie — wydłużenia OS.

Obecnie brak jest zatem wystarczających dowodów przemawiających za wprowadzeniem długotrwałej chemioterapii przedoperacyjnej do rutynowej praktyki (I, C).

Chemioterapia pooperacyjna

- Chorzy, którzy nie otrzymali radioterapii przedoperacyjnej, powinni otrzymać uzupełniającą chemioterapię według zasad i wskazań opisanych wcześniej w wytycznych leczenia raka okrężnicy [15] (III stopień zaawansowania i II z czynnikami wysokiego ryzyka) (I, A) [2, 3].
- Chorzy, którzy otrzymali radio(chemio)terapię przedoperacyjną, rutynowo nie powinni otrzymywać chemioterapii pooperacyjnej, gdyż metaanalizy badań z randomizacją wskazują na brak poprawy w OS (I, B) [65, 66].

Metaanaliza badań z randomizacją, przeprowadzonych w odległym czasie, gdy nie stosowano przedoperacyjnej radio(chemio)terapii, wykazała niewielkie wydłużenie DFS i OS po chemioterapii pooperacyjnej w porównaniu z obserwacją bez leczenia pooperacyjnego [67]. Uzasadnia to stosowanie chemioterapii pooperacyjnej u chorych nienapromienianych przed operacją (I, A).

Stosowanie chemioterapii pooperacyjnej u chorych, których poddano radio(chemio)terapią przed operacją, jest natomiast zagadnieniem dyskusyjnym. Dwie metaanalizy badań z randomizacją nie wykazały istotnych statystycznie różnic w DFS i OS pomiędzy grupą chorych otrzymujących chemioterapię pooperacyjną a grupą chorych poddanych wyłącznie obserwacji [65, 66]. Kiedy jednak wykonano osobno metaanalizę badań, w których losowy dobór do chemioterapii pooperacyjnej przeprowadzono nie przed rozpoczęciem leczenia, ale po operacji (a więc w momencie, gdy decyzja o zastosowaniu chemioterapii podejmowana jest w rutynowej praktyce klinicznej), wykazano niewielką poprawę DFS, która nie przełożyła się jednak na poprawę OS [66]. Ograniczeniem wpływającym na interpretację wyników tych metaanaliz są projekty niektórych badań, w których uzupełniająca chemioterapia była suboptymalna (czas trwania, dawki leków).

W badaniu II fazy z randomizacją ADORE wykazano też wydłużenie DFS bez wpływu na OS po zastosowaniu chemioterapii pooperacyjnej z oksaliplatyną skojarzoną z fluoropirymidyną w porównaniu z samą fluoropirymidyną u chorych po chemioradioterapii przedoperacyjnej w II lub III stopniu zaawansowania, określonym w badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego [68]. Dane te także wskazują na niewielką skuteczność chemioterapii pooperacyjnej w zmniejszeniu ryzyka nawrotów.

Powyższe dane są jednak różnie interpretowane w dostępnych wytycznych postępowania. U chorych po radio(chemio)terapii przedoperacyjnej rekomendacje ESMO [2] wprawdzie nie nakazują zastosowania chemioterapii pooperacyjnej, ale zalecają rozważenie

takiego leczenia u chorych z rakiem w III stopniu zaawansowania i w stopniu II z czynnikami dużego ryzyka nawrotu. Z kolei wytyczne NCCN [3] zalecają chemioterapię pooperacyjną u wszystkich chorych napromienianych przed operacją, niezależnie od stopnia zaawansowania określonego po operacji. Rekomendacje ESMO [2] i NCCN [3] opierają się na przeniesieniu na raka odbytnicy bezspornych dowodów na skuteczność chemioterapii pooperacyjnej u chorych na raka okrężnicy, zakładając znaczne podobieństwo tych dwóch chorób. Z kolei wytyczne, które opierają się tylko na wynikach badań dotyczących raka odbytnicy (np. rekomendacje holenderskie), nie zalecają rutynowego stosowania chemioterapii pooperacyjnej u chorych poddawanych napromienianiu przedoperacyjnemu. Podobne stanowisko zajmują także autorzy niniejszych rekomendacji. W ich opinii straty wynikające z zastosowania chemioterapii uzupełniającej (toksyczność, wpływ na jakość życia oraz koszty) przeważają nad potencjalnymi i niepewnymi korzyściami (w najlepszym razie zapobieżenie lub opóźnienie nawrotu u nielicznych chorych, bez udowodnionej poprawy OS). Dotyczy to przede wszystkim chorych poddawanych chemioradioterapii przedoperacyjnej. U chorych po krótkotrwałej radioterapii przedoperacyjnej z natychmiastową chirurgią uzupełniająca chemioterapia może jednak być postępowaniem racjonalnym, podobnie jak u pacjentów nienapromienianych (IV, B).

5.5. Leczenie chorych z nawrotem miejscowym

Radykalne leczenie chirurgiczne

Radykalne leczenie chirurgiczne u chorych z nawrotem miejscowym często nie jest możliwe ze względu na duże zaawansowanie miejscowe i/lub współistnienie przerzutów odległych. Resekcja nawrotu jest technicznie trudna ze względu na utratę naturalnych anatomicznych płaszczyzn spowodowaną przez poprzednią operację. Dlatego zabiegi tego rodzaju powinny być przeprowadzane w wyspecjalizowanych ośrodkach.

Nawet niewielki nawrót miejscowy (np. w zespole jelitowym) świadczy o dużej agresywności raka i ryzyku wystąpienia kolejnego nawrotu miejscowego po resekcji, dlatego w każdym przypadku powinna zostać zastosowana radioterapia przedoperacyjna (III, B) [2, 3]. U chorych, którzy nie otrzymali uprzednio napromieniania na okolicę miednicy, schemat stosowanej radioterapii jest taki sam jak opisany wcześniej u chorych z rakiem pierwotnym z zagrożonym marginesem chirurgicznym. Natomiast chorym po wcześniejszym napromienianiu (po 5×5 Gy lub po chemioradioterapii) podaje się 30,6 Gy po 1,8 Gy na ograniczony obszar jednocześnie z chemioterapią (III, B) [69–71].

W nielicznych przypadkach u chorych z niewielkim nawrotem i niezakwalifikowanych do operacji należy

rozważyć zastosowanie radykalnego napromieniania (np. techniką stereotaksji) (IV, C).

Leczenie paliatywne

Zazwyczaj nawrotowi miejscowemu towarzyszą nasilone objawy. Nakazuje to rozważenie zastosowania paliatywnego leczenia systemowego, radioterapii i/lub wyłonięcia stomii. U chorych wcześniej nienapromienianych podanie 5×5 Gy może zapewnić długotrwały efekt paliatywny i zapobiec konieczności wyłonięcia stomii [72]. Chorym po uprzednim napromienianiu (po 5×5 Gy lub po chemioradioterapii) można podać 30,6 Gy po 1,8 Gy na ograniczony obszar jednocześnie z chemioterapią (III, B).

5.6. Leczenie chorych z synchronicznymi przerzutami odległymi

U chorych na raka odbytnicy z synchronicznymi przerzutami odległymi wyodrębnia się trzy kategorie przerzutów, od których zależy sposób leczenia: resekcyjne, potencjalnie resekcyjne i nieresekcyjne. Te sposoby leczenia zostały szczegółowo opisane w wytycznych leczenia raka okrężnicy [15]. W przypadku obecności resekcyjnych przerzutów odległych należy resekować guz pierwotny. Resekcję pierwotnego ogniska trzeba również rozważyć wówczas, gdy przerzuty są potencjalnie resekcyjne. Nie ma zaś wskazań do wykonania resekcji guza pierwotnego, w przypadku gdy przerzuty są nieresekcyjne.

Jednak w raku odbytnicy znacznie częściej niż w raku okrężnicy margines chirurgiczny wycięcia guza pierwotnego jest zagrożony. Częściej też guz pierwotny powoduje subiektywne, ciężkie objawy kliniczne. Z tych powodów w raku odbytnicy zazwyczaj konieczna jest radioterapia przedoperacyjna okolicy miednicy. Zaleca się napromienianie według schematu 5×5 Gy,

zazwyczaj jako pierwsze leczenie (II, B) [2, 3]. Ten schemat leczenia ma przewagę nad konwencjonalnie frakcjonowaną długotrwałą chemioradioterapią, gdyż wówczas wielolekowa chemioterapia pełnymi dawkami jest tylko nieznacznie opóźniona, toksyczność jest mniejsza, a efekt paliatywny szybszy [72, 73]. Napromienianie według schematu 5×5 Gy stosuje się nie tylko z intencją radykalną w guzach granicznie resekcyjnych u chorych z przerzutami resekcyjnymi lub potencjalnie resekcyjnymi [73], ale także z u chorych z przerzutami nieresekcyjnymi. W tym ostatnim przypadku około 80% chorych może uniknąć wykonania stomii, nawet gdy guz znacznie zwęża jelito (nie przepuszcza endoskopu) [72].

6. Zasady obserwacji po leczeniu

Głównym celem prowadzenia czynnej obserwacji chorych po zakończonym leczeniu onkologicznym jest wczesne wykrycie wznowy (miejscowej i/lub uogólnionej) i wdrożenie odpowiedniego leczenia. Liczne dyskusje, jakie toczą się nad opracowaniem optymalnego schematu monitorowania chorego, biorą pod uwagę dwa podstawowe wymogi:

- możliwość wykrycia wczesnej i potencjalnie uleczalnej wznowy;
- częstotliwość wykonywanych kontroli dostosowana do ryzyka nawrotu.

Częstość nawrotów choroby u chorych w I stopniu zaawansowania i bez niekorzystnych czynników rokowniczych jest na tyle mała, że terminy i zakres badań kontrolnych mogą być ustalane indywidualnie. Z kolei w przypadkach pierwotnie zaawansowanych, będących poza możliwościami leczenia, bądź też u chorych, których stan kliniczny uniemożliwia zastosowanie jakiegokolwiek leczenia przyczynowego (chirurgia,

Tabela 8. Schemat obserwacji odległej

Czas od zakończenia leczenia	Rok	1.				2.				3.				4.		5.	
	Miesiąc	3.	6.	9.	12.	15.	18.	21.	24.	27.	30.	33.	36.	42.	48.	54.	60.
Badanie przedmiotowe		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Oznaczenie antygenu CEA		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Badania obrazowe jamy brzusznej/miednicy ^a					X				X				X		X		X
Badania obrazowe klatki piersiowej ^b					X				X				X		X		X
Kolonoskopia		X ^c			X									X ^d			

^aPreferowane jest badanie tomografii komputerowej (TK), dopuszczalne badanie ultrasonograficzne (USG). W przypadku zwiększenia stężenia antygenu rakowo-płodowego (CEA, *carcinoembryonic antigen*) zawsze TK z kontrastem dożylnym (*i.v.*)

^bPreferowane jest badanie TK, dopuszczalna rentgenografia (RTG). W przypadku zwiększenia stężenia CEA zawsze TK z kontrastem *i.v.*

^cTylko wówczas, gdy wykonanie pełnej kolonoskopii przed operacją nie było możliwe

^dJeżeli wynik jest prawidłowy, to kolejne badanie za 5 lat

radioterapia, chemioterapia), przeprowadzanie rutynowych badań kontrolnych, które miałyby wykryć wznówę procesu nowotworowego, mija się z celem. Ogólny schemat proponowanego nadzoru onkologicznego przedstawiono w tabeli 8.

Należy przy tym zaznaczyć, że jest to intensywny schemat nadzoru, który powinien dotyczyć chorych z dużym ryzykiem nawrotu (np. III stopień zaawansowania klinicznego).

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Lakkis Z, Manceau G, Bridoux V, et al. French Research Group of Rectal Cancer Surgery (GRECCAR) and the French National Society of Coloproctology (SNFCP). Management of rectal cancer: the 2016 French guidelines. *Colorectal Dis.* 2017; 19(2): 115–122, doi: [10.1111/codi.13550](https://doi.org/10.1111/codi.13550), indexed in Pubmed: 27801543.
- Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. ESMO Guidelines Committee, ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28 Suppl 4(suppl_4): iv22–iv40, doi: [10.1093/annonc/mdx224](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx224), indexed in Pubmed: 32369883.
- National Comprehensive Cancer Network, Rectal Cancer, Version 6.2020; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf (dostęp z dnia 29.06.2020r).
- Beets G, Sebag-Montefiore D, Andritsch E, et al. ECCO Essential Requirements for Quality Cancer Care: Colorectal Cancer. A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017; 110: 81–93, doi: [10.1016/j.critrevonc.2016.12.001](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.12.001), indexed in Pubmed: 28109408.
- Williams JG, Pullan RD, Hill J, et al. Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Management of the malignant colorectal polyp: ACPGBI position statement. *Colorectal Dis.* 2013; 15 Suppl 2: 1–38, doi: [10.1111/codi.12262](https://doi.org/10.1111/codi.12262), indexed in Pubmed: 23848492.
- Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy.* 2017; 49(3): 270–297, doi: [10.1055/s-0043-102569](https://doi.org/10.1055/s-0043-102569), indexed in Pubmed: 28212588.
- Hassan C, Wysocki PT, Fuccio L, et al. Endoscopic surveillance after surgical or endoscopic resection for colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Digestive Oncology (ESDO) Guideline. *Endoscopy.* 2019; 51(3): 266–277, doi: [10.1055/a-0831-2522](https://doi.org/10.1055/a-0831-2522), indexed in Pubmed: 30722071.
- Morino M, Riso M, Bach S, et al. European Association for Endoscopic Surgery, European Society of Coloproctology. Early rectal cancer: the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) clinical consensus conference. *Surg Endosc.* 2015; 29(4): 755–773, doi: [10.1007/s00464-015-4067-3](https://doi.org/10.1007/s00464-015-4067-3), indexed in Pubmed: 25609317.
- Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol.* 2018; 28(4): 1465–1475, doi: [10.1007/s00330-017-5026-2](https://doi.org/10.1007/s00330-017-5026-2), indexed in Pubmed: 29043428.
- <https://documents.cap.org/protocols> (dostęp z dnia 17.08.2020r).
- NICE. Colorectal cancer (update). (C4) Deferral of surgery in people having neoadjuvant therapy for rectal cancer. NICE guideline NG151 evidence reviews. January, 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng151/evidence/evidence-reviews-january-2020-7029391213?tab=evidence> (dostęp z dnia 29.06.2020r).
- Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty> (dostęp z dnia 05.08.2020r).
- Holleczer B, Rossi S, Domenic A, et al. EURO-CARE-5 Working Group: On-going improvement and persistent differences in the survival for patients with colon and rectum cancer across Europe 1999–2007 — Results from the EURO-CARE-5 study. *Eur J Cancer.* 2015; 51(15): 2158–2168, doi: [10.1016/j.ejca.2015.07.024](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.024), indexed in Pubmed: 26421819.
- D'Souza N, de Neree Tot Babberich MPM, d'Hooe A, et al. Definition of the Rectum: An International, Expert-based Delphi Consensus. *Ann Surg.* 2019; 270(6): 955–959, doi: [10.1097/SLA.0000000000003251](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003251), indexed in Pubmed: 30973385.
- Potemski P, Bujko K, Rutkowski A, Krzakowski M. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na raka okrężnicy (C18) i zagięcia esiczo-odbytniczego (C19). Dostępne na stronie https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/70008; Opublikowany online: 16.07.2020r.
- Battersby NJ, How P, Moran B, et al. MERCURY II Study Group. Prospective Validation of a Low Rectal Cancer Magnetic Resonance Imaging Staging System and Development of a Local Recurrence Risk Stratification Model: The MERCURY II Study. *Ann Surg.* 2016; 263(4): 751–760, doi: [10.1097/SLA.0000000000001193](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001193), indexed in Pubmed: 25822672.
- Brouwer NPM, Stijns RCH, Lemmens VE, et al. Clinical lymph node staging in colorectal cancer; a flip of the coin? *Eur J Surg Oncol.* 2018; 44(8): 1241–1246, doi: [10.1016/j.ejso.2018.04.008](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.04.008), indexed in Pubmed: 29739638.
- Amin BA, Edge SB. *AJCC cancer staging manual.* 8th ed. Springer, New York 2017.
- Spychalski M, Kamiński MF. Endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa — evidence based medicine. *Gastroenterologia Kliniczna.* 2019; 11: 16–20.
- van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, et al. IWW Consortium. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWW): an international multicentre registry study. *Lancet.* 2018; 391(10139): 2537–2545, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31078-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31078-X), indexed in Pubmed: 29976470.
- Kusters M, Slater A, Betts M, et al. The treatment of all MRI-defined low rectal cancers in a single expert centre over a 5-year period: is there room for improvement? *Colorectal Dis.* 2016; 18(11): O397–O404, doi: [10.1111/codi.13409](https://doi.org/10.1111/codi.13409), indexed in Pubmed: 27313145.
- Braendengen M, Tveit KM, Berglund A, et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(22): 3687–3694, doi: [10.1200/JCO.2007.15.3858](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.3858), indexed in Pubmed: 18669453.
- Cisel B, Pietrzak L, Michalski W, et al. Polish Colorectal Study Group. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol.* 2019; 30(8): 1298–1303, doi: [10.1093/annonc/mdz186](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz186), indexed in Pubmed: 31192355.
- Radu C, Berglund A, Pahlman L, et al. Short-course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer — a retrospective study. *Radiother Oncol.* 2008; 87(3): 343–349, doi: [10.1016/j.radonc.2007.11.025](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.11.025), indexed in Pubmed: 18093674.
- Beyond TME Collaborative. Consensus statement on the multidisciplinary management of patients with recurrent and primary rectal cancer beyond total mesorectal excision planes. *Br J Surg.* 2013; 100(8): 1009–1014, doi: [10.1002/bjs.9192](https://doi.org/10.1002/bjs.9192), indexed in Pubmed: 23754654.
- Frykholm GJ, Isacson U, Nygård K, et al. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum.* 1993; 36(6): 564–572, doi: [10.1007/BF02049863](https://doi.org/10.1007/BF02049863), indexed in Pubmed: 8500374.
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351(17): 1731–1740, doi: [10.1056/NEJMoa040694](https://doi.org/10.1056/NEJMoa040694), indexed in Pubmed: 15496622.
- Peeters KC, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg.* 2007; 246(5): 693–701, doi: [10.1097/01.sla.0000257358.56863.ce](https://doi.org/10.1097/01.sla.0000257358.56863.ce), indexed in Pubmed: 17968156.
- Sebag-Montefiore D, Stephens R, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2009; 373(9666): 811–820, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)60484-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60484-0).
- Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, et al. Swedish Rectal Cancer Trial Group. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal

- cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol.* 2005; 23(34): 8697–8705, doi: [10.1200/JCO.2005.02.9017](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.9017), indexed in Pubmed: [16314629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16314629/).
31. Peeters KC, van de Velde CJH, Leer JWH, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients — a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol.* 2005; 23(25): 6199–6206, doi: [10.1200/JCO.2005.14.779](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.14.779), indexed in Pubmed: [16135487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16135487/).
 32. Holm T, Singnomklao T, Rutqvist LE, et al. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effects during long term follow-up of two randomized trials. *Cancer.* 1996; 78(5): 968–976, doi: [10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960901\)78:5<968::AID-CNCR5>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960901)78:5<968::AID-CNCR5>3.0.CO;2-8), indexed in Pubmed: [8780533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8780533/).
 33. Marijnen CAM, van de Velde CJH, Putter H, et al. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005; 23(9): 1847–1858, doi: [10.1200/JCO.2005.05.256](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.256), indexed in Pubmed: [15774778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15774778/).
 34. Jørgensen JB, Bondevén P, Iversen LH, et al. Pelvic insufficiency fractures frequently occur following preoperative chemo-radiotherapy for rectal cancer — a nationwide MRI study. *Colorectal Dis.* 2018; 20(10): 873–880, doi: [10.1111/codi.14224](https://doi.org/10.1111/codi.14224), indexed in Pubmed: [29673038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29673038/).
 35. Wiltink LM, Nout RA, Fiocco M, et al. No Increased Risk of Second Cancer After Radiotherapy in Patients Treated for Rectal or Endometrial Cancer in the Randomized TME, PORTEC-1, and PORTEC-2 Trials. *J Clin Oncol.* 2015; 33(15): 1640–1646, doi: [10.1200/JCO.2014.58.6693](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.6693), indexed in Pubmed: [25534376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534376/).
 36. NICE. Colorectal cancer (update). (C2) Preoperative radiotherapy and chemoradiotherapy for rectal cancer. NICE guideline NG151 evidence reviews. January, 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng151/evidence/evidence-reviews-january-2020-7029391213?tab=evidence> (dostęp z dnia 29.06.2020r).
 37. Glynne-Jones R, Harrison M, Cheetham D. NICE guideline for rectal cancer: already out of date. *Lancet.* 2020; 395(10240): e105–e106, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30855-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30855-2), indexed in Pubmed: [32534652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32534652/).
 38. Chand M, Siddiqui MRS, Swift I, et al. Systematic review of prognostic importance of extramural venous invasion in rectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(4): 1721–1726, doi: [10.3748/wjg.v22.i4.1721](https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i4.1721), indexed in Pubmed: [26819536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26819536/).
 39. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(3): 336–346, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30086-4), indexed in Pubmed: [28190762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28190762/).
 40. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg.* 2006; 93(10): 1215–1223, doi: [10.1002/bjrs.5506](https://doi.org/10.1002/bjrs.5506), indexed in Pubmed: [16983741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16983741/).
 41. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol.* 2012; 30(31): 3827–3833, doi: [10.1200/JCO.2012.42.9597](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.9597), indexed in Pubmed: [23008301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23008301/).
 42. Pettersson D, Holm T, Iversen H, et al. Preoperative short-course radiotherapy with delayed surgery in primary rectal cancer. *Br J Surg.* 2012; 99(4): 577–583, doi: [10.1002/bjrs.7796](https://doi.org/10.1002/bjrs.7796), indexed in Pubmed: [22241246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22241246/).
 43. Hatfield P, Hingorani M, Radhakrishna G, et al. Short-course radiotherapy, with elective delay prior to surgery, in patients with unresectable rectal cancer who have poor performance status or significant co-morbidity. *Radiother Oncol.* 2009; 92(2): 210–214, doi: [10.1016/j.radonc.2009.04.007](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.04.007), indexed in Pubmed: [19409638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19409638/).
 44. Hospers G, Bahadoer R, Dijkstra E, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer: The randomized RAPIDO trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2020; 38(15_suppl): 4006, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4006](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4006).
 45. Wiśniowska K, Nasierowska-Guttmejer A, Polkowski W, et al. Polish Colorectal Study Group. Does the addition of oxaliplatin to preoperative chemoradiation benefit cT4 or fixed cT3 rectal cancer treatment? A subgroup analysis from a prospective study. *Eur J Surg Oncol.* 2016; 42(12): 1859–1865, doi: [10.1016/j.ejso.2016.08.001](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.08.001), indexed in Pubmed: [27546011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27546011/).
 46. van der Valk MJM, Marijnen CAM, van Etten B, et al. Collaborative investigators, Collaborative investigators. Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer — Results of the international randomized RAPIDO-trial. *Radiother Oncol.* 2020; 147: 75–83, doi: [10.1016/j.radonc.2020.03.011](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.03.011), indexed in Pubmed: [32240909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32240909/).
 47. Ogura A, Konishi T, Beets G, et al. Lateral nodal features on restaging magnetic resonance imaging associated with lateral local recurrence in low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy or radiotherapy. *JAMA Surg.* 2019; 154(9): e192172, doi: [10.1001/jamasurg.2019.2172](https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.2172).
 48. Sanfilippo NJ, Crane CH, Skibber J, et al. T4 rectal cancer treated with preoperative chemoradiation to the posterior pelvis followed by multivisceral resection: patterns of failure and limitations of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 51(1): 176–183, doi: [10.1016/S0360-3016\(01\)01610-8](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01610-8), indexed in Pubmed: [11516868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11516868/).
 49. Syk E, Torkzad MR, Blomqvist L, et al. Local recurrence in rectal cancer: anatomic localization and effect on radiation target. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72(3): 658–664, doi: [10.1016/j.ijrobp.2008.01.063](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.01.063), indexed in Pubmed: [18495376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18495376/).
 50. Nijkamp J, Kusters M, Beets-Tan RGH, et al. Three-dimensional analysis of recurrence patterns in rectal cancer: the cranial border in hypofractionated preoperative radiotherapy can be lowered. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 80(1): 103–110, doi: [10.1016/j.ijrobp.2010.01.046](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.01.046), indexed in Pubmed: [20646849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20646849/).
 51. Socha J, Pietrzak L, Zawadzka A, et al. A systematic review and meta-analysis of pT2 rectal cancer spread and recurrence pattern: Implications for target design in radiation therapy for organ preservation. *Radiother Oncol.* 2019; 133: 20–27, doi: [10.1016/j.radonc.2018.12.024](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.12.024), indexed in Pubmed: [30935577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30935577/).
 52. Peters FP, Teo MTW, Appelt AL, et al. Mesorectal radiotherapy for early stage rectal cancer: A novel target volume. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2020; 21: 104–111, doi: [10.1016/j.ctro.2020.02.001](https://doi.org/10.1016/j.ctro.2020.02.001), indexed in Pubmed: [32099912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32099912/).
 53. Wang Y, Cummings B, Catton P, et al. Primary radical external beam radiotherapy of rectal adenocarcinoma: long term outcome of 271 patients. *Radiother Oncol.* 2005; 77(2): 126–132, doi: [10.1016/j.radonc.2005.09.001](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2005.09.001), indexed in Pubmed: [16216364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16216364/).
 54. Sprawka A, Pietrzak L, Garmol D, et al. Definitive radical external beam radiotherapy for rectal cancer: evaluation of local effectiveness and risk of late small bowel damage. *Acta Oncol.* 2013; 52(4): 816–823, doi: [10.3109/0284186X.2012.707786](https://doi.org/10.3109/0284186X.2012.707786), indexed in Pubmed: [22860980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22860980/).
 55. Rijkmans EC, Marijnen CAM, van Triest B, et al. Endorectal Brachytherapy Boost After External Beam Radiation Therapy in Elderly or Medically Inoperable Patients With Rectal Cancer: Primary Outcomes of the Phase 1 HERBERT Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 98(4): 908–917, doi: [10.1016/j.ijrobp.2017.01.033](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.01.033), indexed in Pubmed: [28366579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28366579/).
 56. Heald RJ, Beets G, Carvalho C. Report from a consensus meeting: response to chemoradiotherapy in rectal cancer — predictor of cure and a crucial new choice for the patient: on behalf of the Champalimaud 2014 Faculty for 'Rectal cancer: when NOT to operate'. *Colorectal Dis.* 2014; 16(5): 334–337, doi: [10.1111/codi.12627](https://doi.org/10.1111/codi.12627), indexed in Pubmed: [24725662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24725662/).
 57. Chadi SA, Malcomson L, Ensor J, et al. Factors affecting local regrowth after watch and wait for patients with a clinical complete response following chemoradiotherapy in rectal cancer (InterCoRe consortium): an individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018; 3(12): 825–836, doi: [10.1016/S2468-1253\(18\)30301-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30301-7), indexed in Pubmed: [30318451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30318451/).
 58. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, et al. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2(7): 501–513, doi: [10.1016/S2468-1253\(17\)30074-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30074-2), indexed in Pubmed: [28479372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28479372/).
 59. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2010; 11(9): 835–844, doi: [10.1016/S1470-2045\(10\)70172-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70172-8), indexed in Pubmed: [20692872](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20692872/).
 60. Bujko K, Michalski W, Kepka L, et al. Polish Colorectal Study Group. Association between pathologic response in metastatic lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy and risk of distant metastases in rectal cancer: An analysis of outcomes in a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67(2): 369–377, doi: [10.1016/j.ijrobp.2006.08.065](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.08.065), indexed in Pubmed: [17118570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17118570/).
 61. Socha J, Kepka L, Michalski W, et al. The risk of distant metastases in rectal cancer managed by a watch-and-wait strategy — A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2020; 144: 1–6, doi: [10.1016/j.radonc.2019.10.009](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.10.009), indexed in Pubmed: [31710938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31710938/).
 62. Smith FM, Rao C, Oliva Perez R, et al. Avoiding radical surgery improves early survival in elderly patients with rectal cancer, demonstrating complete clinical response after neoadjuvant therapy: results of a decision-analytic model. *Dis Colon Rectum.* 2015; 58(2): 159–171, doi: [10.1097/DCR.0000000000000281](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000281), indexed in Pubmed: [25585073](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25585073/).

63. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, et al. Polish Colorectal Study Group. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol.* 2016; 27(5): 834–842, doi: [10.1093/annonc/mdw062](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw062), indexed in Pubmed: 26884592.
64. Conroy T, Lamfichekh N, Etienne PL, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15_suppl): 4007, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4007](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4007).
65. Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2015; 16(2): 200–207, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)71199-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71199-4), indexed in Pubmed: 25589192.
66. Bujko K, Glimelius B, Valentini V, et al. Postoperative chemotherapy in patients with rectal cancer receiving preoperative radio(chemo)therapy: A meta-analysis of randomized trials comparing surgery ± a fluoropyrimidine and surgery + a fluoropyrimidine ± oxaliplatin. *Eur J Surg Oncol.* 2015; 41(6): 713–723, doi: [10.1016/j.ejso.2015.03.233](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.03.233), indexed in Pubmed: 25911110.
67. Poulsen LØ, Qvortrup C, Pfeiffer P, et al. Review on adjuvant chemotherapy for rectal cancer - why do treatment guidelines differ so much? *Acta Oncol.* 2015; 54(4): 437–446, doi: [10.3109/0284186X.2014.993768](https://doi.org/10.3109/0284186X.2014.993768), indexed in Pubmed: 25597332.
68. Hong YS, Kim SY, Lee JiS, et al. Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Rectal Cancer After Preoperative Chemoradiotherapy (ADORE): Long-Term Results of a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2019; 37(33): 3111–3123, doi: [10.1200/JCO.19.00016](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00016), indexed in Pubmed: 31593484.
69. Bosman SJ, Holman FA, Nieuwenhuijzen GAP, et al. Feasibility of reirradiation in the treatment of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg.* 2014; 101(10): 1280–1289, doi: [10.1002/bjs.9569](https://doi.org/10.1002/bjs.9569), indexed in Pubmed: 25049111.
70. Valentini V, Morganti AG, Gambacorta MA, et al. Study Group for Therapies of Rectal Malignancies (STORM). Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: A multicentric phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64(4): 1129–1139, doi: [10.1016/j.ijrobp.2005.09.017](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.09.017), indexed in Pubmed: 16414206.
71. Guren MG, Undseth C, Rekstad BL, et al. Reirradiation of locally recurrent rectal cancer: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2014; 113(2): 151–157, doi: [10.1016/j.radonc.2014.11.021](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.11.021), indexed in Pubmed: 25613395.
72. Tyc-Szczepaniak D, Wyrwicz L, Kepka L, et al. Palliative radiotherapy and chemotherapy instead of surgery in symptomatic rectal cancer with synchronous unresectable metastases: a phase II study. *Ann Oncol.* 2013; 24(11): 2829–2834, doi: [10.1093/annonc/mdt363](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt363), indexed in Pubmed: 24013512.
73. van Dijk TH, Tamas K, Beukema JC, et al. Evaluation of short-course radiotherapy followed by neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin and subsequent radical surgical treatment in primary stage IV rectal cancer. *Ann Oncol.* 2013; 24(7): 1762–1769, doi: [10.1093/annonc/mdt124](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt124), indexed in Pubmed: 23524865.

Michał Gil¹, Justyna Błach^{2,3}, Paweł Krawczyk², Katarzyna Reszka¹, Izabela Chmielewska², Tomasz Kubiowski⁴, Kamila Wojas-Krawczyk², Bożena Jarosz⁵, Iwona Paśnik⁶, Tomasz Kucharczyk², Robert Kieszko², Jarosław Kołb-Sielecki⁷, Aleksandra Szczęsna⁸, Piotr Krudys⁹, Marcin Kujałowicz¹⁰, Andrzej Sieradzki¹¹, Tomasz Jankowski², Katarzyna Stencel¹¹, Rodryg Ramlau¹⁰, Ewa Kalinka¹², Michał Szczurek², Magdalena Wójcik-Superczyńska², Sławomir Mańdziuk¹³, Janusz Milanowski²

¹Instytut Genetyki i Immunologii GENIM Sp. z o.o. w Lublinie

²Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

³Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁴Oddział Onkologii Klinicznej, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli w Lublinie

⁵Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁶Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁷Oddział Onkologii z Pododdziałem Chemioterapii Samodzielnego Publicznego Zespołu Chorób Płuc i Gruźlicy w Olsztynie

⁸Oddział Chorób Płuc z Pododdziałem Onkologicznym, Mazowieckie Centrum Leczenia Chorób Płuc i Gruźlicy w Otwocku

⁹Izerskie Centrum Pulmonologii i Chemioterapii w Szklarskiej Porębie

¹⁰Szpital Wojewódzki im. Jana Pawła II w Zamościu

¹¹Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

¹²Klinika Onkologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

¹³Zakład Onkologii Klinicznej i Chemioterapii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kwalifikacja do programu lekowego B6 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w czasie pandemii COVID-19

Qualification for the Polish Drug Program of the National Health Fund (B6) of patients with non-small cell lung cancer during the COVID-19 pandemic

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk
Katedra i Klinika Pneumonologii,
Onkologii i Alergologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin
Tel.: 81 724 42 93
e-mail: krapa@poczta.onet.pl

STRESZCZENIE

Pandemia COVID-19 spowodowała ograniczenia w dostępie do diagnostyki i leczenia chorych na nowotwory. U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w celu kwalifikacji do leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii w ramach programu lekowego B6 należy przeprowadzić badania czynników predykcyjnych. Celem pracy było określenie, w jaki sposób pandemia COVID-19 wpłynęła na wykonywanie badań czynników predykcyjnych oraz poziom kwalifikacji chorych do leczenia w ramach programu lekowego B6. Obliczono liczbę wykonanych badań mutacji w genie *EGFR*, rearanżacji genu *ALK* i ekspresji białka PD-L1 oraz przeprowadzonych kwalifikacji do programu lekowego w wybranych okresach lat 2019 i 2020.

W okresie kwiecień–maj 2020 roku zaobserwowano spadek liczby wykonywanych badań mutacji w genie *EGFR* w stosunku do analogicznego okresu roku 2019 — o 21,64%, a w porównaniu z okresem styczeń–luty roku 2020 — o 24,72%. W kwietniu i maju 2020 roku można też zauważyć spadek liczby przeprowadzonych badań oceniających ekspresję PD-L1 w stosunku do tego samego okresu 2019 roku — o 14,72% oraz w stosunku do stycznia i lutego roku 2020 — o 25,27%. W okresie kwiecień–maj 2020 roku odnotowano również spadek częstości wykonywania badań nieprawidłowości genu *ALK* w odniesieniu do tego samego okresu w roku 2019 — o 10,6% dla badań immunohistochemicznych oraz 7,15% dla badań metodą hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ*. W kwietniu i maju 2020 roku zaobserwowano także spadek liczby przeprowadzonych badań genu *ALK* w stosunku do stycznia i lutego tego roku: 17,95% dla badań immunohistochemicznych oraz 36,85% dla badań metodą hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ*. Od stycznia 2019 roku do lutego 2020 roku kwalifikacja do programów lekowych stopniowo się zwiększała. W analogicznych okresach (marzec–wrzesień) przeprowadzono 45 kwalifikacji do programu lekowego w 2019 roku i aż 58 w roku 2020. Natomiast w roku 2020 zaobserwowano spadek liczby kwalifikacji przeprowadzonych w kwietniu

i maju (10 chorych) w stosunku do stycznia i lutego (23 chorych; spadek o 56,5%). Od czerwca nastąpił ponowny wzrost liczby chorych zakwalifikowanych do leczenia personalizowanego

Początek pandemii COVID-19 znacząco wpłynął na badania czynników predykcyjnych u chorych na NDRP, powodując spadek ich liczby. Na początku trwania pandemii COVID-19 odnotowano także zmniejszenie kwalifikacji chorych na NDRP do programu lekowego, co zostało zrekompensowane w kolejnych miesiącach. Należy jednak uznać, że opóźnienia w zakresie testowania czynników genetycznych i kwalifikacji do właściwego leczenia skutkowały znaczącym obniżeniem sprawności chorych oraz wzrostem stopnia zaawansowania NDRP w momencie kwalifikacji do leczenia.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, czynniki predykcyjne, program lekowy, COVID-19

ABSTRACT

Due to the COVID-19 pandemic, patients have limited access to cancer diagnosis and treatment. Testing of predictive factors is necessary in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients qualified for molecularly targeted therapies or immunotherapy under the Polish Drug Program of the National Health Fund (B6 program). The aim of the study was to determine how the COVID-19 pandemic influenced the execution of predictive factors testing and the qualification of patients for personalised treatment. The number of *EGFR* gene mutations, *ALK* gene rearrangement and PD-L1 protein expression tests as well as number of qualifications for the drug program in selected periods of 2019 and 2020 were assessed. In the period of April–May 2020 compared to the corresponding period of 2019, a decrease by 21.64% in the number of *EGFR* mutations tests was observed. Decrease of *EGFR* gene mutations tests by 24.72% was observed at the beginning of COVID-19 pandemic compared to the period of January–February 2020. A decrease in the number of tests evaluating PD-L1 expression was observed in April and May 2020 compared to the same period of 2019 (by 14.72%), and compared to January and February 2020 (by 25.27%). In the period of April–May 2020, a decrease in the number of *ALK* gene abnormality tests was also noted: in comparison for the same period of 2019 — by 10.6% for immunohistochemical tests (IHC) and by 7.15% for the fluorescent *in situ* hybridization (FISH) tests, and in comparison to January and February of 2020 by 17.95% for IHC tests and by 36.85% for FISH tests. From January 2019 to February 2020, qualification for drug programs gradually increased. In the corresponding periods (March–September), 45 qualifications for the drug program were carried out in 2019 and 58 in 2020. In 2020, there was a decrease in the number of patients qualified to personalised treatment in April and May (10 patients) compared to January and February (23 patients; decrease by 56.5%). Since June, the number of patients qualified for modern treatment methods increased again. The onset of the COVID-19 pandemic significantly influenced the testing of predictive factors in NSCLC patients. At the beginning of the COVID-19 pandemic, a decrease in the qualification of NSCLC patients to the drug program was also noted, which was compensated in the following months. However, it should be recognized that delays in genetic factors testing and in qualification to appropriate treatment could cause a significant reduction in the patients' performance status and an increase in the disease stage.

Key words: non-small cell lung cancer, predictive factors, Polish Drug Program, COVID-19

Wprowadzenie

Pandemia koronawirusa SARS-CoV-2 rozpoczęła się w mieście Wuhan w Chinach w grudniu 2019 roku. Następnie wirus rozprzestrzenił się na cały świat. W Polsce pierwszy przypadek choroby zainicjowano 4 marca 2020 roku. Do 23 października 2020 roku na świecie odnotowano 41 570 833 przypadków zakażenia oraz 1 134 940 zgonów wywołanych COVID-19. W Polsce natomiast potwierdzono 214 686 przypadków zakażenia i 4019 zgonów [1].

Wirus SARS-CoV-2 należy do grupy koronawirusów odpowiadających za choroby układu oddechowego. Przenosi się drogą kropelkową. Do infekcji dochodzi w wyniku bezpośredniego kontaktu

z nosicielem i z otoczeniem, w którym przebywał zakażony. COVID-19 charakteryzuje się objawami grypopodobnymi, tj. przede wszystkim gorączką, kaszlem i dusznością [2]. Najbardziej narażone na chorobę są osoby powyżej 60. roku życia oraz chorzy z innymi problemami zdrowotnymi (np. nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub nowotwory) [1].

Nowotwory wciąż stanowią największy problem zdrowotny w państwach wysoko uprzemysłowionych. W 2018 roku na świecie odnotowano ponad 18 mln nowych przypadków nowotworów oraz ponad 9 mln zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi. Rak płuca jest jednym z najczęstszych nowotworów u ludzi i stanowi najczęstszą przyczynę śmierci z powodu nowotworów złośliwych. Oszacowano, że na raka płuca zach-

rowało w 2018 roku 2 094 000 osób, a 1 761 000 zmarło wskutek tej choroby [3]. W Polsce liczbę chorych na raka płuca rocznie szacuje się na poziomie około 25 000. Tylko 14–16% chorych z tej grupy może zostać trwale wyleczonych [4].

W celu ograniczenia rozprzestrzeniania się wirusa SARS-CoV-2 w wielu krajach wprowadzono obostrzenia polegające na izolacji, ograniczeniu przemieszczania się oraz działalności szpitali. Działania — z założenia dobre — spowodowały również ograniczenie dostępu do opieki medycznej chorym na choroby inne niż COVID-19. Skutkiem redukcji liczby wykonywanych zabiegów chirurgicznych i endoskopowych było opóźnienie diagnostyki oraz leczenia chorych. W celu włączenia chorego na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) do leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii w ramach programu lekowego B6 należy przeprowadzić badania czynników predykcyjnych. Jednak do wykonania tych badań potrzebny jest materiał uzyskiwany za pomocą bronchoskopii lub w drodze zabiegów chirurgicznych. W efekcie ograniczenia w wykonywaniu tych zabiegów spowodowały spadek liczby wykonywania badań oraz częstości kwalifikacji chorych do leczenia. Nie ma jednak nawet szacunkowych danych, w jakim stopniu doszło do ograniczeń w badaniach czynników predykcyjnych i kwalifikacji polskich chorych do spersonalizowanych metod leczenia przeciwnowotworowego. Opóźnienia w diagnostyce i leczeniu u chorych na nowotwory wiążą się z pogorszeniem stanu ich sprawności oraz wzrostem stopnia zaawansowania choroby, co znacznie pogarsza rokowanie, zwłaszcza u chorych na raka płuca, który charakteryzuje się szybkim przebiegiem.

Materiały i metody

Celem pracy było określenie wpływu pandemii na wykonywanie badań czynników predykcyjnych oraz zakres kwalifikacji chorych do leczenia w ramach programu lekowego B6. Określono liczbę wykonanych badań mutacji w genie *EGFR*, rearanżacji genu *ALK* i ekspresji białka PD-L1 oraz przeprowadzonych kwalifikacji do programu lekowego w wybranych okresach lat 2019 i 2020. Liczba wykonanych badań została określona na podstawie analizy zleceń na badanie czynników predykcyjnych wystawionych przez lekarzy z 9 ośrodków klinicznych w Polsce, stale wykonujących badania od stycznia 2019 roku. Natomiast liczba chorych zakwalifikowanych do programu lekowego B6 została określona na podstawie analizy bazy Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) tylko dla Kliniki Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.

Grupę badawczą stanowili chorzy na NDRP leczeni w wybranych ośrodkach onkologicznych i pulmonolo-

gicznych na terenie Polski w latach 2019–2020. Badanie mutacji w genie *EGFR* wykonywano metodą reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RT-PCR, *real-time polymerase chain reaction*) z wykorzystaniem testu EntroGen na aparacie Cobas Z480 firmy Roche Diagnostic. Obecność nieprawidłowego białka ALK na komórkach nowotworowych zbadano za pomocą testu immunohistochemicznego (IHC) z przeciwciałem anti-ALK, klon D5F3. Natomiast ekspresję białka PD-L1 na komórkach nowotworowych oceniono za pomocą techniki IHC z przeciwciałem anti-PD-L1, klon SP263. Do barwienia IHC wykorzystano automatyczną barwiąrkę BenchMark GX. Odczynniki i aparatura do badań IHC pochodziły z firmy Ventana. Rearanżację genu *ALK* oceniano metodą hybrydyzacji fluoroscyjnej *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridisation*) z wykorzystaniem sond molekularnych typu *break apart* firmy ZytoVision. Oceny dokonano w mikroskopie fluorescencyjnym Eclipse 50i firmy Nikon.

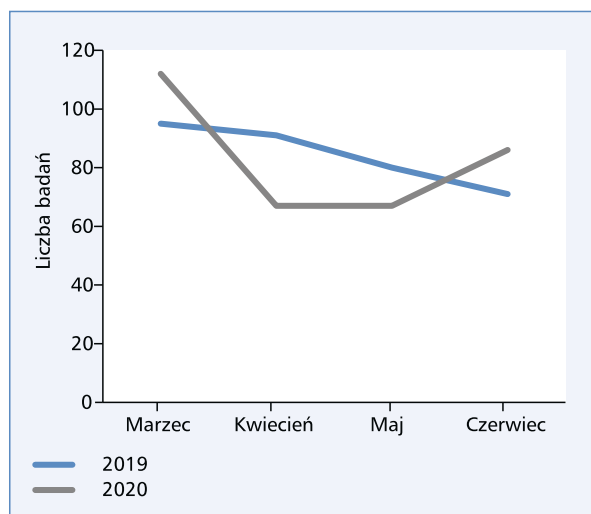
Liczba wykonanych poszczególnych badań oraz poziom kwalifikacji chorych do leczenia w ramach programu lekowego B6 zostały przeanalizowane w okresie od stycznia 2019 roku do września 2020 roku. Porównań liczby badań dokonano w odniesieniu do okresów kwiecień–maj 2019 i kwiecień–maj 2020 oraz styczeń–luty 2020 i kwiecień–maj 2020. Na podstawie tych porównań obliczono procentowy spadek liczby wykonywanych badań oraz częstości kwalifikacji chorych do leczenia w ramach programów lekowych.

Wyniki

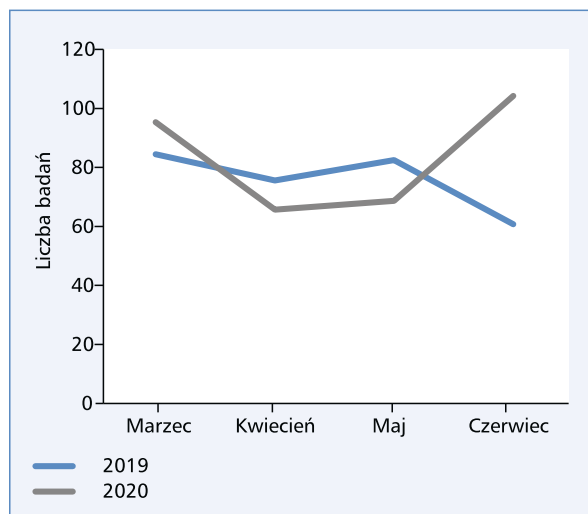
Liczba wykonywanych badań mutacji w genie *EGFR* w latach 2019 i 2020 utrzymywała się na względnie stałym poziomie. W okresie marzec–wrzesień w roku 2019 wykonano 498 testów, a w roku 2020 — 494 testów. W okresie kwiecień–maj 2020 roku zaobserwowano spadek liczby wykonywanych badań (134 badania) w stosunku do analogicznego okresu roku 2019 — o 21,64% (171 badań), natomiast w porównaniu ze styczniem i lutym roku 2020 — o 24,72% (178 badań) (ryc. 1).

W przypadku badania obecności białka PD-L1 na komórkach nowotworowych metodą IHC od stycznia 2019 do lutego 2020 roku zaobserwowano nieznaczny wzrost liczby wykonywanych oznaczeń. W analogicznych okresach marzec–wrzesień 2019 i 2020 wykonano odpowiednio 490 i 529 testów. Jednak w kwietniu i maju 2020 roku można zauważyć spadek wykonywanych badań (139 badań) w stosunku do tego samego okresu 2019 roku o — 14,72% (163 badania), a w stosunku do stycznia i lutego roku 2020 — aż o 25,27% (186 badań) (ryc. 2).

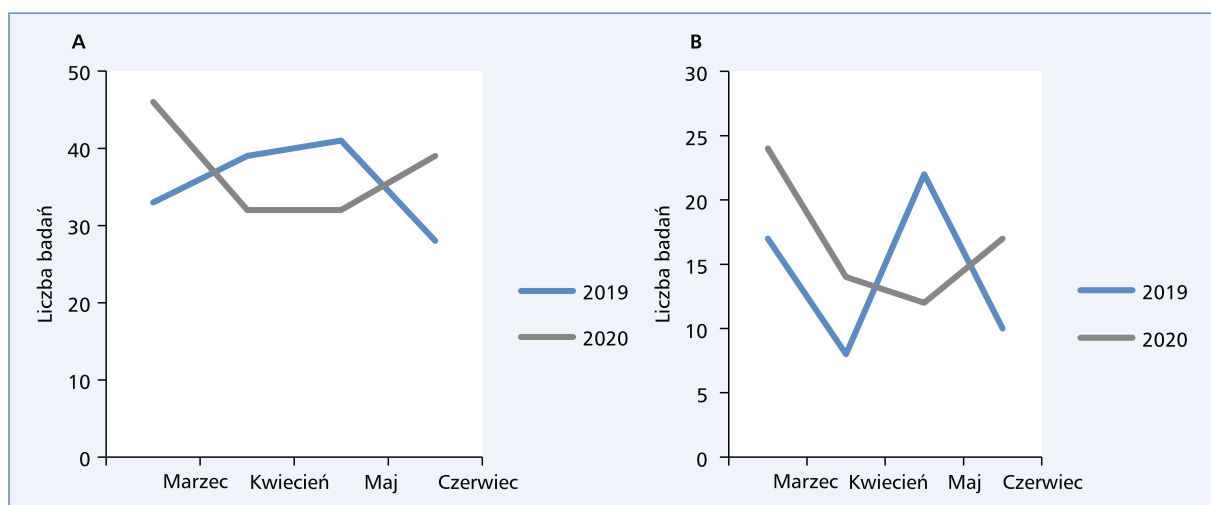
Liczba badań nieprawidłowości *ALK* u chorych na NDRP metodą IHC i metodą FISH nieznacznie rosła



Rycina 1. Liczba wykonanych badań mutacji w genie *EGFR* w okresie marzec–czerwiec w latach 2019 i 2020



Rycina 2. Liczba wykonanych badań ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w okresie marzec–czerwiec w latach 2019 i 2020



Rycina 3. Liczba wykonanych badań ekspresji białka ALK na komórkach nowotworowych (A) oraz badań rearanżacji genu ALK (B) w okresie marzec–czerwiec w latach 2019 i 2020

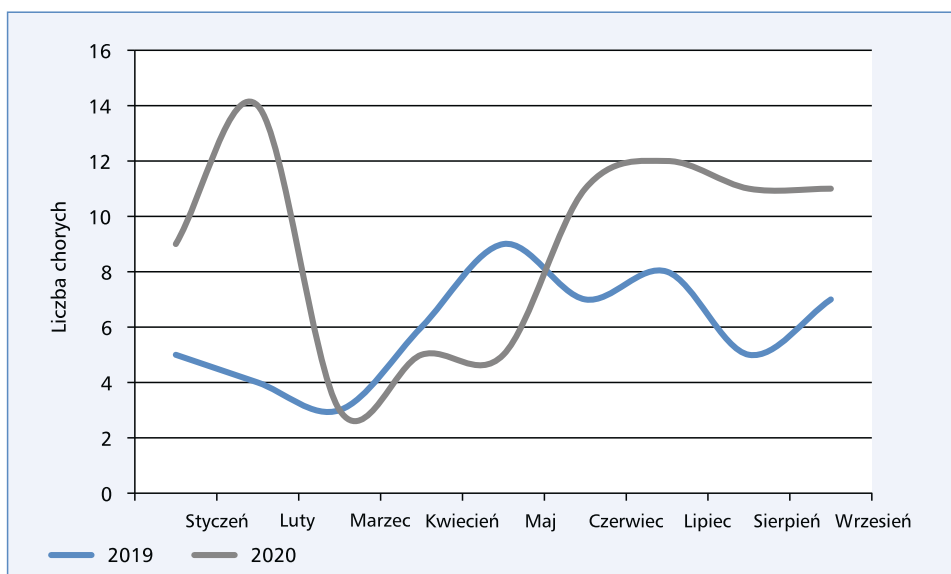
od stycznia 2019 roku do lutego 2020 roku. W okresie marzec–wrzesień 2019 roku wykonano 141 badań IHC i 57 badań FISH, natomiast w analogicznym okresie w roku 2020 — 149 badań IHC i 67 badań FISH. W okresie kwiecień–maj 2020 roku odnotowano spadek liczby badań w porównaniu z analogicznym okresem roku 2019 — o 10,6% dla badań IHC oraz 7,15% dla badań FISH. Zaobserwowano również spadek liczby badań wykonanych w kwietniu i maju 2020 roku w stosunku do stycznia i lutego roku 2020 — 17,95% dla badań IHC oraz 36,85% dla badań FISH (ryc. 3).

Kwalifikacja do programów lekowych stopniowo się zwiększała od stycznia 2019 do lutego 2020 roku. W analogicznych okresach (marzec–wrzesień) prze-

prowadzono 45 kwalifikacji do programu lekowego w 2019 roku i aż 58 w roku 2020. Natomiast w roku 2020 zaobserwowano spadek liczby przeprowadzonych kwalifikacji w kwietniu i maju (10 chorych) w stosunku do stycznia i lutego (23 chorych; spadek o 56,5%). Od czerwca nastąpił ponowny wzrost liczby chorych zakwalifikowanych do leczenia personalizowanego (ryc. 4).

Dyskusja

Pandemia COVID-19 wywarła znaczący wpływ na różne gałęzie medycyny, w tym na onkologię. Wprowadzane ograniczenia miały na celu ochronę chorych przed



Rycina 4. Liczba chorych zakwalifikowanych do programu lekowego B6 w Klinice Pneumonologii, Onkologii i Alergologii UM w Lublinie w okresie od stycznia 2019 roku do lutego 2020

zakażeniem SARS-CoV-2. Polegały na wdrażaniu segregacji przed przyjęciem do szpitala, ograniczaniu zbędnych konsultacji i badań oraz opóźnianiu wizyt kontrolnych. Początek pandemii, związany z wprowadzeniem licznych obostrzeń, miał pośredni lub bezpośredni wpływ na osoby chore lub wymagające diagnostyki w kierunku chorób nowotworowych. Niniejsza analiza pokazuje istotny wpływ pandemii COVID-19 na pogorszenie dostępu do wybranych świadczeń zdrowotnych dla chorych onkologicznych. Autorzy zaobserwowali znaczący spadek liczby wykonanych badań czynników predykcyjnych, a także spadek częstości kwalifikacji chorych na NDRP do programów lekowych w pierwszych miesiącach pandemii, co próbowano rekompensować w miesiącach kolejnych.

Fundacja Onkologia 2025 przygotowała, na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), raport porównujący udzielanie świadczeń onkologicznych w latach 2019 i 2020 w trzech województwach, które różniły się pod względem liczby zakażeń wirusem SARS-CoV-2. Stwierdzono, że w kwietniu i maju 2020 roku, po wprowadzeniu obostrzeń związanych z pandemią, liczba wykonywanych badań profilaktycznych w kierunku diagnostyki chorób nowotworowych drastycznie spadła w porównaniu z analogicznym okresem roku 2019. Najbardziej dotkniętym obszarem jest profilaktyka raka piersi, gdzie odnotowano 90-procentowy spadek liczby wykonywanych badań mammograficznych. Według tego raportu istotne spadki dotyczą również liczby wystawionych kart DiLO (Diagnostyki i Leczenia Onkologicznego). Ogólna tendencja do wystawiania kart DiLO przed okresem pandemii była wzrostowa. W okresie pandemii COVID-19 zanotowano spadek liczby zakładanych kart nawet do 40% w kwietniu 2020 roku. We

wspomnianym raporcie oceniono również kwalifikację chorych do leczenia w ramach programów lekowych. W styczniu i w lutym 2020 roku oszacowano znaczący wzrost kwalifikacji w porównaniu z analogicznym okresem w roku 2019. Następnie, w czasie największych obostrzeń wprowadzonych ze względu na pandemię, zaobserwowano zmniejszenie częstości kwalifikacji do programów lekowych. W kwietniu i w maju 2020 roku liczba chorych wprowadzonych do programów lekowych była wyższa niż w porównywalnym okresie w roku 2019, jednak wzrost ten był dużo mniejszy niż na początku roku 2020. Należy pamiętać, że liczba onkologicznych programów lekowych i nowych leków przeciwnowotworowych stale rośnie. Na początku 2019 roku było ich znacznie mniej niż na początku 2020 roku. Odnotowano także znaczące spadki liczby wykonywanych badań tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego, wykorzystywanych w celu diagnostyki obrazowej chorób nowotworowych. Obszarem, który został bardzo zaniedbany, jest przede wszystkim profilaktyka [5]. Dane te świadczą o ewidentnym spadku dostępności do diagnostyki i leczenia onkologicznego oraz potwierdzają uzyskane przez autorów wyniki.

Według Ministerstwa Zdrowia liczba wydawanych kart DiLO w 2020 roku spadła tylko o 8% (przede wszystkim — w kwietniu i w maju) [6]. Jednak dane przekazywane przez Ministerstwo Zdrowia nie pokrywają się z danymi pochodzącymi z innych raportów, jak na przykład w cytowanym wyżej podsumowaniu opracowanym przez Fundację Onkologia 2025. Dane udostępnione przez NFZ potwierdzają ten raport, szacując, że w kwietniu 2020 roku wydano 13,5 tys. kart DiLO, czyli o 38,3% mniej w porównaniu z liczbą kart wydanych

w kwietniu 2019 roku (21,9 tys. kart DiLO). Spadek ten utrzymywał się również w maju. Oszacowano, że wydano o 30% mniej kart DiLO niż w maju 2019 roku [7].

Podobne podsumowania są wykonywane w innych krajach. Zadnik i wsp. analizowali wpływ pandemii COVID-19 na onkologię w Słowenii. Zaobserwowano opóźnienia w rozpoznawaniu nowotworów oraz wdrażaniu odpowiedniej terapii. W porównaniu ze średnią z okresu od listopada 2019 do lutego 2020 roku spadek liczby rozpoznanych chorób nowotworowych na podstawie wyników patomorfologicznych w kwietniu 2020 roku wyniósł 43%. W Instytucie Onkologii w Lublanie odnotowano również spadek liczby wykonywanych zdjęć rentgenowskich — o 48%, badań mammografii — o 76% i ultrasonografii — o 42%. Podkreślono, że dokładnej oceny wpływu wstrzymania programów badań przesiewowych na rozpoznania chorób nowotworowych, a następnie na przebieg leczenia, liczbę chorych w wyższych stadiach zaawansowania i liczbę przedwczesnych zgonów będzie można dokonać po sześciu miesiącach od ich pełnego wznowienia [8].

W Wielkiej Brytanii natomiast wykazano 60-procentowy spadek liczby pilnych skierowań w kierunku diagnostyki chorób nowotworowych od lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej [9]. W badaniach wykonanych we Włoszech stwierdzono zaś 60-procentowy spadek liczby wykonywanych podczas pandemii badań genetycznych w kierunku mutacji w genach *BRCA* w chorobach nowotworowych w porównaniu z pierwszymi dwoma miesiącami roku 2020 [10].

Malapelle i wsp. zebrali dane na temat testowania czynników predykcyjnych niezbędnych w kwalifikacji do prawidłowego leczenia NDRP. Dane te pochodzą z 15 laboratoriów znajdujących się w 7 krajach europejskich (Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Portugalia, Hiszpania i Szwecja). Stwierdzono, że w większości laboratoriów doszło do zmniejszenia liczby testów wykonywanych w materiale tkankowym, przy czym w 6 laboratoriach spadek wyniósł ponad 25%, natomiast w jednym — ponad 80%. Odnotowano jednak jednoczesny wzrost o 60% liczby badań genetycznych wykonywanych z płynnej biopsji. W 1/3 laboratoriów wzrosło wykorzystanie metod opartych na RT-PCR, spadła natomiast liczba badań bardziej innowacyjnych (np. sekwencjonowania nowej generacji). Większość laboratoriów (88,9%) nie zgłosiła istotnych odchyleń w liczbie testów w kierunku ekspresji PD-L1. Lokalne strategie przewyższania problemów związanych z pandemią obejmowały preferowanie testowania tkankowego metodą RT-PCR, niekiedy zaś wykorzystanie biopsji płynnej. Badacze podkreślili, że według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society on Clinical Oncology*) zalecane było kontynuowanie diagnostyki chorych na NDRP zgodnie ze standardami sprzed pandemii COVID-19 [11].

Biorąc pod uwagę bezprecedensowy wpływ COVID-19 na systemy opieki zdrowotnej na całym świecie, nieuniknione jest, że pandemia ta w znaczący sposób przełoży się na wyniki leczenia chorób nowotworowych.

Sud i wsp. przeprowadzili badanie modelowe, w którym rozważyli różne scenariusze opóźnienia diagnostyki i leczenia chorych na nowotwory w dobie pandemii oraz dokonali stratyfikacji ryzyka zgonu z powodu chorób nowotworowych. W przypadku nowotworów takich jak rak jelita grubego, przełyku, płuc, wątroby, pęcherza moczowego, trzustki, żołądka, krtani oraz jamy ustnej i gardła przewiduje się, że 3-miesięczne opóźnienie w rozpoznaniu będzie skutkowało skróceniem przeżycia długoterminowego (10 lat) o 10% w większości grup wiekowych. Opóźnienia wynoszące 6 miesięcy zmniejszą przeżycie 10-letnie o ponad 30%. Oceniono również korzyści z szybkiej diagnostyki w stosunku do ryzyka zakażenia SARS-CoV-2. Korzyści w zakresie dłuższego przeżycia szacuje się we wszystkich typach nowotworów, gdy współczynnik ryzyka zakażenia jest niższy od 1%. Natomiast w przypadku osób powyżej 70. roku życia i cechujących się wysokim ryzykiem zakażenia wirusem podczas diagnostyki korzyści takie zauważalne będą tylko w przypadku nowotworów o gorszym rokowaniu, takich jak nowotwory górnego odcinka przewodu pokarmowego (trzustka, przełyk, wątroba i żołądek) oraz guzy mózgu. Podkreślono, że istotne znaczenie ma szybkie nadrobienie zaległości diagnostycznych, które może w pewnym stopniu zminimalizować liczbę zgonów spowodowanych opóźnieniem diagnostyki [12].

Maringe i wsp. przeprowadzili modelowanie populacyjne na podstawie rejestru chorób nowotworowych w *National Health Service* (NHS) i danych z brytyjskich szpitali dotyczących chorych w wieku 15–84 lat, u których zdiagnozowano chorobę nowotworową. Autorzy oszacowali w trzech różnych scenariuszach wpływ opóźnień diagnostycznych w okresie 12 miesięcy od dnia 16 marca 2020 roku na odsetek chorych żyjących rok, 3 i 5 lat po rozpoznaniu choroby nowotworowej. Dane pochodziły od 32 583 chorych na raka piersi, 24 975 chorych na raka jelita grubego, 6744 chorych na raka przełyku i 29 305 chorych na raka płuca. W porównaniu z danymi sprzed pandemii autorzy szacują wzrost liczby zgonów w ciągu 5 lat od rozpoznania o 7,9–9,6% w grupie chorych na raka piersi (281–344 dodatkowych zgonów), o 15,3–16,6% w grupie chorych na raka jelita grubego (1445–1563 dodatkowych zgonów), o 4,8–5,3% w grupie chorych raka płuca (1235–1372 dodatkowych zgonów) oraz o 5,8–6,0% w grupie chorych na raka przełyku (330–342 dodatkowych zgonów). W przypadku chorych na raka płuca największy przyrost zgonów będzie obserwowany w pierwszym roku od rozpoznania i wyniesie 6–7,7%. Autorzy oszacowali, że liczba utraconych lat życia wśród chorych na te cztery typy nowotworów wyniesie 59 204–63 229 roku, a wśród chorych na raka płuca — 20 413–20 537 lat [13].

W tej dynamicznie rozwijającej się sytuacji początkowo nie istniały żadne standardowe procedury organizacji pracy w ośrodkach onkologicznych, chociaż szybko podjęto próby opracowywania i wdrażania ogólnych zaleceń dotyczących opieki nad chorymi na nowotwory. Obecnie istnieją międzynarodowe zalecenia postępowania u chorych na raka płuca w czasie pandemii COVID-19, w tym między innymi dotyczące zasad wykonywania bronchoskopii. Wytyczne podkreślają konieczność stosowania środków ochrony indywidualnej lub wykonywania testów w kierunku SARS-CoV-2 u chorych z podejrzeniem nowotworu płuca przygotowywanych do procedury bronchoskopii [14, 15]. Wiele informacji na ten temat można znaleźć w literaturze anglojęzycznej, natomiast polskie zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia raka płuca w dobie pandemii jeszcze się nie ukazały. Ważne jest, aby na podstawie obecnie dostępnych raportów wyciągnąć odpowiednie wnioski i skutecznie kierować organizacją codziennej praktyki klinicznej, równocześnie pamiętając o indywidualnym podejściu diagnostycznym i terapeutycznym do każdego chorego.

Chorzy na raka płuca w dobie pandemii COVID-19 stanowią bardzo wrażliwą grupę chorych, często są w starszym wieku (w Polsce mediana wieku zachorowania wynosi 67 lat), wyjściowo mają zaburzenia czynnościowe płuc, a dodatkowo objawy, które pokrywają się z symptomami infekcji SARS-CoV-2 (np. kaszel i duszność). Wszystko to wpływa na opóźnienie w ustalaniu rozpoznania. Należy pamiętać, że opóźnienia w zakresie testowania czynników genetycznych i kwalifikacji do właściwego leczenia skutkowały znaczącym obniżeniem sprawności chorych oraz wzrostem stopnia zaawansowania NDRP w momencie kwalifikacji do terapii. W związku z tym wielu chorych utraciło możliwość leczenia i przedwcześnie zmarło lub utraciło możliwość wyleczenia z powodu braku możliwości zastosowania radykalnych metod terapii (metody chirurgiczne i chemioradioterapia).

Piśmiennictwo

1. <https://www.who.int/>.
2. Pawlik L, Śpiołek E, Fichna J, et al. Charakterystyka wirusa SARS-CoV-2 i potencjalne farmakologiczne sposoby leczenia. *Postępy Biochem.* 2020; 66: 83–90, doi: [10.18388/pb.2020_321](https://doi.org/10.18388/pb.2020_321).
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394–424, doi: [10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492), indexed in Pubmed: 30207593.
4. <http://onkologia.org.pl/raporty/>.
5. Osowiecka K, Andrzejczak A, Żartok E. Onkologia w czasach COVID-19. Jak pandemia zmieniła dostępność do opieki onkologicznej? Raport Fundacja Onkologia 2025. Wrzesień 2020.
6. <https://cowzdrowiu.pl/aktualnosci/post/mz-mniej-kart-dilo-ale-o-8-proc-a-nie-20-proc>.
7. <https://konkret24.tvn24.pl/zdrowie,110/problem-deficytu-zdrowia-czyli-jak-pandemia-wplynela-na-liczbe-zabiegow,1030515.html>.
8. Zadnik V, Mihor A, Tomsic S, et al. Impact of COVID-19 on cancer diagnosis and management in Slovenia - preliminary results. *Radiol Oncol.* 2020; 54(3): 329–334, doi: [10.2478/raon-2020-0048](https://doi.org/10.2478/raon-2020-0048), indexed in Pubmed: 32726291.
9. Mahase E. Covid-19: Urgent cancer referrals fall by 60%, showing "brutal" impact of pandemic. *BMJ.* 2020; 369: m2386, doi: [10.1136/bmj.m2386](https://doi.org/10.1136/bmj.m2386), indexed in Pubmed: 32532710.
10. Minucci A, Scambia G, Santonocito C, et al. BRCA testing in a genomic diagnostics referral center during the COVID-19 pandemic. *Mol Biol Rep.* 2020; 47(6): 4857–4860, doi: [10.1007/s11033-020-05479-3](https://doi.org/10.1007/s11033-020-05479-3), indexed in Pubmed: 32388698.
11. Malapelle U, Pisapia P, Iaccarino A, et al. Predictive molecular pathology in the time of coronavirus disease (COVID-19) in Europe. *J Clin Pathol.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1136/jclinpath-2020-206957](https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206957), indexed in Pubmed: 32737190.
12. Sud A, Torr B, Jones ME, et al. Effect of delays in the 2-week-wait cancer referral pathway during the COVID-19 pandemic on cancer survival in the UK: a modelling study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(8): 1035–1044, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30392-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30392-2), indexed in Pubmed: 32702311.
13. Maringe C, Spicer J, Morris M, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(8): 1023–1034, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30388-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30388-0), indexed in Pubmed: 32702310.
14. Dingemans AMC, Soo RA, Jazieh AR, et al. Treatment guidance for patients with lung cancer during the coronavirus 2019 pandemic. *J Thorac Oncol.* 2020; 15(7): 1119–1136, doi: [10.1016/j.jtho.2020.05.001](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.05.001), indexed in Pubmed: 32422364.
15. Steinfurt DP, Herth FJF, Irving LB, et al. Safe performance of diagnostic bronchoscopy/EBUS during the SARS-CoV-2 pandemic. *Respirology.* 2020; 25(7): 703–708, doi: [10.1111/resp.13843](https://doi.org/10.1111/resp.13843), indexed in Pubmed: 32403194.

Dorota Szcześ, Piotr Rutkowski

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

Nowy schemat dawkowania pembrolizumabu — podstawy teoretyczne i dowody naukowe

New dosing schedule of pembrolizumab — theoretical basis and scientific evidence

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Szcześ D, Rutkowski P. New dosing schedule of pembrolizumab — theoretical basis and scientific evidence. *Oncol Clin Pract.* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0033.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Dorota Szcześ
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
Kości i Czerniaków
Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
e-mail: dorota.szcześ@pih-nio.pl

STRESZCZENIE

Pembrolizumab, obok innych leków stosowanych w immunoterapii, należy do leków przełomowych w onkologii. Ma szeroki indeks terapeutyczny, co pozwoliło na ewolucję schematu dawkowania od dawki 2 mg/kg mc. do dawki stałej 200 mg co 3 tygodnie. W 2019 roku Europejska Agencja Leków zarejestrowała schemat dawkowania 400 mg co 6 tygodni, mimo braku badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo takiego schematu, opierając się jedynie na danych farmakokinetycznych uzyskanych z wcześniejszych badań klinicznych. W bieżącym roku, w obliczu pandemii SARS-CoV-2, międzynarodowe towarzystwa onkologiczne zaleciły preferowanie powyższego schematu w celu zmniejszenia częstości wizyt chorych w placówkach onkologicznych, a przez to minimalizacji ryzyka zakażenia koronawirusem SARS-CoV-2. W kwietniu 2020 roku również amerykańska Agencja Żywności i Leków zaaprobowała powyższy schemat, po uwzględnieniu wstępnych wyników badania klinicznego Keynote-555.

Słowa kluczowe: pembrolizumab, immunoterapia, schemat dawkowania

ABSTRACT

Pembrolizumab among other immunotherapy agents is a breakthrough drug in oncology. Its wide therapeutic index allowed evolution from dosing schedule based on body mass 2 mg/kg to a fixed dose 200 mg every 3 weeks. In 2019 European Medicines Agency approved dosing 400 mg every 6 weeks, despite lack of evidence from clinical trials on safety and efficacy, based only on pharmacokinetic data derived from previous clinical studies. This year, facing SARS-CoV-2 pandemic, international oncology societies recommended new dosing schedule in order to minimise patient exposition to health care units. In April 2020 also US Food and Drug Agency approved new dosing schedule, based on an interim analysis of clinical trial Keynote-555.

Key words: pembrolizumab, immunotherapy, dosing schedule

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2020; 6, 6: 473-478

Wprowadzenie

Pembrolizumab jest monoklonalnym humanizowanym przeciwciałem przeciw receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1, *programmed death 1*). Receptor ten występuje na aktywowanych limfocytach T, B i NK oraz monocytach. Jego połączenie z ligandami (PD-L1 i PD-L2) ma zapobiegać nadmiernej aktywacji komórek układu immunologicznego i związanej z tym

nasilonej reakcji zapalnej. Warunkuje też tolerancję immunologiczną własnych tkanek, a w przypadku nowotworów hamuje wpływ układu immunologicznego na komórki nowotworowe.

Blokowanie połączenia receptora PD-1 z jego ligandami obecnymi na komórkach prezentujących antygen (APC, *antigen presenting cells*) i komórkach niektórych nowotworów sprzyja reakcji cytotoksycznej i apoptozie komórek nowotworowych. Jednocześnie reakcja ta może

Tabela 1. Wskazania rejestracyjne pembrolizumabu

Wskazania rejestracyjne wg EMA	Wskazania rejestracyjne wg FDA
Leczenie paliatywne	Leczenie paliatywne
Czerniak	Czerniak
Niedrobnokomórkowy rak płuca	Niedrobnokomórkowy rak płuca
Klasyczny chłoniak Hodgkina	Drobnokomórkowy rak płuca
Rak urotelialny	Klasyczny chłoniak Hodgkina
Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi	Pierwotny śródpiersiowy chłoniak z dużych komórek B
Rak nerkowokomórkowy	Nowotwory łite z niestabilnością mikrosatelitarną
	Rak żołądka
	Rak przełyku
	Rak szyjki macicy
	Rak wątrobowokomórkowy
	Rak z komórek Merkla
	Rak endometrium
	Rak urotelialny
	Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi
	Rak nerkowokomórkowy
	Rak kolczystokomórkowy skóry
Leczenie adiuwantowe	Leczenie adiuwantowe
Czerniak w III stopniu zaawansowania	Czerniak w III stopniu zaawansowania

EMA (European Medicines Agency) — Europejska Agencja Leków; FDA (Food and Drug Administration) — Agencja Żywności i Leków

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Keytruda obowiązującej na terenie Polski zarejestrowane wskazania do stosowania leku obejmują następujące jednostki chorobowe: czerniak, niedrobnokomórkowy rak płuca, klasyczny chłoniak Hodgkina, rak urotelialny, płaskonabłonkowy rak głowy i szyi, rak nerkowokomórkowy, a dawkowanie leku Keytruda jest następujące:

— 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.

dotyczyć zdrowych tkanek, co odpowiada za działania niepożądane na podłożu autoimmunologicznym [1].

Pierwsze badanie kliniczne z zastosowaniem pembrolizumabu (Keynote-001) w nowotworach litych rozpoczęto w 2011 roku. Na podstawie wyników tego badania w 2013 roku lek został uznany za przełomowy, a w 2014 roku w trybie przyspieszonym zarejestrowany w leczeniu czerniaka i w 2015 roku — w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca [2]. Obecnie pembrolizumab jest zarejestrowany w licznych wskazaniach (tab. 1). Stosuje się go w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią bądź leczeniem ukierunkowanym molekularnie.

Skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu zostały potwierdzone w licznych badaniach [3]. W 2019 roku opublikowano wyniki 5-letnich obserwacji chorych na zaawansowanego czerniaka i niedrobnokomórkowego raka płuca, którzy otrzymywali pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie (Q3W) albo 10 mg/kg mc. Q3W lub co 2 tygodnie (Q2W) w badaniu Keynote-001. Obiektywną odpowiedź osiągnięto u 41% chorych z czerniakiem i 26% z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, natomiast odsetek kontroli choroby wyniósł odpowiednio 65% i 63%. Po 5 latach odpowiedź utrzymywała się u 73% badanych z czerniakiem i 54% z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, a w odniesieniu do kontroli choroby odsetek ten wynosił odpowiednio: 61% i 23% [4, 5].

Działania niepożądane pembrolizumabu dotyczą 63–96% osób leczonych (w tym w stopniu 3. i 4. — 10–41%). Do najczęstszych działań niepożądanych należą: osłabienie, wysypka, świąd skóry, biegunka i zaburzenia funkcji tarczycy, a w stopniu 3. i 4. — immunologiczne zapalenie płuc, biegunka i zapalenie jelita grubego, niedoczynność przysadki i toksyczność wątrobową. Śmiertelność związana z leczeniem szacowana jest na 0,45% i najczęściej stanowi następstwo immunologicznego zapalenia płuc, kardiotoxyczności i hepatotoxyczności oraz zakażeń. Do rzadko występujących działań niepożądanych należą powikłania neurologiczne, między innymi zapalenie mózgu, zespół Guilliana–Barrégo, miastenia, zapalenie błony naczyniowej oka, cukrzyca typu 1 [6–8].

Dawkowanie pembrolizumabu

Dawkowanie pembrolizumabu zmieniało się w czasie. Początkowo lek był zarejestrowany w dawce 2 mg/kg mc. Q3W. Obecnie we wszystkich wskazaniach pembrolizumab u osób dorosłych jest stosowany w stałej dawce 200 mg Q3W dożylnie w ciągu 30-minutowego wlewu (u dzieci dawkowanie wynosi 2 mg/kg mc.). W 2019 roku Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicine Agency*) zarejestrowała dodatkowo schemat dawkowania 400 mg co 6 tygodni (Q6W), a amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administra-*

tion), mimo że początkowo odrzuciła ten schemat dawkowania, w kwietniu 2020 roku zaakceptowała go w trybie przyspieszonym. Dawkowanie co 6 tygodni dotyczy jedynie stosowania pembrolizumabu w monoterapii. W leczeniu skojarzonym dopuszczony jest wyłącznie schemat dawkowania 200 mg Q3W. W niniejszym artykule przedstawiono etapy ewolucji dawki i dowody uzasadniające aktualne dawkowanie pembrolizumabu.

Farmakokinetyka

Dane dotyczące farmakokinetyki pochodzą z 5 badań klinicznych obejmujących 2993 chorych, na podstawie których powstał model farmakokinetyki populacyjnej (Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006, Keynote-010, Keynote-024). W badaniach tych oceniano następujące schematy dawkowania: 2 mg/kg mc. Q3W, 10 mg/kg mc. Q3W i Q2W oraz 200 mg niezależnie od masy ciała Q3W [9, 10].

Potencjał aktywności pembrolizumabu oceniano na podstawie dynamiki stężenia interleukiny-2 po stymulacji *ex vivo* endotoksyną gronkowcową we krwi obwodowej pobranej przed podaniem pembrolizumabu i w różnych odstępach czasu od jego podania. Określono, że tak zmierzona maksymalna aktywność można osiągnąć przy stężeniu minimalnym ($C_{\min}$, *concentration minimal*) 10 µg/ml. Jest to możliwe przy dawkowaniu co najmniej 1 mg/kg mc. Q3W bez dalszej korzyści przy dawkach 3 i 10 mg/kg mc. W toku dalszych symulacji określono, że potencjalny najwyższy efekt będzie można osiągnąć, stosując dawkę 2 mg/kg mc. Q3W [11].

Stężenie pembrolizumabu we krwi wzrasta liniowo w zakresie dawek 0,1–10 mg/kg mc. Objętość dystrybucji wynosi około 6 l, co oznacza niewielki stopień przenikania do przestrzeni pozanaczyniowej. Stężenie pembrolizumabu we krwi osiąga stan stacjonarny po 6–16 tygodniach leczenia. Ponieważ metabolizm pembrolizumabu odbywa się na drodze niespecyficznego katabolizmu białek, prędkość jego eliminacji nie zależy w istotnym stopniu od funkcji wątroby i nerek i wynosi

w stanie stacjonarnym 195 ml/d., natomiast czas półtrwania wynosi 14–22 dni [10, 12, 13]. Wpływ na klirens leku mają masa ciała, stężenia albuminy, bilirubiny, wielkość i typ nowotworu, wskaźnik filtracji kłębuszkowej i płeć — nie wykazano jednak znaczenia klinicznego wymienionych czynników. Czynniki te mogą natomiast wpływać na indywidualną zmienność ekspozycji na lek, dlatego zostały wykorzystane w modelach farmakokinetycznych ocenianych przy poszukiwaniu optymalnego schematu dawkowania [12, 14]. Mimo braku znanych czynników wpływających na klirens pembrolizumabu wykazano niekorzystne znaczenie szybkiej eliminacji leku w odniesieniu do przeżycia całkowitego, przy czym wyższa dawka pembrolizumabu (10 mg/kg mc. Q3W) nie przekładała się na lepsze rokowanie [15]. Korelacja ta może być związana z nasilonym katabolizmem białek w zaawansowanym stadium choroby lub u osób z ciężkimi chorobami współistniejącymi, co tłumaczyłoby brak korzyści ze stosowania immunoterapii u osób w gorszym stanie sprawności.

Parametry służące do oceny ekspozycji na lek — stężenie maksymalne mierzone po zakończeniu wlewu ($C_{\max}$, *concentration maximal*), pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (AUC, *area under the curve*) i $C_{\min}$ przed kolejnym wlewem dla poszczególnych schematów dawkowania przedstawiono w tabeli 2.

Mimo wyraźnych różnic w stopniu ekspozycji na pembrolizumab w zależności od schematu dawkowania w badaniach Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006, Keynote-010, porównujących schematy dawkowania 2 mg/kg mc. Q3W i 10 mg/kg mc. Q2W lub Q3W [16], nie wykazano istotnych różnic w zakresie skuteczności i w toksyczności stosowanego leczenia w bezpośrednim porównaniu wyników badania Keynote-001 (tab. 3, 4) [17]. Również w metaanalizie oceniającej częstość działań niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi dotychczas badaniami klinicznymi [7]. Uwzględniając dane pochodzące z trzech pierwszych spośród wymienionych badań, Chatterjee i wsp. badali korelację między ekspozycją na pembrolizumab, wyrażaną poprzez AUC, a odpowiedzią na lecze-

Tabela 2. Ekspozycja na pembrolizumab w zależności od schematu dawkowania [16]

Schemat dawkowania (liczba chorych)	$C_{\min}$ [µg/ml]	AUC [µg·d./ml]	$C_{\max}$ [µg/ml]
2 mg/kg mc. Q3W (755)	21,1 (9,18–35,7)	1316,5 (724,9–2038,5)	66,3 (48,3–88,2)
10 mg/kg mc. Q3W (1403)	120,4 (59,8–200,2)	7436,0 (4354,0–11 172,8)	357,6 (257,7–466,8)
10 mg/kg mc. Q2W (652)	217,8 (111,8–325,3)	11 993,5 (6834,7–16 895,5)	457,7 (315,9–599,9)
200 mg Q3W (830)	27,6 (14,9–46,2)	1787,0 (1120,6–2730,9)	89,1 (66,4–124,3)

Wartości przedstawione jako mediana (10.–90. percentyl). AUC (*area under curve*) — pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie; $C_{\min}$ (*concentration minimal*) — stężenie minimalne; $C_{\max}$ (*concentration maximal*) — stężenie maksymalne

Tabela 3. Skuteczność pembrolizumabu w niedrobnokomórkowym raku płuca — badanie Keynote-001 [17]

Parametr	2 mg/kg mc. Q3W n = 52	10 mg/kg mc. Q3W n = 155	10 mg/kg mc. Q2W n = 105
ORR, % (95% CI)	15 (7–28)	25 (8–33)	21 (14–30)
DCR, % (95%CI)	50 (36–64)	48 (40–56)	50 (40–60)

n — liczba badanych chorych; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; DCR (*disease control ratio*) — odsetek kontroli choroby; ORR (*objective response ratio*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi

Tabela 4. Działania niepożądane związane z leczeniem chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w badaniu Keynote-001 [17]

Działania niepożądane	2 mg/kg mc. Q3W n = 61 (%)	10 mg/kg mc. Q3W n = 287 (%)	10 mg/kg mc. Q2W n = 202 (%)
Wszystkich stopni	31 (51)	201 (70)	148 (73)
Stopni 3.–4.	5 (8)	34 (12)	8 (4)
Śmiertelne	1 (2)	1 (< 1)	0
Immunologiczne	9 (15)	39 (14)	32 (16)

n — liczba badanych chorych

nie, wyrażaną stopniem zmniejszenia wymiarów zmian ocenianych w badaniach obrazowych. W dwóch publikacjach, dotyczących chorych na czerniaka i niedrobnokomórkowego raka płuca, nie wykazano istotnych różnic w dynamice wielkości zmian dla poszczególnych schematów i wysunięto wniosek, że dawkowanie 2 mg/kg mc. Q3W pozwala osiągnąć maksymalną odpowiedź na leczenie [17, 18].

Dawkowanie 200 mg co 3 tygodnie

Dążąc do uproszczenia sposobu podawania i ograniczenia błędów przy konieczności wyliczania i odmierzenia dawki w zależności od masy ciała, od 2016 roku w badaniach klinicznych stosowano stałą dawkę 200 mg niezależnie od masy ciała.

Analiza dostępnych danych pozwoliła stworzyć model matematyczny, w którym przewidywano ekspozycję na pembrolizumab w kolejnych badaniach klinicznych, w których stosowano dawkę stałą 200 mg Q3W. Wartości obserwowane w badaniach klinicznych były zbliżone z szacowanymi na podstawie modelu matematycznego. Co więcej, na ich podstawie stwierdzono że stała dawka 154 mg pozwala osiągnąć niemal identyczne AUC w stanie stacjonarnym jak dawka 2 mg/kg mc., natomiast dawka 200 mg pozwala z dużym prawdopodobieństwem osiągnąć AUC zapewniające skuteczność przy akceptowalnej toksyczności zarówno u osób z niską masą ciała, jak i w podgrupie chorych o masie ciała > 90 kg [17].

Dawkowanie 400 mg co 6 tygodni

Kwestie finansowe i logistyczne zadecydowały o kolejnym kroku w kierunku zmniejszenia częstości

podawania leku, a przez to wizyt pacjentów w placówkach medycznych, co okazało się szczególnie pożądane w czasie pandemii SARS-CoV-2. W trakcie konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) w 2018 roku zaprezentowano wyniki analizy matematycznej przewidującej zbliżone parametry ekspozycji na pembrolizumab przy dawkowaniu 400 mg Q6W jak przy schemacie 200 mg Q3W [19]. W modelu opracowanym na podstawie danych z badań klinicznych Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 i Keynote-010 przeprowadzono symulację C_{min} , C_{max} i AUC ocenianych w czasie pierwszych 6 tygodni leczenia oraz tych samych parametrów ocenianych między 25. a 30. tygodniem leczenia (w trakcie 5. cyklu). Według przeprowadzonych symulacji AUC w stanie stacjonarnym między kolejnymi dawkami będzie zbliżone do AUC osiąganego przy dawkowaniu 2 mg/kg mc. Q3W oraz 200 mg Q2W, a stan stacjonarny będzie osiągnięty wcześniej niż przy dawkowaniu Q3W. W kontekście ryzyka działań niepożądanych przewidywane C_{max} nie przekracza wartości osiągniętych w kohorcie chorych otrzymujących 10 mg/kg mc. Q2W, w której profil bezpieczeństwa nie odbiegał od innych schematów dawkowania. Z kolei symulowane C_{min} będzie niższe od minimalnej wartości o potencjalnej skuteczności jedynie u około 0,5% chorych w czasie nie dłuższym niż 3 dni. Według autorów cytowanej pracy ten krótkotrwały spadek stężenia nie skutkuje obniżeniem skuteczności klinicznej, ponieważ zgodnie z modelem fizjologicznym farmakokinetyki przeciwciał monoklonalnych w stanie stacjonarnym frakcja leku związanego ze swoim receptorem zapewnia jego wysycenie przez około 7 dni (dłużej niż trwa spadek stężenia leku) [17, 20].

Odmienne stanowisko zostało zaprezentowane w raporcie Kanadyjskiej Agencji Leków i Technologii w Zdrowiu (CADTH *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), dotyczącym schematów dawkowania w immunoterapii. Według przeprowadzonych symulacji schemat 400 mg Q6W przekłada się na niższe wysycenie cząsteczek docelowych, wyrażone dynamiką zmian stężenia interleukiny-2 we krwi obwodowej, i wynosi w zależności od wagi 95,88–98,16% (400 mg Q3W) w stosunku do wartości 98,47–99,95%, obliczonych dla dawkowania 2 mg/kg mc., uznanego za optymalne [15]. Zabrakło jednak danych na temat klinicznego znaczenia wymienionych różnic.

Doniesienia te wymagały potwierdzenia w badaniach i praktyce klinicznej. Mimo to EMA już w 2019 roku zarejestrowała schemat dawkowania 400 mg Q6W jedynie na podstawie przedstawionych powyżej dowodów. W kwietniu 2020 roku zaprezentowano wyniki wstępnej analizy danych z badania Keynote-555, które oceniało skuteczność i bezpieczeństwo powyższego schematu dawkowania w zaawansowanym czerniaku. Stwierdzono, że u pierwszych 44 chorych parametry ekspozycji na lek są porównywalne z obserwowanymi w dotychczas zarejestrowanych schematach. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na tym etapie wynosi 39%, działania niepożądane w stopniach 3. i 4. odnotowano dotychczas u 25% chorych, co jest porównywalne do danych uzyskanych w warunkach klinicznych w przypadku innych schematów dawkowania. Wyniki należy jednak interpretować ostrożnie, szczególnie w odniesieniu do działań niepożądanych, gdyż jest to wstępna analiza pierwszej grupy chorych z medianą czasu obserwacji 6,7 miesiąca [21].

Potencjalne schematy dawkowania

Biorąc pod uwagę kwestie kliniczne, logistyczne i finansowe, można sądzić, że zalecany schemat dawkowania będzie w dalszym ciągu ewoluował. Obecnie w badaniu Keynote-555 (kohorta B) oceniana jest podskórna forma podawania leku, dla wielu chorych wygodniejsza i możliwa do stosowania poza placówką medyczną.

Warto też wspomnieć o aspekcie finansowym. Bach i wsp. obliczyli, że w przypadku dawkowania zależnego od masy ciała w Stanach Zjednoczonych około 16–24% leku podlega utylizacji, co wynika z dostępności fiolek zawierających 50 lub 100 mg pembrolizumabu. Nawet gdy lek z rozpoczętej fiołki był podawany kolejnemu choremu (praktyka niezalecana przez amerykańskie Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*) z powodu ryzyka infekcji krwiopochodnej), wartość niezużytego leku oszacowano na blisko 200 mln dolarów rocznie [22]. Chcąc zminimalizować koszty leczenia, opracowano różne modele dawkowania, pozwalające

zapewnić optymalną ekspozycję na lek, i oszacowano ich koszty w stosunku do dawkowania 2 mg/kg mc. Okazało się, że stała dawka 200 mg Q3W generuje koszty o 7% wyższe niż pierwotny sposób dawkowania. Na oszczędności rzędu 25% pozwoliłaby dawka stała 150 mg. Pośrednią formą było dawkowanie obliczone na podstawie masy ciała $\pm 10\%$, tak by podawana dawka była wielokrotnością 25 mg, co ma zminimalizować ilość utylizowanego leku (*dose banding*). Ostatnia strategia opiera się na symulacjach farmakokinetyki w zależności od masy ciała i polega na dostosowaniu dawki do dostępnych fiolek (*PK-derived dose banding*). Dawkowanie w zależności od przedziału masy ciała przedstawiono w wygodnych do zastosowania tabelach, które zmniejszają ryzyko błędów. Analiza ekonomiczna wykazała, że koszty obu strategii były niższe odpowiednio o 15 i 16% w porównaniu z kosztami dawkowania 2 mg/kg mc. [14].

Strategia uwzględniająca potrzeby redukcji narażenia na kontakt z SARS-CoV2 i kwestie ekonomiczne w kontekście pandemii polega na dawkowaniu 4 mg/kg mc. Q6W do dawki maksymalnej 400 mg. W odniesieniu do danych z symulacji matematycznych takie dawkowanie pozwoli utrzymać wysokie wysycenie cząsteczek docelowych [23], odbiegające jednak od uzyskanego przy schemacie 2 mg/kg mc. Q3W. Niemniej w obliczu pandemii SARS-CoV-2 wiele międzynarodowych towarzystw onkologicznych zaleciło stosowanie dawkowania pembrolizumabu 400 mg Q6W w celu minimalizacji kontaktu chorych z placówkami służby zdrowia.

Podsumowanie

Ewolucja schematów dawkowania pembrolizumabu odzwierciedla interakcje między modelami teoretycznymi i wynikami badań klinicznych oraz codzienną praktyką kliniczną. Dążenie do akceptowalnego dla chorych i ekonomicznego trybu podawania leku jest nieodzowne, ale należy pamiętać, że dopiero odpowiednio przeprowadzone badania kliniczne pozwalają ocenić wartość nowego schematu u wszystkich chorych lub wyodrębnić profil chorych, którzy mogą z niego skorzystać. Niemniej w świetle wstępnych wyników badania klinicznego KEYNOTE-555 alternatywne dawkowanie pembrolizumabu 400 mg Q6W charakteryzuje się podobnym profilem bezpieczeństwa i skutecznością w leczeniu chorych na zaawansowane nowotwory lite jak inne schematy dawkowania tego leku.

Piśmiennictwo

1. McDermott DF, Atkins MB. PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer Med.* 2013; 2(5): 662–673, doi: [10.1002/cam4.106](https://doi.org/10.1002/cam4.106), indexed in Pubmed: [24403232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24403232/).

2. Kang SP, Gergich K, Lubiniecki GM, et al. Pembrolizumab KEYNOTE-001: an adaptive study leading to accelerated approval for two indications and a companion diagnostic. *Ann Oncol*. 2017; 28(6): 1388–1398, doi: [10.1093/annonc/mdx076](#), indexed in Pubmed: [30052728](#).
3. European Society for Medical Oncology. ESMO Handbook of Immunology. Vol. 1, ESMO Handbook Series. 2018: 3–14; 245–296.
4. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, et al. Five-Year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 study. *J Clin Oncol*. 2019; 37(28): 2518–2527, doi: [10.1200/JCO.19.00934](#), indexed in Pubmed: [31154919](#).
5. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol*. 2019; 30(4): 582–588, doi: [10.1093/annonc/mdz011](#), indexed in Pubmed: [30715153](#).
6. Haanen JB, Carbone F, Robert C, et al. ESMO Guidelines Committee, ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28 Suppl 4(suppl_4): iv119–iv142, doi: [10.1093/annonc/mdx225](#), indexed in Pubmed: [32369881](#).
7. Wang Y, Zhou S, Yang F, et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019; 5(7): 1008–1019, doi: [10.1001/jamaoncol.2019.0393](#), indexed in Pubmed: [31021376](#).
8. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol*. 2015; 26(12): 2375–2391, doi: [10.1093/annonc/mdv383](#), indexed in Pubmed: [26371282](#).
9. Gangadhar T, Mehrert J, Patnaik A, et al. Population pharmacokinetic (popPK) model of pembrolizumab (pembro; MK-3475) in patients (pts) treated in KEYNOTE-001 and KEYNOTE-002. *J Clin Oncol*. 2015; 33(15_suppl): 3058–3058, doi: [10.1200/jco.2015.33.15_suppl.3058](#).
10. Ahamadi M, Freshwater T, Prohn M, et al. Model-Based Characterization of the Pharmacokinetics of Pembrolizumab: A Humanized Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Advanced Solid Tumors. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017; 6(1): 49–57, doi: [10.1002/psp4.12139](#), indexed in Pubmed: [27863186](#).
11. Ellassaich-Schaap J, Rossenu S, Lindauer A, et al. Using model-based “learn and confirm” to reveal the pharmacokinetics-pharmacodynamics relationship of pembrolizumab in the KEYNOTE-001 trial. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017; 6(1): 21–28, doi: [10.1002/psp4.12132](#), indexed in Pubmed: [27863143](#).
12. Patnaik A, Kang SP, Rasco D, et al. Phase I study of pembrolizumab (MK-3475; anti-pd-1 monoclonal antibody) in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(19): 4286–4293, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-14-2607](#), indexed in Pubmed: [25977344](#).
13. Keytruda. Highlights of prescribing information [Internet]. 2020 [cited 2020 May 26]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125514s059s064s076s083lbl.pdf?utm_source=Salesforce+Marketing+Cloud&utm_medium=Email&utm_campaign=&sfmc_s=0031000017UJHLQA4.
14. Ogungbenro K, Patel A, Duncombe R, et al. Dose rationalization of pembrolizumab and nivolumab using pharmacokinetic modeling and simulation and cost analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2018; 103(4): 582–590, doi: [10.1002/cpt.875](#), indexed in Pubmed: [28913853](#).
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH technology review: optimal use 360 report: dosing and timing of immuno-oncology drugs. [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 27]. Available from: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/ou-tr/ho0008-dosing-timing-immuno-oncology-drugs.pdf>.
16. Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J Immunother Cancer*. 2017; 5: 43, doi: [10.1186/s40425-017-0242-5](#), indexed in Pubmed: [28515943](#).
17. Chatterjee M, Turner DC, Felipe E, et al. Systematic evaluation of pembrolizumab dosing in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2016; 27(7): 1291–1298, doi: [10.1093/annonc/mdw174](#), indexed in Pubmed: [27117531](#).
18. Chatterjee MS, Ellassaich-Schaap J, Lindauer A, et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of tumor size dynamics in pembrolizumab-treated advanced melanoma. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017; 6(1): 29–39, doi: [10.1002/psp4.12140](#), indexed in Pubmed: [27896938](#).
19. Lala M, Li M, Sinha V, et al. A six-weekly (Q6W) dosing schedule for pembrolizumab based on an exposure-response (E-R) evaluation using modeling and simulation. *J Clin Oncol*. 2018; 36(15_suppl): 3062–3062, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.3062](#).
20. Lala M, Li TR, de Alwis DP, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer*. 2020; 131: 68–75, doi: [10.1016/j.ejca.2020.02.016](#), indexed in Pubmed: [32305010](#).
21. Mallika Lala, Omobolaji Akala, Elliot Chartash, Mizuho Kalabis, Shu-Chih Su, Dinesh De Alwis, Vikram Sinha LJ. CT042 - Pembrolizumab 400 mg Q6W dosing: First clinical outcomes data from Keynote-555 cohort B in metastatic melanoma patients. AACR website [Internet]. 2020 AACR Virtual Meeting. Abstract CT042. Presented April 28, 2020. 2020 [cited 2020 Jun 26]. Available from: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9045/presentation/10751>.
22. Bach PB, Conti RM, Muller RJ, et al. Overspending driven by oversized single dose vials of cancer drugs. *BMJ*. 2016; 352: i788, doi: [10.1136/bmj.i788](#), indexed in Pubmed: [26932932](#).
23. Goldstein DA, Ratain MJ, Saltz LB. Weight-Based dosing of pembrolizumab every 6 weeks in the time of COVID-19. *JAMA Oncol*. 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1001/jamaoncol.2020.2493](#), indexed in Pubmed: [32459313](#).

Anna Grenda¹, Ewelina Iwan², Paweł Krawczyk¹, Izabela Chmielewska¹, Bożena Jarosz³,
Katarzyna Reszka¹, Tomasz Kucharczyk¹, Kamila Wojas-Krawczyk¹, Michał Gil¹,
Magdalena Słomiany-Szwarc², Arkadiusz Bomba², Dariusz Wasyl², Janusz Milanowski¹

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

²Zakład Analiz Omicznych, Państwowy Instytut Weterynaryjny — Państwowy Instytut Badawczy w Puławach

³Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Poszukiwanie przyczyn oporności na immunoterapię pembrolizumabem u chorej na gruczolowego raka płuca z ekspresją PD-L1 — mikrobiom jelitowy „pod lupą”

The search for causes of resistance to pembrolizumab in lung adenocarcinoma with PD-L1 expression — focus on intestinal microbiome

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Grenda A, Iwan E, Krawczyk P, et al. The search for causes of resistance to pembrolizumab in lung adenocarcinoma with PD-L1 expression — focus on intestinal microbiome. *Oncol Clin Pract.* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0031.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Anna Grenda

Katedra i Klinika Pneumonologii,

Onkologii i Alergologii

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

Tel.: 81 724 42 93

e-mail: an.grenda@gmail.com

STRESZCZENIE

Immunoterapia anty-PD-1 lub PD-L1 u niektórych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) może okazać się nieskuteczna, pomimo wysokiego odsetka komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$). TMB (*tumor mutation burden*), status palenia tytoniu oraz niskie zróżnicowanie mikrobiomu jelitowego mogą wiązać się z brakiem skuteczności leczenia inhibitorami immunologicznych punktów kontroli u chorych na NDRP. Prezentowany w niniejszej pracy przypadek dotyczy niepalącej chorej na gruczolowego raka płuca, u której pomimo wysokiego odsetka komórek nowotworowych PD-L1 pozytywnych (50%) terapia pembrolizumabem okazała się nieskuteczna. U pacjentki wykonano sekwencjonowanie nowej generacji (NGS, *next generation sequencing*) z zastosowaniem panelu FOCUS pozwalającego na analizę 52 genów, których uszkodzenia są związane z różnymi typami guzów łitych, w tym z rakiem płuca. Zaobserwowano zmiany genetyczne o statusie *benign*, co oznacza, że nie mają one w chwili obecnej znaczenia klinicznego dla chorych na NDRP. W międzyczasie wykonano profilowanie mikrobiomu jelitowego chorej, ze względu na to, że jego skład może być decydującym czynnikiem braku odpowiedzi na immunoterapię u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 i bez mutacji kierujących (*driver mutations*). U opisywanej chorej zaobserwowano niskie zróżnicowanie bakterii występujących w jelitach z zauważalnym stanem dysbiozy (dysbakteriozy). Obecność bakterii *Akkermansia*, *Enterococcaceae*, *Bifidobacteriaceae* czy *Coriobacteriaceae*, zwłaszcza obecność *Akkermansia mucinifila*, wydaje się być czynnikiem korzystnym w odniesieniu do możliwości uzyskania odpowiedzi na immunoterapię oraz wydłużenia czasu wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*). W mikrobiomie jelitowym opisywanej chorej nie stwierdzono obecności bakterii z gromady *Verrucomicrobia*, do której należy *A. mucinifila*. Ponadto stwierdzono jedynie 0,011% bakterii z rodziny *Enterococcaceae*. Badania nad mikrobiomem jelitowym u chorych na nowotwory otrzymujących immunoterapię wydają się niezbędne w celu prawidłowego zrozumienia wpływu składu mikrobiomu na skuteczność tej metody leczenia.

Słowa kluczowe: immunoterapia, mikrobiom jelitowy, NGS, NDRP

ABSTRACT

Anti-PD-1 or PD-L1 immunotherapy in some patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) may not be effective, despite the high percentage of cancer cells with PD-L1 expression ($\geq 50\%$). TMB (*tumor mutation burden*), smoking status and low intestinal microbiome diversity may be associated with lack of efficacy of immune checkpoints

inhibitors treatment in NSCLC patients. The case presented here concerns a non-smoking female patient with lung adenocarcinoma, in whom, despite the high percentage of PD-L1 positive tumor cells (50%), pembrolizumab therapy was ineffective. Next generation sequencing (NGS) was performed using the FOCUS panel allowing the analysis of 52 genes whose damage is associated with various types of solid tumors, including lung cancer. Benign genetic changes clinically irrelevant for patients with non-small cell lung cancer have been observed. In the meantime, profiling of the patient's intestinal microbiome was performed, due to the fact that the composition of the intestinal microbiome may be a decisive factor in the lack of response to immunotherapy in patients with high PD-L1 expression and no driver mutations. Low diversity of bacteria in the intestines, with a noticeable dysbiosis (dysbacteriosis), was observed. The presence of bacteria *Akkermansia*, *Enterococcaceae*, *Bifidobacteriaceae* or *Coriobacteriaceae*, especially the presence of *Akkermansia mucinifila* seems to be a favourable factor of the possibility of obtaining response to immunotherapy and prolongation of progression-free survival (PFS). In the intestinal microbiome of the presented case, no bacteria from the *Verrucomicrobia* phylum, to which *A. mucinifila* belongs, were found. In addition, only 0.011% of *Enterococcaceae* were found. Studies on the intestinal microbiome in cancer patients receiving immunotherapy appear to be necessary to correctly understand the effect of microbiome composition on the effectiveness of this treatment method.

Key words: immunotherapy, intestinal microbiome, NGS, NSCLC

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2020; 6, 6: 479-483

Opis przypadku

W sierpniu 2019 roku do Kliniki Pneumonologii, Onkologii i Alergologii w Lublinie zgłosiła się 48-letnia chora z powodu znacznego nasilenia duszności, dużego spadku tolerancji wysiłku fizycznego oraz suchego, uporczywego kaszlu. Chora nigdy nie paliła tytoniu. W badaniu rentgenograficznym (RTG) klatki piersiowej ujawniono dużą ilość płynu w lewej jamie opłucnej z niedodmą ponad poziomem płynu oraz poszerzenie wnęki lewego płuca. W trakcie hospitalizacji kilkakrotnie wykonano torakocentzę, ale badanie patomorfologiczne płynu z jamy opłucnej nie pozwoliło na ustalenie ostatecznego rozpoznania. W tomografii komputerowej uwidocznił guz płuca lewego o wymiarach 13 × 10 cm, który zamykał oskrzele górno- i dolnopłatowe lewe, płyn w lewej jamie opłucnej oraz znaczne pogrubienie opłucnej. W zachowanym powietrznym płacie dolnym płuca lewego widoczne były bardzo liczne i drobne guzki przerzutowe. W jamie brzusznej stwierdzono liczne powiększone węzły chłonne wnęki wątroby i przyaortalne. W badaniu rezonansu magnetycznego kręgosłupa uwidocznił ponadto liczne przerzuty ze złamaniami patologicznymi w trzonach kręgów piersiowych (Th3–Th4 i Th8–Th10). We wrześniu u chorej wykonano bronchofiberoskopię z biopsją przezoskrzelową węzłów chłonnych śródpiersia. Pobrano wycinki z nacieczonej ostrogi głównej i oskrzela głównego prawego oraz przeprowadzono biopsję cienkoigłową przezoskrzelową i przezprzelykową guza oraz lewych węzłów chłonnych śródpiersia grupy 7.

Materiał biopsyjny utrwalono w formalinie i zarchiwizowano w postaci bloków parafinowych. Badania patomorfologiczne potwierdziły raka gruczołowego z ekspresją tarczycowego czynnika transkrypcyjnego (TTF1, *thyroid transcription factor*) na komórkach nowotworowych. W utrwalonym materiale cytologicznym wy-

konano badania wszystkich czynników predykcyjnych dla terapii zarejestrowanych w krajach Unii Europejskiej. Wykluczono obecność mutacji genów *EGFR* (*epidermal growth factor receptor*) i *BRAF* (*B-Raf proto-oncogene*) techniką łańcuchowej reakcji polimerazy z analizą w czasie rzeczywistym (*real-time PCR*, *polymerase chain reaction*), rearanżacji genu *ROS1* techniką fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) oraz ekspresji białka fuzyjnego kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, *anaplastic lymphoma kinase*) techniką immunohistochemiczną (IHC, *immunohistochemistry*). Wykonano także badanie ekspresji białka liganda receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1, *programmed cell-death ligand 1*, CD274) techniką IHC (klon przeciwciała SP263). Wykryto 50% komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 na powierzchni.

Na tej podstawie oraz na podstawie czynników klinicznych (IV stopień zaawansowania raka gruczołowego płuca) zdecydowano o zastosowaniu pembrolizumabu w pierwszej linii leczenia. Niestety po dwóch cyklach immunoterapii doszło do progresji choroby i pogorszenia stanu klinicznego chorej. Chora konsekwentnie nie zgadzała się na chemioterapię. Dlatego zastosowano w tym przypadku jedynie leczenie miejscowe zmiany obturującej oskrzela główne za pomocą brachyterapii oraz radioterapię i najlepsze leczenie wspomagające (BSC, *best supportive care*).

Poszukiwanie przyczyn oporności na immunoterapię

Jest to jeden z przypadków, w którym pomimo wysokiego odsetka komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 immunoterapia okazała się nieskuteczna. Przyczyną takiej sytuacji mogło być występowanie rzadkiej,

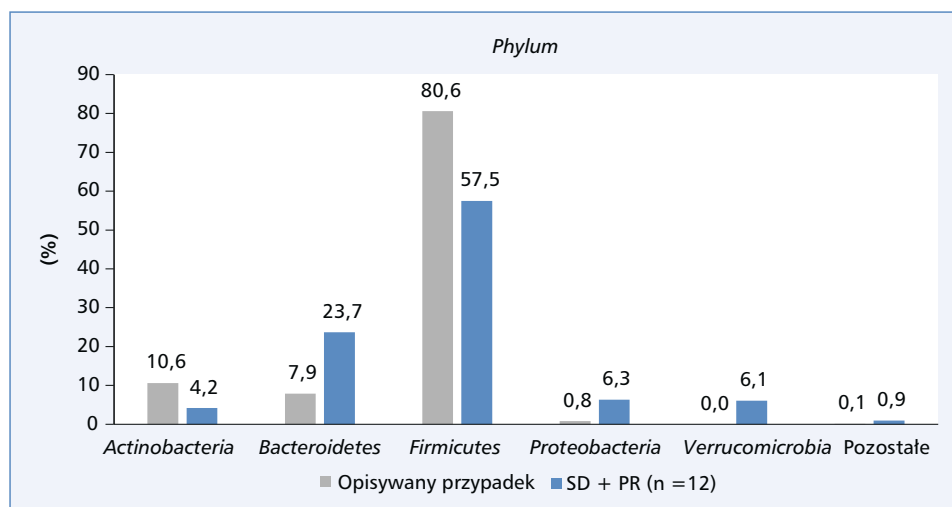
pojedynczej mutacji (*driver mutation*), która nie mogła zostać wykryta testami jednogennymi. Niska liczba mutacji somatycznych w komórkach nowotworowych (TMB, *tumor mutation burden*) może skutkować brakiem efektywności immunoterapii. Na niską wartość TMB wpływają historia palenia tytoniu oraz zdolność naprawy uszkodzeń DNA w komórce, uwarunkowana gremialnymi lub somatycznymi mutacjami albo polimorfizmami genów kodujących białka szlaków naprawy DNA. W związku z tym zdecydowano o wykonaniu sekwencjonowania nowej generacji (NGS, *next generation sequencing*) w celu poszukiwania mutacji kierujących, predysponujących do terapii ukierunkowanych molekularnie. Sekwencjonowanie przeprowadzono w technologii Ion Torrent w aparacie S5 (Thermo Fisher Scientific) z wykorzystaniem panelu FOCUS Oncomine™ (Thermo Fisher Scientific), który pozwala na jednoczesną analizę polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP, *single nucleotide polymorphism*), zmian liczby kopii genu (CNV, *copy number variation*), zmian typu INDEL (insercje/delecje) w DNA komórek nowotworowych, a także rearanżacji genowych w mRNA (w tym rearanżacji genów *ALK*, *ROS1*, *NTRK1–3*). Panel FOCUS pozwala na identyfikację nieprawidłowości w wybranych 52 genach, związanych z różnymi typami guzów litych, w tym raka płuca. Sekwencjonowanie pod względem technicznym przebiegło pomyślnie. Zaobserwowano zmiany genetyczne o statusie *benign*, co oznacza, że nie mają one w chwili obecnej znaczenia klinicznego dla chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Dla chorych z taką zmiennością genetyczną nie opracowano dotychczas terapii personalizowanych oraz nie udowodniono, że takie nieprawidłowości genetyczne mogą być przyczyną powstawania nowotworu. Były to substytucje w eksonie 29. genu *ALK*: c.4587C>G (p.Asp1529Glu) oraz c.4381A>G (p.Ile1461Val), występujące poza regionem kodującym domenę kinazy tyrozynowej. Ponadto stwierdzono zmianę w eksonie 4. genu *FGFR4* (*fibroblast growth factor receptor 4*): c.407C>T (p.Pro136Leu). Zmiany te nie predysponowały do leczenia ukierunkowanego molekularnie, zarejestrowanego w krajach Unii Europejskiej czy objętego badaniami klinicznymi.

W międzyczasie wykonano profilowanie mikrobiomu jelitowego chorej w ramach badań naukowych (zgoda Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie nr KE-0254/58/2019). Badanie przeprowadzono w aparacie Illumina MiSeq (Illumina) z użyciem zestawów Nextera (Illumina), przeznaczonych do genomów małych, w tym bakteryjnych. Skład mikrobiomu jelitowego może być decydującym czynnikiem braku odpowiedzi na immunoterapię u chorych z z wysokim odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 i bez mutacji kierujących. U opisywanej chorej zaobserwowano niskie zróżnicowanie rodzajów bakterii

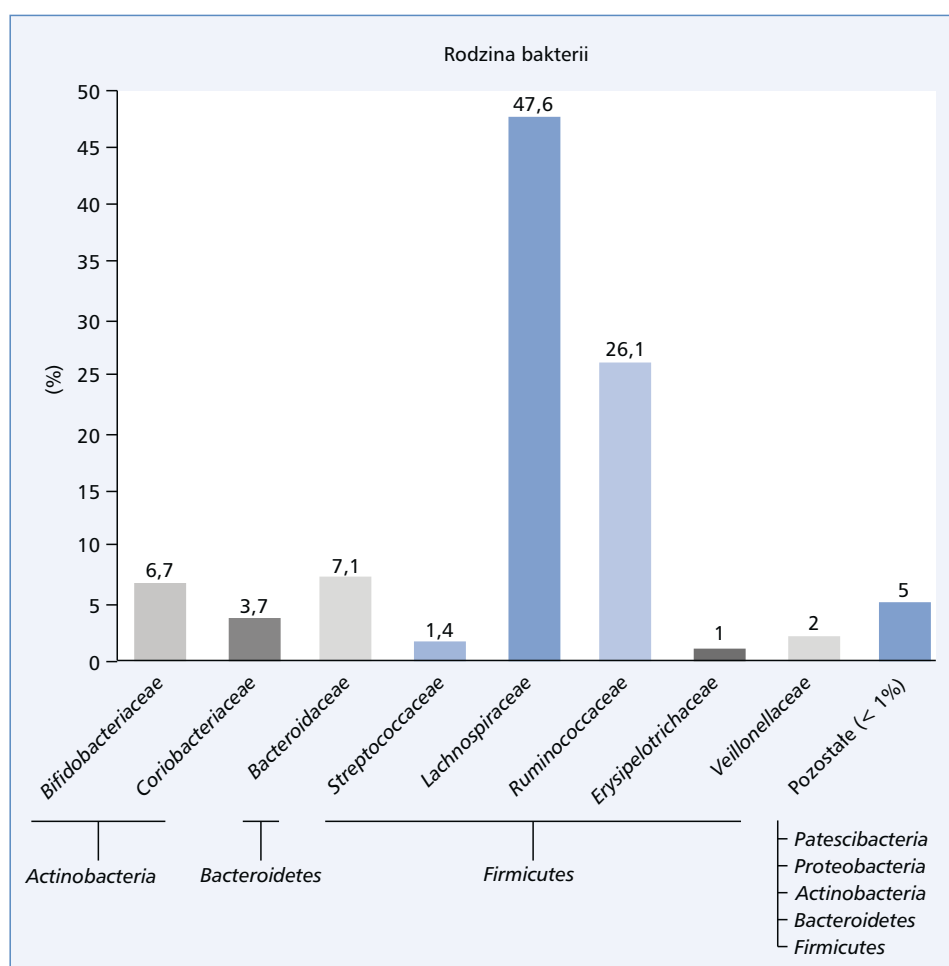
występujących w jelitach z zauważalnym stanem dysbiozy (dysbakteriozy). Przeważający odsetek, bo aż 80,6% całej populacji mikrobiomu jelitowego przebadanej próbki stolca chorej, stanowił typ bakterii *Firmicutes*. Należą do niego rodzaje *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Clostridium*, *Veillonella*, *Enterococcus* i *Ruminococcus* [1]. U zdrowych osób odsetek tej grupy bakterii wśród innych bakterii mikrobiomu wynosi ok. 45–60% [1]. *Firmicutes* i *Bacteroidetes* łącznie powinny stanowić ok. 90% mikrobiomu jelitowego [1]. U opisywanej chorej było to 88,5%, widoczna była jednak duża dysproporcja pomiędzy tymi dwiema grupami bakterii, ponieważ *Bacteroidetes* w próbce stanowiły tylko 7,9%. W prawidłowym stanie biotycznym *Bacteroidetes* powinny stanowić 25–45% składu mikrobiomu. Do *Bacteroidetes* należą przede wszystkim *Bacteroides* i *Prevotella* [1–4]. Graficzne przedstawienie składu procentowego mikrobiomu (na poziomie *Phylum* — gromady bakterii) u prezentowanej chorej w porównaniu z chorymi, u których stwierdzono kontrolę choroby w trakcie immunoterapii, przedstawia rycina 1.

Dyskusja

Vetizou i Trinchieri wskazują na kilka czynników, które wpływają na skład mikrobiomu jelitowego: czynniki genetyczne, styl życia, stan układu immunologicznego czy stosowanie antybiotyków [5]. Wszystkie te czynniki oraz skład mikrobiomu jelitowego autorzy wiążą z możliwością uzyskania odpowiedzi na immunoterapię u chorych na nowotwory. Im bardziej zróżnicowany mikrobiom oraz wyższy odsetek „korzystnych” bakterii w jelitach, tym większe jest prawdopodobieństwo odpowiedzi na immunoterapię, związane z wyższym odsetkiem limfocytów T CD8+ infiltrujących podścielisko guza [6]. Wśród „korzystnych” bakterii wymienia się: *Akkermansia muciniphila* (*Verrucomicrobia*, rodzina *Akkermansia-ceae*, rodzaj *Akkermansia*), *Enterococcus hirae* (*Firmicutes*, rodzina *Enterococcaceae*, rodzaj *Enterococcus*), *Bifidobacterium longum* (*Actinobacteria*, rodzina *Bifidobacteriaceae*, rodzaj *Bifidobacterium*), *Collinsella aerofaciens* (*Actinobacteria*, rodzina *Coriobacteriaceae*, rodzaj *Collinsella*), *Enterococcus faecium* (*Firmicutes*, rodzina *Enterococcaceae*, rodzaj *Enterococcus*) [5, 6]. Zwłaszcza obecność *Akkermansia muciniphila* wydaje się czynnikiem korzystnym w odniesieniu do możliwości uzyskania odpowiedzi na immunoterapię oraz wydłużenia czasu wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*), na co wskazują również Routy i wsp. [7]. W mikrobiomie jelitowym opisywanej chorej nie stwierdzono obecności bakterii z gromady *Verrucomicrobia*, do której należy *A. muciniphila* (0%). Ponadto stwierdzono jedynie 0,011% bakterii z rodziny *Enterococcaceae*, do której należą *E. hirae* oraz *E. faecium*.



Rycina 1. Skład procentowy mikrobiomu jelitowego na poziomie *Phylum* (gromada bakterii) u chorej na gruczolowego raka płuca z progresją po dwóch podaniach pembrolizumabu oraz u 12 chorych na NDRP, którzy wykazali stabilizację choroby w trakcie immunoterapii. Mikrobiom zbadany w materiale przed podaniem immunoterapii. SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby; PR (*partial response*) — odpowiedź częściowa



Rycina 2. Skład procentowy mikrobiomu jelitowego na poziomie rodziny bakterii u chorej na gruczolowego raka płuca z progresją po dwóch podaniach pembrolizumabu

Gopalakrishnan i wsp. wskazują na niekorzystny mikrobiom jelitowy, który może wpływać na brak skuteczności immunoterapii anty-PD-1 u chorych na czerniaka skóry [6]. Przede wszystkim wskazują na niską różnorodność bakterii jelitowych jako negatywny czynnik predykcyjny odpowiedzi na leczenie przeciwciałami anty-PD-1. Stwierdzają ponadto, że wysoki procentowy udział bakterii z gromady *Bacteroidetes* może wpływać na upośledzenie ogólnoustrojowej i przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej, z ograniczonym naciekaniem guza przez komórki układu immunologicznego oraz słabą zdolność do prezentacji antygenu przez komórki prezentujące antygen (APC, *antigen presenting cells*) [6]. Gopalakrishnan i wsp. wskazują na pozytywną korelację pomiędzy odsetkiem limfocytów TCD8+ infiltrujących podścielisko guza a udziałem bakterii z rodziny *Ruminococcaceae* w mikrobiomie jelitowym [6]. W mikrobiomie opisywanej chorej zaobserwowano, że mikroorganizmów z tej rodziny jest 26,1% (ryc. 2), co mogłoby być korzystnym czynnikiem predykcyjnym dla immunoterapii.

Dalsze badania nad mikrobiomem jelitowym u chorych na nowotwory otrzymujących immunoterapię wydają się niezbędne w celu prawidłowego zrozumienia wpływu składu mikrobiomu na skuteczność tej metody leczenia. Należy pamiętać, że opisywana chora otrzymywała przed rozpoczęciem immunoterapii antybiotyki i steroidoterapię metyloprednizolonem, co zostało w literaturze opisane jako negatywny czynnik predykcyjny dla immunoterapii. Antybiotykoterapia była prawdopodobnie odpowiedzialna za dysbiozę mikrobiomu jelitowego, a steroidoterapia mogła dodatkowo osłabić funkcjonowanie układu odpornościowego. Z drugiej strony nie można wykluczyć wielu innych przyczyn oporności na immunoterapię. Jedną z nich może stanowić przekształcenie się bakterii komensalnych w patogenne. Ponadto, mimo wykonania zaawansowanych badań genetycznych, w tym NGS, nie można wykluczyć, że u omawianej chorej występuje niska TMB, do której zbadania należy przeanalizować nieprawidłowości genetyczne w kilkuset genach, a nie w kilkudziesięciu. Takie badanie mogłoby potwierdzić występowanie bardzo rzadkiej nieprawidłowości genetycznej warunkującej rozwój nowotworu. Prawdopodobieństwo obecności takiej mutacji jest duże ze względu na młody wiek chorej i fakt niepalenia przez nią tytoniu. Chorzy na NDRP z wysoką TMB są to najczęściej osoby intensywnie palące papierosy. Rakotwórczy wpływ dymu tytoniowego sprzyja powstawaniu wielu mutacji somatycznych w komórkach nabłonka oskrzeli. Niska TMB występuje u chorych niepalących i wiąże się z występowaniem pojedynczych mutacji lub rearanżacji

kierujących w takich genach, jak *EGFR*, *ALK*, *ERBB2*, *ROS1*, *RET*, *MET*, *NTRK* [9, 10]. U chorych na NDRP wykazano wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie inhibitorami PD-1 lub PD-L1 u obecnych lub byłych palaczy niż u osób niepalących [11–13]. Zatem niska TMB, status palenia tytoniu oraz niskie zróżnicowanie mikrobiomu jelitowego mogą się wiązać z brakiem skuteczności leczenia inhibitorami immunologicznych punktów kontroli u chorych na NDRP.

Różnorodność potencjalnych przyczyn pierwotnej oporności na immunoterapię uzmysławia nam, jak mało wiemy o tej metodzie leczenia.

Piśmiennictwo

1. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*. 2019; 7(1), doi: [10.3390/microorganisms7010014](https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014), indexed in Pubmed: [30634578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30634578/).
2. Kasai C, Sugimoto K, Moritani I, et al. Comparison of human gut microbiota in control subjects and patients with colorectal carcinoma in adenoma: Terminal restriction fragment length polymorphism and next-generation sequencing analyses. *Oncol Rep*. 2016; 35(1): 325–333, doi: [10.3892/or.2015.4398](https://doi.org/10.3892/or.2015.4398), indexed in Pubmed: [26549775](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26549775/).
3. Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis in health and disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017; 46(1): 77–89, doi: [10.1016/j.gtc.2016.09.007](https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.007), indexed in Pubmed: [28164854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28164854/).
4. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012; 486(7402): 207–214, doi: [10.1038/nature11234](https://doi.org/10.1038/nature11234), indexed in Pubmed: [22699609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22699609/).
5. Vetzizou M, Trinchieri G. Anti-PD1 in the wonder-gut-land. *Cell Res*. 2018; 28(3): 263–264, doi: [10.1038/cr.2018.12](https://doi.org/10.1038/cr.2018.12), indexed in Pubmed: [29336431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29336431/).
6. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*. 2018; 359(6371): 97–103, doi: [10.1126/science.aan4236](https://doi.org/10.1126/science.aan4236), indexed in Pubmed: [29097493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29097493/).
7. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018; 359(6371): 91–97, doi: [10.1126/science.aan3706](https://doi.org/10.1126/science.aan3706), indexed in Pubmed: [29097494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29097494/).
8. Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2018; 29(6): 1437–1444, doi: [10.1093/annonc/mdy103](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy103), indexed in Pubmed: [29617710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29617710/).
9. Davis A, Chae Y, Agte S, et al. Association of tumor mutational burden with smoking and mutation status in non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2017; 35(7_suppl): 24, doi: [10.1200/jco.2017.35.7_suppl.24](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.7_suppl.24).
10. Nagahashi M, Sato S, Yuza K, et al. Common driver mutations and smoking history affect tumor mutation burden in lung adenocarcinoma. *J Surg Res*. 2018; 230: 181–185, doi: [10.1016/j.jss.2018.07.007](https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.07.007), indexed in Pubmed: [30072189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30072189/).
11. Norum J, Nieder C. Tobacco smoking and cessation and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): a review of the literature. *ESMO Open*. 2018; 3(6): e000406, doi: [10.1136/esmo-open-2018-000406](https://doi.org/10.1136/esmo-open-2018-000406), indexed in Pubmed: [30305940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30305940/).
12. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372(21): 2018–2028, doi: [10.1056/NEJMoa1501824](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501824), indexed in Pubmed: [25891174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891174/).
13. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1823–1833, doi: [10.1056/NEJMoa1606774](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774), indexed in Pubmed: [27718847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718847/).

BEZPŁATNY dla pacjenta*

**NIE POZWÓL, BY ZAPARCIA
POOPIOIDOWE (OPIOID-
INDUCED CONSTIPATION, OIC)
NEGATYWNIE WPŁYNĘŁY NA
TERAPIĘ PRZECIWBÓŁOWĄ
TWOICH PACJENTÓW**



Jedna tabletka raz dziennie (200 µg)



Przyjmowanie o dowolnej porze dnia



Przyjmowanie podczas posiłku
lub między posiłkami



Możliwość podawania ze środkami
przeczyszczającymi lub bez nich

nowość!



Bibliografia:

1. Rizmoic, ChPL, Grudzień 2019

*Na podstawie listy leków refundowanych obowiązującej od 1 stycznia 2021 r. we wskazaniu "Leczenie zaparcí indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych bezskutecznie środkami przeczyszczającymi, u których nie jest stosowany inny antagonistę opioidowy zarówno osobno jak i w połączeniu".

14073_Rizmoic

MOLTENI FARMACEUTICI POLSKA SP. Z O. O.
30-214 Kraków, ul. Józefa Korzeniowskiego 39
tel. +48 12 653-15-71/72, fax +48 12 653-29-87
e-mail: biuro@moltteni.com.pl • www.moltteni.com.pl



SKRÓCONA CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ 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. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt: **Działania niepożądane. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO:** Rizmoic 200 mikrogramów tabletki powlekane. **SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY:** Każda tabletką zawiera 200 mikrogramów naldemedyń (w postaci tosyłanu). **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:** Tabletką powlekana (tabletką). Okrągła, żółta tabletką o średnicy około 6,5 mm z wytłoczonym napisem „222” oraz logiem firmy Shionogi na jednej stronie oraz napisem „0,2” na drugiej stronie. **Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy Rizmoic jest wskazany do stosowania w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeciwbólowymi. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie: Zalecana dawka naldemedyń to 200 mikrogramów (jedna tabletką) raz na dobę. Produkt leczniczy Rizmoic może być stosowany w skojarzeniu ze środkami przeczyszczającymi lub bez nich. Może on zostać przyjęty o dowolnej porze dnia, jednak zaleca się przyjmowanie go każdego dnia o tej samej porze. Nie jest konieczna zmiana schematu podawania leków przeciwbólowych przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Rizmoic. Konieczne jest przerwanie przyjmowania produktu leczniczego Rizmoic, jeżeli przerwanie zostanie podawanie opioidowych produktów leczniczych o działaniu przeciwbólowym. **Specjalne grupy pacjentów:** Pacjenci w podeszłym wieku: Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Należy zachować ostrożność przy rozpoczynaniu leczenia u pacjentów w wieku 75 lat i starszych, ze względu na ograniczone doświadczenie w leczeniem pacjentów należących do tej grupy wiekowej. Zaburzenia czynności nerek: Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy prowadzić obserwację kliniczną przy rozpoczynaniu leczenia naldemedyń u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ze względu na ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów należących do tej grupy. Zaburzenia czynności wątroby: Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Opioidowe produkty lecznicze o działaniu przeciwbólowym: Doświadczenie w stosowaniu u pacjentów leczonych opioidowymi produktami leczniczymi o działaniu przeciwbólowym w dobowej dawce przekraczającej dawkę równoważną 400 mg morfiny jest ograniczone. Brak doświadczenia w leczeniu pacjentów w kierunku zaparć wywołanych stosowaniem częściowych agonistów receptora opioidowego mao [np. buprenorfina]. Dzieci i młodzież: Nie określono dotyczących bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności naldemedyń u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Dane nie są dostępne. **Sposób podawania:** Podanie doustne. Produkt leczniczy Rizmoic powinien być przyjmowany raz na dobę, w czasie posiłku lub między posiłkami. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Pacjenci z rozpoznaną lub podejrzewaną niedrożnością lub perforacją przewodu pokarmowego lub pacjenci, u których występuje podwyższone ryzyko wystąpienia nawrotu niedrożności, ze względu na możliwość wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** **Perforacja przewodu pokarmowego:** Podczas stosowania produktu leczniczego, po wprowadzeniu do obrotu, zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego, w tym prowadzące do zgonu, gdy naldemedyńa była stosowana u pacjentów narażonych na podwyższone ryzyko perforacji przewodu pokarmowego [np. choroba uchyłkowa i nowotwory złośliwe przewodu pokarmowego lub przerzuty do otrzewnej]. Nie należy stosować naldemedyń u pacjentów ze stwierdzoną lub podejrzewaną niedrożnością przewodu pokarmowego bądź u pacjentów narażonych na podwyższone ryzyko nawrotowej niedrożności ze względu na możliwość wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego. W związku ze stosowaniem naldemedyń należy zachować ostrożność u pacjentów z dowolnym schorzeniem, które może prowadzić do osłabienia integralności ścian przewodu pokarmowego [np. choroba wrzodowa, zespół Ogilviego, nowotwór złośliwy przewodu pokarmowego, choroba Leśniowskiego-Crohna]. Należy całościowo rozważyć stosunek ryzyka i korzyści u każdego pacjenta. Pacjentów należy obserwować w kierunku wystąpienia ciężkiego, uporczywego lub nasilającego się bólu brzucha. Jeśli podejrzewa się niedrożność lub perforację, należy przerwać stosowanie naldemedyń. **Działania niepożądane** ze strony żołądka i jelit: Przy stosowaniu produktu leczniczego Rizmoic zgłaszano działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego [np. ból brzucha, wymioty i biegunka]. Pacjentom należy zalecić, aby zgłaszali lekarzowi ciężkie, uporczywe lub nasilające się objawy. W przypadku wystąpienia ciężkiej biegunki lub bólu brzucha pacjenta należy obserwować i podać leczeniu poprzez nawadnianie oraz podać odpowiednie leki, jeżeli jest to konieczne. **Zespół odstawienia opioidów:** Zespół odstawienia opioidów to zespół trzech lub więcej z następujących objawów przedmiotowych lub podmiotowych: nastrój dysforyczny, nudności lub wymioty, bóle mięśni, tzawienie lub katar, rozszerzenie źrenic, piloerekcja lub potliwość, biegunka, ziewanie, gorączka lub bezsenność. Zespół odstawienia opioidów zwykle rozwija się w okresie od kilku minut do kilku dni od podania antagonisty opioidów. Należy zachować ostrożność, uwzględniając możliwość wystąpienia zespołu odstawienia opioidów. Jeśli wystąpią objawy odstawienia opioidów, pacjentom należy zalecić przerwanie podawania naldemedyń i skontaktowanie się z lekarzem. W programie badań klinicznych dotyczącym naldemedyń zgłaszano możliwe przypadki wystąpienia zespołu odstawienia opioidów. U pacjentów, u których dochodzi do przerwania bariery krwi-mózg [np. pierwotne nowotwory mózgu, przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub inne stany zapalne, czynne stwardnienie rozsiane i zaawansowana choroba Alzheimera], może występować podwyższone ryzyko wystąpienia zespołu odstawienia opioidów lub osłabienia działania przeciwbólowego. Należy całościowo rozważyć korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem naldemedyń u tych pacjentów i należy ściśle ich obserwować w kierunku wystąpienia objawów odstawienia opioidów. **Pacjenci z chorobami układu krążenia:** W programie badań klinicznych naldemedyńa nie była badana z udziałem pacjentów, u których w okresie do 3 miesięcy od momentu badania przesiewowego wystąpił zawał serca, udar lub przemijający napad niedokrwienności. Pacjentów należących do tej grupy należy poddać obserwacji klinicznej podczas stosowania produktu leczniczego Rizmoic. Badanie dotyczące skorygowanego odstępu QT, przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników, którym podawana była naldemedyńa, nie wykazało wydłużenia odstępu QT. Pacjenci z czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej nie zostali wykluczeni z programu badań klinicznych dotyczących naldemedyń, przy BMI ≥ 30 kg/m² oraz nadciśnieniem i (lub) dyslipidiami w wywiadzie jako najczęściej zgłaszanych czynników ryzyka. **Ciężkie zaburzenia czynności wątroby:** Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania naldemedyń u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania naldemedyń u tych pacjentów. **Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami i induktorami CYP3A:** Jednoczesne stosowanie naldemedyń z silnymi inhibitorami CYP3A [np. sok grejfrutowy, itakonazol, ketokonazol, rytonawir, indynawir, sakwinawir, telitromycyna i klarytromycyna] prowadzi do zwiększenia ekspozycji na naldemedyńę i może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A. Jednoczesne stosowanie naldemedyń z silnymi induktorami CYP3A [np. ziele dziurawca zwyczajnego (Hypericum perforatum), ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital i fenytoina] prowadzi do zmniejszenia ekspozycji na naldemedyńę i może zmniejszać jej skuteczność. Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami CYP3A nie jest zalecane. Nie określono wpływu jednoczesnego stosowania naldemedyń z umiarkowanymi induktorami CYP3A [np. efawirenz] i w związku z tym pacjentów należy monitorować. **Sód:** Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami były bóle brzucha [7,8%], biegunka [5,9%], nudności [3,6%] i wymioty [1,1%]. Większość tych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępowała bez przerwania leczenia naldemedyńą. U pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami odnotowano jeden poważny przypadek bólu brzucha i jeden poważny przypadek nudności. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami były biegunka [24,5%] i ból brzucha [3,9%]. Większość tych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępowała w trakcie leczenia. U pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami odnotowano dwa poważne przypadki biegunki. **Tabellaryczna lista działań niepożądanych:** Zgłaszane w badaniach klinicznych działania niepożądane związane ze stosowaniem tabletek naldemedyń 200 mikrogramów u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami oraz u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami przedstawiono w tabelach zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Kategorie częstości są określone zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000) i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Działania niepożądane uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami:

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznaną
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość*	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, Ból brzucha*, Nudności, Wymioty			Perforacja przewodu pokarmowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zespół odstawienia opioidów		

* W badaniach klinicznych dotyczących naldemedyń zgłoszono jedno zdarzenie ciężkiej reakcji nadwrażliwości. Pacjent wrócił do zdrowia po wyłączeniu z badania

‡ Preferowane terminy MedDRA: ból brzucha, ból nadbrzusza, ból podbrzusza lub dyskomfort w jamie brzusznej

Tabela 2. Działania niepożądane uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami:

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznaną
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Ból brzucha*		Perforacja przewodu pokarmowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Zespół odstawienia opioidów	

* Preferowane terminy MedDRA: ból brzucha, ból nadbrzusza, ból podbrzusza lub dyskomfort w jamie brzusznej

Opis wybranych działań niepożądanych: Zespół odstawienia opioidów: Zespół odstawienia opioidów, zdefiniowany jako co najmniej trzy działania niepożądane potencjalnie związane z odstawieniem opioidów, które miały miejsce w tym samym dniu i nie były związane wyłącznie z przewodem pokarmowym, wystąpił u 0,8% [9/1163] pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami przyjmujących naldemedyńę w porównaniu do 0,2% [2/1165] pacjentów przyjmujących placebo niezależnie od leczenia podtrzymującego opioidami i 0,6% [1/155] pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami przyjmujących naldemedyńę w dawce 200 mikrogramów w porównaniu do 0% [0/152] pacjentów przyjmujących placebo. Objawy obejmowały między innymi nadmierną potliwość, dreszcze, wzmożone tzawienie, uderzenia gorąca, gorączkę, kichanie, odczuwanie zimna, ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty, ból stawów, ból mięśni i tachykardia. Zaburzenia żołądka i jelit: Ból brzucha, biegunka, nudności i wymioty były najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami oraz z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami. Większość tych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępowała w trakcie leczenia. Częstość występowania przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych ze strony żołądka i jelit przy stosowaniu naldemedyń w dawce 200 mikrogramów w porównaniu do placebo wynosiła odpowiednio 3,2% i 1% u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami oraz odpowiednio 4,5% i 0% u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309. Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Shionogi B.V.; Kingsfordweg 151; 1043GR Amsterdam; Holandia. **NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU WYDANE PRZEZ KOMISJĘ EUROPEJSKĄ:** EU/1/18/1291/001; EU/1/18/1291/002; EU/1/18/1291/003; EU/1/18/1291/004; EU/1/18/1291/005; EU/1/18/1291/006. **DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:** 12/2019. **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI:** Rp - Produkt leczniczy wydawany z recepty lekarza. Urzędowa cena detaliczna: 244,39 zł; Maksymalna kwota dopłaty ponoszona przez pacjenta: 0 zł. **DATA AKUALIZACJI:** Grudzień 2020

Skrócona informacja o leku

Nazwa produktu leczniczego: Braftovi 50 mg kapsułki twarde, Braftovi 75 mg kapsułki twarde. **Skład jakościowy i ilościowy substancji czynnych:** Braftovi 50 mg kapsułki twarde: Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg lub 75 mg enkorafenibu oraz substancje pomocnicze. **Postać farmaceutyczna:** Kapsułka twarda (kapsułka). Braftovi 50 mg kapsułki twarde: Pomarańczowe, nieprzezroczyste wieczko i cielisty nieprzezroczysty korpus, z nadrukiem litery „A” na wieczku i napisem „LGX 50mg” na korpusie. Długość kapsułki wynosi około 22 mm. Braftovi 75 mg kapsułki twarde: Cieliste, nieprzezroczyste wieczko i biały nieprzezroczysty korpus, z nadrukiem litery „A” na wieczku i napisem „LGX 75mg” na korpusie. Długość kapsułki wynosi około 23 mm. **Wskazania do stosowania:** Enkorafenib jest wskazany: - w skojarzeniu z binimetynibem do leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600. - w skojarzeniu z cetuksymabem do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie enkorafenibem powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Dawkowanie w leczeniu czerniaka: Zalecana dawka enkorafenibu wynosi 450 mg (sześć kapsulek 75 mg) raz na dobę, gdy enkorafenib jest stosowany w skojarzeniu z binimetynibem. Dawkowanie w leczeniu raka jelita grubego: Zalecana dawka enkorafenibu wynosi 300 mg (cztery kapsułki 75 mg) raz na dobę, gdy enkorafenib jest stosowany w skojarzeniu z cetuksymabem. Modyfikacja dawkowania w leczeniu czerniaka: Postępowanie lecznicze w przypadku wystąpienia działań niepożądanych może wymagać zmniejszenia dawki, tymczasowego przerwania stosowania lub całkowitego odstawienia enkorafenibu (patrz Tabela 1, 3 i 4). Informacje na temat dawkowania i zalecanych modyfikacji dawek binimetynibu można znaleźć w punkcie 4.2 ChPL binimetynibu. Zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki enkorafenibu są przedstawione w Tabeli 1.

Tabela 1: Zalecane modyfikacje dawki enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z binimetynibem w leczeniu czerniaka

Poziom dawki	Dawka enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z binimetynibem
Dawka początkowa	450 mg raz na dobę
1. redukcja dawki	300 mg raz na dobę
2. redukcja dawki	200 mg raz na dobę
Kolejna modyfikacja	Istnieją ograniczone dane dotyczące zmniejszenia dawki do 100 mg raz na dobę. Enkorafenib należy całkowicie odstawić, jeśli pacjent nie toleruje dawki 100 mg raz na dobę.

Nie zaleca się podawania enkorafenibu w dawce 450 mg raz na dobę w monoterapii. W przypadku tymczasowego przerwania podawania binimetynibu należy zmniejszyć dawkę enkorafenibu do 300 mg raz na dobę na okres wstrzymania dawkowania binimetynibu [patrz punkt 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) binimetynibu], gdyż enkorafenib nie jest dobrze tolerowany w dawce 450 mg w monoterapii. Jeżeli binimetynib zostanie całkowicie odstawiony, leczenie enkorafenibem należy przerwać. Jeżeli podawanie enkorafenibu zostanie tymczasowo przerwane (patrz Tabela 3 i 4), należy przerwać podawanie binimetynibu. W przypadku zakończenia leczenia enkorafenibem należy również odstawić binimetynib. W przypadku wystąpienia związanych z leczeniem toksyczności podczas stosowania enkorafenibu i binimetynibu, należy zmniejszyć dawkę, przerwać lub zakończyć podawanie. Modyfikacja dawki binimetynibu (działania niepożądane związane głównie z binimetynibem) konieczna jest jedynie w następujących przypadkach: odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. retinal pigment epithelial detachment, RPED), zakrzep żyły siatkówki (ang. retinal vein occlusion, RVO), śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc, zaburzenie czynności serca, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (ang. creatine phosphokinase, CK) i rabdomioliza, a także żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. venous thromboembolism, VTE). W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z tych działań toksycznych należy zapoznać się z punktem 4.2 ChPL binimetynibu, w którym znajdują się instrukcje dotyczące modyfikacji dawki binimetynibu. Modyfikacja dawkowania w leczeniu raka jelita grubego: Postępowanie lecznicze w przypadku wystąpienia działań niepożądanych może wymagać zmniejszenia dawki, tymczasowego przerwania stosowania lub zakończenia leczenia (patrz Tabela 2, 3 i 4). Informacje na temat dawkowania i zalecanych modyfikacji dawki cetuksymabu, patrz punkt 4.2 ChPL cetuksymabu. Zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki enkorafenibu są przedstawione w Tabeli 2.

Tabela 2: Zalecane modyfikacje dawki enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z cetuksymabem w leczeniu raka jelita grubego

Poziom dawki	Dawka enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z cetuksymabem
Dawka początkowa	300 mg raz na dobę
1. redukcja dawki	225 mg raz na dobę
2. redukcja dawki	150 mg raz na dobę

Jeśli enkorafenib zostanie odstawiony na stałe, cetuksymab należy odstawić. Jeśli cetuksymab zostanie odstawiony na stałe, enkorafenib należy odstawić. Modyfikacja dawkowania w leczeniu czerniaka i raka jelita grubego: Modyfikacje dawki w przypadku działań niepożądanych podano poniżej oraz w Tabeli 3 i 4. W przypadku nowych pierwotnych ognisk nowotworów złośliwych skóry nie ma konieczności modyfikacji dawki enkorafenibu. W przypadku nowych pierwotnych ognisk nowotworów złośliwych z obecnością mutacji RAS poza lokalizacją na skórze na leży rozważyć odstawienie enkorafenibu na stałe.

Tabela 3: Zalecane modyfikacje dawki enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z binimetynibem lub w skojarzeniu z cetuksymabem w przypadku wybranych działań niepożądanych

Nasilenie działania niepożądanego*	Enkorafenib
<i>Reakcje skórne</i>	
• Stopień 2	Należy kontynuować leczenie enkorafenibem. W przypadku nasilenia wysypki lub braku poprawy po 2 tygodniach leczenia należy wstrzymać stosowanie enkorafenibu dopóki nie wystąpi poprawa do stopnia 0 lub 1., a następnie wznowić leczenie w takiej samej dawce.
• Stopień 3	Należy wstrzymać podawanie enkorafenibu dopóki nie wystąpi poprawa do stopnia 0 lub 1., a następnie wznowić leczenie w takiej samej dawce, jeśli działanie niepożądane wystąpiło po raz pierwszy lub w zmniejszonej dawce, jeśli działanie niepożądane 3. stopnia wystąpiło po raz kolejny.

• Stopień 4	Należy całkowicie odstawić enkorafenib.
<i>Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (ang. palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome, PPES)</i>	
Nasilenie działania niepożądanego^a	Enkorafenib
• Stopień 2	Należy kontynuować stosowanie enkorafenibu i należy włączyć środki wspomagające leczenie, np. leki działające miejscowo. W przypadku braku poprawy po 2 tygodniach pomimo włączenia terapii wspomagającej leczenie, należy wstrzymać podawanie enkorafenibu dopóki nie wystąpi poprawa do stopnia 0 lub 1., a następnie należy wznowić leczenie w takiej samej lub mniejszej dawce.
• Stopień 3	Należy wstrzymać stosowanie enkorafenibu i należy włączyć środki wspomagające leczenie, np. leki działające miejscowo, oraz należy przeprowadzać cotygodniową ocenę stanu pacjenta. • Należy wznowić stosowanie enkorafenibu w takiej samej lub mniejszej dawce, gdy wystąpi poprawa do stopnia 0 lub 1.
<i>Zapalenie błony naczyniowej oka, w tym zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego</i>	
• Stopień 1-3	W przypadku zapalenia błony naczyniowej oka 1. lub 2. stopnia, które nie reaguje na określoną (np. miejscową) terapię okulistyczną lub zapalenia błony naczyniowej oka 3. stopnia, należy wstrzymać leczenie enkorafenibem i należy powtórzyć badanie okulistyczne po 2 tygodniach. Jeżeli zapalenie błony naczyniowej oka 1. stopnia ulegnie poprawie do stopnia 0, należy wznowić leczenie w takiej samej dawce. Jeżeli zapalenie błony naczyniowej oka stopnia 2. lub 3. ulegnie poprawie do stopnia 0 lub 1., należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. W przypadku braku poprawy w ciągu 6 tygodni należy powtórzyć kontrolne badanie okulistyczne i należy całkowicie odstawić enkorafenib.
• Stopień 4	Należy całkowicie odstawić enkorafenib oraz należy wykonać kontrolne badania okulistyczne.
<i>Wydłużenie odstępu QTc</i>	
• QTcF > 500 ms i zmiana ≤60 ms w stosunku do wartości przed leczeniem	Należy wstrzymać stosowanie enkorafenibu; patrz kontrola w punkcie 4.4. Należy wznowić przyjmowanie enkorafenibu w zmniejszonej dawce, gdy QTcF ≤500 ms. Należy zakończyć stosowanie enkorafenibu, jeżeli działanie niepożądane wystąpi więcej niż jeden raz.
• QTcF >500 ms i wzrost o >60 ms w stosunku do wartości przed leczeniem	Należy całkowicie odstawić enkorafenib; patrz kontrola w punkcie 4.4.
<i>Nieprawidłowe wyniki laboratoryjnych badań wątroby</i>	
• Stopień 2 (aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] lub aminotransferazy alaninowej [AlAT]) >3x – ≤5x przekraczający górną granicę normy (GGN)	Należy kontynuować leczenie enkorafenibem. W przypadku braku poprawy po 4 tygodniach należy przerwać stosowanie enkorafenibu dopóki nie wystąpi poprawa do stopnia 0 lub 1., bądź do poziomu przed leczeniem/początkowego, a następnie wznowić leczenie w takiej samej dawce.
• Pierwsze wystąpienie działania niepożądanego stopnia 3. (AspAT lub AlAT >5x GGN i stężenie bilirubiny we krwi >2x GGN)	Należy wstrzymać leczenie enkorafenibem na okres do 4 tygodni. • W przypadku poprawy do stopnia 0 lub 1. bądź do poziomu początkowego, należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. • W przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić enkorafenib.
• Pierwsze wystąpienie działania niepożądanego stopnia 4. (AspAT lub AlAT >20 GGN)	Należy wstrzymać leczenie enkorafenibem na okres do 4 tygodni. • W przypadku poprawy do stopnia 0 lub 1. bądź do poziomu początkowego, należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. • W przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić enkorafenib. Bądź należy całkowicie odstawić enkorafenib.
• Nawracające działanie niepożądane stopnia 3. (AspAT lub AlAT > 5x GGN i stężenie bilirubiny we krwi >2x GGN)	Należy rozważyć całkowite odstawienie enkorafenibu.
• Nawracające działanie niepożądane stopnia 4. (AspAT lub AlAT >20 GGN)	Należy całkowicie odstawić enkorafenib.

^a Wspólne kryteria terminologii dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (NCI CTCAE) w wersji 4.03

Tabela 4: Zalecane modyfikacje dawki enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z binimetynibem lub w skojarzeniu z cetuksymabem w przypadku innych działań niepożądanych

Nasilenie działania niepożądanego	Enkorafenib
- Nawracające lub nietolerowane działania niepożądane stopnia 2. - Pierwsze wystąpienie działania niepożądanego stopnia 3.	Należy wstrzymać leczenie enkorafenibem na okres do 4 tygodni. - W przypadku poprawy do stopnia 0 lub 1. bądź do poziomu początkowego należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. - W przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić enkorafenib.
Pierwsze wystąpienie dowolnego działania niepożądanego stopnia 4	Należy wstrzymać leczenie enkorafenibem na okres do 4 tygodni. - W przypadku poprawy do stopnia 0 lub 1. bądź do poziomu początkowego należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. - W przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić enkorafenib. Bądź należy całkowicie odstawić enkorafenib.
Nawracające działania niepożądane stopnia 3.	Należy rozważyć całkowite odstawienie enkorafenibu i binimetynibu.
Nawracające działania niepożądane stopnia 4.	Należy całkowicie odstawić enkorafenib.

Czas trwania leczenia: Leczenie należy kontynuować do momentu, gdy pacjent przestanie odnosić korzyści lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pominięte dawki: W przypadku pominięcia dawki enkorafenibu pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę tylko wtedy, gdy do przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki pozostało ponad 12 godzin. Wymioty: W przypadku wystąpienia wymiotów po podaniu enkorafenibu, pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki, lecz zażyć następną zaplanowaną dawkę. Szczególne grupy pacjentów: Pacjenci w podeszłym wieku: Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat (patrz punkt 5.2). Zaburzenia czynności wątroby: U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do ciężkiego, ekspozycja na enkorafenib może być zwiększona (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność stosując enkorafenib w dawce wynoszącej 300 mg raz na dobę u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha). Brak zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) lub ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha). Zaburzenia czynności nerek: Wyniki badań farmakokinetyki (PK) populacyjnej wskazują na to, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania enkorafenibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Z tego względu nie można ustalić ewentualnej konieczności dostosowania dawki. Enkorafenib należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2). Dzieci i młodzież: Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Braftovi u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne. Sposób podawania: Produkt Braftovi jest przeznaczony do podawania doustnego. Kapsułki należy połykać w całości popijając je wodą. Lek można przyjmować niezależnie od posiłków. Enkorafenibu nie należy przyjmować jednocześnie z sokiem grejfrutowym (patrz punkty 4.4 i 4.5). Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Enkorafenib należy stosować w skojarzeniu z binimetynibem (do leczenia pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600), lub w skojarzeniu z cetuksymabem (do leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E). Więcej informacji na temat ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących leczenia binimetynibem lub cetuksymabem można znaleźć w punkcie 4.4 ChPL binimetynibu lub ChPL cetuksymabu. Badanie na obecność mutacji w genie BRAF: Przed rozpoczęciem leczenia enkorafenibem należy u pacjenta potwierdzić nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka skóry z obecnością mutacji BRAF V600 lub przerzutowego raka jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E za pomocą zwalidowanego testu. Skuteczność i bezpieczeństwo enkorafenibu potwierdzono jedynie u pacjentów z czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600E i V600K w guzie lub z rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E w guzie. Nie należy stosować enkorafenibu u pacjentów ze złośliwym czerniakiem skóry z genem BRAF typu dzikiego. Stosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby podczas leczenia inhibitorem BRAF: Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem u pacjentów, u których wystąpiła progresja raka podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF stosowanym w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Dane te wskazują, że skuteczność leczenia skojarzonego może być mniejsza u tych pacjentów. Stosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem u pacjentów z przerzutami do mózgu: Dostępne są ograniczone dane dotyczące skuteczności leczenia skojarzonego enkorafenibem i binimetynibem u pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600, u których choroba dała przerzuty do mózgu (patrz punkt 5.1). Niewydolność lewej komory serca (ang. left ventricular dysfunction, LVD): Podczas stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem zgłaszano przypadki LVD zdefiniowanej jako dający objawy lub bezobjawowy spadek frakcji wyrzutowej. Zaleca się wykonanie oceny frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction, LVEF) za pomocą badania echokardiograficznego lub scyntygrafii bramkowej serca (ang. multi-gated acquisition, MUGA) przed rozpoczęciem leczenia enkorafenibem i binimetynibem, miesiąc po rozpoczęciu leczenia, a następnie co około 3 miesiące lub częściej w przypadku wskazań klinicznych, podczas stosowania leczenia. Jeśli w trakcie leczenia wystąpi LVD, należy zapoznać się z punktem 4.2 ChPL binimetynibu. Nie określono bezpieczeństwa stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem u pacjentów z początkową LVEF poniżej 50% lub poniżej przyjętej dolnej granicy normy. Z tego względu u tych pacjentów binimetynib powinien być stosowany ostrożnie, a w przypadku wystąpienia objawowej dysfunkcji lewej komory, LVEF stopnia 3-4. spadku lub bezwzględnego spadku w odniesieniu do początkowej wartości LVEF o $\geq 10\%$, należy odstawić binimetynib i enkorafenib oraz ocenić LVEF co 2 tygodnie do porotro do normy. Krwotoki: Podczas stosowania enkorafenibu mogą występować krwotoki, w tym ciężkie zdarzenia krwotoczne (patrz punkt 4.8). Ryzyko krwotoku może być zwiększone podczas jednoczesnego przyjmowania leków przeciwzakrzepowych i przeciwplatekcyjnych. Właściwym postępowaniem w przypadku wystąpienia zdarzenia krwotocznego stopnia ≥ 3 , jest przerwanie lub ostateczne zakończenie leczenia (patrz Tabela 4 w punkcie 4.2 ChPL) i leczenie zgodne ze wskazaniami klinicznymi. Toksyczne działanie na narząd wzroku: Enkorafenib może powodować toksyczne działanie na narząd wzroku, w tym zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego. U pacjentów leczonych enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem zgłaszano również przypadki RPED (patrz punkt 4.8). Stan pacjentów należy oceniać podczas każdej wizyty pod kątem nowych objawów lub nasilających się zaburzeń widzenia. W przypadku stwierdzenia nowych objawów lub nasilających się zaburzeń widzenia, w tym ubytków w centralnej części pola widzenia, niewyraźnego widzenia lub utraty wzroku, zaleca się natychmiastowe wykonanie badania okulistycznego. W przypadku wystąpienia w trakcie leczenia zapalenia błony naczyniowej oka, w tym zapalenia tęczówki i ciała rzęskowego oraz zapalenia tęczówki, patrz punkt 4.2 ChPL. Jeśli w trakcie leczenia u pacjenta wystąpi RPED lub RVO, wytyczne dotyczące dalszego postępowania można znaleźć w punkcie 4.2 ChPL binimetynibu. Wydłużenie odstępu QT: U pacjentów leczonych inhibitorami BRAF obserwowano wydłużenie odstępu QT. Nie przeprowadzono szczegółowego badania QT oceniającego potencjalny wpływ enkorafenibu na wydłużenie odstępu QT. Ogółem wyniki badań sugerują, że enkorafenib w monoterapii może potencjalnie powodować łagodne przyspieszenie częstości akcji serca. Połączone wyniki badań oceniających skojarzone leczenie enkorafenibem i binimetynibem w zalecanych dawkach oraz badania oceniającego stosowanie enkorafenibu w monoterapii sugerują, że enkorafenib może powodować niewielkie wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 5.1 ChPL). Dostępne są niewystarczające dane do wykluczenia możliwości wystąpienia klinicznie istotnego wydłużenia odstępu QT zależnego od ekspozycji na produkt leczniczy. Ze względu na potencjalne ryzyko wydłużenia odstępu QT, przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia zaleca się wyrównanie nieprawidłowego stężenia elektrolitów w surowicy, w tym magnezu i potasu, oraz skontrolowanie stanu pacjenta pod kątem czynników ryzyka wydłużenia odstępu QT (np. zastoinowa niewydolność serca, bradyarytmie). Zaleca się wykonanie badania elektrokardiograficznego (EKG) przed rozpoczęciem leczenia enkorafenibem, miesiąc po rozpoczęciu leczenia, a następnie co około 3 miesiące lub częściej w przypadku wskazań klinicznych, podczas stosowania leczenia. Właściwym postępowaniem w przypadku wystąpienia wydłużenia odstępu QTc jest zmniejszenie dawki, przerwanie lub ostateczne zakończenie leczenia przy jednoczesnym wyrównaniu nieprawidłowego stężenia elektrolitów i kontroli pod kątem czynników ryzyka (patrz punkt 4.2

ChPL). Nowe pierwotne nowotwory złośliwe: Przypadki nowych pierwotnych nowotworów złośliwych - skórnych i o lokalizacji innej niż skóra - obserwowano u pacjentów leczonych inhibitorami BRAF i mogą one wystąpić podczas stosowania enkorafenibu (patrz punkt 4.8 ChPL). Złośliwe nowotwory skóry: U pacjentów leczonych inhibitorami BRAF, w tym enkorafenibem, obserwowano rozwój nowotworów złośliwych skóry, takich jak rak płaskonabłonkowy skóry (ang. cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC), w tym rogowiak kolczystokomórkowy. U pacjentów leczonych inhibitorami BRAF, w tym enkorafenibem, odnotowano również przypadki nowego pierwotnego ogniska czerniaka (patrz punkt 4.8 ChPL). Przed rozpoczęciem leczenia enkorafenibem zaleca się wykonanie badań dermatologicznych, które następnie należy powtarzać co 2 miesiące w trakcie terapii i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Postępowanie terapeutyczne w przypadku podejrzanych zmian skórnych obejmuje wycięcie zmiany i poddanie wycinka ocenie dermatopatologicznej. Pacjentów należy poinstruować o konieczności natychmiastowego poinformowania lekarza o rozwoju nowych zmian skórnych. Należy kontynuować stosowanie enkorafenibu bez żadnej modyfikacji dawki. Złośliwe nowotwory o lokalizacji innej niż skóra: Ze względu na mechanizm działania, enkorafenib może przyczynić się do rozwoju nowotworu złośliwego związanego z aktywnością RAS poprzez mutację lub inne mechanizmy. U pacjentów otrzymujących enkorafenib należy wykonać badanie głowy i szyi, obrazowanie klatki piersiowej/jamy brzusznej metodą tomografii komputerowej (TK), badanie odbytu i miednicy (w przypadku kobiet) i pełną morfologię krwi przed rozpoczęciem, w trakcie i po zakończeniu leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Należy rozważyć całkowite zakończenie leczenia enkorafenibem u pacjentów, u których rozwinął się złośliwy nowotwór o lokalizacji innej niż skóra z obecnością mutacji RAS. Należy starannie rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z leczenia przed podaniem enkorafenibu pacjentom, u których w przeszłości lub obecnie rozpoznano raka związanego z mutacją RAS. Nieprawidłowe wyniki laboratoryjnych badań wątroby: Podczas leczenia enkorafenibem obserwowano nieprawidłowe wyniki laboratoryjnych badań wątroby, w tym zwiększoną aktywność AspAT i AlAT (patrz punkt 4.8). Należy skontrolować wyniki badań laboratoryjnych wątroby przed rozpoczęciem leczenia enkorafenibem co najmniej raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie w przypadku wskazań klinicznych. W przypadku nieprawidłowych wyników laboratoryjnych badań wątroby należy przerwać leczenie, zmniejszyć dawkę lub całkowicie odstawić leczenie (patrz punkt 4.2). Zaburzenia czynności wątroby: Ze względu na to, że enkorafenib jest głównie metabolizowany i wydalany przez wątrobę, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do ciężkiego, ekspozycja na enkorafenib może być zwiększona w całym zakresie zmienności międzyosobniczej (patrz punkt 5.2). Wobec braku danych klinicznych nie zaleca się stosowania enkorafenibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby enkorafenib w dawce 300 mg raz na dobę należy podawać z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.2). Zaleca się bardziej uważne monitorowanie działań toksycznych enkorafenibu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, co obejmuje badanie lekarskie i wykonywanie badań czynnościowych wątroby wraz z oceną EKG oraz inne badania zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Zaburzenia czynności nerek: Nie są dostępne dane dotyczące stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2). Enkorafenib należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Podczas stosowania enkorafenibu w monoterapii lub w skojarzeniu z binimetynibem lub cetuksymabem zgłaszano częste przypadki zwiększonego stężenia kreatyniny. Obserwowane przypadki niewydolności nerek, w tym ostrego uszkodzenia nerek i zaburzenia czynności nerek, przebiegały zazwyczaj z wymiotami i odwodnieniem. Innymi przyczyniającymi się czynnikami były cukrzyca i nadciśnienie tętnicze. Stężenie kreatyniny we krwi należy monitorować stosownie do wskazań klinicznych i przy zwiększeniu stężenia kreatyniny należy zmodyfikować dawkę lub przerwać leczenie (patrz Tabela 4 w punkcie 4.2). W okresie leczenia pacjenci powinni zadbać o dostateczną podaż płynów. Wpływ innych produktów leczniczych na enkorafenib: Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A w trakcie leczenia enkorafenibem. Jeżeli jednoczesne stosowanie silnego inhibitora CYP3A jest konieczne, pacjentów należy uważnie kontrolować pod kątem bezpieczeństwa (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność stosując umiarkowany inhibitor CYP3A jednocześnie z enkorafenibem. Działania niepożądane: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Bezpieczeństwo stosowania enkorafenibu (450 mg doustnie raz na dobę) w skojarzeniu z binimetynibem (45 mg doustnie dwa razy na dobę) oceniano u 274 pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z obecnością mutacji BRAF V600 (określanych dalej jako: „połączona populacja poddana leczeniu Combo 450”), na podstawie dwóch badań II fazy (CMEK162X2110 i CLGX818X2109) i jednego badania III fazy (CMEK162B2301, część 1). Najczęstszymi (>25%) działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem leczonych enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem w zalecanych dawkach (n=274) były: uczucie zmęczenia, nudności, biegunka, wymioty, odwarstwienie siatkówki, ból w jamie brzusznej, bóle stawowe, zwiększone stężenie CK we krwi i bóle mięśniowe. Bezpieczeństwo stosowania enkorafenibu (300 mg doustnie raz na dobę) w skojarzeniu z binimetynibem (45 mg doustnie dwa razy na dobę) oceniono u 257 pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z obecnością mutacji BRAF V600 (zwaną dalej populacją Combo 300), w oparciu o badanie III fazy (CMEK162B2301, część 2). Najczęstsze działania niepożądane (> 25%) występujące u pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg podawanym z binimetynibem to: zmęczenie, mdłości i biegunka. Profil bezpieczeństwa enkorafenibu w monoterapii (300 mg doustnie raz na dobę) opracowano na podstawie danych 217 pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z obecnością mutacji BRAF V600 (określanych dalej jako „połączona populacja poddana leczeniu enkorafenibem 300”). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (ADR) (>25%) zgłaszanymi podczas leczenia enkorafenibem 300 były: hiperkeratoza (nadmierne rogowacenie), łysienie, zespół dłoniowo-podeszwy, uczucie zmęczenia, wysypka, bóle stawów, suchość skóry, nudności, bóle mięśniowe, ból głowy, wymioty i świąd. Bezpieczeństwo enkorafenibu (300 mg doustnie raz na dobę) w połączeniu z cetuksymabem (dawkowanym zgodnie z ChPL) oceniono u 216 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E na podstawie badania III fazy ARRAY-818-302. Najczęstsze działania niepożądane (> 25%) zgłaszane w tej populacji to: zmęczenie, nudności, biegunka, trądzikowe zapalenie skóry, ból brzucha, bóle stawów/bóle mięśniowo-szkieletowe, zmniejszenie apetytu, wysypka i wymioty. Odsetek pacjentów w badaniu leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem, u których przerwano leczenie z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego wynosił 1,9 %. Tabelaryzowana lista działań niepożądanych: Działania niepożądane zostały podane poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg słownika MedDRA i zostały pogrupowane według częstości występowania określonej w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej kategorii częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 5: Działania niepożądane

Częstość występowania	Enkorafenib 300 mg w monoterapii (n=217)	Enkorafenib 450 mg w skojarzeniu z binimetynibem (n=274)	Enkorafenib 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem (n=216)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone			
Bardzo często	Brodawczak skóry* Znamię melanocytowe		Znamię melanocytowe
Często	cuSCC* Nowe pierwotne ognisko czerniaka*	cuSCC* Rak podstawnokomórkowy* Brodawczak skóry*	cuSCC* Brodawczak skóry* Nowe pierwotne ognisko czerniaka*
Niezbyt często	Rak podstawnokomórkowy		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często		Niedokrwistość	
Zaburzenia układu immunologicznego			
Często	Nadwrażliwość ^b	Nadwrażliwość ^b	Nadwrażliwość ^b
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia		Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne			
Bardzo często	Bezsenna		Bezsenna

Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często	Ból głowy* Neuropatia obwodowa* Zaburzenia odczuwania smaku*	Neuropatia obwodowa* Zawroty głowy* Ból głowy*	Neuropatia obwodowa* Ból głowy*
Często	Niedowład mięśni twarzy	Zaburzenia odczuwania smaku*	Zawroty głowy* Zaburzenia smaku
Niezbyt często		Niedowład mięśni twarzy ^c	
Zaburzenia oka			
Bardzo często		Pogorszenie widzenia* RPED*	
Często		Zapalenie błony naczyniowej oka*	
Niezbyt często	Zapalenie błony naczyniowej oka*		
Zaburzenia serca			
Często	Częstoskurcz nadkomorowy ^d	LVDh	Częstoskurcz nadkomorowy ^d
Zaburzenia naczyniowe			
Bardzo często		Krwotoki Nadciśnienie*	Krwotoki
Często		VTE ^e	
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często	Nudności Wymioty* Zaparcia	Nudności Wymioty* Zaparcia Bóle brzucha* Biegunka*	Nudności Wymioty Zaparcia Bóle brzucha* Biegunka*
Często		Zapalenie jelita grubego ^k	
Niezbyt często	Zapalenie trzustki*	Zapalenie trzustki*	Zapalenie trzustki*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Bardzo często	PPES Hiperkeratoza* Wysypka* Suchość skóry* Świąd* Łysienie* Rumień ^c Nadmierna pigmentacja skóry*	Hiperkeratoza* Wysypka* Suchość skóry* Świąd* Łysienie*	Trądzikowe zapalenie skóry* Wysypka* Suchość skóry* Świąd*
Często	Trądzikowe zapalenie skóry* Łuszczenie skóry ^f Nadwrażliwość na światło*	Trądzikowe zapalenie skóry* PPES Rumień* Zapalenie tkanki podskórnej* Nadwrażliwość na światło*	Nadmierna pigmentacja skóry PPES Hiperkeratoza* Łysienie Rumień ^c
Niezbyt często			Łuszczenie skóry ^f
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często	Bóle stawowe* Bóle mięśniowe ^g Bóle kończyn Bóle pleców	Bóle stawowe* Zaburzenia mięśni/bóle mięśnioweli Bóle kończyn Bóle pleców	Ból stawów / ból mięśniowo-szkieletowy* Miopatia / Zaburzenia mięśni* Bóle kończyn Bóle pleców
Często	Zapalenie stawów*		
Niezbyt często		Rabdomioliza	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Często	Niewydolność nerek*	Niewydolność nerek*	Niewydolność nerek*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często	Uczucie zmęczenia* Gorączka*	Uczucie zmęczenia* Gorączka* Obrzęk obwodowym	Uczucie zmęczenia* Gorączka*

Badania diagnostyczne			
Bardzo często	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT) *	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT)* Zwiększenie aktywności aminotransferaz*	
Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz* Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi* Zwiększenie aktywności lipazy	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi* Zwiększenie aktywności amylazy Zwiększenie aktywności lipazy	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi* Zwiększenie aktywności aminotransferaz*
Niezbędnie często	Zwiększenie aktywności amylazy		Zwiększenie aktywności amylazy Zwiększenie aktywności lipazy

* Złożone terminy, które obejmowały więcej niż jeden preferowany termin

^a W tym, ale nie wyłącznie rogowiak kolczystokomórkowy i rak płaskonabłonkowy b W tym, ale nie wyłącznie obrzęk naczyń ruchowy, nadwrażliwość na lek, nadwrażliwość, zapalenie naczyń z nadwrażliwości, pokrzywka i reakcja anafilaktyczna

^c W tym zaburzenie nerwu twarzowego, porażenie nerwu twarzowego i niedowład mięśni twarzy

^d W tym, ale nie wyłącznie dodatkowe skurcze i częstoskurcz zatokowe W tym rumień, rumień uogólniony, rumień podeszwowy

^f W tym złuszczone zapalenie skóry, złuszczenie skóry, złuszcząca wysypka

^g W tym bóle mięśniowe, męczliwość mięśni, uraz mięśnia, kurcze mięśniowe, osłabienie siły mięśniowej

^h W tym niewydolność lewej komory, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, niewydolność serca i nieprawidłowa frakcja wyrzutowa

ⁱ W tym krwotoki o różnej lokalizacji, np. krwotok mózgowy

^j W tym, ale nie wyłącznie zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich, zator, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych i zakrzepica

^k W tym zapalenie jelita grubego, wrzodzące zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy oraz zapalenie odbytnicy lub odbytu

^l W tym bóle mięśniowe, osłabienie siły mięśniowej, kurcze mięśniowe, uraz mięśnia, miopatia, zapalenie mięśni

^m W tym, ale nie wyłącznie zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęki obwodowe i obrzęki miejscowe

Podczas stosowania enkorafenibu w dawce 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z binimetynibem w dawce 45 mg dwa razy na dobę (Combo 300) w badaniu CMEK162B2301 – Część 2, kategoria częstości była mniejsza w porównaniu do łącznej populacji Combo 450 w przypadku następujących działań niepożądanych: iedokrwistość, neuropatia obwodowa, krwotok, nadciśnienie tętnicze, świąd (często) i zapalenie okrężnicy, zwiększona aktywność amylazy i zwiększona aktywność lipazy (niezbędnie często). *Opis wybranych działań niepożądanych:* Złośliwe nowotwory skóry: **Rak płaskonabłonkowy skóry: Czerniak:** W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 odnotowano przypadki cuSCC, w tym rogowiaka kolczystokomórkowego, u 3,3% (9/274) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia cuSCC (dowolnego stopnia) wynosiła 6,5 miesiąca (zakres od 1,0 do 22,8 miesiąca). W połączonej populacji poddanej leczeniu enkorafenibem 300 odnotowano przypadki cuSCC u 7,4% (16/217) pacjentów. W grupie pacjentów uczestniczących w badaniu III fazy (CMEK162B2301), u których rozwinął się cuSCC, mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia cuSCC (dowolnego stopnia) wynosiła 2,3 miesiąca (zakres od 0,3 do 12,0 miesięcy). **Rak jelita grubego:** U pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem obserwowano przypadki cuSCC, w tym rogowiaka kolczystokomórkowego u 1,4% (3/216) pacjentów. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia cuSCC (dowolnego stopnia) wyniósł 0,5, 0,6 i 3,6 miesiąca dla tych 3 pacjentów. **Nowe pierwotne ognisko czerniaka: Czerniak:** W połączonej populacji poddanej leczeniu enkorafenibem 300 nowe pierwotne ognisko czerniaka stwierdzono u 4,1% (9/217) pacjentów i sklasyfikowano je jako zdarzenie stopnia 1. u 1,4% (3/217) pacjentów, stopnia 2. u 2,1% (4/217) pacjentów, stopnia 3. u 0,5% (1/217) pacjentów i stopnia 4. u 0,5% (1/217) pacjentów. **Rak jelita grubego:** U pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem nowe pierwotne ognisko czerniaka wystąpiły u 1,9% pacjentów (4/216) i sklasyfikowano je jako zdarzenie stopnia 2. u 0,9% (2/216) pacjentów, stopnia 3. u 0,9% (2 / 216) pacjentów. **Zdarzenia dotyczące oka: Czerniak:** W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 zapalenie błony naczyniowej oka zgłoszono u 4,4% (12/274) pacjentów i sklasyfikowano jako zdarzenie stopnia 1. u 0,4% (1/274) pacjentów, stopnia 2. u 3,6% (10/274) pacjentów i stopnia 3. u 0,4% (1/274) pacjentów. Zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie i pogorszenie ostrości wzroku, występowały u 21,5% (59/274) pacjentów. Zapalenie błony naczyniowej oka i zaburzenia widzenia były najczęściej odwracalne. Przypadki RPED występowały u 29,6% (81/274) pacjentów, większość z nich była stopnia 1.-2. i u 1,8% (5/274) odnotowano zdarzenie stopnia 3. W badaniu CMEK162B2301 – Część 2, w ramieniu Combo 300, obserwowano u 12,5% (32/257) pacjentów przypadki RPED u 0,4% (1/257) zdarzeniem stopnia 4. **Niewydolność lewej komory serca:** Przypadki LVD zgłaszano podczas stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem (patrz punkt 4.8 ChPL binimetynibu). **Krwotok: Czerniak:** W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 odnotowano przypadki zdarzeń krwotocznych u 17,9% (49/274) pacjentów. Większość zdarzeń była stopnia 1. lub 2. (14,6%), a 3,3% przypadków sklasyfikowano jako zdarzenia stopnia 3.-4. U niewielkich pacjentów konieczne było wstrzymanie dawkowania lub zmniejszenie dawki (0,7%, czyli 2/274). Zdarzenia krwotoczne doprowadziły do odstawienia leczenia u 1,1% (3/274) pacjentów. Najczęściej występującymi zdarzeniami krwotocznymi były krwimocz u 3,3% (9/274) pacjentów, krwawienie z odbytnicy u 2,9% (8/274) pacjentów i obecność świeżej krwi w kale u 2,9% (8/274) pacjentów. U jednego pacjenta wystąpił zakończony zgonem krwotok z wrzodu żołądka, któremu towarzyszyła niewydolność wielonarządowa będąca współprzyczyną zgonu. U 1,5% (4/274) pacjentów zgłoszono krwotok mózgowy, który spowodował zgon u 3 pacjentów. Wszystkie zdarzenia wystąpiły w kontekście nowych lub postępujących przerzutów do mózgu. W badaniu CMEK162B2301 – Część 2, w ramieniu Combo 300, przypadki zdarzeń krwotocznych obserwowano u 6,6% (17/257) pacjentów i sklasyfikowano je jako zdarzenia stopnia 3.-4. u 1,6% (4/257) pacjentów. **Rak jelita grubego:** Zdarzenia krwotoczne obserwowano u 21,3% (46/216) pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem; 1,4% (3/216) pacjentów miało zdarzenia stopnia 3-4, zgłoszono 1 przypadek zakończony zgonem. U 1,9% (4/216) pacjentów konieczne było przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki. Zdarzenia krwotoczne doprowadziły do przerwania leczenia u 1 pacjenta (0,5%). Najczęściej występującymi zdarzeniami krwotocznymi były krwawienie z nosa u 6,9% (15/216) pacjentów, obecność świeżej krwi w kale u 2,8% (6/216), krwotoki z odbytnicy u 2,8% (6/216) pacjentów i krwimocz u 2,8% (6/259) pacjentów. **Nadciśnienie tętnicze krwi:** Przypadki nadciśnienia zgłaszano podczas stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem u pacjentów z czerniakiem (patrz punkt 4.8 ChPL binimetynibu). **Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa:** Przypadki VTE zgłaszano podczas stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem u pacjentów z czerniakiem (patrz punkt 4.8 ChPL binimetynibu). **Zapalenie trzustki: Czerniak:** W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450, zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, w większości przypadków niedające żadnych objawów. Zwiększenie aktywności amylazy i lipazy odnotowano - odpowiednio - u 3,3% (9/274) oraz 5,1% (14/274) pacjentów. U 0,7% (2/274) pacjentów zgłoszono wystąpienie zapalenia trzustki. U obu pacjentów wystąpiły zdarzenia stopnia 3. Zapalenie trzustki doprowadziło do przerwania dawkowania u 1/274 (0,4%) pacjentów. **Rak jelita grubego:** W populacji leczonej enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem zapalenie trzustki stopnia 3. ze zwiększoną aktywnością lipazy i amylazy zgłoszono u 1 pacjenta (0,5%) i doprowadziło do przerwania dawkowania. **Reakcje skórne: Wysypka: Czerniak:** W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 odnotowano przypadki wysypki u 19,7% (54/274) pacjentów. Większość zdarzeń miała łagodne nasilenie, a jedynie u 0,7% (2/274) pacjentów zdarzenia były stopnia 3. lub 4. Wysypka była przyczyną zakończenia leczenia u 0,4% (1/274) pacjentów i przerwania dawkowania lub modyfikacji dawki u 1,1% (3/274) pacjentów. W połączonej populacji poddanej leczeniu enkorafenibem 300 wystąpienie wysypki zgłoszono u 43,3% (94/217) pacjentów. Większość zdarzeń miała łagodne nasilenie, a jedynie u 4,6% (10/217) pacjentów zdarzenia były stopnia 3. lub 4. Wysypka była przyczyną zakończenia leczenia u 0,5% (1/217) pacjentów i przerwania dawkowania lub modyfikacji dawki u 7,4% (16/217) pacjentów. **Rak jelita grubego:** U pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem wysypka wystąpiła u 30,6% (66/216) pacjentów. Większość zdarzeń miała łagodne nasilenie, u 0,5% (1/216) pacjentów zdarzenia były stopnia 3. Wysypka doprowadziła do przerwania dawkowania u 0,5% (1/216) pacjentów. **Zespół dłoniowo-podeszwowy (PPES): Czerniak:** PPES zgłoszono u 6,2% (17/274) pacjentów w połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450. Wszystkie działania niepożądane PPES były stopnia 1. (3,3%) lub 2. (2,9%). U 1,1% (3/274) pacjentów przerwano dawkowanie lub zmodyfikowano dawkę. W ramieniu Combo 300 w Części 2 głównego badania, PPES odnotowano u 3,9% (10/257) pacjentów i sklasyfikowano je jako stopnia 3. u 0,4% (1/257) pacjentów. W połączonej populacji poddanej leczeniu enkorafenibem 300 wystąpienie PPES

zgłoszono u 51,6% (112/217) pacjentów. Większość zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane: zdarzenia stopnia 1. wystąpiły u 12,4% (27/217) pacjentów, stopnia 2. u 26,7% (58/217) pacjentów i stopnia 3. u 12,4% (27/217) pacjentów. PPES był przyczyną zakończenia leczenia u 4,1% (9/217) pacjentów i przerwania dawkowania lub modyfikacji dawki u 23,0% (50/217) pacjentów. **Rak jelita grubego:** W populacji leczzonej enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem PPES zgłoszono u 5,1% (11/216) pacjentów. Większość działań niepożądanych PPES miała stopień 1. u 3,7% (8/216). Zdarzenia stopnia 2. zgłoszono u 0,9% (2/216) pacjentów, a zdarzenia stopnia 3. u 0,5% (1/216) pacjentów. Nie było potrzeby przerywania dawkowania, modyfikacji dawki ani przerywania leczenia. **Trądzikopodobne zapalenie skóry: Czerniak:** Przypadki trądzikopodobnego zapalenia skóry zgłaszano podczas stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem (patrz punkt 4.8 ChPL binimetynibu). **Rak jelita grubego:** U pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem trądzikopodobne zapalenie skóry wystąpiło u 33,3% (72/216) pacjentów i było w większości stopnia 1. (25,5% (55/216) pacjentów) lub 2. (6,9% (15/216) pacjentów). Zmniejszenie dawki lub przerwanie dawkowania zgłoszono u 2,3% (5/216) pacjentów. Żadne zdarzenie nie wymagało przerwania leczenia. Trądzikopodobne zapalenie skóry było na ogół przemijające. **Nadwrażliwość na światło: Czerniak:** Nadwrażliwość na światło stwierdzono u 4,0% (11/274) pacjentów w połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450. Większość zdarzeń była stopnia 1.-2., przy czym zdarzenia stopnia 3. zgłoszono u 0,4% (1/274) pacjentów, a żadne zdarzenie nie doprowadziło do przerwania leczenia. Przypadki przerwania dawkowania lub modyfikacji dawki zgłoszono u 0,4% (1/274) pacjentów. W połączonej populacji poddanej leczeniu enkorafenibem 300, wystąpienie nadwrażliwości na światło zgłoszono u 4,1% (9/217) pacjentów. Wszystkie zdarzenia były stopnia 1.-2. Żadne zdarzenie nie wymagało przerwania leczenia, modyfikacji dawki ani przerwania dawkowania. **Niedowład mięśni twarzy: Czerniak:** Niedowład mięśni twarzy wystąpił u 0,7% (2/274) pacjentów w połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450, w tym stopnia 3. u 0,4% (1/274) pacjentów. Zdarzenia były odwracalne i żadne zdarzenie nie doprowadziło do przerwania leczenia. Przypadki przerwania dawkowania lub modyfikacji dawki zgłoszono u 0,4% (1/274) pacjentów. W połączonej populacji poddanej leczeniu enkorafenibem 300 niedowład mięśni twarzy stwierdzono u 7,4% (16/217) pacjentów. Większość zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane: zdarzenia stopnia 1. wystąpiły u 2,3% (5/217) pacjentów, stopnia 2. u 3,7% (8/217) pacjentów i stopnia 3. u 1,4% (3/217) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia niedowładu mięśni twarzy wyniosła 0,3 miesiąca (zakres 0,1 do 12,1 miesięcy). Niedowład mięśni twarzy był zazwyczaj odwracalny i doprowadził do przerwania leczenia u 0,9% (2/217) pacjentów. Przypadki przerwania dawkowania lub modyfikacji dawki zgłoszono u 3,7% (8/217) pacjentów, a leczenie objawowe obejmujące kortykosteroidy zgłoszono u 5,1% (11/217) pacjentów. **Zwiększone stężenie CK i rhabdmioliza:** Przypadki zwiększonego stężenia CK i rhabdmiolizy obserwowano podczas stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem u pacjentów z czerniakiem (patrz punkt 4.8 ChPL binimetynibu). **Zaburzenia czynności nerek: Czerniak:** W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 zaobserwowano łagodne zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (w większości przypadków - stopnia 1. i niedający objawów) u 6,2% (17/274) pacjentów, a w stopniu 3. lub 4. u 0,7% (2/274) pacjentów. Niewydolność nerek, w tym ostre uszkodzenie nerek i zaburzenia czynności nerek, zgłoszono u 3,3% (9/274) pacjentów leczonych enkorafenibem i binimetynibem, a zdarzono stopnia 3. lub 4. odnotowano u 2,2% (6/274) pacjentów. Niewydolność nerek na ogół była odwracalna po przerwaniu leczenia, nawodnieniu pacjenta i zastosowaniu innych terapii wspomagających. **Rak jelita grubego:** Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi odnotowano u 2,8% (6/216) pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem. Wszystkie zdarzenia były łagodne, z wyjątkiem jednego zdarzenia stopnia 4. Zdarzenia niewydolności nerek miały stopień 3. lub 4. I zgłoszono je jako ostre uszkodzenie nerek u 1,9% (4/216) pacjentów oraz niewydolność nerek u 0,5% (1/216) pacjentów. **Nieprawidłowe wyniki laboratoryjnych badań wątroby: Czerniak:** Częstość występowania nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych dotyczących wątroby zgłaszanych w połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 opisano poniżej:

- Zwiększenie aktywności aminotransferaz: 15,7% (43/274) ogółem; stopnia 3.-4.: 5,5% (15/274)

- Zwiększenie aktywności GGT: 14,6% (40/274) ogółem; stopnia 3.-4.: 8,4% (23/274)

W badaniu CMEK162B2301 - Część 2, w ramieniu Combo 300, zakres nieprawidłowości badań laboratoryjnych wątroby przedstawiał się następująco:

- Zwiększenie aktywności aminotransferaz: 13,2% (34/257) ogółem - stopnia 3.-4.: 5,4% (14/257)

- Zwiększenie aktywności GGT: 14,0% (36/257) ogółem - stopnia 3.-4.: 4,7% (12/257).

Rak jelita grubego: Częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz u pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem wynosiła 8,8% (19/216) pacjentów, stopnia 3. u 1,4% (3/216) pacjentów. **Zaburzenia żołądka i jelit: Czerniak:** W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 biegunkę stwierdzono u 38% (104/274) pacjentów, u 3,3% (9/274) pacjentów była stopnia 3.-4. Biegunka była przyczyną zakończenia leczenia u 0,4% pacjentów i przerwania dawkowania lub modyfikacji dawki u 4,4% pacjentów. Zaparcia występowały u 24,1% (66/274) pacjentów i były stopnia 1. lub 2. Ból w jamie brzusznej zgłaszano u 27,4% (75/274) pacjentów i był stopnia 3. u 2,6% (7/274) pacjentów. Nudności występowały u 41,6% (114/274) pacjentów i były stopnia 3. lub 4. u 2,6% (7/274) pacjentów. Wymioty odnotowano u 28,1% (77/274) pacjentów i były stopnia 3. lub 4. u 2,2% (6/274) pacjentów. W badaniu CMEK162B2301 - Część 2, w ramieniu Combo 300, nudności zaobserwowano u 27,2% (70/257) pacjentów i były stopnia 3. U 1,6% (4/257) pacjentów. Wymioty wystąpiły u 15,2% (39/257) pacjentów i odnotowano wymioty stopnia 3. u 0,4% (1/257) pacjentów. Biegunka wystąpiła u 28,4% (73/257) pacjentów, zgłaszano biegunkę stopnia 3. u 1,6% (4/257) pacjentów. **Rak jelita grubego:** U pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem biegunkę obserwowano u 38,4% (83/216) pacjentów, stopnia 3. u 2,8% (6/216) pacjentów. Biegunka doprowadziła do przerwania leczenia u 0,5% (1/216) pacjentów oraz do przerwania dawkowania lub modyfikacji dawki u 3,7% (8/216) pacjentów. Ból brzucha zgłaszano u 36,6% (79/216) pacjentów i był on stopnia 3. u 5,1% (11/216) pacjentów. Nudności wystąpiły u 38,0% (82/216) pacjentów, stopień 3. zaobserwowano u 0,5% (1/216) pacjentów. Wymioty wystąpiły u 27,3% (59/216) pacjentów, stopnia 3. u 1,4% (3/216) pacjentów. Zaparcia wystąpiły u 18,1% (39/216) pacjentów i miały stopień 1. lub 2. Zaburzenia żołądka i jelit były zazwyczaj leczone standardową terapią. **Niedokrwistość: Czerniak:** W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 wystąpienie niedokrwistości zgłoszono u 19,7% (54/274) pacjentów; u 4,7% (13/274) pacjentów wystąpiła niedokrwistość stopnia 3. lub 4. Żaden pacjent nie odstawił leczenia z powodu niedokrwistości, a 1,5% (4/274) pacjentów wymagało przerwania dawkowania lub modyfikacji dawki. W badaniu CMEK162B2301 - Część 2, w ramieniu Combo 300, niedokrwistość obserwowano u 9,7% (25/257) pacjentów ze stopniem 3.-4. Odnotowaliśmy u 2,7% (7/257) pacjentów. **Ból głowy: Czerniak:** W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450, ból głowy wystąpił u 21,5% (59/274) pacjentów, w tym stopnia 3. u 1,5% (4/274) pacjentów. W badaniu CMEK162B2301 - Część 2, w ramieniu Combo 300, ból głowy odnotowano u 12,1% (31/257) pacjentów, a u 0,4% (1/257) pacjentów był stopnia 3. **Rak jelita grubego:** U pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem ból głowy wystąpił u 20,4% (44/216) pacjentów i był stopnia 1. lub 2. **Zmęczenie: Czerniak:** W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 zmęczenie wystąpiło u 43,8% (120/274) pacjentów, w tym stopnia 3. u 2,9% (8/274) pacjentów. W badaniu CMEK162B2301 - Część 2, w ramieniu Combo 300, zmęczenie obserwowano u 33,5% (86/257) pacjentów z 1,6% (4/257) zdarzeń 3.-4. stopnia. **Rak jelita grubego:** U pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem zmęczenie zgłaszano u 56,9% (123/216) pacjentów, w tym stopnia 3. u 7,9% (17/216) pacjentów. **Szczególne grupy pacjentów: Pacjenci w podeszłym wieku: Czerniak:** W populacji leczzonej Combo 450 mg (n=274) 194 pacjentów (70,8%) było w wieku <65 lat, 65 pacjentów (23,7%) w wieku 65-74 lat, a 15 pacjentów (5,5%) w wieku >75 lat. Nie zaobserwowano ogólnych różnic pod względem bezpieczeństwa lub skuteczności pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku (>65 lat) a młodszymi pacjentami. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane, był zbliżony wśród pacjentów w wieku <65 lat i wśród pacjentów w wieku ≥ 65. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi częściej wśród pacjentów w wieku ≥ 65 w porównaniu z pacjentami w wieku <65 lat, były biegunka, świąd, zwiększona aktywność GGT i fosfatazy zasadowej we krwi. **Rak jelita grubego:** W populacji pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem (n = 216) 134 pacjentów (62%) było w wieku <65 lat, 62 pacjentów (28,7%) miało 65-74 lata, a 20 pacjentów (9,3%) było w wieku ≥ 75 lat. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi częściej wśród pacjentów w wieku ≥ 65 w porównaniu z pacjentami w wieku <65 lat były niedokrwistość, osłabienie, zmniejszenie apetytu i duszność. W populacjach pacjentów zarówno z czerniakiem jak i rakiem jelita grubego, z powodu bardzo małej liczby pacjentów leczonych w podgrupie wiekowej ≥ 75 lat, nie można było ocenić różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pacjentami w wieku <75 lat. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Pierre Fabre Medicament, 45, place Abel Gance 92100 Boulogne-Billancourt, Francja. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Braftovi 50 mg kapsułki twarde: EU/1/18/1314/001 28 kapsulek twardych, EU/1/18/1314/003 112 kapsulek twardych; Braftovi 75 mg kapsułki twarde: EU/1/18/1314/002 42 kapsułki twarde, EU/1/18/1314/004 168 kapsulek twardych **Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego:** 02.06.2020. **Kategoria dostępności:** Rpz - lek wydawany na receptę. **Dostępne opakowania:** Braftovi 50 mg kapsułki twarde: Blister zawierający 4 kapsułki. Każde opakowanie zawiera 28 lub 112 kapsulek twardych. Braftovi 75 mg kapsułki twarde: Blister zawierający 6 kapsulek. Każde opakowanie zawiera 42 lub 168 kapsulek twardych.

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

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

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

Czasopismo „Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja” już zawsze pod ręką!

W trosce o Państwa wygodę i środowisko zachęcamy do korzystania z wersji elektronicznej czasopisma. Dlaczego? E-czasopismo zapewnia:

- **Nieprzerwany dostęp do publikowanych treści**
- **Wygodę korzystania**
- **Jakość treści** bez względu na upływ czasu
- **Wygodny dostęp do informacji** bez względu na miejsce, lokalizację i czas
- Automatyczne otrzymywanie nowych numerów zaprenumerowanych e-wydań
- Większą dostępność do artykułów w świecie **onkologii**

Istnieje również możliwość otrzymywania czasopisma w wersji papierowej.

Co należy zrobić, by otrzymywać papierową prenumeratę czasopisma?

- Odesłać wypełniony formularz na adres:
VM Media sp. z o. o. VM Group sp. k., ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk

Bardzo prosimy o wypełnienie formularza **12 lutego 2021 roku** (po tym terminie nie będzie już możliwości zmiany na ten rok). W przypadku braku odesłania deklaracji będzie dla Państwa dostępna wersja elektroniczna na koncie OJS.

Imię*	Nazwisko*
Telefon	
e-mail	
Specjalizacja	
Ulica*	
Numer domu*	Numer mieszkania*
Kod pocztowy*	Miejscowość*

Data i czytelny podpis _____

- ☐ Wyrażam zgodę na przetwarzanie przez firmę VM Media sp. z o. o. VM Group sp.k. moich danych osobowych w celach marketingowych oraz informacji handlowych, w szczególności dotyczących produktów i usług administratora danych¹
- ☐ Wyrażam zgodę na przesyłanie przez firmę VM Media sp. z o. o. VM Group sp.k. za pomocą środków komunikacji elektronicznej niezamówionej informacji handlowej, zgodnie z art. 10 Ustawy o świadczeniu usług drogą elektroniczną
- ☐ Wyrażam zgodę na używanie przez administratora VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k. oraz podmiotów współpracujących z administratorem telekomunikacyjnych urządzeń końcowych dla celów marketingu bezpośredniego, w szczególności do wysyłania oferty marketingowej w wersji tekstowej w postaci SMS, zgodnie z art. 172 Prawa telekomunikacyjnego.

*Pole obowiązkowe

¹W celu realizacji wysyłki wymagane jest zaznaczenie pierwszej zgody

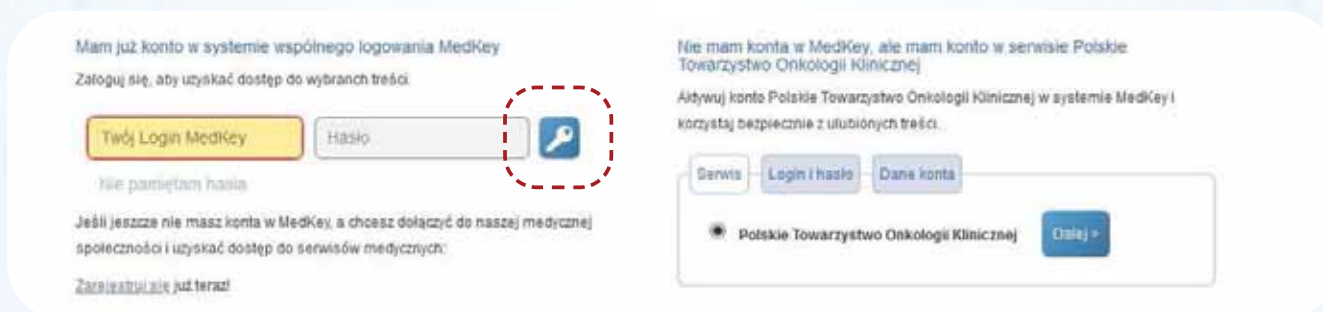
INSTRUKCJA POWIĄZANIA KONTA SKARBNIK PTOK Z SYSTEMEM OJS

Użytkownik, aby uzyskać dostęp *on-line* do danego czasopisma (do którego dostęp gwarantuje bycie członkiem danego Towarzystwa), musi posiadać konto w systemie MedKey oraz zalogować się na stronie Towarzystwa. Jak to zrobić?

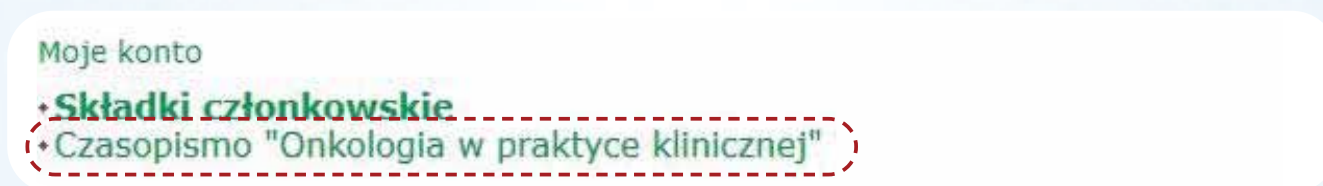
1. Proszę wejść na stronę https://ptok.pl/strona_glowna
2. Należy kliknąć „Zaloguj się za pomocą MedKey”.



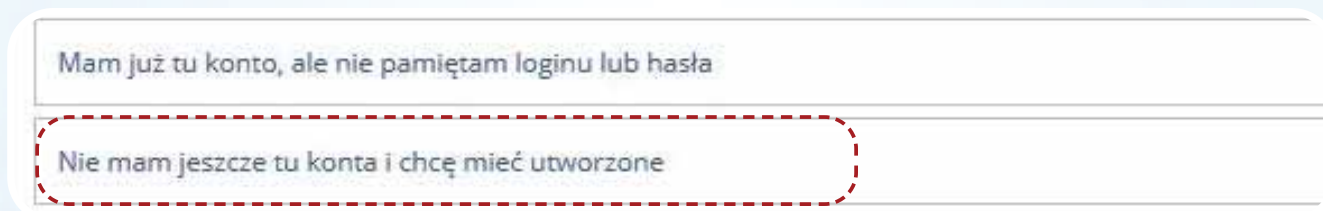
3. Zostaną Państwo przeniesieni do okna logowania, proszę wpisać dane i kliknąć „Zaloguj”.



4. Otwiera się Panel użytkownika.
5. Proszę sprawdzić, czy mają Państwo opłaconą składkę (należy kliknąć w „Twoje konto”).
6. Jeżeli mają Państwo opłaconą składkę, w tym widoku proszę kliknąć w „Czasopismo”.



7. Następuje przekierowanie do strony OJS.
8. Z dostępnych w oknie opcji proszę wybrać: „Nie mam jeszcze konta i chcę mieć utworzone”.



9. Należy wypełnić formularz z danymi, aby uzyskać dostęp do Systemu OJS i czasopisma.
10. Po wypełnieniu formularza konto w OJS zostaje utworzone, odtąd mogą Państwo logować się do niego za pomocą danych wpisanych w formularzu.
11. Po zalogowaniu do systemu OJS zyskują Państwo dostęp do treści czasopisma.



19-0214.009.003



IX ZIMOWE FORUM ONKOLOGICZNE

ONLINE

**POMAGAMY PRZYGOTOWAĆ SIĘ
DO PAŃSTWOWEGO EGZAMINU SPECJALIZACYJNEGO**

26–29 stycznia 2021 roku



Szczegóły oraz rejestracja na stronie internetowej:
www.zimoweforumonkologiczne.viamedica.pl

ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY



Onkoedu
Serwis dla lekarzy specjalistów

PARTNER



ikamed.pl
Internetowa katedra medycyna



20-0895.001.011

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.).

NOWE WSKAZANIE: BRAFTOVI i cetuksymab

Pierwsza i jedyna zarejestrowana opcja terapeutyczna do leczenia
pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (mCRC) z obecnością mutacji
BRAF^{V600E}, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe¹



PRZEŁOM W ZAKRESIE CZASU CAŁKOWITEGO PRZEŻYCIA

z badania 3 fazy u pacjentów z mCRC BRAF^{V600E}

Badanie BEACON CRC jest pozytywnym badaniem, w którym osiągnięto oba pierwszorzędowe punkty końcowe (czas przeżycia całkowitego – OS i wskaźnik obiektywnych odpowiedzi – ORR w ramieniu BRAFTOVI + binimetynib + cetuksymab w porównaniu z ramieniem kontrolnym). Mediana OS w analizie głównej wyniosła 9 miesięcy (95% CI: 8,0-11,4) w ramieniu BRAFTOVI + binimetynib + cetuksymab (n=224) oraz 5,4 miesiąca (95% CI: 4,8-6,6) w ramieniu kontrolnym (n=221) (HR=0,52 [95% CI: 0,39-0,70], P<0,001). W analizie głównej wskaźnik ORR wyniósł 26% (95% CI: 18-35) w ramieniu BRAFTOVI + binimetynib + cetuksymab (n=111) vs 2% (95% CI: <1-7) w ramieniu kontrolnym (n=107) (P<0,001). Dane dotyczące ramienia BRAFTOVI + binimetynib + cetuksymab przedstawiono wyłącznie w celu zapewnienia integralności danych badania BEACON CRC. Schemat BRAFTOVI + binimetynib + cetuksymab nie jest zatwierdzony do leczenia pacjentów z mCRC z mutacją BRAFV600E w żadnym kraju.^{1,2}

14009_Braftovi

Piśmiennictwo

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Braftovi, 2020.
2. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, w wsp. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. N Engl J Med. 2019;381(17):1632-1643.