

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



NIWOLUMAB (OPDIVO®) W PIERWSZEJ LINII LECZENIA GRUCZOLAKORAKA ŻOŁĄDKA, POŁĄCZENIA PRZEŁYKOWO- ŻOŁĄDKOWEGO LUB PRZEŁYKU

Wersja 1.0



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 26 sierpnia 2022 roku

[REDACTED]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.


Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o. o.

Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

[REDACTED]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	7
1.2. Uzasadnienie celu analizy w kontekście niezaspokojonych potrzeb terapeutycznych	7
2. PROBLEM ZDROWOTNY	9
2.1. Definicje i klasyfikacje.....	9
2.2. Epidemiologia.....	11
2.2.1. Dane światowe.....	11
2.2.2. Dane polskie	14
2.2.3. Epidemiologia z perspektywy społeczno-ekonomicznej.....	16
2.3. Etiopatogeneza.....	21
2.4. Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania	23
2.5. Objawy i obraz kliniczny	25
2.6. Rokowanie i czynniki prognostyczne	25
2.7. Postępowanie terapeutyczne.....	29
2.8. Ocena skuteczności leczenia	32
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ.....	34
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH.....	39
4.1. Status refundacyjny w Polsce.....	39
4.2. Rekomendacje finansowe	42
	
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA	46
6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA	48
6.1. Cel i metodyka wstępnej analizy klinicznej	48
6.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej	50
7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	58
7.1. Populacja.....	58
7.2. Interwencja	58
7.3. Komparator.....	58
7.4. Punkty końcowe	59
7.5. Metodyka.....	60
8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI ORAZ KOMPparatorÓW	61
8.1. Interwencja	61

8.1.1. Niwolumab	61
8.1.2. 5-Fluorouracyl	63
8.1.3. Leukoworyna (folinian wapnia / I-folinian disodu)	66
8.1.4. Kapecytabina	68
8.1.5. Oksaliplatyna	70
8.2. Komparator	72
9. BIBLIOGRAFIA	74
10. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	77
ANEKS A. MATERIAŁY DODATKOWE	79
A.1. Klasyfikacja TNM	79

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
AHS	Agencja rządowa ds. zdrowia prowincji Alberta w Kanadzie (<i>Alberta Health Service</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASR	Współczynnik standaryzowany wiekiem (<i>Age-standardized ratio</i>)
BSC	Najlepsze leczenie podtrzymujące (<i>Best supportive care</i>)
CADTH	Szkocka agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete response</i>)
CPS	Łączny wynik pozytywny ekspresji PD-L1 (<i>Combined positive score</i>)
CTCAE	Kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (<i>Common terminology criteria for adverse events</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (<i>Duration of response</i>)
ECOG	Skala do oceny stanu sprawności ogólnej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (<i>European Society of Medical Oncology</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Agency</i>)
HAS	Francuska Agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HER2	Receptor typu 2 dla ludzkiego czynnika wzrostu naskórka (<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
m.c.	Masa ciała
NCCN	Amerykański panel ekspertów onkologicznych (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)

NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (<i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
p.c.	Powierzchnia ciała
PD	Progresja choroby (<i>Progression of disease</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed death receptor 1</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed death receptor ligand 1</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-free survival</i>)
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (<i>Partial response</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RECIST	Radiologiczne kryteria odpowiedzi na leczenie schorzeń nowotworowych (<i>Response evaluation criteria in solid tumors</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SD	Choroba stabilna (<i>Stable disease</i>)
SEER	Amerykański program ds. epidemiologii nowotworów (<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>)
SMC	Szkocka Agencja HTA (<i>Scittish Medicine Consortium</i>)
TNM	Klasyfikacja zaawansowania nowotworu (<i>Tumor-node-metastasis</i>)
TTR	Czas do odpowiedzi na leczenie (<i>Time to response</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WLR	Wykaz leków refundowanych
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie niwolumabu (Opdivo®), stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5-fluorouracyl, kapecytabina) i pochodnej platyny (oksalipłatyne – według schematu FOLFOX lub CAPOX) w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka, połączenia przelykowo-żołądkowego lub przelyku, u których CPS wynosi ≥ 5 .

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
 1. aktualne standardy postępowania w omawianym wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
 2. opcje terapeutyczne dostępne w Polsce,
 3. aktualny status rejestracyjny i refundacyjny poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
 4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania wnioskowanej interwencji wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
 5. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać wnioskowaną interwencję analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

1.2. Uzasadnienie celu analizy w kontekście niezaspokojonych potrzeb terapeutycznych

Nowotwory złośliwe żołądka i przelyku stanowią piątą i ósmą najczęstszą przyczynę zgonu z powodu nowotworów na świecie [1]. Blisko 40% chorych diagnozowanych jest w stadium uogólnionym, dla którego 5-letnie wskaźniki przeżycia nie przekraczają zwykle 5% [2]. Pod względem histologicznym wyróżnia się 2 główne typy nowotworów zlokalizowanych w obrębie przelyku i żołądka – płaskonabłonkowy, stanowiący 90% raków przelyku oraz gruczolakorak występujący u ok. 10% pacjentów z rozpoznaniem raka przelyku oraz u ponad 90% pacjentów z rakiem żołądka lub połączenia przelykowo-żołądkowego [3, 4].

Podstawą leczenia pacjentów z gruczolakorakiem jest dający szansę na całkowite wyleczenie zabieg chirurgiczny, polegający na resekcji zajętych nowotworem obszarów przelyku i żołądka. Postępowanie to nie może być jednak zastosowane w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, w tym u pacjentów z przerzutami odległymi, u których możliwe jest wyłącznie stosowanie paliatywnej terapii systemowej lub leczenia podtrzymującego [5–10]. Pomimo dużych postępów w opracowaniu nowych, celowanych terapii przeciwnowotworowych w ostatniej dekadzie, dla zaawansowanych stadiów gruczolakoraka nie nastąpił

żaden istotny postęp terapeutyczny, a pacjenci skazani są na stosowanie schematów chemioterapii o ograniczonej skuteczności i wysokiej toksyczności [5–10]. Rokowanie pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem zlokalizowanym w obrębie przelyku lub żołądka jest bardzo złe i jak wskazują dane z rzeczywistej praktyki klinicznej mediana przeżycia pacjentów, poddanych I linii chemioterapii rzadko przekracza 10 mies., a odsetki 2-letnich przeżyć wynoszą zaledwie 14% [32]. Obecność objawów związana jest nie tylko ze skróceniem długości życia, ale również istotnym pogorszeniem jego jakości, możliwości wykonywania codziennych czynności, relacji rodzinnych i społecznych [23], jak również koniecznością porzucenia pracy lub otrzymania długoterminowego zwolnienia lekarskiego [11], co przekłada się zmniejszenie dochodów pacjentów i wpływów do budżetu państwa [12]. W konsekwencji pacjenci z nieoperacyjnym gruczolakorakiem przelyku i żołądka znajdują się w stanie wysokiej niezaspokojonej potrzeby terapeutycznej, polegającej na braku dostępu do terapii zwiększającej skuteczność dotychczasowego leczenia, o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, bez pogarszania jakości życia.

Odpowiedzią na tę niezaspokojoną potrzebę pacjentów może być terapia niwolumabem (produkt leczniczy Opdivo®), którego europejskie wskazanie rejestracyjne w październiku 2021 r. zostało rozszerzone o możliwość stosowania w skojarzeniu z chemioterapią opartą o fluoropirymidynę i pochodne platyny w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego, nieoperacyjnego gruczolakoraka żołądka, połączenia przelykowo-żołądkowego lub przelyku u pacjentów, u których CPS wynosi ≥ 5 [13]. Podstawą rejestracji leku były wyniki wieloośrodkowego, randomizowanego badania CheckMate 649, w którym wykazano, że dodanie niwolumabu do standardowej chemioterapii (FOLFOX, XELOX) w powyższym wskazaniu, w porównaniu z samą chemioterapią, prowadzi do wydłużenia mediany przeżycia całkowitego, zwiększenia częstości uzyskiwania odpowiedzi całkowitych, zmniejszenie ryzyka progresji i zgonu, bez negatywnego wpływu na jakość życia, przy akceptowalnym oraz spójnym z dotychczasowo poznanym profilem toksyczności leku [3]. Należy również dodać, iż amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Agency*) w kwietniu 2021 r. przyznała niwolumabowi w powyższym wskazaniu pierwszeństwo oceny (*priority review*) oraz status terapii przełomowej (*breakthrough therapy*) i sieroczej (*orphan drug designation*). Statusy te oznaczają, iż uznano, że niwolumab cechuje się znacznymi korzyściami klinicznymi w stosunku do istniejących opcji terapeutycznych, dedykowanych poważnym lub zagrażającym życiu schorzeniom oraz dotyczy on wskazania w chorobie rzadkiej [14].

Mając na uwadze powyższe objęcie refundacją niwolumabu zapewni pacjentom dostęp do innowacyjnej i skutecznej opcji terapeutycznej, która przyczyni się do poprawy stanu klinicznego pacjentów z nieoperacyjnym i zaawansowanym gruczolakorakiem zlokalizowanym w obrębie przelyku i żołądka.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicje i klasyfikacje

GRUCZOLAKORAK PRZEŁYKU, POŁĄCZENIA PRZEŁYKOWO-ŻOŁĄDKOWEGO I ŻOŁĄDKA

Rak przełyku (ICD-10: C15), połączenia przełykowo-żołądkowego (ICD-10: C16.0) lub żołądka (ICD-10: C16) to nowotwory złośliwe układu pokarmowego. Pod względem histologicznym wyróżnia się 2 główne typy histologiczne tych nowotworów:

- **typ płaskonabłonkowy** (*squamous cell carcinoma*), wywodzący się z nabłonka płaskiego i stanowiący około 90% nowotworów złośliwych przełyku oraz <10% nowotworów złośliwych połączenia przełykowo-żołądkowego i żołądka;
- **typ gruczołowy, in. gruczolakorak** (*adenocarcinoma*), pochodzący z komórek gruczołowych, obejmujący około 90% nowotworów złośliwych żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego oraz ~10% nowotworów złośliwych przełyku, powstający głównie w jego dolnym odcinku (Rysunek 1) [3, 4].

Pozostałe typy histologiczne nowotworów złośliwych regionów przełyku i żołądka (np. drobnokomórkowy, neuroendokryny, podścieliskowy, mięsakeraki, chłoniaki, czerniaki,) występują bardzo rzadko [15, 16].

Ze względu na bliskość sąsiadujących ze sobą struktur, do odróżnienia raka przełyku i żołądka wykorzystywane jest kryterium topograficzne. Przyjmuje się, że:

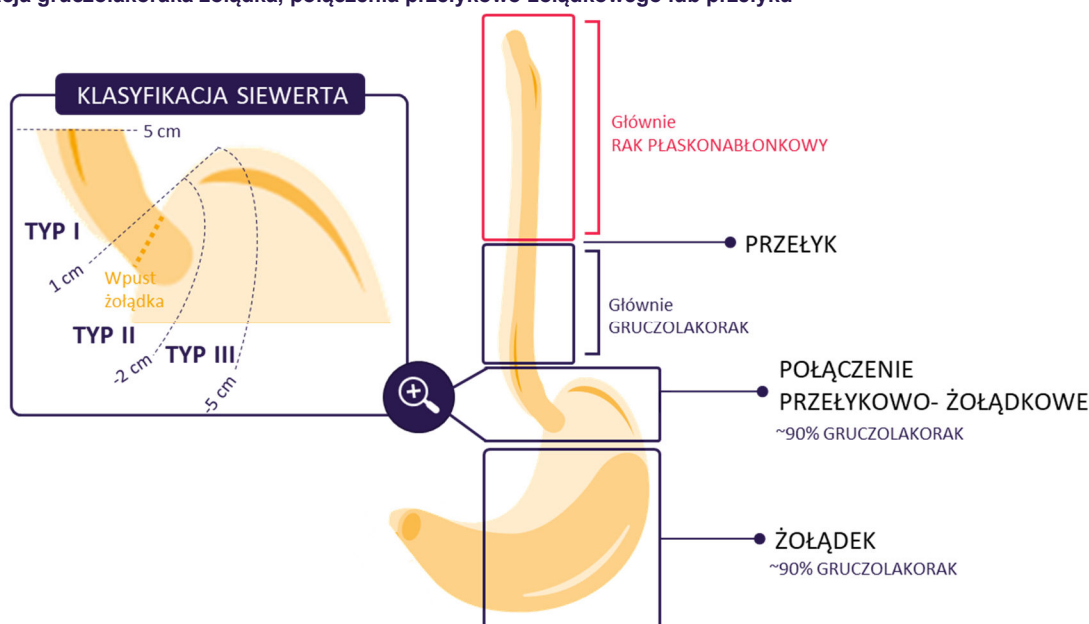
- gruczolakorak, który powstał w obrębie 5 cm od połączenia przełykowo-żołądkowego i szerzy się na przełyk klasyfikowany jest jako **gruczolakorak przełyku**;
- gruczolakorak, który powstał w odległości większej niż 5 cm od połączenia przełykowo-żołądkowego lub powstały w obrębie tej odległości, ale nie szerzy się na przełyk, jest klasyfikowany jako **gruczolakorak żołądka** [10].

Do klasyfikacji gruczolakoraków w trudnym pod względem do rozróżnienia pod względem anatomicznym obszarze połączenia przełykowo-żołądkowego wykorzystuje się podział opracowany przez Siewerta i Steina, wyróżniający:

- **typ I** – guz pierwotnie rozwijający się w dystalnej części przełyku i naciekający na połączenie przełykowo-żołądkowe,
- **typ II** – prawdziwy guz wpustu żołądka
- **typ III** – guz podwpustowy, naciekający na połączenie żołądkowo-jelitowe (Rysunek 1) [17].

Poszczególne typy guzów różnią się cechami morfologicznymi, etiologią, epidemiologią, a umiejscowienie ogniska pierwotnego ma znaczenie w przypadku wyboru metody leczenia chirurgicznego [17].

Rysunek 1.
Lokalizacja gruczolakoraka żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku



Źródło: opracowanie własne

STATUS HER2

Receptor typu 2 dla ludzkiego czynnika wzrostu naskórka (*HER2*, *human epidermal receptor 2*) występuje we wszystkich typach tkanek i w wyniku łączenia ze swoim zewnątrzkomórkowym ligandem bierze udział w regulacji procesów proliferacji, różnicowania, migracji i adhezji oraz apoptozy komórek. Status ekspresji *HER2* na komórkach nowotworowych jest czynnikiem determinującym rodzaj leczenia w nowotworach żołądka i przełyku. Stwierdzenie nadekspresji *HER2* (pacjenci HER-dodatni), wynikającej ze zwiększenia aktywności i/lub zwiększenia ich kopii genu, umożliwia zastosowanie terapii celowanej z wykorzystaniem przeciwciał skierowanych przeciwko temu receptorowi (trastuzumab) [18]. U pacjentów bez nadekspresji genu *HER2* (pacjenci HER2-ujemni) możliwości leczenia systemowego są ograniczone do chemioterapii, a od niedawna również w tej grupie chorych możliwe jest zastosowanie przeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (anty-PD-1, *programmed death cell receptor 1*), takich jak niwolumab [3].

STATUS CPS

Czynnikiem sprzyjającym skuteczności leczenia z wykorzystaniem przeciwciał anty-PD-1 jest ekspresja liganda dla receptora PD-1 (PD-L1, *programmed death cell receptor 1 ligand*) na powierzchni komórek nowotworowych oraz komórkach prezentujących antygen. Do oceny ekspresji wykorzystywany jest tzw. łączny wskaźnik pozytywny (CPS, *combined positive score*), który określa odsetek wybarwionych immunohistochemicznie komórek w kierunku ekspresji PD-L1 do całkowitej liczby komórek nowotworowych. W przeciwieństwie do innych wskaźników związanych z ekspresją PD-L1, takich jak TPS (*total positive score*) czy MIDS (*mononuclear immune cell density score*), wskaźnik CPS uwzględnia ekspresję PD-L1 zarówno na komórkach nowotworowych, jak i na komórkach immunologicznych (limfocyty, makrofagi) (Tabela 1). Wartość $CPS \geq 5$ stanowi czynnik predykcyjny dla odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem niwolumabu w zaawansowanych gruczolakorakach żołądka i przełyku [19].

Tabela 1.
Wskaźniki ekspresji PD-L1 [19]

Wskaźnik ekspresji PD-L1	Sposób obliczania
TPS (total positive score)	(Liczba wybarwionych na PD-L1 komórek guza / Całkowita liczba żywych komórek nowotworowych) x 100
MIDS (mononuclear immune cell density score)	(Liczba wybarwionych na PD-L1 komórek immunologicznych / Całkowita liczba żywych komórek nowotworowych) x 100
CPS (combined positive score)	(Liczba wybarwionych na PD-L1 komórek (guza, limfocyty, makrofagi) / Całkowita liczba żywych komórek nowotworowych) x 100

2.2. Epidemiologia

Brak jest szczegółowych danych nt. współczynników epidemiologicznych dla wnioskowanej populacji w Polsce i na świecie. W związku z powyższym w poniższych podrozdziałach zaprezentowano najlepsze dostępne dane dotyczące wskaźników rozpowszechnienia, zapadalności i umieralności z powodu raka przelyku i żołądka.

2.2.1. Dane światowe

CHOROBOWOŚĆ

Zgodnie z danymi zebranymi w ramach inicjatywy GLOBOCAN 2020, 5-letnie rozpowszechnienie raka żołądka (ICD-10: C16) w 2020 r. wynosiło ponad 1,8 mln przypadków na świecie, natomiast raka przelyku (ICD-10: C15) – blisko 700 tys., z czego odpowiednio ponad 200 tys. i 60 tys. pacjentów zamieszkiwało Europę (Tabela 3) [1]. Z kolei według danych SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Result Program*) w 2019 r. w USA żyło blisko 124 tys. osób z rakiem żołądka oraz ponad 33 tys. pacjentów z gruczolakiem przelyku [2].

Do lat 60. XX ww. gruczolaki stanowiły nieznaczny odsetek (10%) wszystkich zachorowań na raka przelyku, obecnie jednak obserwuje się znaczący wzrost udziału tego typu histologicznego, przede wszystkim w krajach wysokorozwiniętych Ameryki Północnej (65%), Europy Północnej (63%) i Zachodniej (43%) w porównaniu do średniej ogólnoswiatowej (15%) [5, 20, 21]. Przyczyną zmian w dynamice zachorowań jest obserwowana na przestrzeni ostatnich lat zmiana stylu życia, w szczególności zwiększenie odsetka pacjentów z otyłością, która stanowi jeden z głównych czynników zachorowań na gruczolaka przelyku [5]. Gruczolaki stanowią ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych żołądka i połączenia przelykowo-żołądkowego [22].

Zgodnie z danymi literaturowymi, większość pacjentów z nowotworami żołądka i przelyku (80–90%) nie wykazuje nadekspresji genu *HER2* (rak HER-ujemny) (Tabela 2) [23, 24]. Częstość występowania CPS \geq 5 nie została jeszcze dokładnie poznana. W przeprowadzonych do tej pory badaniach klinicznych rozpowszechnienie CPS \geq 5 u pacjentów z rakiem zlokalizowanym w żołądku i przelyku wahało się w zakresie 29–60% [3, 25].

Tabela 2.
Status HER2 u pacjentów z rakiem przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego lub żołądka [24]

Status HER2	Status HER2 u pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego lub żołądka poddanych I linii leczenia						
	Łącznie (n = 867)	Francja (n=198)	Niemcy (n=180)	UK (n=172)	USA (n=118)	Japonia (n=41)	Chiny (n=158)
HER2+	22%	15%	21%	16%	16%	12%	44%
HER2 ^a	78%	85%	79%	84%	84%	88%	56%

a) W tym pacjenci o nieznanym statusie lub niepoddani testom.

ZAPADALNOŚĆ

Zgodnie z danymi GLOBOCAN, zapadalność na raka żołądka jest wyższa w porównaniu z rakiem przełyku. Łącznie na świecie w 2020 r. rozpoznano ponad 1 mln przypadków raka żołądka i 600 tys. przypadków raka przełyku, z czego w Europie zachorowało odpowiednio około 140 tys. i 50 tys. osób. Standaryzowane wiekiem wskaźniki zapadalności były wyższe na świecie niż w Europie dla obydwu lokalizacji nowotworów (Tabela 3) [1].

W USA standaryzowany wiekiem współczynnik (ASR, *age-adjusted ratio*) zapadalności na gruczolakeraka przełyku z lat 2015–2019 wynosił 2,7 na 100 tys., natomiast dla raka żołądka – 7,1 na 100 tys. dla raka żołądka [2]. Szacowana liczba nowych rozpoznań nowotworów w 2022 r. w USA wynosi 20,6 tys. dla raka przełyku oraz 26,4 tys. dla raka żołądka [2]. Zgodnie z danymi SEER, rak żołądka i przełyku w głównej mierze dotyczy osób w podeszłym wieku, z medianą wieku w momencie diagnozy 68 lat. Przypadki rozpoznawane przed 55 r. ż. nie przekraczają 18% wszystkich zachorowań [26, 27].

UMIERALNOŚĆ

Według danych GLOBOCAN w 2020 r. z powodu raka żołądka na świecie zmarło blisko 800 tys. osób, z czego blisko 100 tys. w Europie [1]. W przypadku raka przełyku ogólnoswiatowa liczba zgonów w 2020 r. wyniosła ponad 500 tys., z czego na ten nowotwór w Europie zmarło blisko 50 tys. osób. Standaryzowane wiekiem współczynniki umieralności były wyższe na świecie niż w Europie dla obydwu lokalizacji nowotworów (Tabela 3) [1].

Z kolei według amerykańskich danych SEER, ASR umieralności z powodu raka żołądka i gruczolakeraka przełyku były zbliżone i wynosiły odpowiednio 2,9 na 100 tys. oraz 2,7 na 100 tys. Szacowana na 2022 r. liczba zgonów z powodu raka żołądka w USA. wynosi 11 tys., natomiast dla raka przełyku – 16,4 tys. Mediana wieku w momencie zgonu wynosi 71 lat dla raka żołądka oraz 69 lat dla raka przełyku [26, 27].

Mimo iż pod względem zapadalności raki żołądka i przełyku znajdują się na 8. i 11. miejscu najczęściej rozpoznawanych nowotworów, to pod względem umieralności znajdują się one na 5. i 8. miejscu (Wykres 1) [1].

Tabela 3.

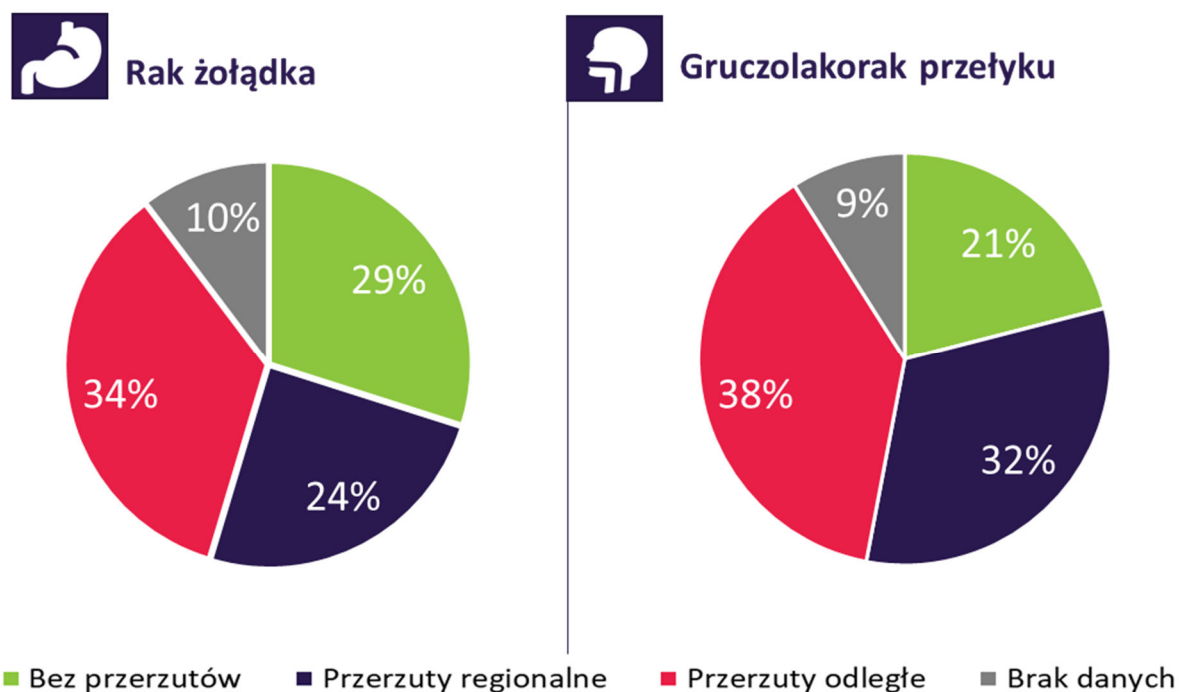
Wskaźniki epidemiologiczne nowotworów żołądka i przelyku w Europie i na świecie na podstawie danych GLOBOCAN 2020 [1]

Lokalizacja nowotworu	ICD-10	Rozpowszechnienie						Zapadalność w 2020 r.		Umieralność w 2020 r.	
		1-roczone		3-letnie		5-letnie		N	ASR	N	ASR
		N	Proporcja na 100 tys.	N	Proporcja na 100 tys.	N	Proporcja na 100 tys.				
Europa											
Przelyk	C15	31 261	4,2	53 257	7,1	64 061	8,6	52 993	3,3	45 511	2,7
Żołądek	C16	81 557	10,9	161 006	21,5	213 013	28,4	138 038	8,1	96 997	5,5
Świat											
Przelyk	C15	320 916	4,1	552 207	7,1	666 388	8,5	604 100	6,3	544 076	5,6
Żołądek	C16	640 850	8,2	1 313 330	16,8	1 805 968	23,2	1 089 103	11,1	768 793	7,7

ASR – standaryzowany wiekiem współczynnik na 100 tys. (age-standardized ratio); N – liczba przypadków

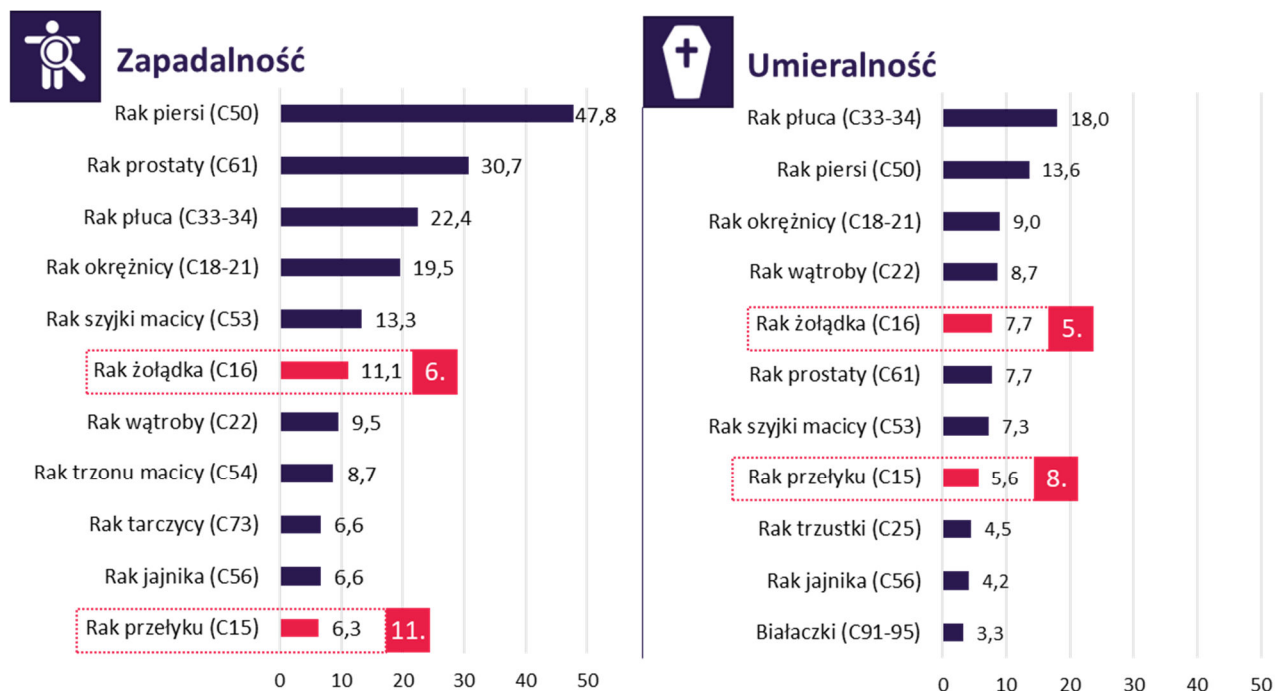
Wykres 1.

Stadium zaawansowania gruczolaka przelyku i raka żołądka w momencie diagnozy wg danych SEER [2]



Wykres 2.

Standaryzowane wskaźniki zapadalności i umieralności (ASR na 100 tys.) dla najczęstszych nowotworów wg danych GLOBOCAN 2020 [1]



2.2.2. Dane polskie

CHOROBY

Zgodnie z danymi zebranymi w ramach inicjatywy GLOBOCAN, w 2020 r. 5-letnie rozpowszechnienie raka żołądka wynosiło ok. 10 tys. osób, natomiast raka przełyku było 4,5-krotnie niższe (Tabela 3) [1]. Liczba przypadków raka przełyku jest ok. 4-krotnie wyższa u mężczyzn niż u kobiet, natomiast raka żołądka – 1,6-krotnie (Tabela 3) [1].

Tabela 4.

Rozpowszechnienie nowotworów żołądka i przełyku w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN 2020 [1]

Lokalizacja nowotworu	ICD-10	Płeć	Rozpowszechnienie					
			1-roczone		3-letnie		5-letnie	
			Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.
Przełyk	C15	Kobiety	222	1,1	390	2,0	475	2,4
		Mężczyźni	885	4,7	1 478	8,1	1 771	9,7
		Ogółem	1 087	2,9	1 868	4,9	2 246	5,9
Żołądek	C16	Kobiety	1 408	7,2	2 846	14,6	3 840	19,7
		Mężczyźni	2 509	13,7	4 884	26,6	6 367	34,7
		Ogółem	3 917	10,3	7 730	20,4	10 207	27,0

ZAPADALNOŚĆ

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2019 r. rozpoznano nieco ponad 5 tys. przypadków raka żołądka oraz niecałe 1,5 tys. przypadków raka przełyku [28]. Szacowana przez GLOBOCAN zapadalność w 2020 r. była nieco wyższa i wynosiła 6,4 tys. dla raka żołądka i 1,8 tys. dla raka przełyku (Tabela 5) [1]. Wcześniejsze dane GLOBOCAN z 2018 r. wskazują jednak, że gruczolakoraki mają znacznie mniejszy udział w nowotworach przełyku w Polsce niż raki płaskonabłonkowe i stanowią one ok. 13% [21]. Najczęściej na nowotwory przełyku i żołądka zapadają osoby w przedziale wiekowym 65–69 lat [28].

Tabela 5.
Zapadalność na nowotwory przełyku i żołądka w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN i KRN 2019 [1, 21, 28]

Lokalizacja nowotworu	ICD-10	Zapadalność					
		Kobiety		Mężczyźni		Ogółem	
		Liczba przypadków	ASR na 100 tys.	Liczba przypadków	ASR na 100 tys.	Liczba przypadków	ASR na 100 tys.
Dane GLOBOCAN 2020							
Przełyk	C15	399	0,85	1 436	4,4	1 835	2,5
Żołądek	C16	2 369	4,9	4 017	11,5	6 386	7,8
Dane GLOBOCAN 2018							
Przełyk	G	47	0,1	179	0,5	227	0,3
	P	358	0,8	1 203	3,8	1560	2,2
Dane KRN 2019							
Przełyk	C15	331	0,8	1 139	3,5	1 470	-
Żołądek	C16	1 870	4,1	3 230	9,3	5 100	-

G – gruczolakorak; P – rak płaskonabłonkowy

UMIERALNOŚĆ

Dane KRN wskazują, że rak żołądka stanowi piątą najczęstszą przyczynę zgonu z powodu nowotworów (po raku płuca, prostaty, okrężnicy i pęcherza moczowego) u mężczyzn w Polsce, a rak przełyku jedenastą. U kobiet, ze względu na niższe rozpowszechnienie, rak żołądka i rak przełyku plasują się na odpowiednio 8. i 24. miejscu pod względem umieralności z powodu nowotworów (Tabela 6) [28]. Łącznie w 2019 r. z powodu tych nowotworów zmarło blisko 6,5 tys. osób (KRN), a w 2020 r. – ponad 7 tys. pacjentów (GLOBOCAN) [1, 28].

Tabela 6.
Umieralność na nowotwory przełyku i żołądka w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN 2020 i KRN 2019 [1, 28]

Lokalizacja nowotworu	ICD-10	Umieralność					
		Kobiety		Mężczyźni		Ogółem	
		Liczba przypadków	ASR na 100 tys.	Liczba przypadków	ASR na 100 tys.	Liczba przypadków	ASR na 100 tys.
Dane GLOBOCAN 2020							
Przełyk	C15	362	0,75	1 374	4,2	1 736	2,3
Żołądek	C16	1 989	3,9	3 562	9,9	5 551	6,5

Lokalizacja nowotworu	ICD-10	Umieralność					
		Kobiety		Mężczyźni		Ogółem	
		Liczba przypadków	ASR na 100 tys.	Liczba przypadków	ASR na 100 tys.	Liczba przypadków	ASR na 100 tys.
Dane KRN 2019							
Przełyk	C15	334	0,7	1 311	3,9	1 645	-
Żołądek	C16	1 716	3,4	3 116	8,7	4 832	-

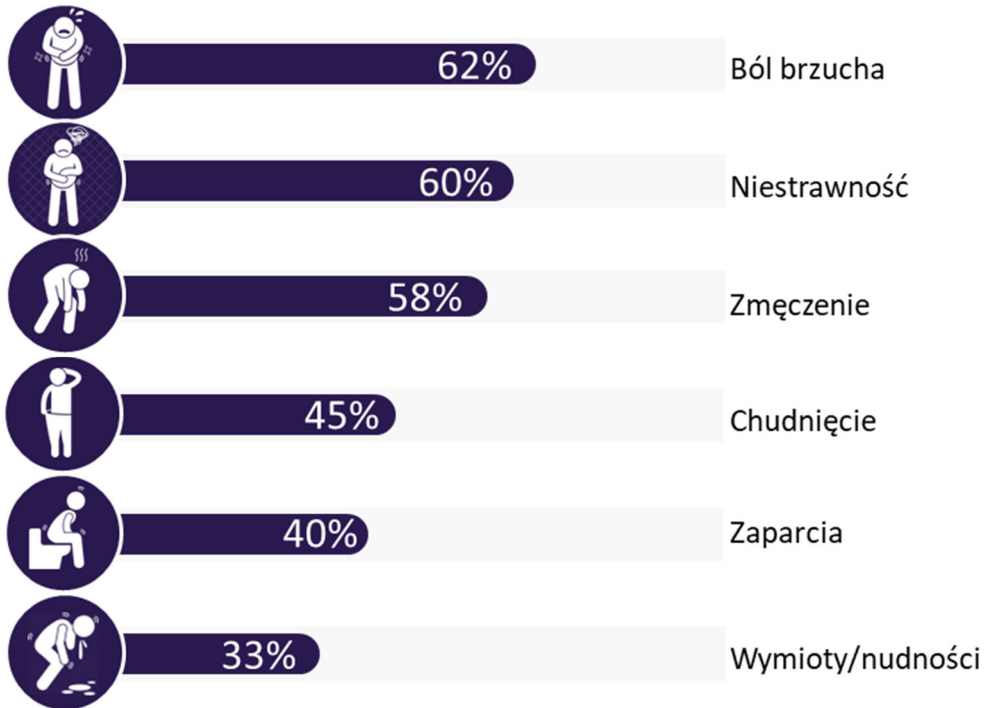
2.2.3. Epidemiologia z perspektywy społeczno-ekonomicznej

OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE

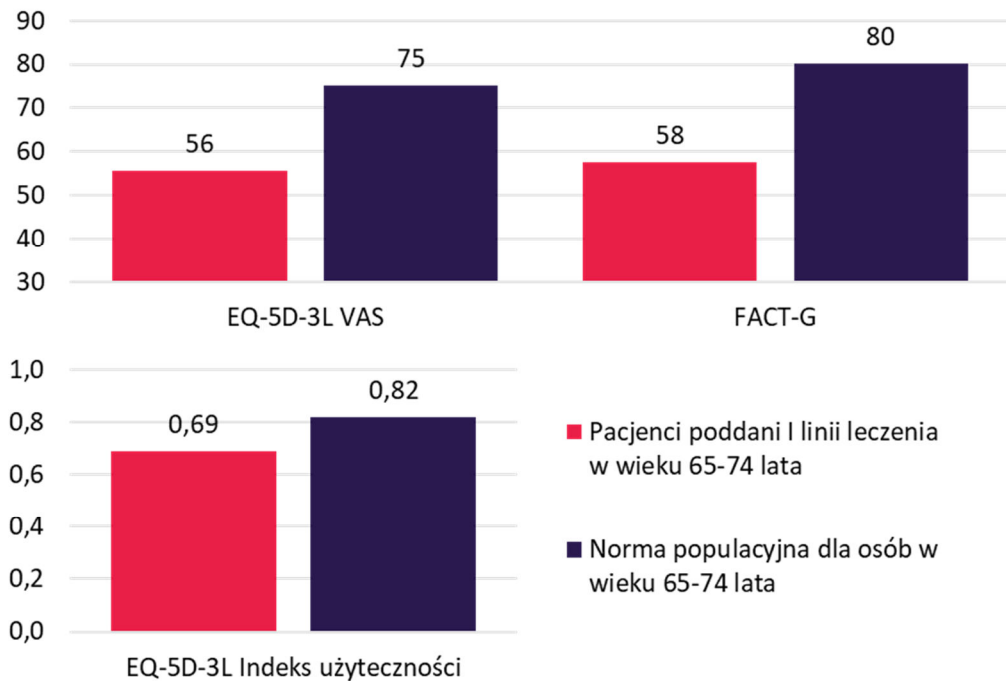
Nowotwory przełyku i żołądka należą do grona chorób stanowiących istotny problem z perspektywy zdrowia publicznego, czego powodem jest wysoka śmiertelność nowotworu, jak negatywny wpływ objawów choroby i działań niepożądanych związanych z leczeniem na jakość życia pacjentów. Przykładowo, na podstawie przeglądu systematycznego literatury stwierdzono, że na zwiększone obciążenie chorobą u pacjentów z rakiem żołądka mają wpływ objawy związane z nowotworem, takie jak ból brzucha, niestrawność, zmęczenie, zaparcia, nudności i wymioty (Rysunek 2). Ponadto niekorzystny wpływ u pacjentów z zaawansowaną postacią mają również działania niepożądane chemioterapii, w tym przede wszystkim ból brzucha, zmęczenie, wymioty i nudności czy biegunki [29].

Przeprowadzone w 2019 r. badanie przekrojowe, dotyczące jakości życia 995 pacjentów poddanych pierwszej linii leczenia z powodu gruczolakoraka przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego lub żołądka, wykazało, że niemal wszyscy chorzy (98%) doświadczają negatywnych objawów choroby nowotworowej, z czego średnio u każdego występuje 6,3 symptomów. Obecność objawów związana jest z istotnym pogorszeniem jakości życia. W porównaniu z normą dla populacji amerykańskiej w wieku 65–74 lata, chorzy na raka przełyku i żołądka cechowali się gorszym ogólnym stanem zdrowia mierzonym na skali wzrokowo-analogowej kwestionariusza EQ-5D (75,1 vs 55,5 pkt) i niższą użytecznością stanu zdrowia (0,82 vs 0,69), a także gorszą jakością życia mierzoną kwestionariuszem FACT-G (80,1 vs 57,5). Ponadto aż 46% pacjentów raportowało, że obecność choroby miała duży wpływ na pogorszenie wykonywania codziennych czynności, a 50% pacjentów zgłaszało, że rozwój nowotworu miał duży wpływ na ich życie rodzinne i społeczne [30].

Rysunek 2.
Najczęściej raportowane objawy związane z nowotworem żołądka, mające wpływ na jakość życia [29]



Wykres 3.
Średnia jakość życia mierzona kwestionariuszami EQ-5D-3L i FACT-G u pacjentów z nowo rozpoznanym gruczolakiem przelyku, połączenia przelykowo-żołądkowego oraz żołądka w porównaniu z normą populacyjną [30]



OBCIĄŻENIE EKONOMICZNE

Koszty utraconej produktywności

Pogorszenie jakości życia przekłada się na utratę produktywności chorych, co poza kosztami leczenia pacjentów, dodatkowo obciąża budżet państwa. W przeprowadzonym w 2019 r. badaniu przekrojowym, 42% z 995 włączonych do badania pacjentów z gruczolakorakiem przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego i żołądka była w wieku produkcyjnym (<65 lat), z czego 62% było zatrudnionych w momencie diagnozy, natomiast w momencie zbierania danych, jedynie 14% zachowało aktywność zawodową. Spośród osób świadczących pracę, większość (tj. 60%) pracowało w niepełnym wymiarze, krótszym średnio o 59,7 h w miesiącu. Pozostali pacjenci w wieku produkcyjnym przebywali na długoterminowym zwolnieniu chorobowym (45%), byli na emeryturze (23%) lub pozostawali bezrobotni (10%), przy czym aż 70% z nich przypisywało swój status zawodowy chorobie nowotworowej [11]. Średni roczny przychód pacjentów zatrudnionych w momencie diagnozy zmniejszył się o blisko 35 tys. GBP [12]. Wydatki ponoszone z własnej kieszeni (*out of pocket costs*) w związku z chorobą nowotworową wynosiły średnio 346 GBP miesięcznie, z czego największy udział stanowiły koszty leków przeciwnowotworowych, wydatki na pomoc domową oraz testy laboratoryjne [12].

Większość pacjentów w wieku produkcyjnym (69%) wymagała pomocy opiekuna. W całej populacji badania (niezależnie od wieku) wsparcia opiekuna wymagało 66% chorych, średnio przez 31,3 h w tygodniu [30]. Prawie wszyscy ankietowani opiekunowie świadczyli swoje usługi nieodpłatnie, z czego 90% było w wieku produkcyjnym. W momencie diagnozy zatrudnionych było 63% opiekunów, natomiast w momencie przeprowadzenia badania, odsetek pracujących opiekunów spadł do 57% [11]. Dodatkowo 21% opiekunów raportowało zmniejszenie miesięcznych dochodów po rozpoznaniu choroby nowotworowej pacjentów, a u 34% zaszła konieczność wspierania finansowego chorych. Średnio opiekunowie udzielali pacjentom pomocy finansowej w wysokości 358 GBP miesięcznie [12].

Średni wynik utraconej produktywności mierzonej kwestionariuszem WPAI (*Work Productivity and Activity Impairment*) wynosił 45,3 na 100, a pogorszenie wykonywania codziennych czynności odnotowano u 53% chorych. W porównaniu z dotychczas opublikowanymi, badaniami nad innymi zaawansowanymi nowotworami był to odsetek znacząco wyższy (53% vs 42%). U opiekunów średni WPAI wynosił 35,5 na 100, a zmniejszenie aktywności odnotowano u 37,6% z nich [11].

Polskie dane nt. utraconej produktywności pochodzą z bazy Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS). Zgodnie z opublikowanymi informacjami tylko w 2020 r. wydano ponad 7 tys. zaświadczeń dot. absencji chorobowej na ponad 172,5 tys. dni oraz blisko 700 orzeczeń rentowych z powodu raka przełyku i żołądka (Tabela 7) [31].

Rysunek 3.

Utrata produktywności pacjentów z nieoperacyjnym rakiem przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego i żołądka

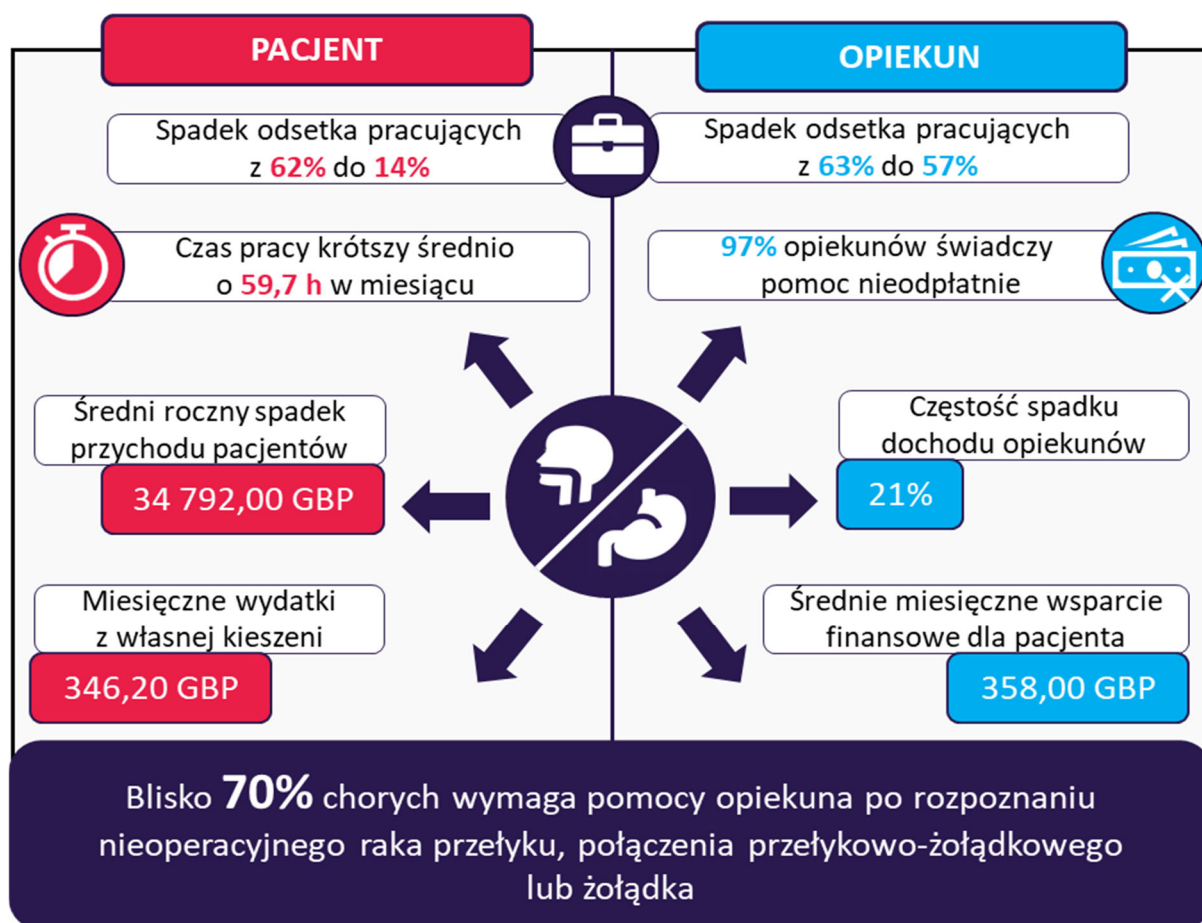


Tabela 7.

Świadczenia ZUS wydane 2020 r. z powodu raka przełyku i żołądka [31]

Rodzaj świadczenia ZUS		Nowotwór złośliwy (ICD-10)		
		Rak przełyku (C15)	Rak żołądka (C16)	
Absencja chorobowa	Liczba zaświadczeń lekarskich	1 621	5 436	
	Liczba dni absencji chorobowej	39 518	133 074	
Orzeczenia rentowe	Pierwszorazowe	Niezdolność do samodzielnej egzystencji	45	101
		Całkowita niezdolność do pracy	67	193
		Częściowa niezdolność do pracy	1	34
	Łącznie	113	328	
Ponowne	Niezdolność do samodzielnej egzystencji	43	126	
	Całkowita niezdolność do pracy	44	173	
	Częściowa niezdolność do pracy	18	127	
Łącznie	105	426		
Świadczenia rehabilitacyjne	Pierwszorazowe	68	307	
	Ponowne	20	95	

Koszty leczenia

Przeprowadzony w 2018 r. przegląd systematyczny wykazał, że roczne koszty opieki zdrowotnej dla raka żołądka i przełyku przewyższają koszty innych nowotworów. Ponadto, w przypadku raka żołądka całkowity koszt leczenia uzależniony jest od stadium choroby, przy czym najwyższe kwoty dotyczą nowotworów w stadium uogólnionym (Wykres 4, Wykres 5) [29].

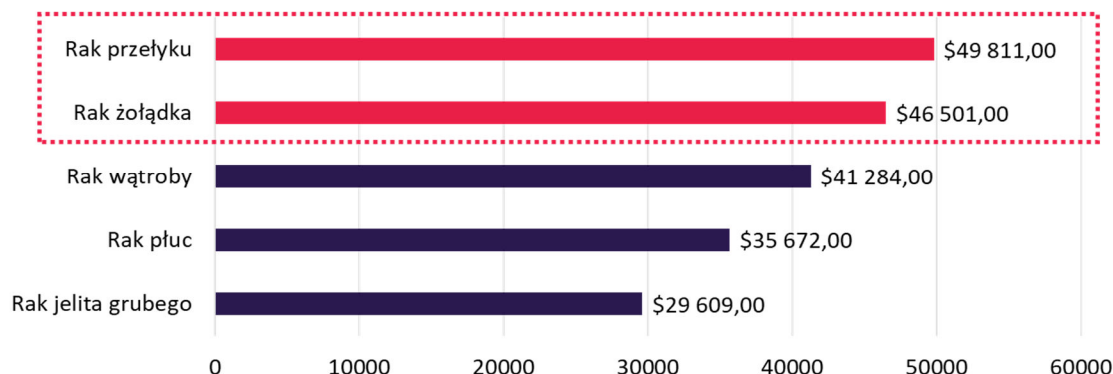
W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w USA między 2011 a 2017 r. na 477 pacjentach z zaawansowanym lub uogólnionym rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego wykazano, że średni miesięczny koszt opieki zdrowotnej tych pacjentów wynosił ponad 13 tys. USD. Największy udział w całkowitej kwocie miały leczenie ambulatoryjne (56%) oraz hospitalizacje i wizyty na ostrym dyżurze (41%), mniejszy był natomiast koszt zakupu leków (3%). Najwyższe średnie miesięczne koszty leczenia (21,5 tys. USD) odnotowano dla I linii postępowania terapeutycznego, przy czym w obrębie tej linii koszty terapii systemowej były najniższe w stosunku do dalszych linii i wynosiły blisko 6,7 tys. USD (Wykres 6) [32].

W Europie oszacowane na 2018 r. całkowite koszty związane z rakiem przełyku i żołądka wynosiły odpowiednio 3,6 oraz 5 biliona EUR, z czego koszty pośrednie stanowiły 2,1 i 3,1 biliona EUR. Koszty związane z leczeniem farmakologicznym wynosiły 4–10% kosztów bezpośrednich [33].

Wykres 4.

Roczne koszty opieki zdrowotnej nowotworów w przeliczeniu na pacjenta [29]

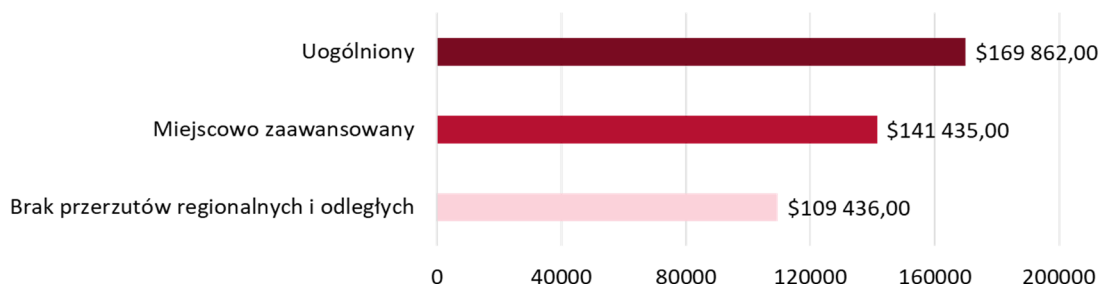
Roczne koszty opieki zdrowotnej na pacjenta z nowotworem w USA w latach 1998-2003



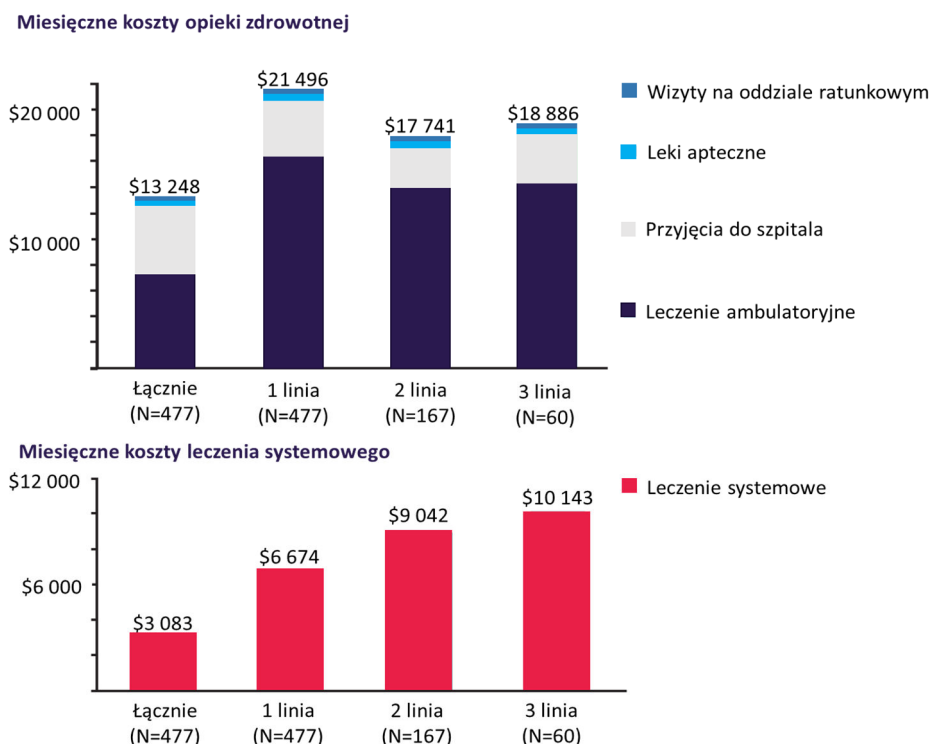
Wykres 5.

Koszty leczenia raka żołądka w zależności od stadium choroby [29]

Całkowite koszty opieki zdrowotnej u pacjenta ≥65 lat z rakiem żołądka w USA w 2008 r.



Wykres 6.
Koszty leczenia połączenia przelykowo-żołądkowego w zależności od linii leczenia [32]



2.3. Etiopatogeneza

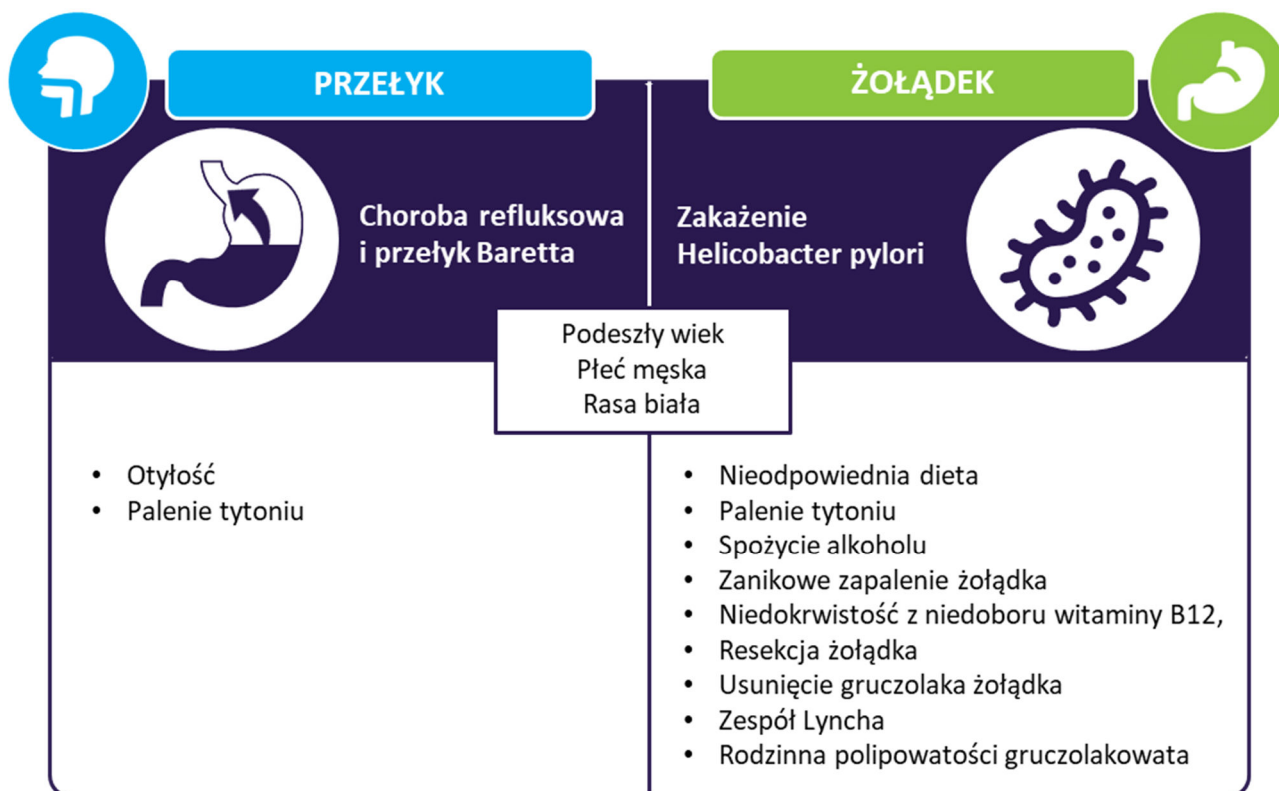
ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA

Dokładna etiologia gruczolakoraka przelyku, połączenia przelykowo-żołądkowego oraz żołądka pozostaje nieznana, podobnie jak w przypadku innych chorób nowotworowych pozostaje nieznana. Niemniej jednak zarówno dla raka przelyku, jak i dla raka żołądka zidentyfikowano czynniki sprzyjające zachorowaniu na te nowotwory.

Głównym czynnikiem ryzyka dla gruczolakoraka przelyku jest refluks żołądkowo-przelykowy oraz będący jego konsekwencją – przelyk Baretta (stan przedrakowy). Szacuje się, że 20% chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka przelyku miało w wywiadzie wieloletnią chorobę refluksową, natomiast ryzyko ułośliwienia przelyku Baretta wynosi 0,1–0,4% rocznie [4]. Inne czynniki ryzyka zachorowania na gruczolakoraka przelyku obejmują otyłość oraz palenie tytoniu [5].

Na rozwój raka żołądka największy wpływ ma zakażenie *Helicobacter pylori*, zwłaszcza szczepami wykazującymi ekspresję białka cagA lub cytotoksyn vacA s1 i m1. Inne czynniki środowiskowe obejmują: dietę o wysokiej zawartości soli kuchennej, związków azotowych, przetworzonego mięsa, ubogą w warzywa i owoce, palenie tytoniu i spożywanie alkoholu [5, 25]. Do czynników ryzyka zachorowania na raka żołądka należą również czynniki genetyczne (polimorfizmy genów cytokin prozapalnych, mutacja genu E-kadheryny) oraz medyczne (Rysunek 4) [5, 25].

Rysunek 4.
Czynniki ryzyka zachorowania na gruczolakoraka przełyku i żołądka [5, 25]



PATOGENEZA

Patogeneza gruczolakoraka przełyku i żołądka jest wielostopniowa, zapoczątkowana wystąpieniem hiperplazji komórek nabłonka gruczołowego, poprzez jego dysplazję aż do powstania raka wczesnego. Proces karcynogenezy związany jest zaburzeniami procesów różnicowania, proliferacji oraz programowanej śmierci komórek (apoptozy), w tym w szczególności nieprawidłowościami funkcji białek kodowanych przez geny supresorowe (*TP53*, *CDKN1A*, *CDK2AP2*, *CDKN2A*) i onkogeny (*CCND1*, *BCL1*) [4].

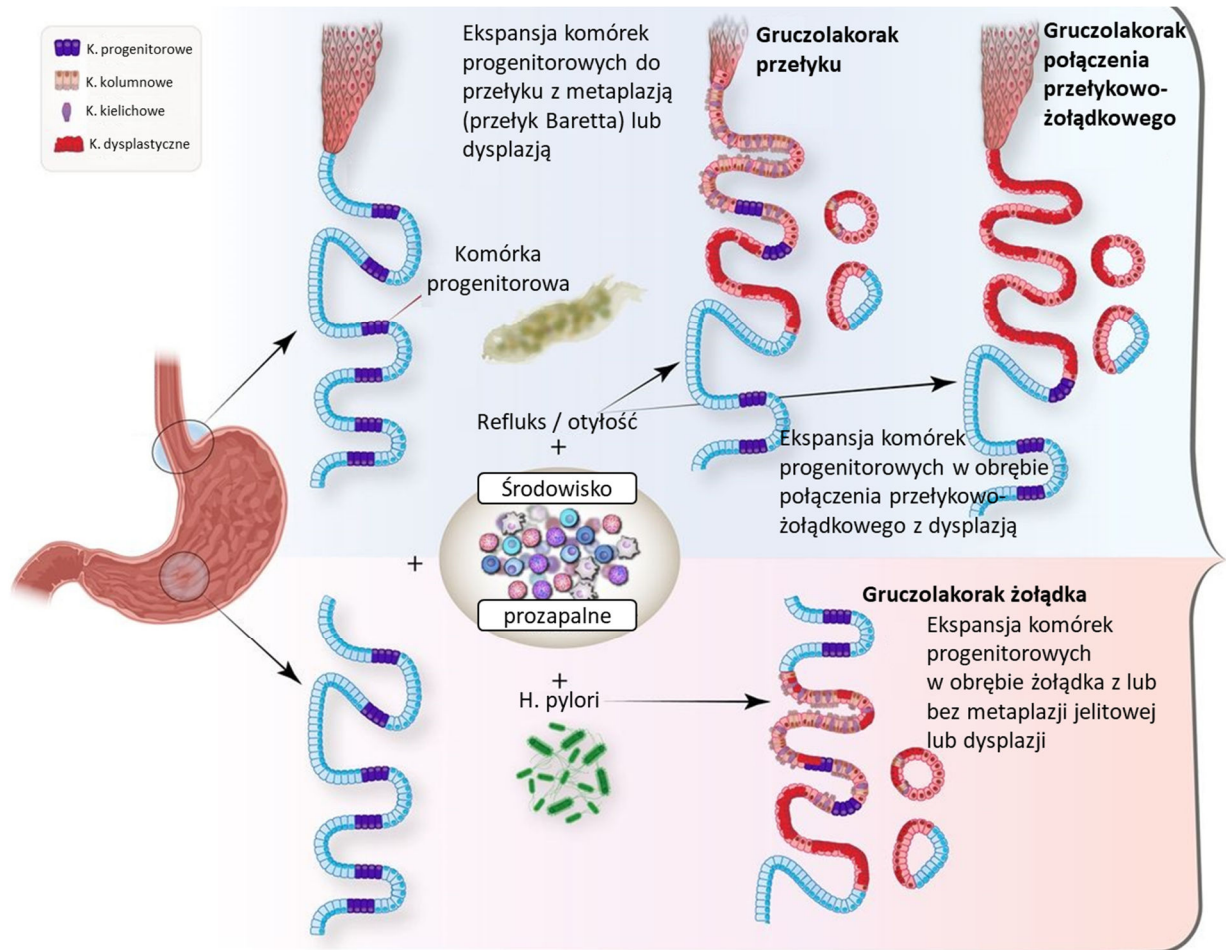
Gruczolakorak przełyku oraz połączenia przełykowo-żołądkowego i proksymalnej części żołądka na ogół rozwija się z przełyku Baretta, który opisuje stan chorobowy, w którym fizjologicznie występujący w przełyku wielowarstwowy nabłonek zostaje zastąpiony komórkami nabłonka walcowatego, charakterystycznego dla żołądka [15]. Następnie w obrębie tego nieprawidłowego nabłonka dochodzi do transformacji nowotworowej [16].

W przypadku gruczolakoraka żołądka pod względem patomorfologicznym wyróżnia się 2 podstawowe typy:

- **jelitowy** – o morfologii zbliżonej do błony śluzowej jelita; typ ten cechuje się rozprężającym naciekaniami oraz korzystniejszym rokowaniem,
- **rozlany** – w którym występują pojedyncze komórki lub małe gniazda komórek nowotworowych, rozrastających się śródściennie w sposób rozproszony; typ ten cechuje się gorszym rokowaniem [10].

Gruczolakorak typu jelitowego rozwija się na podłożu przewlekłego zapalenia błony śluzowej, prowadzącego do stopniowego zaniku gruczołów (zapalenie zanikowe), a następnie metaplazji jelitowej oraz dysplazji. Głównym czynnikiem zapalnym jest zakażenie *H. pylori*, ale udowodnione działanie drażniące na śluzówkę żołądka mają również m.in. dym tytoniowy oraz alkohol. Gruczolakorak typu jelitowego zwykle zlokalizowany jest w części przedodźwiernikowej oraz w kącie żołądka. Typ rozlany ma zazwyczaj podłoże genetyczne, a jego najczęstszą lokalizacją jest trzon żołądka [4, 16].

Rysunek 5.
Patogeneza gruczolakoraków przełyku i żołądka [34]



2.4. Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania

ROZPOZNIANIE

Gruczolakorak żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku

Rozpoznanie gruczolakoraka przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego oraz żołądka stawiane jest w oparciu o wynik badania histopatologicznego wycinka pobranego podczas endoskopii (ezofagoscopia, gastroscopia) lub w rzadszych przypadkach materiału z ognisk przerzutowych [4, 10]. Wczesna postać

gruczolaka przełyku w obrazie endoskopowym ma zwykle wygląd guzka lub nadżerki, natomiast zaawansowana – owrzodzenia. W przypadku gruczolaka żołądka wczesne zmiany mogą być trudne do zauważenia, jako imitujące stany zapalne, niewielkie uniesienie, nadżerki lub nieznaczne owrzodzenie. W zaawansowanej postaci rak przybiera formę rozległego owrzodzenia z obrzękiem i przekrwieniem okolicznej błony śluzowej, a w przypadku raka rozlanego – z usztywnieniem ścian żołądka (*linitis plastica*) [4].

W Polsce brak jest programu przesiewowego dla wykrywania gruczolaka przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego i żołądka.

Status HER2

W rozpoznaniu histologicznym należy uwzględnić stan ekspresji receptora typu 2 dla ludzkiego czynnika wzrostu naskórka – *HER2* (*human epidermal growth factor receptor 2*), którego nadekspresja stanowi czynnik predykcyjny dla odpowiedzi na trastuzumab. Status *HER2* ocenia się za pomocą metod immunohistochemicznych, umożliwiających określenie liczby cząsteczek receptora na powierzchni komórek. Skala do oceny barwienia immunohistochemicznego jest 4-stopniowa: stopnie 0 i 1+ świadczą o statusie ujemnym, 2+ traktowany jest jako wynik wątpliwy, natomiast 3+ oznacza nadekspresję *HER2*. W przypadku uzyskania wyników o granicznej wartości, badanie immunohistochemiczne można uzupełniać oceną amplifikacji genu *HER2* fluorescencyjną hybrydyzacją in situ (FISH, *fluorescence in situ hybridization*), która pozwala na określenie liczby kopii genu *HER2*. Dodatni wynik FISH występuje gdy stosunek liczby kopii genu *HER2* w komórce nowotworowej do liczby centromerów jest ≥ 2 [10, 18].

Status CPS

Ocenę wskaźnika CPS przeprowadza się na podstawie badania immunohistochemicznego pobranej tkanki, z wykorzystaniem odpowiednich zestawów do barwień (np. *Dako PD-L1 immunohistochemistry 28-8 pharmDx assay*) [3]. CPS obliczany jest ze wzoru: liczba wybarwionych na PD-L1 komórek (guza, limfocyty, makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę żywych komórek nowotworowych i przemnożona razy 100 [19].

OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA

Do oceny stopnia zaawansowania nowotworu pomocne może być wykorzystanie:

- endoultrasonografii (EUS) – do oceny stopnia zaawansowania miejscowego i regionalnego nowotworu,
- tomografii komputerową (TK) klatki piersiowej i jamy brzusznej, a u kobiet również miednicy mniejszej – do oceny nacieku nowotworu na struktury sąsiadujące oraz obecności przerzutów odległych,
- pozytonowej tomografii emisyjną (PET) – do oceny zaawansowania nowotworu, zwłaszcza przerzutów oraz oceny odpowiedzi na leczenie,
- ultrasonografii (USG) szyi – przy podejrzeniu przerzutów do węzłów chłonnych nadobojczykowych lub szyjnych,
- konwencjonalnego badania radiologicznego (RTG) z kontrastem – do oceny długości nacieku i sprawności pasażu przed planowaną radioterapią przełyku [4, 10].

Ponadto u chorych z zaawansowanym (cT3/T4) rakiem żołądka powinno zostać rozważone przeprowadzenie laparoskopii diagnostycznej, celem wykluczenia przerzutów do otrzewnej, niewidocznych w badaniu obrazowym [10]. U wszystkich chorych należy również rutynowo wykonywać morfologię krwi (w celu wykrycia anemii z niedoboru żelaza) oraz oznaczenia czynnościowe wątroby i nerek (w celu oceny możliwości terapeutycznych) [6].

Stopień zaawansowania nowotworu oceniany jest w oparciu o klasyfikację TNM (*Tumor, Lymph Nodes, Metastases*), opracowaną przez UICC (*Union for International Cancer Control*). Obecnie wykorzystywana jest 8. edycja tej klasyfikacji [35]. Szczegółowe kryteria klasyfikacji przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.1).

2.5. Objawy i obraz kliniczny

Wczesne objawy gruczolakoraka przelyku i żołądka są niespecyficzne, a choroba przez długi czas przebiega bezobjawowo [4]. W przypadku nowotworu przelyku dolegliwości pojawiają się, gdy dojdzie do istotnego zwężenia lub usztywnienia przelyku, utrudniającego przelykanie [4]. W zaawansowanym stadium raka przelyku charakterystycznymi oznakami choroby są trudności w polykaniu (dysfagia) oraz bolesne przelykanie (odynofagia), a także utrata masy ciała [10]. Rzadziej obserwowanymi objawami są duszność, kaszel, chrypka, ból zamostkowy. W wyniku postępu choroby może dochodzić do niedożywienia i niedoborów witamin i pierwiastków śladowych, a także wyniszczenia organizmu [4].

W przypadku wczesnych postaci gruczolakoraka żołądka mogą występować objawy dyspeptyczne, takie jak dyskomfort lub ból w nadbrzuszu, wzdęcia, odbijanie, nudności [4]. W zaawansowanych stadiach obserwowane są:

- brak łaknienia, chudnięcie i niedożywienie
- wczesne uczucie sytości po posiłkach,
- utrzymujący się ból w nadbrzuszu,
- wymioty i nudności,
- dysfagia i odynofagia [4, 10].

Ponadto mogą również występować objawy związane z jawnym lub utajonym krwawieniem z przewodu pokarmowego, w badaniu przedmiotowym może być wyczuwalny guz lub puchlina brzuszna, jak również obserwowane mogą być objawy związane z obecnością przerzutów [4, 10].

2.6. Rokowanie i czynniki prognostyczne

Rokowanie pacjentów z gruczolakorakiem w obrębie przelyku lub żołądka uzależnione jest od umiejscowienia nowotworu, wielkości guza oraz stadium zaawansowania w momencie rozpoznania, w tym przede wszystkim głębokości naciekania guza oraz obecności przerzutów regionalnych i odległych [4, 36]. Inne czynniki kliniczne i patologiczne, takie jak wiek, płeć, obecność dysfagii, rodzaj zastosowanego leczenia chirurgicznego, zróżnicowanie histologiczne nie mają znaczenia prognostycznego lub jest ono ograniczone. Znaczenie

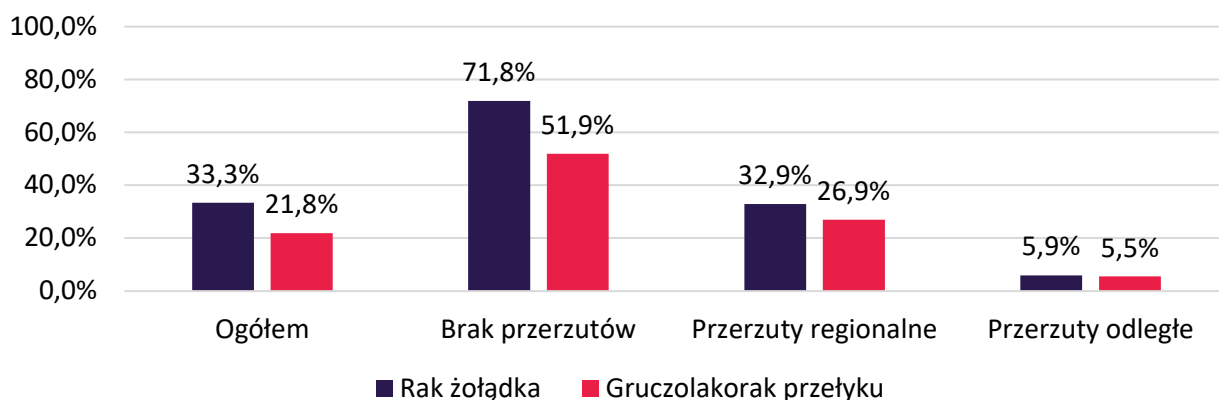
rokownicze statusu HER2 pozostaje nieustalone, ze względu na sprzeczne wyniki dotychczasowych badań, natomiast $CPS \geq 5$ – nieznane. Obecnie czynniki te nie są uznawane za prognostyczne, lecz jedynie predykcyjne, umożliwiające przewidywanie potencjalnej odpowiedzi na trastuzumab i leki anty-PD-1 [36].

Jak wskazują dane z lat 2012–2018 zebrane przez SEER, wskaźniki 5-letniego przeżycia wynoszą 33,3% dla raka żołądka oraz 21,8% dla gruczolaka przełyku. Najniższe wskaźniki 5-letniego przeżycia dotyczą pacjentów z obecnością przerzutów odległych i nie przekraczają one 6% (Wykres 7, Wykres 9) [2]. Wysokim prawdopodobieństwem wieloletniego przeżycia cechują się wyłącznie pacjenci bez przerzutów regionalnych i odległych. W pozostałych przypadkach odsetek pacjentów przeżywających 10 lat nie przekracza 25% (Wykres 9) [2].

Przeprowadzone w latach 2011–2018 badanie na 2 326 pacjentach z nieoperacyjnym, zaawansowanym miejscowo lub uogólnionym, HER2-ujemnym gruczolakiem przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego i żołądka, poddanych pierwszej linii leczenia systemowego¹ wykazało, że przeżycie w tej grupie pacjentów jest bardzo krótkie. Mediana przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) w całej badanej populacji wynosiła 9,5 [9,0; 9,9] mies., a odsetki 12-mies. i 24-mies. przeżyć – odpowiednio 38,8% i 14,1%. Lokalizacja guza nie miała znaczącego wpływu na długość mediany OS (Wykres 8) [37]. Istotnie dłuższe przeżycie raportowano u pacjentów w mniej zaawansowanych stadiach w momencie rozpoznania (stadium I-III vs IV: HR = 0,64 [0,54; 0,75], $p < 0,0001$), natomiast krótsze u pacjentów w gorszym stanie sprawności ogólnej (ECOG 2–4 vs 0–1: HR = 2,63 [2,01; 3,45], $p < 0,0001$) [37]. Mediana czasu do progresji od rozpoczęcia terapii pierwszej linii wynosiła 5,1 [4,9; 5,4], natomiast mediana czasu do rozpoczęcia terapii kolejnej linii – 5,3 [5,1; 5,6] mies. [37].

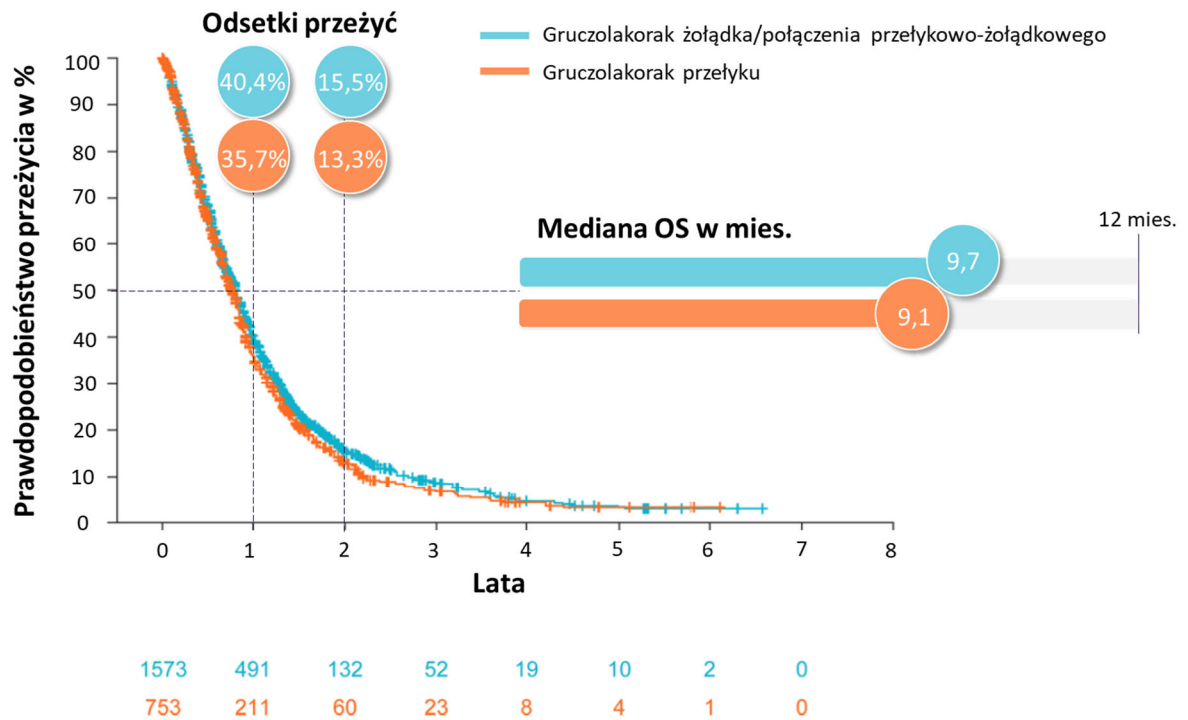
Powyższe dane potwierdzają niekorzystne rokowanie w populacji docelowej pacjentów i wskazują na istnienie niezaspokojonej potrzeby terapeutycznej.

Wykres 7.
Odsetki 5-letnich przeżyć dla raka żołądka i gruczolaka przełyku w zależności od stadium zaawansowania (dane SEER z lat 2012–2018) [2]

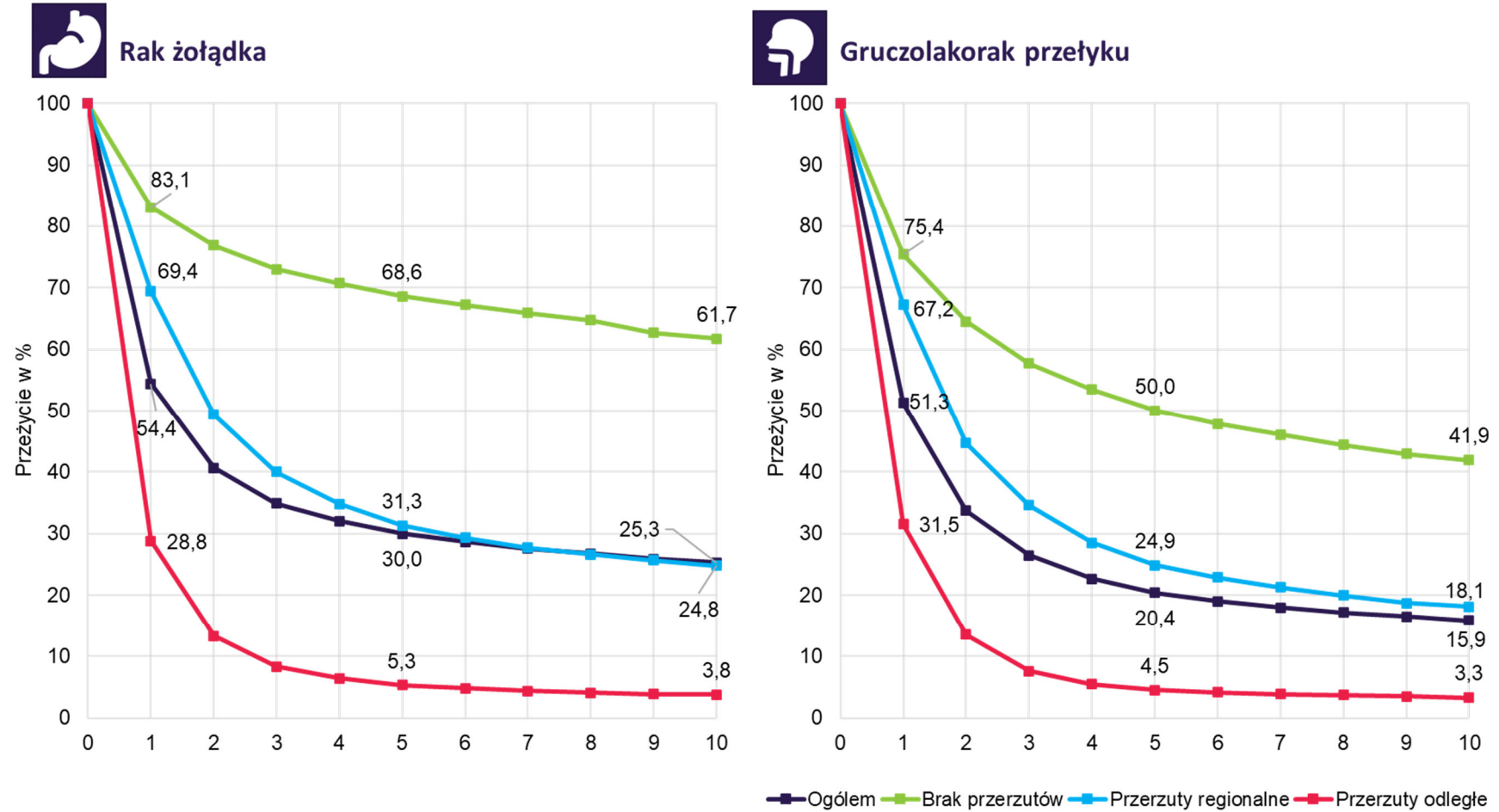


¹ U pacjentów stosowano standardową chemioterapię z wykorzystaniem fluoropirymidyny w skojarzeniu ze związkami platyny (36%), taksanów ze związkami platyny (20%), schematów trójlekowych z docetakselem lub epirubicyną (po 11-12%), 5-fluorouracyl w monoterapii (9%), rzadziej schemat FOLFIRI (2%) lub taksany w monoterapii (2%).

Wykres 8.
Prawdopodobieństwo przeżycia u pacjentów poddanych pierwszej linii leczenia systemowego z gruczolakiem przelyku, połączenia przelykowo-żołądkowego i żołądka [37]



Wykres 9.
Odsetki przeżyć wieloletnich u pacjentów z rakiem żołądka i gruczolakiem przelyku w zależności od stadium (dane SEER z lat 2000–2018) [2]



2.7. Postępowanie terapeutyczne

W postępowaniu terapeutycznym gruczolakoraka przełyku i żołądka zastosowanie mają zabiegi chirurgiczne, radioterapia, chemioterapia (uzupełniająca lub paliatywna) oraz immunoterapia. Wybór odpowiedniej metody uzależniony jest od stadium zaawansowania nowotworu, lokalizacji guza, ogólnego stanu chorego oraz jego preferencji [4].

LECZENIE OPERACYJNE

Leczenie chirurgiczne jest preferowaną opcją u pacjentów z guzem resekcyjnym. W szczególności metoda ta powinna dotyczyć pacjentów z guzem w nieszyjnym odcinku przełyku, w dobrym stanie ogólnym. Wybór metody leczenia operacyjnego uzależniony jest od lokalizacji guza, dostępnego narządu do odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego, jak również preferencji i doświadczenia chirurga. Wśród metod chirurgicznych można wyróżnić endoskopową resekcję śluzówki, endoskopową podśluzówkową dyssekcję, ezofagektomię, częściową lub całkowitą gastrektomię [4, 10, 15, 16].

Resekcja jest przeciwwskazana w przypadku:

- guzów T4b z naciekaniem do serca, dużych naczyń, tchawicy lub innych narządów,
- dużych guzów z wieloma przerzutami do węzłów chłonnych u pacjentów w podeszłym wieku i złym stanem sprawności ogólnej,
- guzów pierwotnie nieoperacyjnych przy braku odpowiedzi na leczenie przedoperacyjne,
- guzów połączenia przełykowo-żołądkowo z przerzutami do węzłów chłonnych nadobojczykowych,
- obecności przerzutów odległych, w tym przerzutów do pozaregionalnych węzłów chłonnych [10].

RADIOTERAPIA

Zastosowanie radioterapii jako samodzielnej metody jest ograniczone do leczenia paliatywnego raka przełyku, prowadzonego w celu zmniejszenia bólu i objawów niedrożności. Przeciwwskazania do radioterapii obejmują zły stan sprawności ogólnej, obecność lub ryzyko utworzenia przetoki do dróg oddechowych lub krwotoku. Znacznie częściej radioterapia stosowana jest z chemioterapią jako metoda uzupełniająca leczenie chirurgiczne (chemioradioterapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa). [10].

CHEMIOTERAPIA

Chemioterapia ma zastosowanie w przypadku gruczolakoraka przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego i żołądka zarówno okołoperacyjnie, jak i paliatywnie. Schematy chemioterapii dobierane są w zależności od stanu sprawności, chorób współistniejących, spodziewanej toksyczności leczenia oraz stanu *HER2*. Niezależnie od lokalizacji (przełyk, połączenie przełykowo-żołądkowe, żołądek) w leczeniu gruczolakoraków wykorzystuje się te same schematy, zazwyczaj oparte o sole platyny dodane do fluoropirymidyny w ewentualnym skojarzeniu z taksoidem lub antarcykliną. W przypadku

pacjentów z nadekspresją *HER2* standardem postępowania jest trastuzumab dodany do chemioterapii obejmującej cisplatynę i 5-fluorouracyl lub kapecytabinę [4, 10, 15, 16].

IMMUNOTERAPIA

Pomimo opracowania wielu nowych terapii celowanych w ostatniej dekadzie dla różnych nowotworów, do niedawna jedynym sposobem postępowania dla pacjentów z nowo rozpoznanym, nieoperacyjnym gruczolakiem przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego i żołądka była paliatywna chemioterapia z wykorzystaniem związków platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną (Rysunek 6).

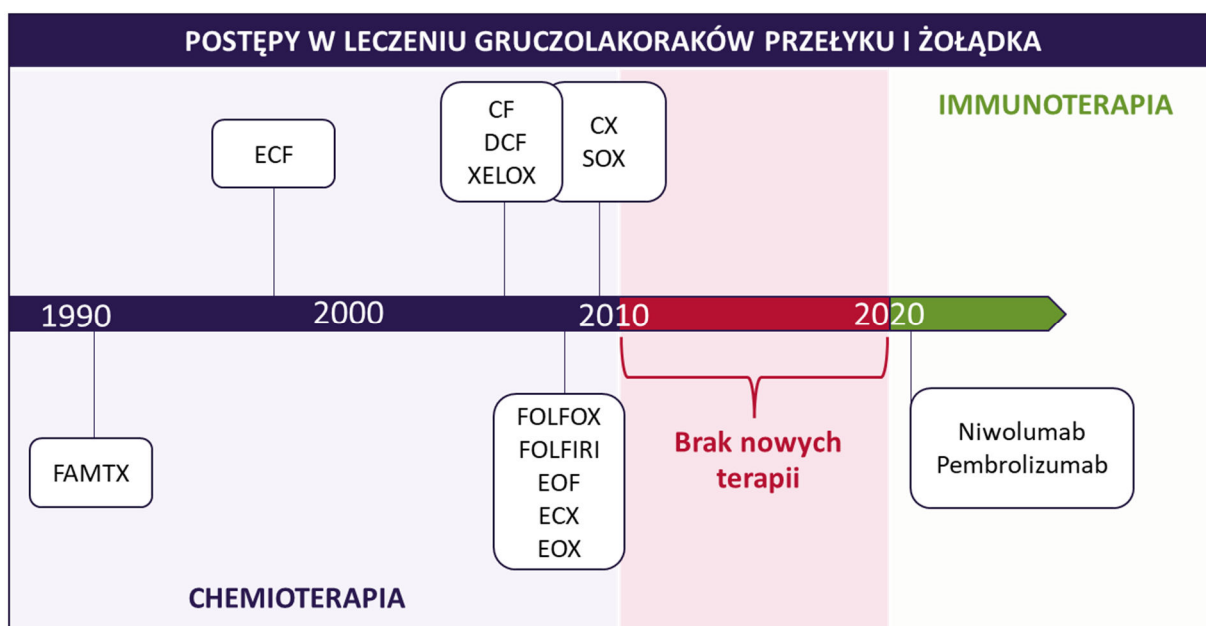
Dopiero w ostatnich dwóch latach dla ww. grup pacjentów zarejestrowano w Europie dwie nowe opcje terapeutyczne z grupy przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 – anty-PD-1 (*programmed cell death receptor 1*), tj.:

- **niwolumab** – wskazany w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny do leczenia pierwszej linii *HER2*-ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczolaka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5 [38];
- **pembrolizumab** – wskazany w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami *HER2*-ujemnego gruczolaka połączenia przełykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 [39].

W obydwu przypadkach wskazanie rejestracyjne leków ograniczono do pacjentów, u których komórki guza wykazują odpowiednią ekspresję liganda dla receptora PD-1, wyrażoną wskaźnikiem CPS. Mechanizm działania przeciwciał anty-PD-1 polega na odblokowaniu aktywności limfocytów T w mikrośrodowisku guza, dzięki zablokowaniu interakcji pomiędzy receptorem PD-1 zlokalizowanym na limfocytach T, a jego ligandami obecnymi na komórkach nowotworowych. Interakcja receptora PD-1 z jego ligandami powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin, co tym samym hamuje odpowiedź przeciwnowotworową i umożliwia rozrost guza. Zastosowanie przeciwciał anty-PD-1, takich jak niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym ich odpowiedź przeciwnowotworową (Rysunek 7) [30].

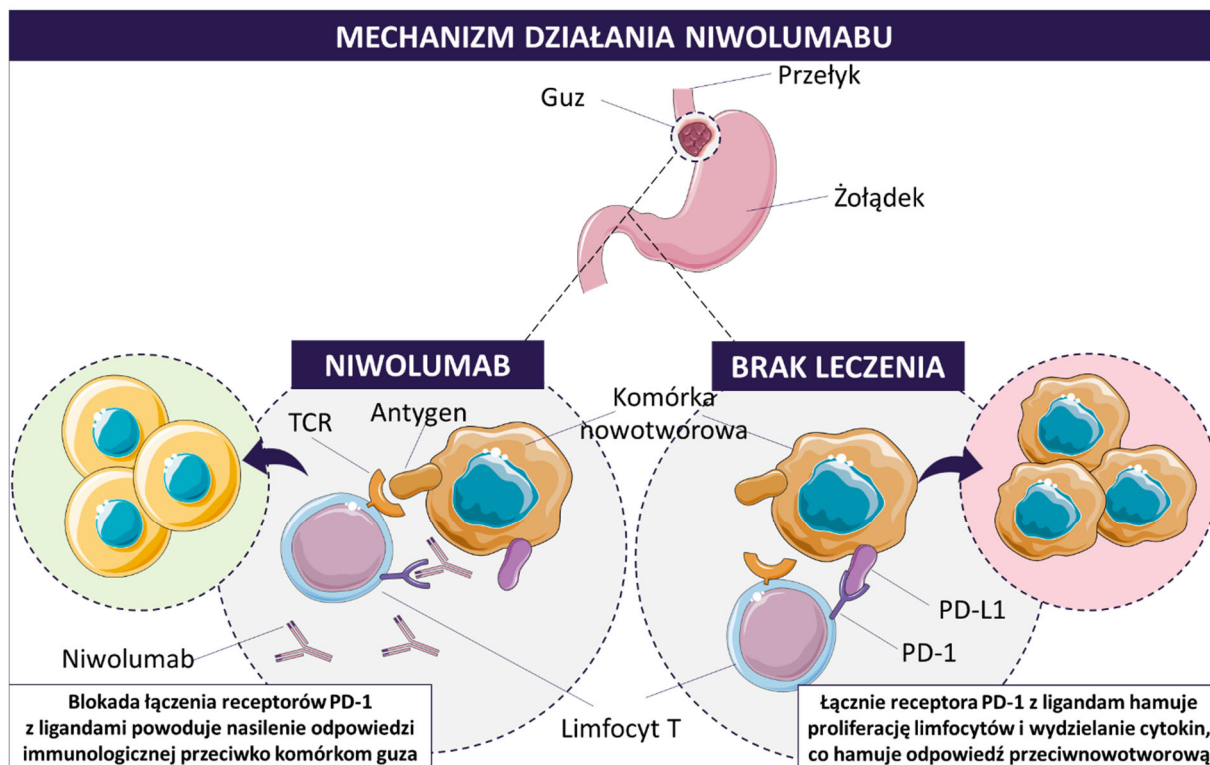
Podstawą rejestracji niwolumabu w przedmiotowym wskazaniu były wyniki wieloośrodkowego, randomizowanego badania CheckMate 649, w którym niwolumab stosowano w skojarzeniu ze schematami FOLFOX/XELOX. Dodanie niwolumabu do chemioterapii spowodowało istotne statystycznie wydłużenie PFS (HR = 0,68 [0,56; 0,81]) i OS (HR = 0,71 [0,59; 0,86]), bez pogorszenia jakości życia i przy akceptowalnym profilu toksyczności [3].

Rysunek 6. Postępy w leczeniu gruczolakoraków przełyku i żołądka w ostatnich dekadach



FAMTX – metotreksat, 5-fluorouracyl, etopozyd, doksorubicyna, leukoworyna; ECF – epirubicyna, cisplatyna, 5-fluorouracyl; CF – cisplatyna, fluorouracyl; DCF – docetaksel, cisplatyna, 5-fluorouracyl; XELOX – kapecytabina, oksaliplatyna; FOLFOX – 5-fluorouracyl, leukoworyna, oksaliplatyna; FOLFIRI – 5-fluorouracyl, leukoworyna, irynotekan; EOF – epirubicyna, oksaliplatyna, 5-fluorouracyl; ECX – epirubicyna, cisplatyna, kapecytabina; EOX – epirubicyna, oksaliplatyna, kapecytabina, CX – cisplatyna, kapecytabina, SOX – S1, oksaliplatyna, kapecytabina

Rysunek 7. Mechanizm działania niwolumabu jako terapii przeciwnowotworowej



2.8. Ocena skuteczności leczenia

W celu oceny skuteczności terapii onkologicznych wykorzystuje się różne punkty końcowe, w tym związane z czasem oraz uzyskaniem odpowiedzi na leczenie, jak również odnoszące się do bezpieczeństwa terapii.

Wśród ocenianych punktów końcowych związanych z czasem znajdują się:

- OS (*overall survival*) – przeżycie całkowite (czas od randomizacji do zgonu pacjenta),
- PFS (*progression-free survival*) – przeżycie wolne od progresji (czas od momentu randomizacji do wystąpienia progresji lub zgonu),
- TTR (*time to response*) – czas do odpowiedzi na leczenie (czas od randomizacji do uzyskania odpowiedzi na leczenie),
- DOR (*duration of response*) – czas trwania odpowiedzi na leczenie (czas mierzony od momentu, spełnienia kryteriów pomiaru CR lub PR do wystąpienia nawrotu lub progresji choroby).

Wśród ocenianych punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie wyróżnia się:

- CR (*complete response*) – całkowitą odpowiedź na leczenie,
- PR (*partial response*) – częściową odpowiedź na leczenie,
- ORR (*overall response rate*) – ogólną odpowiedź na leczenie (odsetek pacjentów u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie),
- SD (*stable disease*) – stabilizację choroby,
- PD (*progressive disease*) – progresję choroby.

Większość badań klinicznych dotyczących terapii nowotworowych do oceny odpowiedzi na leczenie stosuje kryteria RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), klasyfikujące odpowiedź na leczenie w oparciu o tempo przyrostu lub regresji zmian nowotworowych. Ich zastosowanie możliwe jest wyłącznie u pacjentów, u których przeprowadzono badanie obrazowe, umożliwiające ocenę rozmiaru guza (Tabela 8) [40]. W głównym badaniu dla wnioskowanej terapii w ocenianym wskazaniu (CheckMate 649) użyto kryteriów RECIST w wersji 1.1. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były OS oraz PFS w ocenie niezależnej komisji [3].

Wśród związanych z bezpieczeństwem punktów końcowych wyróżnia się:

- AE (*adverse event*) – zdarzenia niepożądane, czyli jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta,
- SAE (*serious adverse event*) – ciężkie zdarzenie niepożądane, czyli jakiegokolwiek zdarzenie natury medycznej lub działanie występujące przy jakiegokolwiek dawce leku, które powoduje zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, jest przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, lub prowadzi do powstania wady lub choroby wrodzonej.

W przypadku raportowania zdarzeń niepożądanych powszechnie stosowane są kryteria dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Event*), które umożliwiają odpowiednią klasyfikację i ujednoliconą nomenklaturę zdarzeń niepożądanych [41]. Najnowsza wersja tych kryteriów (CTCAE v. 4.0) pochodzi z 2010 r. i została użyta w głównym badaniu dla wnioskowanej terapii w analizowanym wskazaniu (CheckMate 649) [3].

Do oceny jakości życia pacjentów z nowotworami mogą być wykorzystywane różne kwestionariusze i narzędzia. W przypadku badania rejestracyjnego dla terapii niwolumabem (CheckMate 649) wykorzystano standardowe kwestionariusze: FACT-G.

Tabela 8.
Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1 [40]

Punkt końcowy	RECIST 1.1
Odpowiedź całkowita (CR)	<ul style="list-style-type: none"> • zanik wszystkich zmian nowotworowych będących przedmiotem oceny, • redukcja do <10 mm w przekroju osiowym wszystkich zmienionych patologicznie węzłów chłonnych (podlegających i niepodlegających ocenie), • wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR
Odpowiedź częściowa (PR)	<ul style="list-style-type: none"> • co najmniej 30% redukcja sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w odniesieniu do wartości określonych w punkcie początkowym (<i>baseline</i>), • wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od stwierdzenia PR
Stabilizacja choroby (SD)	<ul style="list-style-type: none"> • brak redukcji lub wzrostu wymiarów zmian nowotworowych, kwalifikujących się do odpowiednio PR lub PD, w odniesieniu do najmniejszej zaobserwowanej podczas badania sumy wymiarów
Progresja choroby (PD)	<ul style="list-style-type: none"> • co najmniej 20% wzrost sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w porównaniu z najniższą zaobserwowaną sumą wymiarów, uwzględniając wartości z punktu początkowego, • oprócz 20% względnego wzrostu, suma wymiarów musi wykazywać absolutny wzrost o 5 mm, • jednoznaczna progresja zmian nowotworowych innych niż docelowe, • pojawienie się jednej (lub więcej), nowej zmiany nowotworowej uznawane jest za wystąpienie PD

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego przeszukano najważniejsze bazy informacji medycznej oraz strony towarzystw naukowych i organizacji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano 8 opracowań z lat 2015–2022 zawierające zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z rakiem przełyku i żołądka. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem poruszanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 9).

Ze względu na zakres niniejszej analizy klinicznej, w poniższym rozdziale szczegółowo omówiono wyłącznie zalecenia dotyczące nieoperacyjnego raka przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego oraz żołądka.

Tabela 9.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Wytyczne polskie			
PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów z rakiem przełyku	2015	[10]
	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów z rakiem żołądka	2015	[10]
Wytyczne zagraniczne			
AHS (Alberta Health Services)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów z rakiem przełyku	2021	[7]
	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów z rakiem żołądka	2021	[8]
ESMO (European Society for Medical Oncology)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów z rakiem żołądka	2016	[6]
	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów z rakiem przełyku	2016	[42]
NCCN (National Comprehensive Cancer Network)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów z rakiem przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego	2022	[5]
	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów z rakiem żołądka	2022	[9]

CEL TERAPII I OGÓLNE ZASADY POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO

Celem leczenia pacjentów z rakiem przełyku i żołądka jest, o ile to możliwe, uwolnienie pacjenta od choroby lub zapobieganie jej nawrotowi oraz poprawa i przedłużenie przeżycia. U pacjentów, u których całkowite wyleczenie nie jest możliwe, celem postępowania terapeutycznego jest wydłużenie przeżycia oraz poprawa jego jakości, a także łagodzenie objawów choroby [8, 10].

Leczenie raka przełyku powinno mieć charakter multidyscyplinarny (preferowane zaangażowanie chirurgów, onkologów, radiologów, patologów, dietetyków i psychologów onkologicznych) i powinno być

prowadzone w ośrodkach specjalistycznych o dużym doświadczeniu, ze względu na wysokie ryzyko powikłań procesu terapeutycznego [6, 10]. Niezależnie od stadium nowotworu, o ile to możliwe, zalecane jest uczestnictwo w badaniach klinicznych [8].

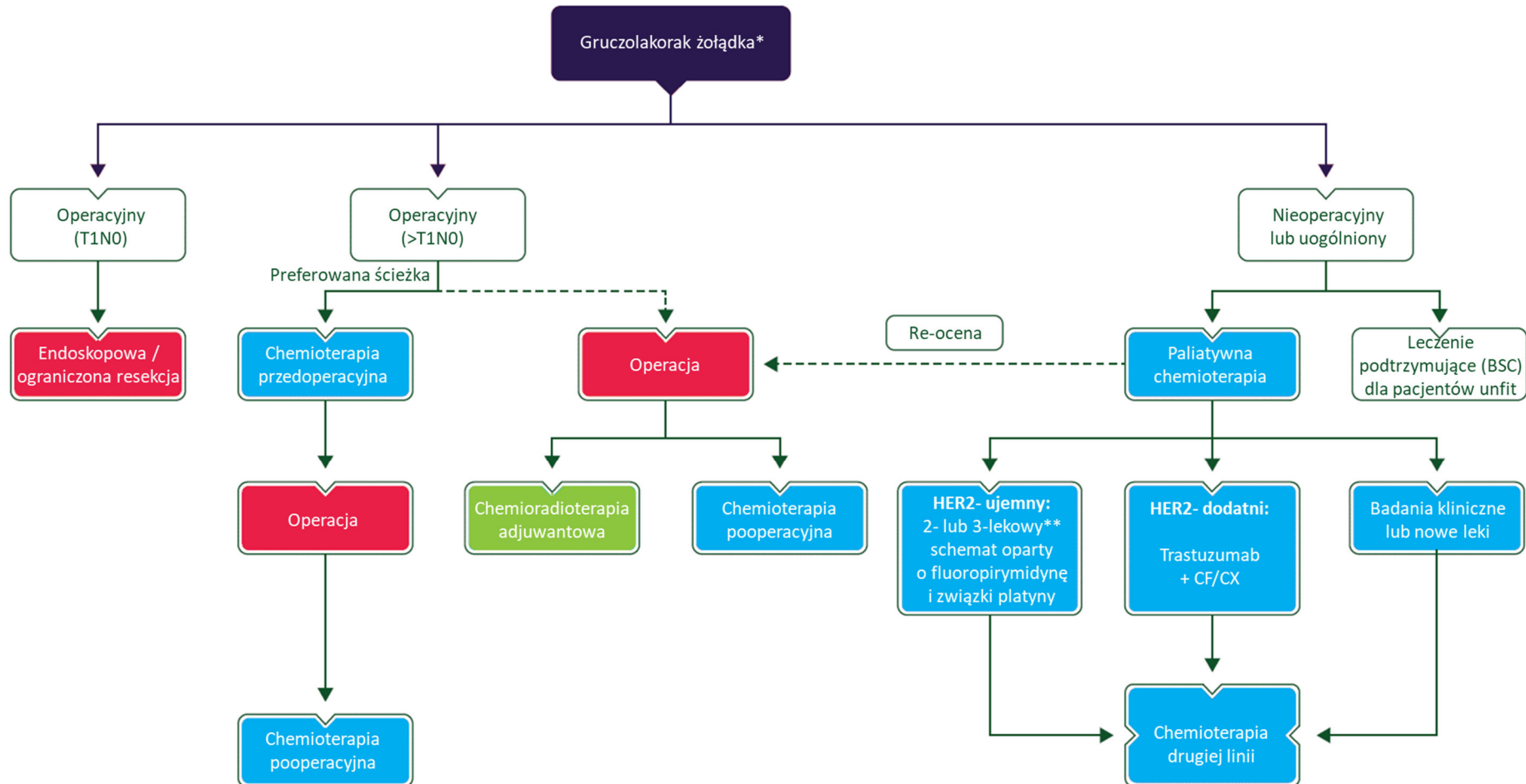
Preferowanym sposobem leczenia nowotworów przełyku i żołądka jest chirurgiczny zabieg resekcji guza [10]. W przypadku guzów w stadium wyższym niż pierwsze, leczenie chirurgiczne powinno być uzupełnione chemioradioterapią lub chemioterapią okołoperacyjną (preferowany schemat FLOT), a jeżeli nie jest to możliwe – chemioradioterapią lub chemioterapią pooperacyjną [5–9].

U pacjentów z nieoperacyjnym nowotworem, standardem postępowania pozostaje leczenie paliatywne [6]. Dla pacjentów w gorszym stanie ogólnym (Karnofsky <60%, ECOG ≥3), niekwalifikujących się do leczenia systemowego (*unfit*), możliwe do zastosowania jest wyłącznie leczenie podtrzymujące (BSC, *best supportive care*) [5, 6, 9]. U pozostałych pacjentów można rozważyć zastosowanie chemioterapii paliatywnej. W przypadku chorych z potwierdzoną nadekspresją *HER2* (pacjenci *HER2*-dodatni) standardowe leczenie oparte jest o trastuzumab w skojarzeniu z cisplatyną i fluoropirymidyną [6]. Natomiast pacjenci z *HER-2* ujemnym rakiem są leczeni chemioterapią.

Ponadto u wszystkich pacjentów należy stosować leczenie objawowe, mające na celu zmniejszenie dolegliwości związanych z dysfagią, bólem, zwężeniem światła przewodu pokarmowego, krwawieniem oraz towarzyszącymi nudnościami/wymiotami [5, 8, 9].

Uproszczony, ogólny algorytm postępowania z pacjentami z gruczolakiem przełyku i żołądka przedstawiono na rysunku poniżej (Rysunek 8).

Rysunek 8.
Ogólny algorytm postępowania terapeutycznego na przykładzie gruczolaka żołądka w oparciu o wytyczne ESMO [6]



*Powyższy schemat został przedstawiony dla gruczolaka żołądka, niemniej jednak jest on zasadniczo spójny z algorytmem dla gruczolaka przelyku oraz połączenia przelykowo-żołądkowego.
 **Nowsze wytyczne (AHS, NCCN) nie zalecają stosowania schematów 3-lekowych, ze względu na wykazany w meta-analizach brak różnic w skuteczności przy jednoczesnym zwiększeniu ryzyka toksyczności.
 CF – cisplatyna + 5-fluorouracyl; CX – cisplatyna + kapecytabina

I LINIA LECZENIA SYSTEMOWEGO HER2-UJEMNEGO GRUCZOLAKORAKA PRZEŁYKU, POŁĄCZENIA PRZEŁYKOWO-ŻOŁĄDKOWEGO I ŻOŁĄDKA

Wybór schematu leczenia systemowego powinien zależeć od stanu sprawności chorych, chorób współistniejących oraz profilu działań niepożądanych leków cytotoksycznych [5, 9, 10]. Terapia powinna być kontynuowana aż do istotnego zmniejszenia lub stabilizacji rozmiarów guza, o ile działania niepożądane są możliwe do opanowania oraz tak długo jak pacjent chce kontynuować terapię lub postępowanie terapeutyczne jest uzasadnione z medycznego punktu widzenia [8].

Do głównych schematów chemioterapii należy skojarzenie **związków platyny** z (cisplatyna, oksaliplatyna) z **fluoropirymidyną** (kapecytabina, 5-fluorouracyl). Starsze, polskie wytyczne preferowały skojarzenie trójlekowe, z **antracykliną** (epirubicyna) lub **taksoidem** (docetaksel) [10], natomiast europejskie (ESMO) uznawały podawanie ww. schematów za kontrowersyjne [6]. Najbardziej aktualne wytyczne zagraniczne (AHS, NCCN) uznają schematy trójlekowe za opcje historyczne i generalnie nie zalecają ich stosowania, z powodu wyższej toksyczności i braku znaczącego wpływu na poprawę wyników skuteczności (OS i PFS), co zostało potwierdzone w meta-analizach sieciowych [5, 7–9].

Wśród obecnie preferowanych przez wytyczne schematów chemioterapii znajdują się:

- skojarzenie **oksalipłaty z fluoropirymidyną**, tj. FOLFOX, CAPOX,
- skojarzenie **cisplatyna z fluoropirymidyną**,
- skojarzenie **irynotekanu z 5-fluorouracylem i leukoworyną**, tj. FOLFIRI [5, 8, 9].

Wytyczne polskie i amerykańskie w pierwszej kolejności zalecają stosowanie schematów zawierających oksaliplatynę, gdyż jest ona lepiej tolerowana przez chorych niż cisplatyna, a także nie wymaga dożylnego nawadniania i podawania ciągłych wlewów z centralnym dostępem żylnym [5, 9, 10]. Z kolei schemat zawierający irynotekan jest odpowiedni dla pacjentów z przeciwwskazaniami do podawania platyn [10].

Dla pacjentów w gorszym stanie ogólnym i przeciwwskazaniami do bardziej intensywnego leczenia, opcją terapeutyczną może być monoterapia z wykorzystaniem fluoropirymidyn [10]. Według wytycznych AHS, w tej grupie chorych można również zastosować schemat ELF (etopozyd, leukoworyna, 5-fluorouracyl), aczkolwiek cechuje się on niższą skutecznością [8].

Ze względu na odległe daty publikacji wytycznych polskich i europejskich, jedynie nowsze wytyczne (AHS, NCCN) wymieniają możliwość terapii przeciwciałami anty-PD-1 w leczeniu nieoperacyjnego, HER2-ujemnego gruczolaka przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego i żołądka [5, 7–9]. Według wytycznych amerykańskich **terapia niwolumabem w skojarzeniu ze schematem FOLFOX/CAPOX jest preferowana** (kat. 1 dla pacjentów z CPS \geq 5 i kat. 2B dla CPS < 5). Analogiczna sytuacja dotyczy pembrolizumabu w skojarzeniu z solami platyny i fluoropirymidyną (kat. 1 dla pacjentów z CPS \geq 10 i kat. 2B dla CPS < 10), przy czym zalecenie nie obejmuje gruczolaka żołądka [5, 9]. Wytyczne kanadyjskie wskazują natomiast, że niwolumab został dopuszczony do obrotu na terytorium

Kanady, jednak nie jest finansowany ze środków publicznych, stąd brak rekomendacji co do jego stosowania. W odniesieniu do pembrolizumabu, wytyczne kanadyjskie nie zalecają terapii z wykorzystaniem tego leku ze względu na brak wystarczającej poprawy wyników klinicznych uzasadniających większą toksyczność związaną z leczeniem [8].

Tabela 10.
Schematy terapeutyczne zalecane do zastosowania przez wytyczne praktyki klinicznej

Terapia	PTOK 2015	ESMO 2016	AHS 2021	NCCN 2022
Chemioterapia trójlekowa				
Docetaksel+cisplatyna+5-fluorouracyl (DCF)	✓	✓	-	✓
Docetaksel+karboplatyna+5-fluorouracyl (DKF)	-	-	-	✓
Docetaksel+oksaliplutyna+5-fluorouracyl (DOF)	-	-	-	✓
Epirubicyna+cisplatyna+5-fluorouracyl (ECF)	✓	✓	-	-
Epirubicyna+cisplatyna+kapecytabina (EX)	✓	✓	-	-
Epirubicyna+oksaliplutyna+kapecytabina (EOX)	✓	✓	-	-
Docetaksel+oksaliplutyna+5-fluorouracyl+leukoworyna (FLOT)	-	✓	-	-
Docetaksel+oksaliplutyna+kapecytabina (miniDOX)	-	✓	-	-
Chemioterapia dwulekowa				
Oksaliplutyna+5-fluorouracyl+leukoworyna (FOLFOX)	-	✓	✓✓	✓✓
Irynotekan+5-fluorouracyl+leukoworyna (FOLFIRI)	✓	-	✓✓	-
Kapecytabina+oksaliplutyna (CAPOX)	-	-	✓✓	✓✓
Cisplatyna+kapecytabina (CX)	✓	-	✓✓	✓✓
Cisplatyna+5-fluorouracyl (CF)	✓	-	✓✓	✓✓
Etopozyd+5-fluorouracyl+leukoworyna (ELF)	✓	-	✓*	-
Paklitaksel+karboplatyną	-	-	-	✓
Paklitaksel+cisplatyna	-	-	-	✓
Docetaksel+cisplatyna	-	-	-	✓
Chemioterapia jednolekowa*				
5-fluorouracyl	✓*	-	-	✓
Kapecytabina	-	✓	-	✓
S1 (tegafur/gimeracyl/oteracyl)	-	✓	-	-
Irynotekan	-	-	-	✓
Paklitaksel	-	-	-	✓
Docetaksel	-	-	-	✓
Immunoterapia w skojarzeniu z chemioterapią				
Niwolumab+FOLFOX/CAPOX	-	-	-	✓✓ ^a
Pembrolizumab+FOLFOX/CAPOX	-	-	-	✓✓ ^b
Pembrolizumab+cisplatyna+fluoropirymidyna	-	-	-	✓✓ ^b

✓ – schemat zalecany; ✓✓ – schemat preferowany

*Dla pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania terapii dwulekowej.

a) Terapia preferowana dla pacjentów z CPS ≥ 5, zalecana dla CPS < 5.

b) Nie obejmuje gruczolakoraków żołądka. Terapia preferowana dla pacjentów z CPS ≥ 10, zalecana dla CPS < 10.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status refundacyjny w Polsce

Spośród opcji terapeutycznych wymienianych przez wytyczne praktyki klinicznej w Polsce refundowane w ramach katalogu chemioterapii (WLR C) i wydawane bezpłatnie są:

- **w gruczolaku przełyku** (ICD-10: C15): 5-fluorouracyl, cisplatyna, epirubicyna, irynotekan, karboplatyna, leukoworyna (w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem),
- **w gruczolaku żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego** (ICD-10: C16): 5-fluorouracyl, cisplatyna, docetaksel, epirubicyna, etopozyd, irynotekan, karboplatyną, kapecytabina, leukoworyna (w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem), oksaliplatyna (Tabela 11) [43].

Obecnie w Polsce żadne leki z grupy przeciwciał anti-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) nie podlegają refundacji w gruczolaku przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego i żołądka [43].

Tabela 11.
Status rejestracyjny i refundacyjny substancji wykorzystywanych w leczeniu raków żołądka i przelyku [43, 44]

Substancja czynna	Rejestracja	Refundacja (WLR)	Refundowane preparaty	Postać / dawka	KD	Odpłatność
Substancje zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej						
5-fluorouracyl	TAK (nowotwory złośliwe, w tym rak żołądka i przelyku)	Przelyk, żołądek (C.26)	5-fluorouracil-Ebewe	Roztwór do wstrzykiwań i infuzji / 500, 1000 mg	Rp	Bezpłatny
			Fluorouracil Accord	Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji / 50 mg/ml	Rp	Bezpłatny
	TAK (inne nowotwory)		Fluorouracil medac	Roztwór do wstrzykiwań / 50 mg/ml	Rp	Bezpłatny
Cisplatyna	TAK (inne nowotwory)	Przelyk, żołądek (C.11)	Cisplatin-Ebewe	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 1 mg/ml	Rpz	Bezpłatny
			Cisplatinum Accord	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 1 mg/ml	Rp	Bezpłatny
Docetaksel	TAK (gruczolakorak żołądka z przerzutami)	Żołądek (C.19)	Docetaxel-Ebewe	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 10 mg/ml	Rp	Bezpłatny
			Docetaxel Accord	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 20 mg/ml	Rpz	Bezpłatny
Epirubicyna	TAK (nowotwory złośliwe, w tym rak żołądka)	Przelyk, żołądek (C.23)	Epirubicin-Ebewe	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 2 mg/ml	Lz	Bezpłatny
			Epirubicin Accord	Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji / 2 mg/ml	Lz	Bezpłatny
Etopozyd	TAK (inne nowotwory)	Żołądek (C.24)	Etoposid-Ebewe	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 50, 100, 200, 400 mg	Rp	Bezpłatny
			Etopozyd Accord	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 20 mg/ml	Lz	Bezpłatny
Irynotekan	TAK (inne nowotwory)	Przelyk, żołądek (C.35)	Irinotecan Accord	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 20 mg/ml	Lz	Bezpłatny
			Irinotecan Kabi	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 20 mg/ml	Rp	Bezpłatny
Kapecytabina	TAK (zaawansowany rak żołądka)	Żołądek (C.5a)	Capecitabine Accord	Tabletki powlekane / 150, 300, 500 mg	Rpz	Bezpłatny
			Capecitabine Glenmark	Tabletki powlekane / 150, 500 mg	Rpz	Bezpłatny
			Ecansya	Tabletki powlekane / 150, 500 mg	Rpz	Bezpłatny
Karboplatyna	TAK (inne nowotwory)	Przelyk, żołądek (C.6)	Carbomedac	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 10 mg/ml	Lz	Bezpłatny
			Carboplatin-Ebewe	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 10 mg/ml	Rp	Bezpłatny
			Carboplatin Accord	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 10 mg/ml	Lz	Bezpłatny
			Carboplatin Pfizer	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 10 mg/ml	Lz	Bezpłatny
Leukoworyna	TAK (z 5-FU w terapii cytotoksycznej)	Wszystkie wskazania rejestracyjne (C.0.01, C.0.02)	Calcium folinate Sandoz	Roztwór do wstrzykiwań i infuzji / 10 mg/ml	Rp	Bezpłatny
			Calciumfolinat-Ebewe	Roztwór do wstrzykiwań i infuzji / 10 mg/ml	Rp	Bezpłatny
			Levofolic	Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji / 50 mg/ml	Rp	Bezpłatny
Niwolumab	TAK	NIE	-	-	Rpz	100%

Substancja czynna	Rejestracja	Refundacja (WLR)	Refundowane preparaty	Postać / dawka	KD	Odpłatność
Oksaliplatyna	TAK (inne nowotwory)	Żołądek (C.46)	Oxaliplatin Kabi	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 5 mg/ml	Lz	Bezpłatny
			Oxaliplatinum Accord	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 5 mg/ml	Lz	Bezpłatny
Paklitaksel	TAK (inne nowotwory)	NIE ^a	-	-	Rp/Lz	100%
Pembrolizumab	TAK	NIE	-	-	Rpz	-
S1	TAK (rak żołądka)	NIE	-	-	Rpz	100%
Inne refundowane substancje w warunkach polskich						
Bleomycyna	TAK (inne nowotwory)	Przelyk (C.3)	Bleomedac	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / 15 000 UI/fiolkę	Lz	Bezpłatny
Doksorubicyna	TAK (rak żołądka)	Przelyk, żołądek (C.20)	Adriblastina PFS	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 2 mg/ml	Lz	Bezpłatny
	TAK (inne nowotwory)		Doxorubicin-Ebewe	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 50, 100, 200 mg	Rp	Bezpłatny
			Doxorubicinum Accord	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 2 mg/ml	Lz	Bezpłatny
Cyklofosfamid	TAK (inne nowotwory)	Żołądek (A - nowotwory złośliwe ^b , C. 13)	Endoxan	Tabletki drażowane / 50 mg	Rp	Bezpłatny
				Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / 200, 1000 mg	Lz	Bezpłatny
Dakarbazylna	TAK (inne nowotwory)	Żołądek (C. 16)	Detimedac	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji / 100, 200 mg	Rp	Bezpłatny
				Proszek do sporządzania roztworu do infuzji / 500, 1000 mg	Rp	Bezpłatny
Ifosfamid	TAK (inne nowotwory)	Żołądek (C. 31)	Holoxan	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / 1, 2 g	Lz	Bezpłatny
Lanreotyd ^c	TAK (NET i inne wsk.)	Przelyk, żołądek (C.37a)	Somatuline Autogel	Roztwór do wstrzykiwań / 60, 90, 120 mg	Rp	Bezpłatny
Oktreotyd ^c	TAK (NET i inne wsk.)	Żołądek (C. 43)	Okteva	Proszek i rozp. do sporz. roztworu do wstrzykiwań o przedl. uwal. / 30 mg	Rpz	Bezpłatny
			Sandostatin	Roztwór do wstrzykiwań/infuzji / 50, 100 µg/ml	Rp	Bezpłatny
			Sandostatin LAR	Proszek i rozp. do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, / 10, 20, 30 mg	Rp	Bezpłatny
Winkrystyna	TAK (inne nowotwory)	Żołądek (C. 61)	Vincristine Teva	Roztwór do wstrzykiwań / 1 mg/ml	Rp	Bezpłatny
Winorelbina	TAK (inne nowotwory)	Żołądek (C. 43)	Navelbine	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 10 mg/ml	Rp	Bezpłatny
				Kapsułki miękkie / 20, 30 mg	Rp	Bezpłatny
			Navirel	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 10 mg/ml	Rp	Bezpłatny
			Neocitec	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 10 mg/ml	Rp	Bezpłatny
			Vinorelbine Accord	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 10 mg/ml	Rp	Bezpłatny
			Vinorelbine AlvoGen/Zentiva	Kapsułki miękkie / 20, 30, 80 mg	Rp	Bezpłatny

Kolorem **ciemnozielonym** oznaczono rejestrację i refundację obejmującą całą wnioskowaną populację, **jasnozielonym** – częściową, szarym brak rejestracji w raku żołądka/przelyku, a **czerwonym** brak refundacji.

a) Paklitaksel jest refundowany wyłącznie w leczeniu miejscowo-zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przelyku oraz w przypadku zaawansowanego raka żołądka drugiej linii leczenia.

b) W postaci tabletek, bezpłatny do limitu.

c) Leczenie z wykorzystaniem lanreotydu i oktreotydu prowadzone jest w guzach neuroendokrynych (NET), rakowiaków [45].

4.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA odnośnie do finansowania ze środków publicznych terapii złożonej z niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (FOLFOX, XELOX) w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego, nieoperacyjnego gruczolaka żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku. W tym celu przeszukano strony uznanych agencji HTA działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Kanady (CADTH) oraz Francji (HAS).

Do chwili obecnej zasadność finansowania terapii oceniono w agencjach HAS, CADTH i PBAC, natomiast na stronach NICE i SM odnaleziono informację o trwającej ocenie. Spodziewana data publikacji rekomendacji NICE przypada na 21 września 2022 r., a SMC – 12 września 2022 r.

Agencja PBAC w listopadzie 2021 r. wydała negatywną rekomendację w sprawie finansowania w pierwszej linii niwolumabu u pacjentów z HER2-ujemnym rakiem zaawansowanym lub uogólnionym gruczolakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku. Negatywna decyzja spowodowana była wyłącznie względami ekonomicznymi – agencja wskazywała na zbyt wysoką cenę preparatu i nieakceptowalnie wysoki inkrementalny wskaźnik efektywności kosztowej (ICER). Jednocześnie agencja zauważyła istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej w tym wskazaniu, ze względu na niską skuteczność i wysoką toksyczność dostępnych opcji terapeutycznych, a także podkreśliła, że dostępne dowody naukowe wskazują na istotną klinicznie poprawę w odniesieniu do przeżycia całkowitego i wolnego od progresji u pacjentów poddanych terapii z wykorzystaniem niwolumabu [46]. W odpowiedzi producent leku zapewnił o swojej gotowości do dalszej współpracy z agencją, celem zapewnienia pacjentom dostępu do terapii [46], czego wynikiem było wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej przez PBAC w marcu 2022 r. [47]. Terapia niwolumabem została objęta refundacją w ramach tzw. Sekcji 100 (*Efficient Funding of Chemotherapy Program*) [47].

W marcu 2022 r. agencja CADTH podjęła decyzję o warunkowym finansowaniu niwolumabu w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego, zaawansowanego lub uogólnionego gruczolaka żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku. Wśród warunków wymaganych do refundacji znalazły się zapisy o:

- konieczności kwalifikacji do leczenia pacjentów wyłącznie w dobrym stanie sprawności ogólnej (ECOG 0–1), brakiem przeciwwskazań do immunoterapii oraz przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego;
- konieczności oceny skuteczności leczenia co 2–4 mies. dla możliwości kontynuowania terapii oraz maksymalnym czasie leczenia pacjentów i refundacji do 24 mies.;
- konieczności przepisywania leków wyłącznie przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu nowotworów przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego i żołądka i nadzorze pacjenta w placówkach mającej doświadczenie w leczeniu systemowym i postępowaniu z działaniami niepożądanymi ze strony układu immunologicznego

- konieczności stosowania niwolumabu wyłącznie w skojarzeniu z chemioterapią opartą o fluoropirymidynę i związki platyny
- konieczności obniżenia ceny niwolumabu [48].

Również w marcu 2022 r. agencja HAS wydała pozytywną decyzję o finansowaniu niwolumabu u pacjentów w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego, zaawansowanego lub uogólnionego gruczolaka żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku z CPS ≥ 5 . Niwolumab w powyższym wskazaniu został włączony do wykazu leków refundowanych w lecznictwie szpitalnym [47].

Tabela 12.
Rekomendacje wybranych agencji HTA dla wnioskowanej interwencji

Agencja HTA	Rekomendacja [ref.]	Wnioskowana interwencja	Wnioskowana populacja
AOTMiT	BR	-	-
NICE	W toku [49]	Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą o fluoropirymidynę i pochodne platyny	Uprzednio nieleczeni pacjenci z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku, u których CPS ≥ 5
SMC	W toku [50]	Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą o fluoropirymidynę i pochodne platyny	Uprzednio nieleczeni pacjenci z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku, u których CPS ≥ 5
HAS	PR [51]	Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą o fluoropirymidynę i pochodne platyny	Uprzednio nieleczeni pacjenci z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku, u których CPS ≥ 5
CADTH	PR [48]	Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą o fluoropirymidynę i pochodne platyny	Uprzednio nieleczeni pacjenci z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku (brak kryterium CPS)
PBAC	NR [46]	Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą o fluoropirymidynę i pochodne platyny	Uprzednio nieleczeni pacjenci z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku (brak kryterium CPS)
	PR [47]		

PR – pozytywna rekomendacja, NR – negatywna rekomendacja, BR – brak rekomendacji.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5. Aktualna praktyka kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Wstępna analiza kliniczna

6.1. Cel i metodyka wstępnej analizy klinicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted content]



7. Definiowanie problemu decyzyjnego

7.1. Populacja

- Uprzednio nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej, dorośli pacjenci z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka, połączenia przelykowo-żołądkowego lub przelyku, u których CPS wynosi ≥ 5 i którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Populację docelową stanowią pacjenci z nieoperacyjnym, zaawansowanym lub przerzutowym, HER2-ujemnym gruczolakiem żołądka, połączenia przelykowo-żołądkowego lub przelyku, u których CPS wynosi ≥ 5 . Jest to grupa chorych cechująca się złym rokowaniem i pomimo zastosowania leczenia, pacjenci zwykle nie przeżywają dłużej niż 12 mies.. Dostępne metody leczenia chemioterapeutycznego są niewystarczające, przez co pacjenci ci pozostają w stanie niezaspokojonej potrzeby terapeutycznej (Rozdz. 1.2).

7.2. Interwencja

- Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą o fluoropirymidynę oraz pochodną platyny (FOLFOX, CAPOX²), w dawkowaniu zgodnym z ChPL [38].

7.3. Komparator

- Chemioterapia standardowa zalecana i refundowana w Polsce.

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje stanowiące istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [55, 56].

Zgodnie z zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej, u pacjentów z populacji docelowej preferowane jest stosowanie immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał anty-PD-1, w tym niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnej platyny. W przypadku braku dostępu do ww. terapii celowanej stosowana jest wyłącznie chemioterapia standardowa.

² Inna nazwa to XELOX (od nazwy produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę – Xeloda).

Wśród obecnie refundowanych w Polsce chemioterapeutyków w analizowanym wskazaniu znajdują się:

- dla gruczolaka przełyku: 5-fluorouracyl, cisplatyna, epirubicyna, irynotekan, karboplatyna, leukoworyna (w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem),
- dla gruczolaka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego: 5-fluorouracyl, cisplatyna, docetaksel, epirubicyna, etopozyd, irynotekan, karboplatyną, kapecytabina, leukoworyna (w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem), oksaliplatyna.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, we wnioskowanym wskazaniu preferowane są schematy dwulekowe składające się z fluoropirymidyny i pochodnej platyny. Schematy trójlekowe z antracykliną lub taksanem nie są generalnie zalecane przez wytyczne, ze względu na zwiększoną toksyczność terapii, przy braku znaczącego wpływu na skuteczność. Monoterapia wybierana jest u pacjentów w gorszym stanie ogólnym, u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania leczenia skojarzonego. Z kolei irynotekan (np. w schemacie FOLFIRI) stosowany jest u pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia pochodnymi platyny.

Przeprowadzone wśród polskich ekspertów badanie ankietowe wykazało, że najczęściej stosowanymi schematami chemioterapeutycznym u pacjentów z HER2-ujemnym, zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku są

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] ([REDAKTOWANE] Rozdz. 5). Zatem stosowane w polskiej praktyce schematy chemioterapii standardowej stanowią komparator w analizach HTA.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wobec powyższego należy uznać, iż wyniki dla jakiegokolwiek skojarzenia fluoropirymidyny i pochodnej platyny będą reprezentatywne dla stosowanej w Polsce chemioterapii standardowej.

7.4. Punkty końcowe

Punkty końcowe odnoszące się do:

- przeżycia całkowitego (OS),
- przeżycia wolnego od progresji (PFS),
- odpowiedzi na leczenie i czasu jej trwania,
- jakości życia pacjentów,
- bezpieczeństwa terapii.

7.5. Metodyka

- Badania randomizowane,
- badania pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej,
- przeglądy systematyczne.

8. Charakterystyka interwencji oraz komparatorów

Interwencja:

- Niwolumab w skjarzeniu ze schematami FOLFOX (5-fluorouracyl, leukoworyna, oksaliplatyna) lub CAPOX (kapecytabina, oksaliplatyna)

Komparator:

- Chemioterapia standardowa zalecana i refundowana w Polsce.

*W opisie charakterystyk poszczególnych substancji terapeutycznych, wchodzących w skład standardu postępowania uwzględniono wyłącznie preparaty refundowane, za wyjątkiem sekcji dostępnych preparatów na rynku.

8.1. Interwencja

8.1.1. Niwolumab

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (kod ATC: L01XC17) [38].

Mechanizm działania: niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci-1 (PD-1), blokując tym samym oddziaływanie receptora z jego ligandami (PD-L1, PD-L2). Receptor PD-1 uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T i jest ich ujemnym regulatorem aktywności. Przyłączenie się do receptora PD-1 jego ligandów, ulegających ekspresji na powierzchni komórek nowotworów lub występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin, co tym samym hamuje odpowiedź nowotworową. Zastosowanie niwolumabu nasila odpowiedź limfocytów T, w tym ich odpowiedź przeciwnowotworową [38].

Wskazania do stosowania: niwolumab w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczolaka żołądka, połączenia żołądkowo-przelykowego lub przelyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (ang. *combined positive score*, CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5 [38].

Pozostałe wskazania dla stosowania niwolumabu obejmują leczenie czerniaka (w tym leczenie uzupełniające), niedrobnokomórkowego raka płuca, złośliwego międzybłoniaka opłucnej, raka

nerkowokomórkowego, klasycznego chłoniaka Hodgkina, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, raka urotelialnego (w tym leczenie uzupełniające), raka jelita grubego w tym odbytnicy z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, płaskonabłonkowego raka przełyku oraz leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (szczegóły dostępne w ChPL) [38].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [38].

Dawkowanie i sposób podawania: terapię niwolumabem powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów. W leczeniu gruczolaka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku niwolumab podaje się w skojarzeniu z chemioterapią opartą o fluoropirymidynę i związki platyny. Zalecana dawka wynosi 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny podawane co 3 tygodnie lub 240 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny podawane co 2 tygodnie [38].

Niwolumab podawany jest we wlewie dożylnym przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka i średnicy porów 0,2–1,2 μm . Wymaganą dawkę niwolumabu można podać bezpośrednio w postaci roztworu 10 mg/ml lub w rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). W pierwszej kolejności należy podać niwolumab, a następnie chemioterapię, przy użyciu osobnych worków infuzyjnych i filtrów. Podawanie niwolumabu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym i bolusie jest niedozwolone [38].

Leczenie niwolumabem należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby. W przypadku terapii niwolumabem, u niektórych pacjentów na początkowych etapach leczenia obserwowano występowanie atypowych odpowiedzi (początkowe, przemijające zwiększenie wielkości guza lub niewielkich, nowych zmian, po których następowało zmniejszenie guza). Wobec powyższego zaleca się kontynuację leczenia u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym, aż do czasu potwierdzenia progresji choroby. Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki leku, natomiast w zależności od indywidualnej tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub czasowe przerwanie leczenia. W przypadku wstrzymania terapii niwolumabem kontynuowanie chemioterapii może być kontynuowane [38].

Działania niepożądane: bardzo często ($>1/10$) oraz często ($\geq 1/100$ do $<1/10$) występujące działania niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 20) [38].

Tabela 20.

Częste i bardzo częste działania niepożądane podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią [38]

Częstość	Działania niepożądane
Często (≥1/100 do <1/10)	zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, gorączka neutropeniczna, nadwrażliwość, reakcja związana z wlewem dożylnym, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność nadnerczy, hipofosfatemia, parestezja, zawroty głowy, suche oko, niewyraźne widzenie, tachykardia, zakrzepica, nadciśnienie, zapalenie płuc, duszność, zapalenie jelita grubego, suchość w ustach, bóle mięśniowo-szkieletowe, niewydolność nerek, hiperkalcemia, hipermagnezemia
Bardzo często (>1/10)	neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, limfocytopenia, małopłytkowość, zmniejszenie łaknienia, hipoalbuminemia, hiperglikemia, hipoglikemia, neuropatia obwodowa, ból głowy, kaszel, biegunka, zapalenie jamy ustnej, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie, wysypka, zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, świąd, hiperpigmentacja skóry, łysienie, sucha skóra, rumień, ból stawów, osłabienie mięśni, uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy), hipokalcemia, zwiększona aktywność, aminotransferaz, hiponatremia, zwiększona aktywność amylazy, hipomagnezemia, zwiększona aktywność fosfatazy a kalicznej, hipokaliemia, zwiększone stężenie kreatyniny, zwiększona aktywność lipazy, hiperkaliemia, zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej, hipernatremia

Status rejestracyjny: niwolumab pod nazwą handlową Opdivo® został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 19 czerwca 2015 roku [38]. Terapia skojarzona niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przelykowego lub przelyku u dorosłych pacjentów z CPS ≥5 została zarejestrowana 19 października 2021 r. [13]. Produkt leczniczy Opdivo® wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [44].

Status refundacyjny: niwolumab (produkt leczniczy Opdivo®) nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu. Jest on natomiast refundowany i wydawany bezpłatnie w ramach programów lekowych:

- B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”,
- B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”,
- B.52 „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”,
- B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”,
- B.100 „Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)” [43].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Opdivo® (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG) – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, moc 10 mg/ml [44].

8.1.2. 5-Fluorouracyl

Grupa farmakoterapeutyczna: antymetabolity, kod ATC: L01BC02 [57–59].

Mechanizm działania: 5-fluorouracyl jest antymetabolitem, antagonistą zasad pirymidynowych, wpływającym na syntezę DNA i hamującym podziały komórkowe. Swoją aktywność przeciwnowotworową uzyskuje dopiero po enzymatycznym przekształceniu w aktywne formy ufosforylowane (5-fluorourydynę i 5-fluorodezoksyurydynę) [57–59].

Wskazania do stosowania: produkt leczniczy 5-Fluorouracil-Ebewe wskazany jest w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu nowotworów złośliwych, szczególnie raka piersi i okrężnicy i odbytnicy, **żołądka** i trzustki [57]. Produkt leczniczy Fluorouracil medac jest wskazany w leczeniu wspomagającym i paliatywnym raka piersi i raka okrężnicy, samodzielnie lub w leczeniu skojarzonym [59]. Produkt leczniczy Fluorouracil Accord jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami, jako leczenie uzupełniające raka okrężnicy i odbytnicy oraz w leczeniu zaawansowanego raka: **żołądka**, trzustki, **przelyku**, a także: w leczeniu raka piersi zaawansowanego lub z przerzutami; jako leczenie uzupełniające pierwotnego, operacyjnego, inwazyjnego raka piersi; w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi u pacjentów wcześniej nieleczonych; w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub miejscowo nawracającego [58].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, zahamowanie czynności szpiku kostnego, zwłaszcza po radioterapii lub leczeniu innymi lekami przeciwnowotworowymi, ciąża i karmienie piersią, niedawne lub jednoczesne, leczenie brywudyną, rozpoznany całkowity niedobór dehydrogenazy dihydropyrimidyny [57–59], ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek, choroby zakaźne o ciężkim przebiegu (np. półpasiec, ospa wietrzna) [57, 58], niezłośliwe zmiany nowotworowe [58, 59], ciężkie wyniszczenie, stężenie bilirubiny w osoczu powyżej 85 $\mu\text{mol/l}$, znaczące zmiany w składzie krwi, krwotoki, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego, ciężka biegunka [57], ciężkie osłabienie [59], homozygotyczność pod względem dehydrogenazy dihydropyrimidyny, ciężki stan ogólny, leczenie sorywudyną i innymi analogami nukleozydowymi [58].

W trakcie leczenia 5FU nie należy stosować szczepionek zawierających żywe drobnoustroje oraz unikać kontaktu ze szczepionkami przeciw wirusowi polio (w tym z osobami, którym podano takie szczepionki) [57].

Dawkowanie i sposób podawania: dawkowanie i schemat leczenia dobierany jest indywidualnie w zależności od stanu pacjenta, rodzaju guza oraz schematu terapeutycznego (monoterapia, leczenie skojarzone z innymi lekami). Zaleca się by terapię 5-fluorouracylem rozpocząć w szpitalu, a dawkowanie ustala się indywidualnie na podstawie masy ciała chorego, przy czym w przypadku osób otyłych, posiadających obrzęki lub inną postać zatrzymania płynów, do obliczeń stosuje się prawidłową masę ciała. Produkty lecznicze 5-Fluorouracil-Ebewe oraz Fluorouracil medac przeznaczone są do podania w postaci wlewu dożylnego lub dotętniczego albo we wstrzyknięciu dożylnym, natomiast preparat Fluorouracil Accord w postaci wstrzyknięcia dożylnego, infuzji lub ciągłym wlewie dożylnym [57–59].

W ChPL ww. nie podano szczegółowego dawkowania w przedmiotowym wskazaniu [57–59]. Nadmieniono jednak, że w przypadku raków przelyku dawka waha się w granicach 200-1000 mg/m² powierzchni ciała na dobę, podawana w ciągłym wlewie dożylnym przez kilka dni i powtarzana cyklicznie w zależności od zastosowanego schematu leczenia [58].

Działania niepożądane: szczegółowe działania niepożądane związane z podawaniem 5-fluorouracylu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21) [57–59].

Tabela 21.
Często i bardzo często występujące działania niepożądane obserwowane podczas terapii 5-fluorouracyłem [57–59]

Preparat	Działania niepożądane występujące	
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
5-Fluorouracil-Ebewe	zakażenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego (leukopenia, neutropenia, małopłytkowość), niedokrwistość, hiperurykemia, zmiany w zapisie EKG typowe dla niedokrwienia, skurcz oskrzeli, krwawienie z nosa, zapalenie błon śluzowych (zapalenie jamy ustnej, gardła, przelyku, odbytnicy), jadłowstręt, (wodnista) biegunka, nudności, wymioty, łysienie, zespół dłoniowo-podeszwy z zaburzeniami czucia, zaczerwienieniem, obrzękiem, bólem i złuszczeniem się skóry na dłoniach i podeszwach stóp, opóźnione gojenie się ran, wyczerpanie, uogólnione osłabienie, zmęczenie i brak energii, gorączka	zahamowanie czynności układu odpornościowego ze zwiększoną częstością zakażeń, gorączka neutropeniczna, przemijający odwracalny zespół mózdkowy obejmujący bezwład, przemijający stan splątania oraz zaburzenia ruchowe pochodzenia pozapiramidowego i zaburzenia pochodzenia korowego ustępujące zwykle po odstawieniu 5-fluorouracylu, dławicowy ból w klatce piersiowej
Fluorouracil Accord	zahamowanie czynności szpiku kostnego, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, agranulocytoza, niedokrwistość, pancytopenia, skurcz oskrzeli, immunosupresja z nasilonym ryzykiem zakażeń, zakażenia, hiperurykemia, nieprawidłowe EKG z objawami niedokrwienia, zapalenie błony śluzowej (zapalenie jamy ustnej, zapalenie gardła, zapalenie odbytnicy), jadłowstręt, wodnista biegunka, nudności, wymioty, łysienie, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwa, opóźnione gojenie się ran, krwawienie z nosa, złe samopoczucie, osłabienie, zmęczenie	gorączka neutropeniczna, ból w klatce piersiowej podobny do dławicy piersiowej
Fluorouracil medac	zakażenia, leukopenia, zahamowanie czynności szpiku, granulocytopenia, trombocytopenia, anemia, pancytopenia, immunosupresja, biegunka, nudności, wymioty, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej, łysienie, zespół dłoniowo-podeszwy, gorączka, zmęczenie	gorączka neutropeniczna, zapalenie spojówek, bóle w klatce piersiowej, tachykardia, zmiany w obrazie EKG, dławica piersiowa

Status rejestracyjny: statusy rejestracyjne produktów leczniczych zawierających 5-fluorouracyl przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22) [44, 57–59].

Tabela 22.
Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających 5-fluorouracyl [44, 57–59]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Data ostatniego przedłużenia	Kategoria dostępności
5-Fluorouracil-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG	28.10.1999	09.01.2013	Rp
Fluorouracil Accord	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	24.03.2010	-	Rp
Fluorouracil medac	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	25.02.2000	15.05.2014	Rp

Rp – lek wydawany z przepisu lekarza

Status refundacyjny w Polsce: obecnie w leczeniu nowotworów złośliwych przelyku i żołądka finansowane ze środków publicznych są preparaty: 5-Fluorouracil-Ebewe, Fluorouracil Accord i Fluorouracil medac w ramach katalogu chemioterapii C.26. Preparaty te wydawane są bezpłatnie [43].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce³:

- 5-Fluorouracil-Ebewe (Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG) – roztwór do wstrzykiwań i infuzji, moc 500 i 1000 mg
- Fluorouracil Accord (Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.) – roztwór do wstrzykiwań i infuzji, moc 50 mg/ml
- Fluorouracil medac (medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH) – roztwór do wstrzykiwań, moc 50 mg/ml [44].

8.1.3. Leukoworyna (folinian wapnia / l-folinian disodu)

Grupa farmakoterapeutyczna: odtrutki stosowane w leczeniu przeciwnowotworowym, kod ATC: V03AF03 [60–62]

Mechanizm działania: folinian wapnia i l-folinian disodu to aktywne postaci kwasu folinowego i koenzymy w procesie biosyntezy kwasów nukleinowych podczas leczenia cytotoksycznego. Folinian wapnia i l-folinian disodu biochemicznie modulują działanie fluoropirymidyny (5-fluorouracyl), zwiększając jego działanie cytotoksyczne poprzez hamowanie aktywności syntazy tymidylanowej, tj. enzymu uczestniczącego w biosyntezie pirymidyny [60–62].

Wskazania do stosowania: leukoworyna (folinian wapnia / l-folinian disodu) wskazana jest w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem w leczeniu cytostatycznym oraz w celu zmniejszenia toksyczności i neutralizowania działania antagonistów kwasu foliowego (takich jak metotreksat) w terapii cytotoksycznej oraz w przypadkach przedawkowania antagonistów kwasu foliowego u dorosłych i dzieci [60–62].

Dawkowanie i sposób podawania: nie ustalono dawki optymalnej dla leukoworyny w terapii złożonej z 5-fluorouracylem ze względu na to, iż może być stosowana w różnych dawkach i schematach dawkowania. W ChPL nie przedstawiono zalecanego dawkowania w przedmiotowym wskazaniu [60–62].

Preparat Calcium Folate Sandoz podaje się domięśniowo lub dożylnie bez rozcieńczenia lub w postaci infuzji po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy lub 0,9% roztworze chlorku sodu. Folinianu wapnia nie należy podawać szybciej niż 160 mg/min we wstrzyknięciu domięśniowym ze względu na zawartość wapnia w roztworze. Preparat Calciumfolinat-Ebewe można podawać doustnie, domięśniowo lub dożylnie, przy czym dawki większe niż 50 mg podaje się parenteralnie, ze względu na wysycanie mechanizmu wchłaniania jelitowego folinianu wapnia. Z kolei preparat Levofolic podawany jest wyłącznie dożylnie [60–62].

³ W zestawieniu nie ujęto preparatów do stosowania zewnętrznego, na skórę.

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, niedokrwistość złośliwa i inne rodzaje niedokrwistości spowodowane niedoborem witaminy B₁₂. Ponadto w skojarzeniu z 5-fluorouracylem l-folinian sodu nie jest wskazany w przypadku istniejących przeciwwskazań do stosowania 5-fluorouracylu oraz ciężkiej biegunki. Leczenia l-folinianem sodu nie wolno rozpoczynać ani kontynuować z objawami działania toksycznego na przewód pokarmowy, aż do całkowitego ustąpienia objawów [60–62].

Działania niepożądane: profil bezpieczeństwa w terapii złożonej z leukoworyny i 5-fluorouracylu zależy od zastosowanego schematu leczenia i nasilenia toksycznego działania 5-fluorouracylu. Szczegółowe zdarzenia niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23) [60–62].

Tabela 23.

Często i bardzo często występujące działania niepożądane obserwowane podczas terapii leukoworyną z 5-fluorouracylem [60–62]

Preparat	Działania niepożądane występujące	
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Calciumfolinat-Ebewe	niewydolność szpiku kostnego, nudności**, wymioty**, ciężka biegunka o dużym nasileniu i odwodnienie wymagające leczenia szpitalnego, a nawet prowadzące do zgonu*, zapalenie błon śluzowych, w tym zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie czerwieni wargowej, zapalenie błony śluzowej gardła, zapalenie błony śluzowej przelyku, zapalenie błony śluzowej odbytu	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej
Calcium folinate Sandoz		
Levofolic		

*Zaobserwowano w tygodniowym schemacie dawkowania.

**Zaobserwowano w miesięcznym schemacie dawkowania.

Status rejestracyjny: statusy rejestracyjne produktów leczniczych zawierających leukoworynę przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 24) [44, 60–62].

Tabela 24.

Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających leukoworynę [44, 60–62]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Data ostatniego przedłużenia	Kategoria dostępności
Calciumfolinat-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG	27.03.1995	25.08.2010	Rp
Calcium folinate Sandoz	Sandoz GmbH	22.12.2016	-	Rp
Levofolic	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	21.05.2008	06.03.2013	Rp

Rp – lek wydawany z przepisu lekarza

Status refundacyjny w Polsce: obecnie ze środków publicznych w leczeniu nowotworów złośliwych jelita grubego, w tym odbytnicy, finansowane są preparaty: Calciumfolinat-Ebewe i Calcium folinate Sandoz w ramach katalogu chemioterapii C.0.02 oraz preparat Levofolic w ramach katalogu chemioterapii C.0.01. Preparaty te wydawane są bezpłatnie [43].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Calcium Folate Kabi (Fresenius Kabi Deutschland GmbH) – roztwór do wstrzykiwań / infuzji, moc 10 mg/ml
- Calciumfolinat-Ebewe (Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG) – kapsułki twarde, moc 15 mg
- Leucovorin CaTeva (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.) – roztwór do wstrzykiwań, moc 10 mg/ml

- Calcium folinate Sandoz (Sandoz GmbH) – roztwór do wstrzykiwań i infuzji, moc 10 mg/ml
- Levofolic (medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH) – roztwór do wstrzykiwań / infuzji, moc 50 mg/ml [44].

8.1.4. Kapecytabina

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyk (antymetabolit), kod ATC: L01BC06 [63–65]

Mechanizm działania: kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który jest doustnym prekursorem cytotoksycznego 5-fluorouracylu. W wyniku kilku reakcji enzymatycznych, kapecytabina konwertowana jest do 5-fluorouracylu, którego działanie związane jest z blokadą metylacji kwasy deoksyurydylowego w kwas tymidylowy, co wpływa na syntezę DNA, RNA i białek. W konsekwencji, spowodowany przez 5-fluorouracyl niedobór tymidyny może prowadzić do zaburzeń wzrostu i śmierci komórki, co widoczne jest szczególnie w szybko dzielących się komórkach, szybko metabolizujących 5-fluorouracyl [63–65].

Wskazania do stosowania: kapecytabina wskazana jest w leczeniu uzupełniającym po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukesa), chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, **w leczeniu pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny**, w skojarzeniu z docetakselem u pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego, w monoterapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane [63–66].

Przeciwwskazania: wywiad obciążony ciężkimi i nietypowymi odczynami na leczenie fluoropirymidynami, nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancje pomocniczą lub fluorouracyl, rozpoznany całkowity niedobór dehydrogenazy dihydropirymidynowej, ciąża i karmienie piersią, ciężka leukopenia, neutropenia i trombocytopenia, ciężka niewydolność wątroby, ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), niedawne lub jednoczesne leczenie brywudyną [63–65].

Dawkowanie i sposób podawania: Zalecana dawka kapecytabiny w monoterapii raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami wynosi 1 250 mg/m² p.c., podawane 2 razy na dobę (rano i wieczorem), co odpowiada dobowej dawce 2 500 mg/m² p.c., przez 14 dni, po czym następuje 7-dniowa przerwa. W terapii skojarzonej zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 800–1000 mg/m² p.c., przy schemacie podawania 2x na dobę przez 14 dni z następującą 7-dniową przerwą lub do 625 mg/m² p.c. przy podawaniu 2x na dobę bez przerwy. W przypadku leczenia skojarzonego z irynotekaniem, zalecana początkowa dawka kapecytabiny wynosi 800 mg/m² p.c. 2x na dobę przez 14 dni z 7 przerwą, a dawka irynotekanu 200 mg/m² p.c. w dniu 1. Dołączenie bewacyzumabu nie

powoduje konieczności zmiany dawki początkowej kapecytabiny. W przypadku wystąpienia toksyczności, konieczna jest modyfikacja dawkowania, zgodnie z ChPL [63–65].

Kapecytabina podawana jest doustnie, tabletki należy połykać w całości, popijając wodą, w ciągu 30 minut po posiłku [63–65].

Działania niepożądane: szczegółowe działania niepożądane związane z podawaniem kapecytabiny przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 27) [63–65].

Tabela 25.

Często i bardzo często występujące działania niepożądane obserwowane podczas terapii kapecytabiną [63–65]

Działania niepożądane występujące	
Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
<ul style="list-style-type: none"> ◦ monoterapia: jądłowstręt, biegunka, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha, zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej, zmęczenie, astenia ◦ leczenie skojarzone: neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, gorączka neutropeniczna, małopłytkowość, zmniejszenie łaknienia, parestezje, zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa, neuropatia czuciowa, nieprawidłowe odczuwanie smaku, ból głowy, nadmierne łzawienie, obrzęki kończyn dolnych, nadciśnienie tętnicze, zatorowość i zakrzepica, ból gardła, zaburzenia czucia w obrębie gardła, zaparcia, niestrawność, łysienie, zaburzenia dotyczące paznokci, ból mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, gorączka osłabienie, senność, nietolerancja temperatur 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ monoterapia: zakażenia wirusem opryszczki, zapalenia nosogardła, zakażenia dróg oddechowych, neutropenia, niedokrwistość, odwodnienie, zmniejszenie masy ciała, bezsenność, depresja, ból głowy, letarg, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, zakrzepowe zapalenie żył, duszność, krwawienie z nosa, kaszel, wodnisty wyciek z nosa, krwawienie z przewodu pokarmowego, zaparcia, ból w górnej części brzucha, objawy dyspeptyczne, wzdęcia, suchość w ustach, luźne stolce, hiperbilirubinemia, odchylenia wyników testów wątrobowych, wysypka, łysienie, rumień, suchość skóry, świąd, hiperpigmentacja skóry, wysypka plamista, łuszczenie skóry, zapalenie skóry, zaburzenia pigmentacji, zmiany w obrębie paznokci, ból kończyn, ból pleców, ból stawów, gorączka, obrzęk obwodowy, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej ◦ leczenie skojarzone: półpasiec, zakażenie układu moczowego, kandydoza jamy ustnej, zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa, grypa, zakażenie, opryszczka wargowa, depresja szpiku kostnego, gorączka neutropeniczna, nadwrażliwość, hipokalemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hiperglikemia, zaburzenia snu, niepokój, neurotoksyczność, drżenia, nerwoból, reakcje nadwrażliwości, niedoczulica, zaburzenia widzenia, zespół suchego oka, ból oka, nieostre widzenie, szumy uszne, niedosłuch, migotanie przedsionków, niedokrwienie, zawał serca, uderzenia gorąca, hipotonia, przełom nadciśnieniowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, zapalenie żyły, czkawka, ból gardła i krtni, dysfonia, krwawienie z górnego odcinka przewodu, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie żołądka, powiększenie obwodu brzucha, choroba refluksowa żołądkowo-przelykowa, ból w jamie ustnej, zaburzenia połykania, krwawienie z odbytnicy, ból w podbrzuszu, pieczenie w jamie ustnej, zaburzenia czucia w okolicy ust, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaburzenia czynności wątroby, nadmierna potliwość, wysypka rumieniowa, pokrzywka, poty nocne, ból szczęki, skurcze mięśni, szczykościsk, osłabienie mięśni, krwimocz, białkomocz, spadek klirens kreatyniny, bolesne oddawanie moczu (dyzuria), zapalenie błony śluzowej, ból kończyn, ból, dreszcze, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, gorączka, reakcja związana z podaniem wlewu, reakcja w miejscu iniekcji, ból w miejscu podania wlewu, ból w miejscu iniekcji, stłuczenia

Status rejestracyjny: status rejestracyjny preparatów zawierających kapecytabinę przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 28) [44, 63–65].

Tabela 26.

Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających kapecytabinę [44, 63–65]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Data ostatniego przedłużenia	Kategoria dostępności
Capecitabine Accord	Accord Healthcare S.L.U.	20.04.2012	09.01.2017	Rpz
Ecansya®	KRKA, d.d., Nove mesto	20.04.2012	09.12.2016	Rpz
Capecitabine Glenmark	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o	09.08.2012	21.12.2017	Rpz

Rpz – lek wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania

Status refundacyjny w Polsce: aktualnie w leczeniu nowotworów złośliwych żołądka finansowane ze środków publicznych są preparaty: Capecitabine Accord, Ecansya® oraz Capecitabine Glenmark w ramach katalogu chemioterapii C.5a. Preparaty te wydawane są bezpłatnie [43].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Capecitabine Glenmark (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – tabletki powlekane, moc: 150 mg, 500 mg
- Capecitabine LEK-AM (Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.) – tabletki powlekane, moc 500 mg
- Xeloda® (Roche Registration GmbH) – tabletki powlekane, moc 150 mg, 500 mg
- Ecansya® (Krka, d.d., Novo mesto) – tabletki powlekane, moc 150 mg, 300 mg, 500 mg
- Capecitabine Teva (Teva Pharma B.V.) – tabletki powlekane, moc 150 mg, 500 mg
- Capecitabine medac (medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH) – tabletki powlekane, moc 150 mg, 300 mg, 500 mg
- Capecitabine Accord (Accord Healthcare S.L.U.) – tabletki powlekane, moc 150 mg, 300 mg, 500 mg [44].

8.1.5. Oksaliplatyna

Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA0 [67, 68].

Mechanizm działania: nie jest do końca znany. Dotychczasowe badania nad mechanizmem działania oksaliplatynym wskazują, że jej uwodnione pochodne, powstałe w wyniku biotransformacji, tworzą wiązania krzyżowe w obrębie jednego bądź dwóch łańcuchów DNA, przerywając jego syntezę. Efektem tego wiązania jest cytotoksyczne i przeciwnowotworowe działanie oksaliplatyny. W skojarzeniu z 5-fluorouracylem obserwuje się synergizm działania obydwu leków [67, 68].

Wskazania do stosowania: oksaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym jest wskazana do stosowania w leczeniu wspomagającym III stadium (stopień Duke C) raka okrężnicy po całkowitej resekcji pierwotnego guza oraz w leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami [67, 68].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancje pomocniczą, karmienie piersią, zahamowana czynność szpiku kostnego (liczba wyjściowa neutrofilów $<2 \times 10^9/l$ i/lub płytek krwi $<100 \times 10^9/l$) przed rozpoczęciem pierwszego cyklu terapii, obwodowa neuropatia czuciowa z upośledzeniem czynnościowym przed rozpoczęciem pierwszego cyklu terapii, ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny $<30 \text{ ml/min}$) [67, 68].

Dawkowanie i sposób podawania: W ChPL przedstawiono dawkowanie wyłącznie w raku odbytnicy i okrężnicy. Zalecana dawka oksaliplatyny wynosi $85 \text{ mg/m}^2 \text{ p.c.}$, podawana co dwa tygodnie, do czasu

progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnego poziomu toksyczności. Dawkę należy dostosowywać do indywidualnej tolerancji pacjenta [67, 68].

Oksaliplatinę należy podawać zawsze przez pochodnymi fluoropirymidynowymi we wlewie dożylnym, trwającym od 2 do 6 godzin. Przed podaniem roztwór oksaliplatinę należy odtworzyć, a następnie rozcieńczyć w 5% roztworze glukozy, zgodnie z instrukcjami zawartymi w ChPL [67, 68].

Działania niepożądane: szczegółowe działania niepożądane związane z podawaniem oksaliplatinę przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 27) [67, 68].

Tabela 27.
Często i bardzo często występujące działania niepożądane obserwowane podczas terapii oksaliplatiną [67, 68]

Preparat	Działania niepożądane występujące	
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Oxaliplatin Kabi	zakażenie, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, limfopenia, alergii i/lub reakcje alergiczne, brak łaknienia, hiperglikemia, hipokaliemia, hipernatremia ^a , obwodowa neuropatia czuciowa, ból głowy, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku, duszność, kaszel, krwawienie z nosa, biegunka, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej i/lub błon śluzowych, ból brzucha, zaparcie, zaburzenia skóry, łysienie, ból pleców, gorączka, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, uczucie zmęczenia, ból, osłabienie, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, dehydrogenazy mleczanowej i enzymów wątrobowych, zwiększenie poziomu bilirubiny, zwiększenie masy ciała (leczenie uzupełniające)	zapalenie błony śluzowej nosa, zakażenie górnych dróg oddechowych, posocznica z neutropenią, gorączka neutropeniczna, odwodnienie, hipokalcemia, depresja, bezsenność, zawroty głowy, zapalenie nerwów ruchowych, odczyn oponowy, zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia, krwotok, nagłe zaczerwienienie twarzy, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie, czkawka, zator płucny, niestrawność, refluks żołądkowo-przełykowy, krwotok z przewodu pokarmowego ^a , krwotok z odbytą, złuszczenie się skóry (np. zespół dłoniowo-podeszwowy), wysypka, wysypka z rumieniem, nadmierne pocenie się, zmiany w obrębie paznokci, ból stawów, ból kości, krew w moczu, bolesne oddawanie moczu, zaburzenia częstotliwości oddawania moczu, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie masy ciała (leczenie raka z przerzutami), przewracanie się/upadki

a) Dotyczy tylko preparatu Oxaliplatin Kabi.

Status rejestracyjny: status rejestracyjny preparatów zawierających oksaliplatinę przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 28) [44, 67, 68].

Tabela 28.
Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających oksaliplatinę [44, 67, 68]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Data ostatniego przedłużenia	Kategoria dostępności
Oxaliplatinum Accord	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	20.07.2010	17.12.2015	Lz
Oxaliplatin Kabi	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.	16.11.2010	10.02.2014	Lz

Lz – lek stosowany w leczeniu zamkniętym

Status refundacyjny w Polsce: obecnie w leczeniu nowotworów złośliwych żołądka finansowane ze środków publicznych są preparaty: Oxaliplatinum Accord oraz Oxaliplatin Kabi w ramach katalogu chemioterapii C.46. Preparaty wydawane są bezpłatnie [43].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Oxaliplatin Kabi (Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.) – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, moc 5 mg/ml

- Oxaliplatinum Accord (Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.) – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, moc 5 mg/ml
- Oxaliplatin-Ebewe (Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG) – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, moc 5 mg/ml [44].

8.2. Komparator

Jako komparator w analizach HTA wybrano chemioterapię standardową zalecaną i refundowaną w Polsce (Rozdz. 4.1), stanowiącą aktualną praktykę kliniczną (Rozdz. 5). W badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród 6 ekspertów klinicznych, zajmujących się leczeniem gruczolakoraków żołądka i przelyku w Polsce wskazano, że u pacjentów z HER2-ujemnym rakiem stosowana jest chemioterapia. Leczenie odbywa się najczęściej z wykorzystaniem 2- lub 3-lekowych schematów opartych o fluoropirymidynę i związku platyny, rzadziej w postaci monoterapii z wykorzystaniem fluoropirymidyn:

- 5-fluorouracyl + leukoworyna + oksaliplatyna (FOLFOX),
- kapecytabina + oksaliplatyna (CAPOX\XELOX),
- docetaksel + oksaliplatyna + 5-fluorouracyl,
- 5-fluorouracyl + cisplatyna,
- 5-fluorouracyl + leukoworyna + irynotekan,
- epirubicyna + cisplatyna + 5-fluorouracyl,
- kapecytabina + cisplatyna,
- epirubicyna + oksaliplatyna + 5-fluorouracyl,
- monoterapia z zastosowaniem 5-fluorouracylu,
- monoterapia z zastosowaniem kapecytabiny (Rozdz. 5).

Tabela 29. Substancje refundowane we wskazaniach ICD-10 C.15 oraz C.16 [43, 44], stanowiące składową schematów chemioterapii stosowanych w Polsce [52]

Substancja czynna	Refundacja (WLR)	Refundowane preparaty	Postać / dawka	KD	Odpłatność
5-fluorouracyl	Przelyk, żołądek (C.26)	5-fluorouracil-Ebewe	Roztwór do wstrzykiwań i infuzji / 500, 1000 mg	Rp	Bezpłatny
		Fluorouracil Accord	Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji / 50 mg/ml	Rp	Bezpłatny
		Fluorouracil medac	Roztwór do wstrzykiwań / 50 mg/ml	Rp	Bezpłatny
Cisplatyna	Przelyk, żołądek (C.11)	Cisplatin-Ebewe	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 1 mg/ml	Rpz	Bezpłatny
		Cisplatinum Accord	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 1 mg/ml	Rp	Bezpłatny
Docetaksel	Żołądek (C.19)	Docetaxel-Ebewe	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 10 mg/ml	Rp	Bezpłatny
		Docetaxel Accord	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 20 mg/ml	Rpz	Bezpłatny
Epirubicyna	Przelyk, żołądek (C.23)	Epirubicin-Ebewe	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 2 mg/ml	Lz	Bezpłatny

Substancja czynna	Refundacja (WLR)	Refundowane preparaty	Postać / dawka	KD	Odpłatność
Irynotekan	Przełyk, żołądek (C.35)	Epirubicin Accord	Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji / 2 mg/ml	Lz	Bezpłatny
		Irinotecan Accord	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 20 mg/ml	Lz	Bezpłatny
		Irinotecan Kabi	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 20 mg/ml	Rp	Bezpłatny
Kapecytabina	Żołądek (C.5a)	Capecitabine Accord	Tabletki powlekane / 150, 300, 500 mg	Rpz	Bezpłatny
		Capecitabine Glenmark	Tabletki powlekane / 150, 500 mg	Rpz	Bezpłatny
		Ecansya	Tabletki powlekane / 150, 500 mg	Rpz	Bezpłatny
Leukoworyna	Wszystkie wskazania rejestracyjne (C.0.01, C.0.02)	Calcium folinate Sandoz	Roztwór do wstrzykiwań i infuzji / 10 mg/ml	Rp	Bezpłatny
		Calciumfolinat-Ebewe	Roztwór do wstrzykiwań i infuzji / 10 mg/ml	Rp	Bezpłatny
		Levofolic	Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji / 50 mg/ml	Rp	Bezpłatny
Oksaliplatyina	Żołądek (C.46)	Oxaliplatin Kabi	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 5 mg/ml	Lz	Bezpłatny
		Oxaliplatinum Accord	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 5 mg/ml	Lz	Bezpłatny

9. Bibliografia

1. GLOBOCAN 2020. Dostęp: <http://gco.iarc.fr/today/home>.
2. SEER Explorer. Dostęp: https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=1&data_type=1&graph_type=2&compareBy=sex&chk_sex_3=3&chk_sex_2=2&rate_type=2&race=1&age_range=1&hdn_stage=101&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&advopt_display=2 (9.5.2022).
3. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Campos Bragagnoli A, Liu T, Schenker M, Yanez P, Tehfe M, Kowalyszyn R, i in. (2021) First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 398(10294):27–40.
4. Interna Szczeklika 2021. 2021.
5. NCCN. (2022) Esophageal and esophagogastric junction cancers. Dostęp: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1433> (9.5.2022).
6. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. (2016) Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 27:v38–v49.
7. AHS. (2021) Esophageal cancer. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi009-esophageal.pdf> (21.6.2022).
8. AHS. (2021) Gastric cancer. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi008-gastric.pdf> (21.6.2022).
9. NCCN. (2022) Gastric cancer ver. 2.022. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf (20.6.2022).
10. Potemski P, Polkowski W. (2015) Nowotwory układu pokarmowego. PTOK Dostęp: http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf (14.6.2022).
11. Xiao H, Hall JP, Khela K, Moon R, Bertwistle D. (2020) 1433P Impact on work productivity in unresectable locally advanced or metastatic gastric cancer, gastroesophageal junction cancer and esophageal adenocarcinoma patients and their caregivers. *Annals of Oncology* 31:S904.
12. Hall J, Khela K, Bertwistle D, Xiao H. (2020) PCN340 Direct and Indirect Costs Associated with Unresectable Advanced or Metastatic (ADV/MET) Gastric Cancer (GC), Gastroesophageal Junction Cancer (GEJC) and Esophageal Adenocarcinoma (EAC) for Patients and Their Caregivers. *Value in Health* 23:S482–S483.
13. EMA. OPDIVO Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/opdivo-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf (23.6.2022).
14. FDA Approves First Immunotherapy for Initial Treatment of Gastric Cancer. Dostęp: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-immunotherapy-initial-treatment-gastric-cancer> (24.6.2022).
15. Jastrzębski T. Rak przelyku. Dostęp: https://www.onkonet.pl/dp_npp_rakprzelyku.php (15.6.2022).
16. Cichon P, Jastrzębski T. Rak żołądka. Dostęp: https://www.onkonet.pl/dp_npp_rakzoladka.php (15.5.2022).
17. Frączek M. (2013) Chirurgiczne leczenie chorych na raka połączenia przelykowo-żołądkowego. *Chirurgia po Dyplomie* 8(5):.
18. Jeziorski KG. (2011) Rak żołądka — leczenie ukierunkowane molekularnie. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 7(5):258–262.
19. Kulangara K, Zhang N, Corigliano E, Guerrero L, Waldroup S, Jaiswal D, Ms MJ, Shah S, Hanks D, Wang J, Lunceford J, Savage MJ, Juco J, Emancipator K. (2019) Clinical Utility of the Combined Positive Score for Programmed Death Ligand-1 Expression and the Approval of Pembrolizumab for Treatment of Gastric Cancer. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 143(3):330–337.
20. Napier KJ. (2014) Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *WJGO* 6(5):112.
21. Arnold M, Ferlay J, Berge Henegouwen MI van, Soerjomataram I. (2020) Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. *Gut* 69(9):1564–1571.
22. Ajani JA, Lee J, Sano T, Janjigian YY, Fan D, Song S. (2017) Gastric adenocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 3(1):17036.
23. Yoon H. (2022) Initial systemic therapy for locally advanced unresectable and metastatic esophageal and gastric cancer. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-therapy-for-locally-advanced-unresectable-and-metastatic-esophageal-and-gastric-cancer> (9.5.2022).

24. Hall JP, Khela K, Bertwistle D, Xiao H. Treatment Patterns and Performance Status in Unresectable Advanced or Metastatic Gastric Cancer, Gastroesophageal Junction Cancer and Esophageal Adenocarcinoma Patients Receiving First Line Treatment. Virtual ISPOR Europe; 2020.
25. Schoemig-Markiefka B, Eschbach J, Scheel AH, Pamuk A, Rueschoff J, Zander T, Buettner R, Schroeder W, Bruns CJ, Loeser H, Alakus H, Quaa A. (2021) Optimized PD-L1 scoring of gastric cancer. *Gastric Cancer* 24(5):1115–1122.
26. SEER. Cancer Stat Facts: Stomach cancer. Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html> (9.5.2022).
27. SEER|. Cancer Stat Facts: Esophageal Cancer. Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html> (9.5.2022).
28. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P, Santos F dos, Michalek I. (2021) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 r. Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2019.pdf (9.5.2022).
29. Casamayor M, Morlock R, Maeda H, Anjani J. (2018) Targeted literature review of the global burden of gastric cancer. *ecancer* 12:883.
30. Hall JP, Khela K, Moon R, Middleton-Dalby C, Bertwistle D, Xiao H. (2020) 1469P The humanistic burden reported by patients with unresectable locally advanced or metastatic (adv/met) gastric cancer (GC), gastroesophageal junction cancer (GEJC) and esophageal adenocarcinoma (EAC): An international real-world survey. *Annals of Oncology* 31:S918.
31. Portal statystyczny ZUS. Dostęp: <https://psz.zus.pl/> (30.6.2021).
32. Abraham PS, Wang L, Jiang Z, Gricar J, Tan H, Kelly RJ. (2019) PCN097 Healthcare Resource Utilization (HCRU) And Total Costs Of Care Among Patients With Gastroesophageal Junction Cancer (GEJC): An Administrative Claims Analysis. *Value in Health* 22:S74.
33. The costs of oesophageal and gastric cancer. Dostęp: https://digestivecancers.eu/wp-content/uploads/2021/03/DiCE_Oesophageal_Gastric_Cancer_Factsheet_20210322_FINAL.0.pdf (20.6.2022).
34. Quante M, Wang TC, Bass AJ. (2022) Adenocarcinoma of the oesophagus: is it gastric cancer? *Gutgutijnl-2022-327096*.
35. Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. (2017) 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 6(2):119–130.
36. Lagarde SM, Kate FJW ten, Reitsma JB, Busch ORC, Lanschot JJB van. (2006) Prognostic Factors in Adenocarcinoma of the Esophagus or Gastroesophageal Junction. *JCO* 24(26):4347–4355.
37. Shankaran V, Xiao H, Bertwistle D, Zhang Y, You M, Abraham P, Chau I. (2021) A Comparison of Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients Receiving First-Line Therapy for Unresectable Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Versus Esophageal Adenocarcinomas. *Adv Ther* 38(1):707–720.
38. ChPL Opdivo (niwolumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf.
39. ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180904142328/anx_142328_pl.pdf (10.7.2018).
40. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, i in. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 45(2):228–247.
41. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Dostęp: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (1.3.2019).
42. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D. (2016) Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 27:v50–v57.
43. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktory-wejdzie-w-zycie-1-lipca-2022-r> (22.6.2022).
44. Rejestr produktów leczniczych. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (16.7.2021).
45. Jastrzębski T. NET - guzy neuroendokrynne. Dostęp: https://www.onkonet.pl/dp_npp_rakowiak.php (22.6.2022).
46. PBAC. (2021) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowaia niwolumabu u pacjentów z gruczolakorakiem przelyku, połączenia przelykowo-żołądkowego lub żołądka -listopad 2021. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2021-11/pbac-web-outcomes-11-2021.pdf> (22.6.2022).
47. PBAC. (2022) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowaia niwolumabu u pacjentów z gruczolakorakiem przelyku, połączenia przelykowo-żołądkowego lub żołądka - marzec 2022. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2022-03/pbac-web-outcomes-03-2022.pdf> (22.6.2022).

48. CADTH. (2022) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowaia niwolumabu u pacjentów z gruczolakorakiem przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego lub żołądka. Dostęp: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0259%20Opdivo%20-%20Final%20CADTH%20Rec.pdf> (22.6.2022).
49. NICE. (2022) Nivolumab with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy for untreated HER2-negative advanced gastric, gastro-oesophageal junction or oesophageal adenocarcinoma [ID1465]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10352> (22.6.2022).
50. SMC. (2022) Nivolumab (Opdivo). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-goj-oa-full-smc2458/> (22.6.2022).
51. HAS. (2022) Rekomendacja HAS w sprawie finansowaia niwolumabu u pacjentów z gruczolakorakiem przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego lub żołądka. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19604_OPDIVO_PIC_EI_Avisdef_CT-19604.pdf (22.6.2022).

55. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). v 3.0. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/#>.
56. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074&SessionID=495CE0027C3377556BFEE00BECF68732CE608634> (2.2.2021).
57. ChPL 5-Fluorouracil Ebewe (fluorouracyl). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/9034/characteristic>.
58. ChPL Fluorouracil Accord (fluorouracyl). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/22522/characteristic>.
59. ChPL Fluorouracil medac (fluorouracyl). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/9321/characteristic>.
60. ChPL Calcium folinate Sandoz (folinian wapnia). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/19451/characteristic>.
61. ChPL Calciumfolinat-Ebewe (folinian wapnia). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/1249/characteristic>.
62. ChPL Levofolic (l-folinian disodu). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/19451/characteristic>.
63. ChPL Ecansya (kapecytabina). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ecansya-epar-product-information_pl.pdf.
64. ChPL Capecitabine Glenmark (kapecytabina). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/28454/characteristic>.
65. ChPL Capecitabine Accord (kapecytabina). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_pl.pdf.
66. ChPL Xeloda (kapecytabina). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeloda-epar-product-information_pl.pdf.
67. ChPL Oxaliplatinum Accord (oksalipiatyna). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23092/characteristic>.
68. ChPL Oxaliplatin Kabi (oksalipiatyna). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23134/characteristic>.

10. Spis tabel, rysunków i wykresów

SPIS TABEL

Tabela 1.	Wskaźniki ekspresji PD-L1 [19]	11
Tabela 2.	Status HER2 u pacjentów z rakiem przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego lub żołądka [24].....	12
Tabela 3.	Wskaźniki epidemiologiczne nowotworów żołądka i przełyku w Europie i na świecie na podstawie danych GLOBOCAN 2020 [1]	13
Tabela 4.	Rozpowszechnienie nowotworów żołądka i przełyku w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN 2020 [1].....	14
Tabela 5.	Zapadalność na nowotwory przełyku i żołądka w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN i KRN 2019 [1, 21, 28].....	15
Tabela 6.	Umieralność na nowotwory przełyku i żołądka w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN 2020 i KRN 2019 [1, 28].....	15
Tabela 7.	Świadczenia ZUS wydane 2020 r. z powodu raka przełyku i żołądka [31]	19
Tabela 8.	Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1 [40]	33
Tabela 9.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej	34
Tabela 10.	Schematy terapeutyczne zalecane do zastosowania przez wytyczne praktyki klinicznej..	38
Tabela 11.	Status rejestracyjny i refundacyjny substancji wykorzystywanych w leczeniu raków żołądka i przełyku [43, 44].....	40
Tabela 12.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dla wnioskowanej interwencji	43
Tabela 13.	Proponowany program lekowy „I linia leczenia gruczolakoraka żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku”	44
Tabela 20.	Częste i bardzo częste działania niepożądane podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią [38].....	63
Tabela 21.	Często i bardzo często występujące działania niepożądane obserwowane podczas terapii 5-fluorouracylem [57–59]	65
Tabela 22.	Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających 5-fluorouracyl [44, 57–59]	65
Tabela 23.	Często i bardzo często występujące działania niepożądane obserwowane podczas terapii leukoworyną z 5-fluorouracylem [60–62].....	67
Tabela 24.	Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających leukoworynę [44, 60–62].....	67
Tabela 25.	Często i bardzo często występujące działania niepożądane obserwowane podczas terapii kapecytabiną [63–65]	69
Tabela 26.	Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających kapecytabinę [44, 63–65]	69
Tabela 27.	Często i bardzo często występujące działania niepożądane obserwowane podczas terapii oksaliplatyną [67, 68]	71
Tabela 28.	Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających oksaliplatynę [44, 67, 68]	71
Tabela 29.	Substancje refundowane we wskazaniach ICD-10 C.15 oraz C.16 [43, 44], stanowiące składową schematów chemioterapii stosowanych w Polsce [52]	72
Tabela 30.	Klasyfikacja TNM 8 edycja UICC dla raka przełyku [35].....	79
Tabela 31.	Klasyfikacja zaawansowania klinicznego dla gruczolakoraka przełyku wg 8 edycji UICC [35]	79
Tabela 32.	Klasyfikacja TNM 8 edycja UICC dla raka żołądka [9].....	80

Tabela 33. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego dla raka żołądka wg 8 edycji UICC [9]	80
---	----

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Lokalizacja gruczolaka żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku ..	10
Rysunek 2. Najczęściej raportowane objawy związane z nowotworem żołądka, mające wpływ na jakość życia [29]	17
Rysunek 3. Utrata produktywności pacjentów z nieoperacyjnym rakiem przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego i żołądka	19
Rysunek 4. Czynniki ryzyka zachorowania na gruczolaka przełyku i żołądka [5, 25]	22
Rysunek 5. Patogeneza gruczolaków przełyku i żołądka [34]	23
Rysunek 6. Postępy w leczeniu gruczolaków przełyku i żołądka w ostatnich dekadach	31
Rysunek 7. Mechanizm działania niwolumabu jako terapii przeciwnowotworowej	31
Rysunek 8. Ogólny algorytm postępowania terapeutycznego na przykładzie gruczolaka żołądka w oparciu o wytyczne ESMO [6]	36

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Stadium zaawansowania gruczolaka przełyku i raka żołądka w momencie diagnozy wg danych SEER [2]	13
Wykres 2. Standaryzowane wskaźniki zapadalności i umieralności (ASR na 100 tys.) dla najczęstszych nowotworów wg danych GLOBOCAN 2020 [1]	14
Wykres 3. Średnia jakość życia mierzona kwestionariuszami EQ-5D-3L i FACT-G u pacjentów z nowo rozpoznany gruczakiem przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego oraz żołądka w porównaniu z normą populacyjną [30]	17
Wykres 4. Roczne koszty opieki zdrowotnej nowotworów w przeliczeniu na pacjenta [29]	20
Wykres 5. Koszty leczenia raka żołądka w zależności od stadium choroby [29]	20
Wykres 6. Koszty leczenia połączenia przełykowo-żołądkowego w zależności od linii leczenia [32] ..	21
Wykres 7. Odsetki 5-letnich przeżyć dla raka żołądka i gruczolaka przełyku w zależności od stadium zaawansowania (dane SEER z lat 2012–2018) [2]	26
Wykres 8. Prawdopodobieństwo przeżycia u pacjentów poddanych pierwszej linii leczenia systemowego z gruczakiem przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego i żołądka [37]	27
Wykres 9. Odsetki przeżyć wieloletnich u pacjentów z rakiem żołądka i gruczakiem przełyku w zależności od stadium (dane SEER z lat 2000–2018) [2]	28



Aneks A. Materiały dodatkowe

A.1. Klasyfikacja TNM

Tabela 30.
Klasyfikacja TNM 8 edycja UICC dla raka przelyku [35]

Klasyfikacja TNM	
Guz pierwotny (cecha T)	
Tx	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
Tis	Rak przedinwazyjny (<i>in-situ</i>) dysplazja wysokiego stopnia
T1a	Guz nacieka błazkę właściwą lub mięśniową błony śluzowej
T1b	Guz nacieka warstwę podśluzową
T2	Guz nacieka warstwę mięśniową właściwą
T3	Guz nacieka przydanek przelyku
T4a	Guz nacieka opłucną, osierdzie, przeponę, żyłę nieparzystą lub otrzewną
T4b	Guz nacieka aortę, trzon kręgu, tchawicę
Regionalne węzły chłonne (cecha N)	
Nx	Nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	Zajęte 1–2 regionalne węzły chłonne
N2	Zajętych 3–6 regionalnych węzłów chłonnych
N3	Zajętych 7 lub więcej regionalnych węzłów chłonnych
Cecha M (przerzuty odległe)	
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Obecne przerzuty odległe

Tabela 31.
Klasyfikacja zaawansowania klinicznego dla gruczolakoraka przelyku wg 8 edycji UICC [35]

Stopień zaawansowania	Klasyfikacja kliniczna (cTNM)		
	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
III	T2	N1	M0
	T3-4a	N0-1	M0
	T1-4a	N2	M0
IVA	T4b	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1

Tabela 32.
Klasyfikacja TNM 8 edycja UICC dla raka żołądka [9]

Klasyfikacja TNM	
Guz pierwotny (cecha T)	
Tx	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
Tis	Rak przedinwazyjny (<i>in-situ</i>): nowotwór śródnabłonkowy nienaciekający blaszki właściwej błony śluzowej, dysplazja dużego stopnia
T1a	Guz nacieka blaszkę właściwą lub mięśniową błony śluzowej
T1b	Guz nacieka warstwę podśluzową
T2	Guz nacieka warstwę mięśniową
T3	Guz nacieka tkankę łączną znajdującą się pod warstwą surowiczą, ale nie nacieka otrzewnej trzewnej ani otaczających struktur
T4a	Guz nacieka otrzewną trzewną
T4b	Guz nacieka sąsiadujące struktury
Regionalne węzły chłonne (cecha N)	
Nx	Nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	Zajęte 1–2 regionalne węzły chłonne
N2	Zajętych 3–6 regionalnych węzłów chłonnych
N3a	Zajętych 7–15 regionalnych węzłów chłonnych
N3b	Zajętych ≥ 16 regionalnych węzłów chłonnych
Cecha M (przerzuty odległe)	
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Obecne przerzuty odległe

Tabela 33.
Klasyfikacja zaawansowania klinicznego dla raka żołądka wg 8 edycji UICC [9]

Stopień zaawansowania	Klasyfikacja kliniczna (cTNM)		
	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T1	N1-3	M0
	T2	N1-3	M0
IIB	T3	N0	M0
	T4a	N0	M0
III	T3	N1-3	M0
	T4a	N1-3	M0
IVA	T4b	N0-3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1