



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia**

Program leczenia w ramach świadczenia  
chemioterapii niestandardowej -  
gemcytabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych  
do kodu ICD-10:  
C32.9, C64, C65, C69, C69.9, C54.8, C91.1

Raport skrócony ws. usunięcia świadczenia gwarantowanego  
realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

AOTM-DS-431-31/2013

Data ukończenia: 24 styczeń 2014 r.

## 1. Spis treści

<b>1.</b>	<b>Spis treści</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Wykaz skrótów</b> .....	<b>3</b>
<b>3.</b>	<b>Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>4</b>
<b>4.</b>	<b>Problem decyzyjny</b> .....	<b>5</b>
4.2.	Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji .....	6
4.3.	Problem zdrowotny.....	8
4.4.	Oceniana technologia medyczna.....	25
4.1.1.	Charakterystyka .....	25
4.1.2.	Rekomendacje kliniczne .....	25
4.1.3.	Rekomendacje finansowe .....	27
4.1.4.	Podsumowanie rekomendacji klinicznych i finansowych .....	27
4.4.1.	Dostępność i stan finansowania w Polsce.....	29
4.5.	Aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu. ....	29
4.5.1.	Wybór komparatora .....	34
<b>5.</b>	<b>Ocena efektywności klinicznej i praktycznej</b> .....	<b>35</b>
5.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	35
5.2.	Wyniki analizy klinicznej.....	36
5.3.	Podsumowanie.....	44
5.4.	Bezpieczeństwo – informacje uzupełniające .....	44
<b>6.</b>	<b>Opinie ekspertów klinicznych</b> .....	<b>47</b>
<b>7.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski</b> .....	<b>51</b>
<b>8.</b>	<b>Piśmiennictwo</b> .....	<b>54</b>
<b>9.</b>	<b>Spis tabel</b> .....	<b>57</b>
<b>10.</b>	<b>Załączniki</b> .....	<b>58</b>

## 2. Wykaz skrótów

**AOTM** - Agencja Oceny Technologii Medycznych  
**ALL** - Ostra białaczka limfocytowa  
**AML** - Ostra białaczka szpikowa  
**CC** - schemat chemioterapii: kładribina, cyklofosfamid  
**CCO** - Cancer Care Ontario  
**CHOP** - schemat chemioterapii: cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna, prednison  
**ChPL** - charakterystyka produktu leczniczego  
**CLL** - (ang. chronic lymphocytic leukemia) - przewlekła białaczka limfocytowa  
**CMC** - schemat chemioterapii: kładribina, mitoksantron, cyklofosfamid  
**CML** - Przewlekła białaczka szpikowa  
**COP** - schemat chemioterapii: cyklofosfamid, winkrystyna, prednison  
**EAU** - European Association of Urology  
**ECOG** - skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group  
**EMA** - European Medicines Agency  
**ESMO** - European Society for Medical Oncology  
**FC** - schemat chemioterapii: fludarabina, cyklofosfamid  
**FCM** - schemat chemioterapii: fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron  
**FCR** - schemat chemioterapii: fludarabina, cyklofosfamid, rituksimab  
**FDA** - Food and Drug Administration  
**FluCam** - schemat chemioterapii: fludarabina, alemtuzumab  
**GGT** - Zwiększenie aktywności  $\gamma$ -glutamylotransferazy  
**GOG** - The Gynecologic Oncology Group  
**HNSCC** - the head and neck squamous cell carcinoma  
**KRN** - Krajowy Rejestr Nowotworów  
**KW** - Konsultant Wojewódzki  
**LMS** - Mięsak macicy (ang. Leiomyosarcomas)  
**MedDRA** - (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities) - międzynarodowy słownik terminologii medycznej  
**MZ** - Ministerstwo Zdrowia  
**NCCN** - National Comprehensive Cancer Network  
**NFZ** - Narodowy Fundusz Zdrowia  
**OS** - przeżycie całkowite  
**PET** - Pozytonowa Tomografia Emisyjna  
**PFS** - czas przeżycia wolny od progresji  
**PS** - stan sprawności  
**PTOK** - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej  
**PTU** - Polskie Towarzystwo Urologiczne  
**PUO** - Polska Unia Onkologii  
**RCC** - schemat chemioterapii: fludarabina, cyklofosfamid, rituksimab  
**RCC** - rak nerki (ang. renal cell carcinoma)  
**RCT** - (ang. randomized controlled trial) - badanie kontrolowane z randomizacją  
**RECIST** - skala odpowiedzi na leczenie (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)  
**RK/RP** - Rada Konsultacyjna / Rada Przejrzystości  
**SIGN** - Scottish Intercollegiate Guidelines Network  
**TNM** - Klasyfikacja służąca do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu. (ang. Tumour Node Metastasis)  
**TTT** - Przewlekła terapia hormonalna  
**UICC** - The Union for International Cancer Control  
**URPL** - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
**Ustawa** - Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)  
**VEGF** - Czynniki wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. Vascular Endothelial Growth Factor)  
**WHO** - World Health Organization

### 3. Podstawowe informacje o wniosku

Data pisma zlecającego Ministra Zdrowia: **15 października 2013 r.**

Znak pisma Ministra Zdrowia: **MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13**

Data wpłynięcia do AOTM zlecenia Ministra Zdrowia: **15 października 2013 r.**

Usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej (na podstawie art. 31 e Ustawy o świadczeniach):

**Gemcytabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C32.9 - Krtań, nie określona, C54.8 - Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy, C64 - Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej, C65 - Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej, C69.9 - Oko, nie określone, C69 - Nowotwór złośliwy oka, C91.1 - Przewlekła białaczka limfocytowa.**

Zakres finansowanych świadczeń:

**chemioterapia niestandardowa**

**Wnioskodawca (pierwotny):**

nie dotyczy

**Podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego zawierającego w swoim składzie substancję czynną gemcytabinę (wykorzystano ChPI produktu Podmiotu):**

Accord Healthcare Limited  
Sage House  
319 Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex, HA1 4HF  
Wielka Brytania

#### KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust 1 oraz art. 23 ust 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna

#### 4. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: gemcytabina we wskazaniach: C32.9 - Krtań, nie określona, C54.8 - Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy, C64 - Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej, C65 - Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej, C69.9 - Oko, nie określone, C69 - Nowotwór złośliwy oka, C91.1 - Przewlekła białaczka limfocytowa.

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Dodatkowe informacje: w korespondencji z dnia 15 października 2013 roku, pismo znak MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej: substancja czynna gemcytabina we wskazaniach: C32.9 - Krtań, nie określona, C54.8 - Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy, C64 - Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej, C65 - Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej, C69.9 - Oko, nie określone, C69 - Nowotwór złośliwy oka, C91.1 - Przewlekła białaczka limfocytowa.

Agencja Oceny Technologii Medycznych wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych.

Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 06.11.2013 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13.

W trakcie prac analitycznych wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o przedstawienie stanowiska w sprawie zasadności usunięcia z katalogu chemioterapii niestandardowej gemcytabiny oraz dane dotyczące aktualnego stanu finansowania świadczeń w ocenianej populacji chorych.

Zwrócono się także do Konsultantów Krajowych i Wojewódzkich w dziedzinie hematologii onkologii klinicznej, onkologii ginekologicznej, zidentyfikowanych przez analityków AOTM, jako posiadających doświadczenie w stosowaniu ocenianej interwencji, z prośbą o opinię w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podanie gemcytabiny we wnioskowanych wskazaniach w ramach chemioterapii niestandardowej oraz dodatkowe dane, dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w ocenianych wskazaniach.

#### **4.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji**

Świadczenie opieki zdrowotnej „podanie gemcytabiny we wskazaniach: C32.9 - Krtań, nie określona, C54.8 - Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy, C64 - Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej, C65 - Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej, C69.9 - Oko, nie określone, C69 - Nowotwór złośliwy oka, C91.1 - Przewlekła białaczka limfocytowa” nie było wcześniej przedmiotem oceny AOTM.

Wydane do tej pory stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa AOTM dotyczące ocenianej technologii zebrano w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące gemcytabiny**

Dokumenty nr i data wydania	Uchwała / Stanowisko / Opinia RK / RP
<p><b>w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w chemioterapii, zawierających substancję czynną gemcytabinę, wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-18966-2/DJ/13, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina)-ICD-10:C8; Chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy) - ICD-10: C82; Chłoniak nieziarniczny rozlany - ICD-10: C83; Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T-ICD-10: C84; Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarnicznego - ICD-10: C85)</b></p>	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 224/2013 z dnia 22 lipca 2013 r.</p>	<p style="text-align: center;"><u>Stanowisko</u></p> <p>Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją we wskazaniach poza rejestracyjnych leków zawierających substancję czynną gemcytabinę, stosowanych w chemioterapii, wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-18966-2/DJ/13 Rada proponuje ograniczenie refundacji do populacji chorych z nawrotami choroby po standardowej chemoterapii lub z opornością na leczenie standardowe oraz ograniczenie czasowe refundacji na okres 2 lat, a następnie ponowną weryfikację wskazań na podstawie dostępnych dowodów naukowych oraz pełnej analizy efektywności kosztowej interwencji.</p> <p style="text-align: center;"><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Umiarkowanej jakości dowody naukowe wstępnie wskazują na skuteczność gemcytabiny, jako leku stosowanego w różnych połączeniach terapeutycznych, u chorych z ziarnicą złośliwą i różnymi postaciami chłoniaka nieziarnicznego, opornych na dotychczas stosowane leczenie lub z nawrotem choroby po chemoterapii standardowej. Ze względu na ograniczone możliwości interwencji w tej grupie chorych zdaniem Rady zasadne jest warunkowe objęcie refundacją stosowania gemcytabiny w wymienionych wskazaniach. Brak dostatecznej ilości randomizowanych badań klinicznych fazy III i IV stwarza konieczność ponownej weryfikacji dowodów naukowych. Jednocześnie, zdaniem Rady, brak jest dostatecznej ilości dowodów naukowych potwierdzających skuteczność gemcytabiny jako leku pierwszego rzutu w wyżej wymienionych wskazaniach.</p>

### 4.3. Problem zdrowotny

**Klasyfikacja ICD-10:****C32.9 - Nowotwór złośliwy krtani. Krtań, nie określona**

**Rak krtani (Carcinoma laryngis)** należy do najczęściej występujących nowotworów złośliwych w obrębie głowy i szyi. Po raku płuca są to najliczniejsze nowotwory dróg oddechowych. Najczęstszym typem nowotworu złośliwego krtani jest rak płaskonabłonkowy (90%).

Głównym **czynnikiem etiologicznym** nowotworów złośliwych krtani jest dym papierosowy oraz alkohol etylowy, szczególnie wysokoprocentowy. Dodatkowo zwiększenie ryzyka niesie narażenie na opary kwasu chromowego, siarkowego, azotowego, lotne rozpuszczalniki, pył drzewny, węglowy, cementowy, metale ciężkie, azbest. Przypisuje się istotną rolę niedoborom pokarmowym, diecie ubogiej w witaminy A i C oraz wielonienasycone kwasy tłuszczowe. Za kancerogenną uznaje się wysoko przetworzoną żywność ze szczególnym uwzględnieniem konserw mięsnych oraz wędzonych ryb <sup>1</sup>.

**Obraz kliniczny**

Objawy raka krtani uzależnione są od pierwotnej lokalizacji guza. W przypadku lokalizacji głośniowej pierwszym objawem jest chrypka. W miarę rozwoju guza może pojawić się duszność i zaburzenia w połykaniu. Duszność bywa także częstym objawem raka w lokalizacji podgłośniowej. Lokalizacja guza w nagłośni i w gardle dolnym powoduje najczęściej jako pierwszy objaw zaburzenia w połykaniu. Duszność pojawia się w miarę wzrostu guza w tej lokalizacji. Rozwój guza raka krtani może prowadzić do wystąpienia przerzutów komórek nowotworowych do regionalnych węzłów chłonnych szyi, rzadziej do przerzutów odległych do płuc, mózgu, kości czy nerek. Przerzuty do węzłów chłonnych szyi są ściśle uzależnione od pierwotnej lokalizacji guza w krtani czy gardle dolnym. Jest to związek z występowaniem zróżnicowanego unaczynienia chłonnego tych okolic. Najuboższe unaczynienie chłonne posiada głośnia. Przerzuty raka do węzłów chłonnych szyi w tej lokalizacji guza spotykane są rzadko (do około 10% przypadków). Najbogatsze unaczynienie chłonne posiada górne piętro krtani i gardło dolne. W tej lokalizacji guza przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych pojawiają się częściej, nawet do 40% przypadków. Niejednokrotnie guz szyi w postaci powiększonych węzłów chłonnych z powodu przerzutów raka jest pierwszym objawem choroby w lokalizacji w górnym piętrze krtani<sup>2</sup>. Stopień zróżnicowania guza (G1, G2, G3) jest najczęściej określanym elementem charakteryzującym obraz histologiczny i wysoko koreluje ze złośliwością kliniczną<sup>3</sup>.

**Epidemiologia**

<sup>1</sup> [http://www.mowimyjak.pl/zdrowie/choroby\\_i\\_profilaktyka](http://www.mowimyjak.pl/zdrowie/choroby_i_profilaktyka)

<sup>2</sup> <http://www.cm.umk.pl/wydzialy/wydzial-lekarski/jednostki-wydzialowe/katedra-otolaryngologii-i-onkologii-laryngologicznej>

<sup>3</sup> Wierzbicka W., Szyfter W., Bień S., Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne dla wybranych nowotworów głowy i szyi. Rak krtani, Współczesna Onkologia 2006; 5: 195-201



Analiza zapadalności na ten nowotwór u mężczyzn w poszczególnych grupach wiekowych wskazuje na wzrost jego występowania po 45. roku życia. Wysoka zachorowalność występuje u mężczyzn w wieku 55–69 lat. Umieralność z powodu nowotworu złośliwego krtani u mężczyzn, w porównaniu z innymi krajami, sytuuje Polskę w grupie państw o wysokiej umieralności. Najwyższa umieralność stwierdzana jest w krajach Europy Środkowej i Wschodniej (Węgry, Rosja, Litwa), najniższą obserwuje się w Szwecji. Wśród kobiet najwyższe wartości współczynnika umieralności występują na Kubie, w Kolumbii, Macedonii. Najniższą umieralność stwierdza się w krajach skandynawskich<sup>4</sup>.

W Polsce nowotwory złośliwe krtanii stanowią siódmy pod względem częstości występowania rodzaj nowotworów u mężczyzn (4% wszystkich nowotworów). Współczynnik zachorowań wynosi dla mężczyzn 12,1/100000 a dla kobiet 1,6/100000. Zachorowalność kobiet w stosunku do mężczyzn wynosi w Polsce w zależności od regionu od 1:9 do 1:5 i ma tendencję wzrostową. Szczyt zachorowalności na nowotwory złośliwe krtanii przypada na 6 i 7 dekadę życia. Umieralność na nowotwory krtanii w Polsce rosła systematycznie od lat powojennych do lat 90. XX wieku. Na początku XXI wieku zaobserwowano powolny spadek zachorowalności i umieralności<sup>5</sup>. Nowotwory złośliwe krtanii stanowią 9-tą przyczynę zgonów u mężczyzn i 30-tą u kobiet umierających z powodu choroby nowotworowej. Ryzyko zachorowania na raka krtanii jest około 8 razy większe u mężczyzn niż u kobiet<sup>6</sup>. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, liczba zachorowań na nowotwory złośliwe krtanii wynosiła w 2010 roku 2200, z czego u mężczyzn ponad 1900 i około 300 u kobiet. Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwory krtanii w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 77,7% u mężczyzn i 82,0% u kobiet. W latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-rocznych osiągnął wśród mężczyzn 77,0%, wśród kobiet 83,0%<sup>7</sup>.

W ciągu ostatnich 25 lat obserwuje się wzrost odsetkowy przypadków raka krtanii o lokalizacji nadgłośniowej. Nadal jednak (w łącznej analizie raka krtanii i krtaniowej części gardła) nieznacznie dominuje rak zlokalizowany w obrębie głośni – 47,6%, przed rakiem o lokalizacji nadgłośniowej – 40,0% i podgłośniowej 2,3%<sup>8</sup>.

## Diagnostyka

Rozpoznanie raka krtanii jest możliwe tylko w badaniu laryngologicznym. Ocenia się umiejscowienie, rozmiar guza i ruchomość strun głosowych. Badanie musi obejmować również dokładne badanie palpacyjne układu chłonnego. Diagnostykę uzupełnia się laryngoskopią bezpośrednią w znieczuleniu ogólnym lub miejscowym, która umożliwia dokładniejszą ocenę krtanii wraz z okolicami niewidocznymi podczas badania lusterkiem krtaniowym, oraz pobranie wycinka do oceny histopatologicznej. Badanie polega na wprowadzeniu do krtanii sztywnego endoskopu. W znieczuleniu miejscowym najczęściej jedynie ocenia się zakres i rodzaj zmian chorobowych oraz wykonuje się biopsję. Znieczulenie ogólne umożliwia wykonanie wewnątrzkrtańniowo niektórych operacji.

<sup>4</sup>Kruk-Zagajewska A., Raki krtanii i stany przedrakowe, *Przew Lek* 2002, 5, 9, 87-93

<sup>5</sup>Szyfter W., *Nowotwory w otolaryngologii*, Termedia Wydawnictwa Medyczne, s. 275

<sup>6</sup>Kruk-Zagajewska A., Raki krtanii i stany przedrakowe, *Przew Lek* 2002, 5, 9, 87-93

<sup>7</sup><http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-krtani-c32/>

<sup>8</sup>Wierzbicka W., Szyfter W., Bień S., Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne dla wybranych nowotworów głowy i szyi. Rak krtanii, *Współczesna Onkologia* 2006; 5: 195-201

Istotną częścią procesu diagnostycznego są badania obrazowe. Najczęściej stosowane obecnie to USG szyi celem oceny układu chłonnego oraz tomografia komputerowa (TK, CT) lub rezonans magnetyczny (MR) celem oceny głębokości naciekania guza<sup>9</sup>.

### Leczenie

Leczenie polega na radioterapii, leczeniu chirurgicznym lub połączeniu obu tych metod. Wybór zależy od stopnia zaawansowania i umiejscowienia nowotworu. Ponadto bierze się pod uwagę stopień dojrzałości guza, stan ogólny chorego oraz jego akceptację zaproponowanego sposobu leczenia. Wczesne raki krtani (I i II stopień) można leczyć za pomocą radioterapii lub leczenia chirurgicznego (endoskopowo laserem CO<sub>2</sub> – jak opisano wyżej, operacje częściowe – usunięcie części krtani pozwala na zachowanie czynności głosowej i prawidłowego oddychania). Radioterapię jako samodzielne leczenie rezerwuje się zwykle dla wczesnych raków głośni, w pozostałych umiejscowieniach terapią z wyboru są zabiegi chirurgiczne często obejmujące również usunięcie okolicznych węzłów chłonnych.

Zaawansowane raki krtani (III i IV stopień) najczęściej są leczone metodą skojarzoną – operacyjnie (całkowite usunięcie krtani – laryngektomia totalis) i pooperacyjną radioterapią. W przypadkach gdy niemożliwa jest operacja stosuje się chemioradioterapię. Obecnie ta metoda jest jeszcze w fazie badań, ale jej zastosowanie w przypadkach nieoperacyjnych w około 70% przypadków wywołuje reakcję w postaci częściowego zmniejszenia się guza, co daje pewne nadzieje na możliwość leczenia operacyjnego przypadków dotychczas uznawanych za nieoperacyjne, a z pewnością na wydłużenie życia tych chorych. Zastosowanie laryngektomii, czyli całkowitego usunięcia krtani, jest dla pacjenta niezwykle okaleczającym zabiegiem przede wszystkim z uwagi na pozbawienie mowy, oraz wykluczenie nosa i jamy ustnej z drogi oddechowej co skutkuje utratą węchu oraz brakiem nawilżania i ogrzewania wdychanego powietrza. Trudności z zaadaptowaniem się ponownie w społeczeństwie wymagają wsparcia ze strony rodziny, lekarza, psychologa oraz innych pacjentów po takiej samej operacji<sup>10</sup>. Czynnikiem ograniczającym skuteczność leczenia raka krtani w Polsce jest znaczne zaawansowanie miejscowe i węzłowe. W łącznej analizie raka krtani i krtaniowej części gardła 59,7% przypadków diagnozowanych jest w stadium T<sub>3</sub> + T<sub>4</sub> i 46,7% ma na tym etapie choroby klinicznie stwierdzone przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych<sup>11</sup>.

### Rokowania

W dużym stopniu zależą od stopnia zaawansowania choroby w momencie wykrycia. Pacjent zgłaszający się odpowiednio wcześnie, w okolicach I, lub II stadium ma 90% szans na 5-letnie przeżycie. Chory poddawany jest jednak stałej obserwacji, gdyż istnieje dwuletni okres podwyższonego ryzyka nawrotu<sup>12</sup>.

---

<sup>9</sup> <http://www.prosalute.info/nowe.php?post=121>

<sup>10</sup> <http://www.prosalute.info/nowe.php?post=121>

<sup>11</sup> Wierzbicka W., Szyfter W., Bień S., Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne dla wybranych nowotworów głowy i szyi. Rak krtani, Współczesna Onkologia 2006; 5: 195-201

<sup>12</sup> <http://nowotwory.ch/rak-krtani/>

**Klasyfikacja ICD-10:****C64 - Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej****C65 - Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej**

**Rak nerki** jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nerkowych i stanowi około 3% wszystkich nowotworów złośliwych u ludzi. Stwierdza się go 2-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Zachorowalność wzrasta z wiekiem i osiąga szczyt w szóstej dekadzie życia. W Polsce rejestruje się około 2500 nowych przypadków rocznie. Wśród czynników predysponujących do występowania raka nerki wymienia się przede wszystkim palenie tytoniu, jak też ekspozycję środowiskową (zawodową) na związki arsenu oraz na kadm i azbest a także nadciśnienie i otyłość<sup>13</sup>. 85% przypadków guzów nerek pochodzi z miąższu nerki a pozostała część to guzy wywodzące się z nabłonka wyścielającego miedniczkę nerkową<sup>14</sup>.

Około 90% **nowotworów miedniczki i moczowodu** wywodzi się z nabłonka przejściowego (urotelium) wyścielającego drogi moczowe. Jest to tzw. **rak przejściowokomórkowy TCC** (transitional cell carcinoma). Może rozwinąć się w miedniczce nerkowej, moczowodzie oraz w pęcherzu moczowym, czyli w każdym miejscu, w którym występuje nabłonek przejściowy. TCC częściej dotyczy mężczyzn, najwięcej zachorowań notuje się między 50 a 60 rokiem życia. 3 razy częściej mamy do czynienia z rakiem miedniczki nerkowej niż moczowodu.

Pozostałe 10 % nowotworów to łagodne **polipy** i **brodawczaki**, **rak kolczystokomórkowy** oraz bardzo rzadko **mięśaki** i **gruczolakoraki**.

TCC często rozwija się w kilku miejscach jednocześnie. Do czynników ryzyka zaliczamy:

- palenie tytoniu,
- płeć męską,
- wiek powyżej 50 lat,
- narażenie zawodowe, np. na barwniki.

Obserwuje się częstsze występowanie u osób z **poanalgetyczną nefropatią**, spowodowaną nadmiernym stosowaniem leków przeciwbólowych, takich jak aspiryna, paracetamol<sup>15</sup>.

Rozpoznanie histopatologiczne ustalane jest w przypadku raka nerki na podstawie oceny preparatu po nefrektomii lub preparatu z biopsji. Stopień złośliwości raka nerki oceniany jest według powszechnie przyjętej klasyfikacji wg Fuhrman (stopnie G1, G2, G3, G4) i jest istotnym, niezależnym czynnikiem rokowniczym dla tego nowotworu<sup>16</sup>.

**Histopatologiczna klasyfikacja nowotworów nerki według WHO**

- Rak jasnokomórkowy (70–80% przypadków)
- Wieloogniskowy (torbielowaty) rak jasnokomórkowy

<sup>13</sup> Olszowski W. T., Rak nerki- patomorfologia i uwarunkowania genetyczne, Onkologia w praktyce klinicznej 2007, tom 3, suplement A

<sup>14</sup> <http://www.rak-nerki.pl/patient/articles/16>

<sup>15</sup> [http://www.nowotworowe.pl/rak\\_miedniczki\\_nerkowej\\_i\\_moczowodu.htm](http://www.nowotworowe.pl/rak_miedniczki_nerkowej_i_moczowodu.htm)

<sup>16</sup> Guidelines on Renal Cell Carcinoma, European Association of Urology, 2010

- Rak brodawkowy (10% przypadków)
- Rak chromofobny (4-5% przypadków)
- Rak z przewodów Belliniego
- Rak rdzeniasty nerki
- Rak związany z translokacją Xp11
- Rak śluzotwórczy cewkowy i wrzecionowatokomórkowy
- Rak towarzyszący nerwiakowi zarodkowemu
- Rak nerki niesklasyfikowany<sup>17</sup>.

**Klasyfikacja wg TNM** (Tumour Node Metastasis) z 2009 roku opracowana przez UICC jest zalecana do opisu stopnia zaawansowania RCC. W klasyfikacji tej określono stopień zaawansowania klinicznego guza nerki, obecność przerzutów do węzłów chłonnych, przerzutów odległych, obecność czopa nowotworowego w układzie żylnym. W klasyfikacji obowiązuje następujący podział:

- T1 - guz o średnicy <7 cm ograniczony do nerki,
- T2 - guz o średnicy >7 cm ograniczony do nerki,
- T3a - guz nacieka nadnercze lub tkanki okołonerkowe nie przekracza torebki Gerota,
- T3b - czop nowotworowy w żyłę nerkowej lub żyłę główną poniżej przepony,
- T3c - czop nowotworowy w żyłę główną powyżej przepony,
- T4 - nowotwór nacieka poza powięź Gerota,
- N0 - brak przerzutów do węzłów chłonnych,
- N1 - przerzut do pojedynczego regionalnego węzła chłonnego,
- N2 - przerzut do więcej niż jednego lokalnego węzła chłonnego,
- M0 - brak przerzutów odległych,
- M1 - przerzuty odległe<sup>18</sup>.

#### **Główne objawy:**

- złośliwy nowotwór nerki przez długi okres czasu może rozwijać się bezobjawowo.
- klasyczna triada (krwiomocz, ból i wyczuwalny guz) spotykana jest zaledwie u 7-15% chorych. Świadczą one o znacznym zaawansowaniu choroby. Każdy z objawów występując osobno jest obserwowany częściej.
- krwiomocz (pojawia się u około 40-60% chorych) jest najczęściej bezbolesny i może pojawić się każdym stopniu zaawansowania choroby, szybciej w przypadku zajęcia przez proces nowotworowy układu kielichowo-miedniczkowego<sup>19</sup>.

#### **Epidemiologia**

---

<sup>17</sup> Olszowski W. T., Rak nerki- patomorfologia i uwarunkowania genetyczne, Onkologia w praktyce klinicznej 2007, tom 3, suplement A

<sup>18</sup> Antczak A., Kalwa P., Nowotwory nerek, Współczesna Onkologia, 2002, vol. 6, 9, 620-626

<sup>19</sup> [http://www.onkonet.pl/dp\\_num\\_p\\_raknerki.html](http://www.onkonet.pl/dp_num_p_raknerki.html)

Rak nerki stanowi ok. 2-3 proc. nowotworów złośliwych u dorosłych. Tylko 60 proc. chorych z diagnozą raka nerki osiąga pięcioletnie przeżycie, przy czym w wypadku raka z przerzutami odsetek ten spada do 20 proc<sup>20</sup>. Nowotwory górnego odcinka dróg moczowych stanowią około 5% wszystkich guzów nerki. Rak miedniczki występuje 3-krotnie częściej niż rak moczowodu. Szczyt zapadalność przypada na 50-60 r. ż.<sup>21</sup>.

Według Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2010 roku liczba zachorowań na nowotwory złośliwe nerki wynosiła ponad 2700 u mężczyzn i około 1900 u kobiet. Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwory nerki w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 70,0% u mężczyzn i 73,7% u kobiet. W latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych uległ nieznacznej poprawie: wśród mężczyzn do 71,6%, wśród kobiet do 75,9%. W 2010 roku w Polsce częstość zachorowań na nowotwory nerki u mężczyzn była u niższa niż średnia dla krajów Unii Europejskiej (dane z 2009 roku), u kobiet pozostawała na podobnym poziomie. Nowotwory złośliwe nerki powodują u mężczyzn około 3% zgonów, u kobiet 2% zgonów nowotworowych, a liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych nerki wynosiła w 2010 roku ponad 2500, z czego ponad 1500 u mężczyzn i prawie 1000 u kobiet<sup>22</sup>.

Nowotwory nerek stanowią przyczynę zgonów u chorych z nowotworami w 2,1 proc. mężczyzn i w 1,6 proc. kobiet. Nowotwory złośliwe nerki są dziewiątym, co do częstości występowania, nowotworem wśród mężczyzn w Polsce i dziesiątym wśród kobiet. Analiza zachorowalności na nowotwory złośliwe nerki wskazuje na wzrost liczby zachorowań wśród mężczyzn po 45. roku życia i kobiet między 55.–74. rokiem życia. Prognoza zachorowalności na nowotwory złośliwe nerki wskazuje tendencję wzrostową dla obu płci. Na większą wykrywalność ma niewątpliwie wpływ powszechność badań diagnostycznych, w tym ultrasonografii, a także wzrost świadomości społecznej<sup>23</sup>.

### Diagnostyka raka nerki

Rozpoznanie nowotworu nerki ustala się najczęściej na podstawie wywiadu, badania fizykalnego, badań laboratoryjnych oraz obrazowych. Należy oznaczyć pełną morfologię krwi, transaminazy, fosfatazę alkaliczną, azot mocznika, kreatyninę, klirens kreatyniny oraz wykonać badanie ogólne moczu. Diagnostyka TCC polega na wykonaniu **badania cytologicznego moczu**, urografii TK oraz na bezpośrednim badaniu wycinków z miedniczki nerkowej i moczowodu. W celu pobrania wycinków do badania należy wykonać **ureterorenoskopię**.

Badania obrazowe pozwalają na ustalenie stopnia zaawansowania klinicznego opartego o klasyfikację TNM i obejmują:

- badanie USG jamy brzusznej - ocena naciekania mięśni lędźwiowych, węzłów chłonnych oraz czopów nowotworowych w naczyniach żylnych nerki i żyły głównej. W przypadkach czopów

<sup>20</sup> <http://www.medonet.pl/zdrowie-na-co-dzien,artykul,1639898,1,trudne-leczenie-raka-nerki,index.html>

<sup>21</sup> [http://www.nowotworowe.pl/rak\\_miedniczki\\_nerkowej\\_i\\_moczowodu.htm](http://www.nowotworowe.pl/rak_miedniczki_nerkowej_i_moczowodu.htm)

<sup>22</sup> <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-nerki-c67/>

<sup>23</sup> Antczak A., Kalwa P., Nowotwory nerek, Współczesna Onkologia, 2002, vol. 6, 9, 620-626

nowotworowych oraz w przypadkach wątpliwych ocenia się przepływy krwi, stosując technikę USG dopplerowskiego.

- TK jamy brzusznej - ocena regionalnych węzłów chłonnych, stosunek guza do narządów sąsiadujących oraz różnicowanie pomiędzy elementami torbieli a litymi guzami.
- MRI jamy brzusznej - badanie szczególnie wartościowe w przypadku diagnostyki obrazowej guzów onkocytoma, podobnie jak arteriografia - charakterystyczny obraz tętnic promieniście rozchodzących się z części centralnej guza ku obwodowi (koło szprychowe).
- Urografia - obecnie częściej rezygnuje się z niej na korzyść tomografii komputerowej z podaniem środka cieniującego, ze względu na niską czułość i specyficzność

### Leczenie

Złotym standardem w przypadku nowotworu miedniczki nerkowej jest **całkowita nefrektomia** wraz z usunięciem moczowodu oraz z fragmentem pęcherza z okolicy ujścia moczowodu. Operacja może być wykonana z dostępu otwartego lub laparoskopowo. Laparoskopem usuwa się nerkę i górną część moczowodu, a dolną część moczowodu i fragment pęcherza poprzez dostęp otwarty lub endoskopowo z dostępu przezcewkowego. Podstawowym sposobem leczenia RCC jest wykonanie **nefrektomii radykalnej** (wycięcia nerki łącznie z torebką tłuszczową, nadnerczem, regionalnymi węzłami chłonnymi oraz blaszkami powięzi nerkowej). W niektórych przypadkach (gdy chory posiada już tylko jedną nerkę, guz ma wymiar poniżej 4 centymetrów i jest zlokalizowany w obrębie bieguna nerki) możliwe jest usunięcie tylko samej masy guza z pozostawieniem miąższu nerki.

Stosowana jest również selektywna embolizacja tętnic nerkowej, ale zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urologicznego nie ma ona znaczenia w leczeniu radykalnym raka nerki a jedynie jako leczenie paliatywne, w przypadku masywnego krwimoczku. Według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Urologicznego jako lek 1-go rzutu w leczeniu pacjentów o niskim ryzyku stosowany jest Sunitinib (Sutent), lub bevacizumab z Interferonem alfa. U pacjentów z wysokim ryzykiem jako lek 1-go rzutu stosuje się temsirolimus<sup>24</sup>.

#### Klasyfikacja ICD-10:

**C54.8 - Nowotwór złośliwy trzonu macicy. Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy**

**Rak trzonu macicy** (ang. endometrial carcinoma) stanowi heterogenną grupę nowotworów pochodzenia nabłonkowego różniących się morfologią, drogą karcinogenezy i przebiegiem klinicznym<sup>25</sup>. Do rozwoju raka trzonu macicy dochodzi, gdy jego zdrowe komórki zmieniają się i rozwijają w sposób niekontrolowany, tworząc masę zwaną guzem. Nowotwór złośliwy trzonu macicy charakteryzuje się powolnym wzrostem, dającym wcześniej pierwsze objawy. Są nimi krwawienia

<sup>24</sup>The European Association of Urology: Guidelines on renal cell carcinoma, 2013

<sup>25</sup> Bidzyński M., Nowotwory trzonu macicy :Nasierowska-Guttmejer A., Histopatologia nowotworów trzonu macicy. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, 2011.

z dróg rodnych. W przypadku nieleczenia dochodzi do powiększenia rozmiarów macicy, powodującego uczucie ucisku i dolegliwości bólowe. Rak endometrium występuje dwukrotnie częściej u kobiet, które nigdy nie były w ciąży, oraz w przypadku późnej menopauzy. W Polsce jest piątym co do częstości występowania złośliwym nowotworem u kobiet.

Wpływ na rozwój tego raka ma długotrwała stymulacja endometrium przez estrogeny, szczególnie przy jednoczesnym niedoborze progestagenów. Taka sytuacja ma miejsce u otyłych kobiet w okresie około- i postmenopauzalnym. W tym okresie jajnik przestaje produkować progesteron i estrogeny, ale produkuje androstendion (tak jak nadnercza). Androstendion ulega konwersji do estronu w tkance tłuszczowej. Ciągła stymulacja błony śluzowej przez estron bez wpływu progesteronu prowadzi do niekontrolowanej proliferacji nabłonka i zablokowania czynności sekrecyjnej komórek<sup>26</sup>.

Czynnikami ryzyka, sprzyjającymi powstaniu nowotworu trzonu macicy, są m.in. dieta, otyłość, nadciśnienie, cukrzyca, zaburzenia hormonalne, nieregularne owulacje, przebyty wcześniej rak sutka lub rak jajnika (leczenie tamoksyfenem), hormonalna terapia zastępcza stosowana u kobiet po menopauzie (gdy podawane są same estrogeny)<sup>27</sup>.

Podział nowotworów trzonu macicy

- Rak błony śluzowej trzonumacicy
- Nowotwory mezenchymalne
  - mięśniaki
  - nowotwory mezenchymalne potencjalnie złośliwe
  - mięśniakomięsak gładkokomórkowy
- Nowotwory podścieliska endometrium
  - guzek stromalny
  - mięsak podścieliska
- Mieszane nowotwory mezodermalne

**Klasyfikacja:** Istnieją dwa systemy klasyfikacji raka endometrium: histologiczna oraz klasyfikacja zaawansowania klinicznego (FIGO), która pomaga określić rokowanie.

Klasyfikacja histologiczna wg *International Society of Gynecological Pathologist*

Rak endometrium:

- **typ I** - gruczołowy endometrioidalny - występuje zazwyczaj u młodych kobiet w okresie okołomenopauzalnym. Związany jest z dominacją estrogenową, rozrostem endometrium i zespołem metabolicznym. Guz jest zwykle wysoko zróżnicowany, ma niski stopień złośliwości oraz charakteryzuje się obecnością receptorów;
- **typ II** - surowiczny- zapadają na niego zwykle starsze kobiety. Guz ten jest hormononiezależny, brak patologicznego rozrostu endometrium. Typ II raka endometrium ma zazwyczaj agresywny przebieg, wiąże się z dużym ryzykiem nawrotu i obecnością przerzutów odległych;
- **typ śluzowy,**

<sup>26</sup> Bręborowicz G (red.): *Położnictwo i ginekologia*, tom 2. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007, wyd. 1, s. 833–838

<sup>27</sup> [http://onkologia-online.pl/cancer/show/62,rak\\_trzonu\\_macicy/62](http://onkologia-online.pl/cancer/show/62,rak_trzonu_macicy/62)

- typ jasnokomórkowy,
- rak płaskonabłonkowy,
- rak mieszany,
- rak niezróżnicowany<sup>28</sup>,

### **Klasyfikacja histologiczna raka błony śluzowej trzonu macicy według WHO**

1. Gruczolakorak endometrioidalny - Adenocarcinoma endometrioidesendometrii:

- postać kosmkowo - gruczołowa,
- postać wydzielnicza,
- postać z komórek rzęskowych,
- postać z różnicowaniem płaskonabłonkowym.

2. Gruczolakorak surowiczy - Adenocarcinoma serosum.

3. Gruczolakorak jasnokomórkowy - Adenocarcinoma clarocellulare (mesonephroides).

4. Gruczolakorak śluzowy - Adenocarcinoma mucinosum.

5. Rak płaskonabłonkowy - Carcinoma planoepitheliale.

6. Mieszane typy raka.

7. Rak niezróżnicowany (lity) - Carcinoma nondifferentiatum (solidum).

**Tabela 2. Różnice między typem I i II raka endometrium<sup>29</sup>**

	<b>Typ I</b>	<b>Typ II</b>
<b>Najczęstszy typ histologiczny</b>	Endometroidalny	Surowiczy, jasnokomórkowy, niskozróżnicowany
<b>Czynnik indukujący rozwój nowotworu</b>	Nie zrównoważone działanie estrogenów progesteronem	Brak dowodów na hormonozależność tego nowotworu
<b>Stan przedrakowy</b>	Endometrium przerostowe	Endometrium atroficzne
<b>Biologia raka</b>	Powolny rozwój, dobre rokowanie	Nowotwór o złym rokowaniu
<b>Status menopauzalny</b>	Przed i po menopauzie	Po menopauzie

**Tabela 3. Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworów endometrium według Międzynarodowej Federacji Położników i Ginekologów - FIGO (2009r.)**

<b>Stadium</b>	<b>Opis</b>
<b>I</b>	Nowotwór ściśle ograniczony do trzonu macicy
<b>Ia</b>	Brak nacieku lub głębokość nacieku obejmuje <50% mięśniówki
<b>Ib</b>	Nacieki obejmuje ≥50% mięśniówki
<b>II</b>	Nowotwór nacieka podścielisko szyjki macicy, ale nie wychodzi poza macicę
<b>III</b>	Lokalne i regionalne naciekanie
<b>IIIa</b>	Rak nacieka surowiczkę macicy i/lub przydatki
<b>IIIb</b>	Przerzuty do pochwy i/lub przymacicz

<sup>28</sup> <http://www.mediginekolog.pl/artykuly/onkologia-ginekologiczna/art,329,rak-endometrium-diagnostyka-objawy-rozpoznanie-klasyfikacja.html>

<sup>29</sup> Pawłowska M., Markowska J., Czynniki ryzyka występowania nowotworów trzonu macicy, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, 2011



<b>IIIc</b>	Przerzuty do węzłów chłonnych miedniczych i/lub węzłów okołoaortalnych
<b>IIIc1</b>	Zajęte węzły miedniczne
<b>IIIc2</b>	Zajęte węzły okołoaortalne z zajętymi lub nie węzłami miednicy
<b>IV</b>	Naciek pęcherza moczowego i/lub śluzowki odbytnicy i/lub odległe przerzuty
<b>IVa</b>	Naciekanie nowotworowe błony śluzowej pęcherza moczowego i/lub odbytnicy
<b>IVb</b>	Przerzuty odległe obejmujące przerzuty do węzłów chłonnych pachwinowych i węzłów chłonnych w jamie brzusznej

### Rozpoznanie

W praktyce klinicznej rozpoznanie ustala się na podstawie: wywiadu, badania fizykalnego (należy starannie zbadać węzły chłonne), badania ginekologicznego (zwykle nie ujawnia żadnych nieprawidłowości), USG dopochwowego oraz badania histopatologicznego. Tylko wynik badania histopatologicznego może potwierdzić rozpoznanie.

Metody używane w diagnostyce raka endometrium:

- 1. Biopsja endometrium - jest metodą bardzo dokładną;**
- 2. Wyłyżczkowanie jamy macicy** - przed wyłyżczkowaniem należy wykonać badanie USG w celu oceny grubości endometrium i mięśniówki;
- 3. Ultrasonografia** - jest powszechnie stosowane u kobiet po menopauzie i/lub z krwawieniem z macicy. Umożliwia pomiar grubości endometrium (po menopauzie nie powinno być grubsze niż 5 mm). Dzięki technice Dopplera można zaobserwować wzrost przepływu w naczyniach, co wskazuje na złośliwy charakter zmiany;
- 4. Histeroskopia** - jest metodą nieurazową, dokładną i prostą. Szczególnie zaleca się ją do wykrywania wczesnych postaci raka endometrium;
- 5. Tomografia komputerowa** - umożliwia ocenę węzłów chłonnych i diagnostykę przerzutów nowotworowych;
- 6. Rezonans magnetyczny** - przy pomocy tej metody można zauważyć przejście nowotworu na szyjkę macicy, ale małe zmiany są trudne do wykrycia;
- 7. Pozytronowa Tomografia Emisyjna (PET)** - pozwala na odróżnienie rozrostów złośliwych od niezłośliwych;
- 8. Markery nowotworowe - CA-125;**
- 9. Receptory estrogenowe i progesteronowe** - ich obecność poprawia rokowanie;

### Epidemiologia

Rak trzonu macicy należy do jednego z najczęstszych nowotworów złośliwych u kobiet na świecie. Rocznie rejestruje się około 189 tys. nowych zachorowań i 45 tys. zgonów. Zachorowalność na nowotwory złośliwe trzonu macicy na świecie jest znacznie zróżnicowana, zarówno w skali kontynentów, jak i poszczególnych krajów. Około 60% zachorowań na nowotwory złośliwe trzonu macicy występuje w krajach wysoko rozwiniętych gospodarczo, o tzw. zachodnim stylu życia. Współczynniki zachorowalności na nowotwory złośliwe trzonu macicy są najwyższe w krajach Ameryki Północnej (USA, Kanada), Europy oraz Australii. W Europie, we wszystkich regionach, zachorowalność na nowotwory złośliwe trzonu macicy

kształtuje się na podobnym poziomie, przy czym w Europie Środkowo-Wschodniej, Zachodniej i Północnej współczynniki zachorowalności są nieco wyższe niż w Europie Południowej. Należy zwrócić uwagę, że kraje Europy Północnej (np. Szwecja) cechują się wyższą zachorowalnością na nowotwory złośliwe trzonu macicy, ale także znacznie niższą umieralnością. W Europie Środkowo-Wschodniej największą zachorowalnością charakteryzują się Czechy, Bułgaria i Ukraina. Oszacowana według GLOBOCAN liczba zachorowań na nowotwory złośliwe trzonu macicy na świecie wynosiła w 2008 r. ogółem 287 107, w tym 184 015 zachorowań u kobiet w wieku poniżej 65 lat i 103 092 zachorowania u kobiet w wieku 65 i więcej lat<sup>30</sup>.

### Leczenie

Leczeniem z wyboru raka trzonu macicy jest zabieg chirurgiczny, którego minimalny zakres obejmuje usunięcie macicy i obustronnie przydatków, resekcję wszystkich stwierdzonych makroskopowo ognisk przerzutowych nowotworu (jeżeli jest to możliwe) i pobranie płynu lub popłuczyn z jamy otrzewnowej. W większości ośrodków wykonuje się także resekcję węzłów chłonnych biodrowych i zasłonowych, a u części chorych dodatkowo węzłów chłonnych okołoaortalnych. Niektórzy autorzy, jak Mariani i wsp., są zdania, że radykalność zabiegu chirurgicznego uzupełnionego o resekcję węzłów chłonnych paraaortalnych u chorych z podwyższonym ryzykiem przerzutów w układzie chłonnym jest bardzo istotnym elementem dla określenia rokowania u chorych. W leczeniu uzupełniającym zastosowanie znajduje radioterapia (teleterapia i brachyterapia)<sup>31</sup>.

#### Klasyfikacja ICD-10:

**C91.1 - Białaczka limfatyczna. Przewlekła białaczka limfocytowa**

**Białaczka** jest to złośliwy nowotwór komórek hematopoetycznych powstający w następstwie układowego, rozlanego i autonomicznego rozrostu jednego klonu leukocytów oraz wysiewu ze szpiku do krwi nowotworowo zmienionych, niedojrzałych komórek blastycznych tzw. blastów.

Rodzaje białaczek, w zależności od komórek, których dotyczą, podzielić można na cztery kategorie: szpikowe i limfatyczne (układu chłonnego), które mogą być ostre i przewlekłe.

- ostra białaczka szpikowa (AML),
  - przewlekła białaczka szpikowa (CML),
  - ostra białaczka limfocytowa (ALL),
  - przewlekła białaczka limfocytowa (CLL).

<sup>30</sup> Bidzyński M., Nowotwory trzonu macicy. Zwierko M., Epidemiologia nowotworów złośliwych trzonu macicy. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, 2011.

<sup>31</sup> Spych M., Gottwald L., Przyczyny niepowodzeń leczenia chorych na raka trzonu macicy poddanych pooperacyjnej radioterapii, Przegląd Menopauzalny, 1/2010, s. 32–37

**Przewlekła białaczka** limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukemia – **CLL**) jest najczęściej rozpoznawanym typem białaczki u dorosłych. CLL jest chorobą nowotworową limfocytów B, w przebiegu której dochodzi do zahamowania apoptozy limfocytów, a w efekcie do ich akumulacji z naciekiem szpiku kostnego, węzłów chłonnych, śledziony oraz rzadziej innych narządów. Inaczej mówiąc, w tej chorobie nadmiar komórek powstaje nie przez ich nadprodukcję, ale przez niedostateczne umieranie. Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia, CLL to postać białaczkowa chłoniaka limfocytowego (SLL, small lymphocytic lymphoma), a jedyną różnicę stanowi pierwotne zajęcie szpiku kostnego z obecnością krążących we krwi małych limfocytów<sup>32</sup>.

**Istnieją dwa zasadnicze rodzaje białaczki typu CLL**, które rozpoznaje lekarz stwierdziwszy czy choroba jest wywoływana przerostem komórek typu T lub typu B. Przypadki **białaczki CLL z komórek T** są rzadsze (około 1% chorych na białaczkę typu CLL ma ten rodzaj białaczki), a rozwój choroby jest szybszy niż w przypadku **białaczki CLL z komórek typu B** (ponad 95% chorych na białaczkę CLL ma ten rodzaj białaczki)<sup>33</sup>.

### Przebieg choroby

Pierwszym klinicznym symptomem choroby mogą być objawy ogólne (utrata masy ciała > 10% w ciągu 6 miesięcy, podwyższona temperatura ciała bez cech infekcji utrzymująca się > 2 tygodnie, poty, osłabienie). Podczas badania przedmiotowego u części chorych na CLL można stwierdzić różnego stopnia limfadenopatię obwodową, rzadziej powiększenie śledziony i/lub wątroby. Rzadko obserwuje się nacieki w skórze, tkance chłonnej pierścienia Waldeyera oraz innych narządach. Mogą występować wtórne zaburzenia regulacji układu odpornościowego, objawiające się skłonnością do oportunistycznych infekcji oraz obecnością różnych procesów autoimmunizacyjnych (niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość immunizacyjna). Naturalna historia CLL charakteryzuje się dużą heterogennością. Pomimo że jest to choroba łagodna, to jednak tylko u około 30% chorych obserwuje się długie, nawet 10–20-letnie przeżycie, zwykle bez leczenia. U pozostałych chorych białaczka wykazuje od początku agresywny przebieg lub wczesną progresję po zastosowanej terapii. Dlatego bardzo istotne dla precyzyjnej oceny rokowania i wyboru optymalnego leczenia jest określenie czynników prognostycznych. Najstarszymi i nadal bardzo przydatnymi systemami rokowniczymi są dwie klasyfikacje Rai i Bineta, uwzględniające parametry kliniczne (limfadenopatia i hepatosplenomegalia) oraz laboratoryjne (niedokrwistość i małopłytkowość)<sup>34</sup>.

Tabela 4. Stopień zaawansowania klinicznego przewlekłej białaczki limfocytowej wg klasyfikacji Rai i Bineta<sup>35</sup>.

Czynnik rokowniczy	Stopień zaawansowania	Czynnik rokowniczy	Stopień zaawansowania
<b>Klasyfikacja Rai</b>			
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l	0		

<sup>32</sup> Robak T., Błoński J., Z., Przewlekła białaczka limfocytowa. Nowotwory układów krwiotwórczego i limfoidalnego

<sup>33</sup> [http://onkologia-online.pl/cancer/show/283,przewlekla\\_bialaczka\\_limfatyczna](http://onkologia-online.pl/cancer/show/283,przewlekla_bialaczka_limfatyczna)

<sup>34</sup> Robak T., Błoński J., Z., Przewlekła białaczka limfocytowa. Nowotwory układów krwiotwórczego i limfoidalnego

<sup>35</sup> Warzocha K., Przewlekła białaczka limfocytowa, Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 2: 37–46

Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l i limfadenopatia	I
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l i spleno- i/lub hepatomegalia I	II
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l i hemoglobina < 11g/dl*	III
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l i małopłytkowość < 100 G/l*	IV
Klasyfikacja Binet	
Zajęcie do 2 obszarów tkanki chłonnej**	A
Zajęcie więcej niż 2 obszarów tkanki chłonnej**	B
Hemoglobina < 10 g/dl i/lub małopłytkowość < 100 G/l*	C
* — z wyjątkiem niedokrwistości i małopłytkowości o podłożu autoimmunologicznym i/lub zależnych od innych przyczyn, nie związanych z przewlekłą białaczką limfocytową; ** — jako obszar tkanki chłonnej przyjmuje się jedną grupę węzłów chłonnych (szyjne, pachowe, pachwinowe), śledzionę i wątrobę	

## Epidemiologia

**Białaczka limfatyczna** stanowi u mężczyzn około 1,3% zachorowań, u kobiet 1,0% zachorowań.

Liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną wynosiła w 2010 roku ponad 1600, z czego około 900 u mężczyzn i ponad 700 u kobiet. Liczba zgonów z powodu białaczki limfatycznej wynosiła w 2010 roku ponad 1200, z czego około 700 u mężczyzn i ponad 500 u kobiet<sup>36</sup>. **Przewlekła białaczka limfocytowa** stanowi ok. 20–30 proc. wszystkich białaczek u dorosłych oraz jest najczęstszą postacią białaczki występującą na zachodniej półkuli. Każdego roku w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej rozpoznaje się ok. 12 tys. nowych zachorowań. W krajach Europy Zachodniej przewlekła białaczka limfatyczna B-komórkowa stanowi 30–40 proc. wszystkich białaczek. W krajach azjatyckich chorobę tę spotyka się znacznie rzadziej (5–10 proc. przypadków wszystkich białaczek). W 90 proc. przypadków zachorowania dotyczą osób w wieku powyżej 50.–60. roku życia, a mężczyźni chorują dwukrotnie częściej niż kobiety<sup>37</sup>. Przewlekła białaczka limfocytowa występuje najczęściej u osób starszych, a mediana wieku chorych podczas rozpoznania wynosi 70 lat. Ponad 90% chorych jest starszych niż 50 lat, a kolejne 40% pacjentów ma ponad 75 lat i 15% powyżej 85 lat<sup>38</sup>.

## Leczenie

Strategię leczenia CLL powinno się opracować w momencie rozpoznania choroby, indywidualnie dla każdego chorego. Powinna ona uwzględniać wiek i stan ogólny pacjenta, stopień zaawansowania klinicznego choroby na podstawie klasyfikacji Rai lub Binet oraz obecności czynników rokowniczych<sup>39</sup>. Leczenie białaczki polega na podawaniu leków cytostatycznych, czasem w połączeniu z glikokortykosteroidami. Stosuje się: chlorambucyl, fludarabinę, kladrybinę, cyklofosfamid, rytuksymab, alemtuzumab, prednizon. W przypadku znacznego powiększenia śledziony można rozważyć naświetlanie tego narządu lub jego usunięcie (splenektomia)<sup>40</sup>.

<sup>36</sup> <http://onkologia.org.pl/bialaczka-limfatyczna-c91/>

<sup>37</sup> Lewandowski K., Matuszak M., Czynniki prognostyczne w przewlekłej białaczce limfatycznej B-komórkowej, Współcz Onkol (2003) vol. 7

<sup>38</sup> <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001581413000170>

<sup>39</sup> Warzocha K., Przewlekła białaczka limfocytowa, Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 2: 37–46

<sup>40</sup> [http://www.nowotworowe.pl/przewlekla\\_bialaczka\\_limfocytowa\\_b\\_komorkowa.htm](http://www.nowotworowe.pl/przewlekla_bialaczka_limfocytowa_b_komorkowa.htm)

Tabela 5. Aktualnie dostępne metody leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfatyczną<sup>41</sup>.

Leki alkilujące ± prednison (chlorambucil, cyklofosfamid)
Złożona chemioterapia zawierająca leki alkilujące ± antracykliny (COP, CHOP)
Analogi puryn (kladribina, fludarabina, pentostatyna)
Leczenie skojarzone z uwzględnieniem analogów puryn (FC, CC, FCM, CMC)
Przeciwciała monoklonalne (alemtuzumab, rituksimab)
Chemoimmunoterapia (FCR, RCC, FluCam)
Procedury przeszczepowe (auto, allo, RIC)
COP — cyklofosfamid, winkrystyna, prednison; CHOP — cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna, prednison; FC — fludarabina, cyklofosfamid; CC — kladribina, cyklofosfamid; FCM — fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron; CMC — kladribina, mitoksantron, cyklofosfamid; FCR — fludarabina, cyklofosfamid, rituksimab; RCC — fludarabina, cyklofosfamid, rituksimab; FluCam — fludarabina, alemtuzumab; RIC — przeszczep ze zredukowanym kondycjonowaniem

#### Klasyfikacja ICD-10:

### C69. Nowotwór złośliwy oka i przydatków oka

#### C69.9. Oko, nieokreślone

**Nowotwory gałki ocznej i układu ochronnego oka** stanowią niewielki procent nowotworów obserwowanych u ludzi, jednak ze względu na znaczenie okolic, w których się rozwijają, są poważnym problemem diagnostycznym, klinicznym i terapeutycznym<sup>42</sup>. Oko wraz z jego aparatem ochronnym może wg klasyfikacji histologicznej Lorenza i Zimmermana stanowić punkt wyjścia dla 300 różnych nowotworów oka i jego przydatków<sup>43</sup>.

Często spotykanym nowotworem oka jest **guz gruczołu łzowego**. Występuje w dwóch odmianach: łagodnej i złośliwej. Ta pierwsza stosunkowo rzadko złośliwieje i sporadycznie zdarzają się nawroty. Jest ona otoczona torebką łącznotkankową. Leczenie odbywa się poprzez usunięcie samej torebki. W przypadku odmiany złośliwej, leczenie polega na chirurgicznym usunięciu całej gałki ocznej. Sam nowotwór może wnikać w zatoki jamiste. Często w celu wykluczenia przerzutów stosuje się radioterapię. Jednak w tym przypadku, w przeciwieństwie do łagodnej odmiany, szanse na przeżycie są małe.

Innym rodzajem nowotworu oka jest **oponiak osłonek nerwu wzrokowego**. Chorują na niego kobiety w wieku średnim i jest spotykany bardzo rzadko. Jego rozwój jest powolny i umieszcza się pomiędzy osłonami twardówki. Oponiak czasem atakuje nerw wzrokowy, zaburza ostrość widzenia i ruchomość oka. Odmiana złośliwa powoduje wytrzeszcz. U osób starszych rośnie powoli, u młodych znacznie szybciej i tu stosuje się leczenie chirurgiczne.

Kolejną zmianą jest **glejak nerwu wzrokowego**. Często tej zmianie towarzyszy **choroba von Recklinghausen'a**. Występuje głównie u młodych kobiet i dziewcząt. Charakterystycznym dla tego nowotworu jest to, że nie występują przerzuty i rośnie dość wolno. Występują tu zaburzenia widzenia oraz

<sup>41</sup> Robak T., Błoński J., Z., Przewlekła białaczka limfocytowa. Nowotwory układów krwiotwórczego i limfoidalnego

<sup>42</sup> Hałoń A, Błażejewska M, Sabri H, et.al . Nowotwory i zmiany nowotworopodobne powiek w materiale Zakładu Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu w latach 1946-1999. Klin ka Oczna. Wydanie 79/2005

<sup>43</sup> Osuch P, Jethon J. Współczesne poglądy na temat rekonstrukcji powiek i dróg łzowych po usunięciu nowotworów okolicy powiek. Borgis -Postępy Nauk Medycznych 9, s. 685-691.

wytrzeszcz oczu. Stosuje się tu leczenie chirurgiczne, oraz laseroterapie i radioterapie. Rokowania są różne w zależności od szybkości rozwoju guza. Istnieje bezpośrednie zagrożenie życia w przypadku umiejscowienia nowotworu wewnątrz czaszki.

Najczęstszą złośliwą zmianą nowotworową u dzieci jest **mięsak** wywodzący się z mięśni prążkowych. Istnieją cztery odmiany tego nowotworu: **zarodkowy**, który występuje najczęściej; **pęcherzykowy** jest najbardziej złośliwy; **różnokształtnokomórkowy** jest najmniej złośliwy i rzadko spotykany; **groniasty**. Mięsak pojawia się w pierwszej dekadzie życia. Charakterystyczne dla tej zmiany jest wytrzeszcz, który dość często jest mylony ze stanem zapalnym.

**Nowotwór kolczastokomórkowy** dotyczy skóry otaczającej oko. Jego pole rażenia jest szerokie. Szybko rozszerza się na inne organy i dość szybko może doprowadzić do zniszczenia gałki ocznej. Pierwszym zarażonym elementem są węzły chłonne, a następnie kolejne, bardziej odległe narządy. Leczenie tu odbywa się poprzez usunięcia zmiany, a także radio- i chemioterapię.

Bardzo groźnym nowotworem rozszerzającym się na odległe narządy jest **czerniak złośliwy**. Zmiana ta wywodzi się z melanocytów - komórek odpowiedzialnych za tworzenie barwnika melaniny. **Czerniak złośliwy spojówki** stanowi 2% wszystkich złośliwych nowotworów atakujących oko. Można wyróżnić trzy etapy czerniaka: guz rozwijający się na bazie pierwotnej lub nabytej melanozy, czerniak pierwotny, czerniak wywodzący się ze znamienia łagodnego. Zwykle pojawia się w piątej dekadzie życia i rzadko występuje u ras czarnych. Może występować zarówno w formie barwnej, jak i bezbarwnej. Leczenie polega tu na usunięciu, podobnie jak w innych przypadkach, guza z marginesem tkanki zdrowej. **Czerniak tęczówki** jest innym złośliwym nowotworem oka i występuje zazwyczaj na przełomie piątej i szóstej dekady. Występują dwie odmiany: rozsiana i ograniczona. Pojawiają się one w dolnej części tęczówki i rosną dość wolno. Zazwyczaj wystarczy usunąć tylko część zainfekowanej tkanki, a w bardzo rzadkich przypadkach całe oko. **Czerniak ciała rzęskowego** występuje rzadziej niż powyższy, jednak zainfekowane oko należy usunąć.

**Nowotwór twardówki** występują rzadko i są to zazwyczaj naczyniaki lub torbiele, jednak twardówkę mogą przenikać inne guzy jak siatkówczaki. **Czerniak złośliwy naczyńki** jest częstszym nowotworem od czerniaka ciała rzęskiego i zarazem najbardziej spotykanym u osób dorosłych, którzy wkroczyli w szóstą dekadę życia i sporadycznie spotykanych u ras czarnych. Rak ten jest wewnątrzgałkowym i czasem może nie dać żadnych objawów. Najczęstszymi symptomami jednak są pogorszenie wzroku, ubytki w polu widzenia.

**Siatkówczak** jest kolejnym typem nowotworu wewnątrzgałkowego i zwykle ma postać złośliwą. Jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych. Guz ten jest uwarunkowany genetycznie co, sprawia, że wystąpienie tej zmiany u rodzica daje bardzo duże zagrożenie przekazania jej w genach potomkowi. Objawy są typowe dla nowotworu wewnątrzgałkowego: wytrzeszcz, pogorszenie widzenia, ból oczu, czasem jaskra a także zez. Leczenie tu odbywa się poprzez usunięcie całego oka wraz z nerwem wzrokowym. Gdy ten zostanie zaatakowany rokowania są dość niskie, jednak w przypadku braku zmian w nerwie, szanse znacznie wyższe, jednak utrzymują się na poziomie 1/5.

Istnieje wiele rodzajów **nowotworów powiek**, wśród których można wyróżnić łagodne i złośliwe. Nowotworem **złośliwym** powieki jest **rak powieki**, który w pierwszej fazie wygląda jak mały strup. Jednak w późniejszym rozwoju pęka i nie goi się. Zmiana ta przenosi się na sąsiednie tkanki. Leczenie odbywa

się tylko za pomocą operacji chirurgicznej, natomiast laseroterapia czy promieniowanie ma zwykle charakter paliatywny. Rokowania są uwarunkowane stanem, płcią i wiekiem chorego, także postacią kliniczną oraz stadium nowotworu i tym czy występują już przerzuty<sup>44</sup>.

### Epidemiologia

Nowotwory oka stanowią ok. 1% wszystkich rejestrowanych rocznie w USA nowotworów. Według niektórych autorów ta grupa schorzeń stanowi 0,11-1,8% ogółu chorób oczu. Występowanie nowotworów układu wzrokowego u dzieci jest częstsze, stanowią one od 0,5% do 4% ogólnej liczby nowotworów<sup>45</sup>.

W Polsce nowotwory oka stanowią około 0,2% zachorowań. Liczba zachorowań na nowotwory oka wynosiła w 2010 roku 128 u mężczyzn i 145 u kobiet. Najwięcej zachorowań na nowotworów oka u mężczyzn notuje się w pierwszej oraz szóstej i siódmej dekadzie życia. Liczba zachorowań jest wyższa u kobiet. Ryzyko zachorowania charakteryzuje się rozkładem bimodalnym z pierwszym szczytem w pierwszych latach życia i drugim po 70 roku życia. Większość zgonów z powodu nowotworów oka występuje po 40 roku życia. Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem począwszy od szóstej dekady życia<sup>46</sup>.

### Diagnostyka

W większości przypadków, z dużym prawdopodobieństwem można rozpoznać nowotwory na podstawie ich obrazu klinicznego, podczas oglądania chorego w świetle dziennym i w oparciu o dane uzyskane z wywiadu. Dodatkowych informacji dostarcza wynik badania histopatologicznego wykonanej wcześniej biopsji. W przypadku niewielkich zmian zlokalizowanych na zewnątrz oczodołu, szczególnie w okolicy powiek, badania te są wystarczające dla rozpoczęcia leczenia. W przypadku rozległych i głębokich zmian nowotworowych i w razie podejrzenia lokalizacji pierwotnie wewnątrz oczodołu, lub wnikania guza do oczodołu z zewnątrz koniecznym jest wykonanie dodatkowych badań obrazowych, np.: ultrasonografii, tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego<sup>47</sup>. Ponieważ nowotwory oka występują stosunkowo rzadko w porównaniu do innych nowotworów nie ma powszechnie zalecanych badań przesiewowych w ich kierunku. W celu wczesnego wykrycia należy przeprowadzać regularne badania oczu, szczególnie u osób będących w grupie ryzyka występowania nowotworów oka. Nowotwory oka diagnozowane są poprzez rozpoznanie najpopularniejszych symptomów ich występowania, takich jak problemy z widzeniem, utrata w polu widzenia, występowanie rosnących zmian na tęczówce czy też zmiany pozycji gałki ocznej w oczodole<sup>48</sup>.

W badaniach obrazowych wykorzystuje się różnego rodzaju metody, aby otrzymać obraz gałki ocznej:

---

<sup>44</sup> <http://www.oko.info.pl/guzy-nowotworowe-oka,1315.html>

<sup>45</sup> Hałoń A, Błażejewska M, Sabri H, et.al . Nowotwory i zmiany nowotworopodobne powiek w materiale Zakładu Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu w latach 1946-1999. Klin ka Oczna. Wydanie 79/2005

<sup>46</sup> <http://onkologia.org.pl/nowotwory-oka-c69/>

<sup>47</sup> Osuch P, Jethon J. Współczesne poglądy na temat rekonstrukcji powiek i dróg łzowych po usunięciu nowotworów okolicy powiek. Borgis -Postępy Nauk Medycznych 9, s. 685-691

<sup>48</sup> Terapia protonowa nowotworów oka. Raport skrócony AOTM-DS-DKTM-431-01-2011

fale dźwiękowe, rentgenowskie oraz pola magnetyczne. W celu rozpoznania nowotworu oka u ponad 95% pacjentów wykonuje się obraz dna oka oraz badanie USG<sup>49</sup>.

## Leczenie

**W leczeniu nowotworów oka można wyróżnić cztery główne rodzaje leczenia:**

1. Zabiegi operacyjne,
2. Radioterapia,
3. Terapia laserowa,
4. Chemioterapia.

**Zabiegi operacyjne** stosowane są w zależności od wielkości i położenia guza. Obecnie stosowane są znacznie rzadziej ze względu na postępy w radioterapii. Do zabiegów chirurgicznych można zaliczyć usunięcie części tęczówki samej, razem z niewielką częścią gałki ocznej lub ciała rzęskowego<sup>50</sup>.

Alternatywą dla zabiegów chirurgicznych jest **radioterapia**, która pozwala na zachowanie oka oraz funkcji widzenia u pacjenta. W radioterapii stosuje się wysokie dawki promieniowania w celu uśmiercenia komórek nowotworowych.

**Brachyterapia** jest radioterapią, która polega na umieszczeniu, w guzie lub w jego pobliżu, małych radioaktywnych kapsułek. Jest to obecnie najpowszechniejsza metoda stosowana w leczeniu małych i średnich nowotworów oka, która wykazuje się taką samą skutecznością jak zabieg wyłuszczenia gałki ocznej.

Drugim rodzajem radioterapii jest **radioterapia zewnętrzną wiązką**. Są to wszystkie rodzaje radioterapii, których źródło nie jest umieszczone w ciele człowieka, a wiązka promieniowania jest skoncentrowana wyłącznie na guzie. W leczeniu nowotworów oka wykorzystywane są głównie dwa rodzaje radioterapii zewnętrzną wiązką. Pierwsza z nich to **terapia protonowa**, która wykorzystuje pozytywne części atomu, jakimi są protony w celu skoncentrowania ich wiązki na nowotworze oka. W przeciwieństwie do promieni X, które uwalniają energię zarówno przed jak i po osiągnięciu celu, protony powodują niewielkie uszkodzenia tkanek, przez które przechodzą. Drugim rodzajem terapii wiązką zewnętrzną jest **radiochirurgia stereotaktyczna**, która dostarcza dużą i precyzyjną wiązkę promieniowania w obszar guza podczas jednej sesji. Kolejną formą terapii jest **terapia laserowa**, czyli leczenie wiązką światła lub lasera diodowego.

**Przeźreniczna termoterapia (TTT)** jest jedną z najczęściej stosowanych form leczenia czerniaka błony naczyniowej. W tym leczeniu stosowana jest podczerwień w celu ogrzania guza i spowodowania jego obumarcia. Metoda ta uważana jest za skuteczną w leczeniu małych guzów, ponieważ mają one tendencję do dużej absorpcji światła. Leczenie to zazwyczaj nie jest stosowane jako główne leczenie, ale jako leczenie pomocnicze po brachyterapii.

Ostatnią formą leczenia jest **chemioterapia** podawana dożylnie lub doustnie, ma ona wpływ na cały organizm pacjenta. Ten rodzaj leczenia stosowany jest zazwyczaj w przypadku guzów przerzutowych. Chemioterapia podawana może być jako główne leczenie, częściej jednak stosowana jest jako leczenie

<sup>49</sup> Eye Cancer (Melanoma and Lymphoma), American Cancer Society, 2011

<sup>50</sup> Gragoudas ES, Proton Beam Irradiation of Uveal Melanomas: The First 30 Years, Investigative Ophthalmology & Visual Science, November 2006, Vol. 47, No. 11



pomocnicze w radioterapii. Dawka, w jakiej jest podawana zależy od wielkości guza i jego zaawansowania<sup>51</sup>.

#### 4.4. Oceniana technologia medyczna

##### 4.1.1. Charakterystyka

Tabela 6. Opis ocenianej technologii medycznej – gemcytabina (na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Gemcitabine Accord)

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, moc, rodzaj i wielkość opakowania	Gemcitabine Accord, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Substancja czynna	gemcytabina
Kod ATC	L01BC05- analogi pirymidyny
Mechanizm działania Farmakokinetyka Farmakodynamika	Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy nukleotydu, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia).
Data i miejsce wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	--
Wszystkie zarejestrowane wskazania	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.</li> <li>Gemcytabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.</li> <li>Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stanie sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii.</li> <li>Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu.</li> <li>Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót po uzupełniającej lub neoadiuwantowej chemioterapii. Wcześniejsza chemioterapia powinna zawierać antracykliny, chyba że istnieją kliniczne przeciwwskazania do ich stosowania.</li> </ul>
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	--
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub Mannitol (E421), Sodu octan trójwodny (E262), Kwas solny 1N (E507) (do ustalenia pH: 2,9-3,1), sodu wodorotlenek 1N (E524)
Lek sierocy (TAK/NIE)	TAK

##### 4.1.2. Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji oraz towarzystw naukowych, dotyczących zastosowania substancji: gemcytabina. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje opublikowane w języku polskim i angielskim.

<sup>51</sup> Eye Cancer (Melanoma and Lymphoma), American Cancer Society, 2011

Tabela 7. Przegląd rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania gemcytabiny.

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
<b>Wskazanie: C32.9 (Nowotwór złośliwy krtani. Krtań, nie określona)</b>			
1	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2006	Diagnostyka i leczenie raka głowy i szyi. Nowotwór krtani	Zalecane jest podawanie cetuksymabu równocześnie z radioterapią w przypadku miejscowo zaawansowanego raka krtani. Stosowanie cisplatyny jednocześnie z radioterapią jest zalecane szczególnie u pacjentów z dużym ryzykiem rozprzestrzenienia nowotworu.
<b>Wskazanie: C64 (Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej) C65 (Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej)</b>			
2	European Association of Urology (EAU) 2013	Wytyczne dotyczące raka nerki	Kombinacja gemcytabiny i doksorubicyny jest <u>rekomendowana</u> w leczeniu mięsakowatego raka nerkowokomórkowego.
3	The Merseyside & Cheshire Cancer Network 2013	Wytyczne Leczenie raka nerki	Chemioterapia cytotoksyczna (przy zastosowaniu gemcytabiny, kapecytabiny, doksorubicyny) może być uznana za nadającą się dla wybranych pacjentów, którzy mają agresywne odmiany raka nerki i nie odpowiedzieli na terapię anty VEGF, ale niedostatek wiarygodnych danych i ogólnie słabych wyników badań powinien być przedmiotem dyskusji z pacjentem.
4	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu moczowo-płciowego	Gemcytabina w skojarzeniu z doksorubicyną jest rekomendowana w raku nerkowokomórkowym z różnicowaniem mięsakowym.
5	Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) 2013	Neoadjuwantowe i adjuwantowe zastosowanie chemioterapii w raku urotelialnym	W ramach badania nowych leków i nowych kombinacji leków obiecujące rezultaty uzyskano analizując gemcytabinę i cisplatynę z karboplatiną. Pomimo powyższego faktu, brak jest randomizowanych badań popierających ich użycie w neoadjuwantowej chemioterapii, w związku z czym niemożliwe jest wydanie pozytywnych rekomendacji dotyczących leków innych niż cisplatyna i terapie kombinowane oparte na cisplatinie (głównie M-VAC).
6	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2012	Kliniczne wytyczne praktyki onkologicznej. Nowotwór nerki	Stosowanie gemcytabiny w połączeniu z doksorubicyną wykazało umiarkowaną skuteczność u pacjentów z guzami sarkomatoidalnymi. NCCN wymienia chemioterapię gemcytabiną i doksorubicyną jako alternatywę dla terapii pierwszego rzutu (kategoria 3) u pacjentów z nawrotowym lub nieoperacyjnym nowotworem niejasnokomórkowym w IV stadium zaawansowania.
<b>Wskazanie: C54.8 (Nowotwór złośliwy trzonu macicy. Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy)</b>			
7	Cancer Care Ontario (CCO) 2012	Chemioterapia (gemcytabina, docetaksel w skojarzeniu z gemcytabiną, doksorubicyna lub Trabectedin) w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego, nawracającego, gładkokomórkowego nowotworu macicy z przerzutami	Monoterapia przy zastosowaniu doksorubicyny/gemcytabiny lub kombinacja gemcytabiny i docetaxeletu może być opcją jako leczenie pierwszego i / lub drugiego rzutu w terapii kobiet z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym LMS macicy.

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
8	Alberta Health Services 2013	Mięsak macicy. Wytyczne praktyki klinicznej	Wykazano skuteczność kombinacji gemcytabiny i docetakselu w leczeniu mięsaka macicy. Terapia związana jest jednak z większą toksycznością niż stosowanie samej gemcytabiny.
9	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2012	Kliniczne wytyczne praktyki onkologicznej. Nowotwory macicy	Schemat leczenia polegający na skojarzeniu substancji: gemcytabina + docetaxel, może być stosowany w leczeniu kobiet z nowotworem macicy
10	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory kobiecego układu płciowego	Chemioterapię wykorzystuje się w leczeniu uzupełniającym (u chorych w st. III i IV) oraz w stadium nieoperacyjnym. Do aktywnych leków należą: doksorubicyna, gemcytabina, ifosfamid i trabektedyna. Wykazano również skuteczność skojarzenia gemcytabiny z docetakselem.
<b>Wskazanie: C91.1 (Białaczka limfatyczna. Przewlekła białaczka limfocytowa)</b>			
11	European Society for Medical Oncology (ESMO) 2011	Przewlekła białaczka limfocytowa: Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące diagnostyki, leczenia i obserwacji	Terapia FCR (fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab) jest zalecana jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z CLL z zadowalającą sprawnością fizyczną [siła rekomendacji - I A]. U pacjentów z chorobami współistniejącymi, jako standardową terapię zaleca się chlorambucyl [II B]. U pacjentów z defektem chromosomu 17 lub mutacją p53, młodych i fizycznie sprawnych zalecany jest alemtuzumab i allogeniczny przeszczep szp ku
<b>Wskazanie: C69. Nowotwór złośliwy oka i przydatków oka. C69.9. Oko, nieokreślone</b>			
12	Irish Cancer Society	Leczenie raka oka.	Chemioterapia może być użyteczna w leczeniu chłoniaka wewnątrzgałkowego, ale stosuje się ją także w przypadku czerniaka wewnątrzgałkowego. Stosowane leki mogą być podawane w postaci kropli do oczu, zastrzyków lub w formie tabletek. Niektóre z leków stosowanych w leczeniu raka oka obejmują gemcytabinę i treosulfan.

#### 4.1.3. Rekomendacje finansowe

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla wnioskowanej substancji czynnej we wskazaniach będących przedmiotem zlecenia MZ.

#### 4.1.4. Podsumowanie rekomendacji klinicznych i finansowych

##### Podsumowanie rekomendacji klinicznych

Odnaleziono 12 rekomendacji klinicznych odnoszących się do postępowania terapeutycznego we wnioskowanych wskazaniach. 5 rekomendacji dotyczyło wskazań: leczenie nowotworu nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej oraz nowotworu miedniczki nerkowej. Jedna z rekomendacji była negatywna. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej w swoich wytycznych zwróciło uwagę na brak randomizowanych badań dotyczących zastosowania gemcytabiny w leczeniu nowotworu urotelialnego co uniemożliwia wydanie pozytywnej rekomendacji. Odnaleziono 4 rekomendacje zastosowania gemcytabiny dla wskazania:

Nowotwór złośliwy trzonu macicy. Wszystkie rekomendacje były pozytywne. Autorzy wytycznych zalecali zastosowanie skojarzonej terapii gemcytabiny i docetakselu w nowotworach macicy. Odnaleziono jedną, pozytywną rekomendację dotyczącą zastosowania gemcytabiny w leczeniu raka oka. Nie odnaleziono rekomendacji dla wnioskowanej substancji we wskazaniach: nowotwór złośliwy krtanii i białaczka limfocytowa.

#### Podsumowanie rekomendacji finansowych

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla wnioskowanej substancji czynnej we wskazaniach będących przedmiotem zlecenia MZ.

Tabela 8. Podsumowanie rekomendacji klinicznych i finansowych dot. leczenia gemcytabiną w CLL

Podsumowanie rekomendacji klinicznych				
Organizacja	Rok	Kraj/region	Wskazanie	Pozytywna (+) /negatywna (-)
<b>Wskazanie: C32.9 (Nowotwór złośliwy krtanii. Krtań, nie określona)</b>				
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	2006	Szkocja	Cetuksymab i cisplatyna zalecane są w leczeniu raka krtanii	bd brak informacji dot. gemcytabiny
<b>Wskazanie: C64 (Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej) C65 (Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej)</b>				
European Association of Urology (EAU)	2013	Holandia	Kombinacja gemcytabiny i doksorubicyny jest <u>rekomendowana</u> w leczeniu mięsakowatego raka nerkowokomórkowego.	+
The Merseyside & Cheshire Cancer Network	2013	Wielka Brytania	Chemioterapia przy zastosowaniu gemcytabiny, kapecytyny i doksorubicyny może być stosowana u pacjentów z rakiem nerki	+
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	2013	Polska	Gemcytabina w skojarzeniu z doksorubicyną jest rekomendowana w raku nerkowokomórkowym z różnicowaniem mięsakowym.	+
Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU)	2013	Polska	Brak wiarygodnych badań uniemożliwia wydanie pozytywnej rekomendacji dotyczące zastosowania gemcytabiny w raku urotelialnym	-
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	2012	USA	Gemcytabiną i doksorubicyną jest rekomendowana jako alternatywa dla terapii pierwszego rzutu u pacjentów z nawrotowym lub nieoperacyjnym nowotworem niejasnokomórkowym w IV stadium zaawansowania.	+
<b>Wskazanie: C54.8 (Nowotwór złośliwy trzonu macicy. Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy)</b>				
Cancer Care Ontario (CCO)	2012	Kanada	Monoterapia przy zastosowaniu doksorubicyny/gemcytabiny lub kombinacja gemcytabiny i docetaxeletu może być opcją jako leczenie pierwszego i / lub drugiego rzutu w terapii kobiet z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym LMS macicy.	+

Alberta Health Services	2013	Kanada	Gemcytabina i docetaxel jest rekomendowany w leczeniu mięsaka macicy.	+
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	2012	USA	Schemat leczenia polegający na skojarzeniu substancji: gemcytabina + docetaxel, może być stosowany w leczeniu kobiet z nowotworem macicy	+
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	2013	Polska	Kombinacja gemcytabiny z docetakselu jest skuteczna w leczeniu nowotworu macicy.	+
<b>Wskazanie: C91.1 (Białaczka limfatyczna. Przewlekła białaczka limfocytowa)</b>				
European Society for Medical Oncology (ESMO)	2011	Szwajcaria	Terapia FCR (fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab), chlorambucyl oraz alemtuzumab są rekomendowane jako pierwsze linia terapii przewlekłej białaczki limfocytowej.	bd brak informacji dot. gemcytabiny
<b>Wskazanie: C69. Nowotwór złośliwy oka i przydatków oka. C69.9. Oko, nieokreślone</b>				
Irish Cancer Society	bd	Irlandia	Gemcytabina jest stosowana w leczeniu raka oka	+

#### 4.4.1. Dostępność i stan finansowania w Polsce

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 roku dotyczącym wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 roku, gemcytabina nie jest refundowana.

Według danych przekazanych przez NFZ w latach 2012 -2013 gemcytabina nie był finansowa w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

#### 4.5. Aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu

W poniższej tabeli przedstawiono opinie ekspertów dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w Polsce we wskazaniach ujętych w zleceniu MZ.

**Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu uwzględnionych w zleceniu MZ**

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<b>Wnioskowane wskazania: C54.8 - Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy</b>					
	Nie stosuje się.	Prawdopodobnie osoby z nawrotnym rakiem endometrium będą częściej leczone Bevacyzumabem.	Tamoxifen, Megestrol (terapia hormonalna) Cisplatyna, Doxorubicyna (chemia pojedynczym cytostatykiem)	-Napromienianie w lokalnie zaawansowanym raku typu I (endometrioides) -Carboplatyna/ Paclitaxel w raku surowiczym i jasnokomórkowym (typu II)	NCCN Guidelines Version 1.2014 Endometrial carcinoma <u>Hormone therapy</u> Progestagens Tamoxifen Aromatase inhibitors Megastrol/Tamoxifen <u>Chemotherapy Regimens</u> Multi-agent chemotherapy preferred, if tolerated Carboplatin/Paclitaxel Cisplatin/Doxorubicin Single agents Single agents: Cisplatin, Carboplatin, Doxorubicin
<p><b>Dr n. med. Mirosław Dudziak</b> <b>Wojewódzki Konsultant w dziedzinie ginekologii onkologicznej</b></p>	Rozsiany rak trzonu macicy - leczenie operacyjne, chemioterapia oparta o karboplatynę z paklitakselem, ewentualnie cisplatyna z doxorubicyną, radioterapia (brachyterapia i teleterapia). Rozsiany mięsak trzonu macicy- leczenie operacyjne, chemioterapia - docetaksel z gemcytabiną (preferowane	Wnioskowana technologia, w świetle przedstawionych wyników badań randomizowanych III fazy, nie powinna zastąpić obecnego schematu leczenia rozsianego raka trzonu macicy (C54.8) (leczenie chirurgiczne, brachyterapia i chemioterapia (karboplatyna i paklitaksel)). Można podejrzewać,	Optymalna chirurgia cytoredukcyjna z uzupełniającą brachyterapią, ukierunkowaną teleterapią i leczeniem systemowym z monoterapią cisplatyna (w rekomendacjach preferowane schematy dwulekowe (!), jeżeli nie ma nasilonych objawów ubocznych).	Pojęcie „najskuteczniejsza technologia stosowana w Polsce”, jest w moim przekonaniu niewłaściwe. Obecnie w terapii stosuje się technologie, w stosunku do których udowodniona jest skuteczność na podstawie międzynarodowych, wteloośrodkowych badań	Rekomendacje NCCN: <a href="http://www.nccn.org/professionals/p_hisician_gls/f_guidelines.asp#uterine">http://www.nccn.org/professionals/p_hisician_gls/f_guidelines.asp#uterine</a> . Rekomendacje ESMO: <a href="http://www.esmo.org/Guidelines-Practice/Clinical-Practice-Guidelines/Gynaecologic-Cancers/Endometrial-Cancer">http://www.esmo.org/Guidelines-Practice/Clinical-Practice-Guidelines/Gynaecologic-Cancers/Endometrial-Cancer</a> i Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 6): vi33-vi38.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	w LMS) lub inne kombinacje dwulekowe, ewentualnie monoterapia. Nieznane są mi przybliżone odsetki pacjentów, u których stosowane są dane technologie.	że wyniki badania GOG 86P wskażą na korzyść z dodania bewacizumabu do już zalecanego leczenia systemowego. Wnioskowana technologia, z dostępnych wyników badań i rekomendacji towarzystw onkologicznych, powinna być stosowana w dwulekowych schematach lub monoterapii w rozsiały mięsakiach trzonu macicy (leiomyosarcoma, LMS).		randomizowanych. W Polsce, tak na całym świecie, powinno stosować się terapie określone przez w/w badania.	
Ekspert	C54.8-doksorubicyna, ifosfamid, gemcytabina, docetaksel C64-doksorubicyna, gemcytabina C65-doksorubicyna, gemcytabina	C54.8- doksorubicyna, ifosfamid C64- doksorubicyna, obserwacja C65- doksorubicyna, obserwacja	doksorubicyna	Gemcytabina stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami jest najskuteczniejszą metodą w leczeniu chorych z rozpoznaniem: -gładkokomórkowego mięsaka trzonu macicy w leczeniu pooperacyjnym i stadium zaawansowanym -raka nerkowokomórkowego z kanał ków zbiorczych i z różnicowaniem mięsaka trzonu macicy -raka miedniczki nerkowej z różnicowaniem mięsaka trzonu macicy	Zastosowanie gemcytabiny w wymienionych wskazaniach jest rekomendowane przez: - „Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego-2013”. Str 295-296 - „Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego-2013” Str 373 -Zalecenia National Comprehensive Cancer Network - NCCN Guidelines ver 1.2014. Kidney Cancer oraz NCCN Guidelines ver 1.2014. Uterine Neoplasms -Zalecenia European Society of Medical Oncology. Ann Oncol (2012) 23 (suppl 7): vii92-vii99



Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p><b>Prof. dr hab. Włodzimierz Sawicki</b></p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej</p>	<p>1. leczenie operacyjne 2. chemioterapia z zastosowaniem karboplatyny i paklitakselu oraz doksorubicyny i cisplatyny 4. radioterapia 5. hormonoterpia</p>	<p>chemioterapia z zastosowaniem karboplatyny i paklitakselu</p>	<p>chemioterapia z zastosowaniem karboplatyny i paklitakselu</p>	<p>chemioterapia z zastosowaniem karboplatyny i paklitakselu</p>	<p>chemioterapia z zastosowaniem karboplatyny i paklitakselu</p>
<p><b>Wnioskowane wskazania: C91.1 - Przewlekła białaczka limfocytowa</b></p>					
<p><b>Prof. dr hab. n. med Mieczysław Komacki</b></p> <p>Konsultant Wojewódzki ds. hematologii</p>	<p>Fludarabina, Cladribina, Cyclophosphamid, Chlorambucil, sterydy, Alemtuzumab, Bendamustin, Rituximab, przeszczepy szpiku</p>	<p>--</p>	<p>--</p>	<p>FCR (Fludarabina, Cyclophosphamid, Rituximab), Chlorambucil (+ sterydy) - u osób starszych i nie kwalifikujących się do kuracji FCR, Alemtuzumab (u chorych z del 17).</p>	<p>Annals of Oncology 2011; 22, suppl. 6, , vi50-vi54</p>
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Sławomira Kyrz - Krzemień</b></p> <p>Konsultant Wojewódzki ds. hematologii</p>	<p>Chemoimmunoterapia (60%); Chemioterapia (20%); Obserwacja (20%)</p>	<p>Nie sądzę, aby wnioskowana technologia mogła być wdrożona do codziennej praktyki klinicznej i zastąpić obecne metody lecznicze. Wobec oporności na wcześniejsze linie leczenia populacja ta z pewnością zostałaby skierowana do terapii paliatywnej z zastosowaniem chlorambucylu.</p>	<p>Leczenie chlorambucyl +/- kortykosteroidy</p>	<p>Chemoimmunoterapia: schemat FCR Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. Keating MJ, O'Brien S, A bitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, Andreeff M, Cortes J, Faderl S, Thomas D, Koller C, Wierda W, Detry MA, Lynn A, Kantarjian H. J Clin Oncol. 2005 Jun 20;23(18):4079-88. Epub 2005 Mar 14.</p>	<p>Podobnie jak w: technologii medycznej uważanej najskuteczniejszą w danym wskazaniu.</p>
<p><b>Wnioskowane wskazania: C32.9 - Krtąń, nie określona, C54.8 - Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy, C64 - Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej, C65 - Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej, C69.9 - Oko, nie określone, C69 - Nowotwór złośliwy oka, C91.1 - Przewlekła białaczka limfocytowa</b></p>					



Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p><b>Prof. dr hab. n. med Maciej Krzakowski</b> <b>Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej</b></p>	<p>W ramach leczenia chorych z wymienionymi niżej rozpoznaniem - obecnie w Polsce - stosowane są najczęściej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• C54.8 - doksorubicyna, ifosfamid i gemcytabina;</li> <li>• C64 - doksorubicyna oraz docetaksel i gemcytabina;</li> <li>• C65 - doksorubicyna oraz docetaksel i gemcytabina.</li> </ul>	<p>Stosowanie gemcytabiny w ramach leczenia chorych z wymienionymi niżej rozpoznaniem może zastąpić:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• C54.8 - doksorubicyna i ifosfamid;</li> <li>• C64 - doksorubicyna (w zasadzie - brak komparatora);</li> <li>• C65 - doksorubicyna (w zasadzie - brak komparatora).</li> </ul>	<p>Najtańszą technologią medyczną w wskazaniach doksorubicyna jest omawianych jest</p>	<p>Gemcytabina - stosowana samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi lekami - jest najbardziej skuteczną metodą leczenia chorych z rozpoznaniem: C54.8 - niektóre mięsaki trzonu macicy w stadium zaawansowanym (tzn. wyłącznie - bardzo rzadko występujące - mięsaki gładkokomórkowe); C64 - niektóre nowotwory złośliwe nerki (tzn. wyłącznie - bardzo rzadko występujące - raki nerkowo-komórkowe pochodzące z kanalików zbiorczych i z różnicowaniem mięsakowatym); C65 - niektóre nowotwory złośliwe miedniczki nerkowej (tzn. wyłącznie - bardzo rzadko występujące - raki z różnicowaniem mięsakowatym).</p>	<p>Gemcytabina jest uwzględniona w opracowaniu „Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego - 2013” (C54.8 - strony 295-296; C64 i C65 - strona 373) oraz wytycznych Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (European Society of Medical Oncology - Clinical Practice Guidelines).</p>
<p><b>Dr n. med. Elżbieta Nowara</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>--</p>	<p>Brak takiej możliwości. Wnioskowana technologia dotyczy niezwykle wąskiej grupy chorych.</p>	<p>--</p>	<p>--</p>	<p>--</p>

#### **4.5.1. Wybór komparatora**

W niniejszym opracowaniu nie określono komparatora dla ocenianych interwencji. W opracowanej strategii wyszukiwania nie zawężono kryteriów wyszukiwania do określonego komparatora i włączono wszystkie badania, których przedmiotem była terapia gemcytabiną we wnioskowanych wskazaniach.

## 5. Ocena efektywności klinicznej i praktycznej

### 5.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących oceny skuteczności zastosowania gemcytabiny we wskazaniach ujętych w zleceniu MZ tj. C32.9 - Krtań, nie określona, C54.8 - Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy, C64 - Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej, C65 - Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej, C69.9 - Oko, nie określone, C69 - Nowotwór złośliwy oka, C91.1 - Przewlekła białaczka limfocytowa przeprowadzono wyszukiwanie w bazach informacji medycznych:

- PubMed via Medline
- Cochrane Library
- Embase via Ovid

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, w kierowano się następującymi kryteriami:

**Populacja:** C32.9 - Krtań, nie określona, C54.8 - Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy, C64 - Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej, C65 - Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej, C69.9 - Oko, nie określone, C69 - Nowotwór złośliwy oka, C91.1 - Przewlekła białaczka limfocytowa

**Interwencja:** gemcytabina

**Komparator:** nie ograniczono

**Punkty końcowe:** nie ograniczono

**Rodzaj publikacji:** nie ograniczono

**Dodatkowe ograniczenia:** Ze względu na ograniczenia czasowe nie uwzględniano opracowań, dla których nie były dostępne abstrakty. Przy wyszukiwaniu uwzględniono ograniczenia językowe – włączano publikacje jedynie w języku polskim i angielskim.

**Tabela 10. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji do przeglądu systematycznego (opracowanie własne)**

PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wyłączenia
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorzy na nowotwór krtani, nie określony,               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorzy na nowotwór ze zmianami przekraczającymi granice trzonu macicy,</li> </ul> </li> <li>• Chorzy na nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej,</li> <li>• Chorzy na nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej,</li> <li>• Chorzy na nowotwory oczu, nie określone,</li> <li>• Chorzy na nowotwór złośliwy oka, Chorzy u których występowała przewlekła białaczka limfocytowa</li> </ul>	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia
<b>Interwencja</b>	Gemcytabina	Inna niż gemcytabina
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono	Nie ograniczono
<b>Punkty końcowe</b>	Nie ograniczono	Nie ograniczono
<b>Typ badania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• metaanalizy, przeglądy systematyczne, przeglądy niesystematyczne,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• artykuły poglądowe, opinie,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku nieodnalezienia ww. opracowań wtórnych, badania eksperymentalne (RTC), opisy przypadków</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, biochemii;</li> <li>badania nieoceniające skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej</li> </ul>
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w językach: angielskim, polskim,</li> <li>badania na ludziach</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w innych językach niż te podane w kryteriach włączenia;</li> <li>badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, <i>in vitro</i>, bądź liniach komórkowych</li> <li>publikacje w formie abstraktów</li> </ul>

## 5.2. Wyniki analizy klinicznej

W wyniku analizy pełnych tekstów do analizy klinicznej postanowiono włączyć jedno badanie związane ze wskazaniem: C54.8 - Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy oraz 4 badania we wskazaniu: C32.9 - Krtań, nie określona, opisane poniżej w tabelach.

**Tabela 11** Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy we wskazaniu: C54.8 - Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Wyniki
<b>Miller_2010</b>  <i>A phase II evaluation of weekly gemcitabine and docetaxel for second-line treatment of recurrent carcinosarcoma of the uterus</i>	<p><b>Czas trwania badania:</b> Marzec 2005 r. - październik 2007</p> <p><b>Cel badania:</b> Celem tego badania była ocena aktywności przeciwnowotworowej i toksyczności docetakselu i gemcytabiny jako drugiej linii chemioterapii u pacjentów z nawracającym mięśniakiem macicy.</p>	<p>Gemcytabinę stosowano w dawce 600 mg/m<sup>2</sup> dożylnie po podaniu docetakselu 35 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w dniach 1, 8 i 15 z 28-dniowego cyklu. Gemcytabinę zawsze podawana była przed docetakselem. Maksymalna powierzchnia ciała wykorzystywana do obliczeń dawki wynosiła 2,0 m<sup>2</sup></p> <p>Lekiem zalecanym dla terapii wstępnej przed podaniem docetakselu był deksametazon w dawce 8 mg doustnie × 2 dawki na dzień przed chemioterapią i 8 mg doustnie dwa razy dziennie przez następne 2 dni. Premedykację przed docetakselem może obejmować deksametazon 20 mg dożylnie diphenhydramine 25 mg dożylnie. U pacjentów, którzy rozwinęli obrzęk</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- homologiczne lub heterologiczne trwale lub nawracające mięsaki macicy</li> <li>- choroby określone przez mierzalne kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST)</li> <li>- stan sprawności wg GOG (0, 1, 2) <ul style="list-style-type: none"> <li>- brak infekcji</li> </ul> </li> <li>- Leczenie ukierunkowane na nowotwór złośliwy, w tym środki biologiczne i immunologiczne, zostały przerwane co najmniej 3 tygodnie przed rejestracją.</li> <li>- Hormonalna terapia skierowana przeciw nowotworowi została przerwana co najmniej 1 tydzień przed przystąpieniem do badania</li> <li>- Ocena laboratoryjna musiała potwierdzić odpowiednią funkcję szp ku kostnego, nerek i wątroby.</li> </ul> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsze leczenie za pomocą docetakselu i gemcytabiny,</li> <li>- inne inwazyjne nowotwory złośliwe, z wyjątkiem nie- czerniakowego raka skóry, obecnego w ciągu ostatnich 5 lat lub, których wcześniejsze leczenie byłoby przeciwwskazane dla tej terapii</li> <li>- pacjenci z ciężką płuc chorobą wymagający suplementacji tlenu</li> </ul>	<p><b>Punkty końcowe:</b> Odpowiedź na leczenie była zdefiniowana przez standardowe kryteria GOG RECIST: Całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź, stabilność choroby i rozwój choroby, całkowity czas przeżycia (OS), czas przeżycia wolny od progresji (PFS). Częściowe odpowiedzi zaobserwowano u dwóch pacjentów (8,3%), stabilizację choroby u 8 (33,3%) i postęp choroby u 12 pacjentów (50%). Dwa pacjentów nie można było ocenić (8,3%). Mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła 1,8 miesiący. Mediana czasu przeżycia</p>

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Wyniki
		obwodowy, jako skutek uboczny docetakselu, stosowanie diuretyków pozostawiono w gestii lekarza prowadzącego.		wynosiła 4,9 miesięcy. Leczenie spowodowało zahamowanie czynności szp ku kostnego, głównie neutropenię, ale także małopłytkowość i niedokrwistość. Zmiany dawkowania się konieczne w większości pacjentów. U pięciu pacjentów leczenie przerwano z powodu toksyczności. <b>Wnioski autorów:</b> Schemat docetakselu i gemcytabiny nie jest aktywny u pacjentów z nawracającym mięsakiem macicy jako drugiej linii chemioterapii.

Tabela 12 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy we wskazaniu: C32.9 - Krtań, nie określona

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Wyniki
<b>Fountzilias 1999</b> <i>Paclitaxel and gemcitabine in advanced non-nasopharyngeal head and neck cancer: A phase II study</i>	<b>Czas trwania badania:</b> Od września 1996 r. do maja 1998  <b>Cel badania:</b> Ocena aktywności i toksyczności poklitakselu po trzygodzinnym wlewie i gemcytabiny jako chemioterapii pierwszego rzutu u pacjentów z nawracającym i/lub przerzutowym nowotworem głowy i szyi (HNC)	Leczenie obejmowało sześć cykli gemcytabiny 1100 mg/m <sup>2</sup> przez 30 min w dniach 1 i 8, Paklitaksel 200 mg/m <sup>2</sup> stosowano w 1 dniu cyklu, w formie trzy godzinowego wlewu dożylnego. Leczenie powtarzano co trzy tygodnie. Methyprednisolon 16 mg podawano doustnie dwa razy na dobę przez dwa dni po wlewie gemcytabiny. Ondansentron podawano jako	<b>Kryteria włączenia:</b> - Pacjenci z potwierdzonym histologicznie nawracającym lub przerzutowym nowotworem płaskonabłonkowym głowy i szyi, nie dotyczącym nosogardzieli. - wiek powyżej 18 lat. - stan sprawności (PS) < 2 w skali ECOG - przewidywana długość życia powyżej trzech miesięcy - poprzednia chemioterapia była dozwolona, jeśli podana została co najmniej rok przed przystąpieniem do badania. Wszyscy pacjenci powinni mieć liczbę leukocytów i płytek krwi większą niż 4000/ul i 100.000/ul, a stężenie kreatyniny w surowicy krwi poniżej 0,3 mg/dl.  <b>Charakterystyka populacji</b> Badaniu poddanych zostało 44 pacjentów: 37 mężczyzn i 7 kobiet z medianą wieku 61 lat (zakres 35-79) i średni stan sprawności 1 (zakres 0-2). Położenie pierwotnego nowotworu u większości pacjentów obejmowało krtań lub jamę ustną.	24 pacjentów (55%) ukończyło badanie. Poza łysieniem najczęstszymi objawami toksyczności 3 - 4 stopnia były: neutropenia (21%), trombocytopenii (5%), niedokrwistość (5%), zakażenia (5%), objawy grypopodobne (5%) i neuropatię obwodową (2%) Pięciu (11%) pacjentów uzyskało

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Wyniki																										
		<p>leczenie przeciwwymiotne we wszystkich przypadkach. Badanie kontrolne, morfologię krwi i analizę biochemiczną przeprowadzono w pierwszym dniu każdego cyklu. Morfologia krwi została powtórzona w dniu 8. Badanie obrazowe powtarzano co dwa cykle.</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="742 275 922 338">Liczba pacjentów</td> <td colspan="2" data-bbox="922 275 1233 338">44</td> </tr> <tr> <td data-bbox="742 338 922 456" rowspan="2">Wiek (w latach)</td> <td data-bbox="922 338 1082 400">mediana</td> <td data-bbox="1082 338 1233 400">61</td> </tr> <tr> <td data-bbox="922 400 1082 456">zakres</td> <td data-bbox="1082 400 1233 456">35-79</td> </tr> <tr> <td data-bbox="742 456 922 562" rowspan="2">Płeć</td> <td data-bbox="922 456 1082 506">Kobieta</td> <td data-bbox="1082 456 1233 506">37</td> </tr> <tr> <td data-bbox="922 506 1082 562">Mężczyzna</td> <td data-bbox="1082 506 1233 562">7</td> </tr> <tr> <td data-bbox="742 562 922 826" rowspan="6">Umiejscowienie pierwotnego nowotworu</td> <td data-bbox="922 562 1082 611">część ustna gardła</td> <td data-bbox="1082 562 1233 611">4</td> </tr> <tr> <td data-bbox="922 611 1082 660">gardło</td> <td data-bbox="1082 611 1233 660">2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="922 660 1082 710">krtkań</td> <td data-bbox="1082 660 1233 710">18</td> </tr> <tr> <td data-bbox="922 710 1082 759">jama ustna</td> <td data-bbox="1082 710 1233 759">15</td> </tr> <tr> <td data-bbox="922 759 1082 808">zatoki przynosowe</td> <td data-bbox="1082 759 1233 808">3</td> </tr> <tr> <td data-bbox="922 808 1082 826">ślinianki</td> <td data-bbox="1082 808 1233 826">2</td> </tr> </table>	Liczba pacjentów	44		Wiek (w latach)	mediana	61	zakres	35-79	Płeć	Kobieta	37	Mężczyzna	7	Umiejscowienie pierwotnego nowotworu	część ustna gardła	4	gardło	2	krtkań	18	jama ustna	15	zatoki przynosowe	3	ślinianki	2	<p>kompletną i 13 (30%) odpowiedź częściową na leczenie do ogólnej szybkości reakcji na poziomie 41%. Ponadto u 14% pacjentów wykazano stabilizację choroby.</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Kombinacja paklitakselu i gemcytabiny jest aktywna i dobrze tolerowana u pacjentów z nawracającym i/lub przerzutowym HNC. Przeprowadzenie randomizowanych badań porównujących tę kombinację z innymi schematami jest uzasadnione.</p>
Liczba pacjentów	44																													
Wiek (w latach)	mediana	61																												
	zakres	35-79																												
Płeć	Kobieta	37																												
	Mężczyzna	7																												
Umiejscowienie pierwotnego nowotworu	część ustna gardła	4																												
	gardło	2																												
	krtkań	18																												
	jama ustna	15																												
	zatoki przynosowe	3																												
	ślinianki	2																												
<p><b>Benasso 2008</b></p> <p><i>A phase II trial of low-dose gemcitabine and radiation alternated to cisplatin and 5-fluorouracil: An active and manageable</i></p>	<p><b>Czas trwania badania:</b> od czerwca 2002 r. do czerwca 2005</p> <p>Odpowiedź na leczenie wstępnie została określana 4 tygodnie po</p>	<p><u>Radioterapia</u> składała się z dawek 60 Gy dostarczanych jako pojedyncze dawki dobowej 2 Gy, pięć razy w tygodniu. Radioterapie przeprowadzano w tygodniach: 2,</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Histologiczne potwierdzenie HN-SCC;</li> <li>- IV stopień zaawansowania;</li> <li>- brak wcześniejszego leczenia (chemio-, radioterapia) lub nawrót pooperacyjny;</li> <li>- nowotwór nieoperacyjny;</li> <li>- wiek poniżej 76 r.z.;</li> <li>- stan sprawności &lt;2 (skala ECOG)</li> <li>- brak większych nieprawidłowości w czynności wątroby, serca, płuc i czynności szpiku kostnego</li> <li>- brak przerzutów odległych lub innych nowotworów</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</b> Pełna odpowiedź na leczenie.</p> <p><b>Drugorzędowy punkt końcowy:</b> Bezpieczeństwo, całkowity</p>																										

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Wyniki																								
<p>regimen for stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck</p>	<p>zakończeniu leczenia, a ostatecznej oceny dokonano po upływie 12 tygodni. Toksyczność oceniano według skali WHO.</p>	<p>3, 5, 6, 8 i 9. <u>Chemioterapia</u> składała się z cisplatyny (20 mg/m<sup>2</sup>/dobę) i 5- fluorouracylu (200 mg/m<sup>2</sup>/dobę), podawanych w czasie 1-5 tygodni w 1, 4 i 7 dniu. Gemcytabina 50 mg/m<sup>2</sup> podawano w dniu 1 tygodniu w dniach 2, 3, 5, 6, 8 i 9. Leczenie przeciwwymiotne składało się z 8 mg deksametazonu i granisetron, (3 mg), podawanych przed każdą dawką cisplatyny. Leków przeciwwymiotnych nie podawano przed terapią gemcytabiną. Morfologia została przeprowadzona w 1 dniu 1 każdego tygodnia leczenia. Pomiar elektrolitów i kreatyniny w surowicy krwi przeprowadzono przed każdym cyklem cisplatyny.</p>	<p>złośliwych; - przewidywana długość życia co najmniej trzy miesiące; - świadoma zgoda pacjenta.</p> <p><b>Charakterystyka populacji</b> W badaniu wzięło udział 47 pacjentów</p> <table border="1"> <tr> <td rowspan="2">Płeć</td> <td>Kobieta</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Mężczyzna</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Wiek (lata)</td> <td>&lt; 60</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>&gt; 60</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>Mediana</td> <td>61</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Umiejscowienie pierwotnego nowotworu</td> <td>Jama ustna</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>część ustna gardła</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>gardło</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>krtkań</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Tx (nieznane)</td> <td>1</td> </tr> </table>	Płeć	Kobieta	12	Mężczyzna	35	Wiek (lata)	< 60	23	> 60	24	Mediana	61	Umiejscowienie pierwotnego nowotworu	Jama ustna	11	część ustna gardła	11	gardło	16	krtkań	8		Tx (nieznane)	1	<p>czas przeżycia, czas przeżycia wolny od progresji, kontrola rozwoju miejscowego nowotworu</p> <p>Osiemdziesiąt pięć procent pacjentów ukończyło planowane leczenie. Głównymi objawami ostrej toksyczności 3 i 4 stopnia były: Zapalenie błony śluzowej (40%), neutropenia (26%) i małopłytkowość (30%). 27 pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie (57%) a 10 odpowiedź częściową (21%). U 9 pacjentów nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie. 3 - letnie przeżycie całkowite - 50%, przeżycie wolne od progresji - 43%, kontrola rozwoju nowotworu - 54%</p> <p><b>Wnioski autorów</b></p>
Płeć	Kobieta	12																										
	Mężczyzna	35																										
Wiek (lata)	< 60	23																										
	> 60	24																										
	Mediana	61																										
Umiejscowienie pierwotnego nowotworu	Jama ustna	11																										
	część ustna gardła	11																										
	gardło	16																										
	krtkań	8																										
	Tx (nieznane)	1																										

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Wyniki																						
				Dodanie gemcytabiny w małej dawce do schematu leczenia jest możliwe i może poprawić wyniki długookresowe																						
<p><b>Numico_2006</b></p> <p><i>Gemcitabina and cisplatin in a concomitant alternating chemoradiotherapy program for locally advanced head-and-neck cancer: a pharmacology-guided schedule</i></p>	<p><b>Czas trwania obserwacji:</b> od stycznia 1998 do grudnia 2001 r.</p> <p>Ocenę toksyczności przeprowadzono przy użyciu <i>Common Toxicity Criteria</i> wersja 2.0 and <i>RTOG/European Organisation for Research and Treatment of Cancer Criteria</i>.</p> <p><b>Cel badania:</b> Ocena czy zmiana schematu leczenia za pomocą gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną wraz radioterapią spowoduje zmniejszenie toksyczności przy zachowaniu aktywności</p>	<p>Gemcytabinę podawano w dawce 800 mg/m<sup>2</sup> w dniach od 1 do 12. Cisplatynę podawano w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> w dniach 2-5, co 21 dni przez 3 cykle. Radioterapie przeprowadzano w dniach od 8 do 12 i od 15 do 19 i powtórzano ją 3 razy, aż do osiągnięcia całkowitej dawki &gt; 60 Gy.</p> <p>Łączna planowana dawka gemcytabiny wynosiła 4800 mg/m<sup>2</sup> Schemat nawodnienia przy każdym podaniu cisplatyny składał się z 2000 ml roztworu soli wraz z MgSO<sub>4</sub> 1 g i KCl 20 mEq. Deksametazon (20 mg) i 5HT<sub>3</sub>-inh bitor</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- histologiczne potwierdzenie raka; płaskonabłonkowego głowy i szyi</li> <li>- wiek &gt; 18 r.ż;</li> <li>- nowotwór nieoperacyjny;</li> <li>- stan sprawności 0-2 (skala ECOG)</li> <li>- średnica guza T i/lub N &gt; 4 cm;</li> <li>- brak wcześniejszej chemioterapii lub radioterapii;</li> <li>- prawidłowa czynność wątroby, nerek, serca, szpiku kostnego</li> <li>- świadoma zgoda</li> </ul> <p><b>Charakterystyka populacji:</b></p> <table border="1" data-bbox="746 1144 1241 1487"> <tr> <td><b>Liczba pacjentów</b></td> <td colspan="2">28</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"><b>Wiek (w latach)</b></td> <td>mediana</td> <td>53</td> </tr> <tr> <td>zakres</td> <td>39-67</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"><b>Płeć</b></td> <td>Kobieta</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Mężczyzna</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td rowspan="4"><b>Umiejscowienie pierwotnego nowotworu</b></td> <td>część ustna gardła</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>gardło</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>krtań</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>jama ustna</td> <td>2</td> </tr> </table>	<b>Liczba pacjentów</b>	28		<b>Wiek (w latach)</b>	mediana	53	zakres	39-67	<b>Płeć</b>	Kobieta	1	Mężczyzna	27	<b>Umiejscowienie pierwotnego nowotworu</b>	część ustna gardła	10	gardło	14	krtań	2	jama ustna	2	<p>Leczenie zostało przeprowadzone zgodnie z protokołem u 24 pacjentów (86%). Zapalenia jamy ustnej odnotowano u 25 pacjentów (89%). U trzynastu pacjentów (46%) obserwowano neutropenię, Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 8 chorych (29%), dwóch pacjentów zmarło. Pełna odpowiedź na leczenie stwierdzono w 79%. 3-letnie przeżycie wolne od progresji wynosiło 39%, a 3-letnie przeżycie całkowite wynosiło 43%.</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Podawanie gemcytabiny i</p>
<b>Liczba pacjentów</b>	28																									
<b>Wiek (w latach)</b>	mediana	53																								
	zakres	39-67																								
<b>Płeć</b>	Kobieta	1																								
	Mężczyzna	27																								
<b>Umiejscowienie pierwotnego nowotworu</b>	część ustna gardła	10																								
	gardło	14																								
	krtań	2																								
	jama ustna	2																								



Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Wyniki
		<p>podawano przed każdą dawką cisplatyny. Metoklopramid (20 mg) i deksametazon (8 mg) stosowano przed podawaniem gemcytabiny.</p>		<p>cisplatyny w schemacie przemianym i radioterapią jest aktywne, ale nie powoduje zmniejszenia miejscowej toksyczności</p>
<p><b>Labourey 2007</b></p> <p><i>Docetaxel plus gemcitabine in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck</i></p>	<p>Badanie wieloośrodkowe (6 instytutów)</p> <p>Czas trwania obserwacji: Grudzień 2000 – Marzec 2002</p> <p><b>Cel badania:</b></p> <p>Ocena skuteczności docetaxelu w skojarzeniu z gemcitabiną w lokalnie nawracającym i/lub przerzutowym nowotworze płaskonabłonkowym głowy i szyi.</p>	<p>Wszyscy pacjenci otrzymywali gemcitabinę 1000 mg/m<sup>2</sup> w 1 i 8 dniu i docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> w 8 dniu. Leczenie jest powtarzane co 21 dni, przez 6 cykli.</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymywali profilaktycznie kortykosteroidy z doustnym prednizolonem (50 mg) w 6 dawkach przez 3 dni, rozpoczynając 12 godzin przed podaniem docetaxelu.</p> <p>Profilaktyczna terapia przeciwwymiotna była prowadzona zgodnie z wewnętrznymi wytycznymi instytutów.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- histologicznie potwierdzony SCCHN</li> <li>- nowotwór nieoperacyjny</li> <li>- możliwość wcześniejszej chemioterapii za pomocą preparatów neoadjuwantowych, adjuwantowych, radioterapia, jeżeli leczenie zostało zakończone co najmniej miesiąc przed przystąpieniem do badania</li> <li>- wiek pomiędzy 18 a 65 r.ż</li> <li>- stan sprawności 0-1 (skala ECOG)</li> <li>- przewidywana długość życia &gt; 12tygodni</li> </ul> <p>-właściwa czynność szpiku kostnego, wątrobowa, nerek</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nowotwór nosogardzieli</li> <li>- wcześniejsza chemioterapia w przypadku nawracającego lub przerzutowego nowotworu, terapia preparatem taxan lub gemcitabiną, radioterapia - w ciągu ostatniego miesiąca</li> <li>- neuropatia obwodowa</li> <li>- objawy przerzutu do mózgu</li> <li>- ciąża</li> <li>- wcześniejsza reakcja alergiczna na polisorbata 80</li> <li>- choroby układu krążenia lub płuc, które mogą kolidować z chemioterapią</li> </ul> <p><b>Charakterystyka populacji:</b></p> <p>Do badania włączono 40 pacjentów (33 mężczyzn i 7 kobiet) w wieku od 43 do 70 lat. Wszyscy pacjenci mieli stwierdzony nowotwór gardła – krtani.</p>	<p><b>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</b></p> <p>wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR), na który składają się odpowiedzi całkowite (CR) i częściowe (PR) oceniane zgodnie z kryteriami WHO.</p> <p><b>Drugorzędowy punkt końcowy:</b></p> <p>Czas trwania odpowiedzi i stabilizacji choroby, czas do progresji (TTP), ogólne przeżycie (OS) i bezpieczeństwo</p> <p>U 32 pacjentów stwierdzono odpowiedź na leczenie. Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 20,0%), zaobserwowano 8 (20,0%) częściowych</p>

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Wyniki
				<p>odpowiedzi. U 13 pacjentów (32,5%) stwierdzono stabilizację choroby, natomiast u 11 pacjentów (27,5%) stwierdzono progresję choroby. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 6,5 miesiąca. Neutropenię obserwowano u 18 chorych (45,0%)</p> <p><b><u>Wnioski autorów:</u></b></p> <p>Docetaksel w kombinacji z gemcytabiną jest aktywny w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego raka głowy i szyi. Jednakże, taki schemat jest związany z wysoką toksycznością hematologiczną</p>
<p><b>Xydakis_2006</b></p> <p><i>Second line chemotherapy with methotrexate and gemcitabine in patients with relapsing head and neck cancer</i></p>	<p><b><u>Czas trwania obserwacji:</u></b></p> <p>Od marca 2000 do kwietnia 2005 r.</p> <p><b><u>Cel badania:</u></b></p> <p>Ocena skuteczności i</p>	<p>Chemioterapia polegała na 28 dniowych cyklach podawania methotrexatu (30 mg/m<sup>2</sup>) i gemcytabiny (800 mg/m<sup>2</sup>),</p>	<p><b><u>Kryteria włączenia:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjenci z potwierdzonym histologicznie nawracającym lub przerzutowym HNC</li> <li>-nawrót choroby po chemioterapii pierwszego rzutu opartej na cis platynie</li> <li>- stan sprawności 0-2 (skala ECOG)</li> <li>- co najmniej 4 tygodnie od poprzedniej chemioterapii</li> <li>- wiek pomiędzy 18 a 76 r. ż</li> <li>-właściwa czynność szpiku kostnego, wątrobowa,</li> </ul>	<p><b><u>Punkty końcowe:</u></b></p> <p>Ocena skuteczności leczenia oparta na wskaźniku odpowiedzi, czasie trwania odpowiedzi, TTP, OS, CBR,</p>

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Wyniki																										
	<p>profilu toksyczności kombinacji mehostraxatu i gemcytabiny stosowanych jako druga linia leczenia u pacjentów z nawracającym nowotworem głowy i szyi</p>	<p>stosowanych w dniach 1, 8 i 15 każdego cyklu. Zaplanowano 6 cykli leczenia. Pacjenci byli oceniano co 4 miesiące przez pierwsze 2 lata, co 6 miesięcy przez kolejne 2 lata raz w czasie ostatniego roku trwania badania</p>	<p>nerek</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inne nowotwory</li> <li>- niekontrolowana infekcja</li> <li>- rakowe zapalenie opon mózgowych</li> <li>- niewydolność nerek, wątroby, serca</li> </ul> <p><b>Charakterystyka populacji:</b></p> <table border="1" data-bbox="746 528 1241 936"> <tr> <td data-bbox="746 528 946 566">Liczba pacjentów</td> <td colspan="2" data-bbox="946 528 1241 566">21</td> </tr> <tr> <td data-bbox="746 566 946 633" rowspan="2">Wiek (w latach)</td> <td data-bbox="946 566 1098 600">średnia</td> <td data-bbox="1098 566 1241 600">63</td> </tr> <tr> <td data-bbox="946 600 1098 633">zakres</td> <td data-bbox="1098 600 1241 633">38 - 76</td> </tr> <tr> <td data-bbox="746 633 946 701" rowspan="2">Płeć</td> <td data-bbox="946 633 1098 667">Kobieta</td> <td data-bbox="1098 633 1241 667">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="946 667 1098 701">Mężczyzna</td> <td data-bbox="1098 667 1241 701">20</td> </tr> <tr> <td data-bbox="746 701 946 936" rowspan="6">Umiejscowienie pierwotnego nowotworu</td> <td data-bbox="946 701 1098 734">język</td> <td data-bbox="1098 701 1241 734">4</td> </tr> <tr> <td data-bbox="946 734 1098 768">gardło</td> <td data-bbox="1098 734 1241 768">2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="946 768 1098 801">krtań</td> <td data-bbox="1098 768 1241 801">11</td> </tr> <tr> <td data-bbox="946 801 1098 835">nosogardziel</td> <td data-bbox="1098 801 1241 835">2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="946 835 1098 869">jama nosowa</td> <td data-bbox="1098 835 1241 869">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="946 869 1098 936">ślinianka przyuszna</td> <td data-bbox="1098 869 1241 936">1</td> </tr> </table>	Liczba pacjentów	21		Wiek (w latach)	średnia	63	zakres	38 - 76	Płeć	Kobieta	1	Mężczyzna	20	Umiejscowienie pierwotnego nowotworu	język	4	gardło	2	krtań	11	nosogardziel	2	jama nosowa	1	ślinianka przyuszna	1	<p>toksyczność leczenia.</p> <p>Siedmiu (33%) pacjentów otrzymało tyko 1 lub 2 cykle i przerwało leczenie z powodu progresji choroby. Wśród 14 pacjentów, u których dokonano oceny odpowiedzi, stwierdzono 1 pełną (CR) i 2 odpowiedzi częściowe (PR), uzyskując szybkość reakcji na poziomie 21,4%.</p> <p>Średni czas do progresji (TTP) u wszystkich pacjentów wyniósł 8 miesięcy, a średni ogólny czas przeżycia (OS) - 14 miesięcy. Wskaźnik korzyści klinicznej – 85,7%.</p> <p>Toksyczność była na poziomie łagodnym do umiarkowanego i łatwa do opanowania.</p> <p><b>Wnioski</b></p>
Liczba pacjentów	21																													
Wiek (w latach)	średnia	63																												
	zakres	38 - 76																												
Płeć	Kobieta	1																												
	Mężczyzna	20																												
Umiejscowienie pierwotnego nowotworu	język	4																												
	gardło	2																												
	krtań	11																												
	nosogardziel	2																												
	jama nosowa	1																												
	ślinianka przyuszna	1																												

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Wyniki
				<p><b>autorów:</b> Połączenie metotreksatu i gemcytabiny jest skutecznym i dobrze tolerowanym leczeniem drugiego rzutu u pacjentów z nawracającym i / lub przerzutowym HNC</p>

### 5.3. Podsumowanie

Do analizy włączono 4 badania kliniczne dotyczące zastosowania gemcytabiny w leczeniu nowotworów głowy i szyi (HNC), w tym nowotworów krtani, a także 1 badanie kliniczne dotyczące skuteczności wnioskowanej substancji w leczeniu nowotworów macicy. W badaniu Fountzilias (1999) wykazano, że kombinacja paklitakselu i gemcytabiny jest aktywna i dobrze tolerowana u pacjentów z nawracającym i/lub przerzutowym HNC. W badaniu Benasso (2008) chemioterapia składała się z gemcytabiny, cisplatyny i 5- fluorouracylu wraz z radioterapią. Wyniki wskazały na korzystne rezultaty dołączenia małych dawek gemcytabiny do schematu leczenia. W badaniu opublikowanym w 2007, Labourey przedstawił, iż docetaksel w kombinacji z gemcytabiną jest aktywny w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego raka głowy i szyi, związany jest jednak z wysoką toksycznością hematologiczną. Xydakis (2006) wykazał, iż połączenie metotreksatu i gemcytabiny jest skutecznym i dobrze tolerowaną terapią drugiego rzutu u pacjentów z HNC. Natomiast Numico (2006) w swojej pracy zaprezentował wyniki, świadczące o tym, iż podawanie gemcytabiny i cisplatyny w schemacie przemiennym i radioterapią jest aktywne, ale nie powoduje zmniejszenia miejscowej toksyczności.

Celem badania Miller (2010) była ocena aktywności przeciwnowotworowej i toksyczności docetakselu i gemcytabiny w leczeniu nowotworu macicy. Wykazano, że przedstawiony schemat nie jest aktywny u pacjentów z nawracającym mięsakiem macicy jako druga linia chemioterapii.

### 5.4. Bezpieczeństwo – informacje uzupełniające

W celu przedstawienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania gemcytabiny przeszukano włączone badania pod kątem bezpieczeństwa stosowania i informacje dotyczące działań niepożądanych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Gemcitabine Accord, a także przeszukano strony internetowe EMA, FDA i URPL celem poszukiwania komunikatów na temat zgłaszanych działań niepożądanych. Nie

odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa w bazach EMA, FDA i URPL. Bezpieczeństwo oparto na przedstawionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Gemcitabine Accord działań niepożądanych.

### **ChPL**

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leczenia gemcytabiną należą: nudności z wymiotami lub bez wymiotów, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub AlAT) i alkalicznej fosfatazy zgłaszane u około 60% pacjentów, białkomocz i krwimocz zgłaszane u około 50% pacjentów, duszność zgłaszana u 10 do 40% pacjentów (najczęściej u pacjentów z rakiem płuc), uczuleniowa wysypka skórna występująca u około 25% pacjentów i alergiczna wysypka z towarzyszącym świądem u 10% pacjentów. Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zależne są od dawki, szybkości wlewu i długości przerw między podaniem kolejnych dawek. Działania niepożądane, które powodują konieczność ograniczenia dawki to zmniejszenie liczby trombocytów, leukocytów i granulocytów .



**Tabela 13 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych dla produktu leczniczego Gemcitabine Accord, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji**

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często Leukocytopenia (neutropenia stopnia 3.= 19,3%; stopnia 4. = 6%) Zahamowanie czynności szp ku kostnego jest zazwyczaj łagodne lub umiarkowane i wpływa przede wszystkim na liczbę granulocytów (patrz punkt 4.2) • Trombocytopenia • Niedokrwistość Często • Gorączka neutropeniczna Bardzo rzadko • Trombocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko • Reakcja rzekomo anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często • Brak łaknienia
Zaburzenia układu nerwowego	Często • Ból głowy • Bezsenność • Senność
Zaburzenia serca	Rzadko • Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko • Niedociśnienie tętnicze krwi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często Duszność – zazwyczaj łagodna i szybko przemijająca bez konieczności leczenia Często • Kaszel • Zapalenie błony śluzowej nosa Niezbędnie często • Śródmiąższowe zapalenie płuc Skurcz oskrzeli – zazwyczaj łagodny i przemijający, ale może wymagać zastosowania leczenia pozajelitowego
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często • Wymioty • Nudności Często • Biegunka • Zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej • Zaparcie

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<p>Bardzo często</p> <p>Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT iAlAT) i fosfatazy zasadowej</p> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwiększenie stężenia bilirubiny</li> </ul> <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwiększenie aktywności <math>\gamma</math>-glutamylotransferazy (GGT)</li> </ul>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<p>Bardzo często</p> <p>Wysypka uczuleniowa często z towarzyszącym świądem</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Łysienie</li> </ul> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Świąd</li> <li>• Potliwość</li> </ul> <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Owrzodzenie</li> <li>• Tworzenie się pęcherzyków i owrzodzeń</li> <li>• Złuszczenie naskórka</li> </ul> <p>Bardzo rzadko</p> <p>Ciężkie reakcje skórne, w tym łuszczenie skóry i wysypka pęcherzowa</p>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ból pleców</li> <li>• Ból mięśni</li> </ul>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krwiomocz</li> <li>• Łagodny białkomocz</li> </ul>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• objawy grypopodobne – najczęściej występujące objawy to gorączka, ból głowy, dreszcze, ból mięśni, osłabienie i brak łaknienia. Zgłaszano także: kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, złe samopoczucie, potliwość i trudności z zasypianiem.</li> <li>• Obrzęki i (lub) obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy. Obrzęki z reguły ustępują po przerwaniu leczenia.</li> </ul> <p>Często</p> <p>Gorączka</p> <p>Oslabienie</p> <p>Dreszcze</p> <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reakcje w miejscu wstrzyknięcia - przeważnie łagodne</li> </ul>
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Toksyczność radioterapii

## 6. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 14 Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania gemcytabiny

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<b>Wnioskowane wskazania: C54.8 - Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy</b>			
	<p>Nie ma wskazań do stosowania Gemcytabiny w raku endometrium - są pojedyncze prace na małej liczbie pacjentów; u 46 pacjentów skuteczność Gemcytabiny była średnia i raczej dotyczyła raka jasnokomórkowego (rzadko spotykanego), inne to badania II fazy na 21 pacjentach wskazuje na 50% obiektywną odpowiedź. Int J Gynecol Cancer. 2012 Jun;22(5):807-11. <a href="#">Cancer</a>. 2010 Nov 1;116(21):4973-9.</p>	<p>W zaleceniach NCCN na rok 2014 - Endometrial Carcinoma jest terapia hormonalna, są schematy chemioterapeutyczne (mieszane i pojedyncze) - nie ma Gemcytabiny.</p>	<p>Nie powinna być refundowana</p>
<p><b>Dr n. med. Mirosław Dudziak</b> Wojewódzki Konsultant w dziedzinie ginekologii onkologicznej</p>	<p>Chemioterapia z użyciem gemcytabiny może być zalecana do leczenia rozlanego mięsaka gładkokomórkowego (LMS) macicy, rozpoznanie ICD-10: C54.8. Wskazują na to wyniki badania TAXOGEN 2012 (Oncologist 2012;17:1213-20) - wykazano wydłużenie czasu bez progresji.</p>	<p>Wyniki badania randomizowanego III fazy opublikowane w formie abstractu (Gynecol Oncol 2012;125:771) i prezentowanego na 43. Kongresie Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (SGO) w Austin, USA, w 2012 (badanie Millera) wskazują, że kombinacja karboplatyny i paklitakselu jest najbardziej skuteczną chemioterapią rozlanego raka trzonu macicy. Wyniki wstępne kolejnych 3 badań randomizowanych III fazy: GOG 249, 261 i 86P, potwierdzają wyniki badań Millera z 2012.</p>	<p>Uważam, że w świetle wyników badań, przedstawionych powyżej, chorzy z rozpoznaniem rozlanego raka trzonu macicy (ICD-10: C54.8), powinni być leczeni chirurgicznie z uzupełniającą chemioterapią opartą o karboplatynę i paklitaksel. Wyjątkiem jest leczenie chorych z rozpoznaniem rozlanego mięsaka trzonu macicy (leiomyosarcoma, LMS) (ICD-10: C54.8), którzy mogą odnieść korzyść z leczenia gemcytabiną.</p>
<p> Ekspert</p>	<p>Technologia medyczna to każda interwencja, która może być wykorzystana do promowania zdrowia, zapobiegania, diagnozowania lub leczenia chorób, w rehabilitacji lub opiece długoterminowej. Obejmuje leki (produkty lecznicze), środki specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne, procedury lub systemy organizacyjne stosowane w opiece zdrowotnej. Finansowanie gemcytabiny jest uzasadnione ze środków publicznych w części z wymienionych wskazań: C64- rak nerkowokomórkowy z kanałków zbiorczych lub rak nerkowo-komórkowy z różnicowaniem mięsakowatym C65- rak miedniczki nerkowej z różnicowaniem mięsakowatym C54.8- gładkokomórkowe mięsaki trzonu macicy w stadium zaawansowanym Zastosowanie gemcytabiny w przypadku raków nerkowokomórkowych (C64) i miedniczki nerkowej (C65) z różnicowaniem mięsakowatym oraz raka nerkowokomórkowego</p>	<p>Brak jest przekonujących dowodów naukowych na uzasadnienie finansowania gemcytabiny w następujących przypadkach: C32.9-rak krtani C69-nowotwór złośliwy oka C91.- przewlekła białaczka limfocytowa</p>	<p>Finansowanie gemcytabiny jest uzasadnione w leczeniu chorych na : - raki nerkowo komórko we i raki miedniczki nerkowej z różnicowaniem mięsakowatym w stadium zaawansowanym - raki nerkowokomórkowe wywodzące się z kanałków zbiorczych w stadium zaawansowanym - gładkokomórkowe mięsaki trzonu macicy w leczeniu kooperacyjnym i stadium zaawansowanym</p>

	z kanalików zbiorczych jest uzasadnione w leczeniu choroby zaawansowanej. Zastosowanie gemcytabiny w leczeniu mięsaków trzonu macicy (C54.8) o histologii gładkokomórkowej jest uzasadnione w stadium zaawansowanym choroby, jak i w leczeniu uzupełniającym. Dowody naukowe dotyczące zastosowania gemcytabiny w wymienionych wskazaniach oparte są przede wszystkim na badaniach II fazy, zaleceniach towarzystw naukowych i kilku analizach retrospektywnych. Jest to związane z niewielką zachorowalnością na wymienione nowotwory co skutkuje brakiem możliwości przeprowadzenia dużego badania III fazy z losowym doborem chorych.		
<b>Prof. dr hab. Włodzimierz Sawicki</b>  Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	U chorych na raka trzonu macicy w zaawansowanym stadium jako włączenie kolejnej opcji terapeutycznej w tym wskazaniu, szczególnie u pacjentek z postacią raka jasnokomórkowego w połączeniu z cisplatyną wykazuje znaczącą skuteczność u chorych z zaawansowanym oraz nawrotowym rakiem endometrium zastosowanie w grupie chorych na mięsaka gładkokomórkowego macicy	-brak odpowiednich randomizowanych badań wykazujących przewagę nad dotychczas stosowanymi schematami leczenia, dotychczas opublikowane badania dotyczą małych i niejednorodnych grup chorych	W mojej opinii zastosowanie tej procedury powinno być możliwe w ramach chemioterapii niestandardowej u wybranych chorych z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem trzonu macicy. Dotychczasowe dane naukowe są niewystarczające do rekomendowania tego leku do stosowania w całej grupie pacjentek z rozsiałym lub nawrotowym rakiem endometrium. Istnieją liczne inne opcje terapeutyczne dla tej grupy pacjentek
<b>Wnioskowane wskazania: C91.1 - Przewlekła białaczka limfocytowa</b>			
<b>Prof. dr hab. n. med. Mieczysław Komamicki</b>  Konsultant Wojewódzki ds. hematologii	--	zastosowanie gemcytabiny W leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (C91.1) nie powinno być finansowane ze środków publicznych, ponieważ nie ma w literaturze danych (typu randomizowanych badań klinicznych) uzasadniających takie działanie. Informacje dotyczą jedynie badań in vitro oraz jednostkowych zastosowań u chorych.	Podobnie jak w punkcie: technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu.
<b>Prof. dr hab. n. med. Sławomira Kyrzcz - Krzemień</b>  Konsultant Wojewódzki ds. hematologii	Aktywność in vitro leku w stosunku do komórek B białaczki limfocytowej- pojedyncze doniesienie	Brak badań klinicznych potwierdzających skuteczność leku w ww wskazaniu	Na podstawie mojej wiedzy i w oparciu o dostępną literaturę jestem przeciwna finansowaniu ww leku w podanym wskazaniu
<b>Wnioskowane wskazania: C32.9 - Krtań, nie określona, C54.8 - Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy, C64 - Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej, C65 - Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej, C69.9 - Oko, nie określone, C69 - Nowotwór złośliwy oka, C91.1 - Przewlekła białaczka limfocytowa</b>			
<b>Dr n. med. Elżbieta Nowara</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	C54.8 - zmiana przekraczająca trzon macicy C64, C65 - rak nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej W sytuacjach rzadkich rozpoznań m kroskopowych, kiedy inne znane metody nie mogą być zastosowane gemcytabina może przynieść poprawę życia u chorych w tych konkretnych sytuacjach. Dotyczy to chorych na raka nerki innego niż jasnokomórkowy w	Gemcytabina jest cytostatykiem niezwykle rzadko stosowanym u chorych na nowotwory kodowane ICD-10: C32.9, C69, C69.9 C32.9 - rak krtani - brak danych literaturowych co do celowości stosowania	W sytuacjach rzadkich rozpoznań m kroskopowych, kiedy inne znane metody nie mogą być zastosowane gemcytabina może przynieść poprawę życia u chorych w tych konkretnych sytuacjach. Dotyczy to chorych na raka nerki innego niż jasnokomórkowy w stadium rozsiewu i chorych na raka endometrioidalnego



	<p>stadium rozsiewu i chorych na raka endometrioidalnego macicy w stadium rozsiewu, u których nie można zastosować innej chemioterapii. Leczenie jest dobrze tolerowane, powikłania łatwe do monitorowania, a leczenie jest stosunkowo tanie. Wyniki leczenia obejmują przede wszystkim stagnację rozsiewu, co jest do zaakceptowania, biorąc pod uwagę brak innej alternatywy</p>	<p>C69, C69.0 - nowotwór z tkanek gałki ocznej - brak danych literaturowych co do celowości stosowania C91.1 - przewlekła białaczka limfocytowa Nie znam żadnych dowodów naukowych wykazujących celowość stosowania gemcytabiny w w/w nowotworach.</p>	<p>macicy w stadium rozsiewu, u których nie można zastosować innej chemioterapii. Leczenie jest dobrze tolerowane, powikłania łatwe do monitorowania, a leczenie jest stosunkowo tanie. Wyniki leczenia obejmują przede wszystkim stagnację rozsiewu, co jest do zaakceptowania, biorąc pod uwagę brak innej alternatywy</p>
<p><b>Prof. dr hab. n. med Maciej Krzakowski</b>  Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej</p>	<p>Technologia medyczna to każda interwencja, która może być wykorzystana do promowania zdrowia, zapobiegania, diagnozowania lub leczenia chorób, w rehabilitacji lub opiece długoterminowej. Obejmuje leki (produkty lecznicze), środki specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne, procedury lub systemy organizacyjne stosowane w opiece zdrowotnej. Finansowanie gemcytabiny jest uzasadnione w przypadkach stosowania w części - spośród wymienionych - wskazań. - Stosowanie gemcytabiny można rozważać w: C54.8 - niektóre mięsaki trzonu macicy w stadium zaawansowanym (tzn. wyłącznie - bardzo rzadko występujące - mięsaki gładkokomórkowe); C64 - niektóre nowotwory złośliwe nerki (tzn. wyłącznie - bardzo rzadko występujące - raki nerkowo-komórkowe pochodzące z kanal ków zbiorczych i z różnicowaniem mięsakowatym); C65 - niektóre nowotwory złośliwe miedniczki nerkowej (tzn. wyłącznie - bardzo rzadko występujące - raki z różnicowaniem mięsakowatym). Stosowanie gemcytabiny w wymienionych wyżej wskazaniach jest uzasadnione jedynie na podstawie wyników badań bez losowego doboru chorych, co jest związane z niewielką liczbą zachorowań (dostępne wyłącznie - wyniki badań II fazy oraz analizy retrospektywne). W przypadku mięsaków gładkokomórkowych trzonu macicy (C54.8) stosowanie gemcytabiny może być rozważane zarówno w postępowaniu o charakterze paliatywnym, jak również w ramach pooperacyjnego leczenia uzupełniającego [Hensley i wsp. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcom: results of phase II trial. J Clin Oncol 2002; 20: 2824-2831 // Giuntoli i wsp. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. Gynecol Oncol 2003; 89: 460-469 // Kanjeekal i wsp. Systemic therapy for advanced uterine sarcoma: a systematic review of the literature. Gynecol Oncol 2005; 97: 624-637]. W przypadku raków nerkowo-komórkowych o pochodzeniu z kanal ków zbiorczych oraz raków z różnicowaniem mięsakowym (C64) stosowanie gemcytabiny może być rozważane w paliatywnym leczeniu choroby zaawansowanej (uogólnienie), a uzasadnieniem jest nieznaną skuteczność leków ukierunkowanych</p>	<p>Finansowanie gemcytabiny nie jest uzasadnione w przypadkach: 1. C32.9-rak krtani; 2. C69 - nowotwór złośliwy oka; 3. C91.1 - przewlekła białaczka limfocytowa.</p>	<p>Finansowanie gemcytabiny jest uzasadnione w ramach leczenia chorych na: - gładkokomórkowe mięsaki trzonu macicy (pooperacyjne leczenie uzupełniające chorych w stadium miejscowego zaawansowania oraz paliatywne leczenie chorych w stadium zaawansowanym); - nerkowo-komórkowe raki histologicznie wywodzące się z kanalików zbiorczych lub z histologicznymi cechami różnicowania mięsakowatego; - raki miedniczki nerkowej z histologicznymi cechami różnicowania mięsakowatego.</p>

	<p>molekularnie w wspomnianych typach histologicznych nowotworu [Dutcher i Nanus. Long-term survival of patients with sarcomatoid renal cell carcinoma treated with chemotherapy. Med Oncol 2011; 28: 1530-1533 // Haas i wsp. A phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in renal cell carcinoma with sarcomatoid features: ECOG 8802. Med Oncol 2012; 29: 761-767], Stosowanie gemcytabiny w rakach miedniczki nerkowej z różnicowaniem mięsakowatym może być rozważane na podstawie ekstrapolacji wyników uzyskiwanych u chorych na raki nerkowo-komórkowe z różnicowaniem mięsakowatym.</p>		
--	--	--	--

## 7. Kluczowe informacje i wnioski

### Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: gemcytabina we wskazaniach: C32.9 - Krtań, nie określona, C54.8 - Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy, C64 - Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej, C65 - Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej, C69.9 - Oko, nie określone, C69 - Nowotwór złośliwy oka, C91.1 - Przewlekła białaczka limfocytowa.

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Dodatkowe informacje: w korespondencji z dnia 15 października 2013 roku, pismem znak MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej substancji czynnej gemcytabina we wskazaniach: C32.9 - Krtań, nie określona, C54.8 - Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy, C64 - Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej, C65 - Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej, C69.9 - Oko, nie określone, C69 - Nowotwór złośliwy oka, C91.1 - Przewlekła białaczka limfocytowa, wraz z określeniem maksymalnego poziomu finansowania produktu leczniczego.

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz opinii ekspertów, a w zakresie oceny farmakoeconomicznej - ograniczenie do analizy danych epidemiologicznych oraz danych zgromadzonych przez NFZ.

Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 06.11.2013 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13.

Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.

### Problem zdrowotny

**Rak krtani (Carcinoma laryngis)** należy do najczęściej występujących nowotworów złośliwych w obrębie głowy i szyi. Po raku płuca są to najliczniejsze nowotwory dróg oddechowych. Najczęstszym typem nowotworu złośliwego krtani jest rak płaskonabłonkowy (90%).

**Rak nerki** jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nerkowych i stanowi około 3% wszystkich nowotworów złośliwych u ludzi. Stwierdza się go 2-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Zachorowalność wzrasta z wiekiem i osiąga szczyt w szóstej dekadzie życia. W Polsce rejestruje się około 2500 nowych przypadków rocznie.

**Rak trzonu macicy** (ang. endometrial carcinoma) stanowi heterogenną grupę nowotworów pochodzenia nabłonkowego różniących się morfologią, drogą karcinogenezy i przebiegiem klinicznym<sup>52</sup>. Do rozwoju raka trzonu macicy dochodzi, gdy jego zdrowe komórki zmieniają się i rozwijają w sposób niekontrolowany, tworząc masę zwaną guzem. Nowotwór złośliwy trzonu macicy charakteryzuje się powolnym wzrostem, dającym wcześniej pierwsze objawy.

**Przewlekła białaczka limfocytowa** (ang. chronic lymphocytic leukemia – **CLL**) jest najczęściej rozpoznawanym typem białaczki u dorosłych. CLL jest chorobą nowotworową limfocytów B, w przebiegu której dochodzi do zahamowania apoptozy limfocytów, a w efekcie do ich akumulacji z naciekiem szpiku kostnego, węzłów chłonnych, śledziony oraz rzadziej innych narządów.

**Nowotwory gałki ocznej i układu ochronnego oka** stanowią niewielki procent nowotworów obserwowanych u ludzi, jednak ze względu na znaczenie okolic, w których się rozwijają, są poważnym problemem diagnostycznym, klinicznym i terapeutycznym<sup>53</sup>. Oko wraz z jego aparatem ochronnym może wg klasyfikacji histologicznej Lorenza i Zimmermana stanowić punkt wyjścia dla 300 różnych nowotworów oka i jego przydatków<sup>54</sup>.

### Oceniana technologia medyczna

Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy nukleotydu, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia).

### Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie opinii Konsultanta Krajowego ds. ginekologii klinicznej alternatywnym schematem leczenia mogą być obecnie stosowane leczenie operacyjne, chemioterapia z zastosowaniem karboplatyny i paklitakselu oraz doksorubicyny i cisplatyny, radioterapia lub hormonoterapia.

Na podstawie opinii Konsultanta Wojewódzkiego ds. hematologii alternatywnym schematem leczenia mogą być obecnie stosowane Chemioimmunoterapia (60%); Chemioterapia (20%); Obserwacja (20%).

Na podstawie opinii Konsultanta Krajowego ds. onkologii klinicznej alternatywnym schematem leczenia mogą być obecnie stosowane w ramach leczenia chorych z C54.8 - Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy - doksorubicyna, ifosfamid i gemcytabina; C64 - Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej - doksorubicyna oraz docetaksel i gemcytabina; C65 - Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej -

<sup>52</sup> Bidziński M., Nowotwory trzonu macicy :Nasierowska-Guttmeier A., Histopatologia nowotworów trzonu macicy. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, 2011.

<sup>53</sup> Hałoń A, Błażejewska M, Sabri H, et.al . Nowotwory i zmiany nowotworopodobne powiek w materiale Zakładu Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu w latach 1946-1999. Klin ka Oczna. Wydanie 79/2005

<sup>54</sup> Osuch P, Jethon J. Współczesne poglądy na temat rekonstrukcji powiek i dróg łzowych po usunięciu nowotworów okolicy powiek. Borgis -Postępy Nauk Medycznych 9, s. 685-691.

doksorubicyna oraz docetaksel i gemcytabina.

### **Wyniki analizy klinicznej**

Do analizy włączono 4 badania kliniczne dotyczące zastosowania gemcytabiny w leczeniu nowotworów głowy i szyi (HNC), w tym nowotworów krtani, a także 1 badanie kliniczne dotyczące skuteczności wnioskowanej substancji w leczeniu nowotworów macicy. W badaniu Fountzilias (1999) wykazano, że kombinacja paklitakselu i gemcytabiny jest aktywna i dobrze tolerowana u pacjentów z nawracającym i/lub przerzutowym HNC. W badaniu Benasso (2008) chemioterapia składała się z gemcytabiny, cisplatyny i 5- fluorouracylu wraz z radioterapią. Wyniki wskazały na korzystne rezultaty dołączenia małych dawek gemcytabiny do schematu leczenia. W badaniu opublikowanym w 2007, Labourey przedstawił, iż docetaksel w kombinacji z gemcytabiną jest aktywny w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego raka głowy i szyi, związany jest jednak z wysoką toksycznością hematologiczną. Xydakis (2006) wykazał, iż połączenie metotreksatu i gemcytabiny jest skutecznym i dobrze tolerowaną terapią drugiego rzutu u pacjentów z HNC. Natomiast Numico (2006) w swojej pracy zaprezentował wyniki, świadczące o tym, iż podawanie gemcytabiny i cisplatyny w schemacie przemiennym i radioterapią jest aktywne, ale nie powoduje zmniejszenia miejscowej toksyczności.

Celem badania Miller (2010) była ocena aktywności przeciwnowotworowej i toksyczności docetakselu i gemcytabiny w leczeniu nowotworu macicy. Wykazano, że przedstawiony schemat nie jest aktywny u pacjentów z nawracającym mięsakiem macicy jako druga linia chemioterapii.

### **Bezpieczeństwo**

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leczenia gemcytabiną należą: nudności z wymiotami lub bez wymiotów, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub AlAT) i alkalicznej fosfatazy zgłaszane u około 60% pacjentów, białkomocz i krwimocz zgłaszane u około 50% pacjentów, duszność zgłaszana u 10 do 40% pacjentów (najczęściej u pacjentów z rakiem płuc), uczuleniowa wysypka skórna występująca u około 25% pacjentów i alergiczna wysypka z towarzyszącym świądem u 10% pacjentów. Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zależne są od dawki, szybkości wlewu i długości przerw między podaniem kolejnych dawek. Działania niepożądane, które powodują konieczność ograniczenia dawki to zmniejszenie liczby trombocytów, leukocytów i granulocytów.

### **Rekomendacje kliniczne**

Odnaleziono 12 rekomendacji klinicznych odnoszących się do postępowania terapeutycznego we wnioskowanych wskazaniach. 5 rekomendacji dotyczyło wskazań: leczenie nowotworu nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej oraz nowotworu miedniczki nerkowej. Jedna z rekomendacji była negatywna. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej w swoich wytycznych zwróciło uwagę na brak randomizowanych badań dotyczących zastosowania gemcytabiny w leczeniu nowotworu urotelialnego. Odnaleziono 4 rekomendacje zastosowania gemcytabiny dla wskazania: Nowotwór złośliwy trzonu macicy. Wszystkie rekomendacje były pozytywne. Autorzy wytycznych zalecali zastosowanie skojarzonej terapii gemcytabiny i docetakselu w nowotworach macicy. Odnaleziono jedną, pozytywną rekomendację dotyczącą zastosowania gemcytabiny w leczeniu raka oka. Nie odnaleziono rekomendacji dla wnioskowanej substancji we wskazaniach: nowotwór złośliwy krtani i białaczka limfocytowa.

### **Rekomendacje finansowe**

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla wnioskowanej substancji czynnej we wskazaniach będących przedmiotem zlecenia MZ.

### **Dane NFZ**

Wg danych przekazanych przez NFZ w latach 2012-2013 nie prowadzono finansowania programów chemioterapii niestandardowej z wykorzystaniem gemcytabiny.

### **Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich**

Finansowanie gemcytabiny nie jest uzasadnione w przypadkach: C32.9-rak krtani; C69 - nowotwór złośliwy oka; C91.1 - przewlekła białaczka limfocytowa. W pozostałych wskazaniach większość ekspertów pozytywnie wypowiadała się na temat finansowania ze środków publicznych.

## 8. Piśmiennictwo

<b>Wierzbička W., Szyfter W., Bień S.</b>	Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne dla wybranych nowotworów głowy i szyi. Rak krtani, Współczesna Onkologia 2006; 5: 195-201
<b>Olszewski W. T.</b>	Rak nerki- patomorfologia i uwarunkowania genetyczne, Onkologia w praktyce klinicznej 2007, tom 3, suplement A
	Guidelines on Renal Cell Carcinoma, European Assotiation of Urology, 2010
<b>Antczak A., Kalwa P.</b>	Nowotwory nerek, Współczesna Onkologia, 2002, vol. 6, 9, 620-626
	The European Association of Urology: Guidelines on renal cell carcinoma, 2013
<b>Pawłowska M., Markowska J.</b>	Czynniki ryzyka występowania nowotworów trzonu macicy, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, 2011
<b>Bidziński M.</b>	Nowotwory trzonu macicy. Zwierko M., Epidemiologia nowotworów złośliwych trzonu macicy. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, 2011.
<b>Spych M., Gottwald L.</b>	Przyczyny niepowodzeń leczenia chorych na raka trzonu macicy poddanych pooperacyjnej radioterapii, Przegląd Menopauzalny, 1/2010, s. 32–37
<b>Warzocha K.</b>	Przewlekła białaczka limfocytowa, Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 2: 37–46
<b>Hałoń A, Błażejewska M, Sabri H, et.al .</b>	Nowotwory i zmiany nowotworopodobne powiek w materiale Zakładu Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu w latach 1946-1999. Klinika Oczna. Wydanie 79/2005
	Eye Cancer (Melanoma and Lymphoma), American Cancer Society, 2011
<b>Lewandowski K., Matuszak M.</b>	Czynniki prognostyczne w przewlekłej białaczce limfatycznej B-komórkowej, Współcz Onkol (2003) vol. 7
<b>Kruk-Zagajewska A.</b>	Raki krtani i stany przedrakowe, Przew Lek 2002, 5, 9, 87-93
<b>Bidziński M.</b>	Nowotwory trzonu macicy :Nasierowska-Guttmejer A., Histopatologia nowotworów trzonu macicy. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, 2011.
<b>Bręborowicz G (red.)</b>	<i>Położnictwo i ginekologia</i> , tom 2. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007, wyd. 1, s. 833–838
<b>Robak T., Błoński J., Z</b>	Przewlekła białaczka limfocytowa. Nowotwory układów krwiotwórczego i limfoidalnego
<b>Osuch P, Jethon J.</b>	Współczesne poglądy na temat rekonstrukcji powiek i dróg łzowych po usunięciu nowotworów okolicy powiek. Borgis -Postępy Nauk Medycznych 9, s. 685-691.
<b>AOTM 2011</b>	Terapia protonowa nowotworów oka. Raport skrócony AOTM–DS–DKTM-431-01-2011
<b>Szyfter W.</b>	Nowotwory w otolaryngologii, Termedia Wydawnictwa Medyczne, s. 275
<b>Kruk-Zagajewska A.</b>	Raki krtani i stany przedrakowe, Przew Lek 2002, 5, 9, 87-93
<b>Gragoudas ES</b>	Proton Beam Irradiation of Uveal Melanomas: The First 30 Years, Investigative Ophthalmology & Visual Science, November 2006, Vol. 47, No. 11
	Eye Cancer (Melanoma and Lymphoma), American Cancer Society, 2011
	<a href="http://onkologia.org.pl/nowotwory-oka-c69/">http://onkologia.org.pl/nowotwory-oka-c69/</a>
	<a href="http://www.oko.info.pl/guzy-nowotworowe-oka,1315.html">http://www.oko.info.pl/guzy-nowotworowe-oka,1315.html</a>
	<a href="http://onkologia-online.pl/cancer/show/283,przewlekla_bialaczka_limfatyczna">http://onkologia-online.pl/cancer/show/283,przewlekla_bialaczka_limfatyczna</a>
	<a href="http://www.mediginekolog.pl/artykuly/onkologia-ginekologiczna/art,329,rak-endometrium-diagnostyka-objawy-rozpoznanie-klasyfikacja.html">http://www.mediginekolog.pl/artykuly/onkologia-ginekologiczna/art,329,rak-endometrium-diagnostyka-objawy-rozpoznanie-klasyfikacja.html</a>
	<a href="http://onkologia.org.pl/bialaczka-limfatyczna-c91/">http://onkologia.org.pl/bialaczka-limfatyczna-c91/</a>
	<a href="http://www.mowimyjak.pl/zdrowie/choroby_i_profilaktyka">http://www.mowimyjak.pl/zdrowie/choroby_i_profilaktyka</a>
	<a href="http://www.cm.umk.pl/wydzialy/wydzial-lekarski/jednostki-wydzialowe/katedra-otolaryngologii-i-onkologii-laryngologicznej">http://www.cm.umk.pl/wydzialy/wydzial-lekarski/jednostki-wydzialowe/katedra-otolaryngologii-i-onkologii-laryngologicznej</a>
	<a href="http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-krtani-c32/">http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-krtani-c32/</a>
	<a href="http://www.prosalute.info/nowe.php?post=121">http://www.prosalute.info/nowe.php?post=121</a>
	<a href="http://nowotwory.ch/rak-krtani/">http://nowotwory.ch/rak-krtani/</a>
	<a href="http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001581413000170">http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001581413000170</a>
	<a href="http://www.rak-nerki.pl/patient/articles/16">http://www.rak-nerki.pl/patient/articles/16</a>
	<a href="http://www.nowotworowe.pl/rak_miedniczki_nerkowej_i_moczowodu.htm">http://www.nowotworowe.pl/rak_miedniczki_nerkowej_i_moczowodu.htm</a>
	<a href="http://www.onkonet.pl/dp_nump_raknerki.html">http://www.onkonet.pl/dp_nump_raknerki.html</a>
	<a href="http://www.medonet.pl/zdrowie-na-co-dzien,artykul,1639898,1,trudne-leczenie-raka-nerki,index.html">http://www.medonet.pl/zdrowie-na-co-dzien,artykul,1639898,1,trudne-leczenie-raka-nerki,index.html</a>
	<a href="http://www.nowotworowe.pl/rak_miedniczki_nerkowej_i_moczowodu.htm">http://www.nowotworowe.pl/rak_miedniczki_nerkowej_i_moczowodu.htm</a>
	<a href="http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-nerki-c67/">http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-nerki-c67/</a>
	<a href="http://onkologia-online.pl/cancer/show/62,rak_trzonu_macicy/62">http://onkologia-online.pl/cancer/show/62,rak_trzonu_macicy/62</a>
<b>AHS 2013</b>	UTERINE SARCOMA
<b>CCO 2012</b>	Chemotherapy (i.e., Gemcitabine, Docetaxel Plus Gemcitabine, Doxorubicin, or Trabectedin) for Inoperable, Locally Advanced, Recurrent, or Metastatic Uterine Leiomyosarcoma
<b>EAU 2013</b>	Renal Cell Carcinoma

<b>ESMO 2011</b>	Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
<b>M&amp;CCN 2013</b>	Guidelines for the management of urological cancer
<b>NCCN 2012</b>	GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF UROLOGICAL CANCER
<b>NCCN 2012</b>	GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF UROLOGICAL CANCER
<b>PTOK 2013</b>	Nowotwory kobiecego układu płciowego
<b>PTOK 2013</b>	Nowotwory układu moczowo-płciowego
<b>SIGN 2006</b>	Diagnosis and management of head and neck cancer
<b>Fountzilas 1999</b>	Paclitaxel and gemcitabine in advanced non-nasopharyngeal head and neck cancer: A phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group
<b>Benasso 2008</b>	A phase II trial of low-dose gemcitabine and radiation alternated to cisplatin and 5-fluorouracil: An active and manageable regimen for stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck
<b>Labourey 2007</b>	Docetaxel plus gemcitabine in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase II multicenter study.
<b>Numico 2006</b>	Gemcitabine and cisplatin in a concomitant alternating chemoradiotherapy program for locally advanced head-and-neck cancer: a pharmacology-guided schedule
<b>Xydakis 2006</b>	Second line chemotherapy with methotrexate and gemcitabine in patients with relapsing head and neck cancer.
<b>Miller 2010</b>	A phase II evaluation of weekly gemcitabine and docetaxel for second-line treatment of recurrent carcinosarcoma of the uterus: A gynecologic oncology group study



## 9. Spis tabel

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące gemcytabiny .....	7
Tabela 2. Różnice między typem I i II raka endometrium.....	16
Tabela 3. Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworów endometrium według Międzynarodowej Federacji Położników i Ginekologów - FIGO (2009r.).....	16
Tabela 4. Stopień zaawansowania klinicznego przewlekłej białaczki limfocytowej wg klasyfikacji Rai i Binet. ....	19
Tabela 5. Aktualnie dostępne metody leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfatyczną.....	21
Tabela 6. Opis ocenianej technologii medycznej – gemcytabina (na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Gemcitabine Accord).....	25
Tabela 7. Przegląd rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania gemcytabiny. ...	26
Tabela 8. Podsumowanie rekomendacji klinicznych i finansowych dot. leczenia gemcytabiną w CLL.....	28
Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu uwzględnionych w zleceniu MZ .....	30
Tabela 10. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji do przeglądu systematycznego (opracowanie własne).....	35
Tabela 11 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy we wskazaniu: C54.8 - Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy....	36
Tabela 12 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy we wskazaniu: C32.9 - Krtań, nie określona.....	37
Tabela 13 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych dla produktu leczniczego Gemcitabine Accord, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji .....	45
Tabela 14Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania gemcytabiny .....	47

## 10. Załączniki

- Załącznik 1.** Korespondencja z MZ dot. zlecenia z dnia 15 października 2013 r. MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13
- Załącznik 2.** Korespondencja z MZ z dnia 6 listopada 2013 r znak: MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13
- Załącznik 3.** Opinia Pani [REDACTED]
- Załącznik 4.** Opinia Pana Dr n. med. Mirosława Dudziaka, Wojewódzki Konsultant w dziedzinie ginekologii onkologicznej
- Załącznik 5.** Opinia Pana Dr n.med. [REDACTED], Ekspert
- Załącznik 6.** Opinia Pana Prof. dr hab. Włodzimierz Sawicki, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej
- Załącznik 7.** Opinia Pana Prof. dr hab. n. med. Mieczysław Komamicki, Konsultant Wojewódzki ds. hematologii
- Załącznik 8.** Opinia Pani Prof. dr hab. n. med. Sławomira Kyrz – Krzemień, Konsultant Wojewódzki ds. hematologii
- Załącznik 9.** Opinia Pani Dr n. med. Elżbieta Nowara, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
- Załącznik 10.** Opinia Pana Prof. dr hab. n. med Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej
- Załącznik 11.** Korespondencja z NFZ
- Załącznik 12.** Strategie wyszukiwania publikacji