

CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII KLINICZNEJ

Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ
— EDUKACJA



Jakub Kucharz, Piotr Wysocki, Maciej Krzakowski i wsp.

Zapobieganie zakażeniom wirusem herpes zoster u chorych na nowotwory lite — stanowisko ekspertów

Herpes zoster prophylaxis in patients with solid tumors — expert opinion

Piotr Radziwon, Maciej Krzakowski, Ewa Kalinka i wsp.

Niedokrwistość u chorych na nowotwory — leczenie

Anemia in cancer patients — treatment

Andrzej Marszałek, Agnieszka Wierzbowska, Marta Libura i wsp.

Mutacje genu *IDH1* — stanowisko ekspertów

IDH1 gene mutations — expert opinion

Joanna Kufel-Grabowska, Anna Lewandowska, Andrzej Marszałek i wsp.

Zastosowanie testu Oncotype DX Breast Recurrence Score w kwalifikacji do uzupełniającego leczenia u chorych na wczesnego, luminalnego HER2-ujemnego raka piersi

Application of the Oncotype DX Breast Recurrence Score in qualification for adjuvant therapy in early luminal HER2-negative breast cancer patients

Anita Gorzelak-Magiera, Agnieszka Bobola, Amanda Robek i wsp.

Wybrane powikłania neurologiczne leczenia stosowanego w onkologii — przegląd literatury

Selected neurological complications of oncological treatment — literature overview

Anita Chudecka-Gluz

Bezpieczeństwo leczenia niraparybem pacjentek z rakiem jajnika

Safety of niraparib treatment in patients with ovarian cancer

Paweł Rogala

Systemowe leczenie uzupełniające czerniaka. Rola inhibitorów BRAF i MEK w leczeniu uzupełniającym

Adjuvant systemic treatment for melanoma. The role of BRAF and MEK inhibitors in adjuvant therapy

Bartosz Wasąg, Renata Langfort, Artur Kowalik i wsp.

Nowe cele molekularne w algorytmie diagnostycznym niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP)

Novel molecular targets in the diagnostic algorithm of non-small-cell lung cancer (NSCLC)

Czasopismo pod patronatem



Polska Grupa Raka Płuca



VIA MEDICA

CYKL KONFERENCJI

URO-ONKO



- 30 marca 2023 roku
- 22 czerwca 2023 roku
- 28 sierpnia 2023 roku
- 16 listopada 2023 roku

VIRTUAL MEETING



Przewodniczący Komitetu Naukowego:

prof. dr hab. n. med. Piotr Chłosta, FEBU, FRCS (Glasg.)
prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki



WWW.UROONKO.VIAMEDICA.PL



PATRONAT



ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY



PARTNER



23-0094.001.003

Virtual Meeting jest skierowany tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).

Warsaw Skin Cancer Conference 2023



Warszawa, 24 listopada 2023 roku

Przewodniczący Komitetu Naukowego
prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski

SZCZEGÓŁY



www.wsc.viamedica.pl

Konferencja jest skierowana tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi – podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).

PATRONAT



PATRONAT MEDIALNY



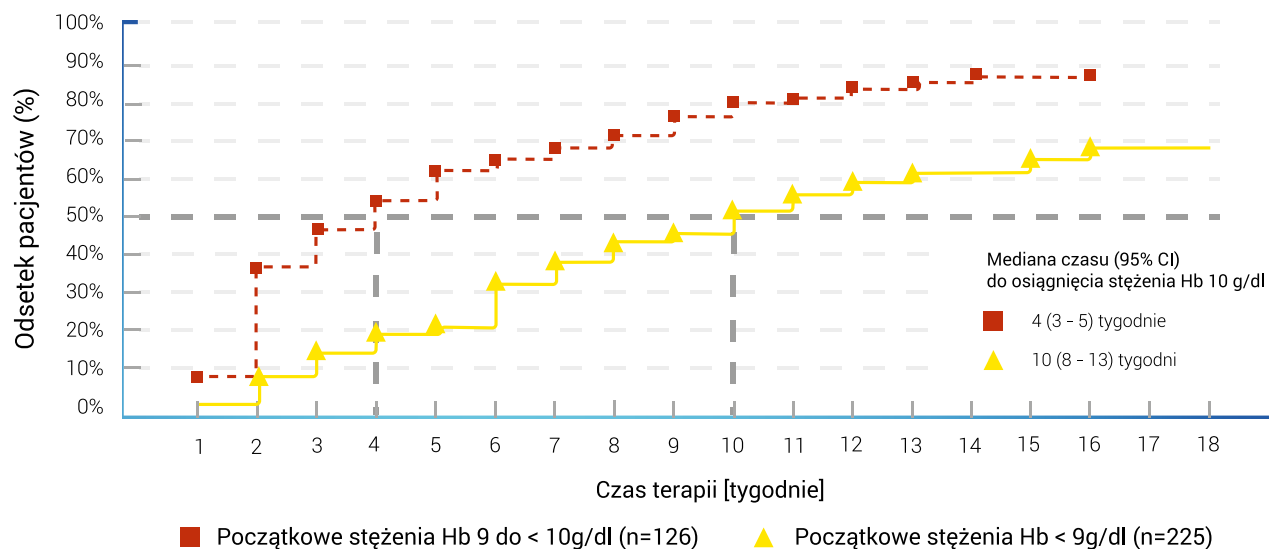
PARTNER



Aranesp® skutecznie podnosi stężenie Hb,

zmniejsza potrzebę transfuzji u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą chemioterapii¹

50% PACJENTÓW Z POCZĄTKOWYM STĘŻENIEM Hb 9 do < 10 g/dl OSIĄGNIĘ Hb ≥ 10 g/dl PO 4 TYG. LECZENIA²



Pogłębiona, retrospektywna analiza badania 3 fazy, z randomizacją, podwójnie ślepą i podwójnie pozorowaną próbą, z aktywną kontrolą. Do badania włączono 705 chorych z niedokrwistością w czasie chemioterapii, których randomizowano do 2 ramion: darbepoetyna alfa 500 mcg co 3 tygodnie lub darbepoetyna alfa 2,25 mcg/kg co tydzień. Czas trwania leczenia: 15 tygodni. Na potrzeby niniejszej analizy wyniki podano łącznie dla pacjentów z obu ramion badania.



Bibliografia: 1. Pirker R i wsp. *Clin Ther.* 2016;38(1):122-135 2. Canon JL i wsp. *Med Oncol.* 2012;29:2291-2299



ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, wydawany pod patronatem Polskiej Grupy Raka Płuca

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. Anna M. Czarnecka
prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki
prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski
dr hab. n. med. Tomasz Kubiakowski, prof. UWM
prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski
dr hab. n. med. Barbara Radecka
prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
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 n. med. Rafał Czyżykowski
dr hab. n. med. Joanna Didkowska
prof. dr hab. n. med. Renata Duchnowska
dr Rick Haas (Leiden, The Netherlands)
dr hab. 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. ICZMP
prof. dr hab. n. med. Radziszaw Kordek
lek. Łukasz Kwinta

dr hab. n. med. Maria Litwiniuk, prof. UMP
dr n. med. Aleksandra Łacko
dr hab. n. med. Iwona Ługowska, prof. NIO-PIB
prof. Ruggero De Maria (Rome, Italy)
prof. Mario Mandala (Perugia, Italy)
dr hab. n. med. Radosław Mądry
dr n. med. Janusz Meder
prof. dr hab. n. med. Sergiusz Nawrocki
dr hab. n. med. Anna Niwińska, prof. NIO-PIB
prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Olszewski
dr hab. n. med. Adam Płużański
prof. dr hab. n. med. Maria Podolak-Dawidziak
prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła
prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak
prof. dr hab. n. med. Kazimierz Roszkowski
prof. dr hab. n. med. Janusz Siedlecki
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
prof. Agnieszka Wozniak (Leuven, Belgium)
prof. Christoph Zielinski (Vienna, Austria)

Redaktor Prowadzący

Aleksandra Cielecka

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja (ISSN 2450-1646, e-ISSN 2450-6567) jest czasopismem wydawanym 6 razy w roku przez:

VM Media Group sp. z o.o.
ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk
Tel.: (58) 320 94 94, faks: (58) 320 94 60
e-mail: viamedica@viamedica.pl
<http://www.viamedica.pl>



22-6135.005.001

Adres Redakcji

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

Prenumerata

Cena prenumeraty elektronicznej wynosi 95 zł dla odbiorców indywidualnych, natomiast dla instytucji wynosi 190 zł.

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto:

VM Media Group sp. z o.o., BNP Paribas Bank Polska SA
70 1600 1303 0004 1007 1035 9001

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

Reklamy: należy kontaktować się z Działem Sprzedaży Korporacyjnej VM Media Group sp. z o.o., e-mail: 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 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



Levofolic[®]
50 mg/ml

Levofolic[®] W PRAKTYCE ŁATWIEJ

- ▶ JEDYNY LEWOFOLINIAN SODU
DOSTĘPNY W POLSCE
- ▶ WYGODNY DO STOSOWANIA
W INFUZORZE

medac

STANOWISKA EKSPERTÓW

Zapobieganie zakażeniom wirusem *herpes zoster* u chorych na nowotwory lite — stanowisko ekspertów
Herpes zoster prophylaxis in patients with solid tumors — expert opinion

Jakub Kucharz, Piotr Wysocki, Maciej Krzakowski, Robert Flisiak, Dorota Kiprian, Tomasz Kubiowski, Barbara Radecka 321

Niedokrwistość u chorych na nowotwory — leczenie

Anemia in cancer patients — treatment

Piotr Radziwon, Maciej Krzakowski, Ewa Kalinka, Piotr Wysocki, Marek Z. Wojtukiewicz.....327

Mutacje genu *IDH1* — stanowisko ekspertów

IDH1 gene mutations — expert opinion

Andrzej Marszałek, Agnieszka Wierzbowska, Marta Libura, Tomasz Kubiowski, Bartosz Wasąg, Maciej Krzakowski 339

PRACE PRZEGLĄDOWE

Zastosowanie testu Oncotype DX Breast Recurrence Score w kwalifikacji do uzupełniającego leczenia u chorych na wczesnego, luminalnego HER2-ujemnego raka piersi
Application of the Oncotype DX Breast Recurrence Score in qualification for adjuvant therapy in early luminal HER2-negative breast cancer patients

Joanna Kufel-Grabowska, Anna Lewandowska, Andrzej Marszałek, Maciej Krzakowski, Renata Duchnowska..... 350

Wybrane powikłania neurologiczne leczenia stosowanego w onkologii — przegląd literatury

Selected neurological complications of oncological treatment — literature overview

Anita Gorzelak-Magiera, Agnieszka Bobola, Amanda Robek, Ewa Krzystanek, Iwona Gisterek 356

Bezpieczeństwo leczenia niraparibem pacjentek z rakiem jajnika

Safety of niraparib treatment in patients with ovarian cancer

Anita Chudecka-Głaz 368

Systemowe leczenie uzupełniające czerniaka. Rola inhibitorów BRAF i MEK w leczeniu uzupełniającym
Adjuvant systemic treatment for melanoma. The role of BRAF and MEK inhibitors in adjuvant therapy

Paweł Rogala 379

Nowe cele molekularne w algorytmie diagnostycznym niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP)

Novel molecular targets in the diagnostic algorithm of non-small-cell lung cancer (NSCLC)

Bartosz Wasąg, Renata Langfort, Artur Kowalik, Joanna Chorostowska-Wynimko, Andrzej Tysarowski, Rafał Dziadziuszko, Maciej Krzakowski..... 385

Priorytety refundacyjne

Trastuzumab derukstekan w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi

Trastuzumab deruxtecan in the treatment of adult patients with HER-positive breast cancer

Joanna Kufel-Grabowska 390

KOMENTARZ DO PRACY

Priorytety refundacyjne

komentarz do pracy *Trastuzumab derukstekan w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi*

Maciej Krzakowski 395

OPIS PRZYPADKU

Wewnątrzczaszkowa aktywność brygatynibu i algorytm postępowania u chorych z oligoprogresją

Intracranial activity of brigatinib and management algorithm in patients with oligoprogression

Zofia Lewandowska, Marta Olszyna-Serementa, Magdalena Knetki-Wróblewska 397

Jedyny folinian stosowany wszechstronnie:

- ▶ może być podany w jednym wlewie z 5-FU* lub osobno jak inne foliniany,
- ▶ może być podany w bolusie i bez rozcieńczania lub we wlewie po rozcieńczeniu jak inne foliniany.

Ogranicza podaż jonów Ca⁺⁺ i objętość płynów.
Skraca czas chemioterapii i czas pobytu w oddziale dziennym.
Proste przygotowanie do podania.



PROSTE DAWKOWANIE: 50% dawki racemicznych folinianów.

SKRÓCONA INFORMACJA O LEKU: Levofolic 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/do infuzji. 1 ml roztworu zawiera 54,65 mg l-folinianu disodu odpowiadającego 50 mg kwasu l-folinowego. Fiolki 1ml, 4ml i 9ml. **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:** Roztwór do wstrzykiwań/do infuzji. **WSKAZANIA DO STOSOWANIA:** • W zmniejszeniu objawów toksyczności i zapobieganiu działaniu antagonistów kwasu foliowego takich jak metotreksat w leczeniu cytotoxycznym oraz w przypadkach przedawkowania u dorosłych i dzieci, • W terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem w leczeniu cytotoxycznym. **DAWKOWANIE I SPOSOB PODAWANIA: L-folinian disodu w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem w leczeniu cytotoxycznym** Stosowane są różne schematy i różne dawki, bez wskazania dawki uważanej za optymalną. Przykładowe schematy stosowane u pacjentów dorosłych i w podeszłym wieku, w leczeniu postaci zaawansowanej lub z przerzutami raka jelita grubego. **Schemat dwumiesięczny:** dawka 100 mg/m² pc. kw. l-folinowego (= 109,3 mg/m² pc. l-folinianu disodu) we wlewie i.v. przez 2 godziny, następnie bolus 400 mg/m² pc. 5-fluorouracylu (800 mg/m² pc.) przez 2 kolejne dni, co 2 tyg. w dniu 1. i 2. **Schemat tygodniowy:** dawka 10 mg/m² pc. kw. l-folinowego (= 10,93 mg/m² pc. l-folinianu disodu) w postaci dożylnego bolusa lub od 100 do 250 mg/m² pc. kw. l-folinowego (= od 109,3 mg/m² pc. do 273,25 mg/m² pc. l-folinianu disodu) we wlewie i.v. przez 2 godziny plus 500 mg/m² pc. 5-fluorouracylu w postaci bolusu dożylnego w połowie wlewu lub po zakończeniu wlewu l-folinianu disodu. **Schemat miesięczny:** dawka 10 mg/m² pc. kw. l-folinowego (= 10,93 mg/m² pc. l-folinianu disodu) w postaci bolusa i.v. lub od 100 do 250 mg/m² pc. kw. l-folinowego (= od 109,3 mg/m² pc. do 273,25 mg/m² pc. l-folinianu disodu) we wlewie i.v. przez 2 godziny, a następnie niezwłocznie podana dawka 425 lub 370 mg/m² pc. 5-fluorouracylu w postaci bolusa i.v. przez 5 dni. W przypadku skojarzenia z 5-fluorouracylem, może okazać się konieczna modyfikacja dawkowania 5-fluorouracylu i przerwy między cyklami, zależnie od stanu pacjenta, odpowiedzi klinicznej i ograniczających dawkę objawów toksyczności, podanych w charakterystyce produktu leczniczego 5-fluorouracylu. Nie jest konieczne zmniejszenie dawki l-folinianu disodu. **Dzieci i młodzież** Dane nie są dostępne na temat stosowania takich terapii skojarzonych. **Ochronne stosowanie l-folinianu disodu podczas leczenia metotreksatem** zależy w dużym stopniu od dawkowania i drogi podania dużych i średnich dawek metotreksatu. Schemat leczenia metotreksatem jest wyznacznikiem dawkowania w leczeniu ochronnym l-folinianem disodu. Dawkowanie i drogę podania l-folinianu disodu najlepiej dostosować do zastosowanych dużych lub średnich dawek i sposobu podawania metotreksatu. Poniższe wytyczne mogą służyć za przykład schematów stosowanych u dorosłych, w podeszłym wieku i dzieci: u pacjentów z zespołem zlego wchłaniania lub innymi zaburzeniami czynności przewodu pokarmowego, l-folinian disodu należy podawać pozajelitowo, gdyż wchłanianie jelitowe nie jest pewne. Dawki powyżej 12,5 – 25 mg kwasu l-folinowego należy podawać pozajelitowo w związku z możliwością nasycenia wchłaniania jelitowego l-folinianu disodu. Podawanie l-folinianu disodu jest konieczne, gdy metotreksat stosuje się w dawkach większych niż 500 mg/m² pc., do rozważenia gdy w dawkach 100 mg - 500 mg/m² pc.. Dawkowanie i czas trwania leczenia ochronnego zależą od zastosowanego schematu leczenia metotreksatem, wystąpienia objawów działań toksycznych i indywidualnej zdolności do wydalania metotreksatu. Dawka początkowa kwasu l-folinowego z zasady wynosi 7,5 mg (3-6 mg/m² pc.) i podawana jest 12-24 godz. (najpóźniej 24 godziny) po rozpoczęciu wlewu metotreksatu. Taką samą dawkę powtarza się co 6 godzin przez 72 godziny. Po podaniu kilkunastu dawek pozajelitowo można rozpocząć podawanie doustne. Oprócz podawania l-folinianu disodu ważne jest podjęcie działań zapobiegających szybkiemu wydalaniu metotreksatu, tj.: (a) alkaliczanie moczu, tak aby pH było większe niż 7,0 przed wlewem metotreksatu (w celu zwiększenia rozpuszczalności metotreksatu i jego metabolitów); (b) utrzymanie wydalania moczu na poziomie 1800-2000 cm³/24h z pomocą płynów podawanych doustnie lub dożylnie w dniach 2., 3. i 4. po podaniu metotreksatu; (c) monitorowanie stężenia metotreksatu w osoczu, azotu mocznikowego w osoczu, azotu mocznikowego w krwi (ang. blood urea nitrogen, BUN) i kreatyniny w dniach 2., 3. i 4. Pomiaru kontynuować aż do osiągnięcia stężenia metotreksatu w osoczu poniżej 10⁻⁷ moli (0,1 mmol). Gdy wystąpi opóźnione wydalanie metotreksatu z powodu kumulacji płynu w trzeciej przestrzeni (obserwowana np. w postaci puchliny brzusznej lub wysięku do opłucnej), niewydolności nerek lub niedostatecznego nawodnienia mogą być wskazane większe dawki l-folinianu disodu lub wydłużone podawanie. U pacjentów, u których występuje opóźnione początkowe wydalanie metotreksatu, może wystąpić odwracalna niewydolność nerek. 48 godzin po rozpoczęciu wlewu metotreksatu należy określić stężenie resztkowe metotreksatu. Jeśli jest większe niż > 0,5 μmol/l, należy dostosować dawkowanie l-folinianu disodu w następujący sposób: **gdy stężenie resztkowe metotreksatu we krwi 48 godzin po rozpoczęciu podawania metotreksatu wynosi odpowiednio: ≥ 0,5 μmol/l; ≥ 1,0 μmol/l; ≥ 2,0 μmol/l to dodatkowa dawka kwasu l-folinowego podawana co 6 godzin przez 48 godzin aż do uzyskania wartości stężenia metotreksatu poniżej 0,05 μmol/l odpowiednio: 7,5 mg/m² pc.; 50 mg/m² pc.; 100 mg/m² pc.** **SPOSOB PODAWANIA:** l-folinian disodu należy podawać wyłącznie dożylnie, nierozcieńczony w postaci wstrzyknięcia lub jako wlew po rozcieńczeniu. l-folinianu disodu nie wolno podawać dooponowo. **PRZECIWWSKAZANIA:** Zdiagnozowana nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. l-folinianu disodu nie jest odpowiedni do leczenia niedokrwistości złośliwej lub innych postaci niedokrwistości spowodowanych niedoborem witaminy B₁₂. Pomimo możliwości remisji hematologicznej, nadal postępuje progresja objawów neurologicznych. l-folinianu disodu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem nie jest wskazany w przypadku: • istniejących przeciwwskazań do stosowania 5-fluorouracylu; • ciężkiej biegunki. Leczenia l-folinianem disodu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem nie wolno rozpoczynać ani kontynuować u pacjentów z objawami działania toksycznego na przewód pokarmowy o jakimkolwiek nasileniu aż do zupełnego ustąpienia takich objawów. Należy szczególnie obserwować pacjentów z biegunką aż do ustąpienia biegunki, możliwe gwałtowne pogorszenie stanu pacjenta prowadzące do zgonu. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA:** Lek nie wolno podawać dooponowo. Dooponowe podanie kw. folinowego po dooponowym przedawkowaniu metotreksatu zakończyło się zgonem pacjenta. Leczenie l-folinianem disodu może maskować objawy niedokrwistości złośliwej lub innych niedokrwistości z niedoboru witaminy B₁₂. Wiele leków cytotoxycznych – pośrednich lub bezpośrednich inhibitorów syntezy DNA (hydroksykarbami, cytarabina, merkaptopuryna, tioguanina) – prowadzi do makrocytozy. Takich przypadków makrocytozy nie należy leczyć l-folinianem disodu. U pacjentów z napadami padaczkowymi, leczonych fenobarbitem, fenytoiną, prymidonem lub imidami kw. bursztynowego istnieje ryzyko zwiększenia częstości napadów w związku ze zmniejszeniem stęż. przeciw-padaczkowego leku w osoczu. Podczas podawania i u zakończeniu podawania l-folinianu disodu zaleca się obserwację kliniczną, ewentualne monitorowanie stężeń w osoczu oraz, jeśli konieczne, modyfikację dawki przeciw-padaczkowego produktu leczniczego. **l-folinianu disodu (5-fluorouracyl w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem)** toksyczność 5-fluorouracylu może być zwiększona lub zmieniona przez l-folinian disodu, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku lub wycieńczonych. Do najczęściej występujących objawów należą leukopenia, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej i (lub) biegunka, która może ograniczać dawkę. Podczas stosowania l-folinianu disodu w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem, dawkę 5-fluorouracylu należy częściej zmniejszać w przypadku wystąpienia objawów zapalenia błon śluzowych w przypadku stosowania 5-fluorouracylu w monoterapii. Objawy działania toksycznego na przewód pokarmowy są częściej obserwowane i mogą być bardziej nasilone, a nawet zagrażać życiu (szczególnie zapalenie jamy ustnej i biegunka). W ciężkich przypadkach leczenie polega na odstawieniu 5-fluorouracylu i l-folinianu disodu i leczeniu wspomagającym lekami podawanymi dożylnie. Terapii skojarzonej 5-fluorouracylem/l-folinianem disodu nie wolno rozpoczynać ani kontynuować u pacjentów z objawami działania toksycznego na przewód pokarmowy, niezależnie od ich nasilenia, aż do całkowitego ustąpienia wszystkich takich objawów. Biegunka może być objawem działania toksycznego na przewód pokarmowy i w związku z tym pacjenci z biegunką muszą pozostawać pod ścisłą obserwacją aż do całkowitego ustąpienia objawów, ponieważ może nastąpić gwałtowne pogorszenie stanu klinicznego prowadzące do zgonu. Jeśli pojawi się biegunka i (lub) zapalenie jamy ustnej wskazane jest zmniejszenie dawki 5-fluorouracylu aż do całkowitego ustąpienia objawów. Pacjentów należy pouczyć, aby niezwłocznie kontaktowali się ze swoim lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpi zapalenie jamy ustnej (łagodne lub umiarkowane wrzody) i (lub) biegunka (wodniste stolce lub wypróżnienia) dwa razy dziennie. Szczególną ostrożność należy zachować podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku, wycieńczonych lub poddanych wstępnej radioterapii, ponieważ takim pacjentom może zagrażać większe ryzyko ciężkich działań toksycznych. U takich pacjentów zaleca się rozpoczęcie leczenia zmniejszoną dawką 5-fluorouracylu. **L-folinian disodu/metotreksat** Z wyjątkiem przedawkowania antagonistów kwasu foliowego, l-folinianu disodu nie należy podawać jednocześnie z przeciwnowotworowymi antagonistami kwasu foliowego (np. z metotreksatem) w celu zmiany lub przerwania klinicznych działań toksycznych, ponieważ działanie terapeutyczne antagonistów może być znieisnione. Przeprowadzanie przedawkowania antagonistów folianów takich jak metotreksat należy leczyć niezwłocznie. W miarę wydłużania czasu pomiędzy podaniem metotreksatu a ochronnym zastosowaniem l-folinianu disodu maleje skuteczność l-folinianu disodu w zapobieganiu toksyczności metotreksatu. Monitorowanie stężenia metotreksatu w surowicy jest istotne dla określenia optymalnej dawki i czasu trwania leczenia l-folinianem disodu. Opóźnione wydalanie metotreksatu może być powodowane przez kumulację w trzeciej przestrzeni, niewydolność nerek, niedostateczne nawodnienie lub podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub salicylanów. W takich okolicznościach mogą być wskazane większe dawki l-folinianu disodu lub wydłużone podawanie. l-folinianu disodu nie wpływa na niehematologiczne działania toksyczne metotreksatu takie jak nefrotoksyczność, wynikająca z wytrącania się metotreksatu i (lub) metabolitów w nerkach. Obecność istniejącej wcześniej lub wywołanej przez metotreksat zaburzenia czynności nerek potencjalnie wiąże się z opóźnieniem wydalania metotreksatu i może zwiększać potrzebę zastosowania większych dawek lub wydłużenia podawania l-folinianu disodu. Należy unikać nadmiernych dawek l-folinianu disodu, ponieważ może to pogarszać działanie przeciwnowotworowe metotreksatu, szczególnie w przypadku guzów w OUN, gdzie folinian disodu gromadzi się w wielokrotnym podaniu. Oporność na metotreksat w wyniku zmniejszenia transportu przez błonę komórkową oznacza również oporność na leczenie ochronne kwasem folinowym, ponieważ obydwa produkty lecznicze wykorzystują taki sam mechanizm transportu. W przypadku wystąpienia nieprawidłowych badań laboratoryjnych lub klinicznych działań toksycznych zawsze należy brać pod uwagę możliwość stosowania przez pacjenta innych produktów leczniczych, które wchodzi w interakcje z metotreksatem (np. produkty lecznicze, które mogą zakłócać eliminację metotreksatu lub wiązanie z albuminami osocza). **Substancja pomocnicza o znanym działaniu:** zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE, Częstości:** Bardzo często (≥1/10); Często (≥1/100 do <1/10); Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); Rzadko (≥1/10000 do <1/1000); Bardzo rzadko (<1/10000); Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Wszystkie wskazania terapeutyczne:** **Zaburzenia układu immunologicznego:** **Bardzo rzadko** - reakcje uczuleniowe obejmujące reakcje rzekomo-anafilaktyczne/anafilaktyczne i pokrzywkę; **Zaburzenia psychiczne:** **Rzadko** - bezsenność, pobudzenie i depresja po podaniu dużych dawek; **Zaburzenia układu nerwowego:** **Rzadko** - zwiększenie częstości napadów u pacjentów z padaczką; **Zaburzenia żołądka i jelit:** **Rzadko** - zaburzenia żołądkowo-jelitowe po podaniu dużych dawek; **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** **Niezbyt często** - zgłaszano gorączkę po podaniu l-folinianu disodu w postaci roztworu do wstrzykiwań. **W leczeniu skojarzonym z 5-fluorouracylem** Profil bezpieczeństwa zależy od zastosowanego schematu leczenia 5-fluorouracylem w związku z nasileniem działań toksycznych wywołanych przez 5-fluorouracyl. **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** **Bardzo często** - niewydolność szpiku kostnego, w tym przydatki śmiertelne; **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** **Nieznana** - hiperamonemia; **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** **Często** - erytrocytostęzja dloniowo-podeszowa; **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** **Bardzo często** - zapalenie jamy ustnej, w tym zapalenie jamy ustnej i zapalenie warg. **Odnotowano przypadki śmiertelne spowodowane zapaleniem błony śluzowej. Schemat miesięczny** **Zaburzenia żołądka i jelit:** **Bardzo często** - wymioty i nudności **Schemat tygodniowy** **Zaburzenia żołądka i jelit:** **Bardzo często** - biegunka z wyższymi stopniami toksyczności i odwodnienie wymagające hospitalizacji w związku z koniecznością leczenia, a nawet zgon. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** wszelkie podejrzewane działania niepożądane należy zgłaszać za pośrednictwem Dep. Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych UPLWMI/PIB, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, fax: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.uzdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** medac Gesellschaft für Klinische Spezialpräparate mbH; Theaterstr. 6, 22880 Wedel, Niemcy; **NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** 14626 **DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA:** 21.05.2008; 06.03.2013; **DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:** 04/2020; **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI:** Leczniczo szpitalne – Lz. **REFUNDACJA:** Levofolic w fiolkach 4ml i 9ml znajduje się w części „C” Wykazu leków refundowanych; „Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”. Wysokość limitu finansowania (odpowiednio 4ml i 9ml): 58,97 i 132,68 zł. Przed zastosowaniem leku należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego Levofolic

Pełnej informacji o leku udziela:
medac GmbH Sp. z o.o., Oddział w Polsce, ul. Postępu 21 B, 02-676 Warszawa; tel.22 43 000 30, fax 22 43 000 31, kontakt@medac.pl www.medac.pl

* Zgodność potwierdzona w badaniach w połączeniu z produktem leczniczym Fluorouracil medac.

Jedno przeciwciało –
10 powodów

AMGEN®

Dlaczego warto wybrać Vectibix® w leczeniu chorych na przerzutowego raka jelita grubego?

1



NOWOCZESNA TECHNOLOGIA

Vectibix® jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym refundowanym w ramach Programu Lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”^{1, 2}.

2



KRÓTKI CZAS PODANIA

Vectibix® nie wymaga premedykacji. Zalecany czas trwania infuzji to ok. 60 min przy pierwszym podaniu i 30–60 min przy kolejnych podaniach¹.

3



UNIWERSALNOŚĆ KOMBINACJI: FOLFOX I FOLFIRI

Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami i Programem Lekowym Vectibix® stosowany jest w 1. linii leczenia z dowolnym schematem chemioterapii, zarówno FOLFOX, jak i FOLFIRI^{1, 2}.

4



KOMFORT BEZPIECZNEGO PODANIA

Vectibix® podawany jest raz na dwa tygodnie, zgodnie z CHPL, a reakcje związane z wlewowaniem występują jedynie u ok. 5% pacjentów z mCRC¹.

5



OGRANICZONA NEUROTOKSYCZNOŚĆ

Odstawienie oksaliplatyny w Programie Lekowym jest możliwe jedynie w 1. linii leczenia, co istotnie redukuje neurotoksyczność schematu FOLFOX^{2, 3}.

6



UDOWODNIONA SKUTECZNOŚĆ

Vectibix® pozwala na osiągnięcie 40-miesięcznej mediany przeżycia całkowitego (*overall survival*, OS) w 1. linii leczenia, w wybranych grupach chorych⁴⁻⁶.

7



REKOMENDOWANY PRZEZ NCCN I ESMO

Vectibix® jest rekomendowany przez wytyczne NCCN i ESMO do leczenia chorych na mCRC* w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX lub FOLFIRI^{7, 8}.

8



ODPOWIEŹ GUZA NA LECZENIE

Vectibix® indukuje wczesną odpowiedź guza na leczenie (ETS > 30%), wpływając na wydłużenie mediany OS^{5, 6, 9, 10}.

9



INDUKUJE EFEKT ADCC**

Vectibix® indukuje efekt ADCC poprzez receptor FcγRIIA i komórki immunologiczne linii mieloidalnej¹¹.

10



WYSOKI ODSETEK RESEKCJI RO PRZERZUTÓW DO WĄTROBY

Vectibix® w skojarzeniu z FOLFOX pozwala na skuteczną resekcję zmian przerzutowych i uzyskanie 31% resekcji RO (NS)⁶.

Piśmiennictwo:

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vectibix®: (DOI: https://www.amgen.pl/produkty/-/media/Themes/CorporateAffairs/amgen-pl/amgen-pl/images/pdf/hcp/vectibix_chpl_2021-07.pdf). 2. Program lekowy leczenia zaawansowanego raka jelita grubego: (DOI: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-na-1-marca-2023-r>), dostęp marzec 2023. 3. Munemoto Y i wsp. European Journal of Cancer 2019; 119: 158–167. 4. Peeters M i wsp. ESMO Open 2018. (DOI: [10.1136/esmoopen-2017-000297](https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000297)), dostęp listopad 2020. 5. Rivera F i wsp. Int J Colorectal Dis. 2017; 32: 1179–90. 6. Douillard JY i wsp. Eur J Cancer 2015; 51: 1231–42. 7. Cervantes A i wsp. Ann Oncol. 2023; 34: 10–32 (DOI: [10.1016/jannonc.2022.10.003](https://doi.org/10.1016/jannonc.2022.10.003)). 8. (DOI: <https://jncn.org/view/journals/jncn/20/10/article-p1139.xml>; [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)04192-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04192-8/fulltext)). 9. Taieb J i wsp. Ann Oncol. 2018; 29 (suppl. 5): abstrakt PD-012. 10. Köhne CH i wsp. J Cancer Res Clin Oncol. 2012; 138: 65–72. 11. Schneider-Mercet T i wsp. J Immunol. 2010; 184(1): 512–20.

* mCRC – rak jelita grubego z przerzutami.

** ADCC – cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał.

Creation data 05.2023 POL-954-0523-80013

Kod QR charakterystyki produktu
leczniczego Vectibix®



Jakub Kucharz¹, Piotr Wysocki², Maciej Krzakowski³, Robert Flisiak⁴, Dorota Kiprian⁵, Tomasz Kubiatowski^{6, 7}, Barbara Radecka^{8, 9}

¹Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
²Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum* w Krakowie
³Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
⁴Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
⁵Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
⁶Katedra Onkologii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
⁷Szpital Grochowski w Warszawie
⁸Klinika Onkologii, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski w Opolu
⁹Klinika Onkologii z Odcinkiem Dziennym, Opolskie Centrum Onkologii im. Prof. Tadeusza Koszarowskiego w Opolu

Zapobieganie zakażeniom wirusem *herpes zoster* u chorych na nowotwory lite — stanowisko ekspertów

Herpes zoster prophylaxis in patients with solid tumors — expert opinion

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Jakub Kucharz
 Klinika Nowotworów Układu Moczowego,
 Narodowy Instytut Onkologii
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 — Państwowy Instytut Badawczy
 ul. W. K. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
 e-mail: jakub.kucharz@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

Wirus *varicella zoster* jest powszechnie występującym wirusem *herpes* cechującym się wysoką zakaźnością. Zakażenie pierwotne występuje pod postacią ospy wietrznej. Po wyleczeniu wirus przechodzi w stan latencji w grzbietowych zwojach rdzeniowych i zwojach czuciowych nerwów czaszkowych. W warunkach obniżonej odporności komórkowej może dojść do reaktywacji wirusa pod postacią półpaśca. Populacją szczególnie narażoną na reaktywację jest grupa pacjentów z rozpoznaniem nowotworu litego. Reaktywacja wirusa może być przyczyną zaburzenia optymalnego rytmu terapii, co przekłada się na wyniki leczenia. Możliwa jest profilaktyka pierwotna półpaśca dzięki opracowaniu skutecznych szczepionek — szczepionki atenuowanej oraz szczepionki rekombinowanej.
Słowa kluczowe: wirus *varicella zoster*, ospa wietrzna, odporność komórkowa, półpasiec, nowotwory lite, szczepionka

ABSTRACT

The *varicella zoster virus* is a commonly occurring, highly contagious *herpes* virus. The primary infection manifests itself as chickenpox. After recovery the virus is able to go through the latency stage in the dorsal spinal root ganglia or the sensory ganglia of the cranial nerves. Under conditions of altered cell-mediated immunity, reactivation of the virus occurs, leading to shingles. Patients diagnosed with a solid tumor are particularly vulnerable to reactivation. It may disrupt the optimal rhythm of therapy, which affects treatment outcomes. Primary prevention of herpes zoster is possible thanks to the development of effective vaccines — a attenuated vaccine and a recombinant vaccine.
Keywords: *varicella zoster virus*, chickenpox, cell-mediated immunity, shingles, solid tumors vaccine

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 5: 321–326

Copyright © 2023 Via Medica
 ISSN 2450–1646
 e-ISSN 2450–6567

Wprowadzenie i epidemiologia

Wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV, *varicella zoster virus*) należący do grupy wirusów *herpes* (HHV-3, *human herpes virus 3*) jest czynnikiem etiologicznym dwóch jednostek chorobowych — ospy wietrznej i półpaśca [1]. Ospa wietrzna jest wysoce zakaźną chorobą wieku dziecięcego; szacuje się, że 99,5% osób w wieku

40 lat i więcej miało styczność z VZV. Transmisja odbywa się najczęściej drogą kontaktu bezpośredniego i kropelkową, ale możliwa jest też transmisja przezłożyskowa. Wirus jest w stanie przejść w stan latencji w zwojach nerwowych czuciowych nerwów rdzeniowych i czaszkowych, aby uaktywnić się w warunkach obniżonej odporności komórkowej (czasem nawet wiele lat później). W Polsce nie ma obowiązku zgłaszania do rejestru

chorób zakaźnych przypadków wystąpienia półpaśca i brak jest danych dotyczących skali problemu w przypadku chorych na nowotwory łagodne w Polsce.

Obecne opracowanie zostało przygotowane w celu zidentyfikowania skali problemu związanego z zakażeniem VZV u chorych na łagodne nowotwory oraz możliwości zapobiegania.

Przebieg kliniczny półpaśca, powikłania, różnicowanie

Podstawowym warunkiem wystąpienia półpaśca jest przebieg zakażenia pierwotnego, przede wszystkim postacią ospy wietrznej. W rzadkich przypadkach możliwe jest zakażenie skąpoobjawowe bez towarzyszącej wysypki, wewnątrzmaciczne i po szczepieniu przeciw ospie wietrznej.

Najczęstszą manifestacją kliniczną jest osutka pęcherzykowa na rumieniowym podłożu zlokalizowana w obrębie jednego lub dwóch dermatomów. Zmiany skórne zlokalizowane w obrębie trzech i więcej dermatomów nazywane są półpaścem uogólnionym i mogą wystąpić u osób z istotnym upośledzeniem odporności. Pojawienie się wysypki zwykle poprzedzone jest kilkudniowymi, a czasem nawet kilkutygodniowymi objawami prodromalnymi, takimi jak przeczulica, mrowienie, ból czy świąd. Wykwity mają charakter pęcherzyków, które po pęknięciu przysychają i pokrywają się strupami. Osoba dotknięta półpaścem jest zakaźna dla otoczenia do momentu przyschnięcia pęcherzyków. Oslanianie zmian skórnych (np. odzieżą) znacznie zmniejsza ryzyko transmisji wirusa.

Reaktywacja wirusa w zwojach nerwów czaszkowych może być przyczyną półpaśca ocznego (zajęcie pierwszej gałęzi zwoju trójdzielnego — nerwu ocznego). Półpasiec oczny (HZO, *herpes zoster ophthalmicus*) [2] stanowi do 20% przypadków półpaśca i objawia się pojawieniem zmian w okolicach powiek, na spojówkach, rogówce, grzbietowej części nosa i na czole. W niezwykle rzadkich przypadkach może także dojść do zmian w obrębie siatkówki oka.

Zajęcie drugiej gałęzi nerwu trójdzielnego prowadzi do powstania pęcherzyków w obrębie jamy ustnej, głównie na podniebieniu.

Reaktywacja wirusa w zwoju kolanka nerwu twarzonego prowadzi do rozwoju półpaśca usznego [3], który objawia się zajęciem skóry małżowiny usznej, wnętrza przewodu słuchowego zewnętrznego i zewnętrznej ściany błony bębenkowej. Oprócz bólu zwykle towarzyszącego wykwitom może objawiać się szumem usznym, zaburzeniami słuchu, a także zaburzeniami równowagi. W niektórych przypadkach deficyt słuchu może być trwały. Innymi objawami półpaśca usznego jest oczopląs i zmiana percepcji smaku.

Rzadko półpasiec może wystąpić bez zmian skórnych — przykładem jest półpasiec sinusoidalny. Objawia się bólem o charakterze neuropatycznym i — rzadziej — objawami neurologicznymi ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przy braku występowania typowej wysypki.

Najczęstszym powikłaniem półpaśca jest neuralgia popółpaścowa (PHN, *postherpetic neuralgia*). Rozwija się nawet u 30% osób chorujących na półpasiec, a ryzyko wystąpienia gwałtownie wzrasta u osób po 50. roku życia. Rozpoznaje się ją u chorych, u których ból towarzyszący półpaścowi utrzymuje się ponad 3 miesiące. Natężenie bólu może być bardzo wysokie; może mieć charakter stały lub napadowy, sprowokowany zmianą pogody lub czynnikami stresowymi. W obszarze dotkniętym PHN obserwuje się zaburzenia czucia pod postacią hiperalgezji i allodynii. W leczeniu chorych z PHN w pierwszej kolejności stosuje się leki miejscowo znieczulające (np. żel z lidokainą). W razie niewystarczającego efektu stosuje się przeciwbólowe leki doustne zgodnie ze stopniami drabiny analgetycznej. Efektywne są leki wspomagające z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors* — np. duloksetyna i wenlafaksyna) oraz przeciwpadaczkowe (gabapentyna i pregabalina). W wybranych przypadkach wskazane mogą być iniekcje toksyny botulinowej. Wymienione metody łagodzą ból tylko u niecałej połowy osób, u których rozwinęła się PHN.

Wykwity powstające na rogówce mogą spowodować powstawanie bólowych i trudno gojących się owrzodzeń rogówki prowadzących do zaburzeń widzenia. W ciężkich przypadkach konieczne może być przeszczepienie rogówki. Zapalenie siatkówki jest bardzo ciężkim powikłaniem HZO, mogącym spowodować trwałe uszkodzenie wzroku. Półpasiec uszny także może pozostawić trwałe deficyty słuchu. Innym powikłaniem jest zespół Ramsaya Hunta [4], objawiający się obwodowym porażeniem nerwu twarzonego, któremu towarzyszą ból ucha, wysypka pęcherzykowa zlokalizowana na małżowinie usznej i zaburzenia słuchu.

Półpasiec może prowadzić do wtórnych powikłań narządowych (zapalenie wątroby, mięśnia sercowego, trzustki, pęcherzyków płucnych). W rzadkich przypadkach mogą one zagrażać życiu.

Stosunkowo rzadko dochodzi do powikłań neurologicznych, które mogą mieć bardzo poważny przebieg. Należą do nich: aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie naczyń mózgowych. Ostatni z wymienionych stanów może być przyczyną wtórnych zespołów udarowych — należy podejrzewać tego typu powikłanie, jeśli udar mózgu wystąpi 6–8 tygodni od pojawienia się zmian skórnych o charakterze półpaśca.

Dokonując różnicowania zmian skórnych u chorego z wywiadem choroby nowotworowej, zawsze należy

wykazać się ostrożnością. Wysypka ma nie zawsze wygląd typowy, bowiem u części chorych z deficytem odporności półpasiec objawia się powstaniem krwotocznych wykwitów, które goją się dłużej niż u osób zdrowych.

U chorych poddawanych leczeniu przeciwnowotworowemu często dochodzi do rozwoju zmian skórnych będących powikłaniem chemioterapii, immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie. Część wymienionych powikłań jest zlokalizowana w miejscach typowych (ręce i stopy), jednak dość często osutka dotyczy skóry tułowia.

Reaktywacja VZV wzdłuż nerwu szczękowego prowadzi do rozwoju zmian tylko w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, co może omyłkowo zostać uznane za zapalenie jamy ustnej, będące powikłaniem leczenia systemowego.

Półpasiec może być omyłkowo uznany za pierwotne lub wtórne zmiany nowotworowe skóry [5], dlatego przy wątpliwościach należy zawsze dążyć do weryfikacji patomorfologicznej. Opisano również przypadek rozpoznania na podstawie badania pozytonowej emisyjnej tomografii mnogich zmian przerzutowych do tkanki podskórnej, które okazały się zmianami w przebiegu półpaśca [6].

W różnicowaniu zawsze należy brać pod uwagę inne choroby zakaźne: zakażenie uogólnione *herpes simplex virus*, zakażenie wirusem *Coxsackie*, liszajec zakaźny oraz osutkę alergiczną, trądzik pospolity lub liszaj pokrzywkowy.

Profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej — dostępne szczepionki (różnice między szczepionkami)

Do niedawna profilaktyka półpaśca w warunkach polskich była ograniczona do przewlekłego stosowania leków przeciwwirusowych (acyklowir lub walacyklowir). Postępowanie to, choć stosunkowo skuteczne, obciążone jest ryzykiem wystąpienia toksyczności, zwłaszcza ze strony układu nerwowego oraz nerek [7], na które nakłada się toksyczność leczenia przeciwnowotworowego.

Inną metodą profilaktyki półpaśca jest zastosowanie szczepień ochronnych. Obecnie dostępne są dwa rodzaje szczepionki (tab. 1):

- szczepionka żywa atenuowana, zawierająca szczep *Oka* (LZV, *live attenuated herpes zoster vaccine*);
- szczepionka rekombinowana, zawierająca glikoproteinę E VZV (gE) i system adiuwantowy AS01B wzmacniający odpowiedź immunologiczną (RZV, *recombinant adjuvant herpes zoster vaccine*).

Skuteczność rekombinowanej szczepionki w zapobieganiu półpaścowi w populacji chorych z nowotworami litymi i profil bezpieczeństwa

Skuteczność kliniczną szczepionki rekombinowanej potwierdzono w licznych badaniach rejestracyjnych, w których wyodrębniono różne subpopulacje (w tym grupę osób z szeroko pojętymi zaburzeniami odporności). Stwierdzono, że największą korzyść uzyskują osoby po 50. roku życia bez towarzyszącego deficytu odporności. W badaniu ZOE-50 wykazano 97% skuteczność w populacji pacjentów zdrowych powyżej 50. roku życia w zapobieganiu półpaścowi. Jednocześnie skuteczność w zapobieganiu wystąpienia PHN w tej populacji pacjentów wyniosła ponad 90%.

Skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki rekombinowanej u chorych z guzami litymi oceniono w badaniu II/III fazy, w którym porównano podanie szczepionki rekombinowanej (2 dawki w odstępie 1–2 miesięcy oraz placebo w identycznym schemacie) [8].

Uczestnicy badania byli stratyfikowani względem momentu podania pierwszej dawki szczepionki (podanie w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem lub w dniu rozpoczęcia chemioterapii). Pierwszorzędnym punktem końcowym była immunogenność, którą oceniono opierając się na pomiarze stężenia przeciwciał anty-gE oraz liczby limfocytów CD4+ gE. Na podstawie uzyskanych danych stwierdzono, że chorzy otrzymujący pierwszą dawkę przed rozpoczęciem chemioterapii mieli lepszą odpowiedź immunologiczną. Należy podkreślić, że

Tabela 1. Różnice między szczepieniami stosowanymi w profilaktyce pierwotnej

	Szczepionka żywa atenuowana	Szczepionka rekombinowana
Populacja docelowa	Osoby \geq 60. roku życia	Osoby \geq 50. roku życia i osoby \geq 18. roku życia ze zwiększonym ryzykiem półpaśca
Sposób podawania	Podskórnie	Domięśniowo
Liczba dawek	1	2 (odstęp 2–6 miesięcy)
Przeciwwskazana u osób z zaburzeniami odporności	Tak	Nie
Okres odporności poszczepiennej	2 lata	10 lat

badana grupa była stosunkowo nieliczna i niejednorodna; brak jest danych na temat proporcji osób leczonych radykalnie lub paliatywnie oraz informacji o stosowanej korytkosteroidoterapii (np. podczas premedykacji przed chemioterapią). Badanie nie miało mocy statystycznej, aby ocenić odpowiedź immunologiczną u chorych z określonymi nowotworami i w zależności od wieku.

Szczepionka okazała się skuteczna w zapobieganiu także innym powikłaniom półpaśca, a także przyczyniała się do redukcji natężenia bólu towarzyszącemu półpaścowi w razie wystąpienia epizodu.

Tolerancja szczepionki rekombinowanej jest dość dobra. Najczęściej stwierdzanymi niepożądanymi odczynami poszczepiennymi (NOP) są:

- odczyn miejscowy w miejscu iniekcji;
- gorączka;
- ból mięśni;
- zmęczenie;
- ból głowy;
- zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty).

Wyżej wymienione NOP-y występują u > 1/10 osób i utrzymują się zwykle nie dłużej niż 2–3 dni.

Niepożądane odczyny poszczepienne u chorych na nowotwory lite występują stosunkowo często i nie zależą od momentu podania pierwszej dawki w stosunku do rozpoczęcia leczenia przyczynowego. U chorych na nowotwory nie odnotowano wystąpienia innych NOP-ów w porównaniu z osobami nieobciążonymi chorobą nowotworową. Należy więc podkreślić, że szczepionka rekombinowana jest bezpieczna dla chorych na nowotwory.

Skuteczność szczepionki atenuowanej w profilaktyce półpaśca

Badań oceniających skuteczność szczepionki atenuowanej w populacji chorych z guzami litymi nie przeprowadzono. Głównym badaniem rejestracyjnym szczepionki atenuowanej było badanie *Shingles Prevention Study* (SPS). Kwalifikowano do niego osoby w wieku ≥ 60 . roku życia. Skuteczność ochronna szczepionki przeciw wystąpieniu półpaśca wynosiła 51%, z tym że była ona wyraźnie wyższa u osób do 70. roku życia niż osób starszych. Ponadto szczepionka wykazała skuteczność wynoszącą 67% w zakresie profilaktyki PHN, a także o około 61% łagodziła ból w przebiegu półpaśca. Szczepionka jest zarejestrowana w UE, natomiast na ten moment nie jest dostępna w Polsce.

Najczęstszym NOP-em jest odczyn w miejscu podania szczepionki, a do rzadszych należą ból mięśni i ból głowy.

Preferowaną formą uodpornienia przeciwko półpaścowi u pacjentów z nowotworami litymi wydaje się szczepionka rekombinowana. Przede wszystkim zaburzenia odporności pierwotne i nabyte, częste w przypadku pacjentów leczonych onkologicznie, są przeciwwskazaniem do stosowania szczepionki żywej z powodu ryzyka

replikacji wirusa. Dodatkowo szczepionka atenuowana jest wskazana w grupie osób ≥ 60 . roku życia, co istotnie zawęży grupę pacjentów, która mogłaby skorzystać z profilaktyki. Należy również podkreślić, iż odpowiedź poszczepienna po zastosowaniu szczepionki rekombinowanej utrzymuje się przez około 10 lat [9].

Zalecenia dotyczące szczepienia przeciw półpaścowi u chorych na nowotwory lite

Optymalnie należy podać pierwszą dawkę szczepionki 2–3 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia systemowego w związku z potrzebą ograniczenia ryzyka związanego z leukopenią po chemioterapii [10], ale dopuszczalne jest podanie w dniu rozpoczęcia. Druga dawka powinna być podana po 2 miesiącach. W szczególnych sytuacjach dopuszczalne jest podanie drugiej dawki po 6 miesiącach od pierwszego podania.

Jedynym stałym przeciwwskazaniem jest nadwrażliwość na składniki preparatu.

Grupy ryzyka

Chorzy obciążeni chorobą nowotworową stanowią grupę szczególnego ryzyka wystąpienia półpaśca [11]. Zaobserwowano wzrost odsetka chorych, u których wystąpił półpasiec, wraz z czasem od rozpoznania choroby nowotworowej [12]. Jest to szczególnie wyraźne w przypadku nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego, jednak nowotwory lite także stanowią czynnik ryzyka. Najliczniejszą grupą chorych z nowotworem litym, u których wystąpił półpasiec, są osoby z rozpoznaniem raka płuca.

Dodatkowo wśród chorych obciążonych chorobą nowotworową można wyodrębnić podgrupy podwyższonego ryzyka, co jest związane z rodzajem przeciwnowotworowego leczenia (tab. 2).

Radioterapia zaburza regionalne mechanizmy odpowiedzi immunologicznej, co może predysponować do rozwoju półpaśca w obszarze poddawanym napromienianiu. Napromienianie może być też przyczyną zaburzenia funkcji limfocytów T, co wynika z ich wrażliwości na promieniowanie jonizujące. Dotyczy to zwłaszcza chorych poddawanych radioterapii w lokalizacjach, które w głównej mierze odpowiadają za hematopoezę u osób dorosłych (miednica i odcinek lędźwiowy kręgosłupa w przypadku chorych na raka gruczołu krokowego i nowotwory kobiecego układu płciowego) [13]. Toksyczność hematologiczna i miejscowe zaburzenia odporności są dodatkowo potęgowane stosowaniem chemioterapii w przypadku leczenia skojarzonego z napromienianiem (radiochemioterapia) [14].

Szczególną grupą pacjentów są osoby z nowotworami regionu głowy i szyi poddawani radiochemioterapii.

Tabela 2. Wybrane schematy leczenia związane ze zwiększonym ryzykiem reaktywacji wirusa *herpes zoster*

Rak piersi	Drobnokomórkowy rak płuca	Rak żołądka	Mięsaki
Doksorubicyna + cyklofosfamid -> paklitaksel — schemat z zagęszczeniem dawki	Ifosfamid + karboplatyna + etopozyd Topotekan	Docetaksel + cisplatyna + fluorouracyl	Doksorubicyna + ifosfamid + dakarbazyna
Rak jajnika	Nowotwory zarodkowe	Rak urotelialny	Glejak wielopostaciowy
Topotekan	Winblastyna + ifosfamid + cisplatyna	Winblastyna + doksorubicyna + metotreksat + cisplatyna	Temozolomid + radioterapia (+ glikokortykosteroidy)

Intensywność leczenia powoduje, że populacja ta jest obciążona szczególnie wysokim ryzykiem reaktywacji wirusa *herpes zoster* i to pod postacią rzadszych postaci półpaśca związanych z zajęciem nerwów czaszkowych. Powikłanie tego typu może być przyczyną zaburzenia właściwego rytmu terapii, co przekłada się na pogorszenie wyników leczenia.

Uodpornienie za pomocą szczepienia powinno być zastosowane u chorych przed zaplanowaną chemioterapią jedno- lub wielolekową w związku z dużym ryzykiem rozwoju limfopenii lub znacznej i długotrwałej (> 7 dni) neutropenii.

Kortykosteroidoterapia w dawce ≥ 10 mg prednizonu lub jego ekwiwalentu prowadzona przez okres ponad 14 dni zwiększa ryzyko reaktywacji HZV, co dotyczy przyjmujących przewlekłe glikokortykosteroidy podczas leczenia przeciwnowotworowego (np. w skojarzeniu z octanem abirateronu, docetakselem lub kabazytakselem) i otrzymujących długotrwałe glikokortykosteroidy lub inne leki immunosupresyjne (np. mykofenolan mofetylu) z powodu powikłań immunoterapii.

Chorzy poddawani przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) mają istotnie wyższe ryzyko rozwoju półpaśca [15]. U chorych na nowotwory lite HSCT jest stosowane rzadko i dotyczy jedynie wybranych osób z nawrotowymi nowotworami zarodkowymi.

Chorzy otrzymujący inhibitory PI3K (kinaza fosfadylo-3-inozytolu) mają również wyższe ryzyko reaktywacji VZV (w warunkach polskich dostępny jest alpelisyb w leczeniu zaawansowanego raka piersi) [16].

Decyzja o zastosowaniu profilaktyki reaktywacji VZV powinna być podejmowana indywidualnie po uwzględnieniu znanych czynników ryzyka.

Podsumowanie

Powszechność wirusa *varicella zoster* powoduje, że praktycznie każdy może być zagrożony rozwojem półpaśca. Choroba nowotworowa jest istotnym czynnikiem ryzyka, na który mogą nakładać się czynniki dodatkowe (np. wiek > 50. roku życia lub immunodeficyt). Aktywna choroba zakaźna stanowi istotny problem

kliniczny, zaburzając rytm leczenia przeciwnowotworowego, a także zagraża rozwojem bardzo uciążliwych powikłań, takich jak neuralgia popółpaścowa.

Rekombinowana szczepionka przeciw *herpes zoster* jest skuteczną i bezpieczną formą profilaktyki przed wystąpieniem półpaśca u chorych z deficytem odporności (w tym u chorych z nowotworami litymi). Konieczne są dalsze badania, które ocenią, które grupy chorych odniosą największą korzyść z profilaktyki pierwotnej zakażenia wirusem półpaśca. Obecnie wydaje się, że należy zastosować profilaktykę u chorych, którzy w związku ze specyfiką jednostki chorobowej lub z prowadzonym leczeniem są najbardziej narażeni na upośledzenie odporności komórkowej, a co za tym idzie reaktywację wirusa.

Informacje o artykule i deklaracje

Finansowanie

Brak.

Podziękowania

Brak.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Patil A, Goldust M, Wollina U. : A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses*. 2022; 14(2), doi: [10.3390/v14020192](https://doi.org/10.3390/v14020192), indexed in Pubmed: [35215786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35215786/).
- Shaikh S, Ta CN. Evaluation and management of herpes zoster ophthalmicus. *Am Fam Physician*. 2002; 66(9): 1723–1730, indexed in Pubmed: [12449270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12449270/).
- Muecke M, Amedee RG. Herpes zoster oticus: diagnosis and management. *J La State Med Soc*. 1993; 145(8): 333–335, indexed in Pubmed: [8228542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8228542/).
- Bakshi SS, Ramesh S, Annam CS. Ramsay Hunt Syndrome. *Am J Med*. 2022; 135(6): e125–e126, doi: [10.1016/j.amjmed.2022.01.035](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.01.035), indexed in Pubmed: [35219691](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35219691/).
- Sullivan KM, Farraye FA, Winthrop KL, et al. Safety and efficacy of recombinant and live herpes zoster vaccines for prevention in at-risk adults with chronic diseases and immunocompromising conditions. *Vaccine*. 2023; 41(1): 36–48, doi: [10.1016/j.vaccine.2022.10.063](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.10.063), indexed in Pubmed: [36460534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36460534/).
- Soydas Turan B, Bozkurt MF. Unusual Presentation of Herpes Zoster Infection Mimicking Soft Tissue Metastases of Breast Cancer on

- 18F-FDG PET/CT Imaging. *Clin Nucl Med.* 2021; 46(8): 669–670, doi: [10.1097/RLU.0000000000003580](https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003580), indexed in Pubmed: [33782282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782282/).
7. Tayyar R, Ho D. Herpes Simplex Virus and Varicella Zoster Virus Infections in Cancer Patients. *Viruses.* 2023; 15(2), doi: [10.3390/v15020439](https://doi.org/10.3390/v15020439), indexed in Pubmed: [36851652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36851652/).
 8. Vink P, Delgado Mingorance I, Maximiano Alonso C, et al. Zoster-028 Study Group. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in patients with solid tumors, vaccinated before or during chemotherapy: A randomized trial. *Cancer.* 2019; 125(8): 1301–1312, doi: [10.1002/cncr.31909](https://doi.org/10.1002/cncr.31909), indexed in Pubmed: [30707761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30707761/).
 9. Strezova A, Diez-Domingo J, Al Sh, et al. Long-term Protection Against Herpes Zoster by the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Interim Efficacy, Immunogenicity, and Safety Results up to 10 Years After Initial Vaccination. *Open Forum Infect Dis.* 2022; 9(10): ofac485.
 10. Pedrazzoli P, Lasagna A, Cassaniti I, et al. Vaccination for herpes zoster in patients with solid tumors: a position paper on the behalf of the Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). *ESMO Open.* 2022; 7(4): 100548, doi: [10.1016/j.esmoop.2022.100548](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100548), indexed in Pubmed: [35853350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35853350/).
 11. Sullivan KM, Farraye FA, Winthrop KL, et al. Safety and efficacy of recombinant and live herpes zoster vaccines for prevention in at-risk adults with chronic diseases and immunocompromising conditions. *Vaccine.* 2023; 41(1): 36–48, doi: [10.1016/j.vaccine.2022.10.063](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.10.063), indexed in Pubmed: [36460534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36460534/).
 12. Yenikomshian MA, Guignard AP, Haguinet F, et al. The epidemiology of herpes zoster and its complications in Medicare cancer patients. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 106, doi: [10.1186/s12879-015-0810-6](https://doi.org/10.1186/s12879-015-0810-6), indexed in Pubmed: [25888128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25888128/).
 13. Sini C, Fiorino C, Perna L, et al. Dose-volume effects for pelvic bone marrow in predicting hematological toxicity in prostate cancer radiotherapy with pelvic node irradiation. *Radiother Oncol.* 2016; 118(1): 79–84, doi: [10.1016/j.radonc.2015.11.020](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.11.020), indexed in Pubmed: [26702990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26702990/).
 14. Sullivan KM, Farraye FA, Winthrop KL, et al. Safety and efficacy of recombinant and live herpes zoster vaccines for prevention in at-risk adults with chronic diseases and immunocompromising conditions. *Vaccine.* 2023; 41(1): 36–48, doi: [10.1016/j.vaccine.2022.10.063](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.10.063), indexed in Pubmed: [36460534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36460534/).
 15. Schuchter LM, Wingard JR, Piantadosi S, et al. Herpes zoster infection after autologous bone marrow transplantation. *Blood.* 1989; 74(4): 1424–1427, indexed in Pubmed: [2548641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2548641/).
 16. Davis JS, Ferreira D, Paige E, et al. Infectious Complications of Biological and Small Molecule Targeted Immunomodulatory Therapies. *Clin Microbiol Rev.* 2020; 33(3), doi: [10.1128/CMR.00035-19](https://doi.org/10.1128/CMR.00035-19), indexed in Pubmed: [32522746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32522746/).

Piotr Radziwon^{1,2}, Maciej Krzakowski³, Ewa Kalinka⁴, Piotr Wysocki⁵, Marek Z. Wojtukiewicz^{6,7}

¹Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolечnictwa w Białymstoku

²Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

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

⁴Klinika Onkologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

⁵Klinika i Katedra Onkologii, Uniwersytet Jagielloński — Collegium Medicum w Krakowie

⁶Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁷Oddział Onkologii Klinicznej im. dr E. Pileckiej z pododdziałem Chemioterapii Diennej, Białostockie Centrum Onkologii w Białymstoku

Niedokrwistość u chorych na nowotwory — leczenie

Anemia in cancer patients — treatment

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Piotr Radziwon

Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny
w Białymstoku

e-mail: piotr.radziwon@wp.pl

STRESZCZENIE

Niedokrwistość jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym u chorych na nowotwory. Przed podjęciem decyzji o sposobie leczenia chorych z niedokrwistością — o ile pozwala na to ich stan kliniczny — należy wykonać badania, które pozwolą na ustalenie przyczyny niedokrwistości i umożliwią jej leczenie przyczynowe i/lub obciążone najmniejszym ryzykiem wystąpienia reakcji niepożądanych. Przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych (KKCz) są zarezerwowane dla przypadków, w których: wyrównanie niedoborów nie przyniosło oczekiwanego efektu, nie ma wskazań do stosowania leków stymulujących erytropoezę (ESA), a poziom niedokrwistości nie pozwala na włączenie lub kontynuację leczenia przeciwnowotworowego albo powoduje znaczące objawy. Restrykcyjna strategia przetaczania KKCz zakłada utrzymywanie stężenia hemoglobiny (Hb) zwykle pomiędzy 7 g/dl a 9 g/dl i przetaczanie KKCz dopiero wtedy, gdy stężenie Hb wynosi < 7 g/dl. Restrykcyjna strategia, w porównaniu do liberalnej, zmniejsza zużycie krwi bez zwiększania śmiertelności i chorobowości w onkologii, a także bez istotnego wpływu na krwawienie lub długość hospitalizacji i może być bardziej odpowiednia dla jakości życia pacjentów i ekonomii leczenia. Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, ESA mogą być stosowane u chorych na nowotwory niemieloidalne z niedokrwistością indukowaną chemioterapią. Ryzyko związane ze stosowaniem ESA obejmuje występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych i nadciśnienia tętniczego. Celem podawania ESA jest uzyskanie takiego stężenia Hb, które usunie potrzebę przetoczenia KKCz. W związku z coraz powszechniejszym stosowaniem immunoterapii z udziałem inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej u chorych na nowotwory należy mieć na uwadze wpływ przetoczeń składników krwi na układ immunologiczny. Leki stymulujące erytropoezę, w przeciwieństwie do KKCz mają korzystny wpływ na układ immunologiczny.

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

ABSTRACT

Anemia is an unfavorable predictor in cancer patients. Before the decision on the method of treatment of anemia, if the patient's clinical condition allows, the diagnosis should be performed to determine the cause of the anemia and allow for its causal treatment and/or treatment with the least risk of adverse reactions. Transfusions of red cell concentrates (RCCs) are reserved for cases in which: compensating for deficiencies does not provide the expected results, there is no indication for erythropoiesis-stimulating agents (ESAs), and when the level of anemia does not allow for the inclusion or continuation of anticancer therapy or causes significant symptoms. The restrictive strategy of transfusing the RCCs involves maintaining the hemoglobin (Hb) concentration usually between 7 g/dL and 9 g/dL and transfusing the RCCs only when the Hb concentration is < 7 g/dL. A restrictive strategy, compared to a liberal one, reduces blood usage without increasing mortality and morbidity of oncological patients, without significantly affecting bleeding or length of hospitalization, and may be more appropriate for patient quality of life and treatment economics. According to the registered indications, ESAs can be used in non-malignant cancer patients with cancer-induced chemotherapy. Risks associated with the use of ESAs include the occurrence of thromboembolic complications and hypertension. The goal of administering ESAs is to achieve a Hb concentration that removes the need for transfusion of the RCCs. With the increasing use of immunotherapy with immune checkpoint inhibitors, the effect of blood component transfusions on the immune system should be considered. ESAs, unlike RCCs, have a beneficial effect on the immune system.

Keywords: anemia, chemotherapy-induced anemia, cancer, blood transfusion, erythropoiesis-stimulating agents

Przyczyny niedokrwistości w przebiegu choroby nowotworowej

Niedokrwistość występuje u ponad połowy chorych na nowotwory i stanowi istotny problem kliniczny [1]. W zależności od stężenia hemoglobiny (Hb) wyróżnia się niedokrwistość łagodną (Hb > 10 g/dl, ale poniżej wartości prawidłowej), umiarkowaną (Hb 8–10 g/dl), ciężką (Hb 6,5–7,9 g/dl) i zagrażającą życiu (Hb < 6,5 g/dl).

Najważniejszymi przyczynami niedokrwistości są:

- niedobory:
 - żelaza w następstwie krwawienia z guza i do jego wnętrza lub po zabiegach chirurgicznych;
 - kwasu foliowego wskutek niedożywienia;
 - witaminy B12 związane z zaburzeniami wchłaniania (np. po gastrektomii, w nowotworach przewodu pokarmowego);
 - hemoliza immunologiczna (chłoniaki, przewlekła białaczka limfatyczna, raki gruczołowe) i nieimmunologiczna (np. mikroangiopatyjna w nowotworach produkujących śluz lub raku prostaty zwykle retikulocyty < 2‰);
 - supresja szpiku po systemowym stosowaniu leków cytotoksycznych (zwłaszcza nefrotoksycznych) lub po napromienianiu > 20% objętości szpiku;
 - zahamowanie erytropoezy spowodowane nowotworowym nacieczeniem szpiku;
 - erytrofagocytoza w chłoniakach histiocytarnych;
 - zahamowanie erytropoezy wskutek supresji wytwarzania endogennej erytropoetyny (np. przez cytokiny) lub nieprawidłowej utylizacji żelaza [najczęstsza przyczyna, czyli tzw. funkcjonalny (czynnościowy) niedobór żelaza, który daje obraz niedokrwistości chorób przewlekłych (ACD, *anemia of chronic disease*)].
- Jednym z głównych mechanizmów powstawania niedoboru żelaza w chorobie przewlekłej, nowotworowej oraz przewlekłym stanie zapalnym jest nadmierna produkcja i uwalnianie hepcydyny. Jest to białko regulatorowe produkowane w wątrobie pod wpływem stymulacji cytokinowej [głównie cytokiny prozapalne (*interleukines*): IL-1, IL-6, IL-10 oraz IFN- γ (*interferon gamma*) lub TNF- α (*tumor necrosis factor alfa*)] [2]. Hepcydyna poprzez blokowanie ferroportyny (białko transportujące żelazo przez błonę enterocyty) hamuje wchłanianie żelaza do krwi z przewodu pokarmowego i w konsekwencji doprowadza do bezwzględnego niedoboru żelaza (ryc. 1) [3]. Ponadto blokuje wykorzystanie zmagazynowanego żelaza, co pomimo wystarczających zapasów prowadzi do czynnościowego niedoboru. Dodatkowo cytokiny prozapalne obniżają wrażliwość proerytroblastów na erytropoetynę, co upośledza przeżycie dojrzałych erytrocytów we krwi [3].

Zdrowy człowiek posiada zapasy żelaza wystarczające do maksymalnie 2-krotnego zwiększenia erytropoezy.

Utrata krwi lub upośledzone wchłanianie prowadzą do prawdziwego niedoboru żelaza ze stężeniem ferrytyny < 30 ng/ml i saturacją transferryiny < 15%. Nieprawidłowe wartości powyższych parametrów są klasycznymi wskazaniami do stosowania preparatów żelaza. Należy pamiętać, że u chorych na nowotwory często obserwuje się funkcjonalny niedobór żelaza (ferrytyna \leq 800 ng/ml, saturacja transferryiny < 20%).

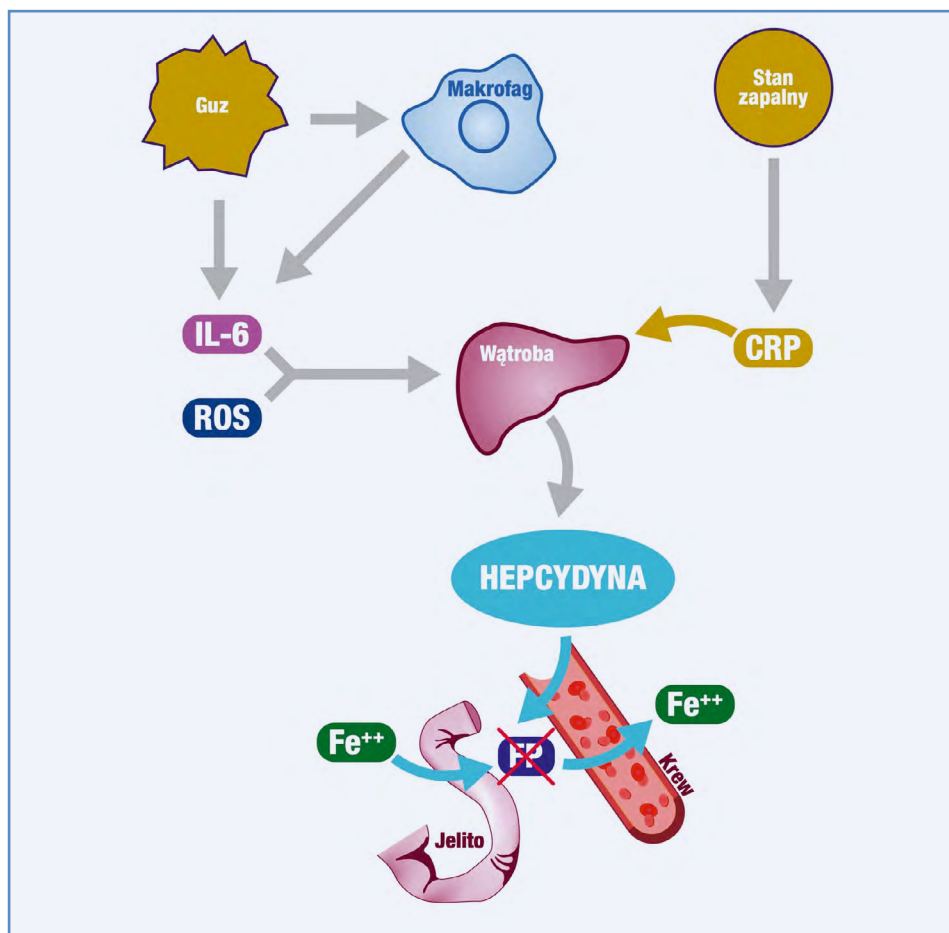
Oprócz wyżej wymienionych, do nieprawidłowych parametrów laboratoryjnych w przypadku niedoboru żelaza należą:

- średnia objętości krwinki (MCV, *mean cell volume*) — obniżona;
- rozkład objętości krwinek czerwonych (RDW, *red cell distribution width*) podwyższony;
- liczba hipochromicznych erytrocytów podwyższona;
- zawartość Hb w retikulocytach obniżona;
- stężenie żelaza obniżone;
- stężenie rozpuszczalnych receptorów transferryiny (sTfR, *soluble transferrin receptor*) podwyższone;
- całkowita zdolność wiązania żelaza (TIBC, *total iron-binding capacity*) podwyższona.

Na podstawie oceny średniej objętości krwinki niedokrwistość może być:

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

Chorych, u których rozpoznaje się niedokrwistość związaną z chorobą nowotworową, można podzielić na dwie zasadnicze grupy. Do pierwszej należą będą chorzy mający prawidłowe stężenie Hb przed rozpoczęciem leczenia, u których niedokrwistość pojawia się na skutek zastosowanej terapii (niedokrwistość indukowana chemioterapią). Drugą grupę stanowią chorzy z niedokrwistością poprzedzającą leczenie, która jest w głównej mierze skutkiem przewlekłego stanu zapalnego towarzyszącego zaawansowanej chorobie nowotworowej (niedokrwistość indukowana chorobą nowotworową).



Rycina 1. Mechanizm powstawania niedoboru żelaza w chorobie nowotworowej i przyczyny nieskuteczności doustnej suplementacji tego pierwiastka; FP (*ferroportin*) — ferroportyna; CRP (*C-reactive protein*) — białko c-reaktywne; ROS (*reactive oxygen species*) — wolne rodniki tlenowe; IL-6 (*interleukine 6*) — interleukina 6

Znaczenie rokownicze niedokrwistości u chorych na nowotwory

Niedokrwistość jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym progresji choroby nowotworowej, przeżycia chorych i zgonu [4–8]. Ponadto jest negatywnym czynnikiem prognostycznym przeżycia u chorych we wczesnym stadium raka płuc, piersi, okrężnicy i żeńskiego układu płciowego, kwalifikowanych do leczenia chirurgicznego [6, 9, 10]. Dostępne dowody wskazują także na korelację nasilenia/ciężkości niedokrwistości z obniżeniem skuteczności chemioterapii i/lub radioterapii i gorszym rokowaniem u tych chorych [11–16]. Choć dane eksperymentalne i kliniczne wskazują wprawdzie, że hipoksja ma negatywny wpływ na skuteczność leczenia przeciwnowotworowego [17–20], to istnieją również dowody na to, że przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) nie mają istotnego wpływu na poprawę efektów leczenia u chorych z niedokrwistością [21]. Następnym niedokrwistości jest również negatywny wpływ na jakość życia chorych oraz postępujące pogarszanie się funkcji

poznawczych i spadek energii życiowej [22, 23]. Objawami obniżającej się jakości życia są: apatia, duszność, anoreksja, trudności w koncentracji uwagi, które mogą także obniżać motywację chorych do kontynuacji leczenia i zaangażowanie do ścisłego dostosowania się do zaplanowanego postępowania [24].

Diagnostyka

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

Wskazane jest wykonanie następujących badań:

- morfologia krwi;
- liczba retykulocytów;
- stężenie żelaza;
- TIBC;

- e. wysycenie transferyny;
 - f. stężenie ferrytyny;
 - g. stężenie kwasu foliowego;
 - h. stężenie witaminy B12;
 - i. badanie krwi utajonej w kale;
 - j. parametry oceniające wydolność nerek.
Dodatkowo o ile uzasadnione — można ocenić:
 - a. stężenie erytropoetyny;
 - b. stężenie TSH (*thyroid-stimulating hormone*);
 - c. bezpośredni test antyglobulinowy (przewlekła białaczka limfocytowa, chłoniaki, choroba autoimmunologiczna w wywiadzie);
 - d. badanie w kierunku hemoglobinopatii.
- Gdy nie udaje się zdiagnozować przyczyny niedokrwistości w przebiegu nowotworu, klasyfikuje się ją jako niedokrwistość indukowaną nowotworem.

Leczenie

W postępowaniu u chorych na nowotwory z niedokrwistością należy w miarę możliwości stosować leczenie przyczynowe i w pierwszej kolejności wyrównać zdiagnozowane niedobory (w szczególności — żelazo, witamina B12, kwas foliowy). Jeżeli wyrównanie niedoborów nie przynosi oczekiwanych efektów i mimo leczenia przeciwnowotworowego niedokrwistość się nie zmniejsza, można rozważyć podanie leków stymulujących erytropoezę (ESA, *erythropoiesis stimulating agents*). Do ESA należą epoetyna (alfa, beta, theta) oraz darbepoetyna alfa. Leki z grupy ESA działają poprzez stymulację receptorów dla erytropoetyny. Przetoczenia KKCz są zarezerwowane do przypadków, w których: wyrównanie niedoborów nie przyniosło oczekiwanego efektu, nie ma wskazań do stosowania ESA, a poziom niedokrwistości nie pozwala na włączenie lub kontynuację leczenia przeciwnowotworowego albo powoduje znaczące objawy (w szczególności: tachykardia, tachypnoe, hipotensja ortostatyczna).

Ograniczenia i ryzyko związane z przetaczaniem KKCz

Zaletami przetaczania KKCz są:

- szybkie podwyższanie stężenia hemoglobiny u chorych z niedokrwistością i niwelowanie jej objawów;
 - skuteczność niezależnie od przyczyny niedokrwistości.
- Przetoczenia KKCz stwarzają jednak także ryzyko wystąpienia reakcji niepożądanych (tab. 1, 2). U chorych na nowotwory poddawanych przetoczeniom składników krwi stwierdza się:
- krótszy czas przeżycia całkowitego [25–29];
 - wcześniejsze występowanie nawrotów nowotworów [29–31];
 - większą śmiertelność z powodu nawrotu choroby nowotworowej [31, 32];

Tabela 1. Niepożądane immunizacyjne reakcje poprzetoczeniowe

Wczesne	Opóźnione
Ostry odczyn hemolityczny	Opóźniony odczyn hemolityczny
TRALI	TA-GvHD
Niehemolityczny odczyn gorączkowy	Poprzetoczeniowa skaza małopłytkowa
Odczyn anafilaktyczny	Alloimmunizacja do antygenów krwinek
Pokrzywka	Immunsupresja

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

Tabela 2. Niepożądane nieimmunizacyjne reakcje poprzetoczeniowe

Wczesne	Opóźnione
Hemoliza nieimmunologiczna	Hemosyderoza
TACO	Przeniesienie zakażenia wirusowego, bakteryjnego, pierwotniakowego
Posocznica	Przeniesienie prionów
Zator powietrzny	
Zatrucie cytrynianem	
Zakrzepica/zator	

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

- większą liczbę powikłań pooperacyjnych (w tym infekcji) [33–36];
- wydłużenie czasu hospitalizacji [37];
- większe ryzyko zachorowania na chłoniaki [38];
- większe ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych [39, 40].

Ze względu na możliwość wystąpienia wielu poprzetoczeniowych reakcji niepożądanych (w tym śmiertelnych) oraz mając na względzie, że za większość z nich odpowiada obecność leukocytów w składnikach krwi, wskazane jest stosowanie profilaktyki poprzez redukcję leukocytów w składnikach krwi i/lub napromieniowanie promieniami jonizującymi. Wskazania do stosowania modyfikowanych KKCz podano w punkcie 6.

Zasady i ograniczenia leczenia czynnikami stymulującymi erytropoezę

Cel leczenia czynnikami stymulującymi erytropoezę

Stosowanie ESA ogranicza liczbę koniecznych przetoczeń KKCz, nie naraża na ryzyko wystąpienia poprzetoczeniowych reakcji niepożądanych oraz poprawia jakość życia chorych z niedokrwistością związaną ze

stosowaniem chemioterapii (CIA, *chemotherapy induced anemia*). Celem podawania ESA jest uzyskanie takiego stężenia Hb, które usunie potrzebę przetoczenia KKCz. Stosując ESA, nie powinno się przekraczać stężenia Hb 12 g/dl.

Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami ESA mogą być stosowane u chorych na nowotwory niemiełoidalne z CIA. Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*), ESA mogą być także stosowane u chorych z zespołem mielodysplastycznym jako leczenie pierwszego rzutu niedokrwistości w zespołach mielodysplastycznych niskiego ryzyka u pacjentów bez del (5q) [41, 42].

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

We wszystkich metaanalizach potwierdzono skuteczność ESA w zakresie zmniejszenia częstości przetoczeń krwi, co jest głównym celem stosowania ESA u chorych z CIA [43, 44].

Ryzyko związane ze stosowaniem czynników stymulujących erythropoezę

Powikłania zakrzepowo-zatorowe

Należy zwrócić uwagę, że na wzrost ryzyka zakrzepowo-zatorowego u chorych na nowotwory składać się może wiele czynników. Najistotniejszymi z nich są: wysoki hematokryt, zaawansowany wiek chorego, dłuższe unieruchomienie, duże zabiegi operacyjne, mnogie urazy, niekontrolowane nadciśnienie, incydent zakrzepowo-zatorowy w wywiadzie, przewlekła niewydolność serca oraz sam typ nowotworu [45]. Znacznie wyższe ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych występuje w raku trzustki i raku żołądka oraz w szpiczaku plazmacytowym w trakcie leczenia lekami immunomodulującymi [46, 47]. Nie ma jednak przekonujących dowodów klinicznych, że stosowanie ESA dodatkowo zwiększa ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych u chorych leczonych lenalidomidem lub talidomidem [48, 49].

W związku z brakiem prospektywnych badań z randomizacją, w których wykazano by, że leczenie przeciwzakrzepowe zmniejsza ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych u osób otrzymujących ESA oraz wnioskami z metaanaliz wskazującymi na względnie niskie ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych leczonych ESA zgodnie z obecnie uznanymi wskazaniami samo leczenie ESA nie jest zaleceniem do stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej [50].

Należy mieć jednak na względzie inne czynniki ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych na nowotwory i uwzględnić podawanie ESA przy indywidualnym dla każdego pacjenta szacowaniu

tego ryzyka. Pomocne przy tym mogą być uznane algorytmy obliczania wskaźnika ryzyka dla chorych leczonych ambulatoryjnie (przykład w tab. 3 [51]) lub hospitalizowanych (przykład w tab. 4 [52]). Podsumowanie wyników badań klinicznych z randomizacją nie wykazało negatywnego wpływu generowanego przez stosowanie ESA ryzyka zakrzepowo-zatorowego na ogólną przeżywalność chorych onkologicznych oraz progresję choroby [53].

Tabela 3. Model oceny ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych leczonych ambulatoryjnie (Skala Khorany) [51]

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

BMI (*body-mass index*) — wskaźnik masy ciała

Tabela 4. Model oceny ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych leczonych stacjonarnie (Skala Padewska) [52]

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

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

Nadciśnienie tętnicze — szczególnie narażeni chorzy z przewlekłą niewydolnością nerek

Gdy ESA stosowane są zgodnie z dokumentacją rejestracyjną i na podstawie rekomendacji w zakresie leczenia niedokrwistości indukowanej chemioterapią i nie są wykorzystywane w przypadku stężenia Hb wynoszącego ≥ 12 g/dl, wówczas nie obserwuje się niekorzystnego wpływu na czas przeżycia całkowitego, jak również nie ma dowodów z badań klinicznych (pojedynczych lub metaanaliz) wskazujących na stymulujący wpływ ESA na progresję choroby nowotworowej lub jej nawrót [54–70].

Zasady i ograniczenia leczenia preparatami żelaza

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

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

- Przeciwwskazania do suplementacji żelaza to czynne zakażenie, leczenie lekami mającymi działanie kardi toksyczne oparte na generowaniu wolnych rodników tlenowych (antracykliny, leki alkilujące i alkaloidy roślinne).
- Droga podania żelaza — ze względu na bardzo częste w chorobie nowotworowej znacznie ograniczone wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego należy podawać preparaty żelaza drogą dożylną.
- Dawka żelaza wynosi 1000 mg jednorazowo lub podzielona, w zależności od rodzaju leku.

Restrykcyjna versus liberalna strategia przetaczania KKCz

Restrykcyjna strategia przetaczania KKCz zakłada utrzymywanie stężenia Hb zwykle między 7 g/dl i 9 g/dl, a przetaczanie KKCz jest wskazane dopiero wtedy, gdy stężenie Hb wynosi < 7 g/dl. Celem liberalnej strategii jest utrzymywanie stężenia Hb między 10 g/dl i 12 g/dl oraz przetaczanie KKCz, gdy stężenie Hb spada < 10 g/dl. Restrykcyjna strategia, w porównaniu do liberalnej, zmniejsza zużycie krwi bez zwiększania śmiertelności i chorobowości w onkologii, a także bez istotnego wpływu na krwawienie lub długość hospitalizacji i może być odpowiedniejsza dla jakości życia pacjentów i ekonomii leczenia [71–73]. Metaanaliza wykazała, że w ogólnej grupie chorych restrykcyjne przetaczanie KKCz istotnie zmniejszyło liczbę ostrych zespołów wieńcowych, powtórnego krwawienia, zakażeń bakteryjnych oraz ryzyko zgonu [74].

U chorych poddanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych stosowanie restrykcyjnej strategii przetoczeń jest tak samo skuteczne jak strategii liberalnej mierzonej jakością życia i skutecznością przeszczepu komórek krwiotwórczych [75]. U chorych poddawanych radioterapii nie stwierdzono istotnych różnic w całkowitym przeżyciu i miejscowej kontroli po 5 latach, mimo wyższego stężenia hemoglobiny w grupie otrzymującej przetoczenia [21].

Bezpieczeństwo strategii restrykcyjnej może się jednak różnić między krytycznie chorymi i osobami w okresie okołoperacyjnym. U krytycznie chorych restrykcyjna strategia istotnie zmniejszyła 30-dniową śmiertelność oraz zredukowała ryzyko zatoru/udaru niedokrwiennego, zużycia KKCz, reakcji poprzetoczeniowych i długości pobytu w szpitalu. Dane dotyczące przetoczeń u chorych w okresie okołoperacyjnym są niejednoznaczne i nie wskazują na przewagę jednej strategii przetaczania KKCz [76].

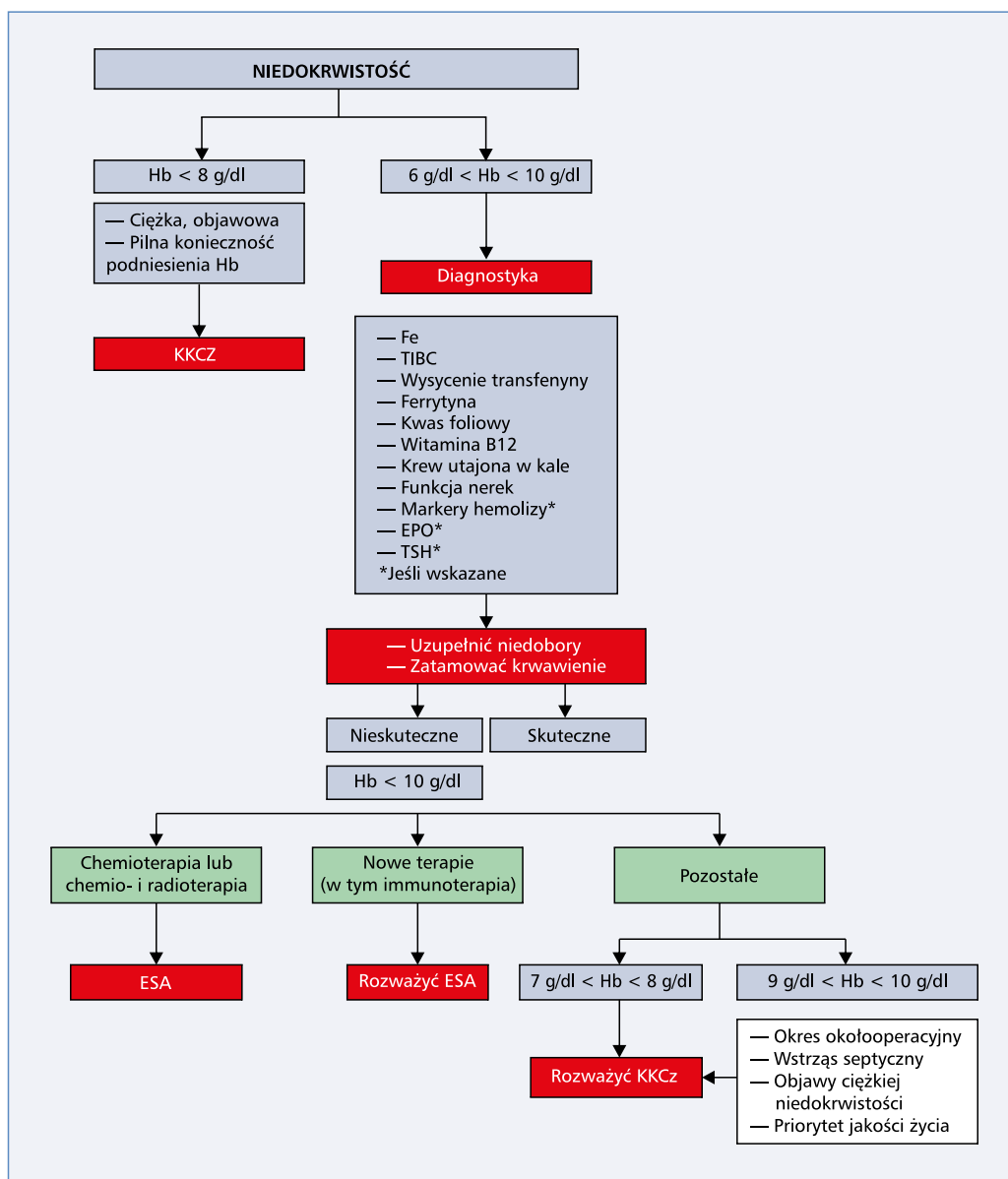
U chorych ze wstrząsem septycznym obserwowano trend na korzyść liberalnych przetoczeń [77].

Nie bez znaczenia jest mniejsza liczba niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych obserwowanych przy stosowaniu strategii restrykcyjnej [78]. Co więcej, istnieją doniesienia wskazujące, że liberalna strategia przetaczania krwinek czerwonych wiąże się z wyższą śmiertelnością w porównaniu ze strategią restrykcyjną [74].

Należy podkreślić, że we wczesnych stadiach choroby nowotworowej obserwowano statystycznie istotną dodatnią korelację między przetoczeniem KKCz i krótszym czasem przeżycia całkowitego oraz większą śmiertelnością. Zdaniem autorów niniejszych zaleceń istnieje ryzyko związane z leczeniem przetoczeniami KKCz niedokrwistości we wczesnym stadium choroby nowotworowej. Najprawdopodobniej jest to spowodowane immunomodulującym działaniem przetoczonego składnika krwi, które hamuje układ immunologiczny biorcy i osłabia jego funkcję kontrolującą rozwój choroby nowotworowej. W przypadku braku innej możliwości leczenia niedokrwistości u chorych na nowotwory zaleca się stosowanie restrykcyjnej strategii przetaczania KKCz. Można rozważyć liberalne stosowanie przetoczeń KKCz u chorych ze wstrząsem septycznym i chorych w okresie okołoperacyjnym.

Wpływ przetoczeń KKCz na układ immunologiczny

W związku z coraz powszechniejszym stosowaniem immunoterapii z udziałem inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi u chorych na nowotwory należy mieć na uwadze wpływ przetoczeń składników krwi na układ immunologiczny. Indukowane przetoczeniem składników krwi uwalnianie cytokin (m.in. IL-6, IL-8, IL-10) ma udowodnione działanie prozapalne i immunosupresyjne i nie można wykluczyć jego klinicznie istotnej interakcji z mechanizmem działania leków modulujących układ immunologiczny [79]. Istnieją pierwsze dowody



Rycina 2. Algorytm postępowania w niedokrwistości u chorych na nowotwory; Hb — hemoglobina; EPO (erythropoietin) — erytopoetyna; ESA (erythropoiesis stimulating agents) — czynniki stymulujące erytropoezę; Fe (ferrum) — żelazo; KCCz — koncentrat krwinek czerwonych; TIBC (total iron-binding capacity) — całkowita zdolność wiązania żelaza

kliniczne na negatywny wpływ przetoczeń na długość przeżycia i czas do wznowy chorych na nowotwory leczonych inhibitorami punktów kontrolnych [80]. Nie należy zatem stosować przetoczeń KCCz jako uniwersalnego sposobu leczenia niedokrwistości u chorych na nowotwory, a ograniczać je tylko do sytuacji, w których są one jedynym skutecznym sposobem podniesienia stężenia hemoglobiny lub są wskazania do niezwłocznego znielowania lub złagodzenia objawów niedokrwistości.

Wpływ ESA na układ immunologiczny

Warto zwrócić uwagę, że ESA, w przeciwieństwie do KCCz mają pozytywny wpływ na układ immunologiczny. Między innymi zmniejszają ekspresję genów prozapalnych cytokin (IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α), obniżają stężenie IL-1 α i IL-6 oraz powodują spadek liczby komórek mających działanie supresyjne (CD8+CD152+) [81–84].

Zalecenia

Algorytm postępowania w leczeniu niedokrwistości u chorych na nowotwory przedstawiono na rycinie 2.

Wskazania do rozpoczęcia leczenia niedokrwistości

W większości przypadków niedokrwistości normowolemicznej ze stężeniem Hb > 7 g/dl zapewnione jest prawidłowe utlenowanie tkanek bez konieczności uruchamiania mechanizmów adaptacyjnych, o ile wykonywane są zwykle czynności życiowe niewymagające większego wysiłku fizycznego. Przetaczanie krwinek czerwonych większości osób ze stężeniem Hb > 7 g/dl nie zwiększa ilości tlenu dostarczanego do narządów.

U chorych z objawami ciężkiej niedokrwistości (objawy choroby niedokrwiennej serca, tachykardia, duszność, hipotensja ortostatyczna, męczliwość) wskazane jest przetoczenie krwinek czerwonych, gdy stężenie Hb wynosi < 8 g/dl. Większość chorych — nawet w stanie ciężkim dobrze toleruje stężenie Hb w granicach 7–10 g/dl [85].

Jeżeli u chorego stężenie Hb wynosi > 6 g/dl i nie występują objawy ciężkiej niedokrwistości wymagające pilnego przetoczenia KKCz, zaleca się diagnostykę przyczyn/y niedokrwistości i zastosowanie postępowania stosowanego do diagnozy (np. wyrównanie niedoboru żelaza, zahamowanie krwawienia, zahamowanie hemolizy).

Jeżeli powyższe postępowanie nie przynosi oczekiwanych efektów (wzrostu stężenia Hb > 8 g/dl), można rozważyć zastosowanie ESA. U chorych otrzymujących chemioterapię lub łącznie chemioterapię i radioterapię ESA powinny zostać włączone przy stężeniu Hb w granicach < 10 g/dl, jeśli występują objawy związane z niedokrwistością. Stosowanie ESA można rozważyć u wybranych chorych bez objawów niedokrwistości poddawanych chemioterapii przy stężeniu Hb wynoszącym < 8 g/dl.

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

Ze względu na istotny i negatywny wpływ przetoczeń na układ immunologiczny oraz korzystny efekt przeciwwzpalny i stymulujący układ immunologiczny ESA wydaje się, że w przypadku chorych poddawanych immunoterapii bardziej niż KKCz optymalnym sposobem leczenia niedokrwistości może być stosowanie ESA. W chwili obecnej pojedyncze dowody naukowe z prób klinicznych nie pozwalają na formułowanie arbitralnych zaleceń w tym zakresie. Przed podaniem ESA u chorych poddawanych immunoterapii wskazane jest analiza możliwej interakcji na poziomie komórkowym działania ESA i stosowanego leczenia przeciwnowotworowego.

Brak jednoznacznych dowodów, że przetoczenia ubogoleukocytarnych KKCz (UKKCz) mają korzystniejszy wpływ na przebieg choroby nowotworowej niż preparaty bez zmniejszonej liczby leukocytów. Ze względu jednak na wyższe ryzyko wystąpienia niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych, związanych z obecnością leukocytów w koncentraty [niehemolityczny odczyn gorączkowy, związane z przetoczeniem ostre uszkodzenie płuc (TRALI, *transfusion-related acute lung injury*), immunizacja, przeniesienie wirusa cytomegalii] wskazane jest stosowanie UKKCz u chorych na nowotwory, u których przewiduje się wielokrotne przetaczania składników krwi.

Cel leczenia

Leczenie chorych z niedokrwistością jest prowadzone w celach:

- zmniejszenia lub ustąpienia objawów niedokrwistości;
- umożliwienia leczenia przeciwnowotworowego;
- uzyskania lepszej jakości życia z uwzględnieniem oczekiwanego czasu życia chorego.

Cel ten powinien zostać osiągnięty najmniej inwazyjnymi i najbezpieczniejszymi metodami leczenia. Porównanie korzyści i ryzyka związanego ze sposobem leczenia przedstawiono w tabeli 5.

Wskazania do stosowania modyfikowanych (ubogolimfocytarnych, napromieniowanych, przemywanych) koncentratów krwinek czerwonych

Wskazania do stosowania ubogolimfocytarnych koncentratów krwinek czerwonych

Do bezwzględnych wskazań do stosowania UKKCz należą [38]:

- przetoczenia u chorych, u których wystąpiły niehemolityczne reakcje gorączkowe;
- przetoczenia u chorych, u których wystąpiło TRALI;
- przetoczenia u chorych, u których stwierdzono przeciwciała anti-HLA lub podejrzewa się obecność tych przeciwciał;
- profilaktyka immunizacji antygenami erytrocytów — wielokrotni biorcy (w przebiegu nowotworów układu krwiotwórczego lub przewlekłej niewydolności nerek);
- profilaktyka immunizacji antygenami HLA;
- niehemolityczne odczyny gorączkowe w wywiadzie;
- oporność na przetaczane płytek krwi w wywiadzie;
- profilaktyka poprzetoczeniowej infekcji wirusem cytomegalii.

Tabela 5. Korzyści i ryzyka związane ze sposobem leczenia niedokrwistości

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

KKCz — koncentrat krwinek czerwonych; Hb — hemoglobina; ESA (*erythropoiesis stimulating agents*) — czynniki stymulujące erytropoezę

Redukcja leukocytów w składnikach krwi nie zapobiega wystąpieniu związanej z przetoczeniem choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (TA-GvHD), za którą odpowiedzialne są limfocyty dawcy. W celu zmniejszenia ryzyka TA-GvHD konieczne jest napromienianie koncentratów krwinek czerwonych.

Wskazania do stosowania napromienionych koncentratów krwinek czerwonych

Stosowanie napromienionych koncentratów krwinek czerwonych (NKKCz) jest bezwzględnie wskazane w przypadku [38]:

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

Wskazania do stosowania przemywanych koncentratów krwinek czerwonych

Stosowanie przemywanych koncentratów krwinek czerwonych (PKKCz) jest wskazane u osób z reakcjami alergicznymi na białka osocza.

Dawki żelaza

U chorych na nowotwory bardzo często podwyższone jest stężenie hepcydyny blokującej ferroportynę odpowiedzialną za transport żelaza z enterocytów do krwi, co powoduje nieskuteczność żelaza podawanego doustnie. U tych chorych żelazo powinno być podawane tylko dożylnie. Obecnie stosowane preparaty żelaza są bezpieczne i zgodnie z zaleceniami Europejskiej Agencji Leków i nie wymagają wykonania próbnej dawki [86]. Przy wyborze preparatu żelaza należy kierować się wielkością niedoboru i czasem suplementacji (tab. 6). Zalecana jest dawka 1000 mg jednorazowo lub w dawce podzielonej.

Dawki czynników stymulujących erytropoezę

Dawka początkowa ESA wynosi:

- epoetyna alfa — 150 j./kg 3 ×/tydzień lub 30 000 j./tydzień;
- epoetyna beta — 30 000 j.m. (450 j.m./kg m.c.)/tydzień;
- epoetyna theta — 20 000 j.m./tydzień;
- darbepoetyna — 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydzień}$ lub 500 $\mu\text{g}/3$ tyg.

Tabela 6. Dawki i minimalny czas infuzji preparatów żelaza

Preparat żelaza	Dawka maksymalna	Min. czas infuzji	
Glukonian	125 mg	60 min	
Sacharynian	200–500 mg	30–210 min	
Dekstran	Różne — zgodnie z ChPL	240–360 min	
Derizomaltoza	20 mg/kg do 500–2000 mg*	15 min (dawka ≤ 1000 mg) 30 min (dawka > 1000 mg)	
Karboksymaltoza	20 mg/kg do 1000 mg	15 min	
Szczegółowe dawkowanie*			
Hb (g/dl)	Masa ciała < 50 kg	Masa ciała 50–70 kg	Masa ciała ≥ 70 kg
≥ 10	500 mg	1000 mg	1500 mg
< 10	500 mg	1500 mg	2000 mg

*Dawkowanie derizomaltozy żelazowej; ChPL — Charakterystyka Produktu Leczniczego; Hb — hemoglobina

Konieczna jest wstępna ocena gospodarki żelazem i rozpoczęcie stosowania ESA dopiero po wyrównaniu ewentualnych niedoborów. W trakcie leczenia wskazane jest monitorowanie u chorego stężenia hemoglobiny i zasobów żelaza [87]. W przypadku niedoboru żelaza konieczna jest jego suplementacja, ale tylko drogą dożylną.

W przypadku mniejszego wzrostu hemoglobiny niż oczekiwany dawki ESA można zwiększyć do:

- epoetyna alfa — 300 j./kg 3 ×/tydzień lub 60 000 j./tydzień;
- epoetyna beta — 60 000 j.m. (900 j.m./kg m.c.)/tydzień;
- epoetyna theta — 40 000 j.m./tydzień (maksymalna dawka 60 000 j.m./tydzień);
- darbepoetyna — 4,5 µg/kg/tydzień.

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

Zaleca się szczegółowe informowanie chorych o planowanym stosowaniu ESA wraz z wyczerpującą informacją dotyczącą celu i potencjalnych reakcji niepożądanych związanych z leczeniem (zwłaszcza powikłań zakrzepowo-zatorowych). Zaleca się także poinformowanie lekarza podstawowej opieki zdrowotnej o stosowaniu ESA.

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

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

Informacje o artykule i deklaracje

Konflikt interesów

P.R.: honoraria od firmy Amgen.

E.K.: honoraria od firm Amgen, Roche.

Pozostali autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Rybaltowski M, et al. The Polish Cancer Anemia Survey (POLCAS): a retrospective multicenter study of 999 cases. *Int J Hematol.* 2009; 89(3): 276–284, doi: [10.1007/s12185-009-0273-x](https://doi.org/10.1007/s12185-009-0273-x), indexed in Pubmed: [19343481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19343481/).
2. Sheikh N, Dudas J, Ramadori G. Changes of gene expression of iron regulatory proteins during turpentine oil-induced acute-phase response in the rat. *Lab Invest.* 2007; 87(7): 713–725, doi: [10.1038/la-binvest.3700553](https://doi.org/10.1038/la-binvest.3700553), indexed in Pubmed: [17417667](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17417667/).
3. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005; 352(10): 1011–1023, doi: [10.1056/NEJMra041809](https://doi.org/10.1056/NEJMra041809), indexed in Pubmed: [15758012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758012/).
4. Obermair A, Handisurya A, Kaider A, et al. The relationship of pre-treatment serum hemoglobin level to the survival of epithelial ovarian carcinoma patients. *Cancer.* 1998; 83(4): 726–731, doi: [10.1002/\(sici\)1097-0142\(19980815\)83:4<726::aid-cncr14>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19980815)83:4<726::aid-cncr14>3.0.co;2-u).
5. Kang HS, Shin AhY, Yeo CD, et al. Clinical significance of anemia as a prognostic factor in non-small cell lung cancer carcinoma with activating epidermal growth factor receptor mutations. *J Thorac Dis.* 2020; 12(5): 1895–1902, doi: [10.21037/jtd-19-3932](https://doi.org/10.21037/jtd-19-3932), indexed in Pubmed: [32642093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32642093/).
6. Zhang Y, Chen Y, Chen D, et al. Impact of preoperative anemia on relapse and survival in breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2014; 14: 844, doi: [10.1186/1471-2407-14-844](https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-844), indexed in Pubmed: [25406979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25406979/).
7. An MS, Yoo JH, Kim KH, et al. T4 stage and preoperative anemia as prognostic factors for the patients with colon cancer treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy. *World J Surg Oncol.* 2015; 13: 64, doi: [10.1186/s12957-015-0488-7](https://doi.org/10.1186/s12957-015-0488-7), indexed in Pubmed: [25889520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25889520/).
8. Caro J, Salas M, Ward A, et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer. *Cancer.* 2001; 91(12): 2214–2221, doi: [10.1002/1097-0142\(20010615\)91:12<2214::aid-cncr1251>3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010615)91:12<2214::aid-cncr1251>3.0.co;2-p).
9. Chamogeorgakis T, Anagnostopoulos C, Kostopanagiotou G, et al. Does anemia affect outcome after lobectomy or pneumonectomy in early stage lung cancer patients who have not received neo-adjuvant treatment? *Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 56(3): 148–153, doi: [10.1055/s-2007-989455](https://doi.org/10.1055/s-2007-989455), indexed in Pubmed: [18365973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18365973/).
10. Cybulska P, Goss C, Tew W, et al. Indications for and complications of transfusion and the management of gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol.* 2017; 146(2): 416–426, doi: [10.1016/j.ygyno.2017.05.010](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.05.010).

11. Thomas GM. Raising hemoglobin: an opportunity for increasing survival? *Oncology*. 2002; 63 Suppl 2: 19–28, doi: [10.1159/000067148](https://doi.org/10.1159/000067148), indexed in Pubmed: [12466641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12466641/).
12. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004; 116 Suppl 7A: 11S–26S, doi: [10.1016/j.amjmed.2003.12.008](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.12.008), indexed in Pubmed: [15050883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15050883/).
13. Fuso L, Mazzola S, Marocco F, et al. Pretreatment serum hemoglobin level as a predictive factor of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced squamous cervical carcinoma: a preliminary report. *Gynecol Oncol*. 2005; 99(3 Suppl 1): S187–S191, doi: [10.1016/j.ygyno.2005.07.079](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.07.079), indexed in Pubmed: [16185756](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16185756/).
14. Gaspar BL, Sharma P, Das R. Anemia in malignancies: pathogenetic and diagnostic considerations. *Hematology*. 2015; 20(1): 18–25, doi: [10.1179/1607845414Y0000000161](https://doi.org/10.1179/1607845414Y0000000161), indexed in Pubmed: [24666207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24666207/).
15. Zhu W, Xu B. Association of Pretreatment Anemia with Pathological Response and Survival of Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: A Population-Based Study. *PLoS One*. 2015; 10(8): e0136268, doi: [10.1371/journal.pone.0136268](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136268), indexed in Pubmed: [26291454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26291454/).
16. Zhang LL, Zhou GQ, Li YY, et al. Combined prognostic value of pretreatment anemia and cervical node necrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma receiving intensity-modulated radiotherapy: A large-scale retrospective study. *Cancer Med*. 2017; 6(12): 2822–2831, doi: [10.1002/cam4.1233](https://doi.org/10.1002/cam4.1233), indexed in Pubmed: [29034992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29034992/).
17. Harrison L, Blackwell K. Hypoxia and anemia: factors in decreased sensitivity to radiation therapy and chemotherapy? *Oncologist*. 2004; 9 Suppl 5: 31–40, doi: [10.1634/theoncologist.9-90005-31](https://doi.org/10.1634/theoncologist.9-90005-31), indexed in Pubmed: [15591420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15591420/).
18. Vaupel P. Hypoxia and aggressive tumor phenotype: implications for therapy and prognosis. *Oncologist*. 2008; 13 Suppl 3: 21–26, doi: [10.1634/theoncologist.13-S3-21](https://doi.org/10.1634/theoncologist.13-S3-21), indexed in Pubmed: [18458121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18458121/).
19. Wu HM, Jiang ZF, Ding PS, et al. Hypoxia-induced autophagy mediates cisplatin resistance in lung cancer cells. *Sci Rep*. 2015; 5: 12291, doi: [10.1038/srep12291](https://doi.org/10.1038/srep12291), indexed in Pubmed: [26201611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26201611/).
20. Xia Y, Jiang L, Zhong T. The role of HIF-1 α in chemo-/radioresistant tumors. *Onco Targets Ther*. 2018; 11: 3003–3011.
21. Deschner M, Vasanthamohan L, Zayed S, et al. The impact of red blood cell transfusion on mortality and treatment efficacy in patients treated with radiation: A systematic review. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2022; 33: 23–29, doi: [10.1016/j.ctro.2021.12.002](https://doi.org/10.1016/j.ctro.2021.12.002), indexed in Pubmed: [35243018](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35243018/).
22. Cella D. Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue. *Semin Oncol*. 1998; 25(3): 43–46.
23. Crawford J, Cella D, Cleeland CS, et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer*. 2002; 95(4): 888–895, doi: [10.1002/ncr.10763](https://doi.org/10.1002/ncr.10763), indexed in Pubmed: [12209734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12209734/).
24. Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. *Seminars in Oncology*. 2001; 28(2F): 7–14, doi: [10.1053/sonc.2001.25391](https://doi.org/10.1053/sonc.2001.25391).
25. Bhide SA, Ahmed M, Rengarajan V, et al. Anemia during sequential induction chemotherapy and chemoradiation for head and neck cancer: the impact of blood transfusion on treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 73(2): 391–398, doi: [10.1016/j.ijrobp.2008.04.052](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.04.052), indexed in Pubmed: [18692326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18692326/).
26. Chau JK, Harris JR, Seikaly HR. Transfusion as a predictor of recurrence and survival in head and neck cancer surgery patients. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 39(5): 516–22.
27. Ling FC, Hoelscher AH, Vallböhmer D, et al. Leukocyte depletion in allogeneic blood transfusion does not change the negative influence on survival following transthoracic resection for esophageal cancer. *J Gastrointest Surg*. 2009; 13(4): 581–586, doi: [10.1007/s11605-008-0787-1](https://doi.org/10.1007/s11605-008-0787-1), indexed in Pubmed: [19152023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19152023/).
28. Panagopoulos ND, Karakantza M, Koletsis E, et al. Influence of blood transfusions and preoperative anemia on long-term survival in patients operated for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008; 62(2): 273–280, doi: [10.1016/j.lungcan.2008.02.025](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.02.025), indexed in Pubmed: [18430486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18430486/).
29. Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T, et al. Perioperative blood transfusion promotes recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Surgery*. 1994; 115(3): 303–309.
30. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004, doi: [10.1002/14651858.cd005033](https://doi.org/10.1002/14651858.cd005033).
31. Schiergens TS, Rentsch M, Kasperek MS, et al. Impact of perioperative allogeneic red blood cell transfusion on recurrence and overall survival after resection of colorectal liver metastases. *Dis Colon Rectum*. 2015; 58(1): 74–82.
32. Vamvakas EC. Perioperative blood transfusion and cancer recurrence: meta-analysis for explanation. *Transfusion*. 1995; 35(9): 760–768, doi: [10.1046/j.1537-2995.1995.35996029162.x](https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1995.35996029162.x), indexed in Pubmed: [7570938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7570938/).
33. Cescon M, Vetrone G, Grazi GL, et al. Trends in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1500 consecutive unselected cases over 20 years. *Ann Surg*. 2009; 249(6): 995–1002, doi: [10.1097/SLA.0b013e3181a63c74](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181a63c74), indexed in Pubmed: [19474679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19474679/).
34. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, et al. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg*. 2003; 237(6): 860–869; discussion 869, doi: [10.1097/01.SLA.0000072731.95588.DA](https://doi.org/10.1097/01.SLA.0000072731.95588.DA), indexed in Pubmed: [12796583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796583/).
35. Sarani B, Dunkman WJ, Dean L, et al. Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. *Crit Care Med*. 2008; 36(4): 1114–1118, doi: [10.1097/CCM.0b013e318168f89d](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318168f89d), indexed in Pubmed: [18379235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18379235/).
36. Thomas P, Michelet P, Barlesi F, et al. Impact of blood transfusions on outcome after pneumonectomy for thoracic malignancies. *Eur Respir J*. 2007; 29(3): 565–570, doi: [10.1183/09031936.00059506](https://doi.org/10.1183/09031936.00059506), indexed in Pubmed: [17079259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17079259/).
37. Castillo JJ, Dalia S, Pascual SK. Association between red blood cell transfusions and development of non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Blood*. 2010; 116(16): 2897–2907.
38. Radziwon P, Wojtukiewicz M. Bezpieczne i skuteczne stosowanie składników krwi w onkologii. In: Deptała A. ed. *Problemy hematologiczne u chorych na nowotwory*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2014: 449–475.
39. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, et al. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med*. 2008; 168(21): 2377–2381, doi: [10.1001/archinte.168.21.2377](https://doi.org/10.1001/archinte.168.21.2377), indexed in Pubmed: [19029504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19029504/).
40. Ramsey G, Lindholm PF. Thrombosis Risk in Cancer Patients Receiving Red Blood Cell Transfusions. *Semin Thromb Hemost*. 2019; 45(6): 648–656, doi: [10.1055/s-0039-1694763](https://doi.org/10.1055/s-0039-1694763), indexed in Pubmed: [31430787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31430787/).
41. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018; 29(Suppl 4): iv96–iv9iv110, doi: [10.1093/annonc/mdx758](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx758), indexed in Pubmed: [29471514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29471514/).
42. Fenaux P, Haase D, Santini V, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021; 32(2): 142–156, doi: [10.1016/j.annonc.2020.11.002](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.002), indexed in Pubmed: [33221366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33221366/).
43. Li X, Yan Z, Kong D, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in the management of cancer patients with anemia: a meta-analysis. *Chin J Cancer Res*. 2014; 26(3): 268–276.
44. Zhao F, Wang Y, Liu L, et al. Erythropoietin for cancer-associated malignant anemia: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2017; 6(6): 925–930, doi: [10.3892/mco.2017.1254](https://doi.org/10.3892/mco.2017.1254), indexed in Pubmed: [28588792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28588792/).
45. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Taskforce for the Elderly. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer*. 2007; 43(2): 258–270, doi: [10.1016/j.ejca.2006.10.014](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.10.014), indexed in Pubmed: [17182241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17182241/).
46. Musallam KM, Dahdaleh FS, Shamseddine AI, et al. Incidence and prophylaxis of venous thromboembolic events in multiple myeloma patients receiving immunomodulatory therapy. *Thromb Res*. 2009; 123(5): 679–686, doi: [10.1016/j.thromres.2008.09.008](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2008.09.008), indexed in Pubmed: [18992924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18992924/).
47. Zonder JA. Thrombotic complications of myeloma therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006: 348–355, doi: [10.1182/asheducation-2006.1.348](https://doi.org/10.1182/asheducation-2006.1.348), indexed in Pubmed: [17124082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17124082/).
48. Galli M, Elice F, Crippa C, et al. Recombinant human erythropoietin and the risk of thrombosis in patients receiving thalidomide for multiple myeloma. *Haematologica*. 2004; 89(9): 1141–1142.
49. Knight R, DeLap RJ, Zeldis JB. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2006; 354(19): 2079–2080, doi: [10.1056/NEJMc053530](https://doi.org/10.1056/NEJMc053530), indexed in Pubmed: [16687729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16687729/).
50. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, et al. CAT-prediction collaborators. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2019; 104(6): 1277–1287, doi: [10.3324/haematol.2018.209114](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.209114), indexed in Pubmed: [30606788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30606788/).
51. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020; 38(5): 496–520, doi: [10.1200/JCO.19.01461](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461), indexed in Pubmed: [31381464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31381464/).

52. Germini F, Agnelli G, Fedele M, et al. Padua prediction score or clinical judgment for decision making on antithrombotic prophylaxis: a quasi-randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 42(3): 336–339, doi: [10.1007/s11239-016-1358-z](https://doi.org/10.1007/s11239-016-1358-z), indexed in Pubmed: [27052516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27052516/).
53. Gergal Gopalkrishna Rao SR, Bugazia S, Dhandapani TP et al. Efficacy and Cardiovascular Adverse Effects of Erythropoiesis Stimulating Agents in the Treatment of Cancer-Related Anemia: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Cureus*. 2021; 13(9): e17835, doi: [10.7759/cureus.17835](https://doi.org/10.7759/cureus.17835), indexed in Pubmed: [34527499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34527499/).
54. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA*. 2008; 299(8): 914–924, doi: [10.1001/jama.299.8.914](https://doi.org/10.1001/jama.299.8.914), indexed in Pubmed: [18314434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18314434/).
55. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer—meta-analysis based on individual patient data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3): CD007303, doi: [10.1002/14651858.CD007303.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007303.pub2), indexed in Pubmed: [19588423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19588423/).
56. Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer*. 2010; 102(2): 301–315, doi: [10.1038/sj.bjc.6605498](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605498), indexed in Pubmed: [20051958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20051958/).
57. Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol*. 2009; 27(17): 2838–2847, doi: [10.1200/JCO.2008.19.1130](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.1130), indexed in Pubmed: [19380447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19380447/).
58. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009; 180(11): E62–E71, doi: [10.1503/cmaj.090470](https://doi.org/10.1503/cmaj.090470), indexed in Pubmed: [19407261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19407261/).
59. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12: CD003407, doi: [10.1002/14651858.CD003407.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003407.pub5), indexed in Pubmed: [23235597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23235597/).
60. Vansteenkiste J, Glaspy J, Henry D, et al. Benefits and risks of using erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in lung cancer patients: study-level and patient-level meta-analyses. *Lung Cancer*. 2012; 76(3): 478–485, doi: [10.1016/j.lungcan.2011.12.015](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.12.015), indexed in Pubmed: [22277104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22277104/).
61. Aapro M, Jelkmann W, Constantinescu SN, et al. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer. *Br J Cancer*. 2012; 106(7): 1249–1258, doi: [10.1038/bjc.2012.42](https://doi.org/10.1038/bjc.2012.42), indexed in Pubmed: [22395661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22395661/).
62. Boogaerts M, Oberhoff C, Ten Bokkel Huinink W, et al. Epoetin beta (NeoRecormon) therapy in patients with solid tumours receiving platinum and non-platinum chemotherapy: a meta-analysis. *Anticancer Res*. 2006; 26(1b): 479–484.
63. Delarue R, Haioun C, Coiffier B, et al. Survival effect of darbepoetin alfa in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with immunochemotherapy: The LNH03-6B study. *J Clin Oncol*. 2011; 29(15 suppl): 9048–9048, doi: [10.1200/jco.2011.29.15_suppl.9048](https://doi.org/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.9048).
64. Engert A, Josting A, Haverkamp H, et al. Epoetin alfa in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of the randomized placebo-controlled GHSG HD15EPO trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28(13): 2239–2245, doi: [10.1200/JCO.2009.25.1835](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.1835), indexed in Pubmed: [20368566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20368566/).
65. Hedenus M, Osterborg A, Tomita D, et al. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on survival and other outcomes in patients with lymphoproliferative malignancies: a study-level meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2012; 53(11): 2151–2158, doi: [10.3109/10428194.2012.684347](https://doi.org/10.3109/10428194.2012.684347), indexed in Pubmed: [22497574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22497574/).
66. Hedenus M, Vansteenkiste J, Kotasek D, et al. Darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia: disease progression and survival analysis from four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Clin Oncol*. 2005; 23(28): 6941–6948, doi: [10.1200/JCO.2005.03.434](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.434), indexed in Pubmed: [16192582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16192582/).
67. Moebus V, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. AGO Breast Study Group. Adding epoetin alfa to intense dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2013; 105(14): 1018–1026, doi: [10.1093/jnci/djt145](https://doi.org/10.1093/jnci/djt145), indexed in Pubmed: [23860204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23860204/).
68. Nitz U, Oberhoff C, Reimer T, et al. Adjuvant chemotherapy with or without darbepoetin in node-positive breast cancer: a safety analysis from the phase III ARA plus trial. *Cancer Research*. 2009; 69(2 Supplement): 4100, doi: [10.1158/0008-5472.sabcs-4100](https://doi.org/10.1158/0008-5472.sabcs-4100).
69. Pirker R, Ramlau RA, Schuette W, et al. Safety and efficacy of darbepoetin alpha in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer treated with platinum plus etoposide. *J Clin Oncol*. 2008; 26(14): 2342–2349, doi: [10.1200/JCO.2007.15.0748](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0748), indexed in Pubmed: [18467726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467726/).
70. Seidenfeld J, Piper M, Bohlius J, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Comparative Effectiveness of Epoetin and Darbepoetin for Managing Anemia in Patients Undergoing Cancer Treatment. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville (MD) 2006.
71. Prescott LS, Taylor JS, Lopez-Olivo MA, et al. PrHow low should we go: A systematic review and meta-analysis of the impact of restrictive red blood cell transfusion strategies in oncology. *Cancer Treat Rev*. 2016; 46: 1–8.
72. Yang XX, Dai XC, Liu CX, et al. Restrictive versus liberal transfusion strategies in patients with malignant neoplasm—a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfus Apher Sci*. 2020; 59(5): 102825, doi: [10.1016/j.transci.2020.102825](https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102825), indexed in Pubmed: [32616366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32616366/).
73. Estcourt LJ, Malouf R, Trivella M, et al. Restrictive versus liberal red blood cell transfusion strategies for people with haematological malignancies treated with intensive chemotherapy or radiotherapy, or both, with or without haematopoietic stem cell support. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 1(1): Cd011305.
74. Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Am J Med*. 2014; 127(2): 124–131.e3, doi: [10.1016/j.amjmed.2013.09.017](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.09.017), indexed in Pubmed: [24331453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24331453/).
75. Tay J, Allan DS, Chatelain E, et al. Liberal Versus Restrictive Red Blood Cell Transfusion Thresholds in Hematopoietic Cell Transplantation: A Randomized, Open Label, Phase III, Noninferiority Trial. *J Clin Oncol*. 2020; 38(13): 1463–1473, doi: [10.1200/JCO.19.01836](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01836), indexed in Pubmed: [32083994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32083994/).
76. Chong MA, Krishnan R, Cheng D, et al. Should Transfusion Trigger Thresholds Differ for Critical Care Versus Perioperative Patients? A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Crit Care Med*. 2018; 46(2): 252–263, doi: [10.1097/CCM.0000000000002873](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002873), indexed in Pubmed: [29189348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29189348/).
77. Bergamin F, Almeida J, Landoni G, et al. Liberal Versus Restrictive Transfusion Strategy in Critically Ill Oncologic Patients. *Critical Care Medicine*. 2017; 45(5): 766–773, doi: [10.1097/ccm.0000000000002283](https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000002283).
78. Maimaitiming M, Zhang C, Xie J, et al. Impact of restrictive red blood cell transfusion strategy on thrombosis-related events: A meta-analysis and systematic review. *Vox Sang*. 2022.
79. Ydy LR, Sihessarenko N, de Aguiar-Nascimento JE. Effect of perioperative allogeneic red blood cell transfusion on the immune-inflammatory response after colorectal cancer resection. *World J Surg*. 2007; 31(10): 2044–2051.
80. D'Avella C, Devarajan K, Edelman M, et al. The Effect of packed red blood cell transfusions on the clinical efficacy of immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 8.
81. Li J, Xu J, Yan X, et al. Targeting Interleukin-6 (IL-6) Sensitizes Anti-PD-L1 Treatment in a Colorectal Cancer Preclinical Model. *Med Sci Monit*. 2018; 24: 5501–5508, doi: [10.12659/MSM.907439](https://doi.org/10.12659/MSM.907439), indexed in Pubmed: [30087314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30087314/).
82. Rong R, Xijun X. Erythropoietin pretreatment suppresses inflammation by activating the PI3K/Akt signaling pathway in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Exp Ther Med*. 2015; 10(2): 413–418, doi: [10.3892/etm.2015.2534](https://doi.org/10.3892/etm.2015.2534), indexed in Pubmed: [26622330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26622330/).
83. Zhang J, Zou YR, Zhong X, et al. Erythropoietin pretreatment ameliorates renal ischaemia-reperfusion injury by activating PI3K/Akt signalling. *Nephrology (Carlton)*. 2015; 20(4): 266–272, doi: [10.1111/nep.12384](https://doi.org/10.1111/nep.12384), indexed in Pubmed: [25581532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25581532/).
84. Lisowska M, Bryl E, Witkowski JM. Wpływ rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny na układ odpornościowy. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2009; 3: 359–66.
85. Hébert PC, McDonald BJ, Tinmouth A. Clinical consequences of anemia and red cell transfusion in the critically ill. *Crit Care Clin*. 2004; 20(2): 225–35.
86. European Medicines Agency. Assessment report for: Iron containing intravenous (IV) medicinal products. EMEA/H/A-31/1322. European Medicines Agency, 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/iv_iron_31/WC500150771.pdf (05.06.2022).
87. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *Blood Adv*. 2019; 3(8): 1197–1210, doi: [10.1182/bloodadvances.2018030387](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018030387), indexed in Pubmed: [30971397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30971397/).

Andrzej Marszałek^{1,2}, Agnieszka Wierzbowska^{3,4}, Marta Libura⁵, Tomasz Kubiowski⁶,
Bartosz Wasąg^{7,8}, Maciej Krzakowski⁹

¹Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

²Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

³Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁴Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii w Łodzi

⁵Uniwersytet Medyczny w Warszawie

⁶Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

⁷Gdański Uniwersytet Medyczny

⁸Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

⁹Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Mutacje genu *IDH1* — stanowisko ekspertów

IDH1 gene mutations — expert opinion

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
Narodowy Instytut Onkologii
— Państwowy Instytut Badawczy
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: maciej.krzakowski@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

Ivosydenib jest silnym — stosowanym doustnie — inhibitorem szlaku zależnego od *IDH1*. Przedkliniczne dowody wartości iwosydenibu zostały potwierdzone przez wyniki prospektywnych badań klinicznych u chorych na ostrą białaczkę szpikową i raka dróg żółciowych z mutacją w genie *IDH1*. Optymalne wykorzystanie iwosydenibu — podobnie do innych ukierunkowanych leków przeciwnowotworowych — zależy od sprawnej i dokładnej diagnostyki morfologicznej i molekularnej. Artykuł został przygotowany w celu przedstawienia obecnych metod oceny stanu genu *IDH1* i naukowego uzasadnienia dla stosowania iwosydenibu w ostrej białaczce szpikowej oraz raku dróg żółciowych.

Słowa kluczowe: gen *IDH1*, ostra białaczka szpikowa, rak dróg żółciowych, leczenie ukierunkowane molekularnie, iwosydenib

ABSTRACT

Ivosidenib is a potent — administered orally — inhibitor of *IDH1*-dependent pathway. Preclinical evidence of its efficacy has been confirmed by the results of prospective clinical trials in patients with *IDH1*-mutated acute myeloid leukemia and cholangiocarcinoma. Optimal use of ivosidenib — similarly to other targeted anti-cancer agents — depends on the efficient and precise morphological and molecular diagnostic procedures. The aim of this publication is to present current methods of *IDH1* testing and scientific evidence on the use of ivosidenib in patients with acute myeloid leukemia as well as cholangiocarcinoma.

Keywords: *IDH1* gene, acute myeloid leukemia, cholangiocarcinoma, molecular targeted therapy, ivosidenib

Copyright © 2023 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 5: 339-349

Wprowadzenie

Poznanie biologii komórek nowotworu i mikrośrodowiska wskazało możliwości blokowania wielu dróg przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych, co pozwala na hamowanie progresji nowotworów. Przykładowymi zaburzeniami o istotnym znaczeniu w patogenezie nowotworów są mutacje w genie *IDH1*, który koduje dehydrogenazę izocytrynianową. Mutacje w genie *IDH1* są wykrywane między innymi w komórkach ostrej białaczki

szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*) i raka dróg żółciowych (CCA, *cholangiocarcinoma*). Rokowanie chorych na ostrą białaczkę szpikową z obecnością mutacji w genie *IDH1* jest prawdopodobnie gorsze, co również dotyczy chorych z rozpoznaniem raka wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (iCCA, *intrahepatic cholangiocarcinoma*) [1, 2] i uzasadnione jest szukanie nowych metod leczenia ukierunkowanego. Ivosydenib stosowany doustnie jest inhibitorem *IDH1*, który ma potwierdzoną skuteczność u chorych na oba wymienione wyżej nowotwory.

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie uzasadnienia dla określania stanu genu *IDH1* oraz wskazanie metodyki badań naukowo uzasadnionej w klinicznej praktyce (w tym obejmującej badania patomorfologiczne i molekularne).

Zasady diagnostyki patomorfologicznej

Badanie patomorfologiczne obejmuje formułowanie jednostki kliniczno-morfologicznej na podstawie dostępnych danych klinicznych, oceny makro- i mikroskopowej nadesłanego do badania materiału oraz — o ile niezbędne — w połączeniu z interpretacją odczynów histochemicznych, reakcji immunohistochemicznych i w wybranych przypadkach wyników badań technikami biologii molekularnej. Wymieniona wyżej podręcznikowa definicja niesie ze sobą różne wymagania, których spełnienie ma wpływ na jakość badania patomorfologicznego i — w dalszej perspektywie — możliwość wykorzystania materiału do celów medycyny personalizowanej, czyli leczenia ukierunkowanego molekularnie. Wskazania niezbędnych działań mających na celu możliwość przeprowadzenia badania patomorfologicznego wymaganej jakości przedstawiono poniżej.

Badanie patomorfologiczne jest wykonywane jako swoista konsultacja między lekarzami różnych specjalności, stąd skierowanie na badanie musi zawierać odpowiednią ilość danych. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia [3] w sprawie standardów akredytacyjnych dla jednostek diagnostyki patomorfologicznej (JDP), którymi są zakład lub pracownia patomorfologii/histopatologii, skierowanie na badanie patomorfologiczne musi zawierać:

- dane identyfikacyjne chorego;
- rozpoznanie kliniczne (wskazanie jednostki chorobowej lub jej podejrzenie);
- rodzaj materiału;
- typ zabiegu;
- lokalizację anatomiczną zmiany lub miejsce pobrania materiału;
- rodzaj zastosowanego utrwalacza;
- datę i godzinę pobrania materiału;
- datę i godzinę utrwalenia materiału oraz — o ile dotyczy:
- informacje o uprzednim leczeniu (szczególnie o hormonoterapii, chemioterapii oraz radioterapii);
- informacje o wcześniej rozpoznanej innej chorobie nowotworowej;
- wyniki badań obrazowych;
- wyniki badań laboratoryjnych.

Większość wymienionych wyżej pozycji — związana z czysto klinicznymi danymi oraz wynikami badań laboratoryjnych — nie budzi zastrzeżeń. Należy zwrócić uwagę, że wprowadzono wymóg określenia daty i godziny

pobrania materiału do badania, daty i godziny utrwalenia materiału oraz rodzaju zastosowanego utrwalacza. Wymienione pozycje są niezwykle ważne dla jakości badania patomorfologicznego.

Zgodnie z zaakceptowanymi wytycznymi i wprowadzonymi zasadami [4, 5] procedury w JDP podlegają poniższym wymaganiom.

Czas utrwalenia materiału oraz rodzaj zastosowanego utrwalacza mają bezpośredni wpływ na możliwość wykonania wiarygodnych odczynów immunohistochemicznych oraz wykorzystania materiału do badań z zakresu biologii molekularnej. Zbyt krótki lub zbyt długi czas utrwalenia oraz nieodpowiedni utrwalacz mogą ograniczyć możliwości diagnostyczne, a odczyny immunohistochemiczne mogą zostać ocenione jako wyniki nieprawdziwie ujemne. Dodatkowo, przy złym utrwaleniu nie będą możliwe do wykonania badania z zakresu biologii molekularnej.

Standardowym utrwalaczem jest 10% zbuforowana formalina (4% roztwór formaldehydu) o pH wynoszącym od 7,2 do 7,4 w temperaturze pokojowej. W celu właściwego utrwalenia objętość utrwalacza powinna być 10-krotnie większa od objętości utrwalanego materiału. W przypadku dużych materiałów, przy kontroli pH formaliny i zmianach parametrów wyjściowych, wymagana jest wymiana na „świeży utrwalacz” w celu zapewnienia odpowiedniego utrwalenia tkanek. Reakcje chemiczne zachodzące w czasie utrwalenia prowadzą do degradacji formaliny oraz zakwaszenia środowiska. W takiej sytuacji bez wymiany utrwalacza materiał podlega autolizie (zniszczeniu) i wykonanie badań molekularnych może być ograniczone ze względu na degradację materiału genetycznego, a czasem wręcz niemożliwe. Mając na uwadze potencjalne wykorzystanie materiału do badań molekularnych, nie stosuje się mieszanin formaliny z dodatkiem metali ciężkich (lit, rtęć) ani innych dodatków (cynk, EDTA, EGTA, roztwory kwasów).

Czas utrwalenia dla drobnego materiału wynosi od 8 do 48 godzin, a dla materiału dużego (np. cały narząd lub jego fragment) może być wydłużony do 72 godzin. Należy pamiętać, że czas utrwalenia liczony jest od momentu umieszczenia materiału w utrwalaczu aż do chwili jego dalszej „obróbki” w JDP. Oznacza to, że po pobraniu materiału i umieszczeniu w utrwalaczu należy go niezwłocznie dostarczyć do JDP w celu podjęcia dalszych działań technologicznych. Materiały o średnicy przekraczającej 2 cm są w JDP dodatkowo przekrawane w celu umożliwienia dostępu utrwalacza i właściwego zabezpieczenia całej objętości materiału tkankowego. Nie dopuszcza się utrwalenia materiału tkankowego poniżej 6 godzin, ponieważ ma to negatywny wpływ na możliwość uzyskania dobrych jakościowo preparatów przeznaczonych do rutynowego barwienia HE (hematoxylina i eozyne) oraz ocenę wyników odczynów immunohistochemicznych, a także badań metodą hybrydyzacji

fluorescencyjnej *in situ* (FISH, *fluorescence hybridization in situ*). Utrwalanie materiału powyżej 48 godzin może być natomiast związane z degradacją DNA oraz RNA, co może uniemożliwić wykonanie badania molekularnego lub — ze względu na suboptymalną „wartość” materiału genetycznego — znacznie je ograniczyć.

Po właściwym utrwaleniu i pobraniu odpowiednich — zgodnie z wytycznymi — fragmentów tkankowych, materiał podlega tak zwanemu przeprowadzeniu, czyli jest poddawany przeprowadzeniu w procesorze tkankowym. Obecnie należy stosować wyłącznie protokoły zautomatyzowane, zapewniające stałe i powtarzalne warunki procesu, gwarantujące odpowiednie zabezpieczenie materiału oraz zachowanie maksymalnie dobrego materiału do dalszych badań — między innymi immunohistochemicznych oraz z zakresu biologii molekularnej. Procedura „przeprowadzania” materiału musi doprowadzić do całkowitego odwodnienia materiału, co jest warunkiem właściwego zabezpieczenia. Obecnie wprowadzane są protokoły bezkyslenowe, co zwiększa bezpieczeństwo pracy. Kolejnym etapem jest zatopienie materiału w parafinie. Mając na uwadze utrzymanie jak najlepszej jakości materiału genetycznego, materiał powinien być zatopiony w tak zwanej parafinie o niskiej temperaturze topnienia, to znaczy będącej w stanie płynnym w zakresie temperatury od 55 do 60 stopni Celsjusza.

Przedstawione powyżej szczegółowe wytyczne mają na celu zapewnienie optymalnej jakości materiału do badania patomorfologicznego. Odpowiednio przygotowany materiał może zostać wykorzystany do wykonania dodatkowych procedur (np. odczyni immunohistochemiczne) oraz do badań z zakresu biologii molekularnej (np. FISH) i — po odzyskaniu materiału genetycznego — także z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) oraz sekwencjonowania metodą Sangera lub sekwencjonowania kolejnej generacji (NGS, *next-generation sequencing*).

Jeżeli materiał zatopiony w parafinie ma zostać wykorzystany do badań materiału kwasów nukleinowych, należy pamiętać, że wybranie/wskazanie materiału odpowiedniego do dalszych procesów dokonuje patomorfolog, wskazując obszar w bloczku parafinowym (na podstawie oceny adekwatnego preparatu mikroskopowego), zawierający co najmniej 40% (według niektórych autorów 30%) utkania nowotworowego tak zwanego żywego (tzn. bez martwicy oraz zmian wstecznych). W kolejnym etapie wykonywane są czynności uwzględniające oczyszczenie powierzchni bloczka (96-procentowym roztworem etanolu), a następnie skrojenie 3–5 skrawków (lub więcej w przypadkach bloczków starszych niż 2 lata), które są użytkowane, a dopiero kolejne skrojenia (skrawki) są przeznaczone do badań molekularnych. Liczba i grubość skrawków do badań molekularnych

zależy od „zawartości” utkania nowotworowego oraz potrzeb ilości izolowanego materiału. W celu uniknięcia kontaminacji obcym materiałem skrawanie materiału na potrzeby biologii molekularnej wykonuje się z każdorazową wymianą noża oraz wskazane jest stosowanie jednorazowych pojemników do przenoszenia materiału, a także eliminacja wykorzystania łaźni wodnej. Czynności należy wykonywać w odpowiednich rękawiczkach, a do celów dezynfekcyjnych nie stosuje się środków zawierających DNA-zę i/lub substancje wpływające na hamowanie reakcji PCR.

Wykorzystanie materiału archiwalnego

Po ogłoszeniu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie zasad organizacji ochrony zdrowia w dziedzinie patomorfologii [6] materiał w bloczkach parafinowych jest przechowywany 20 lat. Mając na uwadze zachowanie jak najlepszej jakości materiału, do ewentualnego przyszłego wykorzystania w terapii celowanej, zostały także określone warunki przechowywania. Dla bloczków parafinowych optymalne warunki przechowywania określono w zakresie temperatury od 14 do 25 stopni Celsjusza, a wilgotność powietrza na poziomie 30–60% wilgotności względnej (RH, *relative humidity*) przy dobowym wahaniami $\pm 5\%$ RH. Zachowanie wskazanych warunków jest kluczowe dla utrzymania jakości diagnostycznej materiału archiwalnego.

Kliniczne znaczenie mutacji genu *IDH1* w ostrej białaczce szpikowej

Ostra białaczka szpikowa jest agresywnym nowotworem układu krwiotwórczego, który charakteryzuje się niekontrolowaną i klonalną proliferacją niskodróżnicowanych komórek linii mieloidalnej [7]. Dynamiczny rozwój technik molekularnych — szczególnie wprowadzenie metody NGS — umożliwił lepsze poznanie mechanizmów leżących u podstaw patogenyzy AML. Wyniki badań molekularnych wskazują, że AML jest nowotworem bardzo zróżnicowanym pod względem genetycznym, który ma u podłoża szereg powtarzalnych aberracji genomowych i epigenetycznych (m.in. regulatory cyklu komórkowego, kinazy, czynniki transkrypcyjne, kohezyny i tzw. regulatory epigenetyczne) [8].

Dehydrogenazy izocytrynianowe (*IDH1*, *IDH2*, *IDH3*) są grupą enzymów, które regulują metabolizm i adaptację do niedotlenienia komórki oraz są regulatorem epigenetycznym, którego zaburzone funkcje stwierdza się w AML [1]. W warunkach fizjologicznych izoforma *IDH3* generuje fosforan zredukowanego dinukleotydu nikotynamidoadeninowego (NADPH) w cyklu Krebsa, podczas gdy *IDH1* (izoforma zlokalizowana w cytoplazmie i peroksydach) i *IDH2* (izoforma

zlokalizowana w mitochondriach) katalizują dekarboksylację oksydacyjną izocytrynianu w celu wytworzenia α -ketoglutaranu (α -KG) i dwutlenku węgla oraz zredukowanego NADPH z NADP⁺, odgrywając kluczową rolę w utrzymaniu wewnątrzkomórkowej zmniejszonej puli glutationu i zachowaniu homeostazy komórkowej [9].

Mutacje w genie *IDH1* występują u około 7–14% chorych na AML i najczęściej obejmują substytucję argininy przez cysteinę lub histydynę w miejscu 132 (odpowiednio *R132C* i *R132H*) [1, 9, 10]. W wyniku mutacji *IDH1* lub *IDH2* dochodzi do zaburzenia regulacji cyklu Krebsa i wytwarzania D-2-hydroksylglutaranu (D-2HG), co powoduje zwiększoną metylację DNA i histonów, niestabilność genetyczną i zahamowanie różnicowania komórkowego, które sprzyjają samoodnowie komórek prekursorowych i nowotworowej transformacji. Mutacje *IDH1* są uważane za tak zwane mutacje kierujące (*driver mutations*), które odgrywają rolę w leukemogenezie i powstają na wczesnych etapach transformacji białaczkowej [1, 9, 10]. Warto zauważyć, że nabycie mutacji *IDH1* może sprzyjać transformacji zespołów mieiodysplastycznych lub przewlekłych zespołów mieloproliferacyjnych do AML. Mutacje *IDH1* występują w prawie wszystkich podtypach AML wyróżnianych według klasyfikacji FAB (*French-American-British*). W porównaniu z AML bez mutacji *IDH*, chorzy z mutacjami są zazwyczaj starsi (mediana wieku 67 lat wobec 61 lat) i mają tendencję do większej liczby płytek krwi, wyższego odsetka blastów w szpiku kostnym i krwi obwodowej oraz głębszej neutropenii w chwili rozpoznania. Ponadto mutacje *IDH* są częściej obserwowane u chorych z prawidłowym kariotypem lub kariotypem pośredniego ryzyka (w tym z trisomią chromosomu 8 [1, 9]).

Prognostyczne znaczenie mutacji *IDH1* w AML nie jest jeszcze jednoznacznie określone, jednak w metaanalizie danych 12 747 chorych obecność mutacji *IDH1* wiązała się z gorszym przeżyciem całkowitym (OS, *overall survival*) i wolnym od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) oraz mniejszym prawdopodobieństwem osiągnięcia całkowitej remisji (CR, *complete response*) [11].

Identyfikacja powtarzalnych aberracji genetycznych w AML umożliwiła wprowadzenie do badań klinicznych i praktyki wielu nowoczesnych związków i małych cząsteczek, które w sposób celowany blokują aktywowane szlaki sygnalizacyjne leżące u podłoża choroby. Wyniki badań przedklinicznych potwierdziły, że iwosydenib — selektywny inhibitor *IDH1* — skutecznie hamuje produkcję D2-HG w komórkach białaczkowych z mutacją *IDH1* i indukuje ich różnicowanie [12].

W prospektywnym badaniu I/IB fazy oceniono bezpieczeństwo i skuteczność iwosydenibu w monoterapii u chorych z oporną lub nawrotową AML (R/R AML, *relapsed/refractory AML*) z mutacją *IDH1*, którzy nie kwalifikowali się do intensywnej chemioterapii. Wykazano, że stosowanie iwosydenibu w dobowej dawce 500 mg doustnie było dobrze tolerowane i prowadziło

do uzyskania trwałych odpowiedzi u 33% chorych oraz uniezależnienia się od przetoczeń u 37% chorych [13]. U 34 chorych z nowo rozpoznaną AML i mutacją *IDH1*, którzy nie kwalifikowali się do standardowej terapii (mediana wieku 76,5 roku) i otrzymali iwosydenib, łączny odsetek CR i CR z częściową regeneracją hematologiczną (CRh) wynosił 42,4%. Mediana czasu trwania CR + CRh nie została osiągnięta, przy czym 61,5% chorych pozostało w remisji ponad rok. Przy medianie czasu obserwacji 23,5 miesiąca mediana OS wynosiła 12,6 miesiąca. Klirens mutacji *IDH1* obserwowano u 9/14 chorych, którzy osiągnęli CR + CRh. Działania niepożądane odnotowane u co najmniej 25% uczestników badania obejmowały głównie: nudności, biegunkę, zmniejszenie apetytu, zmęczenie, obrzęki, leukocytozę, bóle stawów, bóle brzucha, duszność, zespół różnicowania i bóle mięśni [14]. Na podstawie powyższych wyników Amerykańska Agencja FDA (*Food and Drug Administration*) zatwierdziła iwosydenib do leczenia R/R AML i nowo rozpoznanej AML z mutacją *IDH1* u chorych w wieku \geq 75. roku życia lub z chorobami współistniejącymi wykluczającymi stosowanie intensywnej chemioterapii.

Połączenie iwosydenibu i azacytydyny wykazało zachęcającą aktywność kliniczną w badaniu fazy Ib z udziałem chorych z nowo rozpoznaną AML. W badaniu fazy III AGILE porównano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia azacytydyną w skojarzeniu z IVO wobec azacytydyny i placebo u chorych nowo rozpoznaną AML z mutacją *IDH*, którzy nie kwalifikowali się do intensywnej chemioterapii indukcyjnej. Iwosydenib stosowano doustnie w jednorazowej dawce dobowej 500 mg w dniach od 1. do 28., a azacytydynę w dawce 75 mg/m² przez 7 dni w cyklach 28-dniowych. Pierwszorzędownym punktem końcowym było EFS (czas od randomizacji do niepowodzenia leczenia — to znaczy brak CR do 24. tygodnia, nawrotu lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej). Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 12,4 miesiąca EFS było istotnie dłuższe w ramieniu z iwosydenibem i azacytydyną niż w grupie kontrolnej ($p = 0,002$). Mediana OS wynosiła 24 miesiące u chorych leczonych iwosydenibem i azacytydyną wobec 7,9 miesiąca w grupie kontrolnej ($p = 0,001$). Częste działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego obejmowały gorączkę neutropeniczną i neutropenię. Zespół różnicowania dowolnego stopnia wystąpił u 14% chorych otrzymujących iwosydenib z azacytydyną wobec 8% w grupie kontrolnej [15]. Na podstawie wyników badania AGILE stosowanie iwosydenibu z azacytydyną jest obecnie rekomendowanym leczeniem I linii u chorych nowo rozpoznaną AML z mutacją *IDH*, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii indukcyjnej [7]. Obecnie trwają badania oceniające skuteczność iwosydenibu w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukującą 3 + 7.

Zasady diagnostyki mutacji genu *IDH1* w ostrej białaczce szpikowej

Diagnostyka genetyczna chorych z rozpoznaniem AML ma coraz większe znaczenie wobec obecnych kryteriów klasyfikacyjnych [16, 17] oraz nowych opcji terapeutycznych, w których zmutowane geny stają się przedmiotem terapii celowanej. Historyczne systemy rokownicze powstawały głównie na podstawie tak zwanych pierwotnych rearanżacji genetycznych, którymi są najczęściej „duże” aberracje materiału genetycznego na poziomie chromosomalnym (np. *RUNX1T1-RUNX1*, *CBFb-MYH11*, *PML-RARA*, monosomie i delecje m.in. chromosomu 5. i 7. i inne) [18]. Rozwój metod badań genetycznych, pozwalających określić aberracje DNA na poziomie pojedynczej zmutowanej zasady, umożliwił diagnostykę chorych na AML pod kątem tak zwanych wtórnych rearanżacji wewnątrzgenowych z uwzględnieniem mutacji punktowych (SNVs, *single-nucleotide variants*), mikrodelecji, inwersji, insercji, duplikacji, aberracji „indel” (CNA, *copy number alterations*). Przez ostatnie dekady złotym standardem w diagnostyce wewnątrzgenowych rearanżacji było sekwencjonowanie Sangera, które umożliwia rozpoznanie mutacji na poziomie jednej pary zasad z czułością zakładającą obecność 15–25% blastów z daną mutacją w badanym materiale. W ciągu ostatnich 10 lat obserwuje się jednak rozwój dodatkowych metod, które umożliwiają wysokowydajne i jednoczesne oznaczanie wielu genów z czułością przekraczającą dotychczasowy próg detekcji. Metoda NGS z zastosowaniem tak zwanych paneli diagnostycznych umożliwia wykrywanie danej mutacji w środowisku innych mutacji współwystępujących (*co-occurring mutations*) oraz ocenę ilościową poziomu występowania każdej mutacji (VAF, *variant allele frequency*). Wdrożenie metody NGS podczas rutynowego badania stanowiło przełom diagnostyczny w AML.

Wdrażanie nowych metod leczenia ukierunkowanego na zaburzenia genetyczne zakłada każdorazowo wdrożenie nowych standardów diagnostycznych. Konieczność możliwie jak najszybszego zastosowania leku (tzn. już w ramach leczenia indukcyjnego) nakłada na lekarza obowiązek przeprowadzenia badań w ramach tak zwanej krótkiej ścieżki diagnostycznej. Jednocześnie „krótkie okienko czasowe” od diagnostyki do podania leku dyktuje niejednokrotnie po stronie laboratoriów konieczność zastosowania mniej zaawansowanych technologii, które są w stanie sprostać czasowym obostrzeniom. Celem niniejszego podrozdziału jest przybliżenie aktualnych standardów w dziedzinie diagnostyki mutacji genu *IDH1* u polskich chorych na AML opartych na międzynarodowych wytycznych. Podczas wyboru określonej metody — obok czynnika czasowego — istotne mogą być również uwarunkowania finansowe (dostęp-

ność aparatury i gotowość poniesienia kosztów zakupu odczynników w ramach systemu publicznej ochrony zdrowia). Proces diagnostyki mutacji *IDH1* rozpoczyna się od izolacji DNA z aspiratu szpiku (przy braku możliwości oceny szpiku źródłem materiału badanego może być krew obwodowa) pobranego w momencie ustalenia rozpoznania.

Sekwencjonowanie metodą Sangera

Pierwszą metodą — pod względem dostępności aparatury w polskich ośrodkach referencyjnych do spraw diagnostyki genetycznej w AML — jest sekwencjonowanie metodą Sangera. Granica czasu, wynosząca 48 godzin w przypadku wymienionej metody, teoretycznie jest możliwa do spełnienia. Startery swoiste dla eksonów 4. i 5. pozwalają na namnożenie fragmentu *IDH1* zawierającego kodon R132 (tab. 1) [19, 20]. Warto nadmienić, iż wymienione startery zostały wykorzystane w wieloośrodkowym badaniu populacji polskich chorych z rozpoznaniem AML, które potwierdziło odsetek mutacji w genie *IDH1* u 7,5% osób [21]. Skład mieszaniny przedstawiono w tabeli 2. Reakcję przeprowadza się w następujących warunkach termicznych: wstępna denaturacja 94°C przez 5 minut, amplifikacja 94°C — 1 minuta, 60°C — 1 minuta, 72°C — 1 minuta, 35 cykli, końcowe wydłużanie 72°C — 7 minut. Wykrywanie produktu polimerazy i ocenę obecności mutacji genu *IDH1* można przeprowadzić za pomocą sekwencjonowania metodą Sangera w kapilarach sekwenatora ABI 3730 XL (*Applied Biosystems*). W reakcjach stosuje się zestaw ABI Prism BigDye Terminator (*Life Technologies*) oraz polimerazę AmpliTaq DNA, FS (*Life Technologies*). Otrzymane sekwencje można poddać analizie z wykorzystaniem oprogramowania *SequenceAnalysis* (*Applied Biosystems*) lub darmowego programu *Chromas* (*Technelysium*). Do analizy sugeruje się zastosowanie sekwencji referencyjnej genu *IDH1*: NM_005896.3. Zaletą zastosowania metody sekwencjonowania Sangera do oceny stanu genu *IDH1* jest dostępność, niewielki koszt oraz potencjalna możliwość otrzymywania wyników w warunkach „krótkiej ścieżki diagnostycznej”. Wady obejmują stosunkowo małą czułość reakcji (15–25%) oraz brak możliwości jednoczesnej oceny mutacji współtowarzyszących.

Tabela 1. Sekwencje starterów zastosowanych do oceny obecności mutacji genu *IDH1*

Rodzaj oligonukleotydu	Sekwencja 5'-3'
Starter sensowny (F)	CGGTCTTCAGAGAAGCCATT
Starter antysensowny (R)	TCACTTGGTGTGTAGTTATC

Tabela 2. Skład mieszaniny reakcyjnej zastosowanej do oceny obecności mutacji genu *IDH1*

Składnik mieszaniny	Stężenie początkowe	Objętość (μl)	Stężenie końcowe
H ₂ O		15,5	
Bufor PCR bez MgCl ₂	10 ×	2,5	1 ×
Roztwór GC	5 ×	1	1 ×
dNTP	10 mM	0,3	0,12 mM
MgCl ₂	25 mM	2	2 mM
Starter sensowny (F)	10 μM	0,5	0,2 μM
Starter antysensowny (R)	10 μM	0,5	0,2 μM
Polimeraza	5 U/μl	0,2	0,04 U/μl
DNA 50 ng		2,5	
Całkowita objętość reakcji		25	

Reakcja łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym

Reakcja łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RT-PCR, *real-time polymerase chain reaction*) umożliwia szybką ocenę obecności mutacji i ilościowe oszacowanie (w szczególności cyfrowa PCR — *digital PCR*, dPCR). Warto wspomnieć, że FDA podczas zatwierdzania iwosydenibu w AML uznała jednocześnie zestaw dPCR (Abbott) za standardowy test diagnostyczny kwalifikujący do stosowania wymienionego leku. Czulość metody wynosi około 0,1%, czyli jest zdecydowanie wyższa niż sekwencjonowanie Sangera.

Inną wersją dPCR jest tak zwany *deep digital PCR*, który wykorzystuje technologię BEAM dPCR (*beads, emulsion, amplification, magnetics*). Zestaw OncoBEAM™ firmy Sysmex Inostics Inc. — dzięki połączeniu technologii emulsiyjnego PCR z oceną cytofluorymetryczną produktów PCR — umożliwia wysoką czulość badania wynoszącą 0,02–0,04% ($2-4 \times 10^{-4}$) [13] i — oprócz wykorzystania w diagnostyce — nadaje się do monitorowania odpowiedzi chorych na leczenie.

Wyżej wymienione testy (szczególnie referencyjny test firmy Abbott) umożliwiają szybką ocenę i spełniają kryteria diagnostyki „krótkiej ścieżki”. Niewątpliwą ich zaletą jest możliwość wstępnego ustalenia VAF — obciążenia mutacją *IDH1* (*mutational burden*). Wadą natomiast jest większa cena odczynników oraz mniejsza dostępność do aparatury w ośrodkach diagnostycznych w Polsce.

Sekwencjonowanie kolejnej generacji

Sekwencjonowanie kolejnej generacji (NGS, *next-generation sequencing*) stało się przełomem i jest obecnie standardem diagnostycznym w AML, ponieważ umożliwia jednoczesną ocenę mutacji w wielu genach. Niestety, przeprowadzenie diagnostyki NGS zajmuje średnio około 4–6 tygodni, nie spełnia zatem wymogów diagnostyki „krótkiej ścieżki”, a jedynie pozwala na

wykorzystanie otrzymanego wyniku do ustalenia leczenia postremisyjnego u chorych z AML. Ostatnio udostępniony przez firmę *ThermoFisher* zestaw *OncoPrint Dx Express Test* umożliwia uzyskanie wyniku w ciągu 24 godzin w całkowicie zautomatyzowanym protokole reakcji. Zestaw obejmuje panel genów, w którym obecny jest również gen *IDH1*, zatem nadaje się do ustalenia wskazań do leczenia ukierunkowanego podczas fazy indukcyjnej. Należy zaznaczyć, iż panel genów obejmuje zestaw mutacji, dla których dostępne są obecnie leki celowane, których większość towarzyszy nowotworom litym. Obok zatem kryteriów czasowych oraz możliwości ilościowej oceny VAF badanie nie może zastąpić NGS z szerokim panelem genów „mieloidalnych”, których ocena wymagana jest do ustalenia ryzyka oraz decyzji na temat postępowania po remisji u chorych na AML. Zestaw może stanowić jednak cenną alternatywę przesiewowej diagnostyki mutacji genu *IDH1* w pracowniach, w których podejmowana jest równoległa diagnostyka onkologiczna i hematologiczna.

Sekwencjonowanie Sangera jest obecnie masowo zastępowane przez badania NGS, ale w warunkach ograniczonego budżetu publicznej ochrony zdrowia metoda nie ulega dezaktualizacji i może być wykorzystywana w „krótkiej ścieżce diagnostycznej” podczas kwalifikowania do leczenia ukierunkowanego chorych z mutacją *IDH1*. Pracownie, które mają dostęp do aparatury dPCR, mają możliwość wyboru testu RT-PCR (np. firmy Abbott), uwzględniając — z jednej strony — droższy koszt odczynników i — z drugiej strony — większą czulość badania, możliwość oceny ilościowej wyjściowego VAF oraz monitorowania minimalnej choroby resztkowej. Jakkolwiek metoda zostałaby wybrana w pracowni referencyjnej zajmującej się diagnostyką genetyczną AML — obok jej wdrożenia — należy wziąć pod uwagę konieczność przeprowadzenia procesu wieloosrodkowej standaryzacji. Procesowi standaryzacji podlegałyby nie tylko sam etap oceny jakościowej próbek, ale przede wszystkim aspekt logistyczny diagnostyki „krótkiej

ścieżki” w warunkach praktyki klinicznej. W praktyce laboratoryjnej oznaczać to bowiem będzie konieczność wdrożenia nowych priorytetów rutynowej pracy, co wiąże się między innymi z czasowym wstrzymaniem jednych testów, aby móc podjąć się wykonywania tych, które mogą mieć znaczenie w wyborze spersonalizowanego leczenia indukcyjnego. Proces wdrożenia diagnostyki „krótkiej ścieżki” dla nowego markera zakłada również skoordynowanie współpracy między lekarzami i diagnostami na nowym poziomie, który powinien zakładać szybką wymianę informacji z podejmowaniem adekwatnych decyzji diagnostyczno-terapeutycznych. Dodatkowo, w momencie wdrażania nowych standardów terapeutycznych należy wziąć pod uwagę konieczność zapewnienia szerokiej dostępności leku. Wiąże się to ściśle z dostępnością testów molekularnych (w tym — badania mutacji *IDH1*). Biorąc pod uwagę wyniki szacunkowej oceny liczebności populacji AML w Polsce — przeprowadzonej w ramach projektu „Centralny Rejestr AML PALG — dla chorych, od których został pobrany materiał na badanie genetyczne — można uznać, iż liczba diagnozowanych przypadków z mutacją genu *IDH1* wynosi około 100 na 900 rozpoznanych AML zarejestrowanych w bazie danych Stowarzyszenia ds. Leczenia Ostrych Białaczek Osób Dorosłych (PALG, *Polish Adult Leukemia Group*) w Polsce. Wskaźniki zapadalności na AML w innych krajach (Niemcy, Szwecja), wskazują, iż realna populacja chorych na AML w Polsce powinna być zdecydowanie większa (ponad 2 razy), co przekłada się na ponad 200 przypadków z mutacjami *IDH1*. Dane te wyraźnie sugerują, że prawdopodobnie jedynie niecała połowa z występujących w Polsce przypadków AML podlega obecnie diagnostyce genetycznej. Badanie PALG wykazało, iż głównym powodem niekierowania na badania molekularne jest wiek chorych, co powinno zdecydowanie ulec zmianie wobec dostępności leków ukierunkowanych molekularnie stosowanych w ramach nieintensywnych protokołów indukcyjnych (np. iwosydenibu) przez podniesienie świadomości oraz zapewnienie dostępności do genetycznych testów przesiewowych dla wszystkich chorych.

Kliniczne znaczenie mutacji genu *IDH1* w raku dróg żółciowych

Rak dróg żółciowych wywodzi się z komórek nabłonka wewnątrz- lub zewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych. Cechuje się on złym rokowaniem — mediana OS chorych z postacią zaawansowaną jest krótsza niż 2 lata, a odsetek przeżyć 5-letnich nie przekracza 10% [22]. Standardem postępowania w I linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub uogólnionego CCA jest chemioterapia oparta na skojarzeniu cisplatyny i gemcytabiny — podstawą są między

innymi wyniki badania ABC-02, w którym zastosowanie leczenia skojarzonego w odniesieniu do monoterapii gemcytabiną prowadziło do wydłużenia mediany OS o 3,6 miesiąca (11,7 wobec 8,1 miesiąca, zmniejszenie ryzyka zgonu o 36%, $p < 0,001$) [23]. Skojarzenie oksaliplatyny z gemcytabiną w leczeniu I linii u chorych z zaawansowanym CCA pozwalało na uzyskanie odsetka odpowiedzi wynoszącego w zależności od badania od 15 do 50% przy jednoczesnym, dość dobrym profilu toksyczności [23]. W przypadku chorych w gorszym stanie ogólnym monoterapia gemcytabiną pozostaje opcją terapeutyczną [23]. Wytyczne postępowania w II i kolejnych liniach leczenia nie zostały ostatecznie ustalone — wykorzystywane są schematy z udziałem oksaliplatyny i fluorouracylu (np. mFOLFOX). Obserwacje z badania fazy III ABC-06 wskazują, że zastosowanie schematu mFOLFOX w stosunku do najlepszej opieki objawowej nie wiązało się z istotną poprawą mediany OS (6,2 wobec 5,3 miesiąca), ale stwierdzono większy odsetek chorych żyjących w obserwacji 6-miesięcznej (50,6% wobec 35,5%) oraz 12-miesięcznej (25,9% wobec 11,4%) [23]. Korzyści z zastosowania w II linii leczenia schematów z irynotekaniem, docetakselem lub pochodnymi platyny są podobne — w przeglądzie wyników badań fazy II oraz analiz retrospektywnych wykazano, że mediana OS osiągała od 6,6 do 7,7 miesiąca, a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) wynosiła 2,8 miesiąca i była zbliżona dla większości schematów [23].

Mutacje w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianową są jednym najczęstszych zaburzeń molekularnych u chorych z rozpoznaniem CCA — częstość szacowana jest na około 13%. Dane przedkliniczne jednoznacznie wskazują na ich rolę w procesie transformacji nowotworowej komórek nabłonka dróg żółciowych, co jest wynikiem bezpośredniego wpływu nieprawidłowych metabolitów na proliferację i różnicowanie progenitorowych komórek nabłonka [24]. Wystąpienie mutacji w genie *IDH1* i w konsekwencji zaburzenie funkcji dehydrogenazy prowadzi do nagromadzenia w komórkach 2-hydroksyglutaminianu, zmniejszenia stężenia α -KG i w konsekwencji pobudzenia szeregu procesów związanych z transformacją nowotworową. Blokowanie funkcji nieprawidłowego białka dehydrogenazy izocytrynianowej stanowi potencjalny cel leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych na CCA.

Iwosydenib jest wybiórczym inhibitorem hamującym funkcję nieprawidłowej formy dehydrogenazy izocytrynianowej, którego skuteczność wykazano między innymi w leczeniu chorych na AML z nawrotem choroby lub wykazujących oporność na dotychczasową terapię. Lek stanowi również opcję terapeutyczną dla chorych pierwotnie nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do zastosowania intensywnej chemioterapii. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwosydenibu oceniano

również u chorych na iCCA oraz zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (eCCA, *extrahepatic cholangiocarcinoma*). W badaniu I fazy wykazano, że zastosowanie iwosydenibu prowadziło do uzyskania PFS na poziomie 3,8 miesiąca, a bez progresji w obserwacjach 6- i 12-miesięcznych żyło — odpowiednio 40,1% i 21,8% chorych otrzymujących leczenie. Mediana OS wyniosła 13,8 miesiąca. Objawami niepożądanymi, których częstość obserwowano u przynajmniej 20% chorych otrzymujących iwosydenib były zmęczenie (3% w stopniu \geq G3), nudności (1% \geq G3), biegunka, ból brzucha (3% \geq G3), utrata apetytu, wymioty. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu 3. lub większym — obserwowanymi w przebiegu leczenia iwosydenibem — były wodobrzusze (5%), niedokrwistość (4%), zmęczenie (3%) [25]. Wyniki z badań faz wczesnych znalazły swoje potwierdzenie w wieloośrodkowym badaniu fazy III ClarIDHy, które oceniało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwosydenibu u chorych na CCA [24]. Badaniem objęto chorych z potwierdzoną mutacją genu *IDH1*, u których z powodu choroby nieresekcyjnej lub rozsianej zastosowano uprzednio nie więcej niż 2 linie leczenia. Obecność mutacji w genie *IDH1* potwierdzano przy użyciu NGS. Wcześniej wykonane zabiegi embolizacji lub chemoembolizacji zmian w wątrobie nie stanowiło kryterium wyłączenia. Łącznie badaniem objęto 185 chorych przydzielonych losowo w stosunku 2 : 1 do ramienia z iwosydenibem w dawce 500 mg 1 \times doustnie przez 28 dni lub placebo. Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu był PFS w ocenie niezależnej, zaś drugorzędowe punkty końcowe stanowiły między innymi PFS w ocenie badacza, bezpieczeństwo stosowanego leczenia, OS, odsetek odpowiedzi obiektywnych oraz czas trwania odpowiedzi. Mediana PFS w ocenie niezależnej wyniosła 2,7 miesiąca w grupie chorych otrzymujących iwosydenib i była istotnie dłuższa od obserwowanej u chorych otrzymujących placebo (1,4 miesiąca, zmniejszenie ryzyka o 63%, $p < 0,0001$). W obserwacji 6- i 12-miesięcznej bez progresji żyło odpowiednio 32% i 22% chorych. W ramieniu z placebo żaden z chorych nie pozostawał bez progresji choroby przez okres 6 miesięcy lub dłuższy. Analiza w podgrupach wykazała podobną skuteczność leku badanego niezależnie od linii, w której został zastosowany. Mediana OS w populacji wszystkich chorych objętych badaniem wyniosła 10,8 miesiąca dla iwosydenibu oraz 9,7 miesiąca w ramieniu z placebo (zmniejszenie ryzyka zgonu o 31%, $p = 0,060$). Przeżycie całkowite w obserwacji 6- i 12-miesięcznej było udziałem 67% i 48% otrzymujących iwosydenib oraz 59% i 38% w grupie chorych przyjmujących placebo. Analizując wyniki dotyczące OS, należy pamiętać, że w badaniu tym u 70% chorych pierwotnie leczonych w ramieniu z placebo w chwili stwierdzenia progresji choroby zastosowano iwosydenib. Zastosowanie

— w celu oceny mediany OS — analizy statystycznej uwzględniającej efekt migracji chorych między grupami w badaniu (RPSFT, *rank-preserving structural failure time*) wykazało istotne skrócenie mediany OS w ramieniu z placebo względem chorych otrzymujących lek badany (odpowiednio — 10,8 wobec 6,0 miesięcy; zmniejszenie ryzyka o 54%, $p = 0,0008$) [24]. W 2021 roku opublikowano aktualizację wyników dla OS [22]. W grupie chorych otrzymujących iwosydenib mediana OS wyniosła 10,3 miesiąca i była większa od stwierdzonej w grupie chorych pierwotnie otrzymujących placebo (7,5 miesiąca; zmniejszenie ryzyka o 21%, $p = 0,09$). Po ponownym uwzględnieniu migracji chorych między grupami mediana OS chorych otrzymujących wyłącznie placebo wyniosła 5,1 miesiąca i była nieznacznie mniejsza od obserwowanej pierwotnie (6,0 miesięcy, co oznacza zmniejszenie ryzyka o 51% wobec 54% w pierwotnej publikacji).

Analiza odsetka odpowiedzi obiektywnych u chorych otrzymujących iwosydenib wykazała remisję częściową u 2% chorych oraz stabilizację procesu nowotworowego u kolejnych 51% chorych. W ramieniu kontrolnym nie stwierdzono remisji całkowitych lub częściowych, zaś stabilizacja procesu nowotworowego była udziałem 28% chorych. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 2,8 miesiąca w ramieniu z iwosydenibem oraz 1,6 miesiąca w ramieniu z placebo [22]. Analiza profilu bezpieczeństwa leczenia nie ujawniła nowych działań niepożądanych o istotnym nasileniu. Najczęściej raportowanymi w badaniu działaniami niepożądanymi w stopniach 1. i 2. były nudności, biegunka oraz uczucie zmęczenia. Działania niepożądane w stopniu 3. lub wyższym wystąpiły u mniej niż połowy chorych z każdej grupy (46% w całej grupie otrzymującej iwosydenib wobec 36% dla placebo), przy czym najczęściej obserwowane było wodobrzusze (8% w całej grupie otrzymującej iwosydenib wobec 7% dla placebo). Konieczność przerwania leczenia z powodu toksyczności rzadziej obserwowano w całej grupie otrzymującej iwosydenib niż placebo (6% wobec 8%). Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki leku (3% wobec 0%) lub czasowego wstrzymania leczenia występowały częściej w całej grupie otrzymującej iwosydenib niż dla placebo (odpowiednio — 26% i 17%). Wśród chorych otrzymujących iwosydenib w ciągu 30 dni od zastosowania ostatniej dawki zmarło 14 osób (12%) wobec 10 (17%) z grupy placebo, przy czym w ocenie badaczy zgonu nie pozostawały w bezpośrednim związku z leczeniem. Wyniki stosowania iwosydenibu opublikowane na podstawie analiz danych z badania ClarIDHy korelują z wczesnymi obserwacjami z wykorzystywania leku w praktyce klinicznej w II lub trzeciej linii leczenia chorych na zaawansowanego CCA. Rimini i wsp. wykazali, że zastosowanie iwosydenibu prowadziło podczas 9-miesięcznej obserwacji do uzyskania me-

diany PFS wynoszącej 4,4 miesiąca [26]. W przypadku prowadzonych analiz nie osiągnięto mediany OS. Co ciekawe, w cytowanej pracy nie wykazano istotnych różnic w zakresie mediany PFS w zależności od linii, w której zastosowano leczenie (4,4 miesiąca — II linia i 4,3 miesiąca — III linia).

Zasady diagnostyki mutacji genu *IDH1* w raku dróg żółciowych

Dotychczas przeprowadzone badania w materiale genetycznym wyizolowanym z tkanki nowotworowej chorych z rozpoznaniem CCA pozwoliły na wykrycie wielu zmian genomowych [27]. Wśród patogennych i prawdopodobnie patogennych wariantów genetycznych u prawie 50% chorych z CCA występują zmiany, które mogą stanowić podstawę do podjęcia określonych decyzji terapeutycznych [28, 29]. Leki ukierunkowane molekularnie zostały zatwierdzone w postępowaniu w przypadku choroby nieresekcyjnej i przerzutowej lub w sytuacji progresji po wcześniejszym leczeniu [30], co uzasadnia — według aktualnych wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) — przeprowadzenie badań molekularnych mających na celu identyfikację wariantów punktowych, fuzji lub amplifikacji w genach *IDH1*, *FGFR2*, *BRAF*, *ERBB2*, *NTRK* i *RET* oraz analizę niestabilności mikrosatelitarnej (MSI, *microsatellite instability*) i gęstości mutacji somatycznych (TMB, *tumour mutation burden*) [4]. Dodatkowo, u chorych na CCA z pozytywnym wywiadem rodzinnym wskazane jest wykonanie badań mających na celu identyfikację wariantów germinalnych w genach *BRCA1/2* [30]. Ze względu na tak dużą liczbę potencjalnych biomarkerów — zgodnie z rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO, *European Society of Medical Oncology*) — do diagnostyki molekularnej chorych na CCA wskazane jest wykorzystywanie metody NGS [31].

Mutacje w genach *IDH1/2* wykrywane są u 10–30% chorych z rozpoznaniem iCCA oraz około 7% osób z eCCA, przy czym zdecydowaną większość identyfikowanych wariantów (do 90%) stanowią mutacje w genie *IDH1* [29, 32–36]. Należy również zauważyć, że większość wykrywanych zmian stanowią substytucje w kodonie p.R132 genu *IDH1* oraz p.Q140 i p.R172 genu *IDH2* [37]. Wśród mutacji w kodonie 132 genu *IDH1* najczęściej obserwowane są substytucje R132C, R132L, R132G, R132S, R132H (wykryte odpowiednio u 71%, 14%, 11%, 2% i 1,5% chorych) [22].

U chorych z CCA identyfikowane są również inne zmiany molekularne, które mogą mieć wpływ na leczenie tych osób [27, 38]:

- aberracje genów *FGFR* — zarówno amplifikacje, substytucje, jak i fuzje — identyfikowane w wielu nowotworach litych.

U chorych na CCA najczęściej jest identyfikowana fuzja genu *FGFR2* z *BICC1*, przy czym do dzisiaj wykryto ponad 150 partnerów fuzyjnych genu *FGFR2*. Zaburzenia genów *FGFR1-3* są identyfikowane zdecydowanie częściej u osób z rozpoznaniem iCCA (10–14%) niż u chorych z eCCA (1%);

- amplifikacje genów: *ERBB2* (eCCA — 5–17%, iCCA — 4–8%), *MET* (eCCA — 1%, iCCA — 2–7%);
- mutacje punktowe w genach: *BRAF* (eCCA — 3–7%, iCCA — 3–7%), *PIK3CA* (eCCA — 5–7%, iCCA — 3–9%), *MET* (eCCA — 3–4%);
- fuzje genów: *NTRK* (eCCA — 4%, iCCA — 4%), *RET* (eCCA, iCCA).

Ze względu na pojawiające się możliwości leczenia zalecane jest również przeprowadzanie analiz molekularnych mających na celu identyfikację MS) oraz określenie TMB [27, 30].

Do wykrycia wariantów punktowych w genach *IDH1*, *BRAF* oraz *PIK3CA* można wykorzystać PCR i sekwencjonowanie metodą Sangera. Natomiast identyfikację wariantów strukturalnych (np. amplifikacja lub fuzja genów *FGFR2*, *NTRK1-3*, *MET*, *RET*) można przeprowadzić przy użyciu metody FISH lub techniki MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*). Jeżeli dostępne możliwości terapeutyczne uzasadniają konieczność jednoczesnej analizy wielu różnych biomarkerów, to diagnostykę molekularną chorych z rozpoznaniem CCA można wykonać przy użyciu NGS [31]. Badanie metodą NGS pozwala na jednoczesną identyfikację punktowych i strukturalnych wariantów w genach *IDH1*, *FGFR2*, *NTRK1-3*, *BRAF*, *ERBB2*, *PIK3CA*, *MET* oraz *RET*. Możliwe jest również przeprowadzenie analizy całej sekwencji kodującej genów *BRCA1/2* oraz określenie MSI i TMB [27, 30, 31].

Diagnostyka molekularna chorych z rozpoznaniem CCA powinna być prowadzona w uznanych medycznych laboratoriach diagnostycznych lub pracowniach molekularnych zakładów patomorfologii posiadających odpowiedni personel, doświadczenie oraz sprzęt laboratoryjny niezbędny do przeprowadzenia wymaganych analiz.

Do badań molekularnych należy wykorzystać materiał tkankowy utrwalony w formalinie i zatopiony w parafinie [24, 25]. Materiał pozwala wówczas na identyfikację wariantów somatycznych w genach *IDH1*, *FGFR2*, *NTRK1-3*, *BRAF*, *ERBB2*, *PIK3CA*, *MET* i *RET* oraz germinalnych w genach *BRCA1/2* [27, 31]. Przed przystąpieniem do analiz molekularnych materiał tkankowy powinien podlegać ocenie patomorfologicznej pozwalającej na wybór optymalnej próbki zawierającej niezbędną liczbę komórek nowotworowych.

Do identyfikacji wariantów somatycznych można również wykorzystać krążące nowotworowe DNA (ctDNA, *circulating tumour DNA*) [27]. W tym przypadku, konieczne jest użycie dedykowanych próbek do pobierania krwi obwodowej chorych oraz odpowiednia preparatyka zabezpieczonego materiału. W badaniach można

również wykorzystać kwasy nukleinowe wyizolowane z wymazu szczoteczkiowego lub biopsji cienkoigłowej.

Podsumowanie

Leki ukierunkowane na cele molekularne są przyszością postępowania przeciwnowotworowego, co szczególnie może dotyczyć sytuacji z ograniczonymi możliwościami konwencjonalnych metod (chemioterapia i hormonoterapia). Obecnie leki ukierunkowane molekularnie są najczęściej wykorzystywane podczas leczenia chorych na nowotwory w stadium zaawansowanym, ale coraz częściej stanowią część postępowania skojarzonego o założeniu radykalnym. Przykładem leku ukierunkowanego, którego wartość została potwierdzona na podstawie wyników prospektywnych badań, jest iwosydenib — jego stosowanie uzupełnia obecnie dostępne możliwości leczenia chorych na AML oraz CCA.

Właściwe wykorzystanie leków ukierunkowanych zależy od prawidłowej diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej, która jest niezbędnym elementem kompleksowego postępowania. Bardzo istotne znaczenie ma odpowiednie pobranie i zabezpieczenie materiału tkankowego oraz zastosowanie właściwych metod diagnostycznych. Diagnostyka patomorfologiczna i molekularna powinna być sprawna i wykonana w określonych ramach czasowych, aby umożliwić szybkie rozpoczęcie leczenia. Konieczna jest ścisła współpraca klinicystów ze specjalistami w dziedzinach patomorfologii i biologii molekularnej.

Informacje o artykule i deklaracje

Konflikt interesów

A.M.: nie zgłasza.

A.W.: granty naukowe — firma Jazz Pharmaceuticals; wykłady — firmy Abbvie, Astellas, BMS, Gilead, Janssen, Novartis, Pfizer, Servier; zespoły doradcze — firmy Abbvie, Astellas, BerGenBio, BMS, Gilead, Janssen, Novartis, Pfizer, Servier.

M.L.: firmy Abbvie, Novartis, Servier.

T.K.: wykłady i zespoły doradcze — firmy Roche, Gilead, BMS, MSD, AstraZeneca.

B.W.: wykłady i zespoły doradcze — firma Servier.

M.K.: wykłady i zespoły doradcze — Servier, BMS, Roche, AstraZeneca.

Piśmiennictwo

- Montalban-Bravo G, DiNardo CD. The role of IDH mutations in acute myeloid leukemia. *Future Oncol.* 2018; 14(10): 979–993, doi: [10.2217/fo-2017-0523](https://doi.org/10.2217/fo-2017-0523), indexed in Pubmed: 29543066.

- Boscoe AN, Rolland C, Kelley RK. Frequency and prognostic significance of isocitrate dehydrogenase 1 mutations in cholangiocarcinoma: a systematic literature review. *J Gastrointest Oncol.* 2019; 10(4): 751–765, doi: [10.21037/jgo.2019.03.10](https://doi.org/10.21037/jgo.2019.03.10), indexed in Pubmed: 31392056.
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 września 2021 r. w sprawie standardów akredytacyjnych w zakresie udzielania świadczeń zdrowotnych oraz funkcjonowania jednostek diagnostyki patomorfologicznej. (Dz. Urz. Min. Zdrowia 2021 poz. 75).
- Wytyczne dla zakładów/pracowni patomorfologii. https://zdrowie.gov.pl/power/strona-1001-akredytacja_w_patomorfologii.html.
- Podręcznik wdrożeniowy. Wdrażanie standardów akredytacyjnych w jednostkach diagnostyki patomorfologicznej. Wskazówki i zalecenia. CMJ, Kraków 2022.
- Dz. U. 2017 poz. 2435.
- Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood.* 2022; 140(12): 1345–1377, doi: [10.1182/blood.2022016867](https://doi.org/10.1182/blood.2022016867), indexed in Pubmed: 35797463.
- Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2016; 374(23): 2209–2221, doi: [10.1056/NEJMoa1516192](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516192), indexed in Pubmed: 27276561.
- Cerchione C, Romano A, Daver N, et al. IDH1/IDH2 Inhibition in Acute Myeloid Leukemia. *Front Oncol.* 2021; 11: 639387, doi: [10.3389/fonc.2021.639387](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.639387), indexed in Pubmed: 33898313.
- Desai P, Mencia-Trinchant N, Savenkov O, et al. Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis. *Nat Med.* 2018; 24(7): 1015–1023, doi: [10.1038/s41591-018-0081-z](https://doi.org/10.1038/s41591-018-0081-z), indexed in Pubmed: 29988143.
- Xu Q, Li Y, Lv Na, et al. Correlation Between Isocitrate Dehydrogenase Gene Aberrations and Prognosis of Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(15): 4511–4522, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-16-2628](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2628), indexed in Pubmed: 28246275.
- Popovici-Muller J, Lemieux RM, Artin E, et al. Discovery of AG-120 (Ivosidenib): A First-in-Class Mutant IDH1 Inhibitor for the Treatment of IDH1 Mutant Cancers. *ACS Med Chem Lett.* 2018; 9(4): 300–305, doi: [10.1021/acsmchemlett.7b00421](https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.7b00421), indexed in Pubmed: 29670690.
- Choe S, Wang H, DiNardo CD, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med.* 2018; 378(25): 2386–2398, doi: [10.1056/NEJMoa1716984](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716984), indexed in Pubmed: 29860938.
- Roboz GJ, DiNardo CD, Stein EM, et al. Ivosidenib induces deep durable remissions in patients with newly diagnosed IDH1-mutant acute myeloid leukemia. *Blood.* 2020; 135(7): 463–471, doi: [10.1182/blood.2019002140](https://doi.org/10.1182/blood.2019002140), indexed in Pubmed: 31841594.
- Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and Azacitidine in -Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2022; 386(16): 1519–1531, doi: [10.1056/NEJMoa2117344](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2117344), indexed in Pubmed: 35443108.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood.* 2022; 140(11): 1200–1228, doi: [10.1182/blood.2022015850](https://doi.org/10.1182/blood.2022015850), indexed in Pubmed: 35767897.
- Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood.* 2022; 140(12): 1345–1377, doi: [10.1182/blood.2022016867](https://doi.org/10.1182/blood.2022016867), indexed in Pubmed: 35797463.
- Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. National Cancer Research Institute Adult Leukaemia Working Group. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood.* 2010; 116(3): 354–365, doi: [10.1182/blood-2009-11-254441](https://doi.org/10.1182/blood-2009-11-254441), indexed in Pubmed: 20385793.
- Tefferi A, Lasho TL, Abdel-Wahab O, et al. IDH1 and IDH2 mutation studies in 1473 patients with chronic-, fibrotic- or blast-phase essential thrombocythemia, polycythemia vera or myelofibrosis. *Leukemia.* 2010; 24(7): 1302–1309, doi: [10.1038/leu.2010.113](https://doi.org/10.1038/leu.2010.113), indexed in Pubmed: 20508616.
- Abbas S, Lugthart S, Kavelaars FG, et al. Acquired mutations in the genes encoding IDH1 and IDH2 both are recurrent aberrations in acute myeloid leukemia: prevalence and prognostic value. *Blood.* 2010; 116(12): 2122–2126, doi: [10.1182/blood-2009-11-250878](https://doi.org/10.1182/blood-2009-11-250878), indexed in Pubmed: 20538800.
- Libura M, Białopiotrowicz E, Giebel S, et al. IDH2 mutations in patients with normal karyotype AML predict favorable responses to daunorubicin, cytarabine and cladribine regimen. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 10017, doi: [10.1038/s41598-021-88120-y](https://doi.org/10.1038/s41598-021-88120-y), indexed in Pubmed: 33976256.

22. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, et al. Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. *JAMA Oncol.* 2021; 7(11): 1669–1677. doi: [10.1001/jamaoncol.2021.3836](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.3836), indexed in Pubmed: [34554208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34554208/).
23. Elvevi A, Laffusa A, Scaravaglio M, et al. Clinical treatment of cholangiocarcinoma: an updated comprehensive review. *Ann Hepatol.* 2022; 27(5): 100737, doi: [10.1016/j.aohep.2022.100737](https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100737), indexed in Pubmed: [35809836](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35809836/).
24. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(6): 796–807, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30157-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30157-1), indexed in Pubmed: [32416072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416072/).
25. Lowery M, Burris H, Janku F, et al. Safety and activity of ivosidenib in patients with IDH1-mutant advanced cholangiocarcinoma: a phase 1 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019; 4(9): 711–720, doi: [10.1016/s2468-1253\(19\)30189-x](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(19)30189-x).
26. Rimini M, Burgio V, Antonuzzo L, et al. Real-World Data on Ivosidenib in Patients with Previously Treated Isocitrate Dehydrogenase 1-Mutated Intrahepatic Cholangiocarcinomas: An Early Exploratory Analysis. *Target Oncol.* 2022; 17(5): 591–596, doi: [10.1007/s11523-022-00917-7](https://doi.org/10.1007/s11523-022-00917-7), indexed in Pubmed: [36114954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36114954/).
27. Normanno N, Martinelli E, Melisi D, et al. Role of molecular genetics in the clinical management of cholangiocarcinoma. *ESMO Open.* 2022; 7(3): 100505, doi: [10.1016/j.esmoop.2022.100505](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100505), indexed in Pubmed: [35696744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35696744/).
28. Lowery MA, Ptashkin R, Jordan E, et al. Comprehensive Molecular Profiling of Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinomas: Potential Targets for Intervention. *Clin Cancer Res.* 2018; 24(17): 4154–4161, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-18-0078](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0078), indexed in Pubmed: [29848569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29848569/).
29. Silverman IM, Hollebecque A, Friboulet L, et al. Clinicogenomic Analysis of -Rearranged Cholangiocarcinoma Identifies Correlates of Response and Mechanisms of Resistance to Pemigatinib. *Cancer Discov.* 2021; 11(2): 326–339, doi: [10.1158/2159-8290.CD-20-0766](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0766), indexed in Pubmed: [33218975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33218975/).
30. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers v3. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf (10.2022).
31. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2020; 31(11): 1491–1505, doi: [10.1016/j.annonc.2020.07.014](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014), indexed in Pubmed: [32853681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32853681/).
32. Pellino A, Loupakis F, Cadamuro M, et al. Precision medicine in cholangiocarcinoma. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2018; 3: 40, doi: [10.21037/tgh.2018.07.02](https://doi.org/10.21037/tgh.2018.07.02), indexed in Pubmed: [30148225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30148225/).
33. Bekaii-Saab TS, Bridgewater J, Normanno N. Practical considerations in screening for genetic alterations in cholangiocarcinoma. *Ann Oncol.* 2021; 32(9): 1111–1126, doi: [10.1016/j.annonc.2021.04.012](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.04.012), indexed in Pubmed: [33932504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33932504/).
34. Simbolo M, Fassan M, Ruzzenente A, et al. Multigene mutational profiling of cholangiocarcinomas identifies actionable molecular subgroups. *Oncotarget.* 2014; 5(9): 2839–2852, doi: [10.18632/oncotarget.1943](https://doi.org/10.18632/oncotarget.1943), indexed in Pubmed: [24867389](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24867389/).
35. Voss JS, Holtegaard LM, Kerr SE, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cholangiocarcinoma. *Hum Pathol.* 2012; 43(10): 1552–1558, doi: [10.1016/j.humpath.2011.12.007](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.12.007), indexed in Pubmed: [22503487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22503487/).
36. Simbolo M, Vicentini C, Ruzzenente A, et al. Genetic alterations analysis in prognostic stratified groups identified TP53 and ARID1A as poor clinical performance markers in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 7119, doi: [10.1038/s41598-018-25669-1](https://doi.org/10.1038/s41598-018-25669-1), indexed in Pubmed: [29740198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29740198/).
37. Waitkus MS, Diplis BH, Yan H. Biological Role and Therapeutic Potential of IDH Mutations in Cancer. *Cancer Cell.* 2018; 34(2): 186–195, doi: [10.1016/j.ccell.2018.04.011](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.04.011), indexed in Pubmed: [29805076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29805076/).
38. De Luca A, Esposito Abate R, Rachiglio AM, et al. FGFR Fusions in Cancer: From Diagnostic Approaches to Therapeutic Intervention. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(18), doi: [10.3390/ijms21186856](https://doi.org/10.3390/ijms21186856), indexed in Pubmed: [32962091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32962091/).

Joanna Kufel-Grabowska¹, Anna Lewandowska², Andrzej Marszałek²,
Maciej Krzakowski³, Renata Duchnowska⁴

¹Oddział Chemioterapii, Szpital Kliniczny im. Heliodora Świącickiego w Poznaniu

²Zakład Patologii Nowotworów, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

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

⁴Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Zastosowanie testu Oncotype DX Breast Recurrence Score[®] w kwalifikacji do uzupełniającego leczenia u chorych na wczesnego, luminalnego HER2-ujemnego raka piersi

Application of the Oncotype DX Breast Recurrence Score[®] in qualification for adjuvant therapy in early luminal HER2-negative breast cancer patients

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Joanna Kufel-Grabowska
Oddział Chemioterapii Szpital Kliniczny
im. Heliodora Świącickiego
ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań
e-mail: joannakufel@gmail.com

STRESZCZENIE

U chorych na wczesnego, luminalnego HER2-ujemnego raka piersi wskazania do uzupełniającej chemioterapii opierają się na znanych czynnikach rokowniczych, takich jak wielkość guza pierwotnego (cecha pT), liczba zajętych węzłów chłonnych (cecha pN) oraz stopień zróżnicowania histologicznego (cecha G). Z uwagi na ich ograniczoną rolę predykcyjną w tej grupie chorych, w celu optymalizacji leczenia, wykorzystuje się jednak wielogenowe sygnatury rokownicze. Jedną z takich sygnatur jest 21-genowy klasyfikator indywidualnego ryzyka nawrotu raka piersi — Oncotype Dx Breast Recurrence Score[®]. W pracy omówiono wyniki dwóch badań z wykorzystaniem testu Oncotype Dx: TAILORx (*Trial Assigning Individualized Options for Treatment*) i RxPONDER (*Rx for Positive Node Endocrine Responsive Breast Cancer*), które wpłynęły na zmianę standardów leczenia systemowego u chorych na wczesnego, luminalnego HER2-ujemnego raka piersi z cechą pN₀ i pN₊⁽¹⁻³⁾.

Słowa kluczowe: rak piersi, Oncotype DX, chemioterapia uzupełniająca, hormonoterapia uzupełniająca

ABSTRACT

In patients with early, luminal HER2-negative breast cancer, indications for adjuvant chemotherapy are based on known prognostic factors, such as the size of the primary tumor (pT feature), the number of involved lymph nodes (pN feature) and the degree of histologic differentiation (G feature). However, due to their limited predictive role in this group of patients, polygenic prognostic signatures are used to optimize treatment. One such signature is the 21-gene individual risk classifier for breast cancer recurrence — the Oncotype Dx Breast Recurrence Score[®]. The present paper addresses the results of two trials using the Oncotype Dx test, TAILORx (*Trial Assigning Individualized Options for Treatment*) and RxPONDER (*Rx for Positive Node Endocrine Responsive Breast Cancer*), which have altered systemic treatment standards in patients with early luminal HER2-negative breast cancer with pN₀ and pN₊ feature⁽¹⁻³⁾.

Keywords: breast cancer, Oncotype DX, adjuvant chemotherapy, adjuvant hormonal therapy

Copyright © 2023 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 5: 350-355

Wstęp

Rak piersi to najczęstszy nowotwór u kobiet na świecie [1]. W Polsce stanowi drugą po raku płuca przyczynę zgonów z powodu chorób nowotworowych u kobiet [2]. W ostatnich latach obserwuje się stały wzrost zachorowalności na raka piersi we wszystkich grupach wiekowych, ale większość przypadków stwierdza się go u kobiet po 50. roku życia. Około 70–80% inwazyjnych nowotworów piersi to raki o fenotypie luminalnym HER2-ujemnym, czyli z ekspresją receptora estrogenowego (ER, *estrogen receptor*) lub/i progesteronowego (PgR, *progesterone receptor*) i bez ekspresji receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2, *human epidermal growth factor receptor type 2*). W tej grupie chorych, w I i II stopniu zaawansowania klinicznego standardem postępowania jest uzupełniająca hormonoterapia z udziałem tamoksyfenu (TAM) lub/i inhibitora aromatazy (IA), a u chorych przed menopauzą z wysokim ryzykiem nawrotu [młody wiek, wysoki stopień złośliwości histologicznej (cecha G, ang. *grade*), przerzuty do węzłów chłonnych] w skojarzeniu z analogiem gonadoliberyny (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) [3]. Hormonoterapię uzupełniającą stosuje się w zależności od czynników ryzyka nawrotu od 5 do 10 lat. W opublikowanej w 2005 roku metaanalizie *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group* (EBCTCG) wykazano, że stosowanie tamoksyfenu przez 5 lat zmniejsza roczne ryzyko zgonu o 31% niezależnie od zastosowanej chemioterapii, wieku ani charakterystyki ogniska pierwotnego [4]. Z kolei hormonoterapia z udziałem wyłącznie inhibitora aromatazy lub sekwencyjnie po 2–3 latach tamoksyfenu pozwala na dalsze zmniejszenie ryzyka nawrotu i poprawę parametrów przeżycia [5–7]. U chorych o wysokim ryzyku nawrotu oprócz hormonoterapii stosuje się uzupełniającą chemioterapię [3]. Dotyczy to chorych z niską ekspresją receptorów ER i PgR, wysokim stopniem złośliwości histologicznej — G3, wysoką proliferacją, zajęciem co najmniej 4 pachowych węzłów chłonnych (pN, *pathological lymph node*) i wielkością guza pierwotnego (cecha pT, *pathological tumor*) powyżej 5 cm [8]. Z kolei rola chemioterapii jest dyskusyjna u chorych z zajęciem od 1 do 3 pachowych węzłów chłonnych (pN_(1a)), cechą pT₂ (wielkość guza pierwotnego pomiędzy 2,1 a 5 cm), o pośrednim stopniu złośliwości histologicznej (G2) i pośredniej proliferacji. Wyłączna hormonoterapia jest wskazana u chorych z cechą pN₀ i niskim klinicznym ryzykiem nawrotu, czyli z cechą pT ≤ 3 cm i G1 lub pT ≤ 2 cm i G2 oraz pT ≤ 1 cm i G3 [9, 10]. Z uwagi na ograniczoną wartość predykcyjną czynników kliniczno-patomorfologicznych u chorych na wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym HER2-ujemnym w celu optymalizacji uzupełniającego leczenia systemowego wykorzystuje się wielogenowe sygnatury (profile) rokownicze. Jedną z takich sygnatur jest 21-genowy klasyfikator

indywidualnego ryzyka nawrotu raka piersi — Oncotype Dx Breast Recurrence Score®.

Test Oncotype DX a klasyfikacja TNM raka piersi

Ocena stopnia zaawansowania nowotworów złośliwych odbywa się obecnie przy użyciu dwóch działających równolegle systemów klasyfikacji TNM (*tumor, nodes, metastasis*) — UICC (*Union for International Cancer Control*) i AJCC (*American Joint Committee on Cancer*). W obu przypadkach najnowszą, obecnie stosowaną edycją, jest wydanie ósme [11, 12]. Obie klasyfikacje opierają się na wspólnych podstawach, natomiast AJCC wyróżnia tak zwane grupy prognostyczne raka piersi [11]. Poza zaawansowaniem anatomicznym choroby, w grupach prognostycznych klasyfikacji AJCC uwzględnia się cechę G i profil biologiczny na podstawie oceny ekspresji ER, PR, i HER2. Ponadto, w fenotypie luminalnym HER2-ujemnym u chorych z cechą pN₀, jako dodatkowy czynnik warunkujący przypisanie do konkretnej grupy prognostycznej, uwzględnia wynik testu Oncotype Dx [11]. Test Oncotype DX został opracowany na bazie analizy 250 genów mających związek z rozwojem raka piersi. Na podstawie tych analiz wyróżniono 16 genów mających związek z przebiegiem i nawrotami raka piersi (*ER, PR, Bcl2, SCUBE2, Ki67, STK15, Survivin, Cyclin B1, MYBL2, GRB7, HER2, Stromelysin 3, Cathepsin L2, CD68, GSTM1, BAG1*) oraz 5 genów związanych z ekspresją wcześniejszych 16 genów [13]. Ocena odbywa się metodą *real-time* PCR (*polymerase chain reaction*), a wynik przedstawia się w skali RS (*recurrence score*) o zakresie od 0 do 100. Test Oncotype Dx wykonuje się z materiału pooperacyjnego pochodzącego z guza pierwotnego piersi i pobranego w sposób rutynowy do badania histopatologicznego (wycinki z guza). Najczęstszym źródłem materiału tkankowego są bloczki parafinowe, przygotowane w trakcie standardowego opracowania materiału pooperacyjnego i przechowywane w zakładzie patomorfologii. Warto podkreślić, że w celu wykonania testu Oncotype Dx nie wykonuje się dodatkowych procedur medycznych. Odpowiedni bloczek parafinowy zawierający fragment guza pobrany podczas operacji lub biopsji gruboigłowej zostaje wysyłany do laboratorium centralnego w Stanach Zjednoczonych [13].

Oncotype Dx jako jedyny z dostępnych testów wielogenowych uzyskał I stopień w czterestopniowej skali dowodów naukowych. Skala ta stworzona przez AJCC została użyta między innymi do wprowadzania zmian w obecnym ósmym wydaniu klasyfikacji raka piersi (inne testy wielogenowe np. test MammaPrint, PAM50, Breast Cancer Index uzyskały stopień II) [11]. Zgodnie z najnowszą klasyfikacją AJCC chorzy na raka piersi: ER+, PgR+, HER2-, pN0, i RS 11 i wielkością guza ≤ 5 cm, klasyfikowani są w tej samej grupie prognostycznej TNM

— I A [11]. Podstawą klasyfikacji AJCC TNM pozostaje zaawansowanie anatomiczne nowotworu, ale jeżeli jest to możliwe poza oceną cechy G, ER, PgR, HER2 w celu określenia grupy prognostycznej, wskazane jest wykonanie testu Oncotype Dx [11].

Test Oncotype DX u chorych bez zajęcia węzłów chłonnych — badanie TAILORx

Do prospektywnego badania 3 fazy — TAILORx (*Trial Assigning Individualized Options for Treatment*) włączono 10273 chorych na wczesnego, luminalnego HER2-ujemnego raka piersi w wieku od 18. do 75. r.ż., z cechą pN0 i guzem pierwotnym o średnicy od 1,1 do 5 cm (lub 0,5 do 1,0 cm z cechą G2/3) [14]. Na podstawie znanych czynników kliniczno-patomorfologicznych niskie ryzyko kliniczne nawrotu definiowane jako: pT ≤ 3 cm i G1; pT ≤ 2 cm i G2; pT ≤ 1 cm i G3) stwierdzono u 6615 (70,2%) chorych i wysokie (w przypadku niespełnienia powyższych kryteriów) u 2812 (29,8%). Na podstawie wyniku Oncotype DX wyodrębniono 3 grupy o RS niskim (0–10), pośrednim (11–25) i wysokim (26–100), kolejno 6711 (69%), 1619 (17%) i 389 (14%). W grupie z RS 0–10 stosowano wyłącznie hormonoterapię, w grupie od 26 do 100 — chemioterapię z następową hormonoterapią, natomiast w grupie od 11–25 chore poddawano randomizacji do 2 ramion: hormonoterapii lub chemioterapii z następową hormonoterapią. U chorych po menopauzie stosowano głównie inhibitor aromatazy (91%), a u chorych przed menopauzą tamoksyfen lub sekwencyjnie tamoksyfen, a następnie inhibitor aromatazy (78%), supresję jajników stosowano zaledwie u 13% chorych. U ponad połowy chorych zakwalifikowanych do chemioterapii (56%) stosowano schemat docetaksel i cyklofosfamid, a u 36% schematy oparte o antracykliny. Celem badania była ocena, czy w grupie chorych z RS 11–25 wyłączna hormonoterapia nie jest gorsza niż sekwencyjne stosowanie chemioterapii i hormonoterapii. Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu TAILORx był czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej (iDFS, *invasive disease-free survival*), określony jako czas wolny od nawrotu choroby inwazyjnej, od innego nowotworu lub zgonu, a drugorzędowym czas całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*), czas wolny od odległego nawrotu raka piersi (DRFI, *distant recurrence free interval*) i czas wolny od odległego lub miejscowo-regionalnego nawrotu raka piersi (RFI, *recurrence free interval*). Dodatkowo przeprowadzono analizę korzyści z chemioterapii w zależności od czynników kliniczno-patomorfologicznych, takich jak cecha pT, G, stan menopauzy i wiek. Mediana czasu hormonoterapii w badaniu TAILORx wyniosła 5,4 roku, u 35% chorych hormonoterapię stosowano powyżej 5 lat. Mediana czasu wolnego od nawrotu choroby inwazyjnej wyniosła 90 miesięcy, a czasu całkowitego przeżycia

— 96 miesięcy. W grupie o pośrednim RS (11–25) nie stwierdzono znamienych różnic w iDFS, DRFI, oraz RFI pomiędzy chorymi otrzymującymi hormonoterapię a sekwencyjną chemioterapię i hormonoterapię, kolejno (83,3% vs. 84,3%; p = 0,26), (94,5% vs. 95%; p = 0,48) i (93,9% vs. 93,8%; p = 0,89). W analizie podgrup wykazano, że u chorych do 50. r.ż. z RS 16–20 chemioterapia zmniejsza ryzyko nawrotu o 0,8% po 5 latach i o 1,6% po 9 latach, a przy RS 21–25 o 3,2% po 5 latach i 6,5% po 9 latach, bez wpływu na OS. Wskaźnik ryzyka klinicznego miał podobne znaczenie prognostyczne u chorych do 50. r.ż. oraz starszych w zakresie iDFS i DRFI. Natomiast u chorych z RS 11–25 nie miał znaczenia predykcijnego w zakresie stosowania bądź odstąpienia od chemioterapii. Korzyść z chemioterapii u chorych do 50. r.ż. i RS 21–25 była niezależnie od ryzyka klinicznego (~6,5%), natomiast przy RS 16–20 korzyść odniosły chore z wysokim ryzykiem klinicznym (~1,6%).

W populacji chorych do 50. r.ż. i z pośrednim RS 11–25 ryzyko nawrotu odległego po 9 latach było na podobnym poziomie u chorych z niskim ryzykiem klinicznym niezależnie od stosowania hormonoterapii lub chemioterapii z następową hormonoterapią (3,9 ± 1,0% vs. 4,7 ± 1,0%), natomiast u chorych z wysokim ryzykiem klinicznym dołączenie chemioterapii zmniejszyło ryzyko odległego nawrotu inwazyjnego (12,3 ± 2,4% vs. 6,1 ± 1,8%). W grupie młodszych chorych (do 50. r.ż.) i RS 0–11 ryzyko odległego nawrotu po 9 latach było niskie niezależnie od ryzyka klinicznego (≤ 1,8 ± 0,9%). Również niskie ryzyko odległego nawrotu obserwowano w całej populacji niezależnie od wieku chorych i RS 26–100 oraz niskim ryzykiem klinicznym, u których stosowano chemioterapię. Przeciwnie ryzyko odległego nawrotu przekroczyło 15% w populacji młodych chorych (15,2% ± 3,3%) i około 20% (19,8 ± 3,9%) w populacji starszych z wysokim RS i wysokim ryzykiem klinicznym niezależnie od dołączenia chemioterapii. Ta grupa chorych wymaga szczególnej uwagi i może stanowić grupę docelową badań klinicznych z udziałem nowych terapii.

Wynik badania TAILORx wykazał, że u około 85% chorych na wczesnego, hormonozależnego HER2-ujemnego raka piersi standardem postępowania jest wyłączna hormonoterapia [15]. Dotyczy to szczególnie kobiet powyżej 50. r.ż. i RS 0–25 oraz kobiet młodszych (do 50. r.ż.) i RS 0–15 (tab. 1). U chorych do 50. r.ż. i RS 16–25 lat nie można wykluczyć niewielkiej korzyści z uzupełniającej chemioterapii, co może być związane z efektem supresji jajników. Dlatego w tej grupie chorych należy rozważyć chemioterapię lub alternatywnie farmakologiczną lub chirurgiczną kastrację w połączeniu z tamoksyfenem lub inhibitorem aromatazy. W poszczególnych podgrupach chorych wykazano, że cechy T i G (ryzyko kliniczne) mają znaczenie prognostyczne, ale nie pozwalają określić korzyści z dołączenia chemioterapii do standardu, jakim jest hormonoterapia.

Tabela 1. Rak piersi HR-dodatni, HER2-ujemny, N0 (bez zajęcia węzłów chłonnych). Korzyść z chemioterapii z uwzględnieniem wieku i Oncotype DX Breast Recurrence Score®

Populacja	RS 0–10	RS 11–15	RS 16–20	RS 21–25	RS 26–100
Chore ≤ 50. r.ż. pN0	Brak korzyści z CHT	Brak korzyści z CHT	Korzyść z CHT ~ 1,6%	Korzyść z CHT ~ 6,5%	Znacząca korzyść z CHT
Chore > 50. r.ż. pN0		Brak korzyści z CHT			Znacząca korzyść z CHT

HR (*hormone receptor*) — receptor hormonalny; HER2 (*human epidermal growth factor receptor type 2*) — receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; RS (*recurrence score*) — skala nawrotu nowotworu; CHT — chemioterapia

Tabela 2. Rak piersi HR-dodatni, HER2-ujemny, pN1 (z zajęciem od 1 do 3 węzłów chłonnych). Korzyść z chemioterapii z uwzględnieniem stanu menopauzy i Oncotype DX Breast Recurrence Score®

Populacja	RS 0–10	RS 11–15	RS 16–20	RS 21–25	RS 26–100
Po menopauzie pN1		Brak korzyści z CHT			Znacząca korzyść z CHT
Przed menopauzą pN1		Korzyść z CHT w okresie 5 lat 2,9%			Znacząca korzyść z CHT

HR (*hormone receptor*) — receptor hormonalny; HER2 (*human epidermal growth factor receptor type 2*) — receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; RS (*recurrence score*) — skala nawrotu nowotworu; CHT — chemioterapia

Test Oncotype DX u chorych z cechą pN1a — badanie RxPONDER

W badaniu 3. fazy SWOG 1007 — RxPONDER (*Rx for Positive Node Endocrine Responsive Breast Cancer*) wzięło udział 9383 chorych na wczesnego, luminalnego HER2-ujemnego raka piersi z przerzutami do 1–3 pachowych węzłów chłonnych (pN_{1a}) [15]. W badanej grupie u 5083 chorych stwierdzono RS 0–25. Chore z tej grupy poddawano randomizacji do uzupełniającego leczenia z udziałem hormonoterapii lub chemioterapii z następową hormonoterapią. Większość chorych w grupie RS 0–25 (n = 3353; 66,8%) stanowiły chore po menopauzie. U chorych zakwalifikowanych do uzupełniającej chemioterapii stosowano schematy oparte o taksoidy i/lub antracykliny. Podobnie jak w badaniu TAILOREx jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto iDFS a OS i DRFS (*distant relapse-free survival*) stanowiły najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe. Wśród czynników stratyfikujących uwzględniono zakres RS (0–13 i 14–25), stan menopauzy, rodzaj zabiegu w obrębie dołu pachowego (limfadenektomia vs. procedura węzła wartowniczego).

Mediana czasu obserwacji w badaniu RxPONDER wyniosła 5 lat. W ogólnej włączonej do badania grupie chorych i RS 0–25 nie stwierdzono korzyści z dołączenia chemioterapii do hormonoterapii. Natomiast u chorych przed menopauzą sekwencyjna chemioterapia i hormonoterapia pozwoliły na poprawę 5-letniego iDFS, kolejno 94,2 vs. 89% (HR = 0,54, p = 0,0004) (tab. 2). Korzyść z dołączenia chemioterapii do hormonoterapii u chorych przed menopauzą potwierdzono niezależnie od RS 0–13 i 14–25, kolejno 96,5 i 92,6% (HR = 0,46, p = 0,04)

oraz 92,8 i 86,6% (HR = 0,57, p = 0,005). Podobnie korzyść w zakresie iDFS była niezależna od liczby zajętych węzłów chłonnych 1 vs. 2–3, kolejno 94,4 vs. 89,2% (HR = 0,50, p = 0,002) i 93,8 vs. 88,7% (HR = 0,58, p = 0,057). U chorych przed menopauzą otrzymujących sekwencyjną chemioterapię i hormonoterapię zaobserwowano również trend w kierunku wydłużenia OS (98,6% vs. 97,3%; HR = 0,47, p = 0,032). Co istotne grupa chorych przed menopauzą obejmowała zaledwie 33% ogółu chorych włączonych do badania RxPONDER (n = 1665) i była stosunkowo zróżnicowana. Chore w wieku 50 i 40 lat stanowiły kolejno 32 i 8,5%, RS 0–13 i 14–25 stwierdzono u 39% i 61%, zajęcie 1, 2 i 3 węzłów chłonnych, kolejno u 65, 26 i 9% chorych. U chorych przed menopauzą niepowodzenie leczenia częściej związane było z pojawieniem się odległych przerzutów (6% vs. 2,6%), nawrotem miejscowo-regionalnym (2,0% vs. 0,8%) i rozpoznaniem raka drugiej piersi (1,0% vs. 0,53%). Z kolei u chorych po menopauzie częściej obserwowano inne nowotwory (6% vs. 2,6%) i zgon z innej przyczyny niż rak piersi (2,2% vs. 0,6%).

Obserwowana poprawa parametrów przeżycia u chorych przed menopauzą z cechą pN₁₋₃ w wyniku stosowania chemioterapii wymaga dalszych badań. Poza działaniem antyproliferycyjnym cytostatyków coraz więcej danych przemawia za istotnym efektem związanym z supresją jajników pod wpływem chemioterapii. W badaniu RxPONDER w grupie chorych przed menopauzą wyłączna hormonoterapia z vs. bez farmakologicznej supresji jajników pozwoliła na zmniejszenie względnego ryzyka wystąpienia nawrotu choroby inwazyjnej o 27%. Co więcej, wyniki badania RxPONDER wskazują, że cecha T, G i liczba zajętych węzłów chłonnych (1–3) nie mają

wartości predykcyjnej w kwalifikacji do chemioterapii u chorych przed i po menopauzie. Konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia powyższych obserwacji.

Dane z praktyki klinicznej

W kilku prospektywnych badaniach ankietowych u chorych na wczesnego, luminalnego HER2-ujemnego, z dostępem do wykonania testu Oncotype DX wykazano korzystny wpływ na zmniejszenie odsetka chorych otrzymujących uzupełniającą chemioterapię. Jedna z większych analiz, do której zakwalifikowano 647 chorych o medianie wieku 54 lat (24–85 lat), została przeprowadzona w 4 krajach Ameryki Łacińskiej (Argentynie, Kolumbii, Meksyku i Peru) [16]. Do badania włączono w większości chore z cechą pT₁ (70%), po menopauzie (55%), bez zajęcia węzłów chłonnych (około 80%). Stopień histologicznej złośliwości G1, G2 i G3 stwierdzono kolejno u 17, 63 i 20% chorych, a RS (0–10), (11–25), (26–100), kolejno u 20, 56 i 24% chorych. Na podstawie czynników kliniczno-patomorfologicznych przed wykonaniem testu Oncotype DX do uzupełniającej chemioterapii zakwalifikowano 325, a po wykonaniu testu — 199 chorych. Uzyskano zmniejszenie odsetka chorych zakwalifikowanych do uzupełniającej chemioterapii o 39%, w tym o 36% u chorych z cechą pN₀ i 46% z cechą pN₊⁽¹⁻³⁾ [16]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu Mattar i wsp. [17]. W tym badaniu analizowana grupa objęła 179 chorych o medianie wieku 58 lat, w większości po menopauzie 135 (76%) i z cechą pN₀ (około 70%). Cechę pN₊ stwierdzono u około 30% chorych. Przed wykonaniem testu Oncotype DX 162 z 179 (91%) chorych zakwalifikowano do chemioterapii, a po wykonaniu testu 117 (65%). W tym 112 (63%) chorych początkowo zakwalifikowanych do chemioterapii otrzymało wyłącznie hormonoterapię, a 5 chorych (3%) wstępnie kwalifikowanych do wyłącznej hormonoterapii otrzymało dodatkowo chemioterapię [17]. Chemioterapię zastosowano u 17,3% chorych z RS 11–25 i 82,1% chorych z RS 26–100, podczas gdy u chorych RS 0–10 — wyłącznie hormonoterapię. Nawroty obserwowano u 5,4%, 4,1% i 4,2% chorych z RS kolejno niskim, pośrednim i wysokim. Najwyższą umieralność stwierdzono u chorych z RS 11–25, następnie u chorych z RS 0–10 (4,7%) i 2,1% u chorych z RS > 25 jednak bez znamienności statystycznej [17]. Inne analizy poza niewątpliwą korzyścią dla chorych wynikającą z uniknięcia nadmiernego leczenia — chemioterapii potwierdzają efektywność kosztową wynikającą z wykonania testu Oncotype DX [18–22]. W badaniu irlandzkim McSorley i wsp. [18] w obserwacji 8-letniej zmniejszenie odsetka chorych na wczesnego, luminalnego HER2-ujemnego raka piersi otrzymujących chemioterapię uzupełniającą o około 63% pozwoliło na obniżenie kosztów leczenia o ponad 1 900 000 € [18].

Obecnie test Oncotype DX jest refundowany w wielu europejskich krajach, między innymi w Irlandii, Szwajcarii, Belgii, Grecji, Niemczech, Hiszpanii, Włoszech, Wielkiej Brytanii, Francji, Czechach, Holandii, na Węgrzech i poza Europą w Izraelu, Kanadzie, USA, Kuwejcie, Libanie, Zjednoczonych Emiratach Arabskich, Arabii Saudyjskiej, Katarze, Japonii (dane ze strony www.exactsciences.com). W większości krajów refundacja dotyczy chorych zarówno z cechą pN₀, jak i pN₊⁽¹⁻³⁾, w niektórych zaleceniach rekomenduje się wykonanie testu Oncotype DX w populacji o pośrednim ryzyku nawrotu, na przykład > 3,4 według wskaźnika Nottingham (NPI, *Nottingham prognostic index*) lub 3–5% w komputerowym modelu oceny ryzyka nawrotu — PREDICT (www.predict.nhs.uk). W Polsce wykonanie testu Oncotype DX nie podlega refundacji ze środków publicznych.

Podsumowanie

Wielogenowy test Oncotype DX Breast Recurrence Score[®] stanowi użyteczne narzędzie w podjęciu decyzji o uzupełniającym leczeniu u chorych na wczesnego, luminalnego HER2-ujemnego raka piersi z cechą pN₀ i pN₊⁽¹⁻³⁾. Pozwala uniknąć nadmiernego leczenia, jakim jest chemioterapia zwłaszcza u chorych po menopauzie z cechą pN₀ i pN₊⁽¹⁻³⁾ oraz RS 0–25. U chorych ≤ 50. r.ż., z cechą pN₀ i RS 16–25 oszacowanie potencjalnych korzyści z uzupełniającej chemioterapii wynikającej z supresji jajników wymaga dalszych badań. Z kolei u chorych przed menopauzą, z cechą pN₊⁽¹⁻³⁾ i RS 0–25 w grupie leczonej z udziałem chemioterapii z następową hormonoterapią wykazano wydłużenie czasu wolnego od nawrotu inwazyjnego i przerzutów odległych. Korzyść z chemioterapii niezależną od wieku, stanu menopauzy oraz cechy pN₀ i pN₊⁽¹⁻³⁾ potwierdzono również u chorych z RS 26–100. Pomimo ograniczeń predykcyjnych testu Oncotype DX u chorych ≤ 50. r.ż. z cechą pN₀ i RS 16–25 oraz przed menopauzą z cechą pN₊⁽¹⁻³⁾ i RS 0–25, wyniki badania TAILOREx i RxPONDER wpłynęły na zmianę standardów postępowania i zostały uwzględnione w zaleceniach *National Comprehensive Cancer Network* i *European Society for Medical Oncology* [23, 24]. Co istotne, w kilku doniesieniach wykazano, że wykonanie testu Oncotype DX może poprawić efektywność kosztową uzupełniającego leczenia u chorych na wczesnego, luminalnego HER2-ujemnego raka piersi.






Informacje o artykule i deklaracje

Konflikt interesów

RD, JKG wykłady dla Exactsciences; AL, AM, MK bez konfliktu.

Piśmiennictwo

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–249.
- Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P, et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2021.
- Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, et al. Panelists of the St Gallen Consensus Conference. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021; 32(10): 1216–1235, doi: [10.1016/j.annonc.2021.06.023](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.023), indexed in Pubmed: [34242744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34242744/).
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005; 365(9472): 1687–717.
- van Hellemond IEG, Geurts SME, Tjan-Heijnen VCG. Current Status of Extended Adjuvant Endocrine Therapy in Early Stage Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2018; 19(5): 26, doi: [10.1007/s11864-018-0541-1](https://doi.org/10.1007/s11864-018-0541-1), indexed in Pubmed: [29704066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29704066/).
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015; 386(10001): 1341–1352.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *Lancet Oncol.* 2022; 23(3): 382–392.
- Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009; 20(8): 1319–1329, doi: [10.1093/annonc/mdp322](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp322), indexed in Pubmed: [19535820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19535820/).
- Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23(12): 2716–2725, doi: [10.1200/JCO.2005.06.178](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.06.178), indexed in Pubmed: [15837986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15837986/).
- Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. MINDACT Investigators. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(8): 717–729, doi: [10.1056/NEJMoa1602253](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602253), indexed in Pubmed: [27557300](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27557300/).
- Amin MB, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* (8th edition). Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer 2017.
- Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C. *Union for International Cancer Control (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours.* 8th ed. Wiley-Blackwell, Hoboken 2016.
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(21): 2005–2014, doi: [10.1056/NEJMoa1510764](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510764), indexed in Pubmed: [26412349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26412349/).
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(2): 111–121, doi: [10.1056/NEJMoa1804710](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804710), indexed in Pubmed: [29860917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29860917/).
- Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021; 385(25): 2336–2347, doi: [10.1056/NEJMoa2108873](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108873), indexed in Pubmed: [34914339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34914339/).
- Gomez HL, Bargallo-Rocha JE, Billingham RJ, et al. Practice-Changing Use of the 21-Gene Test for the Management of Patients With Early-Stage Breast Cancer in Latin America. *JCO Glob Oncol.* 2021; 7: 1364–1373, doi: [10.1200/GO.21.00008](https://doi.org/10.1200/GO.21.00008), indexed in Pubmed: [34506221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34506221/).
- Mattar A, Fonseca GR, Romão MBA, et al. Substantial reduction in adjuvant chemotherapy with the use of the 21-gene test to manage early breast cancer in a public hospital in Brazil. *JCO Glob Oncol.* 2021; 7: 1003–1011.
- McSorley LM, Tharmabala M, Al Rahbi F, et al. Real-world analysis of clinical and economic impact of 21-gene recurrence score (RS) testing in early-stage breast cancer (ESBC) in Ireland. *Breast Cancer Res Treat.* 2021; 188(3): 789–798, doi: [10.1007/s10549-021-06211-w](https://doi.org/10.1007/s10549-021-06211-w), indexed in Pubmed: [33835293](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33835293/).
- Lux MP, Minartz C, Müller-Huesmann H, et al. Budget impact of the Oncotype DX® test compared to other gene expression tests in patients with early breast cancer in Germany. *Cancer Treat Res Commun.* 2022; 31: 100519, doi: [10.1016/j.ctarc.2022.100519](https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2022.100519), indexed in Pubmed: [35093682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35093682/).
- Lux MP, Nabieva N, Hildebrandt T, et al. Budget impact analysis of gene expression tests to aid therapy decisions for breast cancer patients in Germany. *Breast.* 2018; 37: 89–98, doi: [10.1016/j.breast.2017.11.002](https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.11.002), indexed in Pubmed: [29128582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29128582/).
- Harnan S, Tappenden P, Cooper K, et al. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess.* 2019; 23(30): 1–328, doi: [10.3310/hta23300](https://doi.org/10.3310/hta23300), indexed in Pubmed: [31264581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31264581/).
- Ontario Health (Quality). Gene Expression Profiling Tests for Early-Stage Invasive Breast Cancer: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2020; 20(10): 1–234, indexed in Pubmed: [32284770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32284770/).
- www.nccn.org.
- Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, et al. Panelists of the St Gallen Consensus Conference. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021; 32(10): 1216–1235, doi: [10.1016/j.annonc.2021.06.023](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.023), indexed in Pubmed: [34242744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34242744/).

Anita Gorzelak-Magiera^{1,2} , Agnieszka Bobola^{1,2} , Amanda Robek^{1,2} , Ewa Krzystanek^{3,4} ,
Iwona Gisterek^{2,5} 

¹Oddział Onkologii Klinicznej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Katowicach

²Katedra Onkologii i Radioterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³Katedra i Klinika Neurologii, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁴Oddział Neurologii, Górnośląskie Centrum Medyczne w Katowicach

⁵Oddział Radioterapii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Katowicach

Wybrane powikłania neurologiczne leczenia stosowanego w onkologii — przegląd literatury

Selected neurological complications of oncological treatment — literature overview

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Anita Gorzelak-Magiera et al. Selected neurological complications of oncological treatment — literature overview. *Oncol Clin Pract.* 2023; 19. DOI: 10.5603/OCP.2022.0032.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Anita Gorzelak-Magiera
Oddział Onkologii Klinicznej,
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
w Katowicach
ul. Ceglana 35, 40–514 Katowice, Polska
e-mail: anitagor@op.pl

STRESZCZENIE

Leczenie stosowane w onkologii może prowadzić do wielu działań niepożądanych, w tym dotyczących układu nerwowego. Działania te mogą obniżać jakość życia pacjentów, zarówno w przebiegu, jak i po zakończeniu terapii, przyczyniać się do konieczności zmiany rytmu leczenia czy redukcji dawek leków, ograniczając tym samym skuteczność terapii. Znajomość działań niepożądanych indukowanych terapią jest niezbędna w ich wczesnym rozpoznaniu i różnicowaniu z objawami będącymi następstwem progresji choroby nowotworowej, zaburzeń metabolicznych czy infekcji, wymagających szybkiego podjęcia leczenia przyczynowego. W artykule przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczącej ośrodkowej i obwodowej neurotoksyczności leczenia stosowanego w onkologii. Omówiono działania niepożądane opisywane po zastosowaniu chemio- i radioterapii, będące lepiej poznanymi, ale nadal ograniczającymi potencjalne możliwości stosowanego leczenia. Przedstawiono toksyczności leczenia celowanego i immunoterapii ze strony układu nerwowego, których znaczenie rośnie w dobie personalizacji leczenia. **Słowa kluczowe:** neurotoksyczność, polineuropatia obwodowa indukowana chemioterapią, ostra polineuropatia, chemobrain, ototoksyczność, pleksopatia

ABSTRACT

Treatment in oncology may lead to several adverse side effects, including those affecting the nervous system. These side effects may reduce the quality of life of patients, both during and after treatment, and may necessitate changes in the treatment regimen or reduction of drug doses, thus reducing the effectiveness of therapy. The knowledge of therapy-induced side effects is essential for their early recognition and differentiation from symptoms resulting from the progression of neoplastic disease, metabolic disorders, or infections, requiring prompt initiation of causal treatment. This article presents the current state of knowledge regarding central and peripheral neurotoxicity of treatment in oncology. Adverse effects described after chemo- and radiotherapy are better known but still limit the potential possibilities of the applied treatment. Neurotoxicities of targeted therapy and immunotherapy, which are of increasing importance in the era of personalization of treatment, are presented. **Keywords:** neurotoxicity, chemotherapy-induced peripheral polyneuropathy, acute polyneuropathy, chemobrain, ototoxicity, plexopathy

Copyright © 2023 Via Medica

ISSN 2450–1646

e-ISSN 2450–6567

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 5: 356–367

Wstęp

Neurotoksyczność leczenia systemowego w onkologii jest drugim, po mielotoksyczności, działaniem ograniczającym dawkę chemioterapii. Toksyczność dotyczy zarówno ośrodkowego, jak i obwodowego układu nerwowego: może występować już w trakcie leczenia i wiele lat po jego zakończeniu. Prawdopodobieństwo jej pojawienia się zależy od dawki leku, rytmu leczenia, przyjmowania równocześnie innych leków i substancji neurotoksycznych, współistnienia chorób układu nerwowego czy osobniczej predyspozycji [1, 2]. Do rozwoju neurotoksyczności przyczynia się nieselektywne uszkodzenie komórkowego DNA przez chemioterapię, nadmierna odpowiedź układu immunologicznego skierowana przeciwko prawidłowym komórkom organizmu indukowana przez immunoterapię, a w przypadku radioterapii, bezpośrednie lub pośrednie uszkodzenie komórek nerwowych, zaburzenia endokrynne, czy włóknienie struktur neuronalnych [2]. W pracy przedstawiono przegląd powikłań neurologicznych leczenia stosowanego w onkologii dotyczących obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego.

Działania niepożądane ze strony obwodowego układu nerwowego

Obwodowa polineuropatia indukowana chemioterapią

Obwodowa polineuropatia indukowana chemioterapią (CIPN, *chemotherapy-induced peripheral neuropathy*) jest jednym z najczęstszych działań niepożądanych ze strony układu nerwowego, związanym ze stosowaniem w onkologii leczeniem. Szacuje się, że problem ten dotyczy 30–40% chorych poddanych chemioterapii [3]. Najczęściej indukowana jest pochodnymi platyny, taksanami, alkaloidami barwinka, bortezomibem lub talidomidem. Może wystąpić po pojedynczej dawce leku lub po przekroczeniu dawki kumulacyjnej [3, 4]. Obwodowa polineuropatia indukowana chemioterapią najczęściej pojawia się w pierwszych dwóch miesiącach leczenia i nasila się w przebiegu jego trwania [5]. Opisywane jest zjawisko polegające na progresji objawów mimo zaprzestania leczenia (*coasting effect*) po stosowaniu leków z grupy pochodnych platyny [6, 7]. Czynniki predysponującymi do wystąpienia CIPN są starszy wiek, polineuropatia istniejąca przed rozpoczęciem leczenia, przewlekła niewydolność nerek, palenie tytoniu aktualnie lub w przeszłości, stosowanie równoległe innych substancji o działaniu neurotoksycznym, predyspozycja genetyczna [*single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with a higher risk of CIPN*] [4, 5]. Obwodowa polineuropatia indukowana chemioterapią manifestuje się na wiele sposobów. Uszkodzeniu ulegają głównie włókna

nerwowe o małym przekroju (włókna C), co powoduje palące bóle, przeczulicę, a następnie utratę czucia bólu i temperatury. Początkowo zaburzenia obejmują palce dłoni i stóp, następnie szerzą się proksymalnie i obejmują większe obszary kończyn (tzw. objaw rękawiczek i skarpetek). Pacjenci zgłaszają drętwienia, mrowienia, parestezje, dyzestezje, zaburzenia czucia. Symptomom tym mogą towarzyszyć ból, brak czucia głębokiego, problemy z utrzymaniem równowagi, upośledzenie chodu, utrata zdolności wykonywania ruchów precyzyjnych. Wystąpienie obwodowej polineuropatii podczas chemioterapii prowadzi często do redukcji dawek leków, a niejednokrotnie do przerwania leczenia. Zarówno podczas leczenia, jak i po jego zakończeniu w sposób istotny może wpływać na obniżenie jakości życia (QoL, *quality of life*) i mieć negatywny wpływ na stan zdrowia, zwiększając ryzyko upadków, indukując zaburzenia snu i przyczyniając się do zaburzeń psychicznych (tab. 1) [3, 6, 8]. Jedynym lekiem, którego skuteczność w łagodzeniu objawów polineuropatii obwodowej indukowanej chemioterapią potwierdzono w badaniu klinicznym III fazy, jest duloksetyna [9, 10]. W styczniu ubiegłego roku opublikowano wyniki prospektywnego badania mającego na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania duloksetyny w grupie stu ozdrowieńców, u których w przebiegu leczenia onkologicznego rozwinęła się obwodowa polineuropatia. Ocenę odpowiedzi na leczenie określano za pomocą skali *Patient Global Impression of Change (PGIC)*, w której numerem 1 oznaczano brak odpowiedzi, a 7 doskonałą odpowiedź. W wymienionej analizie wyższą punktację, a tym samym skuteczność leczenia, uzyskiwano w grupie kobiet i osób krócej prezentujących objawy CIPN. Pięćdziesiąt siedem procent pacjentów wcześniej zrezygnowało z przyjmowania duloksetyny z powodu działań niepożądanych (37%) i braku skuteczności leczenia (20%), w tej podgrupie chorych dominowali mężczyźni [11].

Pleksopatia

Pleksopatia, czyli uszkodzenie splotów nerwowych, może być indukowane przez leczenie stosowane w onkologii. Dotyczy to głównie splotu ramiennego i lędźwiowo-krzyżowego. Objawami są osłabienie siły mięśniowej, zaburzenia czucia, osłabienie odruchów głębokich i mogące im towarzyszyć dolegliwości bólowe [2]. Uszkodzenie splotu barkowego jest indukowane głównie radioterapią na obszar klatki piersiowej. Objawy pleksopatii pojawiają się z reguły z opóźnieniem od 6 miesięcy do nawet 30 lat po zakończeniu radioterapii [2, 12]. W różnicowaniu pomiędzy naciekiem nowotworowym splotu a popromiennym uszkodzeniem, na wtórny do leczenia etiologię wskazują miernie nasilone dolegliwości bólowe, zajęcie górnej części splotu, towarzyszący obrzęk limfatyczny kończyny. W diagnostyce pomocny może być wynik badania MRI (*magnetic resonance imaging*) oraz elektromiografia. Pleksopatia lędźwiowo-krzyżowa

Tabela 1. Obwodowa polineuropatia indukowana chemioterapią (CIPN) najczęściej stosowanych chemioterapeutyków — patomechanizm i obraz kliniczny [4, 6–8]

Grupa leków	Mechanizm indukcji CIPN	Obraz CIPN
Pochodne platyny • cisplatyna • oksaliplatyna • karboplatyna	<ul style="list-style-type: none"> • uszkodzenie mitochondrialnego DNA • atrofia komórek zwojów grzbietowych rdzenia • dysfunkcja kanałów jonowych • upośledzenie sygnalizacji wewnątrzkomórkowej • wzrost poziomu cytokin prozapalnych 	Oksaliplatyna jest lekiem mogącym indukować zarówno przewlekłą obwodową, jak i ostrą neuropatię. Polineuropatia obwodowa indukowana oksaliplatyną ma charakter czysto czuciowy o dystrybucji rękawiczek i skarpetek, występuje u 50–70% leczonych. Cisplatyna powoduje przewlekłą polineuropatię po 12 miesiącach u 5–20% poddanych leczeniu. Neurotoksyczność wynikająca głównie z uszkodzenia włókien o dużej średnicy manifestuje się zaburzeniami czucia wibracji i ułożenia. Karboplatyna cechuje się najmniejszą w tej grupie neurotoksycznością. Polineuropatię odczuwa 13–42% leczonych.
Taksany • paklitaksel • docetaksel • kabazytaksel • nab-paklitaksel	<ul style="list-style-type: none"> • wpływ na przepuszczalność porów w obrębie mitochondriów i siateczki endoplazmatycznej • wzrost syntezy cytokin prozapalnych (TNF-alfa, IL-1 beta), obniżenie syntezy cytokin przeciwzapalnych (IL-4, IL-10) • zmiana ekspresji i funkcji kanałów jonowych prowadząca do morfologicznych i biochemicznych zmian w obrębie korzeni grzbietowych nerwów rdzeniowych • bezpośrednie uszkodzenie neuronów czuciowych poprzez degenerację włókien nerwowych i ich demielinizację 	Taksany powodują głównie uszkodzenie w obrębie włókien o małej średnicy manifestujące się parastezjami, dyzestezjami lub drętwieniem w obrębie palców dłoni i stóp (<i>stocking-and-glove distribution</i>), utratą propriocepcji, upośledzeniem ruchów precyzyjnych. Mogą upośledzać też funkcję neuronów ruchowych i pracę autonomicznego układu nerwowego. Paklitaksel generuje neuropatię czuciową o nasileniu ciężkim (G3 i G4) u 20–35% pacjentów otrzymujących 250 mg/m ² chemioterapeutyku co 3 tygodnie, a u 5–12% leczonych dawką < 200 mg/m ² podawaną co 3 tygodnie.
Alkaloidy barwinka • winkrystyna • winorelbina • windezyna • winblastyna	<ul style="list-style-type: none"> • upośledzenie transportu aksonalnego indukujące dystalną aksonopatię • zmiany w aksonach i neuronach zwojów korzeni grzbietowych prowadzące do pierwotnego zwyrodnienia aksonalnego tzw. zwyrodnienia Wallera • zmiana aktywności kanałów jonowych i nadpobudliwości neuronów obwodowego układu nerwowego • wzrost poziomu cytokin prozapalnych 	Objawy polineuropatii dotyczą zarówno nerwów czuciowych jak i autonomicznych. Pacjenci najczęściej zgłaszają drętwienie, mrowienie i ból neuropatyczny w obrębie kończyn. U 35–45% leczonych występuje dystrybucja objawów o charakterze rękawiczek i skarpetek. Substancją o najwyższym potencjale neuropatycznym w tej grupie cystostatyków jest winkrystyna. Opiswane są nasilone poliradikulopatie przypominające przebiegiem zespół Guillaina-Barrégo. Zaburzenia ze strony autonomicznego układu nerwowego po zastosowaniu alkaloidów barwinka manifestują się zaparciami, zatrzymaniem moczu, a czasem hipotonią ortostatyczną.

IL-1 (*interleukine 1*) — interleukina 1; TNF-alfa (*tumor necrosis factor alfa*) — czynnik martwicy nowotworu alfa

jest zwykle związana z radioterapią na obszar miednicy. Dominującymi objawami są niedowłady kończyn dolnych, rzadziej zaburzenia czucia [12]. Objawy uszkodzenia splotów, choć znacznie rzadziej, mogą pojawiać się po zastosowaniu cytarabiny, IL-2 (*interleukine 2*) czy INF-alfa (*interferone alfa*) [2].

Ostra polineuropatia

Paklitaksel jest szeroko wykorzystywanym w onkologii chemioterapeutykiem, który prócz przewlekłej polineuropatii, może indukować ostry zespół bólowy (P-APS, *paclitaxel-acute pain syndrome*). Nawet 58%

leczonych paklitakselem może doświadczać P-APS, a 20% z nich podaje dolegliwości bólowe o nasileniu od 5 do 10 w dziesięciopunktowej ocenie skali bólu *Visual Analogue Scale (VAS)*. Doświadczone przez pacjentów dolegliwości bólowe mięśni i stawów najczęściej dotyczą kończyn dolnych, bioder, dolnych części pleców. Ból doświadczany po pierwszym wlewie nie zawsze koreluje z dolegliwościami zgłaszanymi przy kolejnych podaniach. Towarzysząca zaburzeniu neuropatia czuciowa, w tym drętwienia i mrowienia, jest wyrażona mocniej niż neuropatia autonomiczna czy ruchowa [13, 14]. Co istotne, pacjenci podający większe nasilenie dolegliwości bólowych częściej rozwijają przewlekłą polineuropatię.

Zwykle objawy pojawiają się do 3 dni od aplikacji leku i ustępują samoistnie w ciągu tygodnia. Nie są znane ani mechanizm powstawania, ani sposób zapobiegania. Postępowanie jest wyłącznie objawowe i polega na podawaniu leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, łagodzących dolegliwości bólowe [3, 13]. Oksaliplatyna to kolejny chemioterapeutyk, który prócz przewlekłej neuropatii może powodować jej ostrą postać. Objawy pojawiają się zwykle już podczas wlewu lub w kilka godzin po jego zakończeniu i ustępują samoistnie w ciągu kilku godzin lub dni. Szacuje się, że nawet 96% pacjentów doświadcza dyzestezi dłoni, prowokowanych przez niską temperaturę. Do innych manifestacji neuropatii zalicza się parestezje dłoni i stóp, dyzestezje stóp, okolicy ust i gardła wywołwane przez zimno, skurcze mięśni dłoni i przedramion, szczykościsk, ból gałek ocznych, uczucie zdrętwienia języka [14, 15]. Częstość występowania dyzestezji krtani 3.–4. stopnia według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) szacuje się na 1–2% pacjentów przyjmujących oksaliplatynę z powodu zaawansowanego raka jelita grubego [15].

Ototoksyczność

Cisplatyna jest chemioterapeutykami o najwyższym potencjale ototoksycznym, prowadzącym do nieodwracalnego, obustronnego niedosłuchu przewodzeniowo-odbiorczego u 20–75% leczonych. Czynniki ryzyka wystąpienia są młodszy wiek, duża dawka kumulacyjna, czas leczenia, a także istniejący przed rozpoczęciem leczenia ubytek słuchu, ekspozycja na hałas, przyjmowanie innych ototoksycznych substancji, niedożywienie, niewydolność nerek, predyspozycja genetyczna i radioterapia na obszar czaszki [5, 16–18]. Początkowo niedosłuch dotyczy dźwięków wysokiej częstotliwości, a po przekroczeniu dawki kumulacyjnej cisplatyny (100 mg/m²) obejmuje również dźwięki średniej częstotliwości [17]. Ponadto większość pacjentów zgłasza występowanie szumów usznych, które mogą utrzymywać się po zakończeniu leczenia nawet u 40% leczonych. To kolejne powikłanie, którego pojawienie się może obniżać jakość życia poprzez generowanie lęku i bezsenności, prowadząc do rozwoju depresji [19]. Innymi, mniej ototoksycznymi, substancjami są karboplatyna, alkaloidy vinca i oksaliplatyna (tab. 2) [5].

Obwodowa polineuropatia indukowana lekami celowanymi i immunoterapią

Powikłania neurologiczne po zastosowaniu inhibitorów punktów kontrolnych (ICIs, *immune checkpoint inhibitors*) w postaci przeciwciał anty-CTLA-4, anty-PD1, anty-PD-L1 są rzadkie, stosunkowo mało poznane, ale istotne klinicznie. Ciężkie postaci w stopniach 3.–4.

Tabela 2. Wybrane objawy uszkodzenia nerwów czaszkowych wraz z czynnikiem potencjalnie indukującym zaburzenie [1, 2]

Objaw uszkodzenia nerwu czaszkowego	Rodzaj zastosowanego leczenia
Utrata/pogorszenie węchu, smaku	Radioterapia Každy rodzaj chemioterapii
Upośledzenie wzroku	Cisplatyna Oksaliplatyna Tamoxifen Bevacizumab Winkrystyna Radioterapia
Oslabienie sluchu	Cisplatyna Winkrystyna Oksaliplatyna Radioterapia
Zaburzenie funkcji nerwów gałkoruchowych	Cytarabina Winkrystyna Interferon alfa
Opadanie powieki	Winkrystyna Oksaliplatyna

według CTCAE v.4.0 dotyczą mniej niż 1% leczonych chorych. Większość z nich stanowią zaburzenia funkcji nerwów obwodowych o klinicznym obrazie zespołu Guillaina-Barrégo, polineuropatii obwodowych, *meningoradiculitis* czy miastenii. Średni czas do wystąpienia irAE wynosi 6 tygodni, z wyjątkiem miastenii, która pojawić się może już po 3 tygodniach, częściej z jednoczasowym zapaleniem mięśni i mięśnia sercowego, co zwiększa odsetek zgonów (~ 20%) [20–28]. Zespół Guillaina-Barrégo z postępującym, symetrycznym niedowładem wiotkim mięśni kończyn dolnych o charakterze wstępującym, osłabieniem lub zniesieniem odruchów głębokich, niedowładami mięśni gałkoruchowych, zaburzeniami autonomicznymi (zaburzeniami rytmu serca, wahaniami ciśnienia tętniczego), a schyłkowo niewydolnością oddechową, jest niezależnym od dawki, potencjalnie zagrażającym życiu działaniem niepożądanym stosowania zarówno pochodnych platyny, jak i ICIs [20]. Związki te mogą również powodować uszkodzenie połączeń nerwowo-mięśniowych, manifestujące się nadmierną męczliwością mięśni, opadaniem powiek, podwójnym widzeniem, niewyraźną mową, zaburzeniami żucia i połykania pokarmów, a na schyłkowym etapie choroby dusznością spowodowaną osłabieniem mięśni oddechowych [2, 3]. Trastuzumab emtanzyna (T-DM1, *trastuzumab emtansine*) jest koniugatem przeciwciała z lekiem, który zawiera trastuzumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne, związane z inhibitorem mikrotubul: emtanzyną (DM1). Lek ten może prowadzić do istotnej klinicznie polineuropatii czuciowej [29, 30].

Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego

Dolegliwości bólowe głowy

Izolowane bóle głowy są często spotykanym działaniem niepożądanym leczenia stosowanego w onkologii, a równocześnie najczęstszym neurologicznym działaniem niepożądanym wszelkich farmakoterapii. Czynnikiem ryzyka ich wystąpienia są bóle głowy w wywiadzie, stosowanie chemioterapii penetrującej barierę krew–mózg, czy dokanałowe podanie leku. U 26% pacjentów otrzymujących cetuksymab z powodu zaawansowanego raka jelita grubego raportowano wystąpienie dolegliwości bólowych głowy. Do innych leków sprzyjającym bólom głowy należy asparaginaza, etopozyd, fludarabina, metotreksat, rytuksymab, trastuzumab, tamoxifen i temozolomid [1–3]. Ból głowy może być objawem innych neurologicznych powikłań leczenia systemowego, takich jak: aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES, *posterior reversible leukoencephalopathy syndrome*), idiopatyczny wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego (*pseudotumor cerebri*) czy uszkodzenie bariery krew–mózg indukowane przez radioterapię [2].

Drgawki

Wiele leków obniża próg drgawkowy, co powoduje wystąpienie drgawek. Należą do nich między innymi cisplatyna, gemcytabina, 5-fluorouracyl, etopozyd, paklitaksel czy winkrystyna [1, 2]. Busulfan jest lekiem, który wiąże się z wysokim ryzykiem indukcji napadów drgawkowych. Ryzyko ich wystąpienia zwiększa intratekalna podaż leków, zwłaszcza cytarabiny czy metotreksatu. Drgawki mogą być izolowanym objawem niepożądanym lub jedną z manifestacji innych stanów indukowanych leczeniem, takich jak encefalopatia czy PRES [1, 5].

Zaburzenia poznawcze związane ze stosowaniem chemioterapii

Zaburzenia poznawcze związane ze stosowaniem chemioterapii (CRCI, *chemotherapy-related cognitive impairment*) określane potocznie jako *chemobrain*, zostały opisane po raz pierwszy w 1980 roku. Szacuje się, że występują u 17–75% pacjentów leczonych onkologicznie. Potencjalnymi mechanizmami mogącymi przyczynić się do rozwoju zaburzeń są bezpośrednia neurotoksyczność chemioterapii, obniżenie poziomu neurotransmiterów, uszkodzenie komórkowego DNA, a także dysregulacja hormonalna i immunologiczna. Zaburzenia poznawcze zwykle mają łagodne lub umiarkowane nasilenie, manifestują się pogorszeniem uwagi, pamięci, funkcji wykonawczych, wydłużeniem czasu przetwarzania informacji i czasu reakcji, zubożeniem słownictwa

[31–33]. Prowadzą do obniżenia jakości życia: utrudniają powrót do pracy, obniżają pewność siebie, wpływają na pogorszenie relacji społecznych [33, 34]. Subiektywnie trudności są większe, niż wskazują wyniki obiektywnych testów. Zaburzenia poznawcze związane ze stosowaniem chemioterapii są raportowane przez ponad 50% pacjentek przyjmujących chemioterapię z powodu raka piersi, co przekłada się na wyniki obiektywnej oceny w testach u 15–25% z nich. Spadek funkcji poznawczych w badaniu pojawiał się na krótko po rozpoczęciu leczenia, z częściowym powrotem zdolności w rok po jego zakończeniu. Obserwacja pacjentek poddanych wyłącznie hormonoterapii z powodu raka piersi wykazała, że stosowanie anastrozolu czy tamoksyfenu może wiązać się z pogorszeniem funkcji poznawczych [33]. Wśród pacjentów w trakcie chemioterapii z powodu raka jelita grubego zaburzenia kognitywne po 6 miesiącach zaraportowano u 32%, czyli dwukrotnie częściej w stosunku do pacjentów nieprzyjmujących chemioterapii, po 12 miesiącach od zakończenia leczenia zależność ta nie była już tak wyraźna. Nie zaobserwowano różnicy w nasileniu zaburzeń kognitywnych pomiędzy pacjentami z rozsianą i ograniczoną postacią raka jelita grubego [33, 35]. Stosowanie ADT (*androgen deprivation therapy*) u pacjentów z rakiem prostaty w niewielkim stopniu może pogarszać zdolności poznawcze, przy czym koordynacja wzrokowo-ruchowa bywa upośledzona częściej [33]. Obserwacja pacjentów z przerzutowym rakiem nerki poddanych terapii celowanej z zastosowaniem leków antyangiogennych potwierdziła, że ten rodzaj terapii powoduje pogorszenie funkcji poznawczych u 31% leczonych [36]. Co istotne, zaburzenia funkcji poznawczych zgłaszają również pacjenci onkologiczni, którzy nie przyjmują chemioterapii. Tym samym zjawisko, jakim jest *chemobrain*, pozostaje trudne do obiektywnej oceny. Należy mieć na uwadze, że współistniejące zaburzenia metaboliczne i hormonalne, niedokrwistość, zmęczenie, bezsenność czy depresja związane bezpośrednio z chorobą nowotworową, a nie samym leczeniem onkologicznym, mogą się nakładać na obraz CRCI [32].

Neurologiczne powikłania leczenia immunologicznego

Działania niepożądane ze strony układu nerwowego występują u 6,1% pacjentów przyjmujących przeciwciała anti-PD-1, 3,8% anti-CTLA-4 i 12% leczonych kombinacją obu tych leków (tab. 3). Najczęstszą opisywaną manifestacją są bóle głowy. Działania niepożądane indukowane immunoterapią mogą się pojawiać już na początku leczenia, ale także po jego zakończeniu. Pojawienie się patologicznych objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego wymaga zachowania dużej czujności i szybkiej diagnostyki różnicowej w celu wykluczenia zaburzeń metabolicznych, przerzutów do

Tabela 3. Częstość działań niepożądanych ze strony układu nerwowego indukowanych przeciwciałami stosowanymi w leczeniu systemowym nowotworów [44]

	anty-CTL4	anty-EGFR	anty-HER2	anty-PD1/PDL-1	anty-VEGF
Ból głowy	12%	25%	16%	3%	25%
Neuropatia	1,5%	16%	33%	0,9%	1,3–2,2%
Encefalopatia	5,1%	2–6%	2%	1%	2–4%
Udar mózgu/przemijający atak niedokrwienny	2%	< 1%	0,1%	0,9–1,7%	2%
Inne	Miastenia gravis 1% Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych 0,2% Krwawienie śródmózgowe: 5% pacjentów ze zmianami wtórnymi w ośrodkowym układzie nerwowym otrzymującymi radioterapię	Zaburzenia snu 15%	Drgawki 0,2%	Miastenia gravis 1% Zaburzenia chodu 1% Zaburzenia snu 1,2–1,5% Drgawki 0,4%	Zaburzenia snu 1,2% Krwotok wewnątrzczaszkowy o nasileniu co najmniej CTC3 < 1% U osób ze zmianami wtórnymi w ośrodkowym układzie nerwowym obserwowano drgawki u 7–13%, krwawienie śródmózgowe 4%, radioneekrozę 5%

centralnego układu nerwowego, nowotworowego zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych czy ich infekcyjnego zapalenia, pozwalających podjąć działania adekwatne do postawionego rozpoznania [37–40]. Do innych działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego indukowanych immunoterapią należą: aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego czy encefalopatia (tab. 4) [37, 39].

Ogólne zasady leczenia powikłań neurologicznych indukowanych immunoterapią

W przypadku wystąpienia działań o **łagodnym nasileniu (G1)** można kontynuować immunoterapię z wdrożeniem równoczesnej diagnostyki różnicowej wykluczającej etiologię infekcyjną i metaboliczną, a także progresję choroby [38–40].

W zaburzeniach neurologicznych o **nasileniu średnim (G2)** zaleca się czasowe wstrzymanie leczenia z wdrożeniem równocześnie diagnostyki różnicowej i rozważeniem włączenia steroidoterapii doustnej tj. prednizonu w dawce 0,5–1 mg/kg masy ciała. Po zmniejszeniu nasilenia objawów wskazana jest stopniowa redukcja dawki steroidu w ciągu co najmniej 4 tygodni do maksymalnie 10 mg prednizonu dziennie. Jeśli działanie nie pojawi się ponownie po redukcji dawki steroidu można powrócić do leczenia, jednak w przypadku nawracających działań niepożądanych o nasileniu średnim zaleca się odstąpienie od leczenia [38–40].

W neurologicznych działaniach niepożądanych o nasileniu **ciężkim i bardzo ciężkim (G3 i G4)** należy

bezwzględnie zakończyć immunoterapię i w warunkach szpitalnych wdrożyć dożylną steroidoterapię, a w razie jej nieskuteczności leczenie immunosupresyjne (tab. 5) [38–40].

Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego indukowane radioterapią

Odczyny popromienne ze strony ośrodkowego układu nerwowego dzielimy na wczesne, pojawiające się do 6 miesięcy od przeprowadzenia radioterapii, i późne występujące po 6 miesiącach. Wczesne działania niepożądane są z reguły odwracalne i mają niewielkie nasilenie [41, 42]. Najczęstszym w tej grupie jest zespół zmęczenia, który pojawia w trakcie lub tuż po zakończeniu leczenia. Do innych działań niepożądanych należą ogniskowe objawy neurologiczne, pogorszenie funkcji poznawczych czy drgawki. Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii, indukowany przez leczenie systemowe, może być również następstwem radioterapii ośrodkowego układu nerwowego. Pojawia się już po 3 tygodniach leczenia i jest spowodowany uszkodzeniem bariery krew–mózg [2, 41, 42]. Leukoencefalopatia, mogąca objawiać się wolno postępującymi zaburzeniami poznawczymi, zmianą osobowości, a nawet napadami padaczkowymi pojawia się zwykle 1–2 lata po radioterapii na obszar całego mózgu [41]. Innym działaniem niepożądanim ze strony ośrodkowego układu nerwowego po przeprowadzeniu radioterapii jest pseudoprogresja zmian ogniskowych, która pojawia się u 12–64% osób poddanych radioterapii.

Tabela 4. Wybrane powikłania neurologiczne indukowane leczeniem stosowanym w onkologii

Powikłanie	Manifestacja i charakterystyka
Encefalopatia	Dezorientacja, zaburzenie świadomości, apatia, senność, pogorszenie uwagi, omamy, pobudzenie, drgawki [2, 3] Ostra encefalopatia opisywana jest u 10–25% chorych po zastosowaniu ifosfamid. Do innych substancji mogących indukować encefalopatię należą m.in.: cisplatyna, etopozyd, mitomycyna, fludarabina, tamoksyfen [2] Czynnikami ryzyka wystąpienia jest m.in. dawka leku i jego zdolność penetracji przez barierę krew–mózg, zastosowanie równocześnie inhibitorów CYP2B6, niewydolność nerek, hipalbuminemia [5]
Zespół mózdkowy	Niezborność, zaburzenia chodu, zaburzenia równowagi, oczopląs, mowa skandowana [2] Może pojawiać się po stosowaniu leków ukierunkowanych molekularnie tj. trastuzumabie czy rytuskymabie, a także po klasycznych chemioterapeutykach np. cytarabinie [2, 5] Czynnikami ryzyka są: niewydolność wątroby, nerek, wiek > 40 lat, wysokie dawki zastosowanych leków [5]
Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	Gorączka, ból głowy, objawy oponowe, światłowstręt [37, 40] Objawy związane są z dokanałowym podaniem chemioterapeutyków i wynikają z podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych. Pojawiają się zwykle w 2–4 godziny po aplikacji leku, a objawy ustępują do 72 godz. [5] Ipilimumab poprzez nieprawidłową aktywację układu odpornościowego może indukować aseptyczne zapalenie opon mózgowo rdzeniowych [2]
Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES, posterior reversible leukoencephalopathy syndrome)	Wysokie wartości ciśnienia tętniczego, bóle i zawroty głowy, zaburzenia widzenia, zaburzenia świadomości, drgawki [2, 5] Przełom nadciśnieniowy mogący wystąpić po zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych wiążących się z receptorami wzrostu śródbłonna naczyniowego może prowadzić do rozwoju PRES. Wystąpienie PRES zostało opisane również po zastosowaniu cyklosporyny, cyklofosfamid czy sunitynibie [2] Czynnikami ryzyka są: istniejące przed rozpoczęciem leczenia nadciśnienie tętnicze, choroba autoimmunologiczna, niewydolność nerek, wysokie dawki zastosowanych leków przeciwnowotworowych, stan po przeszczepie narządów i immunosupresja [5]
Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego	Objawy uszkodzenia nerwów czuciowych i ruchowych, ból pleców i kończyn, paraplegia, dysfunkcja zwieraczy [5, 40] Może wystąpić po dokanałowym podaniu metotreksatu, cytarainy, cisplatyny czy tiotepy [5] Czynnikami ryzyka są: jednoczasowa radioterapia na obszar czaszkowo-rdzeniowy, częste iniekcje dokanałowe [5]
Udar	Ogniskowe objawy neurologiczne, niedowład, zaburzenia mowy, asymetria twarzy, zawroty głowy, zaburzenia świadomości [3] Wzrost ryzyka zakrzepowo-zatorowego, a tym samym wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu związane jest ze stosowaniem cisplatyny, 5-fluorouracylu, gemcytabiny, bleomycyny [5]. Zastosowanie inhibitorów angiogenezy również podwyższa ryzyko wystąpienia udaru mózgu [2] Wystąpienie udaru krwotocznego czy niedokrwiennego związanego ze stosowaniem chemioterapii jest zjawiskiem rzadkim. Ryzyko wystąpienia udaru w populacji chorych onkologicznie jest zbliżone do populacji ogólnej [3]
Zaburzenia depresyjne	Anhedonia, apatia, abulia, bezsenność, płacliwość, brak lub nadmierny apetyt Zaburzenia nastroju często towarzyszą rozpoznaniu choroby nowotworowej. Istnieją jednak grupy leków, których stosowanie wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia zaburzeń depresyjnych. Należą do nich prokarbazyna, karmustyna, alkaloidy vinca, pemetreksed, fludarabina, taksoidy, cetuksymab, imatynib, sorafenib czy sunitynib [3]

Polega na zwiększeniu wymiarów zmian ogniskowych w badaniu rezonansem magnetycznym, jak i nasileniu objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Zwykle ustępuje do 6 miesięcy po napromienianiu. Uznaje się, że nawet 30% wczesnych progresji guza w badaniach obrazowych to pseudoprogresja, a rozróżnienie tych dwóch sytuacji klinicznych jest niezbędne w podjęciu decyzji terapeutycznych co do kontynuacji leczenia u pacjentów przyjmujących talidomid [41, 42].

Późnym, a zarazem najpoważniejszym, następstwem radioterapii na obszar ośrodkowego układu nerwowego jest martwica popromienna. W literaturze częstość jej wystąpienia jest szacowana nawet u 24% pacjentów poddanych radioterapii, najczęściej rok do 3 lat po zakończeniu leczenia, a najbardziej wrażliwymi obszarami są płaty czołowe i skroniowe. Powstawanie martwicy jest wynikiem zapalenia okołonaczyniowego, prowadzącego do obrzęku istoty białej. Podobnie jak pseudoprogresja,

Tabela 5. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w działaniach niepożądanych ze strony układu nerwowego indukowanych immunoterapią na podstawie NCCN 01.2022 [37, 44–46]

	Częstość występowania powikłania po zastosowaniu ICI (<i>immune checkpoint inhibitors</i>)	Diagnostyka	Postępowanie
Miastenia Gravis	0,12–1,16%	<p>Konsultacja neurologiczna</p> <p>Badania laboratoryjne: odczyn Biernackiego (OB), białko C-reaktywne (CRP), aldolaza, kinaza fosfokreatynowa (CPK), przeciwciała przeciwko receptorom acetylocholiny (AChR-Ab; obecne są w 60% przypadków MG indukowanej ICI), przeciwciała przeciwko mięśniom poprzecznie prążkowanym (tj. przeciwciała przeciwko titinie, anty-RyR, anty-RAPSN), przeciwciała przeciwko kinazie tyrozynowej (anty-MuSK)</p> <p>Badania elektrofizjologiczne w celu wykluczenia zapalenia mięśni czy neuropatii tj. elektromiografia (EMG), elektroneurografia (NCS)</p> <p>Badania czynnościowe układu oddechowego</p> <p>Badania dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przy podejrzeniu zapalenia mięśnia sercowego: elektrokardiografia (EKG), ultrasonokardiografia przezklatkowa (TTE), oznaczenie poziomu troponin • przy podejrzeniu zajęcia przez nowotwór centralnego układu nerwowego lub innych potencjalnych przyczyn dolegliwości rezonans magnetyczny (MRI) 	<p>Postępowanie w umiarkowanym nasileniu dolegliwości (G2):</p> <p>Definitywne zaprzestanie stosowania immunoterapii</p> <p>Zastosowanie w warunkach szpitalnych pirydostygminy początkowo w dawce 30 mg 3 × dziennie, ze stopniową eskalacją dawki do maksymalnie 120 mg do 4 razy na dobę. Należy rozważyć włączenie prednizonu początkowo w dawce 20 mg na dobę, ze stopniową eskalacją dawki do 1 mg/kg na dobę (nie stosować w dawce większej niż 100 mg dziennie)</p> <p>Postępowanie w ciężkim nasileniu dolegliwości (G3–G4):</p> <p>Definitywne zaprzestanie stosowania immunoterapii</p> <p>Zastosowanie w warunkach szpitalnych farmakoterapii: metyloprednizolonu w dawce 1–2 mg/kg</p> <p>Zastosowanie plazmaferezy lub dożylnych preparatów immunoglobulin, a w razie braku ich skuteczności rozważyć dołączenie rytuksymabu</p> <p>Należy unikać leków mogących nasilać objawy miastenii (tj cyprofloksacyna, aminoglikozydy czy beta-adrenolityki), należy przeprowadzać ocenę wydolności układu oddechowego i kontrolować stan neurologiczny pacjenta</p>
Zespół Guillaina-Barré (GBS)	0,1–0,2%	<p>Konsultacja neurologiczna</p> <p>MRI rdzenia kręgowego</p> <p>Punkcja lędźwiowa (należy wykonać badanie ogólne płynu mózgowo-rdzeniowego oraz wykluczyć potencjalne czynniki infekcyjne tj. HSV czy inne wirusy w zależności od obrazu klinicznego; zmierzyć ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego)</p> <p>Badanie czynnościowe układu oddechowego</p> <p>Badania elektrofizjologiczne tj. elektromiografia (EMG), elektroneurografia (NCS)</p> <p>Badania dodatkowe: oznaczenie w surowicy swoistych przeciwciał przeciwko gangliozdom (anty-GQ1b)</p>	<p>Postępowanie w umiarkowanym i ciężkim nasileniu dolegliwości (G2-G4)</p> <p>Definitywne zaprzestanie stosowania immunoterapii</p> <p>Zastosowanie w warunkach szpitalnych dożylnych preparatów immunoglobulin lub plazmaferezy z pulsami metyloprednizolonu w dawce 1 gram dziennie przez 5 dni z następnie stopniową redukcją dawki w ciągu 4 tygodni. Steroidoterapia nie jest rekomendowaną metodą postępowania w idiopatycznym GBS</p> <p>Pacjent powinien być oceniany neurologicznie, pod kątem wydolności oddechowej, a także dysfunkcji układu autonomicznego</p> <p>15–30% pacjentów z idiopatyczną postacią GBS wymaga wentylacji wspomaganą</p> <p>W razie dolegliwości bólowych zastosowanie znajdują: gabapentyna, pregabalina i duloksetyna</p>

→

Tabela 5 cd. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w działaniach niepożądanych ze strony układu nerwowego indukowanych immunoterapią na podstawie NCCN 01.2022 [37, 44–46]

	Częstość występowania powikłania po zastosowaniu ICI (<i>immune checkpoint inhibitors</i>)	Diagnostyka	Postępowanie
Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	0,36%	Należy rozważyć konsultację neurologiczną Punkcja lędźwiowa (badanie ogólne płynu mózgowo-rdzeniowego, badania wykluczające infekcje wirusowe w tym HSV) MRI mózgowia celem wykluczenia przerzutów do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych	Postępowanie w umiarkowanym nasileniu dolegliwości (G2): Wstrzymaj immunoterapię Do czasu uzyskania wyniku wykluczającego infekcję HSV zaleca się rozważenie włączenia acyklowiru Po wykluczeniu wirusowej czy bakteryjnej etiologii należy rozważyć włączenie steroidoterapii tj. prednizonu 0,5–1 mg/kg na dzień lub metyloprednizolon 1–2 mg/kg na dzień Postępowanie w ciężkim nasileniu dolegliwości (G3-G4) Rozważ definitywne zaprzestanie stosowania immunoterapii Hospitalizacja pacjenta Do czasu uzyskania wyniku PCR na obecność HSV należy rozważyć włączenie acyklowiru. Po wykluczeniu infekcyjnej etiologii dolegliwości należy rozważyć włączenie steroidoterapii tj. prednizonu 0,5–1 mg/kg na dzień lub metyloprednizolonu 1–2 mg/kg na dzień
Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego	< 0,06%	Konsultacja neurologiczna MRI mózgowia i rdzenia kręgowego Punkcja lędźwiowa (badanie ogólne płynu mózgowo-rdzeniowego, badania wykluczające infekcje wirusowe, przeciwciała onkoneuronalne, prążki oligoklonalne) Oznaczenie poziomu witaminy B12, przeciwciał przeciwjądrowych ANA, przeciwciał anti-Ro, anti-La, przeciwko akwaporynie 4 (AQP4-IgG), stężenie przeciwciał przeciwko glikoproteinie mieliny oligodendrocytów, oznaczenie przeciwciał paraneoplastycznych (anty-Hu, anty-CRMP5, anty-CV2), wykluczenie zakażenia wirusem HIV. Ocena występowania zapań oraz zastoju moczu w oparciu o obrazowanie pęcherza moczowego	Definitywne zaprzestanie stosowania immunoterapii Włączenie w warunkach szpitalnych metyloprednizolonu 1 g na dzień przez 3–5 dni, rozważenie zastosowania plazmaferezy lub dożylnych preparatów immunoglobulin
Zapalenie mózgu (często o fenotypie limbicznego zapalenia mózgu, rzadziej zapalenia	0,84%	Konsultacja neurologiczna MRI mózgowia Punkcja lędźwiowa (badanie ogólne płynu mózgowo-rdzeniowego, badania wykluczające infekcje wirusowe tj. HSV, przeciwciała paraneoplastyczne, prążki oligoklonalne, autoprzeciwciała przeciwneuronalne; ocena ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego) Elektroencefalografia (EEG) Badania laboratoryjne: morfologia, odczyn Biernackiego (OB), glukoza, jonogram, białko całkowite, albuminy, aminotransferazy, fosfataza zasadowa, bilirubina, mocznik, CRP, przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilii (ANCA), TSH, ft3, ft4, TPO, tyreoglobulina, przeciwciała paraneoplastyczne	Postępowanie w umiarkowanym nasileniu dolegliwości (G2): Definitywne zaprzestanie stosowania immunoterapii Należy rozważyć do czasu uzyskania wyniku PCR wykluczającego infekcję wirusem HSV 1 i 2 włączenie acyklowiru dożylnie. Włączyć metyloprednizolon w dawce 1–2 mg/kg na dzień. Należy kontynuować stosowanie do 4 tygodnie od momentu ustąpienia objawów



Częstość występowania powikłania po zastosowaniu ICI (<i>immune checkpoint inhibitors</i>)	Diagnostyka	Postępowanie
Polineuropatia obwodowa	1,3%	<p>Należy wykluczyć czynniki mogące indukować polineuropatię tj. leki, infekcje, zaburzenia o podłożu metabolicznym czy hormonalnym, choroby autoimmunologiczne, choroby naczyniowe</p> <p>Rozważyć obrazowanie osi mózgowo-rdzeniowej</p> <p>W stopniu G2 wg CTCAE rozważ konsultację neurologiczną i badania dodatkowe tj. EMG czy NCS</p> <p>Postępowanie diagnostyczne w stopniach G3–G4 wg CTCAE zgodnie z wytycznymi dla Guillaina-Barrégo</p>
		<p>Postępowanie w ciężkim nasileniu dolegliwości (G3–G4)</p> <p>Definitywne zaprzestanie stosowania immunoterapii</p> <p>Hospitalizacja pacjenta</p> <p>Metyloprednizolon 1 g dożylnie przez 3–5 dni w połączeniu z dożylnymi preparatami immunoglobulin lub plazmaferezą. Ta forma steroidoterapii powinna być rozważona także u pacjentów z obserwowaną progresją objawów w przeciągu 24 h czy z obecnością pasm oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym</p> <p>W wybranych przypadkach tj. encefalopatii o podłożu autoimmunologicznym czy braku poprawy po 7–14 dniach rozważ zastosowanie rytuksymabu</p>
		<p>W przypadku łagodnego nasilenia dolegliwości (G1) rozważ wstrzymanie immunoterapii, oceń nasilenie dolegliwości po tygodniu</p> <p>W umiarkowanym nasileniu dolegliwości (G2) wstrzymaj immunoterapię, rozważ włączenie prednizonu w dawce 0,5–1 mg/kg doustnie.</p> <p>W przypadku progresji objawów włącz metyloprednizolon w dawce 2–4 mg/kg/dzień</p> <p>Rozważ włączenie leków łagodzących ból towarzyszący polineuropatii obwodowej tj. gabapentyna, pregabalina czy duloksetyna</p> <p>Postępowanie lecznicze w ciężkich przypadkach (G3–G4) jest takie samo jak zespołe Guillaina-Barrégo</p>

jednym z czynników ryzyka wystąpienia jest prowadzona równocześnie chemioterapia. Powikłanie to może przebiegać bezobjawowo lub też powodować senność, bóle głowy lub zespół objawów neurologicznych, których obraz zależy od lokalizacji zmian martwiczych [41, 43]. Radioterapia na obszar ośrodkowego układu nerwowego oraz obszar głowy i szyi zwiększa ryzyko udaru mózgu poprzez rozwój waskulopatii i przyspieszenie rozwoju miażdżycy. Indukowane radioterapią naczyniaki jamiste powstają od roku do 26 lat od napromieniania i mają wyższe ryzyko krwawienia oraz mogą być przyczyną drgawek. Do innych zmian naczyniowych związanych ze stosowaniem radioterapii należą teleangiektazje w obrębie naczyń rdzenia kręgowego, które mogą być źródłem krwawień. *Stroke-like migraine attacks after radiation therapy* (SMART) może manifestować się epizodami ogniskowych objawów neurologicznych czy drgawek

i jest kolejnym późnym odczynem popromiennym występującym od roku do 30 lat od zakończenia leczenia, a zapobieganie polega na stosowaniu leków zalecanych w profilaktyce migreny [2, 42].

Podsumowanie

Leczenie systemowe stosowane w onkologii może generować liczne działania niepożądane ze strony układu nerwowego. Neurotoksyczność jest przyczyną redukcji dawek leków, zaprzestania leczenia, może również stanowić bezpośrednie zagrożenie życia. Choć większość działań niepożądanych ma łagodny przebieg, mogą one obniżać jakość życia i stygmatyzować pacjenta, a po zakończonym leczeniu utrudniać powrót do aktywności zawodowej czy społecznej.

Informacje o artykule i deklaracje

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Magge RS, DeAngelis LM. The double-edged sword: Neurotoxicity of chemotherapy. *Blood Rev.* 2015; 29(2): 93–100, doi: [10.1016/j.blre.2014.09.012](https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.09.012), indexed in Pubmed: [25445718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25445718/).
- Stone JB, DeAngelis LM. Cancer-treatment-induced neurotoxicity-focus on newer treatments. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016; 13(2): 92–105, doi: [10.1038/nrclinonc.2015.152](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.152), indexed in Pubmed: [26391778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26391778/).
- Kulejewska D. Układ nerwowy i zaburzenia psychiczne. In: Krzakowski M, Potemski P. ed. *Działania niepożądane leczenia przeciwnowotworowego*. Via Medica, Gdańsk 2020: 124–132.
- Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, et al. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(6), doi: [10.3390/ijms20061451](https://doi.org/10.3390/ijms20061451), indexed in Pubmed: [30909387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30909387/).
- Jordan B, Margulies A, Cardoso F, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org, EONS Education Working Group. Electronic address: eons.secretariat@cancernurse.eu, EANO Guideline Committee. Electronic address: office@eano.eu. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020; 31(10): 1306–1319, doi: [10.1016/j.annonc.2020.07.003](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.003), indexed in Pubmed: [32739407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32739407/).
- Kerckhove N, Collin A, Condé S, et al. Long-Term Effects, Pathophysiological Mechanisms, and Risk Factors of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathies: A Comprehensive Literature Review. *Front Pharmacol.* 2017; 8: 86, doi: [10.3389/fphar.2017.00086](https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00086), indexed in Pubmed: [28286483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28286483/).
- Cioroiu C, Weimer LH. Update on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017; 17(6), doi: [10.1007/s11910-017-0757-7](https://doi.org/10.1007/s11910-017-0757-7), indexed in Pubmed: [28421360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28421360/).
- Miltenburg NC, Boogerd W. Chemotherapy-induced neuropathy: A comprehensive survey. *Cancer Treat Rev.* 2014; 40(7): 872–882, doi: [10.1016/j.ctrv.2014.04.004](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.04.004), indexed in Pubmed: [24830939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24830939/).
- Matsuoka H, Iwase S, Miyaji T, et al. Additive Duloxetine for Cancer-Related Neuropathic Pain Nonresponsive or Intolerant to Opioid-Pregabalin Therapy: A Randomized Controlled Trial (JORTC-PAL08). *J Pain Symptom Manage.* 2019; 58(4): 645–653, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2019.06.020](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2019.06.020), indexed in Pubmed: [31254640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31254640/).
- Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 309(13): 1359–1367, doi: [10.1001/jama.2013.2813](https://doi.org/10.1001/jama.2013.2813), indexed in Pubmed: [23549581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23549581/).
- Velasco R, Besora S, Argüero AA, et al. Duloxetine against symptomatic chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in cancer survivors: a real world, open-label experience. *Anticancer Drugs.* 2021; 32(1): 88–94, doi: [10.1097/CAD.0000000000001005](https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000001005), indexed in Pubmed: [33332891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33332891/).
- Drat-Gzubička J. Schorzenia nerwowo-mięśniowe u pacjentów z chorobą nowotworową Część I. Uszkodzenia nerwów obwodowych w chorobie nowotworowej. *Medycyna Paliatywna w Praktyce.* 2015; 9(1): 8–15.
- Loprinzi CL, Reeves BN, Dakhil SR, et al. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: prospective cohort study NCCTG N08C1. *J Clin Oncol.* 2011; 29(11): 1472–1478, doi: [10.1200/JCO.2010.33.0308](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.0308), indexed in Pubmed: [21383290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21383290/).
- Albany C, Dockett T, Wolfe E, et al. Cisplatin-associated neuropathy characteristics compared with those associated with other neurotoxic chemotherapy agents (Alliance A151724). *Support Care Cancer.* 2021; 29(2): 833–840, doi: [10.1007/s00520-020-05543-5](https://doi.org/10.1007/s00520-020-05543-5), indexed in Pubmed: [32500206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32500206/).
- Balayssac D, Ferrier J, Descoeur J, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathies: from clinical relevance to preclinical evidence. *Expert Opin Drug Saf.* 2011; 10(3): 407–417, doi: [10.1517/14740338.2011.543417](https://doi.org/10.1517/14740338.2011.543417), indexed in Pubmed: [21210753](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21210753/).
- Chen Y, Bielefeld EC, Mellott JG, et al. Early Physiological and Cellular Indicators of Cisplatin-Induced Ototoxicity. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2021; 22(2): 107–126, doi: [10.1007/s10162-020-00782-z](https://doi.org/10.1007/s10162-020-00782-z), indexed in Pubmed: [33415542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33415542/).
- Rybak LP, Mukherjee D, Jajoo S, et al. Cisplatin ototoxicity and protection: clinical and experimental studies. *Tohoku J Exp Med.* 2009; 219(3): 177–186, doi: [10.1620/tjem.219.177](https://doi.org/10.1620/tjem.219.177), indexed in Pubmed: [19851045](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19851045/).
- Schacht J, Talaska AE, Rybak LP. Cisplatin and aminoglycoside antibiotics: hearing loss and its prevention. *Anat Rec (Hoboken).* 2012; 295(11): 1837–1850, doi: [10.1002/ar.22578](https://doi.org/10.1002/ar.22578), indexed in Pubmed: [23045231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23045231/).
- El Charif O, Mapes B, Trendowski MR, et al. Clinical and Genome-wide Analysis of Cisplatin-induced Tinnitus Implicates Novel Ototoxic Mechanisms. *Clin Cancer Res.* 2019; 25(13): 4104–4116, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-18-3179](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3179), indexed in Pubmed: [30952644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30952644/).
- Pappa E, Berzero G, Herlin B, et al. Guillain-Barré Syndrome During Platinum-Based Chemotherapy: A Case Series and Review of the Literature. *Oncologist.* 2020; 25(1): e194–e197, doi: [10.1634/theoncologist.2019-0255](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0255), indexed in Pubmed: [31615948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31615948/).
- Johnson DB, Manouchehri A, Haugh AM, et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study. *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1): 134, doi: [10.1186/s40425-019-0617-x](https://doi.org/10.1186/s40425-019-0617-x), indexed in Pubmed: [31118078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31118078/).
- Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. *Eur J Cancer.* 2017; 73: 1–8, doi: [10.1016/j.ejca.2016.12.001](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.001), indexed in Pubmed: [28064139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28064139/).
- Larkin J, Chmielowski B, Lao CD, et al. Neurologic Serious Adverse Events Associated with Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone in Advanced Melanoma, Including a Case Series of Encephalitis. *Oncologist.* 2017; 22(6): 709–718, doi: [10.1634/theoncologist.2016-0487](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0487), indexed in Pubmed: [28495807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28495807/).
- Touat M, Talmassov D, Ricard D, et al. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol.* 2017; 30(6): 659–668, doi: [10.1097/WCO.0000000000000503](https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000503), indexed in Pubmed: [28938341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28938341/).
- Mancone S, Lycan T, Ahmed T, et al. Severe neurologic complications of immune checkpoint inhibitors: a single-center review. *J Neurol.* 2018; 265(7): 1636–1642, doi: [10.1007/s00415-018-8890-z](https://doi.org/10.1007/s00415-018-8890-z), indexed in Pubmed: [29761297](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29761297/).
- Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017; 5(1): 95, doi: [10.1186/s40425-017-0300-z](https://doi.org/10.1186/s40425-017-0300-z), indexed in Pubmed: [29162153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29162153/).
- Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70(2): 86–104, doi: [10.3322/caac.21596](https://doi.org/10.3322/caac.21596), indexed in Pubmed: [31944278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31944278/).
- Chhabra N, Kennedy J. A Review of Cancer Immunotherapy Toxicity: Immune Checkpoint Inhibitors. *J Med Toxicol.* 2021; 17(4): 411–424, doi: [10.1007/s13181-021-00833-8](https://doi.org/10.1007/s13181-021-00833-8), indexed in Pubmed: [33826117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33826117/).
- Dieras V, Harbeck N, Budd GT, et al. Trastuzumab emtansine in human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: an integrated safety analysis. *J Clin Oncol.* 2014; 32(25): 2750–2757, doi: [10.1200/JCO.2013.54.4999](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.4999), indexed in Pubmed: [25024070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25024070/).
- Battisti NM, Rogerson F, Lee K, et al. Safety and efficacy of T-DM1 in patients with advanced HER2-positive breast cancer The Royal Marsden experience. *Cancer Treat Res Commun.* 2020; 24: 100188, doi: [10.1016/j.ctarc.2020.100188](https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2020.100188), indexed in Pubmed: [32619830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32619830/).
- Cascella M, Di Napoli R, Carbone D, et al. Chemotherapy-related cognitive impairment: mechanisms, clinical features and research perspectives. *Recent Prog Med.* 2018; 109(11): 523–530, doi: [10.1701/3031.30289](https://doi.org/10.1701/3031.30289), indexed in Pubmed: [30565571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30565571/).
- Lv L, Mao S, Dong H, et al. Pathogenesis, Assessments, and Management of Chemotherapy-Related Cognitive Impairment (CRCI): An Updated Literature Review. *J Oncol.* 2020; 2020: 3942439, doi: [10.1155/2020/3942439](https://doi.org/10.1155/2020/3942439), indexed in Pubmed: [32684930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32684930/).
- Lange M, Joly F, Vardy J, et al. Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Ann Oncol.* 2019; 30(12): 1925–1940, doi: [10.1093/annonc/mdz410](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz410), indexed in Pubmed: [31617564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31617564/).
- van Dam FS, Schagen SB, Muller MJ, et al. Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: high-dose versus standard-dose chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90(3): 210–218, doi: [10.1093/jnci/90.3.210](https://doi.org/10.1093/jnci/90.3.210), indexed in Pubmed: [9462678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9462678/).
- Vardy JL, Dhillon HM, Pond GR, et al. Cognitive Function in Patients With Colorectal Cancer Who Do and Do Not Receive Chemotherapy: A Prospective, Longitudinal, Controlled Study. *J Clin Oncol.* 2015; 33(34): 4085–4092, doi: [10.1200/JCO.2015.63.0905](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.0905), indexed in Pubmed: [26527785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527785/).

36. Joly F, Heutte N, Duclos B, et al. Prospective Evaluation of the Impact of Antiangiogenic Treatment on Cognitive Functions in Metastatic Renal Cancer. *Eur Urol Focus*. 2016; 2(6): 642–649, doi: [10.1016/j.euf.2016.04.009](https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.04.009), indexed in Pubmed: [28723499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723499/).
37. Roth P, Winklhofer S, Müller AMS, et al. Neurological complications of cancer immunotherapy. *Cancer Treat Rev*. 2021; 97: 102189, doi: [10.1016/j.ctrv.2021.102189](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102189), indexed in Pubmed: [33872978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33872978/).
38. Cybulska-Stopa B, Rutkowski P. Powikłania immunoterapii (12.2.5.6). In: Wysocki P. ed. *Immuno-onkologia*. Via Medica, Gdańsk 2019.
39. Haanen JB, Carbone F, Robert C, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28(suppl_4): iv119–iv142, doi: [10.1093/annonc/mdx225](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225), indexed in Pubmed: [28881921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881921/).
40. Ziobro M, Cybulska-Stopa B, Kamińska-Winciorek G, Rutkowski P. Bezpieczeństwo immunoterapii – zasady postępowania profilaktyczno-terapeutycznego w przypadku wystąpienia działań niepożądanych (T. 18). Via Medica, Gdańsk 2018.
41. Rymarowicz J, Bartosik-Psujek H. Neurologiczne powikłania po radioterapii nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2019; 15(2): 88–95, doi: [10.5603/ppn.2019.0017](https://doi.org/10.5603/ppn.2019.0017).
42. Ziółkowska E, Wiśniewski T, Zarzycka M. Odczyn popromienny u chorych poddanych radioterapii z powodu nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2014; 10(3): 106–113.
43. Daisne JF, De Ketelaere C, Jamart J. The individual risk of symptomatic radionecrosis after brain metastasis radiosurgery is predicted by a continuous function of the V12Gy. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2021; 27: 70–74, doi: [10.1016/j.ctr.2021.01.003](https://doi.org/10.1016/j.ctr.2021.01.003), indexed in Pubmed: [33532633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33532633/).
44. Horta E, Bongiorno C, Ezzeddine M, et al. Neurotoxicity of antibodies in cancer therapy: A review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020; 188: 105566, doi: [10.1016/j.clineuro.2019.105566](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.105566), indexed in Pubmed: [31731087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31731087/).
45. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022; 20(4): 387–405, doi: [10.6004/jnccn.2022.0020](https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0020), indexed in Pubmed: [35390769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35390769/).
46. Seki M, Kitano S, Suzuki S. Neurological disorders associated with immune checkpoint inhibitors: an association with autoantibodies. *Cancer Immunol Immunother*. 2022; 71(4): 769–775, doi: [10.1007/s00262-021-03053-9](https://doi.org/10.1007/s00262-021-03053-9), indexed in Pubmed: [34515815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34515815/).

Anita Chudecka-Głaz

Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Bezpieczeństwo leczenia niraparybem pacjentek z rakiem jajnika

Safety of niraparib treatment in patients with ovarian cancer

Adres do korespondencji:

 Dr hab. n. med. Anita Chudecka-Głaz,
prof. PUM

 Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologii
Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego
w Szczecinie

 Al. Powstańców Wielkopolskich 72,
70-111 Szczecin

tel: 914661332; fax: 914661334

e-mail: anitagl@poczta.onet.pl

STRESZCZENIE

Niraparyb (Zejula®), inhibitor polimerazy (PARP) poli (ADP-rybozy), jest zarejestrowany do leczenia podtrzymującego w platinowrażliwym, nowo rozpoznanym oraz nawrotowym raku jajnika, jajowodu oraz otrzewnej niezależnie od statusu molekularnego. W grupie pacjentek stosujących niraparyb wykazano znamienne dłuższy czas do progresji oraz dłuższy czas do kolejnego leczenia niż w grupie otrzymującej placebo. Efekt ten jest obserwowany niezależnie od statusu mutacji w genie *BRCA* oraz homologicznej rekombinacji. Charakteryzuje się akceptowalnym, kontrolowanym profilem bezpieczeństwa. Najczęściej obserwowane działania niepożądane w stopniu 3. i 4. dotyczą zaburzeń hematologicznych, które występują w pierwszych tygodniach terapii, ustępują po krótkich przerwach lub modyfikacjach dawki i są dobrze kontrolowane na dalszych etapach leczenia. Nowe badania z wykorzystaniem dawki zindywidualizowanej pokazują znacznie lepszy profil bezpieczeństwa. Działania niepożądane nie wpływają na obniżenie jakości życia pacjentek, co w połączeniu z dobrymi wynikami onkologicznymi sprawia, że terapia podtrzymująca z użyciem niraparybu wydaje się obecnie bardzo dobrą opcją terapeutyczną.

Słowa kluczowe: rak jajnika, inhibitory PARP, niraparib

ABSTRACT

Niraparib (Zejula®), poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor (PARP) is approved for maintenance therapy in platinum-sensitive, newly diagnosed and recurrent ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer regardless of molecular status. In the group of patients receiving niraparib, a statistically significant longer time to progression and a longer time to the next treatment was demonstrated than in the group receiving placebo. This effect is observed regardless of the *BRCA* mutation status and the homologous recombination. It has an acceptable, controlled safety profile. The most common Grade 3 and 4 adverse reactions observed relate to haematological disorders that occur in the first weeks of therapy, resolve after short interruptions or dose modifications, and are well controlled later in treatment. New studies using an individualized dose show a significantly better safety profile. Side effects do not reduce the quality of life of patients, which, combined with good oncological results, makes maintenance therapy with niraparib seem to be a very good therapeutic option.

Keywords: ovarian cancer, PARP inhibitors, niraparib

Copyright © 2023 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 5: 368-378

Wstęp

W ostatnich dekadach leczenie raka jajnika inhibitorami PARP stało się przełomowym momentem dla pacjentek. Skuteczność leczenia wykazano nie tylko dla pacjentek z mutacją w genach *BRCA1/2*, ale również pozostałej grupy kobiet z zaawansowanym, platinowrażliwym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika. Doskonałe

wyniki leczenia były podstawą rejestracji inhibitorów PARP na całym świecie głównie (ale nie tylko) w leczeniu raka jajnika [1, 2]. Rejestracji doczekały się również raki piersi, trzustki oraz prostaty. Inhibitory PARP, w tym niraparyb, przyczyniły się znacząco do wydłużenia czasu wolnego od objawów choroby, nie obniżając istotnie jakości życia w czasie terapii [3-6]. Fakt doustnego stosowania leków jest bardzo dobrze akceptowany

Tabela 1. Charakterystyka farmakologiczna niraparybu [11, 12]

Mechanizm	Niraparyb — selektywny inhibitor PARP1 i PARP2
Metabolizm	Z udziałem karboksylesteraz, tworzą nieaktywne metabolity
Interakcje	Nie hamuje CYP, natomiast słabo indukuje <i>in vitro</i> CYP1A2. Nie hamuje ani nie jest substratem dla OCT1, OAT1, OAT2 oraz OAT3. Nie hamuje, ale jest substratem dla P-glikoproteiny
Okres półtrwania	36 h
Dostępność farmakologiczna	73%, nie ma wpływu posiłek bogatotłuszczowy
Wpływ na QTc	Brak wpływu
Inne	Przekracza barierę krew–mózg, blokuje wychwyt norepinefryny i dopaminy poprzez przyłączenie do transporterów tych przekźników

przez pacjentki. Jednak doustna droga podawania leku nie oznacza większego bezpieczeństwa niż podawanie dożylnie, a biorąc pod uwagę przewlekły, często wieloletni czas stosowania leków, ocena bezpieczeństwa jego stosowania i sposób postępowania w chwili wystąpienia działań niepożądanych wydają się niezwykle istotne [7].

Niniejsza publikacja przedstawia najczęściej obserwowane działania niepożądane w czasie leczenia niraparybem, sposób postępowania w chwili ich wystąpienia oraz bezpieczeństwo stosowania leku w porównaniu z pozostałymi zarejestrowanymi inhibitorami PARP.

Mechanizm działania inhibitorów PARP, niraparybu

Istnieje wiele mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA. Jednym z nich jest mechanizm zależny od białek z grupy polimerazy (PARP) poli (ADP-rybozy). Enzymy PARP odgrywają kluczową rolę w naprawie DNA — są zaangażowane w rozpoznawanie oraz naprawę uszkodzeń jednoniciowych. Zapobiega to zwłaszcza uszkodzeniom obu nici w procesie replikacji DNA. W następstwie zastosowania inhibitorów PARP mechanizm tej naprawy jest zaburzony, dochodzi do licznych jednoniciowych uszkodzeń DNA, które się powielają, kumulują, w konsekwencji czego dochodzi do uszkodzeń obu nici i śmierci komórki. Taki mechanizm działania leków jest szczególnie istotny, jeżeli komórka ma nieprawidłowo działający mechanizm homologicznej rekombinacji, stworzony do naprawy uszkodzeń dwuniciowych [8]. Dodatkowo opisano, że oprócz zaangażowania w mechanizmy DDR (*DNA damage repair*) enzymy PARP1 oraz PARP2 są niezależnie zaangażowane w procesy transkrypcji, apoptozy oraz mechanizmy immunologiczne [9]. Prawdopodobnie ta wielokierunkowość działania samych enzymów PARP, ich działania podobne (ale jednak nie takie same) odpowiadają ostatecznie za skuteczność i działania niepożądane związane z zastosowaniem ich inhibitorów. Mimo że PARPi mogą przyłączać się do różnych enzymów PARP1, PARP2, PARP3, to efekt działania może

być inny nawet w przypadku połączenia z tym samym białkiem [10]. Niraparyb to wysoce selektywny inhibitor PARP1 oraz PARP2. Ani niraparyb, ani jego metabolity nie mają wpływu na czynność CYP2A, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 oraz CYP3A4. Charakterystykę farmakologiczną niraparybu przedstawia tabela 1 [11, 12].

Postępowanie w najczęściej występujących działaniach niepożądanych

Działania niepożądane związane z inhibitorami PARP dzielimy na klasowo-zależne — występujące w całej grupie oraz klasowo-niezależne — charakterystyczne dla wybranego leku [13]. Dokładna znajomość możliwych działań niepożądanych, a zwłaszcza postępowania z nimi, wymaga specjalistycznego poradnictwa, którego celem jest zapobieganie ich wystąpieniom oraz zmniejszenie częstości niepotrzebnego przerwania niezwykle skutecznej terapii. Ważne jest, aby postępowaniu lekarskiemu przyświecała idea zachowania maksymalnie skutecznej dawki w przypadku niewielkich powikłań (1.–2. stopień) oraz redukcji dawki zamiast dyskontynuacji leczenia w powikłaniach 3.–4. stopnia. Należy również pamiętać, że część objawów na początku leczenia może wynikać z niedawno przebytej chemioterapii, a ich intensywność będzie malała w miarę upływu czasu [7, 13].

Najczęstsze działania niepożądane związane z niraparybem, występujące z częstością $\geq 10\%$ w każdym stopniu nasilenia, w badaniu NOVA dotyczyły w kolejności: nudności (74%), małopłytkowości (61%), zmęczenia (60%), niedokrwistości (50%), zaparc (40%), wymiotów (34%), neutropenii (30%), bólów głowy (26%), spadku apetytu (25%), zaburzeń węchu (24%), bólów brzucha (23%), duszności (19%), nadciśnienia (19%), biegunki (19%), dreszczy (17%), kaszlu (15%), bólów pleców (13%), bólów stawów (12%) i zaburzeń smaku (11%) [2, 3, 7]. Najczęstsze działania niepożądane 3.–4. stopnia ($\geq 1\%$) związane ze stosowaniem niraparybu to małopłytkowość (33,8%), niedokrwistość (25,3%), neutropenia (19,3%), nadciśnienie tętnicze (8,2%), zmęczenie

(8,2%), nudności (3%), wymioty (1,9%), ból brzucha (1,1%) i duszność (1,1%) [3]. W badaniu NOVA nie stosowano poprawki opisanej przez Berecka [14] i pacjentki rozpoczynały leczenie od dawki 300 mg. W badaniu PRIMA najczęstszym działaniem niepożądanym były: małopłytkowość (66%), anemia (64%), nudności (57%), zmęczenie (51%), neutropenia (43%), zaparcia (39%), ból głowy (26%), zaburzenia snu (25%), ból brzucha (22%), wymioty (22%) spadek apetytu (19%), biegunka (19%), ból stawów (18%), duszność (18%), nadciśnienie (17%), kaszel (15%), ból pleców (13%). Zdarzenia w stopniu ≥ 3 . występowały natomiast z częstością: małopłytkowość (39%), anemia (31%), neutropenia (21%), nadciśnienie (6%), zmęczenie (3%) oraz nudności, wymioty, biegunka, spadek apetytu, ból brzucha i zaburzenia snu (1%) [4].

Toksyczność hematologiczna

Zaburzenia hematologiczne to również jedne z bardzo częstych, również klasowo-zależnych działań niepożądanych, związanych bezpośrednio z mechanizmem działania całej grupy leków [13]. W przypadku niraparybu zdecydowanie częściej pojawiają się one w pierwszych miesiącach terapii i ustępują wraz z czasem trwania leczenia [3]. Zaburzenia hematologiczne związane z niraparybem pojawiają się we wczesnym etapie terapii; małopłytkowość najczęściej ujawnia się w 15.–21. dniu pierwszego cyklu [7, 15].

Anemia

Anemia występuje z częstością ok. 50–64%, w stopniu ≥ 3 w 25–32% [3, 4]. Spadek poziomu Hb < 8 g/dl wymaga przerwania terapii oraz cotygodniowego monitorowania morfologii do czasu osiągnięcia wartości ≥ 9 g/dl. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [16], powrót do leczenia musi uwzględniać redukcję dawki w każdym epizodzie. Jednak w piśmiennictwie znajdziemy opinie, że pierwszy epizod niedokrwistości w stopniu nasilenia 1.–2. po powrocie do wartości ≥ 9 g/dl nie wymaga redukcji dawki i można wrócić do terapii w dawce niezminionej [7, 11].

American Association of Blood Banks (AABB) zaleca, aby przy wartościach < 7 g/dl u symptomatycznych lub obciążonych chorobami współistniejącymi pacjentek [przewlekłe choroby serca, płuc lub choroby naczyniowe ośrodkowego układu nerwowego (OUN)] rozważyć przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych (KKCz). Leczenie powinno być jednak prowadzone w taki sposób, aby unikać kolejnych transfuzji, a u pacjentek z postępującą anemią można rozważyć podanie czynników wzrostu zgodnie z zasadami Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) celem poprawy komfortu pacjentki oraz zmniejszenia konieczności dalszych redukcji dawki lub przerwania leczenia [17].

W momencie stwierdzenia niedokrwistości należy poinformować pacjentkę o konieczności prowadzenia oszczędzającego trybu życia, zachowaniu równowagi między aktywnością a odpoczynkiem oraz utrzymanie prawidłowej diety bogatej w żelazo i białko.

Małopłytkowość

Częstość występowania małopłytkowości po leczeniu niraparybem waha się w granicach 61–66%, a w stopniu nasilenia ≥ 3 . — 34–39% [3, 4]. Sposób postępowania klinicznego w przypadku wystąpienia małopłytkowości przedstawiają ryciny 1 i 2.

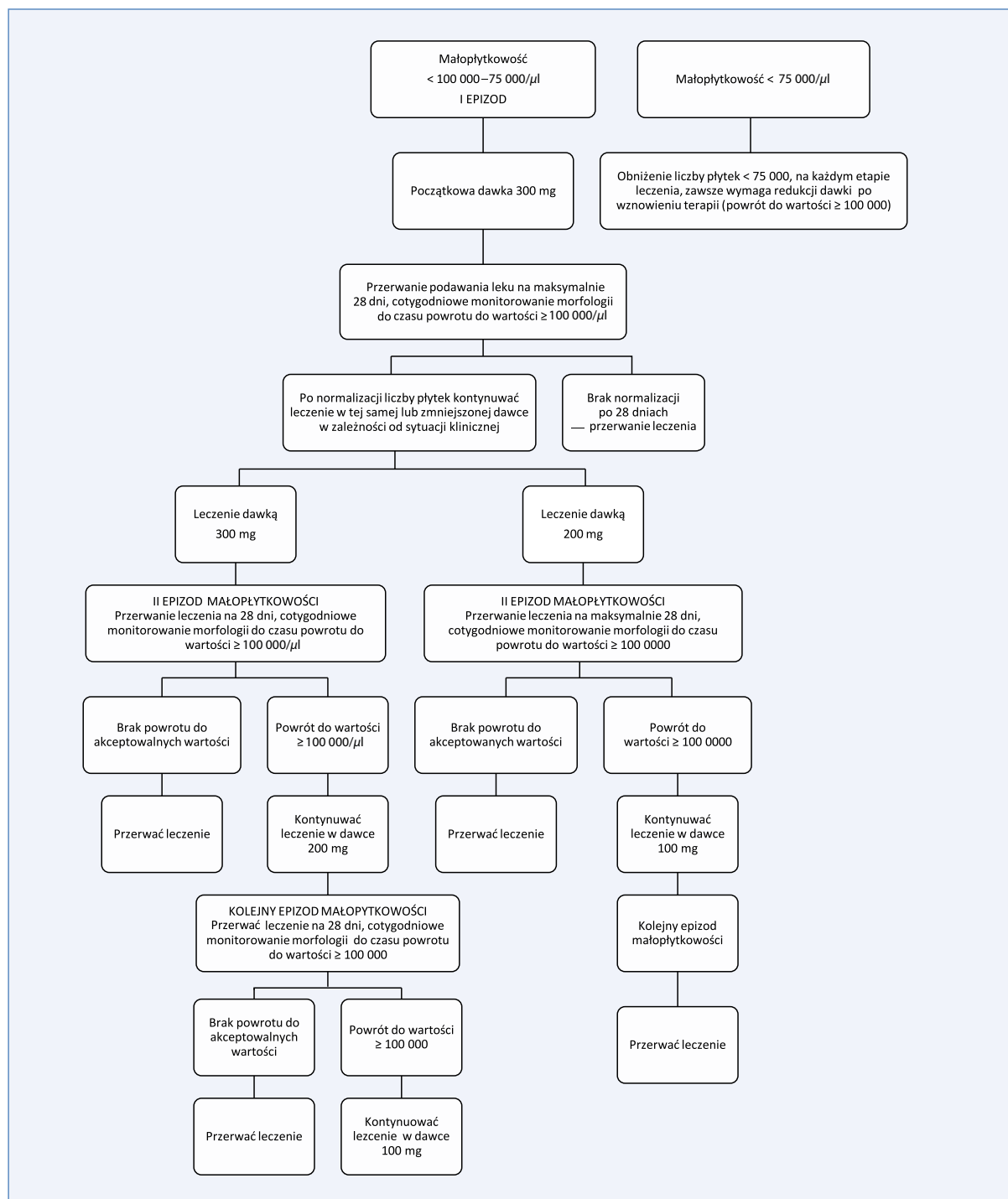
Na wystąpienie małopłytkowości oprócz znanych i uwzględnianych czynników, takich jak waga czy wyjściowy poziom krwinek płytkowych, pewien wpływ może mieć również klirens oraz poziom albumin w surowicy. Wskazywałoby to, iż toksyczność hematologiczna niraparybu może być zależna od jego surowicznych stężeń. Niraparyb podobnie jak inne inhibitory PARP charakteryzuje się bowiem wysokim, około 80-procentowym wiązaniem z białkami osocza. Wyniki tych badań wymagają jednak oceny na większej populacji pacjentek [18].

Aby zapobiegać krwawieniom i powstawaniu krwawych podbiegnięć, należy poinformować pacjentkę o konieczności unikania niesterydowych leków przeciwzapalnych, zwiększających ryzyko krwawienia.

Neutropenia

Neutropenię niezależnie od stopnia nasilenia obserwuje się z częstością 30–43%, a w stopniu ≥ 3 . w około 20%. W przypadku obniżenia poziomu neutrofilii $< 1000/\mu\text{l}$ należy przerwać leczenie na maksimum 28 dni oraz monitorować parametry hematologiczne co 7 dni do czasu powrotu do wartości $\geq 1500/\mu\text{l}$. W przypadku powrotu ilości neutrofilii do wartości $\geq 1500/\mu\text{l}$ zgodnie z zapisem ChPL [16] można wznowić leczenie, jednak w dawce zredukowanej. Podobnie jak w przypadku niedokrwistości, w piśmiennictwie znajdziemy informację, że w pierwszym epizodzie bezobjawowej neutropenii postępowanie nie musi być związane z redukcją dawki, ale można rozważyć powrót do terapii w dawce niezredukowanej [7]. Leczenie należy zakończyć, jeżeli nie nastąpił powrót do wartości prawidłowych w ciągu 28 dni lub jeżeli stosowana była dawka 100 mg/dobę. Ryzyko gorączki neutropenicznej jest niewielkie, wynosi $\leq 1\%$.

Nie powinno się stosować profilaktyki neutropenii za pomocą czynników wzrostu [17]. Jedynie w przypadku stwierdzenia neutropenii w stopniu 4. z gorączką neutropeniczną można zastosować krótko działające czynniki wzrostu kolonii granulocytów w celu zapewnienia bezpieczeństwa pacjentki i szybszej normalizacji parametrów hematologicznych. Leczenie należy zakończyć minimum 24 h przed wznowieniem terapii niraparybem [7, 15, 17].

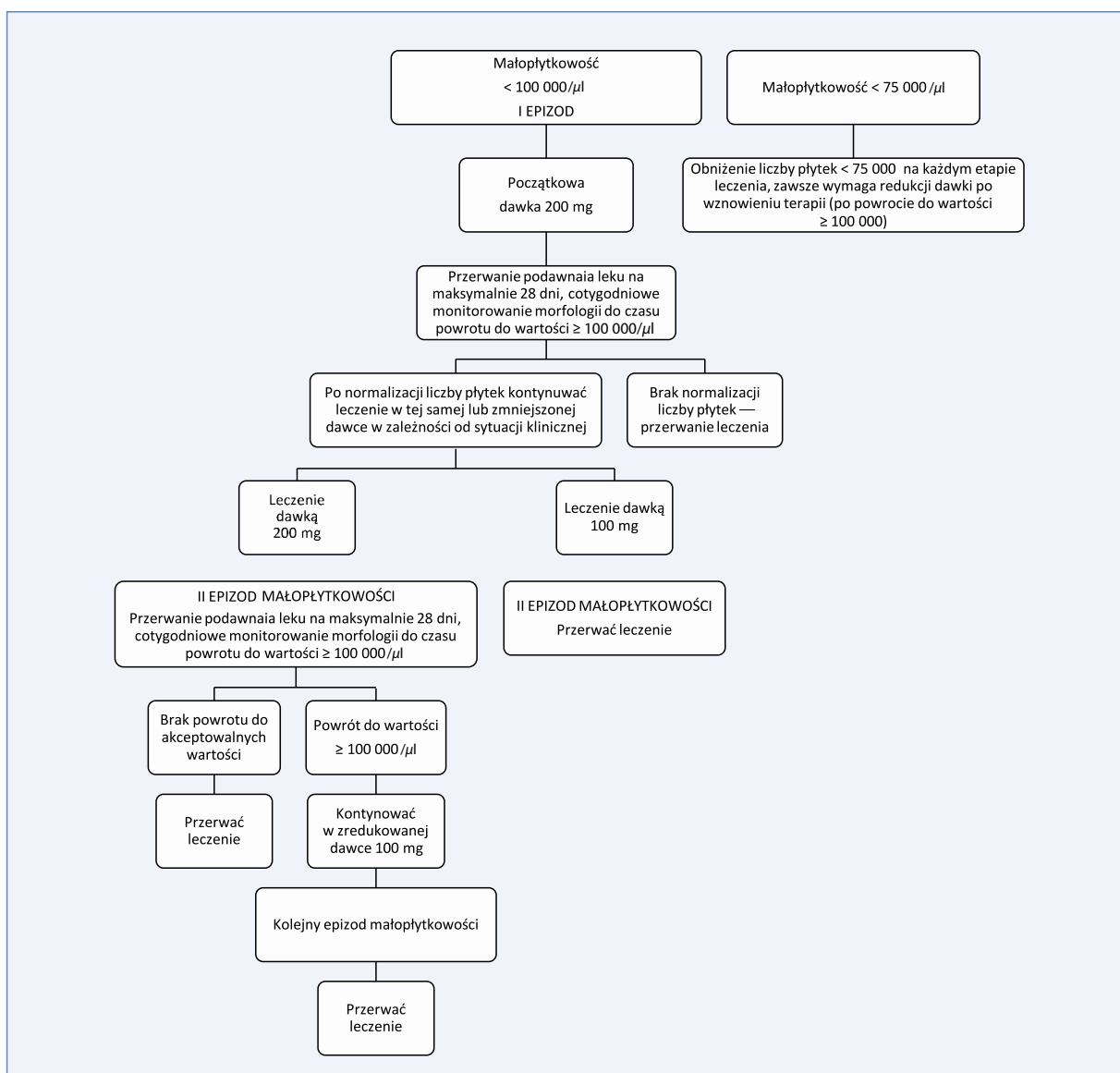


Rycina 1. Postępowanie w przypadku małopłytkowości u pacjentek rozpoczynających leczenie dawką 300 mg

Aby zapobiegać zakażeniu należy poinformować pacjentkę o konieczności częstego mycia rąk, mycia warzyw i owoców, unikania dużych zbiorowisk ludzi oraz kontaktu z osobami chorymi i przeziębionymi.

Zespół mielodysplastyczny oraz przewlekła białaczka szpikowa to poważne działania niepożądane występujące w trakcie terapii inhibitorami PARP, w tym niraparybem.

Czynnikami ryzyka wystąpienia tych poważnych powikłań są dodatkowo obecność germinacyjnej mutacji genów *BRCA1/2* oraz wcześniejsze leczenie z użyciem preparatów platynowych lub innych uszkadzających strukturę DNA. W każdym przypadku przetrwałych zaburzeń hematologicznych, pancytopenii nie powracającej do normy mimo przerwania terapii, należy



Rycina 2. Postępowanie w przypadku małopłytkowości u pacjentek rozpoczynających leczenie dawką 200 mg

skonsultować pacjentkę hematologicznie i rozważyć punkcję szpiku kostnego celem wykluczenia choroby rozrostowej [7, 11, 16].

Ponieważ w badaniu NOVA [3] stwierdzono, iż powikłania w stopniu 3.–4. najczęściej dotyczą zaburzeń hematologicznych, zaczęto się zastanawiać nad wyodrębnieniem czynników ryzyka tych powikłań. W cytowanym badaniu częstość małopłytkowości, anemii i neutropenii zmniejszała się znacząco w kolejnych cyklach, jeżeli pacjentki miały zredukowaną dawkę niraparybu do 200 mg lub 100 mg. I tak małopłytkowość w stopniu 3. i 4. od trzeciego cyklu występowała z częstością 23,2%, 18,1% i 7,8% odpowiednio przy dawkach 300 mg, 200 mg i 100 mg. Eksploracyjna analiza badania wykazała, że wpływ na występowanie małopłytkowości mają waga

ciała oraz wyjściowa ilość krwinek płytkowych. Stwierdzono, że największe ryzyko 3.–4. stopnia małopłytkowości miały kobiety z wyjściową wagą < 77 kg oraz wyjściową wartością krwinek płytkowych < 150 000/μl. Spośród tych kobiet zaledwie 11% utrzymało dawkę 300 mg po 6 miesiącach terapii. Ryzyko małopłytkowości wynosiło 39,3% u pacjentek z jednym z wymienionych czynników ryzyka, a zaledwie u 16,1% u kobiet nie posiadających żadnego z wymienionych czynników. Analiza *post hoc* badania NOVA opublikowana w *Annals Oncology* przez Berek i wsp. [14] wykazała, że najczęściej stosowaną dawką była dawka 200 mg dziennie, a pacjentki z masą ciała < 77 kg i wartością krwinek płytkowych < 150 000/μl odniosą korzyść z początkowej dawki 200 mg/dobę, co ważne bez wpływu

na efekty leczenia onkologicznego w porównaniu do pacjentek leczonych dawką 300 mg/dobę. Spowodowało to wprowadzenie poprawki do protokołu toczącego się badania PRIMA, na podstawie którego zaczęto stosować dawkę zindywidualizowaną. Wyniki badania PRIMA dotyczące bezpieczeństwa leczenia zostały opublikowane w 2018 roku na kongresie *European Society for Medical Oncology* (ESMO) [14]. Zindywidualizowaną dawkę 200 mg/dobę otrzymało 159 z 471 kobiet. W grupie tej znacznie rzadziej obserwowano niepożądane działania w stopniu ≥ 3 , niż w grupie, która otrzymywała stałą dawkę 300 mg. Zaobserwowano zmniejszenie częstości występowania zaburzeń hematologicznych w stopniu ≥ 3 , małopłytkowość spadła z 48% do 11%, niedokrwistość z 36% do 22%, a neutropenia z 24% do 15%. Jednak w badaniu PRIMA dawką zindywidualizowaną objęto niewielką populację pacjentek. Natomiast w randomizowanym badaniu III fazy PRIME [5] oraz w badaniu NORA (badanie typu RWE) [6] wszystkie pacjentki włączone do badania miały dobieraną dawkę na podstawie wyjściowej masy ciała i liczby krwinek płytkowych. W obu badaniach wykazano mniejszą toksyczność hematologiczną przy zachowanej skuteczności onkologicznej. Porównanie tych trzech badań z punktu widzenia skuteczności i działań niepożądanych przedstawiono w tabelach 2–4.

Zmęczenie

Zmęczenie to jedno z najczęściej obserwowanych działań niepożądanych, klasowo-zależnych, obserwowanych w przypadku niraparybu z częstością około 50–60%. Jednak 3. stopień toksyczności występował jedynie u 3–8% kobiet [3, 4]. Przyczyna tego działania niepożądanego jest wieloczynnikowa i wynika również z towarzyszących zaburzeń hematologicznych, nudności, innych działań niepożądanych oraz przebytej niedawno

chemioterapii. W długoterminowej obserwacji jakości życia u pacjentek ze wznową platynowrażliwą, wymieniany przez pacjentki brak energii był wyraźnie częstszy i bardziej nasilony na początku terapii, a samopoczucie sukcesywnie poprawiało się wraz z czasem trwania leczenia [16].

Zgodnie z zaleceniami *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), lekarz prowadzący powinien proponować aktywność fizyczną oraz wsparcie psychologiczne. Aktywność fizyczna powinna być dostosowana do aktualnych wyników hematologicznych z uwzględnieniem stopnia nasilenia anemii i małopłytkowości. Nie bez znaczenia wydają się optymalizacja snu, masaże oraz utrzymywanie prawidłowej diety [7, 19].

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Zaburzenia sercowo-naczyniowe występują pod postacią nadciśnienia, zaburzeń rytmu i tachykardii. Na występowanie tych działań może mieć wpływ zdolność łączenia z transporterami neuroprzekazników (dopaminy, norepinefryny czy serotoniny). Nadciśnienie może występować z częstością 17–19%, a w stopniu ≥ 3 , w 6–8% przypadków [3, 4]. Zaburzenia rytmu zarejestrowano u około 10% kobiet, ale nie odnotowano ani jednego przypadku w stopniu ≥ 3 . Zaleca się monitorowanie wartości ciśnienia krwi co 7 dni przez pierwsze dwa miesiące terapii, a szczególną uwagę należy zwrócić na kobiety z chorobami kardiologicznymi w wywiadzie [16]. W przypadku wystąpienia nadciśnienia tętniczego należy wdrożyć farmakologiczne i niefarmakologiczne metody leczenia. Zgodnie ze standardami leczenie powinno zmierzać do utrzymywania ciśnienia krwi na poziomie 120/80 mm Hg. Nie ma specjalnych wytycznych dotyczących postępowania farmakologicznego w przypadku nadciśnienia będącego konsekwencją stosowania niraparybu. W przypadku

Tabela 2. Efekty leczenia podtrzymującego niraparybem po pierwszej linii chemioterapii w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych 3. fazy oraz badaniu RWE

GRUPA pacjentek	PRIMA [4]		NORA [6]		PRIME [5]	
	Mediana PFS (miesiące)	HR	Mediana PFS (miesiące)	HR	Mediana PFS (miesiące)	HR
Cała badana populacja	13,8	0,62	18,3	0,32	24,8	0,45
HRd (z mutacją <i>BRCA1/2</i>)	21,9	0,43	–	–	NR	0,48
Mutacja <i>BRCA1/2</i>	22,1	0,4	NR	0,22	NR	0,4
HRd (bez mutacji <i>BRCA1/2</i>)	19,6	0,5	–	–	24,8	0,58
HRp	8,1	0,68	–	–	14	0,41
Pacjentki bez mutacji <i>BRCA1/2</i> (status HR nieznan)	–	–	11,1	0,4	19,3	0,48

HR (hazard ratio) — współczynnik ryzyka; PFS (progression-free survival) — czas przeżycia wolny od progresji

Tabela 3. Działania niepożądane po leczeniu podtrzymującym niraparybem po pierwszej linii chemioterapii w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych III fazy oraz badaniu RWE

Działanie niepożądane	PRIMA [4]		NORA [6]		PRIME [5]	
	Każdy stopień (%)	Stopień ≥ 3 (%)	Każdy stopień (%)	Stopień ≥ 3 (%)	Każdy stopień (%)	Stopień ≥ 3 (%)
Anemia	63,4	31	53,1	14,7	57,3	18
Nudności	57,4	1,2	53,1	0	44,7	0,4
Małopłytkowość	45,9	28,7	54,8	11,3	52,2	14,1
Zaparcia	39	0,2	29,9	0,6	21,2	0
Zmęczenie	34,7	1,9	–	–	27,8	0,8
Neutropenia	26,4	12,8	58,8	20,3	65,5	17,3
Ból głowy	26	0,4	18,1	0,6	–	–
Zaburzenia snu	24,6	0,8	28,8	0,6	31,4	0
Wymioty	22,3	0,8	32,2	2,3	20,4	2
Ból brzucha	21,9	1,4	10,2	0	–	–

Tabela 4. Konsekwencje dotyczące kontynuacji terapii związane z działaniami niepożądanymi po leczeniu podtrzymującym niraparybem po pierwszej linii chemioterapii w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych III fazy oraz badaniu RWE

Podjęte działanie	PRIMA [4]	NORA [6]	PRIME [5]
Przerwanie leczenia (%)	79,5	–	62,7
Redukcja dawki (%)	70,9	59,9	40,4
Zakończenie leczenia (%)	12	4	6,7
Działania niepożądane związane ze zgonem (%)	0,4	–	0,4

osób < 60. roku życia leczenie farmakologiczne wdramy przy wartościach ciśnienia 140/90 mm Hg, a u kobiet ≥ 60. roku życia przy wartościach 150/90 mm Hg. Poleca się diuretyki tiazydowe, inhibitory zwrotnego wychwytu angiotensyny, inhibitory receptorów dla angiotensyny (sartany) oraz blokery kanału wapniowego. Jeżeli monoterapia okazuje się nieskuteczna, to można włączyć dodatkowe leki o innym mechanizmie działania. W większości przypadków takie postępowanie przynosi poprawę kliniczną [7, 15].

Liczne leki przeciwnowotworowe mogą powodować zaburzenia funkcji mięśnia serowego poprzez wydłużenie odstępu QT. W badaniu NOVA w wybranej grupie pacjentek przeprowadzono intensywne badanie kardiologiczne polegające na wielokrotnie wykonywanych badaniach EKG (przed podaniem leku oraz w 1., 1,5., 2., 3., 4., 6. i 8. godzinie po podaniu) w skojarzeniu z badaniem stężenia niraparybu w surowicy krwi. Wszystkie badane pacjentki otrzymywały dawkę 300 mg/dobę. Nie zaobserwowano istotnie klinicznego wysłużenia odstępu QT oraz innych klinicznie istotnych zmian w wykonywanych badaniach EKG zależnych od stężenia niraparybu w surowicy krwi [20].

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Nudności, wymioty, zaparcia, biegunki, zaburzenia smaku, bóle brzucha to zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego o charakterze klasowo-zależnym. W przypadku stosowania niraparybu częstość występowania nudności wynosi 57–74%, stopień ≥ 3. od 1 do 3%, a wymiotów od 22–34%, stopień ≥ 3. u 1–2%. [3, 4]. Niraparyb, podobnie jak pozostałe inhibitory PARP, jest klasyfikowany zgodnie z NCCN jako leczenie doustne o pośrednim ryzyku emetogennym, gdzie wymioty występują u ≥ 30% pacjentów. Nudności występują po leczeniu niraparybem na początku terapii, ze szczytem nasilenia około drugiego cyklu, a następnie ustępują w kolejnych punktach kontrolnych, wracając ostatecznie do normy. W przypadku wystąpienia wymiotów lub nudności można rozważyć w początkowym okresie leczenia stosowanie metoklopramidu (10–20 mg doustnie na 30 minut przed podaniem niraparybu, a następnie co 6 h) prochlorperazy (10 mg doustnie na 30 minut przed podaniem niraparybu, a następnie co 6 h) [21]. Chociaż NCCN w tej grupie ryzyka wystąpienia wymiotów zaleca stosowanie inhibitorów receptorów serotoninowych (5-HT₃), to

jednak wydaje się, że w przypadku inhibitorów PARP nie są to leki z wyboru ze względu na zwiększone ryzyko zaparć. Spożycie posiłku na 30–60 minut przed podaniem leku może zmniejszyć dolegliwości. Jednorazowa dawka dzienna niraparybu pozwala na dawkowanie wieczorne. W takiej sytuacji na 30 minut przed snem można podać leki przeciwwymiotne, a tabletki niraparybu tuż przed położeniem się spać. Długotrwałe leczenie sterydami nie powinno być stosowane, a ograniczone jedynie do rzadkich, ostrych nasilonych dolegliwości. Biegunka występuje rzadko — poniżej 20%. Zaparcia są obserwowane u około 40% kobiet leczonych niraparybem, przy czym stopień ≥ 3 , jedynie u 1%. W przypadku ich wystąpienia stosuje się klasyczne postępowanie objawowe [7].

Zaburzenia funkcji wątroby

Zaburzenia funkcji wątroby występują częściej po rucaparybie (34%) niż niraparybie (10%). Zawsze w przypadku podwyższenia aminotransferaz należy wykluczyć inne przyczyny ich elewacji niż stosowanie leczenia podtrzymującego. Wzrost ALT i AST ma najczęściej 1. lub 2. stopień nasilenia, charakter przemijający i ustępuje samoistnie po trzech-czterech cyklach leczenia [7, 11]. W 2021 roku opublikowano badanie dotyczące farmakokinetyki niraparybu u pacjentów z umiarkowanym uszkodzeniem wątroby. U pacjentek z prawidłowo działającą wątrobą stężenia surowicze niraparybu były niższe, a czas półtrwania krótszy w porównaniu z grupą, u której opisano zaburzenia czynności wątroby po podaniu dawki 300 mg/dobę. Badanie rozszerzono o kolejną fazę, dostosowując dawkę niraparybu do aktualnego stanu wątroby, gdzie pacjentki z uszkodzeniem wątroby otrzymały dawkę zindywidualizowaną 200 mg/dobę. Przyczyniło się to do otrzymania lepszych parametrów farmakokinetycznych oraz większego bezpieczeństwa terapii polegającego na mniej częstych przerwach w leczeniu oraz mniejszej konieczności redukcji dawki z powodu działań niepożądanych. Autorzy sugerują, że u pacjentów z niewydolnością wątroby o umiarkowanym nasileniu redukcja dawki początkowej jest dobrą opcją postępowania i stosowanie w tej grupie pacjentów niraparybu wydaje się bezpieczne [22]. Bezpieczeństwo stosowania niraparybu u kobiet z poważnym uszkodzeniem wątroby jest nieznane [11, 16].

Zaburzenia funkcji nerek

Podwyższone wartości kreatyniny w surowicy mogą wystąpić u zaledwie 10% kobiet stosujących niraparyb i wynikają one z wpływu leku na transportery nerkowe, które są odpowiedzialne za sekrecję kreatyniny do moczu, ale niekoniecznie za uszkodzenie nerek.

Wzrost kreatyniny przy prawidłowym przesączaniu kłębkowym nie powinien zatem być powodem do modyfikacji leczenia [4, 23]. Bezpieczeństwo stosowania niraparybu u pacjentek z poważnym uszkodzeniem nerek lub schyłkową niewydolnością nerek jest nieznane [11].

Zaburzenia oddechowe

Kaszel zaobserwowano u około 15% kobiet leczonych niraparybem, a duszność u około 19% (stopień ≥ 3 , 1%). W przypadku wystąpienia duszności lub jej nasilenia należy wykonać CT klatki piersiowej celem wykluczenia zapalenia płuc lub zatorowości płucnej. Jeżeli brak jest zmian radiologicznych, a dolegliwości ustępują można wrócić do leczenia w niezmienionej dawce [7, 15]. Zapalenie górnych dróg oddechowych opisano u 10% kobiet. W każdym przypadku należy wykluczyć inne przyczyny dolegliwości, jak np. zapalenie zatok czy alergię. Można stosować leki miejscowo zmniejszające przekrwienie (difenhydramina; loratadyna), a w przypadku bardzo nasilonych objawów flutyzon [15].

Zaburzenia ze strony układu nerwowego

Najczęściej występują zaburzenia snu (25%; stopień ≥ 3 , w 1%) oraz bóle głowy (26%; stopień ≥ 3 , w 1%). Występują najczęściej w stopniu 1–2 i w większości nie wymagają modyfikowania leczenia. Postępowanie w przypadku bezsenności polega na stosowaniu terapii behawioralnej, dbałości o higienę snu, a w przypadkach nasilonych lub nawrotowych stosuje się leczenie farmakologiczne. Nie ma przeciwwskazań do leczenia farmakologicznego bólów głowy. Ryzyko neuropatii w przypadku stosowania inhibitorów PARP jest niewielkie [7].

Opisano bardzo interesujący przypadek stosowania leczenia podtrzymującego niraparybem u pacjentki z nawrotowym rakiem jajnika i przerzutami do mózgu. Leczenie spowodowało 17-miesięczny okres bez objawów choroby, z bardzo dobrą jakością życia oraz stanem sprawności pacjentki [24].

Zmiany skórne

Mogą wystąpić wysypka, pokrzywka i uczulenie na słońce. Należy poinformować pacjentki o konieczności unikania ekspozycji na słońce oraz stosowania filtrów przeciwsłonecznych (tab. 5).

Raz zmniejszona dawka musi być kontynuowana w kolejnych cyklach leczenia. W żadnym przypadku nie rozważa się eskalacji dawki po ustąpieniu działań niepożądanych.

Tabela 5. Postępowanie w przypadku niehematologicznych działań niepożądanych po leczeniu niraparybem [7, 16]

Stopień nasilenia działań niepożądanych wg CTACE	Postępowanie
Stopień 1.	Kontynuacja leczenia w niezmienionej dawce lub Jeżeli objawy są nietolerowane przez pacjentkę mimo odpowiedniego leczenia, można rozważyć czasowe przerwanie leczenia lub modyfikację dawki
Stopień 2.	Kontynuacja leczenia w niezmienionej dawce lub Jeżeli brak poprawy po zastosowanym leczeniu lub działanie niepożądane jest przez pacjentkę nietolerowane, można rozważyć czasowe przerwanie leczenia lub modyfikację dawkowania
Stopień \geq 3.	Epizod 1. Przerwać leczenie do ustąpienia działania niepożądanego, na okres maksymalnie 28 dni. Wznowić leczenie po ustąpieniu dolegliwości w zredukowanej dawce Epizod 2. Przerwać leczenie do ustąpienia działania niepożądanego, na okres maksymalnie 28 dni. Wznowić leczenie po ustąpieniu dolegliwości w zredukowanej dawce lub zakończyć leczenie
Stopień \geq 3. trwający powyżej 28 dni	Zakończyć terapię

CTCAE — *Common Terminology Criteria for Adverse Event*

Porównanie działań niepożądanych pomiędzy zarejestrowanymi inhibitorami PARP

Najnowsza metaanaliza przeprowadzona przez Cai i wsp. [10] w 2021 roku oceniła bezpieczeństwo związane ze stosowaniem czterech zarejestrowanych inhibitorów PARP: olaparybu, niraparybu, rucaparybu i talazoparybu. Wyniki oparto na dziesięciu randomizowanych badaniach, do których włączono 3763 pacjentki. Wszystkie badania dotyczyły leczenia podtrzymującego. Do oceny porównawczej posłużono się współczynnikiem ryzyka (RR, *risk ratio*) oraz wskaźnikiem krzywej dla danej interwencji (SUCRA, *surface under the cumulative ranking*). Wysokie wartości wskaźnika świadczą o bezpieczeństwie leczenia, natomiast niskie — o dużym ryzyku występowania działań niepożądanych. W zakresie częstości występowania poważnych działań niepożądanych oraz przedwczesnego zakończenia leczenia nie wykazano istotnych różnic pomiędzy badanymi lekami. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych najczęściej dotyczyło talazoparybu, a w następnej kolejności rucaparybu, niraparybu i olaparybu. Na podstawie wskaźnika SUCRA stwierdzono, że najczęściej redukcji dawki wymagało leczenie z użyciem talazoparybu, w dalszej kolejności rucaparybu, olaparybu i najrzadziej niraparybu. Wyniki metaanalizy przedstawiono na rycinie 3.

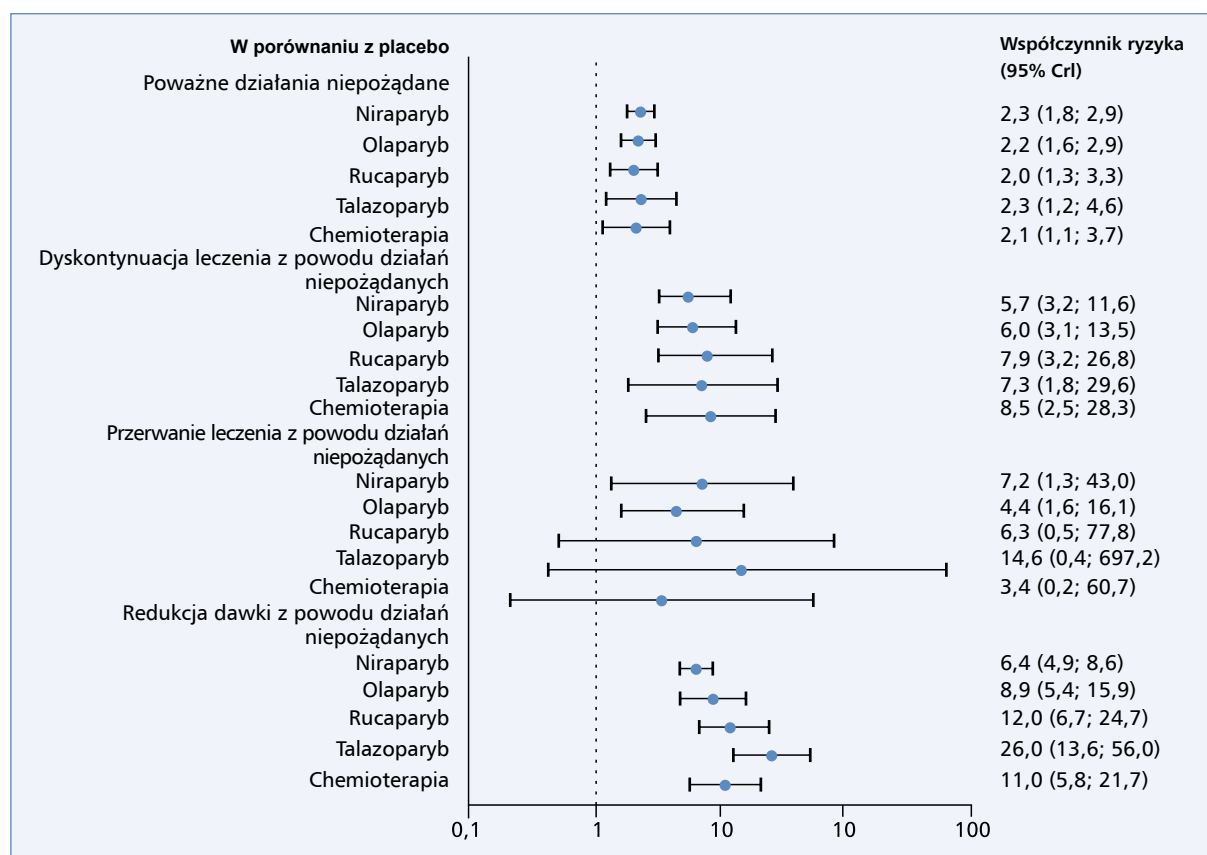
Xu i wsp. [25] potwierdzili, że działania niepożądane w stopniu 3. i 4. występują często w trakcie terapii podtrzymującej inhibitorami PARP. I mimo że hematologiczne działania niepożądane występują częściej po rucaparybie i niraparybie niż po olaparybie, to częstość dyskontynuacji leczenia nie różniła się po-

między stosowanymi lekami, co wynika z dobrej reakcji na zastosowane postępowanie terapeutyczne. Podobne wyniki analizy przedstawił Jiang i wsp. [26].

Metaanaliza sprzed 5 lat oparta na populacji 2479 pacjentek dotyczyła częstości występowania ciężkich powikłań hematologicznych po leczeniu inhibitorami PARP (olaparybu, niraparybu i veliparybu) [27]. Wyniki tej metaanalizy wykazały jednoznacznie, że leczenie inhibitorami PARP wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ciężkich powikłań hematologicznych, jednak różnią się one pomiędzy poszczególnymi lekami. I tak leczenie olaparybem predysponuje głównie do neutropenii, veliparybem do neutropenii i małopłytkowości, a niraparybem do małopłytkowości i anemii. Autorzy zwracają jednak uwagę na to, że małopłytkowość po leczeniu niraparybem występuje głównie w pierwszych cyklach leczenia i łatwo normalizuje się po redukcji dawki, co w konsekwencji nie prowadzi do częstych przypadków przerwania leczenia [27].

Jakość życia po zastosowaniu leczenia podtrzymującego z niraparybem

W populacji pacjentek leczonych podtrzymująco niraparybem z platynowrażliwym nawrotem raka jajnika przeprowadzono kilka analiz dotyczących jakości życia [3]. Pierwszorzędowym punktem kontrolnym badania była oczywiście skuteczność leczenia. Jednak w punkcie drugorzędowym znalazła się również ocena jakości życia w trakcie terapii. W populacji ITT (*intention to treat*) przeprowadzono analizę w oparciu o kwestionariusze FOSI (*Functional Assessment of Cancer Therapy — Ovarian Symptoms Index*), EQ-VAS (*European QOL-visual*



Rycina 3. Wykres porównujący inhibitory PARP w zakresie działań niepożądanych i podejmowanych w związku z tym decyzji klinicznych (przerwanie, zakończenie leczenia lub redukcja dawki) [10]

analogue scale) oraz EQ-5D-5L (*European QOL five dimension five-level questionnaire*). Ocena jakości życia była podobna w okresie przed rozpoczęciem leczenia w obu grupach: leczonej niraparybem i placebo. Wyniki ankiet nie zmieniały się znacząco w trakcie terapii, w okresie przed progresją choroby. Najczęstszym działaniem niepożądanym opisywanym przed rozpoczęciem leczenia, będącym najczęściej wynikiem leczenia systemowego, były: brak energii (79%), ból (44%) oraz nudności (22%). Wszystkie dolegliwości poza nudnościami były stabilne lub cofnęły się w trakcie leczenia [28]. Mimo iż najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu ≥ 3 były zaburzenia hematologiczne, to nie miały one żadnego wpływu na jakość życia pacjentek w trakcie terapii podtrzymującej [28].

Druga analiza w badaniu NOVA dotyczyła oceny jakości życia, szacując czas bez objawów choroby i toksyczności (TWiST, *time without symptoms and toxicity*) w czasie wolnym od progresji choroby [29]. Średni czas z objawami toksyczności był statystycznie kalkulowany w oparciu o pole powierzchni pod krzywą Kaplana-Meyera dla objawów w 2. stopniu nasilenia takich jak zmęczenie, nudności i wymioty. Czas z objawami toksyczności to liczba dni, kiedy pacjentka podawała występowanie

działań niepożądanych w czasie od randomizacji do progresji. TWiST był kalkulowany jako różnica czasu wolnego od progresji i czasu z objawami toksyczności. Analiza końcowa wykazała, że wynik TWiST dla niraparybu wynosił 2,95 lat w grupie z mutacją germinálną *BRCA1/2* oraz 1,34 roku bez mutacji germinálnej, co w porównaniu z grupą placebo dało czterokrotny i dwukrotny wzrost TWiST. Z analizy tej wynika jednoznaczny wniosek, że terapia podtrzymująca z użyciem niraparybu u pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika niezależnie do statusu molekularnego wpływa istotnie na zwiększenie czasu bez objawów choroby i toksyczności leczenia [28].

Również w badaniu PRIMA [4], badaniu rejestracyjnym do stosowania niraparybu w terapii podtrzymującej po pierwszej linii leczenia, oceniono jakość życia pacjentek. W tym celu wykorzystano standardowe formularze FOSI, EQ-5D oraz EORTC-QLQ-C30/OV28 [*European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire; EORTC Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer module*]. Nie zaobserwowano żadnych istotnych statystycznie ani klinicznie różnic w jakości życia pomiędzy analizowanymi grupami pacjentek (niraparyb vs. placebo).

Podsumowanie

Leczenie niraparybem jest bardzo dobrą i bezpieczną opcją terapeutyczną dla pacjentek z zaawansowanym i nawrotowym platinowrażliwym rakiem jajnika. Leczenie jak w przypadku wszystkich inhibitorów PARP wiąże się z występowaniem działań niepożądanych, zwłaszcza powikłań hematologicznych. Jednak wprowadzona od niedawna zindywidualizowana dawka dla niraparybu wiąże się z mniejszą ilością powikłań, również tych w stopniu 3. i 4. Nowe badania z zastosowaniem dawki zindywidualizowanej pokazują znacznie lepszy profil bezpieczeństwa przy zachowaniu skuteczności onkologicznej. Znajomość zarówno odpowiedniego dawkowania, jak również postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych powinno przyczynić się do bezpiecznego i skutecznego leczenia pacjentek z rakiem jajnika.

Informacje o artykule i deklaracje

Konflikt interesów

Wykłady dla firmy GSK.

Piśmiennictwo

- DiSilvestro P, Colombo N, Harter P, et al. Maintenance treatment of newly diagnosed advanced ovarian cancer: time for a paradigm shift? *Cancers (Basel)*. 2021; 13(22): 5756, doi: [10.3390/cancers13225756](https://doi.org/10.3390/cancers13225756), indexed in Pubmed: [34830911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34830911/).
- Valaberga G, Scotto G, Tuninetti V, et al. Differences in PARP inhibitors for the treatment of ovarian cancer: mechanism of action, pharmacology, safety, and efficacy. *Int J mole Sci*. 2021; 22(8): 4203, doi: [10.3390/ijms22084203](https://doi.org/10.3390/ijms22084203), indexed in Pubmed: [33921561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33921561/).
- Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. ENGOT-OV16/NOVA Investigators. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(22): 2154–2164, doi: [10.1056/NEJMoa1611310](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611310), indexed in Pubmed: [27717299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717299/).
- Gonzales-Martin A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *NEJM*. 2019; 381: 2391–2402.
- Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer using an individualized starting dose (PRIME study): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Presented at the Society of Gynecologic Oncology (SGO) 2022 Annual Meeting on Women's Cancer Phoenix, Arizona, US., 18–21 March 2022.
- Wu XH, Zhu JQ, Yin RT, et al. Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol*. 2021; 32(4): 512–521, doi: [10.1016/j.annonc.2020.12.018](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.12.018), indexed in Pubmed: [33453391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33453391/).
- Madariaga A, Bowering V, Ahrari S, et al. Manage wisely: poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor (PARPi) treatment and adverse events. *Int J Gynecol Cancer*. 2020; 30(7): 903–915, doi: [10.1136/ijgc-2020-001288](https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001288), indexed in Pubmed: [32276934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32276934/).
- Lord CJ, Ashworth A, Lord CJ, et al. Targeted therapy for cancer using PARP inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*. 2008; 8(4): 363–369, doi: [10.1016/j.coph.2008.06.016](https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.06.016), indexed in Pubmed: [18644251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18644251/).
- Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic. *Science*. 2017; 355(6330): 1152–1158, doi: [10.1126/science.aam7344](https://doi.org/10.1126/science.aam7344), indexed in Pubmed: [28302823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28302823/).
- Cai Z, Liu C, Chang C, et al. Comparative safety and tolerability of approved PARP inhibitors in cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2021; 172: 105808, doi: [10.1016/j.phrs.2021.105808](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105808), indexed in Pubmed: [34389457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34389457/).
- ZEJULATM (niraparib) capsules. U.S. Food and Drug Administration website. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208447lbl.pdf (2.07.2022).
- Longoria TC, Tewari KS. Pharmacokinetic drug evaluation of niraparib for the treatment of ovarian cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018; 14(5): 543–550, doi: [10.1080/17425255.2018.1461838](https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1461838), indexed in Pubmed: [29620474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29620474/).
- Staropoli N, Ciliberto D, Del Giudice T, et al. The era of PARP inhibitors in ovarian cancer: "class action" or not? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018; 131: 83–89, doi: [10.1016/j.critrevonc.2018.08.011](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.08.011), indexed in Pubmed: [30293710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30293710/).
- Berek JS, Matulonis UA, Peen U, et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. *Ann Oncol*. 2018; 29(8): 1784–1792, doi: [10.1093/annonc/mdy181](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy181), indexed in Pubmed: [29767688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29767688/).
- Moore KN, Mirza MR, Matulonis UA. The poly (ADP ribose) polymerase inhibitor niraparib: management of toxicities. *Gynecol Oncol*. 2018; 149(1): 214–220, doi: [10.1016/j.ygyno.2018.01.011](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.01.011), indexed in Pubmed: [29397193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29397193/).
- GlaxoSmithKline. Zejula 100 mg hard capsules summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_en.pdf (14.10.2021).
- Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, et al. PARP inhibitors in the management of ovarian cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2020; 38(30): 3468–3493, doi: [10.1200/JCO.20.01924](https://doi.org/10.1200/JCO.20.01924), indexed in Pubmed: [32790492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32790492/).
- Smith JA, Le T, Martin GA, et al. Identifying the need to refine the potential patient risk factors for niraparib-induced thrombocytopenia. *Gynecol Oncol*. 2019; 152(2): 265–269, doi: [10.1016/j.ygyno.2018.11.024](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.11.024), indexed in Pubmed: [30466807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30466807/).
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Cancer-related fatigue. Version 2.2022.
- Moore K, Chan JK, Secord AA, et al. Effect of niraparib on cardiac repolarization in patients with platinum-sensitive, recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019; 83(4): 717–726, doi: [10.1007/s00280-019-03774-w](https://doi.org/10.1007/s00280-019-03774-w), indexed in Pubmed: [30680521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30680521/).
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Antiemesis. Version 2.2022.
- Akce M, El-Khoueiry A, Piha-Paul SA, et al. Pharmacokinetics and safety of niraparib in patients with moderate hepatic impairment. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2021; 88(5): 825–836, doi: [10.1007/s00280-021-04329-8](https://doi.org/10.1007/s00280-021-04329-8), indexed in Pubmed: [34324028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34324028/).
- Zibetti Dal Molin G, Westin SN, Msaouel P, et al. Discrepancy in calculated and measured glomerular filtration rates in patients treated with PARP inhibitors. *Int J Gynecol Cancer*. 2020; 30(1): 89–93, doi: [10.1136/ijgc-2019-000714](https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000714), indexed in Pubmed: [31792084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31792084/).
- Gray S, Khor XY, Yiannakis D. Niraparib as maintenance therapy in a patient with ovarian cancer and brain metastases. *BMJ Case Rep*. 2019; 12(8): e230738, doi: [10.1136/bcr-2019-230738](https://doi.org/10.1136/bcr-2019-230738), indexed in Pubmed: [31466953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31466953/).
- Xu Y, Ding L, Tian Y, et al. Comparative efficacy and safety of PARP inhibitors as maintenance therapy in platinum sensitive recurrent ovarian cancer: a network meta-analysis. *Front Oncol*. 2020; 10: 573801, doi: [10.3389/fonc.2020.573801](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.573801), indexed in Pubmed: [33692936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33692936/).
- Jiang Y, Zhao J, Zhang Li, et al. Evaluation of the efficacy and safety of PARP inhibitors in advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Front Oncol*. 2020; 10: 954, doi: [10.3389/fonc.2020.00954](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00954), indexed in Pubmed: [32719741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32719741/).
- Zhou JX, Feng LJ, Zhang X. Risk of severe hematologic toxicities in cancer patients treated with PARP inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2017; 11: 3009–3017, doi: [10.2147/DDDT.S147726](https://doi.org/10.2147/DDDT.S147726), indexed in Pubmed: [29075104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29075104/).
- Oza AM, Matulonis UA, Malander S, et al. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(8): 1117–1125, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30333-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30333-4), indexed in Pubmed: [30026000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30026000/).
- Matulonis UA, Walder L, Nøttrup TJ, et al. Niraparib maintenance treatment improves time without symptoms or toxicity (TWIST) versus routine surveillance in recurrent ovarian cancer: a twist analysis of the ENGOT-OV16/NOVA trial. *J Clin Oncol*. 2019; 37(34): 3183–3191, doi: [10.1200/JCO.19.00917](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00917), indexed in Pubmed: [31518175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31518175/).

Paweł Rogala

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

Systemowe leczenie uzupełniające czerniaka. Rola inhibitorów BRAF i MEK w leczeniu uzupełniającym

Adjuvant systemic treatment for melanoma. The role of BRAF and MEK inhibitors in adjuvant therapy

Adres do korespondencji:

Lek. Paweł Rogala
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut
Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy
w Warszawie
tel. 48-22-546-20-31
e-mail: progala@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

Systemowe leczenie uzupełniające czerniaka w III lub IV stopniu zaawansowania po radykalnej resekcji jest obecnie standardem postępowania. Zarejestrowane opcje terapeutyczne to ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab oraz dabrafenib i trametynib (dla pacjentów z mutacją *BRAF V600*). Wybór terapii uzupełniającej w grupie chorych z mutacją *BRAF V600* jest oparty na kryteriach klinicznych. Wszystkie powyższe leki stosowane w leczeniu uzupełniającym istotnie wpływają na zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby.

Słowa kluczowe: czerniak, leczenie uzupełniające, dabrafenib, trametynib, niwolumab, pembrolizumab

ABSTRACT

Adjuvant treatment of melanoma in stage III or IV after radical resection is currently the standard of care. Ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab as well as dabrafenib and trametinib for patients with the *BRAF V600* mutation are approved drugs in adjuvant treatment. The choice of adjuvant therapy in the group of patients with the *BRAF V600* mutation is based on clinical criteria. All of the above drugs used in adjuvant treatment significantly reduce the risk of recurrence of the disease.

Keywords: melanoma, adjuvant therapy, dabrafenib, trametinib, nivolumab, pembrolizumab

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 5: 379–384

Copyright © 2023 Via Medica

ISSN 2450–1646

e-ISSN 2450–6567

Wprowadzenie

Podstawową metodą leczenia czerniaka jest chirurgia. Jednakże nawet po doszczętnej resekcji, u części chorych ryzyko nawrotu czerniaka pozostaje wysokie. Leczenie systemowe uzupełniające po leczeniu chirurgicznym jest aktualnie standardem postępowania u chorych o wysokim ryzyku nawrotu choroby.

Dabrafenib i trametynib

W badaniu III fazy COMBI-AD porównano dabrafenib i trametynib do placebo w leczeniu uzupełniającym czerniaka o wysokim ryzyku nawrotu, w populacji z obecnością mutacji *BRAF V600E* lub *V600K*. Do badania włączono 870 chorych na czerniaka w stopniu

zaawansowania IIIA (mikroprzerzut > 1 mm), IIIB lub IIIC. Zastosowanie dabrafenibu i trametynibu przez 12 miesięcy zmniejszyło ryzyko nawrotu choroby o 53% w porównaniu z placebo (HR = 0,47, CI 0,39–0,58, $p < 0,001$). Odsetki czasu wolnego od nawrotu choroby (RFS, *relapse-free survival*) dla terapii celowanej wyniosły 88% po 1 roku, 67% po 2 latach, 59% po 3 latach, 54% po 4 latach, w porównaniu z 56% po 1 roku, 44% po 2 latach, 40% po 3 latach i 38% po 4 latach w grupie placebo. Okresowa analiza czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) pokazała trend do poprawy w ramieniu w kombinacji — 3-letni OS wyniósł 86% dla dabrafenibu i trametynibu i 77% dla placebo (HR 0,57, CI 0,42–0,79, $p = 0,0006$); nie został jednak osiągnięty założony poziom istotności $p = 0,000019$. Czas wolny od przerzutów odległych (DMFS, *distant metastasis-free survival*) został wydłużony po zastosowaniu dabrafenibu

i trametyninu — HR = 0,53, CI 0,42–0,67. Leczenie celowane było dobrze tolerowane — 26% pacjentów zakończyło przedwcześnie leczenie z powodu powikłań. Profil toksyczności w tej grupie pacjentów był zgodny z profilem obserwowanym w badaniach, w których leczeni byli chorzy na czerniaka w IV stadium zaawansowania [1, 2].

W pięcioletniej obserwacji RFS wyniósł 52% dla ramienia badanego w porównaniu do 36% dla placebo (HR = 0,51, CI 0,42–0,61). Odsetek chorych, którzy żyli bez przerzutów odległych wyniósł 65% dla dabrafenibu i trametyninu i 54% dla placebo (HR = 0,55, CI 0,44–0,70) [3].

Przeprowadzono również badania translacyjne w populacji chorych z powyższego badania klinicznego za pomocą analizy sekwencjonowania następnej generacji (przeprowadzono analizę u 368 chorych) oraz oceny ekspresji genów za pomocą techniki NanoString (wykonano ją u 507 chorych). Zaburzenia szlaku MAPK nie wpływały na wyniki leczenia chorych. Sygnatura wysokiej ekspresji genów dla interferonu γ wiązała się z przedłużonym RFS w obu badanych grupach. Wysokie obciążenie mutacyjne guza (TMB, *tumor mutation burden*) było niezależnym czynnikiem prognostycznym dla RFS w grupie placebo (wysokie TMB zostało zdefiniowane, jako mieszczące się w górnej 1/3 wszystkich wyników; HR = 0,56, CI 0,37–0,85, $p = 0,0056$) ale nie dla dabrafenibu i trametyninu (HR = 0,83, CI 0,53–1,32, $p = 0,44$). Chorzy z niskim (czyli w tej analizie z wynikiem w 2/3 niższych tercylach) TMB uzyskiwali większą korzyść z terapii uzupełniającej dabrafenibem i trametyninem (HR vs. placebo 0,49, CI 0,35–0,68, $p < 0,001$) niż chorzy z wysokim TMB (HR vs. placebo 0,75, CI 0,44–1,26, $p = 0,27$). Grupa chorych odnoszących najmniejszą korzyść z leczenia uzupełniającego dabrafenibem to konfiguracja wysokiego TMB i niskiej (poniżej mediany) sygnatury ekspresji genów dla interferonu γ (HR vs. placebo 0,88, CI 0,4–1,93, $p = 0,74$).

Na drugim końcu spektrum korzyści z zastosowania inhibitorów BRAF i MEK są chorzy z niskim TMB i wysoką ekspresją genów dla interferonu γ (HR vs. placebo 0,31, CI 0,16–0,6, $p = 0,0002$) [4].

Drugim badaniem klinicznym III fazy z leczeniem uzupełniającym dabrafenibem i trametyninem u chorych z czerniakiem w III stadium zaawansowania z mutacją *BRAF V600E/K* było badanie COMBI-A Plus. Było to badanie otwarte zaprojektowane, aby ocenić skuteczność zapobiegania gorączki w stopniu 3. lub 4., hospitalizacji z powodu gorączki oraz zakończenia leczenia uzupełniającego z powodu gorączki. Protokół zakładał odstawienie obu leków w przypadku wystąpienia gorączki (temperatura powyżej 38°C) i powrót do leczenia w tej samej dawce po 24 godzinach bez gorączki. Badanie COMBI-A Plus spełniło zakładany punkt końcowy: w porównaniu z historyczną grupą kontrolną z badania COMBI-AD, gdzie łączny odsetek wszystkich ocenia-

nych zdarzeń wyniósł 20,0% łączny odsetek w tym badaniu wyniósł 7,6%. Poszczególne działania niepożądane wystąpiły z częstością: gorączka w 3. lub 4. stopniu 3,6%, hospitalizacja z powodu gorączki 4,3% oraz zakończenie leczenia z powodu gorączki 2,2%. Szacowany 12-miesięczny RFS wyniósł 91,8%. Osiemnastomiesięczny RFS wyniósł 81,5%. Profil innych działań niepożądanych był podobny do tego z badania COMBI-AD. Nowy protokół zarządzania gorączką pozwolił na zmniejszenie ciężkich powikłań i przez to zmniejszenie przerw w terapii [5, 6].

Podczas konferencji ESMO w Paryżu w 2022 roku przedstawiono w sesji plakatowej wyniki leczenia uzupełniającego dabrafenibem i trametyninem z 25 ośrodków z Hiszpanii. Do badania włączono 65 chorych: w stopniu IB (jeden chory), II A (dwóch chorych), III (60 chorych) oraz IV (dwóch chorych) po radykalnej resekcji chirurgicznej. Trzyletni OS w tej analizie wyniósł 83,5% dla całej populacji. W zależności od stopnia zaawansowania odsetek ten wyniósł: 96,2% dla stadium I–III A, 75% dla stadium III B, 76,8% dla stadium III C–IV. Mediana OS nie została osiągnięta [7].

Ipilimumab

W 2015 roku opublikowano wyniki podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania III fazy EORTC 18071. W ramach tego badania losowo przydzielano chorych w stosunku 1:1, aby otrzymywali ipilimumab lub placebo. Włączano pacjentów w stadium zaawansowania III A (w tym stopniu tylko chorych z przerzutem powyżej 1 mm), III B i III C (obowiązywała 7. edycja klasyfikacji TNM według AJCC). Do badania nie byli włączani pacjenci z nieznanym ogniskiem pierwotnym, czerniakiem błony śluzowej lub z przerzutami *in transit*. Chorzy otrzymywali ipilimumab w dawce 10 mg/kg m.c. lub placebo — 4 podania co 3 tygodnie, następnie co 3 miesiące przez 3 lata. Zastosowanie ipilimumabu istotnie wydłużyło czas wolny od nawrotu choroby — 5-letni odsetek RFS wyniósł 41% dla ipilimumabu w porównaniu z 30% dla placebo (HR = 0,76, CI 0,64–0,89, $p < 0,001$). Pięcioletni odsetek czasu wolnego od przerzutów odległych był wyższy w grupie ipilimumabu niż w grupie placebo — 48% vs. 39% (HR = 0,76, CI 0,64–0,92, $p = 0,002$). Odnotowano 11% różnicę w odsetkach OS w 5-letniej obserwacji na korzyść ipilimumabu — 65 vs. 54%, HR = 0,72, CI 0,58–0,88, $p = 0,001$. Działania niepożądane w stopniu 3.–4. wystąpiły u 54% (25% w grupie placebo). Z powodu powikłań po ipilimumacie zmarło 5 chorych (1%) — w trzech przypadkach przyczyną była biegunka, w jednym zapalenie mięśnia sercowego, w jednym zespół Guillaina-Barrégo. W grupie ipilimumabu 52% nie zakończyło leczenia ze względu działania niepożądane, w porównaniu z 5% w grupie placebo [8, 9].

Dostępne są także wyniki badania E1609, w którym porównano ipilimumab w dawce 10 mg/kg mc, ipilimumab 3 mg/kg m.c. i interferon- α w wysokiej dawce. Włączano chorych po radykalnej resekcji czerniaka o wysokim ryzyku nawrotu (III B, III C, M1a, M1b). Zrekrutowano łącznie 1670 chorych — 511 do grupy ipilimumabu 10 mg, 636 do grupy interferonu, 523 do grupy ipilimumabu 3 mg. Działania niepożądane w stopniu 3 lub wyższym zdarzały się częściej w grupie ipilimumabu 10 mg (57%) niż w grupie 3 mg (36,4%). W grupie 10 mg 53,8% pacjentów nie ukończyło leczenia z powodu działań niepożądanych, w porównaniu do 35,2% w grupie 3 mg. Działania niepożądane w stopniu 5. potencjalnie związane z leczeniem wystąpiły w 8 przypadkach w grupie 10 mg i w 2 przypadkach w grupie 3 mg. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 3,1 roku nie odnotowano różnicy między RFS w obu grupach ipilimumabu [10].

Niwolumab

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu CheckMate 238 wzięło udział 906 chorych, po radykalnej resekcji czerniaka w stadium zaawansowania III B, III C lub IV; włączano również chorych z czerniakiem błon śluzowych. Chorzy byli losowo przydzielani do grupy niwolumabu 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie lub do grupy ipilimumabu 10 mg/kg m.c., 4 podania co 3 tygodnie, następnie co 12 tygodni. Leczenie było zaplanowane na okres 12 miesięcy lub do nawrotu choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody. Zastosowanie niwolumabu spowodowało poprawę w zakresie RFS, w porównaniu z ipilimumabem. Odsetek RFS dla niwolumabu wyniósł po 12 miesiącach 70%, po 24 miesiącach 62%, po 36 miesiącach 58%; dla ipilimumabu RFS wyniósł 61% po 12 miesiącach, 51% po 24 miesiącach i 45% po 36 miesiącach. Różnica w RFS wydaje się zatem powiększać z czasem — 9% po 1 roku, 11% po 2 latach i 13% po 3 latach (HR = 0,68, CI 0,56–0,82, $p < 0,0001$). Działania niepożądane w stopniu 3 lub 4 wystąpiły u 14,4% chorych leczonych niwolumabem oraz 45,9% leczonych ipilimumabem. Odnotowano 2 przypadki zgonu z powodu powikłań związanych z ipilimumabem. W podgrupie chorych w III stopniu zaawansowania DMFS po 3 latach wyniósł 66% dla niwolumabu, a 58% dla ipilimumabu (HR = 0,78, CI 0,62–0,99, $p = 0,044$). Korzyść z leczenia niwolumabem nie była zależna od statusu mutacji *BRAF* oraz od ekspresji PD-L1 [11].

Podczas kongresu ESMO w 2019 roku w Barcelonie przedstawiono analizę biomarkerów mających potencjał zostania czynnikami predykcyjnymi dla terapii uzupełniającej inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego. Przed rozpoczęciem leczenia oceniano obciążenie mutacyjne guza (TMB), profil ekspresji genów dla interferonu γ , ilość komórek CD8+

naciekających guz, komórki supresorowe pochodzenia szpikowego w krwi obwodowej (MDSC, *myeloid-derived suppressor cells*). Jako punkty odcięcia dla sprawdzenia wpływu na RFS przyjęto arbitralnie mediany wartości powyższych parametrów uzyskane w populacji chorych. Istotną różnicę na korzyść w zakresie RFS dla niwolumabu i ipilimumabu odnotowano dla wysokiej ekspresji genów dla interferonu γ oraz dla wysokiej ekspresji komórek CD8+. Silniejszą korelację z wydłużeniem RFS dla niwolumabu odnotowano z kombinacją wysokiego TMB oraz wysokiej ekspresji genów dla interferonu γ — w takiej sytuacji, w porównaniu z niskim TMB oraz niskiej ekspresji genów dla interferonu γ HR wyniósł 0,26 (CI 0,11–0,62). Podobnie dla ipilimumabu wysoki TMB i wysoka ekspresja genów dla interferonu γ , w porównaniu z odwrotnymi wartościami tych parametrów były skorelowane z dłuższym RFS — HR = 0,45, CI 0,25–0,81. Inną badaną konfiguracją powyższych parametrów był niski (korzystny) poziom MDSC we krwi obwodowej i wysoki poziom ekspresji genów dla interferonu γ — w porównaniu z odwrotną sytuacją RFS dla obu terapii był istotnie dłuższy — HR dla niwolumabu wyniósł 0,20 (CI 0,08–0,51), a dla ipilimumabu 0,33 (CI 0,18–0,63) [12].

Disponujemy opracowaniem dotyczącym 4-letniej obserwacji chorych leczonych w ramach powyższego badania. 4-letni RFS dla niwolumabu wyniósł 51,7% (CI 46,8–56,3), natomiast dla ipilimumabu 41,2% (CI 36,6–45,9); HR = 0,71, CI 0,6–0,86, $p = 0,0003$. 4-letni OS dla niwolumabu wyniósł 77,9% i 76,6% dla ipilimumabu (HR = 0,87, CI 0,66–1,14, $p = 0,31$). Najczęstszymi późnymi działaniami niepożądanymi w stopniu 3. lub 4. były biegunka, kwasica ketonowa w przebiegu cukrzycy, zapalenie płuc w grupie niwolumabu oraz biegunka w grupie ipilimumabu [13].

W opracowaniu opublikowanym we wrześniu 2022 roku odniesiono się do problemu zmiany klasyfikacji stopni zaawansowania według AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) z 7. wersji, która obowiązywała w momencie prowadzenia rekrutacji badania CheckMate 238, na 8. wersję, obecnie obowiązującą. Przeprowadzono analizę stopni zaawansowania chorych leczonych w badaniu oraz oceniono RFS i DMFS według nowych stopni zaawansowania — nie stwierdzono znaczących różnic w ilorazach ryzyka między podgrupami stopnia III według klasyfikacji 7. i 8. według AJCC. Skonkludowano, że wyniki badania można przełożyć na chorych diagnozowanych według 8. klasyfikacji AJCC [14].

Pembrolizumab

Badanie KEYNOTE-054/EORTC 1325 zostało przeprowadzone, aby ocenić skuteczność pembrolizumabu w leczeniu uzupełniającym czerniaka o wysokim ryzyku nawrotu. Włączano pacjentów w stopniu zaawansowania III A (wielkość mikroprzerzutu > 1 mm), III B oraz III C.

W ramach badania leczono 1019 chorych, których losowo przydzielono do ramienia z pembrolizumabem 200 mg co 3 tygodnie lub placebo. Leczenie zaplanowano na 12 miesięcy. Pembrolizumab istotnie wydłużył RFS w porównaniu z placebo — odsetek RFS po 1 roku wyniósł 75,4% dla pembrolizumabu i 61% dla placebo; po 18 miesiącach odsetki te wyniosły 71,4% i 53,2%; HR = 0,57 (CI 0,43–0,74, $p < 0,001$). Korzyść z leczenia nie była uzależniona od stopnia zaawansowania, statusu mutacji BRAF, płci, masy ciała. Działania niepożądane w stopniu 3. lub wyższym wystąpiły u 14,7% chorych leczonych pembrolizumabem i u 3,4% otrzymujących placebo. Jeden chory zmarł z powodu zapalenia mięśni spowodowanego leczeniem pembrolizumabem [15].

Trzy i półroczny DMFS był dłuższy w grupie pembrolizumabu w porównaniu do placebo (w populacji ITT, *intention to treat*): 65,3% (CI 60,9–69,5) vs. 49,4% (CI 44,8–53,8); HR = 0,60, CI 0,49–0,73, $p < 0,0001$. RFS oceniony po 42 miesiącach wyniósł 59,8% (CI 55,3–64,1) dla pembrolizumabu i 41,4% (CI 37–45,8) dla placebo [16].

Na konferencji ESMO w Paryżu w 2022 roku podczas sesji plakatowej przedstawiono odległe wyniki badania. Pięcioletni RFS dla pembrolizumabu wyniósł 55,4% vs. 38,3% dla placebo (HR = 0,61, CI 0,51–0,72). Pięcioletni DMFS wyniósł 60,6% w grupie pembrolizumabu i 44,5% w grupie placebo (HR = 0,62, CI 0,52–0,75) [17].

Na podstawie badania KEYNOTE-716 pembrolizumab uzyskał rejestrację w leczeniu uzupełniającym u chorych po radykalnej resekcji czerniaka w stopniu IIB lub IIC. Do badania włączono 976 chorych, których w stosunku 1:1 losowo przydzielono do pembrolizumabu lub placebo. W pierwszej analizie okresowej po medianie 14,4 miesiąca obserwacji 54 z 487 (11%) chorych w grupie pembrolizumabu doznało nawrotu choroby lub zmarło w porównaniu do 82 z 489 (17%) chorych w grupie placebo doznało któregoś z powyższych zdarzeń (HR = 0,65, CI 0,46–0,92, $p = 0,066$). W drugiej analizie okresowej wykonanej po medianie 20,9 miesiąca obserwacji powyższe dane przedstawiały się odpowiednio: w grupie pembrolizumabu 72 chorych (15%) i 115 chorych (24%) w grupie placebo doznało nawrotu choroby lub zmarło (HR = 0,61, CI 0,45–0,82). Mediana RFS dla obu grup nie została osiągnięta. Działania niepożądane w stopniu 3. lub 4. wystąpiły u 16% chorych z grupy pembrolizumabu i u 4% chorych z grupy placebo [18].

Podczas sesji prezydenckiej konferencji ESMO w Paryżu w 2022 roku przedstawiono wyniki badania SWOG S1801. Do badania włączono 313 chorych z potwierdzonym histologicznie resekcijnym czerniakiem w stopniu zaawansowania III B–IV. W tym badaniu II fazy losowo przydzielano chorych w stosunku 1:1 do jednego z dwóch ramion badania: leczenie chirurgiczne z następnym leczeniem adjuwantowym (18 kursów pembrolizumabu

200 mg q3w) oraz leczenie neoadjuwantowe (3 kursy przedoperacyjne pembrolizumabu) następnie leczenie chirurgiczne i adjuwantowe leczenie (15 kursów pembrolizumabu). Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był EFS (*event-free survival*), zdefiniowany jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby, niepozwalającej na przeprowadzenie zaplanowanej chirurgii, stwierdzenia niemożności wprowadzenia leczenia adjuwantowego w ciągu 84 dni od operacji, nawrotu choroby po leczeniu chirurgicznym lub śmierci z jakiegokolwiek powodu. Do ramienia neoadjuwantowego zostało przydzielonych 154 chorych, 159 do ramienia adjuwantowego. Przy medianie obserwacji 14,7 miesiąca EFS był istotnie dłuższy w grupie neoadjuwantowej w porównaniu z grupą adjuwantową: HR = 0,59, CI 0,4–0,86, $p = 0,0015$. Nie wykazano różnicy w OS (HR = 0,63, CI 0,32–1,24, $p = 0,091$). Nie odnotowano różnic w proporcji chorych, którzy przebyli leczenie chirurgiczne w obu ramionach badania. U 28 chorych ze 132 (21%) odnotowano całkowitą odpowiedź patologiczną [19].

Nawrót choroby w trakcie lub po leczeniu uzupełniającym

Problemem, który wymaga rozwiązania jest wybór leczenia systemowego u chorych z nawrotem czerniaka w trakcie lub po leczeniu uzupełniającym. Dostępna jest retrospektywna analiza, dotycząca leczenia systemowego po niepowodzeniu terapii uzupełniającej przeciwciałami anty-PD1.

Z 137 pacjentów 97 (71%) doznało nawrotu choroby w trakcie terapii anty-PD-1, a 40 (29%) po zakończeniu leczenia (25 chorych zakończyło leczenie anty-PD-1 po medianie 3 miesięcy z powodu toksyczności leczenia, 14 zakończyło zaplanowane 12 miesięczne leczenie, 1 pacjent wycofał zgodę na leczenie po 1 miesiącu). Mediana czasu do wznowy choroby od rozpoczęcia leczenia anty-PD-1 wynosiła 4,6 miesiąca. Leczenie systemowe z powodu rozsiewu choroby otrzymało 81 pacjentów (59%) otrzymało. U pacjentów z nawrotem choroby w trakcie leczenia uzupełniającego anty-PD-1, żaden chory (0/20) nie odpowiedział na leczenie anty-PD-1 w monoterapii ($n = 8$) lub w skojarzeniu z terapią eksperymentalną ($n = 12$; anty-LAG3, inhibitory IDO, inhibitory MEK, agoniści TLR9), 9 z 27 (33%) odpowiedziało na leczenie oparte na ipilimumabie (w monoterapii lub w skojarzeniu z anty-PD-L1), 15 z 19 (79%) odpowiedziało na leczenie inhibitorami BRAF i MEK. U pacjentów z nawrotem choroby po zakończeniu leczenia uzupełniającego anty-PD-1 2 chorych z 5 (40%) odpowiedziało na ponowne leczenie anty-PD-1 w monoterapii, 2 na 5 (40%) odpowiedziało na leczenie oparte na ipilimumabie oraz 7. na 8. (88%) odpowiedziało na leczenie inhibitorami BRAF i MEK [20].

W badaniu KEYNOTE-054 w przypadku nawrotu choroby istniała możliwość przejścia do grupy z lekiem badanym (*crossover*) lub ponownego zastosowania pembrolizumabu dla chorych, którzy wcześniej go otrzymywali (*rechallenge*) i byli przynajmniej 6 miesięcy wolni od nawrotu choroby od momentu zakończenia leczenia uzupełniającego. Datą odcięcia dla tworzenia analizy tych 2 grup chorych leczonych w tym badaniu był 16.10.2020 roku. Na ten dzień w grupie placebo nawrotu choroby doznało 298 chorych, z czego 155 (52%) przeszła do grupy z lekiem badanym (*crossover*). W grupie pembrolizumabu 297 chorych zakończyło roczne leczenie uzupełniające; 47 doznało nawrotu choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia leczenia. Dwudziestu z nich (43%) otrzymało ponownie pembrolizumab w ramach badania (*rechallenge*). W grupie *crossover* mediana PFS wyniosła 8,5 miesiąca (CI 5,7–15,2), a 3-letni PFS wyniósł 32 % (CI 25–40). Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) wyniósł 39%. W grupie *rechallenge* mediana PFS wyniosła 4,1 miesiąca, a ORR 11% [21].

Grupa chorych, która doświadczyła nawrotu czerniaka po leczeniu uzupełniającym wymaga opracowania postępowania terapeutycznego. Jedynym czynnikiem, jakim możemy się posługiwać, aby wybrać terapię w chorobie zaawansowanej jest obecność mutacji *BRAF V600*.

Podsumowanie

Systemowe leczenie uzupełniające czerniaka skóry o wysokim ryzyku nawrotu po radykalnej resekcji jest obecnie standardem postępowania. Zarejestrowane opcje terapeutyczne to ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab oraz dabrafenib i trametinib (dla pacjentów z mutacją *BRAF V600*). W związku z wynikami badania CheckMate 238 ipilimumab nie jest aktualnie lekiem rekomendowanym, jako pierwszy wybór w leczeniu uzupełniającym [22]. Niwolumab posiada również rejestrację dla chorych w IV stopniu zaawansowania po radykalnej resekcji [23].

Jedynym obiektywnym kryterium, na podstawie którego można wybrać rodzaj terapii uzupełniającej u chorego, jest obecność lub brak aktywującej mutacji *BRAF V600*. U chorych, u których nie stwierdzono mutacji wskazane jest leczenie niwolumabem lub pembrolizumabem. W przypadku stwierdzenia mutacji wybór terapii należy dogłębnie rozważyć. Nie są prowadzone badania porównujące immunoterapię i leczenie celowane molekularnie w uzupełniającej terapii czerniaka. Z tego powodu wybór terapii uzupełniającej w grupie chorych z mutacją *BRAF V600* jest oparty na kryteriach klinicznych, takich jak profil toksyczności (należy pamiętać o możliwych ciężkich lub przewlekłych działaniach niepożądanych), choroby współistniejące, spodziewane stosowanie się do zaleceń lekarskich oraz na preferencji chorego.

Informacje o artykule i deklaracje

Konflikt interesów

Udział w badaniach klinicznych: BMS, Novartis, MSD.
Udział w advisory board: BMS.

Piśmiennictwo

- Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017; 377(19): 1813–1823, doi: [10.1056/NEJMoa1708539](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708539), indexed in Pubmed: [28891408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28891408/).
- Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol*. 2018; 36(35): 3441–3449, doi: [10.1200/JCO.18.01219](https://doi.org/10.1200/JCO.18.01219), indexed in Pubmed: [30343620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30343620/).
- Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2020; 383(12): 1139–1148, doi: [10.1056/NEJMoa2005493](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005493), indexed in Pubmed: [32877599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32877599/).
- Dummer R, Brase J, Garrett J, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib versus placebo in patients with resected, BRAFV600-mutant, stage III melanoma (COMBI-AD): exploratory biomarker analyses from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(3): 358–372, doi: [10.1016/s1470-2045\(20\)30062-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30062-0).
- Atkinson V, Robert C, Grob JJ, et al. Improved pyrexia-related outcomes associated with an adapted pyrexia adverse event management algorithm in patients treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib: Primary results of COMBI-APlus. *Eur J Cancer*. 2022; 163: 79–87, doi: [10.1016/j.ejca.2021.12.015](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.12.015), indexed in Pubmed: [35042070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35042070/).
- Vecchio MD, Atkinson VG, Ryll B, et al. 806P Updated toxicity profile and relapse-free survival outcomes using an adapted pyrexia management algorithm in patients with resected stage III BRAF V600E/K-mutant melanoma treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib in COMBI-APlus. *Ann Oncol*. 2022; 33: S914, doi: [10.1016/j.annonc.2022.07.932](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.932).
- Cerezuela-Fuentes P, Martín-Liberal J, Fernández-Morales LA, et al. 811P Three-years real-world evidence of adjuvant dabrafenib plus trametinib (DT) in patients with resected melanoma in Spain (GEM 1901 - DESCRIBE-AD). *Ann Oncol*. 2022; 33: S916–S917, doi: [10.1016/j.annonc.2022.07.937](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.937).
- Eggermont A, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(5): 522–530, doi: [10.1016/s1470-2045\(15\)70122-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)70122-1).
- Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1845–1855, doi: [10.1056/NEJMoa1611299](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611299), indexed in Pubmed: [27717298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717298/).
- Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, et al. Phase III Study of Adjuvant Ipilimumab (3 or 10 mg/kg) Versus High-Dose Interferon Alfa-2b for Resected High-Risk Melanoma: North American Intergroup E1609. *J Clin Oncol*. 2020; 38(6): 567–575, doi: [10.1200/JCO.19.01381](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01381), indexed in Pubmed: [31880964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31880964/).
- Weber J, Mandala M, Vecchio MD, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017; 377(19): 1824–1835, doi: [10.1056/nejmoa1709030](https://doi.org/10.1056/nejmoa1709030).
- Weber JS, Vecchio MD, Mandala M, et al. Adjuvant nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) in resected stage III/IV melanoma: 3-year efficacy and biomarker results from the phase III CheckMate 238 trial. *Ann Oncol*. 2019; 30: v533–v534, doi: [10.1093/annonc/mdz255](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz255).
- Ascierto P, Vecchio MD, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(11): 1465–1477, doi: [10.1016/s1470-2045\(20\)30494-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30494-0).
- Larkin J, Weber J, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab (CheckMate 238 trial): Reassessment of 4-year efficacy outcomes in patients with stage III melanoma per AJCC-8 staging criteria. *Eur J Cancer*. 2022; 173: 285–296, doi: [10.1016/j.ejca.2022.06.041](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.06.041), indexed in Pubmed: [35964471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35964471/).

15. Eggermont A, Blank C, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018; 378(19): 1789–1801, doi: [10.1056/nejmoa1802357](https://doi.org/10.1056/nejmoa1802357).
16. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(5): 643–654, doi: [10.1016/S1470-2045\(21\)00065-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00065-6), indexed in Pubmed: [33857412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33857412/).
17. Eggermont A, Kicinski M, Blank CU, et al. 804P Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: 5-year results of the EORTC 1325-MG/Keynote-054 double-blinded phase III trial. *Ann Oncol*. 2022; 33: S912–S913, doi: [10.1016/j.annonc.2022.07.930](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.930).
18. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, et al. KEYNOTE-716 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2022; 399(10336): 1718–1729, doi: [10.1016/S0140-6736\(22\)00562-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00562-1), indexed in Pubmed: [35367007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35367007/).
19. Patel S, Othuis M, Prieto V, et al. LBA6 Neoadjuvant versus adjuvant pembrolizumab for resected stage III-IV melanoma (SWOG S1801). *Ann Oncol*. 2022; 33: S1408, doi: [10.1016/j.annonc.2022.08.039](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.039).
20. Owen CN, Shoushtari AN, Chauhan D, et al. Management of early melanoma recurrence despite adjuvant anti-PD-1 antibody therapy. *Ann Oncol*. 2020; 31(8): 1075–1082, doi: [10.1016/j.annonc.2020.04.471](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.471), indexed in Pubmed: [32387454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387454/).
21. Eggermont AMM, Meshcheryakov A, Atkinson V, et al. Crossover and rechallenge with pembrolizumab in recurrent patients from the EORTC 1325-MG/Keynote-054 phase III trial, pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma. *Eur J Cancer*. 2021 [Epub ahead of print]; 158: 156–168, doi: [10.1016/j.ejca.2021.09.023](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.09.023), indexed in Pubmed: [34678677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34678677/).
22. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma_blocks.pdf.
23. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf.

Bartosz Wasąg^{1,2}, Renata Langfort³, Artur Kowalik^{4,5}, Joanna Chorostowska-Wynimko⁶, Andrzej Tysarowski⁷, Rafał Dziadziuszko⁸, Maciej Krzakowski⁹

¹Katedra i Zakład Biologii i Genetyki Medycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Laboratorium Genetyki Klinicznej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

³Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

⁴Zakład Diagnostyki Molekularnej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

⁵Zakład Biologii Medycznej, Instytut Biologii, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

⁶Zakład Genetyki i Immunologii Klinicznej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

⁷Samodzielna Pracownia Diagnostyki Genetycznej i Molekularnej Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie

— Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

⁸Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁹Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie

— Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Nowe cele molekularne w algorytmie diagnostycznym niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP)

Novel molecular targets in the diagnostic algorithm of non-small-cell lung cancer (NSCLC)

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Bartosz Piotr Wasąg

Katedra i Zakład Biologii i Genetyki

Medycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

ul. Dębinki 1, 80–211 Gdańsk

e-mail: bartosz.wasag@gumed.edu.pl

STRESZCZENIE

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi prawie 85% wszystkich nowotworów płuc, a zdecydowana większość jest diagnozowana w stadium zaawansowanym. Zbyt późne wykrywanie NDRP, związane z bezobjawowym przebiegiem choroby na wczesnym etapie, stanowi główną przyczynę wysokiej umieralności chorych. Obecnie w leczeniu I linii rozlanego raka płuca dąży się do wydłużenia czasu przeżycia i poprawy jakości życia chorych przez zastępowanie chemioterapii immunoterapią lub leczeniem ukierunkowanym molekularnie. Postępowanie w przypadku każdego chorego wymaga indywidualnego, wielodyscyplinarnego i skoordynowanego podejścia grupy specjalistów (w tym: patomorfologów, diagnostów laboratoryjnych i klinicystów). Obecny standard diagnostyczny w NDRP zgodny z dostępnością leków ukierunkowanych molekularnie w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia, obejmuje ocenę ekspresji białka PD-L1 oraz stanu genów *EGFR*, *ALK* i *ROS1*. Międzynarodowe zalecenia uwzględniają również analizę genów *KRAS*, *BRAF*, *ERBB2(HER2)*, *RET*, *NTRK1-3* oraz *MET*. W świetle nowych danych dotyczących skuteczności leków ukierunkowanych na mutację wariantu p.Gly12Cys w genie *KRAS* konieczne jest uwzględnienie wymienionego celu terapeutycznego w dotychczas stosowanym algorytmie diagnostycznym chorych na NDRP.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, NDRP, terapie celowane, *KRAS*, algorytm diagnostyczny

ABSTRACT

Non-small-cell lung cancer (NSCLC) accounts for nearly 85% of all lung cancer cases, the vast majority of which are diagnosed at advanced stage of disease. A late diagnosis of NSCLC, due to the asymptomatic course of the disease in the early stages, is the leading cause of the high mortality in patients. Currently, the first-line treatment of disseminated lung cancer is focused on extending the survival time and improving patients' quality of life by reducing the use of chemotherapy and introducing immunotherapy or targeted therapies. The management of each lung cancer patient requires an individual, multidisciplinary, and coordinated approach by a group of specialists (including pathologists, laboratory geneticists and clinicians). The current diagnostic standard in NSCLC treatment, consistent with the Ministry of Health's drug program and taking advantage of molecularly targeted therapies, includes the evaluation of PD-L1 protein expression and changes in the *EGFR*, *ALK*, and *ROS1* genes. The international recommendations also specify analyzing the *KRAS*, *BRAF*, *ERBB2(HER2)*, *RET*, *NTRK1-3*, and *MET* genes. In view of the new data verifying the effectiveness of drugs that targets p.Gly12Cys mutations in the *KRAS* gene, it is necessary to include this therapeutic target in the diagnostic algorithm used in patients with NSCLC.

Keywords: non-small-cell lung cancer, NSCLC, targeted therapies, *KRAS*, diagnostic algorithm

Wprowadzenie

Zasadniczy wpływ na rokowanie chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium zaawansowanym ma rodzaj zastosowanego leczenia pierwszej linii. Do niedawna stosowanym standardem w przypadku rozpoznania NDRP była mało skuteczna i obciążona działaniami niepożądanymi chemioterapia. Obecnie część chorych spełniających kryteria kwalifikacji ma możliwość rozpoczęcia leczenia za pomocą skutecznych leków ukierunkowanych molekularnie oraz inhibitorów punktów kontroli immunologicznej. Kryteria kwalifikacji obejmują, po pierwsze, potwierdzone rozpoznanie NDRP oraz, po drugie, wskazanie typu histologicznego (rak płaskonabłonkowy, niepłaskonabłonkowy i nieokreślony) [1]. Ekspresja TTF-1 (*thyroid transcription factor-1*) i/lub obecność śluzu w komórkach nowotworowych wskazują na różnicowanie gruczołowe, natomiast ekspresja p40 i brak śluzu — na płaskonabłonkowe. Brak ekspresji obu markerów i negatywne badanie na obecność śluzu w komórkach raka nie pozwalają na sprecyzowanie podtypu NDRP, który wówczas jest nazywany rakiem niedrobnokomórkowym nieokreślonym (NOS, *not otherwise specified*). Ustalenie typu morfologicznego raka wiąże się z koniecznością wyodrębnienia chorych, u których należy wykonać badania czynników predykcyjnych w celu wskazania możliwości zastosowania bardziej skutecznej metody leczenia. U wszystkich chorych z rozpoznaniem rakiem gruczołowym lub NOS oraz u osób z nawrotem choroby, wykonywane są badania w kierunku obecności mutacji w genie *EGFR* lub rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* [2]. Chorzy z obecnością wymienionych mutacji mają dostęp do leczenia ukierunkowanego molekularnie, co umożliwi rezygnację z wykorzystywania chemioterapii. Wśród chorych bez zaburzeń wymienionych genów (dotyczy również raka płaskonabłonkowego) określaną jest poziom ekspresji liganda białka programowanej śmierci typu 1 (PD-L1, *programmed death ligand type 1*). Jeżeli ekspresja PD-L1 jest wykrywana w przynajmniej 50% komórek, uzasadnieniem ma monoterapię jednym z inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych. U pozostałych chorych z mniejszą ekspresją PD-L1 (< 50%) immunoterapia powinna być stosowana w skojarzeniu z chemioterapią [3].

Szansą dla kolejnej grupy chorych na NDRP jest wprowadzenie do aktualnego panelu badań predykcyjnych oceny mutacji w genie *KRAS*. Ostatnie wyniki badania klinicznego CodeBreak 100 pokazały, że u niemal 30% chorych na NDRP występuje mutacja w genie *KRAS*. Najczęściej, wykryta u 13% badanych, jest to substytucja p.Gly12Cys. U ponad 80% chorych, u których stwierdzono obecność wymienionej mutacji, po zastosowaniu sotorasybu stwierdzono całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie [4].

Aktualizowanie ścieżki diagnostycznej o nowe cele molekularne odgrywa zasadniczą rolę w doborze optymalnego leczenia każdego chorego — zwłaszcza w świetle dynamicznego rozwoju medycyny spersonalizowanej. Niniejsze opracowanie ma na celu podsumowanie zaleceń dotyczących diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej, niezbędnej w procesie właściwego rozpoznania, a także nowelizację dotychczasowego algorytmu diagnostycznego w NDRP z uwzględnieniem nowego biomarkera, którym jest mutacja w genie *KRAS*.

Diagnostyka patomorfologiczna raka płuca — jakość materiału przekazywanego do badania patomorfologicznego

Okolo 70% chorych z rozpoznaniem raka płuca w momencie rozpoczęcia diagnostyki znajduje się w zaawansowanym stadium choroby, gdy radykalne postępowanie nie jest możliwe i stosuje się leczenie systemowe. W wymienionych sytuacjach materiałem używanym do ustalenia rozpoznania i wdrożenia diagnostyki molekularnej jest drobny fragment tkanki (najczęściej wycinki o średnicy 0,2–0,5 cm pobrane w trakcie bronchofiberoskopii) lub materiał cytologiczny (rozmaży cytologiczne, cytobloki) pochodzący najczęściej z biopsji przezoskrzelowej wykonywanej pod kontrolą USG (EBUS-TBNA, *endobronchial ultrasoundguided transbronchial needle aspiration*) lub nakłucia guza przez ścianę klatki piersiowej (TTNA, *transthoracic needle aspiration*). Unikalny i często skąpy charakter materiału sprawia, że niezbędne jest racjonalne postępowanie pozwalające na jego optymalne wykorzystanie, umożliwiające rozpoznanie nowotworu i ocenę czynników predykcyjnych, a w rezultacie podjęcie decyzji o wyborze odpowiedniego leczenia.

Należy podkreślić, że patomorfolog może dopasować odpowiedni algorytm postępowania, który pozwala na właściwe wykorzystanie skąpego materiału tkankowego i cytologicznego już na podstawie danych klinicznych zawierających informacje o stopniu zaawansowania choroby i planowanym postępowaniu terapeutycznym oraz przeszłości onkologicznej chorego. Wskazane jest, aby lekarz klinicysta poinformował patomorfologa o możliwości zastosowania leczenia ukierunkowanego molekularnie, jeśli zostanie spełnione kryterium rozpoznania patomorfologicznego. Optymalnie propozycje wykonania badań molekularnych powinny być umieszczone w skierowaniu w momencie przesyłania materiału biopsyjnego do badania patomorfologicznego (tryb „warunkowy”). Ostateczną decyzję o przekazaniu materiału do badania genetycznego podejmuje patomorfolog po stwierdzeniu utkania NDRP innego niż płaskonabłonkowy („niepłaskonabłonkowy” NDRP), ocenie jakości

materiału, wskazaniu lokalizacji i odsetka komórek nowotworowych w preparacie. Odsetek komórek nowotworowych jest kryterium warunkującym jakość i wiarygodność badania molekularnego — w zależności od zastosowanej metody wymagany jest odsetek powyżej 5–20% komórek nowotworowych. W związku z koniecznością zabezpieczenia materiału do oceny czynników predykcyjnych, diagnostykę immunohistochemiczną konieczną do ustalenia postaci morfologicznej NDRP należy ograniczyć do niezbędnego minimalnego panelu obejmującego dwa najbardziej swoiste i czułe markery (TTF-1 i p40). Przeprowadzenie diagnostycznych badań immunohistochemicznych w celu ustalenia rozpoznania i zakwalifikowania do leczenia [ekspresja białka fuzyjnego ALK (*anaplastic lymphoma kinase*), ekspresja białka PD-L1 na komórkach raka] oraz innych badań predykcyjnych wykorzystujących techniki biologii molekularnej, wymagają dobrej jakości materiału zapewniającego odpowiednią ilość i jakość kwasów nukleinowych. Podstawowe znaczenie ma odpowiednie zabezpieczenie pobranego materiału (przede wszystkim — rodzaj zastosowanego środka utrwalającego, czas utrwalania oraz temperatura przechowywania materiału). Niewłaściwe zabezpieczenie materiału prowadzi do uszkodzenia komórek nowotworowych i zawartych w nich kwasów nukleinowych, co przekłada się na wiarygodność badań patomorfologicznego i genetycznego.

Postępowanie z materiałem tkankowym

Materiał tkankowy powinien być przesyłany do Jednostki Diagnostyki Patomorfologicznej (JDP) w naczyniach spełniających wymagania wyrobu medycznego do diagnostyki *in vitro*, dostosowanych do wielkości pobranego materiału i umożliwiających swobodne jego zanurzenie oraz zalanie odpowiednią ilością utrwalacza.

Podstawowym środkiem utrwalającym materiał tkankowy jest 10-procentowy roztwór buforowanej formaliny o obojętnym pH 7,2–7,4. Mały materiał pobrany w trakcie bronchofiberoskopii i cytobloki nie powinny być utrwalane krócej niż 6 godzin oraz dłużej niż 48 godzin. Optymalną sytuacją jest dostarczenie materiału do JDP w dniu jego pobrania, co umożliwi właściwe przygotowanie i przeprowadzenie materiału oraz zapewnia jego najlepszą jakość. Zbyt długi czas przetrzymywania materiału w utrwalaczu, dodatkowo w temperaturze wyższej niż pokojowa (> 20°C) negatywnie wpływa na jakość materiału, ponieważ powoduje degradację kwasów nukleinowych i obniża wiarygodność wykonywanych badań.

W 2020 roku w Polskim Towarzystwie Patologów opracowano podręczniki: *Standardy organizacyjne oraz standardy postępowania w patomorfologii — wytyczne dla zakładów/pracowni patomorfologii* oraz *Patomorfologia: standardy i przykłady dobrej praktyki oraz elementy diagnostyki różnicowej*, które zawierają zasady postępowania

z materiałem przeznaczonym do badania patomorfologicznego i badań z wykorzystaniem metod biologii molekularnej [5, 6]. Dodatkowo w 2021 roku ukazało się opracowanie *Zestaw standardów akredytacyjnych dla jednostek diagnostyki patomorfologicznej*, które zostało przygotowane przez Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia we współpracy z szerokim gronem patomorfologów [7]. Celem opracowania i planowanej akredytacji JDP jest ujednoczenie zasad postępowania z materiałem przekazywanym do badania patomorfologicznego oraz wprowadzenie optymalnej i kompleksowej diagnostyki patomorfologicznej. Przede wszystkim jednak wprowadzane zasady postępowania zmierzają do poprawy jakości badań patomorfologicznych (w tym — przestrzeganie zasad właściwego utrwalania i zabezpieczenia materiału przekazywanego do JDP).

Diagnostyka molekularna raka płuca

Obecny standard diagnostyczny w NDRP, zgodny z dostępnością terapii ukierunkowanych molekularnie w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia (MZ), obejmuje geny *EGFR*, *ALK* i *ROS1* oraz ekspresję białka PD-L1. Zalecenia międzynarodowe uwzględniają również ocenę genów *KRAS*, *BRAF*, *ERBB2(HER2)*, *RET*, *NTRK1-3* oraz *MET*. Optymalnie ocena mutacji i rearanżacji genów o charakterze diagnostycznym powinna być wykonywana metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS, *next generation sequencing*) na podstawie panelu wielogenowego. Według aktualnego programu lekowego MZ (czerwiec 2022 roku) alternatywną i akceptowalną ścieżką jest równoczesowa ocena wszystkich celów molekularnych dedykowanymi indywidualnymi testami diagnostycznymi (jeden biomarker = jeden test), która powinna być wykonana na podstawie jednego zlecenia lekarskiego. Istotne jest, aby ocena mutacji była wykonana za pomocą metody wysokoczułej opartej na technice łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) w czasie rzeczywistym w diagnostyce stanu genów *EGFR* i ewentualnie *KRAS* oraz *BRAF*, a oceny rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* należy dokonywać metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence hybridisation in situ*) lub immunohistochemicznie (*ALK*). Ocena ekspresji białka PD-L1 jest wykonywana metodą immunohistochemiczną niezależnie od zastosowanego molekularnego algorytmu diagnostycznego.

Lekarz zlecający ma obowiązek przedstawić chorym informacje na temat planowanych badań molekularnych i uzyskać pisemną zgodę na wykonanie. Oryginał zgody jest częścią dokumentacji szpitalnej. Laboratorium ma prawo uzyskać informację o pozyskaniu pisemnej zgody od chorego.

Wykonanie diagnostyki molekularnej jest możliwe z każdego materiału biologicznego pozyskanego od chorego, o ile zawiera komórki nowotworowe lub wolno krążący kwas dezoksyrybonukleinowy (DNA, *deoxyribonucleic acid*) pochodzenia nowotworowego [krążący DNA nowotworu (ctDNA, *circulating tumor DNA*)]. Najczęściej badanie genetyczne jest wykonywane w materiale komórkowym lub tkankowym utrwalonym w formalinie i zarchiwizowanym w postaci bloczków parafinowych. Jakość materiału w kontekście jego objętości i odsetka komórek nowotworowych oraz standardów metody i czasu zabezpieczenia mają kluczowe znaczenie dla skuteczności i wiarygodności procedur diagnostycznych. Możliwe jest także wykonanie badania molekularnego na podstawie ctDNA pozyskanego z płynów ustrojowych (głównie w krwi obwodowej — tzw. „biopsja płynna”). Potwierdzenie obecności wariantów genetycznych w biopsji płynnej ma charakter diagnostyczny i umożliwia kwalifikowanie do leczenia ukierunkowanego molekularnie. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami jego wykonanie przed I linią leczenia zaleca się w sytuacji braku dostępnego materiału cytologicznego/tkankowego lub jako badanie równoległe do analizy materiału biopsyjnego do komórek lub tkanek nowotworowych. Ujemny wynik badania ctDNA nie wyklucza braku mutacji w komórkach nowotworu.

Nowelizacja algorytmu diagnostyki molekularnej z uwzględnieniem zmian w genie *KRAS*

Identyfikacja mutacji w genie *KRAS*, a w szczególności substytucji p.Gly12Cys o udowodnionym znaczeniu predykcyjnym, może być wykonywana w ramach celowanej analizy metodą PCR w czasie rzeczywistym lub przy użyciu metody NGS, przy czym wykorzystany test powinien pozwolić na jednoznaczną identyfikację wariantu p.Gly12Cys w genie *KRAS*. Zgodnie z zasadami programu lekowego MZ, laboratorium wykonujące analizy diagnostyczne powinno dysponować aktualnym certyfikatem europejskiego programu kontroli jakości dla danego biomarkera i danego testu.

Akredytacja laboratoriów

Obecnie obowiązujące zasady funkcjonowania medycznych laboratoriów diagnostycznych regulują:

1. Ustawa o działalności leczniczej (z dnia 15 kwietnia 2011 roku) [8];
2. Ustawa o diagnostyce laboratoryjnej (z dnia 27 lipca 2001 roku) [9].

Obowiązują również standardy jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych, między innymi w zakresie czynności laboratoryjnej genetyki medycznej oraz laboratoryjnej interpretacji i autoryzacji wyników

badan [10]. Zapisy wskazują między innymi na konieczność prowadzenia kontroli jakości (uczestnictwo w programach zewnętrznej oceny jakości). Ze względu na obserwowany rozwój technik biologii molekularnej, część z tych zapisów wymaga uaktualnienia i uszczegółowienia. Największym problemem wydaje się jednak nie brak odpowiednich zapisów, lecz brak realnej kontroli aktywności diagnostycznych prowadzonych w poszczególnych laboratoriach. W projekcie ustawy o medycynie laboratoryjnej znajdują się zapisy nadające Krajowej Radzie Diagnostów Laboratoryjnych prawo do kontroli i oceny wykonywania czynności medycyny laboratoryjnej przez diagnostę w laboratorium. Mając jednak na uwadze — między innymi — Rozporządzenie IVDR (*In Vitro Diagnostics Regulation*), działania te mogą być niewystarczające [11]. Zgodnie z treścią rozporządzenia laboratorium, które będą chciały wytwarzać lub modyfikować testy diagnostyczne, muszą posiadać akredytację ISO15189 — wymienione testy, określane jako LDT (*laboratory developed tests*), są często wykorzystywane przez medyczne laboratoria diagnostyczne. Co więcej, tylko akredytacja ISO 15189 i powiązane z nią okresowe audyty zapewniają stałą i pełną kontrolę procesów diagnostycznych prowadzonych w laboratorium. Wprowadzenie obowiązkowej akredytacji ISO 15189 wpłynęłoby zatem pozytywnie na jakość świadczonych usług oraz dokumentację procesów laboratoryjnych. Należy zauważyć, że proces akredytacji jest procesem czasowo- i kosztochłonnym — wprowadzenie wymogu akredytacji może negatywnie wpłynąć na koszt poszczególnych badań molekularnych lub przejściowo na czas realizacji (zaangażowanie części diagnostów laboratoryjnych w proces akredytacyjny). Doświadczenia innych państw wskazują natomiast, że akredytacja laboratoriów jest najlepszym sposobem na znaczną i trwałą poprawę jakości badań realizowanych w medycznych laboratoriach diagnostycznych.

Podsumowanie i wnioski

Najważniejszy etap w rozwoju leczenia systemowego chorych na zaawansowanego NDRP jest niewątpliwie związany z ukierunkowanymi molekularnie terapiami. Identyfikacja mutacji p.Gly12Cys w genie *KRAS* stanowi obiecującą perspektywę dla kolejnej grupy chorych z NDRP. Biorąc pod uwagę intensywny rozwój medycyny spersonalizowanej, można się spodziewać identyfikacji nowych celów terapeutycznych, co będzie wymagało kolejnych aktualizacji wytycznych oraz optymalnego algorytmu postępowania. Należy podkreślić ogromne znaczenie współpracy w ramach wielodyscyplinarnych zespołów złożonych z lekarzy klinicystów pobierają-

cych materiał i zlecających badanie, patomorfologów i diagnostów laboratoryjnych. Ważna jest również współpraca jednostek koordynujących i nadzorujących. Systematyczne wdrażanie aktualizacji, uwzględniające formułowanie nowych wytycznych dla klinicystów, powiadomienie o zmianach jednostek diagnostyki patomorfologicznej oraz medycznych laboratoriów diagnostycznych wraz z odpowiednią charakterystyką wyceny, sposobu finansowania będzie szansą dla chorych z rozpoznaniem NDPR na dostęp do skutecznego leczenia.

Informacje o artykule i deklaracje

Konflikt interesów

B.W.: honoraria za udział w spotkaniach doradczych lub wykładach od firm Amgen, AstraZeneca, Janssen, Roche, Takeda.

R.L.: honoraria za udział w spotkaniach doradczych lub wykładach od firm Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, MSD, Roche, Takeda.

A.K.: honoraria za udział w spotkaniach doradczych lub wykładach od firm AstraZeneca, Amgen, Boehringer Ingelheim, GSK, Novartis, Pfizer, Thermo Fisher Scientific.

J.Ch.: honoraria za udział w spotkaniach doradczych lub wykładach od firm Amgen, AstraZeneca, BMS, CelonPharma, Chiesi, CSL Behring, Grifols, GSK, Merco Biopharma, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda.

A.T.: honoraria za udział w spotkaniach doradczych lub wykładach od firm Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim, MSD, Novartis, Pfizer, Roche.

R.D.: honoraria za udział w spotkaniach doradczych lub wykładach od firm Amgen, Roche, AstraZeneca, Novartis, MSD, BMS, Pfizer, Karyopharm, FoundationMedicine, Regeneron.

M.K.: honoraria za udział w spotkaniach doradczych i granty podrózne od firm: Amgen, AstraZeneca, Merck, Roche, Pierre Fabre.

Piśmiennictwo

1. Adamek M, Chorostowska-Wynimko J, Glogowski M. Wyzwania diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej oraz leczenia raka płuca: raport. Warszawa 2020.
2. Chorostowska-Wynimko J, Krenke R, Antczak A, et al. Kompleksowa diagnostyka raka płuca: koncepcja i model funkcjonalny. *Onkol Prakt Klin Edu.* 2021; 7(2): 109–115.
3. Słomska E, Niemczyk-Szechowska P, Ryś P. *Rak Płuca – 2021. Leczenie farmakologiczne.* Warszawa 2021.
4. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRAS Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med.* 2020; 383(13): 1207–1217, doi: [10.1056/NEJMoa1917239](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917239), indexed in Pubmed: [32955176](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955176/).
5. Polskie Towarzystwo Patologów Standardy organizacyjne oraz standardy postępowania w patomorfologii. Wytyczne dla zakładów/pracowni patomorfologii 2020.
6. Polskie Towarzystwo Patologów Patomorfologia: standardy i przykłady dobrej praktyki oraz elementy diagnostyki różnicowej 2020.
7. Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia. Zestaw standardów akredytacyjnych dla jednostek diagnostyki patomorfologicznej 2021.
8. Ustawa z dnia 15 kwietnia 2011 roku o działalności leczniczej. *Dz.U.* 2011 nr 112 poz 64.
9. Ustawa z dnia 27 lipca 2001 roku o diagnostyce laboratoryjnej. *Dz.U.* 2001 nr 100 poz. 1083.
10. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 5 września 2019 roku w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych. *Dz.U.* 2019 poz. 1923.
11. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/746 z dnia 5 kwietnia 2017 roku w sprawie wyrobów medycznych do diagnostyki *in vitro* oraz uchylenia dyrektywy 98/79/WE i decyzji Komisji 2010/227/UE.

Joanna Kufel-Grabowska

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Trastuzumab derukstekan w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi

Trastuzumab deruxtecan in the treatment of adult patients with HER-positive breast cancer

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:Kufel-Grabowska J. Trastuzumab deruxtecan in the treatment of adult patients with HER-positive breast cancer. *Oncol Clin Pract.* 2023; 19. DOI: 10.5603/ocp.97612.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Joanna Kufel-Grabowska
Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii,
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Mariana Smoluchowskiego 17,
80-214, Gdańsk
e-mail: joannakufel@gmail.com

STRESZCZENIE

W 2020 roku na raka piersi w Polsce zachorowało około 18 tysięcy kobiet, a 6 tysięcy zmarło z tego powodu. W ostatnich latach można zaobserwować ogromny postęp w diagnostyce i terapii chorych na raka piersi. Wcześniej wykryty i odpowiednio leczony rakuje bardzo dobrze, nawet u części chorych z przerzutami odległymi obserwuje się wieloletnie przeżycia. Najczęstszym podtypem biologicznym jest nowotwór hormonozależny (około 70%), wykazujący ekspresję receptorów estrogenowego i progesteronowego. Następne miejsce zajmują rak potrójnie ujemny i HER2-dodatni, stanowiąc po około 15% ogółu zachorowań.

W terapii chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi stosuje się w pierwszej linii docetaksel z pertuzumabem i trastuzumabem, a w kolejnych liniach leczenia trastuzumab derukstekan (T-DXd), trastuzumab emtanzynę, lapatynib, tukatynib, margetuksymab oraz trastuzumab.

T-DXd jest immunokoniugatem — po wnikięciu do komórki uwalnia cytostatyk, który niszczy jej materiał genetyczny oraz sąsiednie komórki („efekt świadka”). Znamienne wydłuża czas do progresji choroby oraz czas całkowitego przeżycia w porównaniu z lekami standardowo stosowanymi w drugiej i kolejnych liniach leczenia. T-DXd stanowi skuteczną oraz wartościową opcję terapeutyczną u chorych na HER2-dodatniego rozsialego raka piersi na wczesnym etapie leczenia.

Słowa kluczowe: rak piersi, HER-dodatni rak piersi, trastuzumab derukstekan**ABSTRACT**

In 2020, approximately 18,000 women in Poland were diagnosed with breast cancer, and 6,000 of them died. In recent years, we have witnessed significant progress in the diagnosis and treatment of breast cancer patients. When detected early and treated appropriately, the prognosis is very good, and even some patients with distant metastases have experienced long-term survival. The most common biological subtype is hormone receptor positive breast cancer, accounting for about 70% of diagnoses, showing expression of estrogen and progesterone receptors. Triple-negative breast cancer and HER2-positive breast cancer each make up approximately 15% of all cases. In the treatment of advanced HER2-positive breast cancer, a combination of docetaxel with pertuzumab and trastuzumab is used in the first line. In subsequent lines of treatment, options include trastuzumab deruxtecan (T-DXd), trastuzumab emtansine, lapatinib, tucatinib, margetuximab, and trastuzumab.

Trastuzumab derukstekan is an immunoconjugate that, upon entering the cell, releases a cytostatic agent that destroys its genetic material and neighboring cells (the “bystander effect”). It significantly prolongs the time to disease progression and overall survival compared to standard treatments used in the second and subsequent lines of treatment. It represents an effective and valuable therapeutic option for patients with early-stage HER2-positive metastatic breast cancer.

Keywords: breast cancer, HER-positive breast cancer, trastuzumab deruxtecan

Wprowadzenie

Rak piersi jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem u kobiet w Polsce i na świecie, śmiertelnością ustępując tylko rakowi płuca. W 2020 roku na raka piersi w Polsce zachorowało około 18 tysięcy kobiet, a 6 tysięcy umarło z tego powodu. Zachorowalność na nowotwór piersi rośnie we wszystkich grupach wiekowych, co jest związane przede wszystkim ze zmianą stylu życia kobiet [1]. Przesunięcie wieku posiadania pierwszego dziecka, bezdzietność, siedzący tryb życia, otyłość, palenie papierosów, picie alkoholu, przedłużona hormonalna terapia zastępcza to tylko część z modyfikowalnych czynników, które wpływają na zwiększoną zachorowalność na nowotwór piersi [2].

W ostatnich latach można zaobserwować ogromny postęp w diagnostyce i terapii chorych na raka piersi. Wcześniej wykryty i odpowiednio leczony rokuje bardzo dobrze, nawet u części chorych z przerzutami odległymi obserwuje się wieloletnie przeżycia. W codziennej praktyce klinicznej rozróżniane są określone podtypy biologiczne w oparciu o status receptorów estrogenowego, progesteronowego oraz HER2, a także status markera proliferacji Ki-67.

Najczęstszym podtypem biologicznym jest nowotwór hormonozależny, stanowiący około 70% rozpoznania, wykazujący ekspresję receptorów estrogenowego i progesteronowego. Zarówno nowotwór potrójnie ujemny, jak i HER2-dodatni stanowią po około 15% ogółu zachorowań. Charakteryzują się agresywnym przebiegiem, szybką proliferacją komórek, zwiększonym ryzykiem nawrotu choroby, przerzutowaniem do narządów miękkich oraz powstawaniem mechanizmów oporności na stosowane leczenie [3].

Receptor HER2

Gen *HER2* jest zlokalizowany na chromosomie 17, a jego amplifikacja prowadzi do nadekspresji receptora HER2. W literaturze występują różne nazwy funkcjonujące zamiennie. Nazwa receptora HER2 wynika z podobieństwa do receptora HER1 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor*). Receptor HER2 został wprowadzony z linii komórkowych glioblastomy, glejaka wielopostaciowego, jednego z guzów neuronalnych, stąd nazwa *Neu*. Z kolei nazwa ErbB-2 związana jest z podobieństwem genu *HER2* do ptasiego onkogenu B erytoblastozy (*erythroblastosis oncogene B*), kodującego receptor EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*). Klonowanie genów pokazało, że HER2, *Neu* oraz ErbB-2 są kodowane przez ten sam ortolog.

Do rodziny receptorów naskórkowego czynnika wzrostu należą 4 receptory — HER1/EGFR, HER2, HER3 oraz HER4. Receptor zbudowany jest z części

zewnętrznej łączącej się z ligandem, lipofilnej przezbłonowej i wewnętrznej o aktywności kinazy tyrozynowej. Głównie na drodze zależnej od ligandu lub drodze niezależnej (w przypadku nadekspresji receptora HER2) dochodzi do jego dimeracji oraz aktywacji szlaku proliferacji i naprawy, między innymi PI3K-AKT-mTOR. Aktywacja mechanizmów zależnych od receptora HER2 jest jednym z ważniejszych czynników napędzających wzrost, regenerację oraz hamujących apoptozę komórek raka piersi [4].

Gen *HER2* został odkryty w 1984 roku przez grupę Weinberga. Następnie Dennis Slamon opisał nadekspresję produktu białkowego genu *HER2* na powierzchni komórek agresywnego podtypu raka piersi. W połowie lat 90. XX wieku rozpoczęto badania kliniczne z zastosowaniem trastuzumabu, monoklonalnego przeciwciała ludzkiego hamującego dimeryzację receptora HER2, z innym receptorem z rodziny EGFR u chorych na zaawansowanego HER-dodatniego raka piersi [5]. W 2005 roku ogłoszono wyniki badań z udziałem około 10 000 chorych na wczesnego raka piersi, które pokazały, że zastosowanie trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym zmniejszało ryzyko nawrotu o połowę i zgonu o około 30%. Trastuzumab poza hamowaniem transdukcji sygnału do wnętrza komórki, pobudza cytotosyczość zależną od przeciwciała i stymuluje układ odpornościowy do niszczenia komórek nowotworowych. Ma także działanie antyangiogenne oraz wykazuje addytywny lub synergistyczny efekt z chemioterapią [6–8].

Dalsze badania nad zastosowaniem nowych leków, hamujących działanie receptora HER2 — przeciwciał monoklonalnych (pertuzumab) oraz inhibitorów kinazy tyrozynowej (lapatynib, tukatnib, neratynib) — znacznie poprawiły rokowanie chorych na wczesnego oraz zaawansowanego raka piersi [9–12]. W ostatnim czasie coraz bardziej na znaczeniu zyskują immunokoniuagaty, czyli połączenie przeciwciała z cytostatykiem, które określa się mianem „konja trojańskiego”. Częsteczką po połączeniu z receptorem na powierzchni komórki wnika do jej wnętrza, uwalnia cytostatyk, który uszkadza materiał genetyczny i prowadzi do apoptozy komórki. W dalszym etapie prowadzi do uszkadzania sąsiadujących komórek, co nazywane jest „efektem świadka” („*bystander effect*”).

Zaawansowany HER2-dodatni rak piersi

Standardem postępowania w terapii chorych na rozsianego HER2-dodatniego raka piersi, określonym na podstawie wyników badania CLEOPATRA, jest zastosowanie chemioterapii w połączeniu z podwójną blokadą receptora HER2 — terapia pertuzumabem i trastuzumabem. W badaniu CLEOPATRA u chorych z *de novo* rozsianym bądź nawrotowym rakiem piersi,

po minimum 12 miesiącach od zakończenia leczenia radykalnego, stosowano docetaksel w połączeniu z 2 przeciwciałami. Po 6 kursach terapii skojarzonej kontynuowano leczenie pertuzumabem i trastuzumabem do czasu wystąpienia progresji choroby lub działań niepożądanych uniemożliwiających dalszą terapię. Do badania włączono 808 chorych — 402 chore otrzymały terapię trójlekową, 406 docetaksel w połączeniu z trastuzumabem i placebo. Po medianie obserwacji wynoszącej około 99 miesięcy, mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) w ramieniu eksperymentalnym wynosiła 57,1 miesiąca, natomiast w ramieniu kontrolnym 40,8 miesiąca [współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) = 0,69; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,58–0,82], a ryzyko zgonu było mniejsze o około 30% [10].

Do niedawna standardem postępowania w kolejnej linii leczenia było zastosowanie trastuzumabu emtanzyny. Zgodnie z wynikami badania EMILIA, do którego zakwalifikowano 991 chorych, terapia trastuzumabem emtanzyną wiązała się z wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej (PFS, *progression free survival*) w porównaniu z lapatynibem i kapecytabiną (9,6 vs. 6,4 miesiąca; HR = 0,65; 95% CI 0,55–0,77; $p < 0,001$), a także wydłużeniem OS (30,9 vs. 25,1 miesiąca; HR = 0,68; 95% CI 0,55–0,85; $p < 0,001$) oraz lepszą obiektywną odpowiedzią na zastosowane leczenie (43,6 vs. 30,8%; $p < 0,001$). Trastuzumab emtanzyna wykazywał nie tylko większą skuteczność, ale także korzystniejszy profil działań niepożądanych i lepszą tolerancję u chorych wcześniej leczonych taksanami i trastuzumabem [13].

U chorych przeleczonych pertuzumabem i trastuzumabem w połączeniu z docetakselem oraz trastuzumabem emtanzyną, zastosowanie w kolejnej linii tukatynibu vs. placebo z trastuzumabem i kapecytabiną wydłużało PFS (7,8 vs. 5,6 miesiąca, HR = 0,54; 95% CI 0,42–0,71; $p < 0,001$) oraz OS (21,9 vs. 17,4 miesiąca; HR = 0,66; 95% CI 0,50–0,88; $p = 0,005$). Wcześniejsze badania wskazywały na aktywność inhibitorów kinazy tyrozynowej w połączeniu z kapecytabiną u chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), jednak działania niepożądane były czynnikiem limitującym możliwość podjęcia terapii. Blokada domeny zewnątrzkomórkowej oraz wewnątrzkomórkowej w ramieniu eksperymentalnym wpłynęła na poprawę rokowania chorych ze stabilnymi oraz progresującymi przerzutami do mózgu, przy akceptowalnej tolerancji [12].

Kolejne linie leczenia obejmują połączenie lapatynibu z kapecytabiną lub trastuzumabu z kapecytabiną bądź innym cytostatykiem. Z uwagi na niski odsetek obiektywnych odpowiedzi (9–27%) oraz krótki PFS (3,3–6,1 miesiąca) poszukiwanie terapii o wyższej skuteczności było niezwykle istotne [11, 14–16].

Trastuzumab derukstekan

Trastuzumab derukstekan (T-DXd) to immunokoniuat, będący połączeniem trastuzumabu z cytostatykiem — inhibitorem topoizomazy I. Skuteczność T-DXd określono w badaniu II fazy DESTINY-Breast01, do którego kwalifikowano chore na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi po progresji po zastosowaniu terapii trastuzumabem emtanzyną. W badaniu obserwowano obiektywne odpowiedzi na poziomie 61% oraz korzyść w zakresie wydłużenia PFS [17].

DESTINY-Breast02 to badanie III fazy, zaprojektowane w celu potwierdzenia skuteczności T-DXd u chorych wcześniej leczonych trastuzumabem emtanzyną w porównaniu z terapią wyboru badacza. Do badania włączono 608 chorych — 406 do ramienia eksperymentalnego oraz 202 do ramienia z lapatynibem bądź trastuzumabem z kapecytabiną. Mediana wieku chorych wynosiła 54 lata, u około 60% w obu ramionach stwierdzono ekspresję receptora estrogenowego. Niespełna 80% chorych otrzymywała wcześniej terapię opartą o pertuzumab, u prawie 80% stwierdzono przerzuty do narządów mięszowych oraz u prawie 20% przerzuty do OUN. Mediana linii zastosowanego wcześniej leczenia, z wyłączeniem hormonoterapii, w obu grupach była równa 2. Mediana PFS przemawiała na korzyść T-DXd i wynosiła 17,8 vs. 6,9 miesiąca (HR = 0,36; $p < 0,0001$). Korzyść obserwowano we wszystkich podgrupach, niezależnie od statusu receptora estrogenowego, wcześniejszej terapii pertuzumabem, przerzutów w narządach mięszowych i OUN. Mediana OS w ramieniu eksperymentalnym była zdecydowanie dłuższa niż w ramieniu kontrolnym (39,2 vs. 26,5 miesiąca; HR = 0,66; $p = 0,0021$). Obiektywne odpowiedzi obserwowano u 70% chorych leczonych T-DXd oraz 29% w ramieniu terapii wyboru badacza. Warto zaznaczyć, że u 6% chorych w ramieniu z T-DXd oraz 27% w ramieniu kontrolnym po progresji zastosowano T-DXd.

W podgrupie chorych ze stabilnymi przerzutami do OUN (18% w każdym ramieniu) obserwowano wydłużenie PFS, a dalsze analizy pozwolą na dokładne określenie skuteczności T-DXd w tej szczególnej populacji chorych.

U 14% chorych poddanych terapii T-DXd oraz 5% otrzymujących terapię wyboru badacza przerwano leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych. W ramieniu T-DXd dominowały zapalenie płuc (6%) oraz choroba śródmiąższowa płuc (4%), natomiast w ramieniu kontrolnym zespół ręka–stopa (2%). Stwierdzono 4 zgony u chorych otrzymujących T-DXd, które były związane z leczeniem — u 3 osób wystąpiły powikłania płucne, u 1 ostro białaczka szpikowa. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były nudności, wymioty, zmęczenie, łysienie, zespół ręka–stopa.

U 42 chorych (10%) w grupie T-DXd oraz 1 (< 1%) chorej w ramieniu kontrolnym wystąpiła choroba śródmiąższowa płuc. Mediana czasu do wystąpienia powikłania wynosiła odpowiednio 29,9 oraz 2,9 miesiąca.

Zaburzenia funkcji lewej komory obserwowano u 18 chorych (4%) leczonych T-DXd oraz 3 (2%) otrzymujących terapię wyboru badacza. Leczenie przerwano z tego powodu odpowiednio u 2 (< 1%) i 1 (< 1%) chorej [18].

Mediana PFS w badaniu DESTINY-Breast02 była znacznie dłuższa niż mediana PFS osiągnięta w innych badaniach z zastosowaniem nowych terapii u chorych wcześniej leczonych z powodu zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi. W badaniach z użyciem trastuzumabu emtanzyny, margetuksymabu, neratynibu i tukatynibu mediana PFS wynosiła od 5,6 do 7,8 miesiąca. Oczywiście należy pamiętać, że jest to tylko numeryczne porównanie czasu trwania odpowiedzi na leczenie, a nie bezpośrednie porównanie odpowiednich leków [12–15].

Zachęcające wyniki zastosowania T-DXd po terapii trastuzumabem emtanzyną u przeleczonych chorych skłoniły badaczy do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku na wcześniejszych etapach choroby. W badaniu DESTINY-Breast03 porównano skuteczność dwóch immunokoniugatów — trastuzumabu emtanzyny oraz T-DXd. Trastuzumab emtanzyna zbudowany jest z przeciwciała oraz cytostatyku — inhibitora mikrotubul, natomiast T-DXd zawiera inhibitor topoizomazy I. Liczba cząsteczek cytostatyku w stosunku do przeciwciała jest ponad dwukrotnie wyższa w przypadku T-DXd niż trastuzumabu emtanzyny (8 vs. 3,5).

Do badania kwalifikowano chore po progresji po zastosowaniu terapii trastuzumabem i taksanami w chorobie zaawansowanej, bądź z powodu nawrotu choroby w trakcie lub do 6 miesięcy od zakończenia terapii okołooperacyjnej opartej o taksany i trastuzumab. Do ramienia eksperymentalnego zakwalifikowano 261 chorych oraz 263 do ramienia z trastuzumabem emtanzyną. Mediana wieku wynosiła około 54 lata w obu ramionach. Mediana PFS była ponad 4-krotnie dłuższa w ramieniu z T-DXd i wynosiła 28,8 miesiąca vs. 6,8 miesiąca w ramieniu kontrolnym (HR = 0,33; 95% CI 0,26–0,43). Mediana OS nie została osiągnięta w ramieniu eksperymentalnym, a ryzyko zgonu zostało zmniejszone o około 35% (HR = 0,64; 95% CI 0,47–0,87; p = 0.0037). Obiektywne odpowiedzi na zastosowane leczenie obserwowano zdecydowanie częściej w ramieniu eksperymentalnym (79% vs. 35%). Całkowitą odpowiedź na leczenie obserwowano u 21% chorych leczonych T-DXd oraz 10% chorych otrzymujących trastuzumab emtanzynę. Skuteczność terapii obserwowano we wszystkich analizowanych podgrupach, niezależnie od statusu receptora estrogenowego, zastosowania pertuzumabu, przerzutów w narządach miękkich i OUN.

U 20% chorych w grupie T-DXd oraz 7% w grupie trastuzumabu emtanzyny przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych, którymi były — odpowiednio — zapalenia płuc i choroby śródmiąższowej płuc oraz małopłytkowości i zapalenia płuc. Powikłania płucne wystąpiły u 15% chorych otrzymujących lek eksperymentalny oraz 3% chorych otrzymujących standardową terapię, nie stwierdzono zgonu z tego powodu w żadnej z grup. Mediana czasu do wystąpienia powikłania wynosiła 8,1 miesiąca dla T-DXd oraz 11,7 miesiąca dla trastuzumabu emtanzyny. Pozostałe działania niepożądane były zgodne z profilem działań niepożądanych leku. W kolejnych liniach leczenia T-DXd był zastosowany u 2% chorych z ramienia eksperymentalnego oraz 7% chorych z ramienia kontrolnego [19].

W badaniu EMILIA mediana obserwacji wynosiła 19,1 miesiąca, a mediana OS 30,9 miesiąca, natomiast po 2 latach obserwacji w badaniu DESTINY-Breast03 nie osiągnięto mediany OS dla leku eksperymentalnego, a osiągnięty w tym badaniu PFS jest numerycznie najdłuższym dotychczas osiągniętym wynikiem u chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego raka piersi [13]. Wyniki dotychczasowych badań oscylowały przy medianie PFS około 10 miesięcy, nawet wyniki badania CLEOPATRA, z zastosowaniem podwójnej blokady anty-HER2 w połączeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia, nie były tak zachęcające (PFS wynosił 18,7 miesiąca) [10].

Wyjątkowa skuteczność T-DXd w terapii chorych na zaawansowanego raka piersi powoduje jego przesunięcie do coraz wcześniejszych etapów terapii. Obecnie trwa badanie DESTINY-Breast09, w którym chore na zaawansowanego HER2-dodatniego dotychczas nieleczonego raka piersi są randomizowane do 3 ramion — docetaksel w połączeniu z pertuzumabem i trastuzumabem, T-DXd w połączeniu z pertuzumabem oraz T-DXd. Wyniki tego badania mogą być bardzo interesujące, zwłaszcza z uwagi na profil bezpieczeństwa oraz tolerancję leczenia przy spodziewanej nadzwyczajnej skuteczności [20].

Podsumowanie

Trastuzumab derukstekan stanowi skuteczną oraz wartościową opcję terapeutyczną u chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego raka piersi na wczesnym etapie leczenia. Poza dobrze znanymi działaniami niepożądanymi żołądkowo-jelitowymi oraz hematologicznymi, z którymi lekarze potrafią sobie świetnie poradzić w codziennej praktyce klinicznej, powikłania płucne stanowią nowe wyzwanie i będą wymagały dobrej współpracy zespołu specjalistów — onkologa, radiologa oraz pulmonologa. Korzyści wynikające z dotychczasowych doświadczeń zachęcają do prób włączenia leku na wczesnym etapie leczenia, także okołooperacyjnego.

Informacje o artykule i deklaracje

Wkład autorów

J.K.-G.: 100%.

Finansowanie

Artykuł został przygotowany na zamówienie.

Podziękowania

Brak.

Konflikt interesów

Wykłady oraz finansowanie wyjazdów na konferencje przez firmy: Roche, Astra-Zeneca, Gilead, Pfizer, Eli Lilly, Novartis.

Materiał uzupełniający

Brak.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska W, Barańska K, Michalek I, et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Ministerstwo Zdrowia, Warszawa. https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory_2020.pdf (30.03.2023).
2. Kashyap D, Pal D, Sharma R, et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *Biomed Res Int.* 2022; 2022: 9605439. doi: [10.1155/2022/9605439](https://doi.org/10.1155/2022/9605439), indexed in Pubmed: [35480139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35480139/).
3. Prat A, Pineda E, Adamo B, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast.* 2015; 24 Suppl 2: S26–S35. doi: [10.1016/j.breast.2015.07.008](https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.07.008), indexed in Pubmed: [26253814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26253814/).
4. Moasser MM. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene.* 2007; 26(45): 6469–6487. doi: [10.1038/sj.onc.1210477](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210477), indexed in Pubmed: [17471238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17471238/).
5. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001; 344(11): 783–792. doi: [10.1056/NEJM200103153441101](https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101), indexed in Pubmed: [11248153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11248153/).
6. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, et al. FinXX Study Investigators, Finnish Breast Cancer Group, FinHer Study Investigators. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006; 354(8): 809–820. doi: [10.1056/NEJMoa053028](https://doi.org/10.1056/NEJMoa053028), indexed in Pubmed: [16495393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16495393/).
7. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. KATHERINE Investigators. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353(16): 1673–1684. doi: [10.1056/NEJMoa052122](https://doi.org/10.1056/NEJMoa052122), indexed in Pubmed: [16236738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16236738/).
8. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353(16): 1659–1672. doi: [10.1056/NEJMoa052306](https://doi.org/10.1056/NEJMoa052306), indexed in Pubmed: [16236737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16236737/).
9. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(1): 25–32. doi: [10.1016/S1470-2045\(11\)70336-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70336-9), indexed in Pubmed: [22153890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22153890/).
10. Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. CLEOPATRA study group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(4): 519–530. doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30863-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0), indexed in Pubmed: [32171426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171426/).
11. Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. NALA Investigators. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *J Clin Oncol.* 2020; 38(27): 3138–3149. doi: [10.1200/JCO.20.00147](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00147), indexed in Pubmed: [32678716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32678716/).
12. Curigliano G, Mueller V, Borges V, et al. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2C-LiMB): final overall survival analysis. *Ann Oncol.* 2022; 33(3): 321–329. doi: [10.1016/j.annonc.2021.12.005](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.005), indexed in Pubmed: [34954044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34954044/).
13. Diéras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(6): 732–742. doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30312-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30312-1), indexed in Pubmed: [28526536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28526536/).
14. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, et al. TH3RESA study collaborators. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(7): 689–699. doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70178-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70178-0), indexed in Pubmed: [24793816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24793816/).
15. Rugo HS, Im SA, Cardoso F, et al. SOPHIA Study Group. Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients With Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021; 7(4): 573–584. doi: [10.1001/jamaoncol.2020.7932](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.7932), indexed in Pubmed: [33480963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33480963/).
16. Yokoe T, Kurozumi S, Nozawa K, et al. Clinical benefit of treatment after trastuzumab emtansine for HER2-positive metastatic breast cancer: a real-world multi-centre cohort study in Japan (WJOG12519B). *Breast Cancer.* 2021; 28(3): 581–591. doi: [10.1007/s12282-020-01192-y](https://doi.org/10.1007/s12282-020-01192-y), indexed in Pubmed: [33389616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33389616/).
17. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(7): 610–621. doi: [10.1056/NEJMoa1914510](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510), indexed in Pubmed: [31825192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31825192/).
18. André F, Hee Park Y, Kim SB, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2023; 401(10390): 1773–1785. doi: [10.1016/S0140-6736\(23\)00725-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00725-0), indexed in Pubmed: [37086745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37086745/).
19. Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386(12): 1143–1154. doi: [10.1056/NEJMoa2115022](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115022), indexed in Pubmed: [35320644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35320644/).
20. Tolaney SM, Barroso-Sousa R, Jiang Z, et al. 328TIP Phase III study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) with or without pertuzumab vs a taxane, trastuzumab and pertuzumab in first-line (1L), human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (mBC): DESTINY-Breast09. *Ann Oncol.* 2021; 32: S507–S508. doi: [10.1016/j.annonc.2021.08.611](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.611).

Maciej Krzakowski

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

Komentarz

do pracy *Trastuzumab deruxtecan w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi*

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Krzakowski M. Commentary on Trastuzumab deruxtecan in the treatment of adult patients with HER-positive breast cancer. *Oncol Clin Pract.* 2023; 19. DOI: 10.5603/ocp.97613.

Należy cytować wersję pierwotną.

Rak piersi jest nowotworem zróżnicowanym pod względem charakterystyki molekularnej. Około 15% raków piersi cechuje nadekspresja receptorowego białka HER2 (*human epidermal receptor type 2*) lub amplifikacja genu *HER2* [1]. Raki HER2-dodatnie cechuje — w porównaniu z rakami HER2-ujemnymi — bardziej agresywny przebieg, ale wprowadzenie leków anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab, lapatinib, tukatynib i neratynib) wpłynęło zasadniczo na poprawę rokowania chorych z rozpoznaniem nowotworu HER2-dodatniego. Dalszy postęp w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi jest związany z wprowadzeniem koniugatów złożonych z trastuzumabu i leków cytotoksycznych, których przykładem jest połączenie trastuzumabu i emtanzyny (T-DM1) oraz trastuzumabu i derukstekanu (T-DXd).

Dotychczasowy podział raków piersi z wyróżnieniem nowotworów z dodatnim lub ujemnym stanem HER2 (raki HER2-dodatnie i HER2-ujemne) uległ pewnej zmianie w związku z wyodrębnieniem raków o małej ekspresji wymienionego biomarkera (kategoria *HER2-low*), co oznacza ekspresję białka receptorowego w stopniu 1+ podczas badania immunohistochemicznego lub 2+ bez współwystępowania amplifikacji genu *HER2* w badaniu z wykorzystaniem hybrydyzacji *in situ*. Do raków piersi z małą ekspresją HER2 mogą być zaliczone niektóre nowotwory trójjemne i luminalne [2].

W 2022 roku opublikowano wyniki badania III fazy DESTINY-Breast04, które oceniało wartość T-DXd w porównaniu z chemioterapią według wyboru badacza (paklitaksel, nab-paklitaksel, gemcytabina, kapecytabina lub erybulina) u chorych na raka piersi z małą ekspresją HER2 i ekspresją lub bez receptorów hormonalnych. U chorych kwalifikowanych do badania

wystąpiło wcześniej niepowodzenie chemioterapii i hormonoterapii. Znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i czasu przeżycia całkowitego odnotowano — przede wszystkim — u chorych z rakiem hormonozależnym (odpowiednio — 10 wobec 5 miesięcy i 24 wobec 17,5 miesiąca). Korzyści u chorych z rozpoznaniem raka bez ekspresji receptorów hormonalnych były również istotne, ale liczbowo były nieco mniejsze niż u chorych z nowotworem hormonozależnym (czas przeżycia wolnego od progresji i całkowitego wyniosły — odpowiednio — 8,5 i 3 miesiące oraz 18 wobec 8 miesięcy). Leczenie z wykorzystaniem T-DXd było ogólnie nieco lepiej tolerowane, ale u chorych otrzymujących koniugat częściej występowało śródmiąższowe zapalenie płuc i zmniejszenie wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory serca [3]. Chore otrzymujące w przyszłości T-DXd powinny mieć zapewnione staranne monitorowanie pod względem ryzyka obu wymienionych powikłań.

Wyniki badania DESTINY-Breast04 stanowiły uzasadnienie dla zarejestrowania T-DXd w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi z małą ekspresją HER2 po wcześniejszej chemioterapii. Lek nie jest obecnie refundowany w Polsce pod względem wspomnianego wskazania, aczkolwiek wyniki badania rejestracyjnego zawierają przekonujące uzasadnienie dla wykorzystania T-DXd w kolejnym — oprócz omówionych w artykule Doktor Joanny Kufel-Grabowskiej — wskazaniu u chorych na raka piersi.

Informacje o artykule i deklaracje

Podziękowania

Brak.

Finansowanie

Brak.

Konflikt interesów

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

Materiał dodatkowy

Brak.

Piśmiennictwo

1. Prat A, Pineda E, Adamo B, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*. 2015; 24 Suppl 2: S26–S35, doi: [10.1016/j.breast.2015.07.008](https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.07.008), indexed in Pubmed: [26253814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26253814/).
2. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol*. 2020; 38(17): 1951–1962, doi: [10.1200/JCO.19.02488](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02488), indexed in Pubmed: [32330069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32330069/).
3. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022; 387(1): 9–20, doi: [10.1056/NEJMoa2203690](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690), indexed in Pubmed: [35665782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35665782/).

Zofia Lewandowska, Marta Olszyna-Serementa, Magdalena Knetki-Wróblewska 

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

Wewnątrzczaszkowa aktywność brygatynibu i algorytm postępowania u chorych z oligoprogresją

Intracranial activity of brigatinib and management algorithm in patients with oligoprogression

Adres do korespondencji:

Lek. Zofia Lewandowska
 Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
 Narodowy Instytut Onkologii
 — Państwowy Instytut Badawczy
 im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa
 e-mail: zofia.lewandowska@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

Leki ukierunkowane molekularnie istotnie poprawiły przeżywalność chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami w genach *ALK*, *EGFR* i *ROS1*. Inhibitory kinaz tyrozynowych kolejnych generacji charakteryzują się większą skutecznością w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. W przypadku wystąpienia oligoprogresji dotychczasowe obserwacje wskazują na możliwość kontynuowania leczenia systemowego pod warunkiem potwierdzenia korzyści w zakresie pozostałych zmian chorobowych, aczkolwiek właściwe postępowanie nie było oceniane prospektywnie. W opisanym przypadku chora otrzymywała brygatynib i w momencie powiększenia się jednej ze zmian przerzutowych zastosowano leczenie miejscowe pod postacią radioterapii stereotaktycznej i kontynuowano leczenie systemowe. W niniejszej pracy uzasadniono wybór leczenia o wysokiej skuteczności i jednocześnie o dopuszczalnym profilu toksyczności dla osoby młodej, w dobrym stanie ogólnym, z długim przewidywanym czasem przeżycia.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, rearanżacja w genie *ALK*, leki ukierunkowane molekularnie, oligoprogresja, choroba oligometastatyczna, radioterapia stereotaktyczna

ABSTRACT

Molecularly targeted drugs have significantly improved the survival of non-small cell lung cancer patients with mutations in the *ALK*, *EGFR* and *ROS1* genes. Next-generation tyrosine kinase inhibitors have greater efficacy within the central nervous system. Observations to date suggest that systemic treatment may be continued, provided that benefit in the remaining lesions is confirmed, although the appropriate treatment has not been evaluated prospectively. In the case described here, the patient received brigatinib and when one of the metastatic lesions enlarged, local treatment in the form of stereotactic radiotherapy was applied and systemic treatment was continued. The present study justifies the choice of a treatment with high efficacy and, at the same time, an acceptable toxicity profile for a young patient in good general condition with a long expected survival time.

Keywords: non-small cell lung cancer, *ALK* gene rearrangement, molecularly targeted drugs, oligoprogression, oligometastatic disease, stereotactic radiotherapy

Copyright © 2023 Via Medica

ISSN 2450-1646

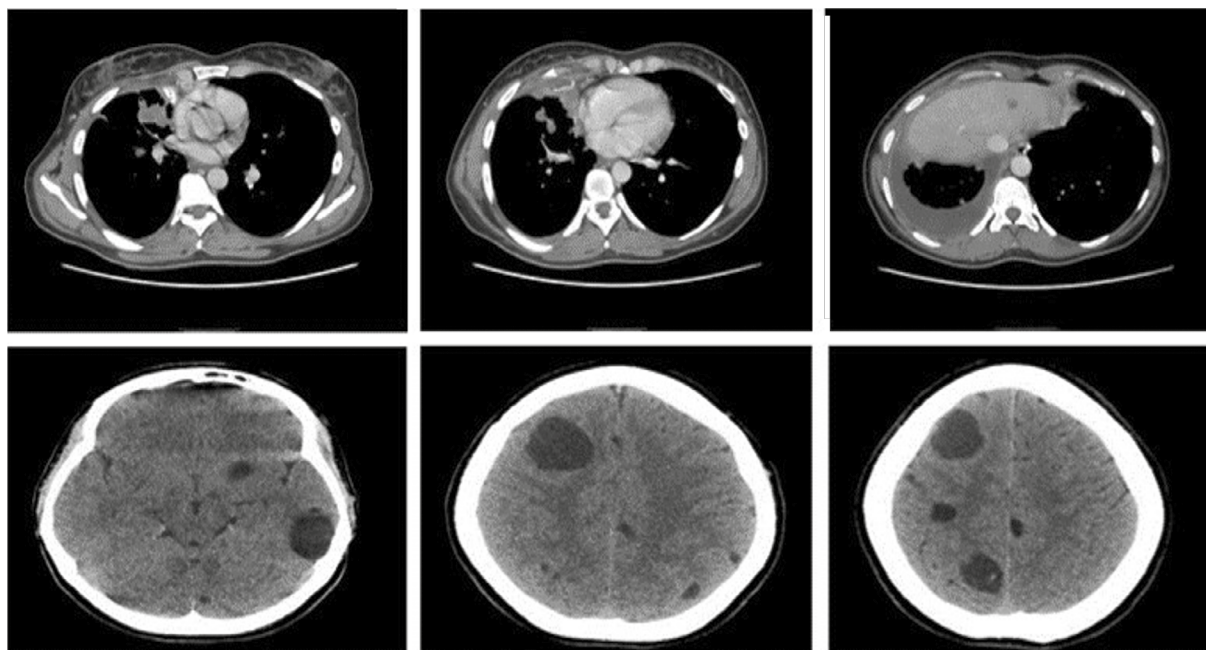
e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 5: 397-402

Wprowadzenie

Rak płuca pozostaje nowotworem o niepomyślnym rokowaniu i stanowi najczęstszą przyczynę zgonu z powodu chorób nowotworowych w Polsce u mężczyzn i kobiet [1]. Szczególną grupę chorych stanowią osoby z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca i obecnością rearanżacji w genie

ALK. Częstość występowania zaburzenia szacuje się na 5-7% [2]. Chorzy z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością rearanżacji w genie *ALK* są szczególnie narażeni na rozsiew choroby do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). U 50-60% chorych zmiany wtórne występują w momencie rozpoznania lub pojawiają się podczas obserwacji.



Rycina 1. Zaawansowanie zmian w momencie kwalifikacji do leczenia brygatynibem (archiwum NIO-PIB)

Leczeniem z wyboru u omawianych chorych są drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej ALK (TKI ALK). Obecnie w Polsce do leczenia w pierwszej linii dostępny jest kryzotynib (inhibitor pierwszej generacji) oraz alektynib, brygatynib i cerytynib (inhibitory drugiej generacji), które charakteryzują się wyższą skutecznością od kryzotynibu (w tym również w zakresie aktywności wewnątrzczaszkowej) [3]. Przedmiotem dyskusji pozostaje postępowanie u chorych z obecnością przerzutów w OUN i progresją w tym obszarze w trakcie leczenia systemowego.

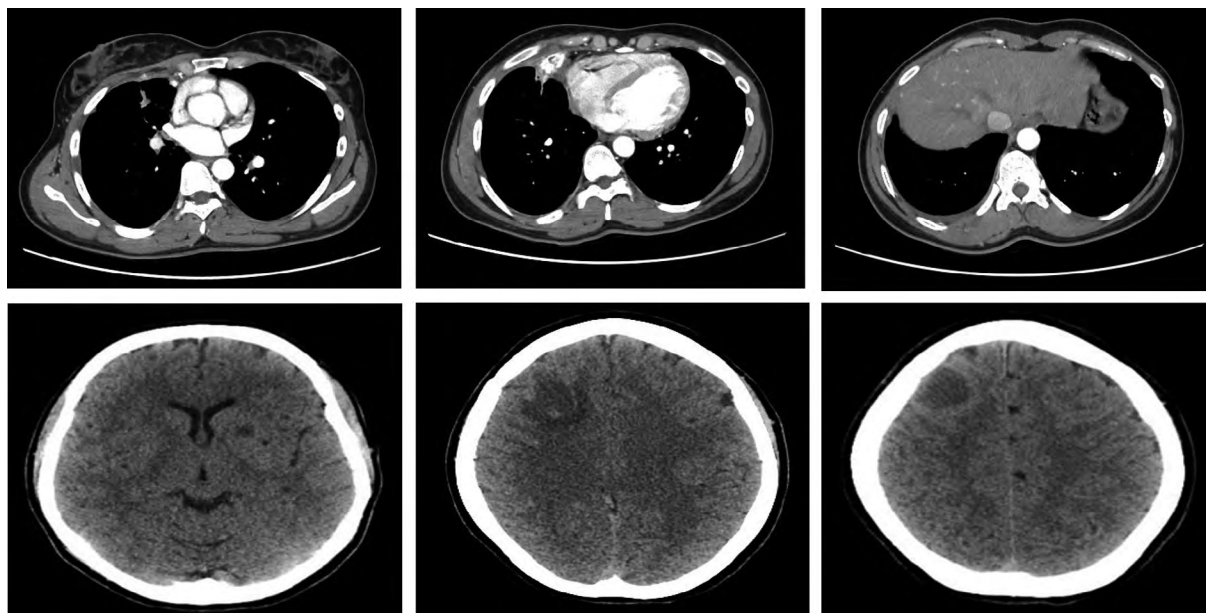
W niniejszym artykule opisano przypadek chorej z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca z potwierdzoną rearanżacją w genie *ALK* w IV stopniu klinicznego zaawansowania (z mnogimi zmianami wtórnymi w OUN), którą zakwalifikowano do leczenia brygatynibem.

Opis przypadku

Kobieta w wieku 40 lat z negatywnym wywiadem wobec chorób współistniejących i nikotynizmu zgłosiła się do lekarza POZ z powodu utrzymującego się przez kilka tygodni kaszlu. W rentgenografii (RTG) klatki piersiowej opisano obecność podejrzanych zmian guzkowych oraz obecność płynu w jamie opłucnej prawej, wymagające pogłębienia diagnostyki. W wykonanym badaniu tomografii komputerowej (TK) opisano liczne zmiany guzkowe zlewające się wokół wnęki płuca prawego, znaczną ilość płynu w prawej jamie opłucnej oraz zmiany o charakterze przerzutowym w trzonach kręgów piersiowych. Chorą ho-

spitalizowano na oddziale chirurgii, gdzie wykonano wideotorakoskopię z pobraniem wycinków z opłucnej ściennej oraz pobraniem płynu. Na podstawie badania histologicznego rozpoznano raka gruczołowego płuca i skierowano chorą do Narodowego Instytutu Onkologii — Państwowego Instytutu Badawczego (NIO-PIB) w Warszawie. Z uwagi na IV stopień klinicznego zaawansowania pogłębiono diagnostykę o wykonanie badań molekularnych metodą sekwencjonowania nowej generacji (NGS, *next generation sequencing*), ocenę ekspresji PD-L1 (ligand dla receptora programowanej śmierci, *programmed death-ligand 1*) oraz TK klatki piersiowej i OUN. W badaniach obrazowych uwidoczniło się liczne guzki w prawej opłucnej i w szczelinach międzypłatowych, liczne zmiany wtórne w obu płatach wątroby i w kośćcu oraz liczne rozlane zmiany o gęstości płynowej w obu półkulach mózgu, prezentujące nietypowy obraz torbielowatych zmian metastatycznych (ryc. 1).

W badaniu NGS zidentyfikowano fuzję z udziałem genu *ALK; EML4[7]-ALK* [20]. W badaniu immunohistochemicznym nie stwierdzono ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych. W momencie kwalifikacji do leczenia stan chorej był dobry, nie obserwowano objawów neurologicznych i objawów wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Chora zgłaszała suchy kaszel w 1. stopniu nasilenia związany z chorobą podstawową. Podjęto decyzję o włączeniu inhibitora kinazy tyrozynowej drugiej generacji — brygatynib stosowano w dobowej dawce początkowej 90 mg, a następnie w pełnej dawce 180 mg. Po trzech miesiącach leczenia uzyskano częściową regresję zmian w obrębie klatki piersiowej, wątroby



Rycina 2. Ocena odpowiedzi na leczenie — po trzech miesiącach terapii brygatynibem (archiwum NIO-PIB)

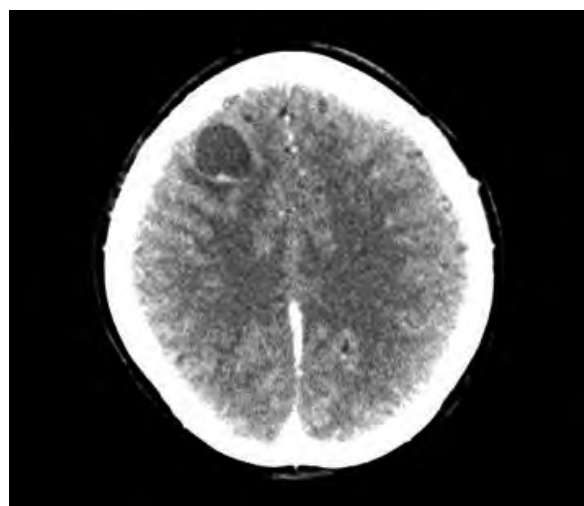
oraz mózgu (ryc. 2). Cztery miesiące po rozpoczęciu leczenia wystąpiły działania niepożądane pod postacią zmian skórnych o charakterze wysypki na skórze pleców i dekoltu oraz suchego kaszlu. Ze względu na 1. stopień nasilenia według klasyfikacji *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) kontynuowano leczenie brygatynibem, stosując leczenie miejscowe zmian skórnych.

Po 12 miesiącach leczenia w badaniu TK OUN opisano podejrzenie progresji jednej ze zmian w płacie czołowym, co potwierdzono w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (ryc. 3).

Jednocześnie obserwowano utrzymującą się pozaczaszkową kontrolę choroby podstawowej. Chora pozostawała w bardzo dobrym stanie ogólnym [*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) — 0] i nie miała objawów wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Po konsultacji radioterapeutycznej zdecydowano o zakwalifikowaniu chorej do radioterapii stereotaktycznej (SBRT, *stereotactic body radiation therapy*) na obszar guza w płacie czołowym prawym. Przeprowadzono napromienianie na obszar przerzutu do mózgu z marginesem 2 mm w dawce frakcyjnej 600 cGy do dawki całkowitej 3000 cGy w warunkach fotonów X6MeV techniką HyperArc (ryc. 4). Chora kontynuuje leczenie brygatynibem (wstrzymano stosowanie leku na czas napromieniania).

Omówienie

Stosowanie leków ukierunkowanych molekularnie — ze względu na skuteczność i dobrą tolerancję — jest

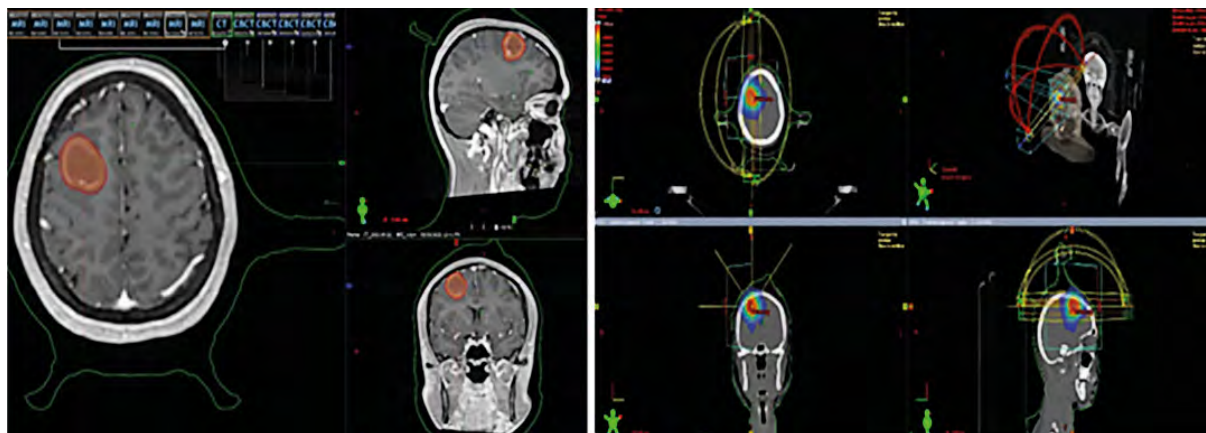


Rycina 3. Oligoprogresja w obrębie płata czołowego — obraz w TK (archiwum NIO-PIB)

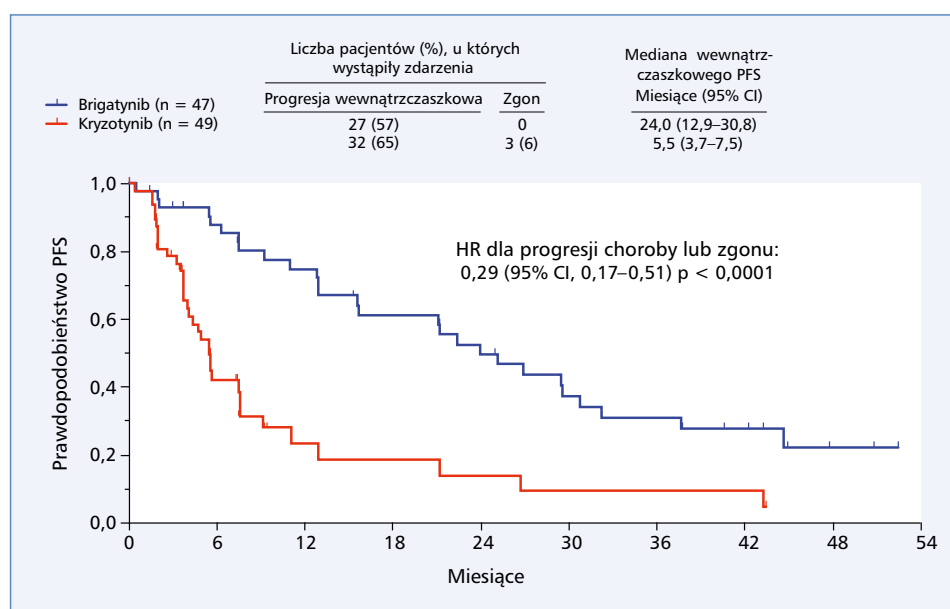
postępowaniem z wyboru u chorych z obecnością rearanżacji w genie *ALK*. Wyniki badań rejestracyjnych oraz zapisy dostępnego w Polsce Programu Lekowego B.6. determinują decyzje terapeutyczne.

Wewnątrzczaszkowa aktywność brygatynibu

W opisywanym przypadku chorą zakwalifikowano do leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej *ALK* drugiej generacji (brygatynib). W badaniu rejestracyjnym ALTA-1L wartość brygatynibu oceniono względem kryzotynibu i wykazano przewagę inhibitora drugiej generacji. Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall*



Rycina 4. Plan leczenia chorej — napromienianie stereotaktyczne techniką łukową



Rycina 5. Czas przeżycia wolny od wewnętrzczaszkowej progresji choroby u chorych z obecnością przerzutów do mózgu w momencie rozpoznania choroby [3]; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolny od progresji; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka

survival) wyniosły odpowiednio 24 i 11 miesięcy [iloraz ryzyka (HR, *hazard ratio*) = 0,48; 95-procentowy zakres ufności (CI, *confidence interval*) 0,35–0,66; $p < 0,0001$] [3]. W kolejnych analizach badania udokumentowano przewagę brigatynibu wobec kryzotynibu również wobec zmian zlokalizowanych w OUN (ryc. 5). Czas wolny od progresji wewnętrzczaszkowej (icPFS, *intracranial progression free-survival*) u chorych z pierwotną obecnością przerzutów w mózgu (38% — 96 z 275 badanych) wyniósł — odpowiednio dla brigatynibu i kryzotynibu — 23,9 i 5,5 miesiąca (HR = 0,29; 95% CI 0,17–0,51). Większą korzyść obserwowano u chorych bez wcześniejszej radioterapii na obszar OUN (HR = 0,25; 95% CI 0,08–0,75) niż u chorych poddanych radioterapii przed rozpoczęciem leczenia systemowego (HR = 0,76; 95%

CI 0,27–2,12). W całej populacji stosowanie brigatynibu pozwoliło na redukcję ryzyka wznowy wewnętrzczaszkowej [3]. Dobry stan ogólny przedstawianej chorej oraz nieobecność objawów neurologicznych uzasadniał włączenie leczenia brigatynibem bez pierwotnego leczenia miejscowego. Pozwoliło to na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi w obszarze mózgowia.

Profil bezpieczeństwa

Chorzy otrzymujący brigatynib i inne inhibitory ALK dobrze tolerują leczenie i deklarują satysfakcjonującą jakość życia przez długi czas. W badaniu ALTA-1L najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi brigatynibu były: biegunka (49%), wzrost aktywności kinazy

Tabela 1. Wybrane wyniki leczenia skojarzonego u chorych z przerzutami w mózgu

Autor	Liczba chorych	Lek	icPFS	PFS2
Takeda, 2013 [16]	7	Kryzotynib	Bd	5,5
Costa, 2015 [15]	109	Kryzotynib	7	4,5
Weickhardt, 2012 [17]	38	Kryzotynib	9	6,2

icPFS (*intracranial progression-free survival*) — czas przeżycia do progresji wewnątrzczaszkowej, PFS2 — czas przeżycia do systemowej progresji po leczeniu miejscowym zmian w ośrodkowym układzie nerwowym

kreatynowej (39%), nudności (26%), kaszel (25%) i nadciśnienie tętnicze (23%). Śródmiażdżowe zapalenie płuc odnotowano u 4% chorych, które u większości chorych wystąpiło w pierwszych dniach stosowania brygatynibu [3].

Progresja wewnątrzczaszkowa

W przypadku progresji w obrębie OUN można rozważyć zastosowanie leczenia chirurgicznego, radioterapii całego mózgowia lub SBRT. Wybór zależy od liczby, umiejscowienia i wymiarów przerzutów oraz stanu ogólnego chorych, odpowiedzi na leczenie w lokalizacjach pozaczaszkowych i ogólnego rokowania. W przeszłości metodą stosowaną najczęściej było napromienianie całego mózgowia (WBRT, *whole brain radiotherapy*), co pozwalało na kontrolę zmian przerzutowych oraz profilaktykę w pozostałym obszarze mózgowia. Okolicznościami uzasadniającymi kwalifikację do WBRT był dobry stan ogólny chorych i kontrola choroby pozaczaszkowej. Należy jednak podkreślić, że WBRT wiąże się z ryzykiem wystąpienia wczesnych i późnych działań niepożądanych. Szereg testów neurologicznych wykonanych w trakcie badań klinicznych oceniających WBRT wykazało znaczne deficyty funkcji poznawczych u większości chorych [4]. Dlatego istotna jest ocena wartości bardziej precyzyjnych metod leczenia miejscowego.

W holenderskim badaniu III fazy porównującym SBRT i radioterapię całego mózgowia pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena jakości życia [5]. Stan neurologiczny chorych był weryfikowany za pomocą skali Barthel, kwestionariuszy *European Organization for Research and Treatment in Cancer (EORTC) QLQ C30* oraz *BR23* i *Hopkins Verbal Learning Test*. Pierwsze analizy wyników wykazały znacznie lepszą jakość funkcjonowania u chorych, którzy otrzymali SBRT.

Skuteczność SBRT hipofrakcjonowanej potwierdzona została w badaniu porównawczym trzech metod dawkowania — $5 \times 6-7$ Gy (A: 72 badanych), 10×4 Gy (B: 59 badanych) and 7×5 Gy (C: 97 badanych). Mediana OS we wszystkich grupach wynosiła 16 miesięcy. Wskaźniki całkowitej odpowiedzi (CR, *complete response*), częściowej odpowiedzi (PR, *partial response*), stabilizacji (SD, *stable disease*) i progresji (PD, *progressive disease*) zanotowano — odpowiednio — u 42%, 30%, 21% i 7% chorych. Stopień nasilenia działań niepożądanych zale-

żał od sposobu frakcjonowania. Schemat B — 10×4 Gy był najlepiej tolerowany przez pacjentów [12].

W przypadku opisywanej chorej obserwowano wzrost jednej ze zmian, przy jednocześnie utrzymującej się odpowiedzi na leczenie w obrębie guza pierwotnego i innych zmian wtórnych opisanych w wyjściowym badaniu TK.

W 2020 roku Europejskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej (ESTRO, *European Society Radiation Oncology*) i Amerykańskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej (ASTRO, *American Society for Radiation Oncology*) opublikowały dokument opracowany przez grupę ekspertów definiujący chorobę oligometastatyczną oraz określający zalecenia leczenia. Oligoprogresję zdefiniowano jako progresję w zakresie 1–5 przerzutów, które spełniają kryteria kwalifikacji do leczenia radykalnego przy jednoczesnej stabilizacji zmian pierwotnych [13]. Obecnie toczy się badanie OligoCare (EORTAC 1811 study, NCT03818503), które ma na celu między innymi określenie sposobu postępowania w momencie oligoprogresji i doprecyzowanie definicji choroby oligometastatycznej.

W przypadku izolowanej oligoprogresji w mózgowiu, którą obserwowano u opisywanej chorej, rekomenduje się radioterapię jako miejscowe przełamanie oporności na TKI [14]. Takie postępowanie wydłuża czas do systemowej progresji choroby, choć dane literaturowe odnoszące się do tego zagadnienia w grupie chorych z re-aranżacją w genie *ALK* wciąż są ograniczone (wybrane informacje przedstawiono w tab. 1) [15–18].

Podsumowanie

W opisywanym przypadku skuteczność leczenia TKI udokumentowano w obrębie mózgowia i pozaczaszkowo. W przypadku choroby oligometastatycznej uzasadnione jest leczenie miejscowe pozwalające na utrzymanie postępowania systemowego, które jest skuteczne i daje szansę na wydłużenie czasu przeżycia. Radioterapia stereotaktyczna staje się metodą z wyboru w sytuacji oligoprogresji choroby. Ze względu na precyzję zastosowania dużej dawki promieniowania oraz możliwość oszczędzenia zdrowej tkanki SBRT jest oczywistą alternatywą postępowania u osób młodych, w dobrym stanie ogólnym, z długim przewidywanym czasem przeżycia.

Informacje o artykule i deklaracje

Konflikt interesów

Z.L., M.O.-S.: deklarują brak konfliktu interesów.

M.K.-W.: otrzymała honoraria wykładowe i grant edukacyjny od firmy Takeda.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska Ur, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. <http://onkologia.org.pl/raporty/> (20.10.2022).
2. Du X, Shao Y, Qin HF, et al. ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Thorac Cancer*. 2018; 9(4): 423–430, doi: [10.1111/1759-7714.12613](https://doi.org/10.1111/1759-7714.12613), indexed in Pubmed: [29488330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29488330/).
3. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK inhibitor-naïve advanced ALK-positive NSCLC: final results of phase 3 ALTA-1L trial. *J Thorac Oncol*. 2021; 16(12): 2091–2108, doi: [10.1016/j.jtho.2021.07.035](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.035), indexed in Pubmed: [34537440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34537440/).
4. Wilke C, Grosshans D, Duman J, et al. Radiation-induced cognitive toxicity: pathophysiology and interventions to reduce toxicity in adults. *Neuro Oncol*. 2018; 20(5): 597–607, doi: [10.1093/neuonc/nox195](https://doi.org/10.1093/neuonc/nox195), indexed in Pubmed: [29045710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29045710/).
5. Hartgerink D, Bruynzeel A, Eekers D, et al. Quality of life among patients with 4 to 10 brain metastases after treatment with whole-brain radiotherapy vs. stereotactic radiotherapy: a phase III, randomized, Dutch multicenter trial. *Ann Palliat Med*. 2022; 11(4): 1197–1209, doi: [10.21037/apm-21-1545](https://doi.org/10.21037/apm-21-1545), indexed in Pubmed: [34806396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34806396/).
6. Ceddia S, Codacci-Pisanelli G. Treatment of brain metastases in ALK-positive non-small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021; 165: 103400, doi: [10.1016/j.critrevonc.2021.103400](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103400), indexed in Pubmed: [34147645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34147645/).
7. Dhermain F, Noël G, Antoni D, et al. Role of radiation therapy in brain metastases management. *Cancer Radiother*. 2020; 24(6-7): 463–469, doi: [10.1016/j.canrad.2020.06.013](https://doi.org/10.1016/j.canrad.2020.06.013), indexed in Pubmed: [32828669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32828669/).
8. Udupa K, Rajendranath R, Sagar TG. Comparison study of quality of life in advanced lung cancer patients on tyrosine kinase inhibitor and platinum doublet chemotherapy. *Indian J Cancer*. 2017; 54(1): 161–163, doi: [10.4103/0019-509X.219558](https://doi.org/10.4103/0019-509X.219558), indexed in Pubmed: [29199681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29199681/).
9. Halasz LM, Uno H, Punglia RS, et al. Comparative effectiveness of stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from breast or non-small cell lung cancer. *Cancer*. 2016; 122(13): 2091–2100, doi: [10.1002/ncr.30009](https://doi.org/10.1002/ncr.30009), indexed in Pubmed: [27088755](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27088755/).
10. Brown PD, Ahluwalia MS, Khan OH, et al. Whole-brain radiotherapy for brain metastases: evolution or revolution? *J Clin Oncol*. 2018; 36(5): 483–491, doi: [10.1200/JCO.2017.75.9589](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.9589), indexed in Pubmed: [29272161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29272161/).
11. Fahrig A, Ganslandt O, Lambrecht U, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases—results from three different dose concepts. *Strahlenther Onkol*. 2007; 183(11): 625–630, doi: [10.1007/s00066-007-1714-1](https://doi.org/10.1007/s00066-007-1714-1), indexed in Pubmed: [17960338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17960338/).
12. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol*. 2020; 148: 157–166, doi: [10.1016/j.radonc.2020.04.003](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.04.003), indexed in Pubmed: [32388150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32388150/).
13. Campo M, Al-Halabi H, Khandekar M, et al. Integration of stereotactic body radiation therapy with tyrosine kinase inhibitors in stage IV oncogene-driven lung cancer. *Oncologist*. 2016; 21(8): 964–973, doi: [10.1634/theoncologist.2015-0508](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0508), indexed in Pubmed: [27354669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27354669/).
14. Franceschini D, De Rose F, Cozzi S, et al. The use of radiation therapy for oligoprogressive/oligopersistent oncogene-driven non small cell lung cancer: State of the art. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020; 148: 102894, doi: [10.1016/j.critrevonc.2020.102894](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102894), indexed in Pubmed: [32062314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32062314/).
15. Costa DB, Shaw AT, Ou SHI, et al. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol*. 2015; 33(17): 1881–1888, doi: [10.1200/JCO.2014.59.0539](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.0539), indexed in Pubmed: [25624436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25624436/).
16. Takeda M, Okamoto I, Nakagawa K. Clinical impact of continued crizotinib administration after isolated central nervous system progression in patients with lung cancer positive for ALK rearrangement. *J Thorac Oncol*. 2013; 8(5): 654–657, doi: [10.1097/JTO.0b013e31828c28e7](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31828c28e7), indexed in Pubmed: [23584297](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23584297/).
17. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012; 7(12): 1807–1814, doi: [10.1097/JTO.0b013e3182745948](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182745948), indexed in Pubmed: [23154552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23154552/).
18. Borghetti P, Bonù ML, Giubolini R, et al. Concomitant radiotherapy and TKI in metastatic EGFR- or ALK-mutated non-small cell lung cancer: a multicentric analysis on behalf of AIRO lung cancer study group. *Radiol Med*. 2019; 124(7): 662–670, doi: [10.1007/s11547-019-00999-w](https://doi.org/10.1007/s11547-019-00999-w), indexed in Pubmed: [30771218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30771218/).

VI Kongres Onkologii Polskiej

Warszawa,
17–19 października 2024 roku



www.kongres.pto.med.pl



23-0308.001.012

ORGANIZATOR



ORGANIZATOR
TECHNICZNY



30
LAT

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

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO Shingrix proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań. Szczepionka przeciw półpaścowi (rekombinowana, z adiuwantem) **SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY** Po rekonstytucji jedna dawka (0,5 ml) zawiera: Glikoproteina E – antygen³ wirusa *Varicella zoster*¹ 50 mikrogramów, ¹ Wirus *Varicella zoster* = VZV ² związany z adiuwantem ASO₁, zawierającym: ekstrakt roślinny *Quillaja saponaria* Molina, frakcja 21 (QS-21) 50 mikrogramów, 3-O-deacylo-4'-monofosforylo lipid A (MPL) uzyskiwany z *Salmonella minnesota* 50 mikrogramów, ³ glikoproteina E (gE) wytwarzana w komórkach jainika chomika chińskiego (CHO) metodą rekombinacji DNA. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 „Wykaz substancji pomocniczych” Charakterystyki Produktu Leczniczego. **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA** Proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań. Proszek ma biały kolor. Zawiesina jest opalizującym płynem, bezbarwnym do lekko brązowego. **SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE** **Wskazania do stosowania** Szczepionka Shingrix jest wskazana do profilaktyki półpaśca (*herpes zoster*, HZ) oraz neuralgii półpaścowej (ang. post-herpetic neuralgia, PHN) u: osób w wieku 50 lat i starszych, osób w wieku 18 lat i starszych, o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpaście. Szczepionkę Shingrix należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami. **Dawkowanie i sposób podawania** **Dawkowanie** Schemat szczepienia podstawowego składa się z dwóch dawek po 0,5 ml: dawki początkowej oraz drugiej dawki podanej 2 miesiące później. Jeśli jest konieczność zastosowania elastycznego schematu szczepienia, druga dawka może być podana w okresie 2 do 6 miesięcy po podaniu pierwszej dawki. U osób, u których występuje lub może wystąpić niedobór odporności lub obniżenie odporności związane z chorobą lub stosowaną terapią, i dla których korzystne byłoby zastosowanie skróconego schematu szczepienia, druga dawka szczepionki może być podana w okresie 1 do 2 miesięcy po podaniu pierwszej dawki. Konieczność podawania dawek przypominających po szczepieniu podstawowym nie została określona. Szczepionka Shingrix może być podawana zgodnie z tym samym schematem szczepienia osobom wcześniej zaszczepionym żywą atenuowaną szczepionką przeciw półpaścowi. Szczepionka Shingrix nie jest wskazana do stosowania w celu zapobiegania ospie wietrznej jako pierwotnej infekcji wirusem VZV. **Dzieci i młodzież** Nie określono profilu bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania szczepionki Shingrix u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne. **Sposób podawania** Wyłącznie do wstrzykiwania domięśniowego, najlepiej w mięsień naramienny. Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6. **Specjalne środki ostrożności** dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania: Charakterystyki Produktu Leczniczego. **Przeciwwskazania** Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania** **Identyfikowalność** W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. **Przed podaniem szczepionki** Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciu, należy zawsze zapewnić możliwość odpowiedniego leczenia i nadzoru na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej po szczepieniu. Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek, podanie szczepionki Shingrix należy odroczyć u pacjentów z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką. Występowanie dawek przypominających na przykład przebiegnięcia, nie powinno być powodem odroczenia szczepienia. Tak jak w przypadku każdej szczepionki, ochronna odpowiedź immunologiczna może nie wystąpić u wszystkich zaszczepionych. Szczepionka ta jest przeznaczona wyłącznie do profilaktyki i nie jest przeznaczona do leczenia choroby stwierdzonej klinicznie. Szczepionki Shingrix nie należy podawać donaczyniowo ani śródskórnie. Podawanie podskórne nie jest zalecane. Omyłkowe podanie drogą podskórną może prowadzić do nasilenia przejściowych, miejscowych reakcji. Szczepionka Shingrix powinna być ostrożnie stosowana u osób z trombocytopenią lub innymi zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ po domięśniowym podaniu szczepionki może u nich wystąpić krwawienie. Do krótkotrwałej utraty przytomności (omdlenia) - jako reakcji psychogennej na wkłucie igły - może dojść po, a nawet przed podaniem jakiegokolwiek szczepionki. Może temu towarzyszyć szereg objawów neurologicznych, takich jak przejściowe zaburzenia widzenia, zaburzenia czucia (parestezje) oraz toniczno-kloniczne ruchy kończyn podczas powracania przytomności. Ważne jest, aby być przygotowanym i postępować w sposób pozwalający uniknąć obrażeń w wyniku omdlenia. W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym po wprowadzeniu do obrotu u osób w wieku 65 lat lub starszych, w okresie 42 dni po podaniu szczepionki Shingrix obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu Guillain-Barré (szacunkowo 3 przypadki więcej na milion podanych dawek). Dostępne informacje są niewystarczające do ustalenia związku przyczynowego ze szczepionką Shingrix. Brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa, immunogenności oraz skuteczności, które uzasadniałyby zastąpienie dawki szczepionki Shingrix dawką innej szczepionki przeciw półpaścowi. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania szczepionki Shingrix u osób z wcześniej przeżytym półpaścem. Dlatego też pracownicy ochrony zdrowia muszą indywidualnie ocenić korzyści i ryzyko związane ze szczepieniem przeciw półpaścowi danej osoby. **Substancje pomocnicze** Ta szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od sodu”. Ta szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od potasu”. **Działania niepożądane** **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa** U osób dorosłych w wieku 50 lat i starszych, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból w miejscu wstrzyknięcia (łącznie u 68,1% po podaniu dawki; silny u 3,8% po podaniu dawki), ból mięśni (łącznie u 32,9% po podaniu dawki; silny u 2,9% po podaniu dawki), uczucie zmęczenia (łącznie u 32,2% po podaniu dawki; nasilone u 3% po podaniu dawki) oraz ból głowy (łącznie u 26,3% po podaniu dawki; silny u 1,9% po podaniu dawki). Większość tych działań nie była długotrwała (średni czas trwania 2 do 3 dni). Działania niepożądane określone jako silne trwały 1 do 2 dni. U osób dorosłych w wieku ≥ 18 lat z niedoborem odporności lub obniżoną odpornością w związku z chorobą lub stosowaną terapią (określanych jako pacjenci o upośledzonej odporności, ang. immunocompromised, IC), profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym u dorosłych pacjentów w wieku 50 lat i starszych. Istnieją ograniczone dane dotyczące dorosłych w wieku 18–49 lat o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpaście, u których nie występuje upośledzenie odporności. Generalnie, częstość występowania niektórych działań niepożądanych była większa u pacjentów w młodszych grupach wiekowych: - badania dotyczące osób w wieku ≥ 18 lat z upośledzoną odpornością (analiza zbiorcza): ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, ból mięśni, ból głowy, dreszcze oraz gorączka występowały częściej u osób w wieku 18–49 lat w porównaniu do osób w wieku 50 lat i starszych. - badania dotyczące osób w wieku ≥ 50 lat (analiza zbiorcza): ból mięśni, zmęczenie, ból głowy, dreszcze, gorączka oraz objawy żołądkowo-jelitowe występowały częściej u osób w wieku 50–69 lat w porównaniu do osób w wieku 70 lat i starszych. **Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych** Przedstawiony poniżej profil bezpieczeństwa opiera się na zbiorczej analizie danych uzyskanych w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, obejmujących 5 887 osób dorosłych w wieku 50–69 lat oraz 8 758 dorosłych w wieku ≥ 70 lat. W badaniach klinicznych dotyczących osób w wieku ≥ 18 lat z upośledzoną odpornością (1 587 pacjentów), profil bezpieczeństwa był zgodny z informacjami zawartymi w Tabeli 1 poniżej. W tabeli poniżej przedstawiono również działania niepożądane zgłaszane w ramach monitorowania po wprowadzeniu do obrotu. Zgłaszane działania niepożądane wymieniono zgodnie z następującymi kategoriami częstości: Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$ to $< 1/100$); Niezbyt często ($\geq 1/1 000$ to $< 1/100$); Rzadko ($\geq 1/10 000$ to $< 1/1 000$); Bardzo rzadko ($< 1/10 000$). W obrębie każdej kategorii częstości, działania niepożądane wymieniono w kolejności zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów ¹	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka, obrzęk naczyńioruchowy ²
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	objawy żołądkowo-jelitowe (w tym: nudności, wymioty, biegunka i/lub ból brzucha)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	ból mięśni
	Niezbyt często	ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, zaczerwienienie, obrzęk), uczucie zmęczenia, dreszcze, gorączka
	Często	świąd w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie

¹ Zgodnie z terminologią MedDRA (ang. medical dictionary for regulatory activities)

² Działania niepożądane ze spontanicznych zgłoszeń

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 do 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>. **Przedawkowanie** Nie zgłoszono przypadków przedawkowania. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** GlaxoSmithKline Biologicals S.A. Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgia **NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I NAZWA ORGANU, KTÓRY JE WYDAŁ** EU/1/18/1272/001, EU/1/18/1272/002 Komisja Europejska. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI** Produkt leczniczy wydawany na receptę. **DATA PRZYGOTOWANIA INFORMACJI O LEKU** Grudzień 2022 r.

Wszystkie działania niepożądane produktów leczniczych należy zgłaszać do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, GSK Services Sp. z o.o., ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa, tel. (22) 576-90-00, fax (22) 576-92-81 i/lub 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, zgodnie z zasadami monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych. Formularz zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego dostępny jest na stronie Urzędu www.urpl.gov.pl lub stronie głównej GSK - pl.gsk.com.

Shingrix jest nazwą zastrzeżoną. Wydaje się z przepisu lekarza. Przed przepisaniem i zastosowaniem należy zapoznać się z pełną informacją o leku. Charakterystyka Produktu Leczniczego oraz dalsze informacje o leku dostępne na życzenie: GSK Commercial Sp. z o.o., ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa, tel.: 22576 90 00, fax:22 576 90 01, www.gsk.com.pl prowadzący reklamę leku na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego.

Znaki towarowe stanowią własność spółek z grupy GSK lub przedmiot licencji im udzielonych. ©[2023] Spółki z grupy GSK lub ich licencjodawcy.

1. ChPL Shingrix, <https://pl.gsk.com/pl-pl/produkty/lista-szczepionek/shingrix/> (dostęp: luty 2023) 2. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2008;57(RR-5):1 3. Kawai K i wsp. *BMJ Open* 2014;4:e004833. 4. Gauthier A i wsp. *Epidemiol Infect* 2009;137:38–47 5. CDC;2019;1-6:Clinical Overview (v1.0) - VZV leads to shingles (p.1) 6. Lal H i wsp. *N Engl J Med.* 2015 May;372(22):2087-96 7. ChPL Zostavax, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zostavax-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: luty 2023) 8. Strezova A i wsp. *Open Forum Infect Dis* 2022;9:ofac485; 9. Boutry C i wsp. *Clin Infect Dis.* 2022;74(8):1459-1467

MOŻESZ ZAPOBIEC CIERPIENIU Z POWODU PÓŁPAŚCA¹

**NIE CZEKAJ! POROZMAWIAJ Z PACJENTAMI O PROFILAKTYCE!
SZCZEPIENIE TO DŁUGOTRWAŁA OCHRONA PRZED PÓŁPAŚCEM.⁸**



Nawet **co trzecia osoba**, która przechorowała ospę wietrzną, może zachorować na półpasiec. Ryzyko zachorowania gwałtownie wzrasta **po 50 roku życia**.²⁻⁴



Półpasiec to nie tylko wysypka – może mu towarzyszyć **dotkliwy ból**, mogący utrzymywać się **nawet latami w formie neuralgii popółpaścowej**.⁵



SHINGRIX – jedyna szczepionka o udowodnionej, **97% skuteczności w profilaktyce półpaśca**, u osób w wieku **≥50lat**.^{1,6,7,*}



Udokumentowana długotrwała ochrona przed półpaścem do 10 roku po szczepieniu. Potwierdzony korzystny profil bezpieczeństwa.^{8,9,#}



Szczepionka **SHINGRIX** jest wskazana do profilaktyki półpaśca oraz neuralgii popółpaścowej u:¹

- osób w wieku 50 lat i starszych
- osób w wieku 18 lat i starszych, o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.

Działania niepożądane po podaniu szczepionki Shingrix: Bardzo często (≥1/10): ból głowy, objawy żołądkowo-jelitowe (w tym: nudności, wymioty, biegunka i/lub ból brzucha), ból mięśni, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, zaczerwienienie, obrzęk), uczucie zmęczenia, dreszcze, gorączka. Często (od ≥1/100 do <1/10): świąd w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie.¹

* W badaniu ZOE-50, RZV wykazała skuteczność kliniczną przeciw HZ na poziomie 97,2% (95% CI: 93,7–99,0) u osób dorosłych w wieku ≥50 lat; n/N RZV (6/7344) w porównaniu z placebo (210/7415). W badaniu ZOE-70, RZV wykazała skuteczność kliniczną przeciw HZ na poziomie 91,3% (95% CI: 86,8–94,5), na podstawie analizy zbiorczej danych dotyczących uczestników w wieku ≥ 70 lat; n/N RZV (25/8250) w porównaniu z placebo (284/8346).¹

Cel pierwszorzędowy (analiza opisowa): skuteczność kliniczna szczepionki wobec HZ w okresie trwania badania ZOSTER-049. Okres obserwacji w analizie pośredniej: >4 lata w badaniu ZOSTER-049, od dnia zamknięcia bazy danych (DLP) – średnio 5,6 [±0,3] do 9,6 [±0,3] lat po szczepieniu w badaniach ZOE – 50/70. Przypadki HZ (n/N) w grupie, której podano RZV (84/13881) i grupie kontrolnej (765/13881). Brakuje danych z roku 5, ponieważ w tym roku nastąpiła przerwa między badaniami ZOE – 50/70 a badaniem ZOSTER-049 mającym na celu obserwację pacjentów.^{8,9}



SHINGRIX
SZCZEPIONKA PRZECIW PÓŁPAŚCOWI
(REKOMBINOWANA, Z ADIUWANTEM)



Programy lekowe w onkologii

— aspekty medyczne,
organizacyjne i ekonomiczne



SZCZEGÓŁY



29 listopada 2023 roku

Przewodniczący Komitetu Naukowego

prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

www.programylekowe.viamedica.pl

Virtual Meeting jest skierowany tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi – podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).

PATRONAT



PATRONAT MEDIALNY



tvmed

PARTNER

