

*ANEKS*



TABELA 169. HARMONOGRAM ZMIAN WPROWADZANYCH W RAPORCIE

ROZDZIAŁ		DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI ROZDZIAŁU
Wstęp		Grudzień 2022
Definicje i klasyfikacje punktów końcowych		Grudzień 2022
Wytyczne i zalecenia agencji regulatorowych dotyczące doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych	Wytyczne i zalecenia EMA i FDA	Sierpień 2022
	EMA	Sierpień 2022
	FDA	Sierpień 2022
Praktyka rejestracyjna EMA i FDA	EMA	Wrzesień 2022
	FDA	Wrzesień 2022
Praktyka refundacyjna w Polsce – wskazania onkologiczne i hematologiczne		Listopad 2022
Wskazania onkologiczne	Rak piersi	Grudzień 2022
	Czerniak	2017
	Rak pęcherza moczowego	2020
	Rak gruczołu krokowego	Sierpień 2022
	Rak jelita grubego	2019
	Rak płuca	2019
	Rak nerkowokomórkowy	Październik 2021
Wskazania hematologiczne	Przewlekła białaczka szpikowa (CML)	2017
	Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)	Październik 2022
	Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL)	Grudzień 2022
	Szpiczak plazmocytowy	2017
	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL)	Sierpień 2022
	Chłoniak z komórek płaszczka (MCL)	Grudzień 2022

# *RAK PIERSI*

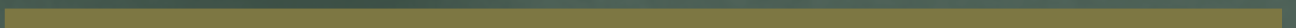


TABELA 170. STRATEGIA WYSZUKIWANIA - RAK PIERSI

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba odnalezionych publikacji
#1	Surrogate	39626
#2	Surrogates	6895
#3	Replacement	268246
#4	Outcome	1561874
#5	Outcomes	688956
#6	Endpoint	51447
#7	endpoints	42010
#8	((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints	2005027
#9	(replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)	58916
#10	((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints))	103423
#11	„breast cancer”	226426
#12	((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)) AND "breast cancer"	1824
#13	((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)) AND "breast cancer" Filters: Humans; Polish; English	1526
#14	((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)) AND "breast cancer" Filters: Publication date from 2010/01/01; Humans; Polish; English	717

TABELA 171. SYSTEMY KLASYFIKACJI ODPOWIEDZI PATOLOGICZNEJ PO CHEMIOTERAPII NEO-ADIUWANTOWEJ

System klasyfikacji	Klasyfikacja	Odpowiedź histologiczna	
<b>PIEŚĆ</b>			
<b>GEPARDO</b>	4	pCR=nowotwór niewykrywalny	
	3	Rezydualny, nie inwazyjny nowotwór	
	2	Minimalnie rezydualny, inwazyjny nowotwór <0,5 cm	
	1	Resorpcja i stwardnienie nowotworowe	
	0	Brak efektu	
<b>MILLER AND PAYNE</b>	Stopień 1	Brak zmian lub modyfikacji w poszczególnych komórkach złośliwych, przy jednoczesnym braku zmniejszenia ogólnej komórkowej aktywności	
	Stopień 2	Niewielka utrata komórek nowotworowych, przy jednoczesnej wysokiej ogólnej aktywności komórkowej; utrata do 30%.	
	Stopień 3	Redukcja komórek nowotworowych w przedziale od 30 do 90%	
	Stopień 4	Znaczne znikanie komórek nowotworowych, że pozostają tylko małe skupiska lub rozproszone pojedyncze komórki; utrata ponad 90% komórek nowotworowych.	
	Stopień 5	Brak komórek złośliwych identyfikowalnych w odcinkach z miejsca wystąpienia nowotworu; only vascular fibroelastotic stroma remains often containing macrophages; może być obecny rak przewodu pokarmowego in situ (DCIS)	
<b>RESPONSE CRITERIA OF JAPANESE BREAST CANCER SOCIETY</b>	Stopień 0	Brak odpowiedzi: brak zmian/niewielkie zmiany po zastosowaniu leczenia	
	Stopień 1	Łagodna reakcja (G1A)	Łagodne zmiany w komórkach nowotworowych niezależnie od obszaru lub znaczące zmiany w komórkach nowotworowych widoczne w mniej niż 1/3 komórek nowotworowych
		Odpowiedź umiarkowana (G1B)	Zmiany występują w więcej niż 1/3 komórek nowotworowych, ale mniej niż 2/3
	Stopień 2	Znaczna odpowiedź: znaczne zmiany w więcej niż 2/3 komórek nowotworowych	
	Stopień 3	Pełna odpowiedź – martwica lub zanik wszystkich komórek nowotworowych. Zastąpienie wszystkich komórek nowotworowych przez tkankę ziarniniakową i/lub włóknistą.	
<b>NASBP-18</b>	pCR	Brak dowodów histologicznych na obecność inwazyjnych komórek nowotworowych	
	pINV	Dowody histologiczne wskazujące na obecność inwazyjnej choroby w jakimkolwiek zakresie	

TABELA 171. C.D.

System klasyfikacji	Klasyfikacja	Odpowiedź histologiczna	
CURIE INSTITUTE	pCR	Bez szczątkowych, inwazyjnych komórek nabłonka nowotworowego złośliwego lub ze szczątkowymi inwazyjnymi komórkami nabłonka złośliwego reprezentującymi mniej niż 5% masy guza i bez mitozy	
	In situ	Guzy z resztkowymi składnikami raka maligna ściśle w miejscu nowotworu	
	No pCR	Brak modyfikacji histologicznej tkanki nowotworowej związanej z terapią (resztkowe inwazyjne złośliwe komórki nabłonkowe stanowią >20% masy guza)	
<b>PIERŚ I WĘZŁY CHŁONNE</b>			
FELDMAN	pCR	Brak pozostałości guza zarówno w piersi, jak i w węzłach potwierdzone w analizie makroskopowej	
	No pCR	Pozostałości guza obecne w analizie makroskopowej	
HONKOOP	pCR	Brak komórek nowotworowych w piersiach i węzle chłonnym pachowym	
	MPR	Rzadkie komórki nowotworowe potwierdzone mikroskopowo	
	GRD	Guz obserwowany makroskopowo i/lub rozproszony	
CHEVALLIER	Klasa 1	Zanik nowotworu w ocenie makroskopowej i mikroskopowej	
	Klasa 2	Obecność raka in situ w piersi, brak nowotworu inwazyjnego, brak guza w węzłach chłonnych	
	Klasa 3	Obecność przetrwałych komórek raka inwazyjnego ze zmianami w podścielisku (sklerotyzacja, zwłóknienie)	
	Klasa 4	Brak lub niewielka modyfikacja wyglądu guza	
SATALOFF	Odpowiedź miejsca pierwszego	T-A	Zupełny lub prawie zupełny efekt terapeutyczny
		T-B	Subiektywnie większy niż 50% efekt terapeutyczny, ale mniejszy całkowity lub prawie całkowity
		T-C	Mniejszy niż 50% potwierdzony efekt terapeutyczny
		T-D	Brak efektu terapeutycznego
	Odpowiedź węzła chłonnego wartowniczego	N-A	Dowody na działanie terapeutyczne, brak choroby przerzutowej
		N-B	Brak przerzutów węzłowych lub skutków terapeutycznych
		N-C	Dowody na działanie lecznicze, ale nadal występują przerzuty węzłowe
		N-D	Choroba przerzutowa, brak efektu terapeutycznego
M.D. ANDERSON	pCR	Brak resztkowego nowotworu inwazyjnego zarówno w piersi, jak i węzłach	
	No pCR	Guz resztkowy < 1cm <sup>3</sup> ; Guz resztkowy > 1cm <sup>3</sup> (piers)	
CTNEOBC	ypT0/Tis ypN0	Brak inwazyjnych komórek nowotworowych w piersi i w węzłach	

Opracowanie własne na podstawie Wang-Lopez

TABELA 172. WSKAŹNIK PCR W BADANIACH PROSPEKTYWNYCH. HER2+ (HR+/HER2+) VS HER2- (HR-/HER2+)

Autor	Podgrupy	Charakterystyka	N	Schematy leczenia	Podstawa określenia pCR	pCRHER2+ luminalny vs HER2 czysty
<b>POJEDYNCZY INHIBITOR HER2 Z CHEMIOTERAPIĄ</b>						
UNTCH 2011	ER+ i/lub PR+/HER2+ ER- i/lub PR-/HER2+	T1-4 N+ lub N- SBR I-III	113 104	• 4 EC → 4 (P + H); q3w	Piers i węzły chłonne	35.4% vs 42.3%
PIERGA 2010		T2-4 N0-3 SBR I-III	71 49	• EC → 4 T z (n = 62) lub bez H (n = 58); q3w		21% vs 32% z H 21% vs 19% bez H
NAKAMURA 2012	HR+/HER2+ HR-/HER2+	Stopień zaawansowania: IIA- IIIA	37 59	• 4 FEC100; q3w → 12 P; tygodniowo + H; q3w (49) • 4 FEC100; q3w → T + H; q3w (47)		26% vs 65% 36% vs 46%
UNTCH 2010	ER+ i/lub PR+/HER2+ ER- i/lub PR-/HER2+	T1-4d N0-1 SBR I-III	261 184	• 4 (EC + H) → 4 (T + H); q3w • 4 (EC + H) → 4 (T + X + H); q3w • 4 (EC + H) → 4 (T + H) → 4 (X + H); q3w	ypT0 and ypN0	23% vs 44%
<b>POJEDYNCZY VS PODWÓJNY INHIBITOR HER2 Z CHEMIOTERAPIĄ</b>						
GUARNERI 2012	HR+/HER2+ HR-/HER2+	Stopień zaawansowania: IIA- IIIA	73 48	• 12 (P + H); tygodniowo → 4 FEC75; q3w + H; tygodniowo • 12 (P + Lap); tygodniowo → 4 FEC75; q3w + Lap; tygodniowo • 12 (P + H + Lap); tygodniowo → 4 FEC75; q3w + H + Lap tygodniowo	Piers i węzły chłonne	29% vs 41%

TABELA 172. C.D.

Autor	Podgrupy	Charakterystyka	N	Schematy leczenia	Podstawa określenia pCR	pCRHER2+ luminalny vs HER2 czysty
GIANNI 2012	ER+ i/lub PR+/HER2+ ER- i/lub PR-/HER2+	T2-4d N0-3	197	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 (T + H) (n = 107); q3w</li> <li>4 (Pt + H + T) (n = 107); q3w</li> <li>4 (Pt + H) (n = 107); q3w</li> <li>4 (Pt + T) (n = 96); q3w</li> </ul>	Pierś	20% vs 37%
SCHNEEWEISS 2013	HR+/HER2+ HR-/HER2+		219			<ul style="list-style-type: none"> <li>3(FEC +H + Pt) → 3(T + H + Pt)</li> <li>3FEC → 3(T + H + Pt) 6(TCH + Pt)</li> </ul>
<b>PODWÓJNY VS POJEDYNCZY INHIBITOR HER2 BEZ CHEMIOTERAPII</b>						
BASELGA 2012	HR+/HER2- HR-/HER2	> 2 cm N0-3	232 223	<ul style="list-style-type: none"> <li>6 Lap → 12 (Lap + P); tygodniowo</li> <li>6 H → 12 (H + P); tygodniowo</li> <li>6 (Lap + H) → 12 (Lap + H + P); tygodniowo</li> </ul>	Pierś	16% vs 34% 23% vs 37% 42% vs 61%
<b>PODWÓJNY INHIBITOR HER2 Z LUB BEZ TERAPII HORMONALNEJ</b>						
RIMAWI 2013	HR+/HER2- HR-/HER2	> 2 cm N1	39 25	<ul style="list-style-type: none"> <li>12 (Lap + H tygodniowo) z Let</li> <li>12 (Lap + H tygodniowo)</li> </ul>	ypT0-Tis	21% vs 36%

SBR - Stopień zróżnicowania histologicznego; q- każdy; w- tydzień; X - kapecytabina; T - docetaksel; P - paklitaksel; H - trastuzumab; Cb - Karboplatyna; nab-P - nab-paklitaksel; A- doksorubicyna; C - cyklofosfamid; E - epirubicyna; EC - epirubicyna + cyklofosfamid; Lap - lapatynib, Let - letrozol; TCH - docetaksel + cyklofosfamid + trastuzumab

Opracowanie własne na podstawie Wang-Lopez

TABELA 173. ANALIZA WSKAŹNIKA PCR W PODTYPACH NOWOTWORÓW (LUMINALNY A VS LUMINALNY B) (HR+/HER2-) W ZALEŻNOŚCI OD RODZAJU ZASTOSOWANEJ CHEMIOTERAPII. ANALIZA NA PODSTAWIE BADAŃ RETROSPEKTYWNYCH

Autor	Definiowana podgrupa		Charakterystyka populacji	N	Zastosowane leczenie	pCR (Lum A) vs. Lum B)
	Luminalny A	Luminalny B				
BHARGAVA 2009	ER>200; HER2-	ER: 11-199, lub PR>10, HER2-	Stadium: I-III SBR	111 73	<ul style="list-style-type: none"> <li>4/10 antracyklin; q3w</li> <li>4/10 taksan; q3w</li> <li>4/10 sekwencyjnie/ kombinacja antracyklin lub taksan; q3w</li> </ul>	2%a vs 1%a
VON MINCKWITZ 2012	ER+ i/lub PR+; HER2-; SBR grades 1,2	ER+ i/lub PR+/HER2-, SBR grade 3	T1-T4d N0-N3	1637 357	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 AC → 4 T lub 4 AT; q3w</li> <li>6/8 TAC; q3w</li> <li>4/6 EP; q3w</li> <li>4 EC→4 T lub 4 T → 4 X lub 4 TX; q3w</li> <li>4 EC → 4 P lub 3E → 3 P→3 CMF; q3w</li> </ul>	6% a vs 11%a
CORTAZAR 2014				1986 360	<ul style="list-style-type: none"> <li>AT or AC → T; q3w</li> <li>4/6 TAC lub 4 NX; q3w</li> <li>EC → T lub EC → TX or EC → T → X; q3w</li> <li>EC → P lub EP; q3 W; lub ddE → ddP → CMF; q2w</li> <li>FEC or T-ET lub AC; q3w</li> </ul>	7,5%a vs 16,2%a

TABELA 173. C.D.

Autor	Definiowana podgrupa		Charakterystyka populacji	N	Zastosowane leczenie	pCR (Lum A) vs. Lum B)
	Luminalny A	Luminalny B				
STRAVER 2010	Badanie wykonane 70-genowym testem Mammaprint; ER+; dobre rokowania przeżycia		Wielkość guza >3cm N+ lub N-	21 (2 HER2+) 67 (39 HER2+)	<ul style="list-style-type: none"> <li>6 AC; q3w</li> <li>6 AT; q3w</li> <li>6 TX; q3w</li> <li>6 PHCb; q3w</li> </ul>	0%a vs 4%a
GLUCK 2013			T1-T4 N0-3 S SBR I-III	90 154	<ul style="list-style-type: none"> <li>12 P; weekly → 4 FAC; q3w</li> <li>6 TAC; q3w or 4 AC; q2w → 3 Cb + nab-P; tygodniowo</li> <li>12 H + Cb + nab-P (5% w grupie luminal B); tygodniowo</li> </ul>	6%a vs 10%a
LIPS 2012	genom w podtypach PAM50		T1-T4N+ or N-	74 43	<ul style="list-style-type: none"> <li>6 AC</li> <li>6 XT</li> <li>3 AC → 3 CT</li> <li>3 CT → 3 AC</li> </ul>	1,3%a vs 4,4%a
KRIJGSMAN 2012	Badanie wykonane 70-genowym testem Mammaprint; ER+; dobre rokowania przeżycia		T1-T4 N0-N3 SBR I-III	29 53	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 P; q3w → 4 FAC; q3w</li> <li>12 P; tygodniowo → 4 FAC; q3w</li> </ul>	3%a vs 11%a
DE RONDE 2010	cdNA 18 K(diagnostyka z użyciem testu Agilent)		T1-T4 N+ or N- SBR I-III	82 27	<ul style="list-style-type: none"> <li>AC</li> <li>XT</li> <li>PTC</li> </ul>	1%a vs 4%b

SBR - Stopień zróżnicowania histologicznego; q- każdy; w- tydzień; X X – kapecytabina; T – docetaksel; P – paklitaksel; H – trastuzumab; Cb – Karboplatyna; nab-P – nab-paklitaksel; A- doksorubicyna; C – cyklofosfamid; FAC – Fluorouracyl, 5-FU + doksorubicyna + cyklofosfamid; E – epirubicyna.  
a – ocena pCR badane w piersiach i węzłach chłonnych; b - ocena pCR badane w piersiach

Opracowanie własne na podstawie Wang-Lopez

TABELA 174. WSKAŹNIK PCR W PODGRUPACH POTRÓJNIE UJEMNEGO RAKA PIERSI (ER/PR-/PR-/HER2-) - ANALIZA BADAŃ PROSPEKTYWNYCH

Autor	Charakterystyka	N	Schemat leczenia	Podstawa określenia pCR	pCR
PIERGA 2010	T2-4 N0-3 SBR I-III	78	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 EC → 4 T with (n = 44) lub bez celekoksylu (n = 32);q3w</li> </ul>	Pierś i węzły chłonne	30%
FRASCI 2009	T2-3 N0-2 SBRI-III	74	<ul style="list-style-type: none"> <li>8 (CDDP + E + P); tygodniowo</li> </ul>		62%
TORRISI 2008	T2-T3 N0-3	30	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 (E + CDDP + F); q3w → 3 P; tygodniowo</li> </ul>		40%
NABHOLTZ 2013	T2-T3 N0-2	35	<ul style="list-style-type: none"> <li>6 (T + Cx); q3w</li> </ul>		24%
NABHOLTZ 2014	SBR II/III	60	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 (Pa + FEC 100) → 4 (Pa + T); q3w</li> </ul>		47%
VON MINCKWITZ 2012	T1-T4d N0-1	663	<ul style="list-style-type: none"> <li>4EC → 4 T; q3w</li> <li>4 EC → 4 (T + Be); q3w</li> </ul>	Pierś i węzły chłonne(ypt0N0)	28% 39%
BEAR 2012	T1c-3 N0-2a	591 (Be)584 (bez Be)	<ul style="list-style-type: none"> <li>4T → 4AC, q3w</li> <li>4TX → 4AC, q3w</li> <li>4TG → 4AC, q3w</li> <li>Z lub bez bewacyzumabu w kombinacji z chemioterapią w pierwszych 6 cyklach, q3w</li> </ul>	Pierś i węzły chłonne	28% bez Be 34.5% z Be
SIKOV 2013	Stopień zaawansowania: II-III	454	<ul style="list-style-type: none"> <li>12p tygodniowo → 4AC (q2w)</li> <li>12p tygodniowo → 4AC (q2w) z lub bez 4 with or without 4 karboplatyny q3w</li> <li>12p tygodniowo → 4AC (q2w) z lub bez 9 bewacyzumabu q2w</li> <li>12p tygodniowo → 4AC (q2w) razem z karboplatyną i bewacyzumabem</li> </ul>	Pierś	46% vs 60% Bez lub z Cb 48% vs 59% Bez lub z Be 67% (Cb + Be)

SBR - Stopień zróżnicowania histologicznego; q- każdy; w- tydzień; X - kapecytabina; T - docetaksel G- gemcytabina, FAC - Fluorouracyl, 5-FU + doksorubicyna + cyklofosamid; FEC - Fluorouracyl, 5-FU + epirubicyna + cyklofosamid; P - paklitaksel; AC - doksorubicyna + cyklofosamid; Do - doksorubicyna; CDDP - cisplatyna; Cb - karboplatyna; CEF - cyklofosamid + epirubicyna + Fluorouracyl, 5-FU; EF - epirubicyna + - Fluorouracyl, 5-FU; CMF - cyklofosamid + Metotreksat + Fluorouracyl, 5-FU; Cx - Cetuksymab; Pa - panitumumab; EC - epirubicyna + cyklofosamid; Be - bevacizumab; G - gambicyna

Opracowanie własne na podstawie Wang-Lopez

**TABELA 175. PRZEŻYCIE WOLNE OD CHOROBY I PRZEŻYCIE CAŁKOWITE - ANALIZA W PODGRUPACH IMMUNOHISTOLOGICZNYCH ORAZ ZE WZGLĘDU NA OBECNOŚĆ/BRAK PCR**

Autor	Podgrupa	Schemat leczenia	N	Mediana follow-up (mies.)	DFS		P pCR vs. Non-pCR	OS		P pCR vs. Non-pCR
					HR	95% CI		HR	95% CI	
<b>TYP NOWOTWÓRU: LUMINALNY</b>										
<b>GUARNERI 2006</b>	HR+	Antracykliny, lub Taksany, lub Antracykliny/taksany	1163	107 (DFS) 118 (OS)	NR	NR	0,002 b	NR	NR	0,04a
<b>GUIU 2013</b>		Taksany/ Alkaloidy barwinka różyczkowego lub Antracykliny/taksany	253	91,2	NR	NR	n.s.	NR	NR	0,02a
<b>RING 2004</b>	ER+	Antracykliny lub Leki alkilujące lub analogi antycykliny	271	53	NR	NR	n.s.	NR	NR	n.s.
<b>VON MINCKWITZ ET AL.</b>	Luminalny A£ Luminalny B	Antracykliny/taksany lub Taksany/Antymetabolit, lub Antracykliny/taksany/ leki alkilujące	1637 357	46,1	1,305 5,950	[0.71– 2.39] [1.46– 24.25]	n.s 0,013 a	1,16 5,13	[0.47– 2.85] [0.70– 37.43]	n.s. n.s.
<b>CORTAZAR 2014</b>	Luminalny A£ Luminalny B	Antracykliny/taksany lub Taksany/Antymetabolit, lub Antracykliny/taksany/ Alkaloidy barwinka różyczkowego/ Agenci antymetabolitów	1986 630	64,8 (DFS)	0,63 0,27	[0.38– 1.04] [0.14– 0.50]	NR NR	0,47 0,29	[0.21– 1.07] [0.13– 0.65]	NR NR
	Luminalny (HR+/HER2-)		2616	64,4 (OS)	0,49	[0.33– 0.71]	NR	NR	NR	NR
<b>TYP NOWOTWÓRU: HER2</b>										
<b>BAYRAKTAR 2012</b>	HER2+	Antracykliny/trastuzumab lub Taksany/sole platyny/trastuzumab	286	26,8	NR	NR	0,003 b	NR	NR	0,008 b
<b>UNTCH 2011</b>		Antracykliny/taksany/trastuzumab	217	41	2,49	[1.22– 5.09]	0,013 a	4,19	[1.42– 17.00]	0,012 a
<b>VON MINCKWITZ 2012</b>	HER2+	CT + trastuzumab CT bez trastuzumabu	665	46,3 46,3	2,85	[1.69– 4.83]	<0,00 1	14,11	[1.93– 103.03]	0.009 b
	Luminalny HER2+£		662		2,10	[0.63– 2.37]	0,04 n.s.	2,05	[1.03– 4.10]	0.04a
	Czysty HER2+		356		1,227	[0.59– 2.36]	n.s.	29,72	[0.63– >1.000]	n.s.
			395		1,180	[3.17– 24.12]	<0,00 1b	0,94	[0.37– 2.41]	n.s.
298	3,953	[1.89– 8.28]	<0,00 1b	13,80 4,91	[1.87–102] [1.75– 13.77]	0.01b 0.002 b				
<b>PICCART-GEBHART 2013</b>	Czysty HER2+££ Luminalny£ HER2+ Czysty HER2+££	Taksany + lapatynib Taksany + trastuzumab Taksany + lapatynib + trastuzumab	232 223	36	0,5 0,34	[0.18–1.13] [0.17– 0.63]	0,13 0,001 b	0,85 0,29	[0.13– 3.42] [0.11– 0.52]	0.84 0.003 b
<b>CORTAZAR 2014</b>	Luminalny HER2+£	Chemioterapia Z trastuzumabem Bez trastuzumabem	385	64,8 (DFS) 64,4 (OS)	0,58	[0.42– 0.82]	NR	0,56	[0.23– 1.37]	NR
	Czysty HER2+££		701		0,25	[0.18– 0.34]		0,57	[0.31– 1.04]	
	HER2+		364		0,39	[0.31– 0.50]		0,08	[0.03– 0.22]	
			471				0,29	[0.17– 0.50]		
			1921				NR	NR		



TABELA 175. C.D.

Autor	Podgrupa	Schemat leczenia	N	Median a follow- up (mies.)	DFS		P pCR vs. Non- pCR	OS		P pCR vs. Non- pCR
					HR	95% CI		HR	95% CI	
<b>TYP NOWOTWÓRU: POTRÓJNIE UJEMNY</b>										
<b>HURLEY 2013</b>	HR-/HER2-	sole platyny	144	48	0,22	[0.10–0.52]	0,009	0,32	[0.14–0.76]	0.009 b
<b>ASAGA 2013</b>		Antracykliny lub Taksany lub Antracykliny/taksany	135	34,8						
<b>VON MINCKWITZ 2012</b>		Antracykliny/taksany lub Taksany/ antymetabolity lub Antracykliny/taksany/leki alkilujące	911	46,3	6,020	[3.92–9.25]	<0,00 1b	12,41	[5.82–26.49]	<0.00 1b
<b>CORTAZAR 2014</b>		Antracykliny/taksany lub Taksany/antymetabolity lub Antracykliny/taksany/alkaloidy barwinka różyczkowego/antymetabolity	1157	64,8 (DFS) 64,4 (OS)	0,24	[0.18–0.33]	NR	0,16	[0.11–0.25]	NR

HR – receptory hormonalne; ER- receptory estrogenowe; E - HR+/HER2/SBR I/II; H - HR+/HER2-/SBR III; S - HR+/HER2+; O, HR-/HER2+; & - chemioterapia z lub bez trastuzumabu; NR – nie raportowano.

a - p < 0.05; b - p < 0.01

Opracowanie własne na podstawie Wang-Lopez

*CZERNIAK*

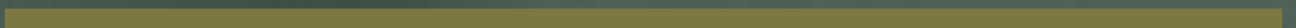


TABELA 176. STRATEGIA WYSZUKIWANIA - CZERNIAK

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba odnalezionych publikacji
#1	Surrogate	39626
#2	Surrogates	6895
#3	Replacement	268246
#4	Outcome	1561874
#5	Outcomes	688956
#6	Endpoint	51447
#7	Endpoints	42010
#8	((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints	2005027
#9	(replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)	58916
#10	((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints))	103423
#11	Melanoma	115335
#12	((((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)))) AND melanoma	316
#13	((((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)))) AND melanoma Filters: Humans; Polish; English	253
#14	((((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)))) AND melanoma Filters: Publication date from 2010/01/01; Humans; Polish; English	124

TABELA 177. PUNKTY KOŃCOWE ODNALEZIONE W BADANIACH KLINICZNYCH

Kategoria	Wykorzystane punkty końcowe (% kategorii)			
	>1 rodzaj nowotworu	Tylko czerniak	Tylko NSCLC	Tylko RCC
<b>ODPOWIEDŹ KLINICZNA(N=79)</b>	Wskaźnik komplikacji (26%) RR (23%) Miejscowa kontrola guza (9%) Całkowita korzyść (8%) Wskaźnik kontroli choroby (3%) CR (1%)	Częściowa odpowiedź (3%)	TTP (8%) ORR (4%) Odpowiedź guza (3%) Poprawa objawów (3%) 3-letnie przeżycie bez miejscowej progresji (1%) Długość hospitalizacji (1%) Poprawa wyników radiologicznych (1%) TFR (1%) Progresja guza (1%) Wskaźnik komplikacji pooperacyjnych (1%)	Wskaźnik marginesu pozytywnego (1%) Wskaźnik udanych operacji (1%)
<b>PROGRESJA CHOROBY(N=66)</b>	PFS (36%) DFS (32%) Przeżycie wolne od nawrotu (23%)	Przeżycie wolne od odległych przerzutów (2%) Miejscowe PFS (2%)	Przeżycie bez objawów (2%) PFS skorygowany jakością (2%)	---
<b>PRZEŻYCIE(N=87)</b>	OS (82%)	---	Zgony związane z lekiem (6%) 5-letnie przeżycie (3%) Śmiertelność specyficzna dla danej przyczyny (3%) 1-letnie przeżycie (2%) Śmiertelność/chorobowość związana z leczeniem (2%) Chorobowość przedoperacyjna (1%)	---
<b>NAWRÓT(N=21)</b>	Wskaźnik miejscowego nawrotu (38%) Wskaźnik nawrotu (14%)	---	Wznowa (14%) Nawrót bezobjawowy (5%) Odległy nawrót (5%) Remisja (5%) Okres bezobjawowy (5%) Wznowa uogólniona (5%) Czas do nawrotu (5%) Czas do wznowy (5%)	---
<b>QOL (N=13)</b>	QOL (N=13)	Jakość życia związana ze zdrowiem (8%)	QoL (92%)	---

TABELA 178. PUNKTY KOŃCOWE ODNALEZIONE W RAPORTACH HTA

Kategoria	Wykorzystane punkty końcowe (% kategorii)			
	>1 rodzaj nowotworu	Tylko czerniak	Tylko NSCLC	Tylko RCC
<b>ODPOWIEDŹ KLINICZNA (N=79)</b>	CR (11%) Czas trwania odpowiedzi (13%) ORR (13%) Ogólna odpowiedź na leczenie (12%) Częściowa odpowiedź (10%) Obiektywna odpowiedź guza (8%) Wskaźnik kontroli choroby (4%) Stabilizacja choroby (4%) Czas do uzyskania odpowiedzi (3%) RR (1%)	Progresja choroby (1%) CR (1%)	Odpowiedź guza (12%) Najlepsza odpowiedź guza (1%) Funkcjonowanie fizyczne (1%) Poprawa objawów (1%) Czas do progresji guza (1%) Czas do pogorszenia objawów zgłaszanych przez pacjenta (1%) Tolerancja (1%)	---
<b>PROGRESJA CHOROBY (N=65)</b>	PFS (72%) TTP (15%)	---	TTF (8%) Czas do pogorszenia objawów (3%)	Czas do pierwszego zdarzenia (2%)
<b>PRZEŻYCIE (N=63)</b>	Mediana OS (83%) 1-letnie przeżycie (13%) 2-letnie przeżycie (5%)	---	---	---
<b>QOL (N=25)</b>	QoL (68%) Jakość życia związana ze zdrowiem (20%)	---	Kwestionariusz specyficzny dla jednostki chorobowej (4%) Ocena objawów w skali dla raka płuc (4%)	Wyniki raportowane przez pacjenta (4%)

# RAK PĘCZERZA MOCZOWEGO

---

TABELA 179. STRATEGIA WYSZUKIWANIA - CZERNIAK

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba odnalezionych publikacji
#1	surrogate	56,044
#2	surrogates	56,044
#3	replacement	492,767
#4	outcome	2,516,648
#5	outcomes	2,516,648
#6	endpoint	125,142
#7	endpoints	125,142
#8	(((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints	2,586,793
#9	(replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints	93,273
#10	((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints))	148,915
#11	„bladder cancer”	2,623
#12	”urothelial cancer”	34,296
#13	(”urothelial cancer”) OR ”bladder cancer”	35,896
#14	(((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints))) AND (“urothelial cancer”) OR ”bladder cancer”	247
#15	(((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints))) AND (“urothelial cancer”) OR ”bladder cancer”) Filters: Humans; Polish; English	205
#16	(((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints))) AND (“urothelial cancer”) OR ”bladder cancer”) Filters: Publication date from 2010/01/01; Humans; Polish; English	125

TABELA 180. CHARAKTERYSTYKA PUBLIKACJI ANALIZOWANYCH WE WSKAZANIU RAK PĘCZERZA

Akronim badania	Rodzaj punktów końcowych (endpoints) wykorzystanych w badaniu	Ogólna charakterystyka badania
GALLAGHER 2008	CTC	Ocena korelacji pomiędzy ilością krążących komórek nowotworowych a liczbą i lokalizacją przerzutów nowotworu u pacjentów z przerzutowym rakiem pęcherza moczowego
YAFI 2011	ORR, mediana OS, wskaźniki toksyczności leczenia (toxicity rates), TTP, OS, LE, CR i PR, mPFS, skala sprawności Karnofsky’ego (Karnofsky performance status)	Przegląd systematyczny badań klinicznych dotyczących pierwszej i drugiej linii leczenia zaawansowanego raka pęcherza moczowego
MEEKS 2012	pCR	Przegląd systematyczny badań prospektywnych, analizy retrospektywne oraz materiały konferencyjne z sympozjów onkologicznych organizowanych w latach 2007-2012 dotyczących chemioterapii okołoperacyjnej oraz pojawiających się metod leczenia MIBC.
STERNBERG 2013	pCR	Przegląd systematyczny danych dotyczących chemioterapii pacjentów z przerzutowym rakiem pęcherza moczowego leczonych terapią adjuwantową i neoadjuwantową
AGARWAL 2014	Korelacja pomiędzy PFS6 z OS12 miesiącu	Przegląd systematyczny wyników 10. badań II fazy dotyczących chemioterapii drugiego rzutu w zaawansowanym raku pęcherza moczowego
YARYAM 2014	Retrospektywna ocena korelacji pomiędzy ORR, PFS oraz OS	Przegląd systematyczny opublikowanych w bazie PubMed (1997-2012) badań dotyczących leczenia drugiej linii zaawansowanego raka pęcherza moczowego opublikowanych w latach 1997-2012 bazie PubMed.
CHIU 2015	pCR, QoL	Przegląd systematyczny publikacji w bazie Medline dotyczących raka pęcherza moczowego, projektowania badań klinicznych oraz nowych terapii onkologicznych
LIBERTI 2015	OS, DOR, choroba stabilna, PFS, ORR, QoL	Ocena 50. wniosków o pozwolenie o dopuszczenie do europejskiego obrotu rynkowego dla terapii onkologicznych dotyczących różnych grup nowotworów.
LIANG 2018	Ocena korelacji pomiędzy PFS, a OS	Przegląd systematyczny RCT w zaawansowanym/przerzutowym raku uroterialnym.
SONPAVDE 2015	CR	Przegląd systematyczny - oszacowanie wartości wskaźnika CR, w odniesieniu do systemowej terapii ratunkowej w zaawansowanym raku pęcherza moczowego.

TABELA 180. C.D.

Akronim badania	Rodzaj punktów końcowych (endpoints) wykorzystanych w badaniu	Ogólna charakterystyka badania
CAMBIER 2016	TTR, RFS, TTP, DSS, OS	Przegląd systematyczny - określenie czynników prognostycznych u pacjentów z NMIBC leczonych od 1 do 3 lat terapią prątkami BCG przed wykonaniem elektroresekcji przezcewkowej guza pęcherza moczowego.
KAMAT 2016	TTR, RFS, CR, czas odpowiedzi raka przedinwazyjnego (ang. carcinoma in situ, CIS). TTP, DSS, OS, toksyczność, nasilenie choroby, QoL.	Rekomendacje Międzynarodowej Grupy Raka Pęcherza Moczowego (expert consensus) dotyczące zalecanych sposobów projektowania i prowadzenia badań klinicznych w odniesieniu do raka pęcherza moczowego bez naciekania warstwy mięśniowej (NMIBC).
FDA 2016	DOR, CR, pCR, opóźnienie wykonania cystektomii,	Wytyczne FDA dla podmiotów ubiegających się o dopuszczenie do obrotu dla technologii lekowych oraz biologicznych we wskazaniu nieodpowiadający na leczenie z użyciem BCG NMIBC
SHARMA 2016	- proporcja pacjentów z potwierdzoną przez badacza ORR, bezpieczeństwo terapii, DOR, PFS, OS	Wieloośrodkowe, otwarte badanie oceniające działanie i bezpieczeństwo nivolumabu u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem pęcherza moczowego, u których choroba rozwinęła się po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie.
SHARMA 2017	ORR, PFS, OS.	Ocena nivolumabu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym pęcherza moczowego, po progresji choroby podczas lub po zakończeniu leczenia chemioterapią na bazie platyny lub po progresji choroby w czasie 12 miesięcy od czasu leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego chemioterapią na bazie platyny.

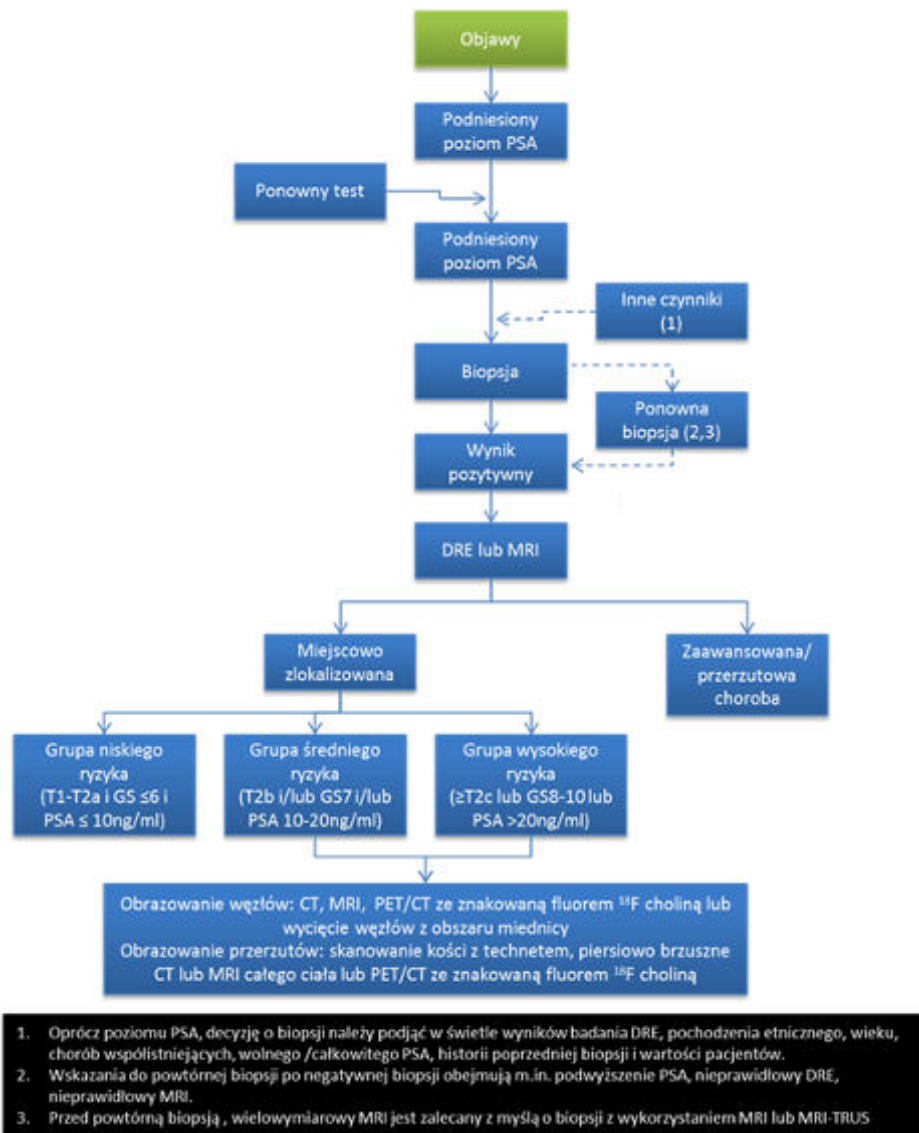
*RAK GRUCZOŁU  
KROKOWEGO*

---



TABELA 181. STRATEGIA WYSZUKIWANIA RGK

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba odnalezionych publikacji
#1	surrogate	64 128
#2	surrogates	64 128
#3	replacement	547,750
#4	outcome	2,936,213
#5	outcomes	2,936,213
#6	endpoint	149,532
#7	endpoints	149,532
#8	((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints	3,017,311
#9	(((surrogate) OR surrogates) OR replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)	126,154
#10	"prostate cancer"	133,745
#11	"prostate cancers"	6,615
#12	"prostatic cancer"	6,966
#13	"prostatic cancers"	307
#14	"prostate neoplasm"	176
#15	"prostate neoplasms"	1,763
#16	"prostatic neoplasm"	271
#17	"prostatic neoplasms"	142,755
#18	"cancer of the prostate"	1,980
#19	"cancer of prostate"	124
#20	((((((((("prostate cancer") OR "prostate cancers") OR "prostatic cancer") OR "prostatic cancers") OR "prostate neoplasm") OR "prostate neoplasms") OR "prostatic neoplasm") OR "prostatic neoplasms") OR "cancer of the prostate") OR "cancer of prostate"	179,108
#21	((((((((("prostate cancer") OR "prostate cancers") OR "prostatic cancer") OR "prostatic cancers") OR "prostate neoplasm") OR "prostate neoplasms") OR "prostatic neoplasm") OR "prostatic neoplasms") OR "cancer of the prostate") OR "cancer of prostate")) AND (((surrogate) OR surrogates) OR replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints))	815
#22	((((((((("prostate cancer") OR "prostate cancers") OR "prostatic cancer") OR "prostatic cancers") OR "prostate neoplasm") OR "prostate neoplasms") OR "prostatic neoplasm") OR "prostatic neoplasms") OR "cancer of the prostate") OR "cancer of prostate")) AND (((surrogate) OR surrogates) OR replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)) Filters: Humans; English; Polish	693
#23	((((((((("prostate cancer") OR "prostate cancers") OR "prostatic cancer") OR "prostatic cancers") OR "prostate neoplasm") OR "prostate neoplasms") OR "prostatic neoplasm") OR "prostatic neoplasms") OR "cancer of the prostate") OR "cancer of prostate")) AND (((surrogate) OR surrogates) OR replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)) Filters: Publication date from 2010/01/01; Humans; English; Polish	518
#24	((((((((("prostate cancer") OR "prostate cancers") OR "prostatic cancer") OR "prostatic cancers") OR "prostate neoplasm") OR "prostate neoplasms") OR "prostatic neoplasm") OR "prostatic neoplasms") OR "cancer of the prostate") OR "cancer of prostate")) AND (((surrogate) OR surrogates) OR replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)) Filters: Clinical Study; Clinical Trial; Meta-Analysis; Review; Systematic Reviews; Publication date from 2010/01/01; Humans; English; Polish	186



RYСУNEK 22. DIAGNOSTYKA WG. ESMO 2017

TABELA 182. KLASYFIKACJA TNM (ANG. TUMOR NODE METASTASIS) ZAAWANSOWANIA RGK

T	Guz pierwotny		
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego		
T0	Nie ma dowodów na istnienie guza pierwotnego		
T1	Guz klinicznie niejawny: nie stwierdza się go na podstawie badania palpacyjnego ani nie wykazują go badania obrazowe	T1c	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego w <5% wyciętej tkanki gruczołu krokowego
		T1b	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego w >5% wyciętej tkanki gruczołu krokowego
		T1c	Guz rozpoznany na podstawie biopsji igłowej (wykonanej np. z powodu zwiększenia się stężenia PSA w surowicy)
T2	Guz klinicznie niejawny: nie stwierdza się go na podstawie badania palpacyjnego ani nie wykazują go badania obrazowe	T2a	Guz zajmuje połowę jednego z płatów lub mniej
		T2b	Guz zajmuje więcej niż połowę jednego z płatów, ale nie dwa płaty
		T2c	Guz zajmuje dwa płaty
T3	Guz nacieka torebkę gruczołu krokowego <sup>2</sup>	T3a	Naciekanie pozatorebkowe (jednostronne lub obustronne) z jednoczesnym naciekiem mikroskopowym szyi pęcherza moczowego
		T3b	Guz nacieka pęcherzyk(i) nasienny(e)
T4	Guz jest nieruchomy lub nacieka tkanki okoliczne inne niż pęcherzyki nasienne: szyję pęcherza, zwieracz zewnętrzny cewki moczowej, odbytnicę, mięsień dźwigacz odbytu i/lub ścianę miednicy		

TABELA 182. C.D.

N	Okoliczne (regionalne) węzły chłonne 3	
NX	Nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych	
N0	Nie stwierdza się przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych	
N1	Przerzut(y) w okolicznych węzłach chłonnych	
M	Przerzuty odległe 4	
MX	Nie można ocenić przerzutów odległych	
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych	
M1	Przerzuty odległe	M1a Przerzut(y) w jednym lub wielu pozaregionalnych węzłach chłonnych
		M1b Przerzut(y) do kości
		M1c Przerzut(y) o innym umiejscowieniu

1: Guz rozpoznany na podstawie biopsji igłowej w jednym lub obu płatach gruczołu krokowego, lecz niewyczuwalny w badaniu palpacyjnym ani niewidoczny w badaniach obrazowych klasyfikowany jest jako T1c.

2: Guz naciekający wierzchołek gruczołu krokowego lub torebkę narządu (lecz bez jej przekroczenia), klasyfikowany jest jako pT3, a nie pT2.

3: Przerzuty nie większe niż 0,2 cm mogą być opisywane jako pN1.

4: Jeżeli przerzuty są mnogie, podstawę klasyfikacji stanowi przerzut najbardziej zaawansowany.

Opracowano na podstawie Wytyczne postępowania u chorych na raka stercza, Polskie Towarzystwo Urologiczne, 2011

TABELA 183. ZWALIDOWANE MARKERY DLA RGK I CRPC

Kategoria	Marker
Markery związane z nowotworem	<ul style="list-style-type: none"> <li>PSA i PSA oznaczane za pomocą RT-PCR</li> <li>Kinetyka PSA</li> <li>Liczba krążących komórek nowotworowych (CTC)</li> <li>Ki-67</li> <li>Bcl-2</li> <li>TMPRSS2-ERG</li> <li>Chromogranina-A (guzy neuroendokrynne)</li> <li>Enolaza specyficzna dla neuronu (guzy neuroendokrynne)</li> <li>Stożek złośliwości wg Gleasona</li> </ul>
Markery obrotu kostnego – markery resorpcji kości/kościotworzenia(ocena tempa przemian metabolicznych kości)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fosfataza alkaliczna (ang. alkaline phosphatase, ALK)</li> <li>Winianooporna kwaśna fosfataza izoenzym b (ang. tartrate-resistant acid phosphatase-b, TRAP-b)</li> <li>C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I (ang. collagen type I crosslinked C-telopeptide, CTX)</li> <li>N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I (ang. procollagen I aminoterminal propeptide, PINP)</li> </ul>
Niespecyficzne pomiary laboratoryjne	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niedokrwistość/hemoglobina</li> <li>Dehydrogenaza mleczanowa( ang. lactate dehydrogenase, LDH)</li> <li>Albumina</li> <li>Białko C-reaktywne (CRP)</li> <li>Stosunek neutrofilów do limfocytów</li> <li>Poziom interleukiny-6</li> </ul>
Parametry związane z pacjentem	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stan sprawności</li> <li>Wiek</li> <li>Ból</li> </ul>
Typ progresji i/lub dystrybucja przerzutowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przerzuty narządowe</li> <li>Liczba obszarów zajętych przerzutami przerzutów</li> <li>Rodzaj przerzutu (kość, mierzalne tylko za pomocą PSA)</li> </ul>

TABELA 184. SUGEROWANE PUNKTY KOŃCOWE W BADANIACH KLINICZNYCH W PRZERZUTOWYM RAKU GRUCZOŁU KROKOWEGO

		PCWG2 (2008)	PCWG3 (2015)
Markery mierzone we krwi	PSA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Należy zapisać zmianę procentową (wzrost lub spadek) od linii bazowej poziomu wyjściowego do poziomu (wzrost lub spadek) po 12 tygodniach i oddzielnie, maksymalną zmianę (wzrost lub spadek) w dowolnym momencie, korzystając z wykresu wodospadu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zachowane z wyjątkiem czasu pomiaru uwzględnianego w badaniu</li> <li>PCWG3: 8-9 lub 12 tygodni.</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Definicja progresji:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Po spadku PSA w stosunku do wartości wyjściowej po leczeniu zasadniczym: rekordowy czas od rozpoczęcia leczenia do pierwszego wzrostu PSA, który wynosi <math>\geq 25\%</math> i <math>\geq 2\text{ng/ml}</math> powyżej nadiru, potwierdzony przez drugą wartość uzyskaną w badaniu 3 lub więcej tygodni później (tj. potwierdzony trend wzrostowy).</li> <li>Brak spadku PSA w stosunku do wartości wyjściowej po leczeniu zasadniczym: wzrost stężenia PSA <math>\geq 25\%</math> i <math>\geq 2\text{ng/ml}</math> po 12 tygodniach.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oddzielne należy zgłaszać odsetek pacjentów, którzy przeszli radykalną prostatektomię i osiągnęli nadir PSA niższy niż 0,2ng/ml i pacjentów pierwotnie leczonych radioterapią, którzy osiągnęli nadir PSA poniżej 0,5ng/ml</li> <li>Należy opisać bezwzględne zmiany PSA w czasie od linii bazowej poziomu wyjściowego do najlepszej odpowiedzi.</li> </ul>
	CTC	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wzrastająca liczba CTC jest związana z gorszym rokowaniem.</li> <li>Zmiana niekorzystna - pięć lub więcej komórek na 7,5 ml krwi, zmiana korzystna - cztery lub mniej komórek na 7,5 ml krwi.</li> </ul>
	LDH, całkowita fosfataza alkaliczna, fosfataza alkaliczna specyficzna dla kości, N-teloptyd w moczu, hemoglobina, NLR	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opis zmian w czasie może zawierać proporcje pokazujące normalizację poziomu danego biomarkera i/lub wykresu kaskadowego procentowej zmiany wartości wyjściowej w danym biomarkerze.</li> </ul>
Biomarkery obrazowania	Węzły chłonne, Trzewia (płuca, wątroba, nadnercza, CNS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Należy zastosować kryteria RECIST dla progresji, z dodatkowym wymogiem, że progresja zostanie potwierdzona przez późniejszy drugi skan (<math>\geq 6</math> tygodni) później (drugi skan jest szczególnie ważny dla terapii biologicznych lub , gdy przewidywany wpływ na PSA jest opóźniony lub dla terapii biologicznych).</li> <li>Należy pamiętać, że w przypadku niektórych zabiegów zmiana może się zwiększyć, zanim się zmniejszy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Należy stosować kryteria RECIST 1.1, ale jednocześnie dokładnie rejestrować rodzaj postępu (rozwój istniejących zmian vs rozwój nowych zmian) osobno dla danej strony ciała.</li> <li>Zalecenia dotyczą zarówno nmCRPC, jak i mCRPC.</li> </ul>
	Węzły chłonne	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>O progresji może świadczyć fakt, gdy wcześniej normalne (&lt;1,0-cm) węzły chłonne wzrosły o <math>\geq 5</math> mm w osi krótkiej od wielkości wyjściowej lub nadiru, bądź mieć wielkość <math>\geq 1,0</math> cm na osi krótkiej.</li> <li>Węzły chłonne, które przeszły do 1,0 cm i mniej niż 1,5 cm, są patologiczne, jednak podlegają klinicznej ocenie i nie są mierzalne.</li> <li>W przypadku istniejącej patologicznej adenopatii (&gt; 1,5 cm) progresja jest definiowana według RECIST 1.1.</li> </ul>
Biomarkery obrazowania: kość	mCRPC	<ul style="list-style-type: none"> <li>Co najmniej 2 nowe zmiany na pierwszym skanie kości po leczeniu, z co najmniej 2 dodatkowymi zmianami na następnym skanie (zasada 2+2).</li> <li>Jeśli na kolejnym (potwierdzającym) skanie są widoczne co najmniej dwie dodatkowe nowe zmiany, za datę progresji uznaje się datę pierwszego skanu po leczeniu, gdy dokumentowano dwie pierwsze nowe zmiany chorobowe.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zachowane.</li> </ul>
	nmCRPC	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Progresja ze stadium choroby nieprzerzutowej do przerzutowej definiowana jest jako jakakolwiek nowa jednoznaczna zmiana patologiczna lub nowe uszkodzenie kości, z wyjątkiem przypadku, gdy zmiana pojawia się w pierwszym skanie po leczeniu (w takiej sytuacji należy udokumentować zdarzenie i kontynuować leczenie do pojawienia się 2 dodatkowych nowych zmian – ponowna ocena).</li> </ul>

TABELA 184. C.D.

	PCWG2 (2008)	PCWG3 (2015)
<b>Wyniki raportowane przez pacjenta (PROs)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rozważać niezależnie od innych miar wyniku.</li> <li>Zignorować wczesne zmiany (<math>\leq 12</math> tygodni) w bólu lub HRQoL pod nieobecność przekonujących dowodów mówiących o progresji.</li> <li>Potwierdzić odpowiedź lub postęp bólu lub punkty końcowe HRQoL <math>\geq 3</math> tygodnie później.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena bolesności wymaga populacji pacjentów z klinicznie znaczącym bólem w punkcie wyjściowym (np. <math>\geq 4</math> w 10-punktowej skali natężenia bólu) i odpowiedzi zdefiniowanej jako istotna klinicznie poprawa wyniku w następnym punkcie czasowym (np. 30% względna lub 2-punktowa poprawa w stosunku do wartości wyjściowej po 12 tygodniach, potwierdzona co najmniej 2 tygodnie później, bez ogólnego wzrostu użycia opiatów).</li> <li>Ocena bólu powinna być przeprowadzona po przerwaniu leczenia i ponownie, jeśli to możliwe (np. 2 do 4 tygodni później).</li> <li>Należy również uwzględnić czas do pogorszenia funkcji fizycznej i/lub punktacji HRQoL z a priori zdefiniowanymi progami dla klinicznie znaczących zmian wyniku pogorszenia (oparte na wcześniej opublikowanych danych dla wybranego kwestionariusza).</li> </ul>

TABELA 185. SUGEROWANA CZĘSTOTLIWOŚĆ OCENY MARKERÓW W CRPC

Marker	PCWG2 (2008)	PCWG3 (2015)
PSA	Wg cyklu (co 3 lub 4 tygodnie)	Wg cyklu (co 3 lub 4 tygodnie)
ALK, LDH	Wg cyklu (co 3 lub 4 tygodnie)	Wg cyklu (co 3 lub 4 tygodnie)
Pełna liczba krwinek	-	Wg cyklu (co 3 lub 4 tygodnie)
Liczba krążących komórek nowotworowych (ang. circulating tumor cells, CTC)	-	Wg cyklu (co 3 lub 4 tygodnie)
Skan kości	Co 12 tygodni	Co 8 do 9 tygodni przez pierwsze 24 tygodnie, następnie co 12 tygodni [a]
CT/MRI	Co 12 tygodni	Co 8 do 9 tygodni przez pierwsze 24 tygodnie, następnie co 12 tygodni [a]
Wyniki raportowane przez pacjenta	-	Wg cyklu (co 3 lub 4 tygodnie)
Zużycie analgetyków (opioidy/leki nieopiodowe)	-	Wg cyklu (co 3 lub 4 tygodnie)

[a]: Mogą istnieć wyjątki od tych sugestii: w przypadku nmCRPC zaleca się trwające 16 tygodni interwały oceny obrazowania.

U osób długotrwale reagujących na leczenie (>2 do 3 lat do uzyskania klinicznej korzyści, bez objawów klinicznych lub progresji biomarkerów), uzasadniona jest obniżona częstotliwość obrazowania, tj. 16 do 24 tygodni (4 do 6 miesięcy).

*RAK JEKITA  
GRUBEGO*

---

TABELA 186. STRATEGIA WYSZUKIWANIA – RJG

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba odnalezionych publikacji
#1	surrogate	43315
#2	surrogates	7628
#3	replacement	287325
#4	outcome	1699317
#5	outcomes	800927
#6	endpoint	58425
#7	endpoints	47354
#8	((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints	2214735
#9	((surrogate) OR surrogates) OR replacement	335451
#10	(((surrogate) OR surrogates) OR replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)	77021
#11	"colorectal cancer"	87465
#12	"colorectal cancers"	8238
#13	"colorectal neoplasm"	553
#14	"colorectal neoplasms"	81340
#15	"colorectal tumor"	1809
#16	"colorectal tumors"	3162
#17	"colorectal carcinoma"	13077
#18	"colorectal carcinomas"	3875
#19	Search (((((((("colorectal carcinomas" OR "colorectal carcinoma") OR "colorectal tumors") OR "colorectal tumor") OR "colorectal neoplasms") OR "colorectal neoplasm") OR "colorectal cancers") OR "colorectal cancer"	120503
#20	Search (((((((("colorectal carcinomas" OR "colorectal carcinoma") OR "colorectal tumors") OR "colorectal tumor") OR "colorectal neoplasms") OR "colorectal neoplasm") OR "colorectal cancers") OR "colorectal cancer"))) AND (((surrogate) OR surrogates) OR replacement)) AND (((endpoints) OR endpoint) OR outcomes) OR outcome))	354
#21	Search (((((((("colorectal carcinomas" OR "colorectal carcinoma") OR "colorectal tumors") OR "colorectal tumor") OR "colorectal neoplasms") OR "colorectal neoplasm") OR "colorectal cancers") OR "colorectal cancer"))) AND (((surrogate) OR surrogates) OR replacement)) AND (((endpoints) OR endpoint) OR outcomes) OR outcome)) Filters: Humans; English; Polish	310
#22	Search (((((((("colorectal carcinomas" OR "colorectal carcinoma") OR "colorectal tumors") OR "colorectal tumor") OR "colorectal neoplasms") OR "colorectal neoplasm") OR "colorectal cancers") OR "colorectal cancer"))) AND (((surrogate) OR surrogates) OR replacement)) AND (((endpoints) OR endpoint) OR outcomes) OR outcome)) Filters: Publication date from 2010/01/01; Humans; English; Polish	176
#23	Search (((((((("colorectal carcinomas" OR "colorectal carcinoma") OR "colorectal tumors") OR "colorectal tumor") OR "colorectal neoplasms") OR "colorectal neoplasm") OR "colorectal cancers") OR "colorectal cancer"))) AND (((surrogate) OR surrogates) OR replacement)) AND (((endpoints) OR endpoint) OR outcomes) OR outcome)) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Publication date from 2010/01/01; Humans; English; Polish	33

TABELA 187. KLASYFIKACJA TNM UICC 2016

PARAMETR	CHARAKTERYSTYKA		
T	Guz pierwotny		
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony		
T0	Brak guza pierwotnego		
TIS	Rak in situ (wewnątrz nabłonka lub naciek blaszki właściwej błony śluzowej)		
T1	Guz nacieka warstwę podśluzówkową		
T2	Guz nacieka błonę mięśniową właściwą		
T3	Guz nacieka warstwę podsudowiczą lub niepokryte otrzewną tkanki okołookrężnicze lub okołodbytnicze		
T4	Guz bezpośrednio nacieka inne narządy lub struktury anatomiczne i/lub powoduje perforację otrzewnej trzewnej	T4A	Guz powoduje perforację otrzewnej trzewnej
		T4B	Guz bezpośrednio nacieka inne narządy lub struktury anatomiczne
N	REGIONALNE WĘZŁY CHŁONNE		
NX	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione		
N0	Brak przerzutu w regionalnych węzłach chłonnych		
N1	Przerzuty w 1-3 regionalnych węzłach chłonnych	N1A	Przerzut w 1 węzle chłonnym
		N1B	Przerzut w 2-3 węzłach chłonnych
		NTC	Depozyt komórek nowotworowych w warstwie podsudowiczej lub niepokrytych otrzewną tkankach miękkich okołookrężniczych lub okołodbytnicznych, bez przerzutów do węzłów
N2	Przerzuty w co najmniej 4 regionalnych węzłach chłonnych	N2A	Przerzuty w 4-6 regionalnych węzłach chłonnych
M	PRZERZUTY		
M0	Brak przerzutów		
M1	Obecny przerzut	M1A	Przerzut ograniczony do jednego narządu (wątroby, płuc, jajnika, nie regionalnych węzłów chłonnych), bez przerzutów dootrzewnowych
		M1B	Przerzut w więcej niż jednym narządzie
		M1C	Przerzuty do otrzewnej z lub bez udziału innych narządów

TABELA 188. LECZENIE RAKA OKRĘŻNICY I RAKA ODBYTNICY, PTOK 2015

LECZENIE	Rak okrężnicy	Rak odbytnicy
<b>LECZENIE CHIRURGICZNE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bez przerzutów odległych – resekcja odpowiedniego fragmentu jelita wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi, zależnie od lokalizacji guza i unaczynienia jelita (resekcja odcinkowa, hemikolektomia, hemikolektomia poszerzona, kolektomia).</li> <li>• obecność synchronicznych resekcyjnych przerzutów do wątroby lub płuc – odcinkowe wycięcie jelita z jednoczesną lub następową resekcją zmian w wątrobie lub płucach;</li> <li>• obecność synchronicznych nieresekcyjnych przerzutów do wątroby lub płuc (ale możliwych do resekcji po ChT) – indukcyjna ChT, po 2–3 miesiącach ocena odpowiedzi obiektywnej i ponowne rozważenie możliwości wykonania zabiegu radykalnego;</li> <li>• nowotwory trwale nieoperacyjne – resekcja jako metoda paliatywna (resekcja jelita, zespolenie omijające, kolostomia obarczająca, endoskopowe protezowanie zwężenia);</li> <li>• przypadki doraźne – niedrożność jelita grubego spowodowana nowotworem prowadząca do perforacji – bezwzględne wskazanie do leczenia operacyjnego w trybie nagłym lub, co jest korzystniejsze, przyspieszonym;</li> <li>• potrzeba wytworzenia sztucznego połączenia między światłem jelita a powłokami jamy brzusznej – przetoka okrężnicza (kolostomia);</li> <li>• laparoskopowe usunięcie okrężnicy;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T1–2N0M0 - wycięcie przezodbytowe, przednia resekcja odbytnicy lub brzuszno-kroczone (krzyżowe) odcięcie odbytnicy.</li> <li>• Rak w dolnej i środkowej 1/3 części odbytnicy - całkowite wycięcie mezorektum.</li> <li>• Rak w górnej części odbytnicy (powyżej załamka otrzewnej) - wycięcie mezorektum</li> <li>• Należy zawsze dążyć do zachowania zwieraczy.</li> <li>• Zasady leczenia chirurgicznego choroby przerzutowej są podobne jak raka okrężnicy.</li> <li>• Uogólniony rak odbytnicy - paliatywne zabiegi endoskopowe (udrażniające, tamujące krwawienie) w zależności od dominujących objawów. Jeżeli spodziewany czas przeżycia jest dłuższy niż 3 mies., należy rozważyć paliatywne leczenie operacyjne (wycięcie ogniska pierwotnego lub wyłonienie stomii), gdy chory zgłasza dolegliwości.</li> <li>• Napromieniowanie skojarzone z wycięciem miejscowym</li> </ul>
<b>RADIOTERAPIA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie zaleca się, wyłącznie u chorych z ryzykiem nieradykalnej operacji.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radykalną, samodzielną RT stosuje się tylko u chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe.</li> <li>• Stosuje się radioterapię paliatywną.</li> </ul>



TABELA 188. C.D.

Leczenie		Rak okrężnicy					Rak odbytnicy
ChT RT	Przedoperacyjna	-					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezwzględnym wskazaniem do RT przedoperacyjnego jest stwierdzenie naciekania powięzi mezorektum</li> <li>• RT w tygodniu poprzedzającym operację skojarzone z CHT fluorouracyłem z folinianem wapnia lub kapecytabiną z operacją odroczoną do około 6 tygodni po zakończeniu napromieniania.</li> <li>• CHT przedoperacyjna u chorych na raka nieresekcyjnego - RT skojarzona z CHT fluorouracyłem z folinianem wapnia lub kapecytabiną z operacją odroczoną do około 6 tygodni po zakończeniu napromieniania.</li> </ul>
	Pooperacyjna						<ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy rozważyć u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi nieleczonych przedoperacyjnie.</li> </ul>
ChT	Leczenie farmakologiczne	Zaawansowany	Przerzutowy	Przerzutowy, po metastazektomii*	ChT dootrzewnowa w zrakowaceni otrzewnej		
	1. linia leczenia	LVFU2	+	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferuje się schematy zawierające oksaliplatynę (np. FOLFOX-4, FOLFOXIRI), ponownej oceny operacyjności należy dokonać najpóźniej po 12 tygodniach leczenia.</li> <li>• Nie ustalono, czy dodanie do ChT leków ukierunkowanych molekularnie (np. Anty-EGFR), może zwiększyć skuteczność wstępnej terapii i wpłynąć na poprawę rokowania.</li> <li>• Jeśli metastazektomia dotyczy chorych z przerzutami metachronicznymi, rola uzupełniającej ChT jest niepewna.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych w dobrym stanie sprawności z umiarkowanym zrakowaceniem otrzewnej w przebiegu wrażliwego na chemioterapię raka jelita grubego zaleca się wykonanie całkowitej operacji cytoredukcji w połączeniu z dootrzewnową ChT w hipertermii (HIPEC, ang. hyperthermic intra peritoneal chemotherapy)</li> <li>• Po wykonaniu całkowitej cytoredukcji najczęściej stosuje się dootrzewnowo mitomycynę C lub oksaliplatynę jednocześnie podając dożylnie FU z folinianem wapnia, a następnie kontynuuje się ChT systemową.</li> <li>• Wyłącznie paliatywne systemowe leczenie chorych operacyjnych z ograniczonym zrakowaceniem otrzewnej w przebiegu raka jelita grubego (w tym także przerzutami raka okrężnicy do jajnika) jest mało skuteczne.</li> </ul>	
		Kapecytabina	+	-			
		FOLFOX-4	+	+			
		FOLFOXIRI	+	+			
		FOLFIRI	+	-			
		CAPOX (XE-LOX)	+	+			
		Monoterapia irynotekaniem	+	-			
	2. linia leczenia	Bewacyzumab	+	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie zdefiniowano roli uzupełniającej ChT w raku odbytnicy – stosuje się ją na ogół w tym samym wskazaniu jak w raku okrężnicy, zwłaszcza u chorych poddawanych tylko przedoperacyjnej RT. Wg wskazań rejestracyjnych ChT adjuwantowa składa się z fluorouracylu i folinianu wapniowego – najlepiej w postaci wydłużonych wlewów dożylnych.</li> <li>• Zasady dotyczące chemioterapii przerzutowego raka odbytnicy są podobne jak raka okrężnicy.</li> </ul>		
		FOLFOX-4	+	+			
		FOLFIRI	-	+			
		Monoterapia irynotekaniem	-	+			
		LVFU2	-	+			
		Kapecytabina	-	+			
Terapia ukierunkowana molekularnie	Anty- VEGF	Bewacyzumab	+	-			
	Anty-EGFR	Cetuksymab	+	-			
		Panitumumab	+	-			
	Inhibitor VEGF	Aflibercept	+	-			
	Inhibitor wielokinazowy	Regorafenib	-	+			

\* chirurgiczne usunięcie przerzutów z wątroby

# *RAK PŁUCA*

---

TABELA 189. STRATEGIA WYSZUKIWANIA – RAK PŁUCA, 18.09.2018

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba odnalezionych publikacji
#1	Surrogate	42693
#2	Surrogates	7499
#3	Replacement	284370
#4	Outcome	1676897
#5	Outcomes	782201
#6	Endpoint	57253
#7	Endpoints	46434
#8	((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints	2179728
#9	(replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)	64935
#10	(surrogate) OR surrogates	48236
#11	((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints))	112922
#12	„lung cancer”	135693
#13	(((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)))) AND „lung cancer”	823
#14	(((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)))) AND „lung cancer” Filters: Humans; Polish; English	668
#15	(((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)))) AND „lung cancer” Filters: Publication date from 2010/01/01; Humans; Polish; English	379

*RAK  
NERKOWOKOMÓRKOWY*

---

TABELA 190. STRATEGIA WYSZUKIWANIA - RAK NERKOWOKOMÓRKOWY, 25.02.2021

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba odnalezionych publikacji
#1	Surrogate	39626
#2	Surrogates	6895
#3	Replacement	268246
#4	Outcome	1561874
#5	Outcomes	688956
#6	Endpoint	51447
#7	endpoints	42010
#8	((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints	2005027
#9	(replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)	58916
#10	((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints))	103423
#11	„renal cel carcinoma”	47346
#12	((((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)))) AND "renal cel carcinoma"	265
#13	((((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)))) AND "renal cel carcinoma" Filters: Humans; Polish; English	219
#14	((((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)))) AND "renal cel carcinoma" Filters: Publication date from 2010/01/01; Humans; Polish; English	137

TABELA 191. KLASYFIKACJA TNM WE WSKAZANIU RAK NERKOWOKOMÓRKOWY, 25.02.2021

T	GUZ PIERWOTNY		
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego		
T0	Nie ma dowodów na istnienie guza pierwotnego		
T1	Największy wymiar guza nie przekracza 7 cm; guz ograniczony do nerki	T1a	Najmniejszy wymiar guza nie przekracza 4 cm; guz ograniczony do nerki
		T1b	Największy wymiar guza mieści się w przedziale 4-7 cm; guz ograniczony do nerki
T2	Największy wymiar guza przekracza 7 cm; guz ograniczony do nerki	T2a	Największy wymiar guza nie przekracza 10 cm; ograniczony do nerki
		T2b	Największy wymiar guza przekracza 10 cm; ograniczony do nerki
T3	Guz wrasta w duże naczynia żyłne lub nacieka tkanki okołonerkowe. Nie nacieka nadnercza po stronie zajętej nerki i nie przekracza powięzi nerkowej.	T3a	Guz nacieka żyłę nerkową lub jej duże odgałęzienia segmentalne albo okołonerkową tkankę tłuszczową lub zatoki nerki, ale nie przekracza powięzi nerkowej.
		T3b	Naciek żyły głównej poniżej przepony
		T3c	Naciek żyły głównej lub jej ściany powyżej przepony
T4	Guz naciekający poza powięź nerkową (włączając zajęcie nadnercza po stronie zajętej nerki)		
N	Okoliczne (regionalne) węzły chłonne		
NX	Nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych		
N0	Nie stwierdza się przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych		
N1	Przerzut(y) w okolicznych węzłach chłonnych		
M	Przerzuty odległe		
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych		
M1	Przerzuty odległe		

TABELA 192. STOPNIE ZAAWANSOWANIA PATOLOGICZNEGO RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO

Stadium	Guz	Węzły chłonne	Przerzuty odległe
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV	T4	dowolne	M0
	dowolne	dowolne	M1

TABELA 193. PORÓWNANIE SKAL PROGNOSTYCZNYCH MSKCC I IMDC

Skala MSKCC		
Czynniki ryzyka	Kategoria prognostyczna	Mediana OS (miesiące)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stan sprawności według Karnofsky'ego &lt; 80%</li> <li>• Czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia &lt; 1 roku</li> <li>• Stężenie hemoglobiny poniżej DGN</li> <li>• Skorygowane stężenie wapnia &gt; GGN</li> <li>• Stężenie dehydrogenazy mleczanowej &gt; GGN</li> </ul>	Korzystna (0 czynników)	30
	Pośrednia (1-2 czynników)	14
	Niekorzystna (co najmniej 3 czynniki)	5
Skala IMDC		
Czynniki ryzyka	Kategoria prognostyczna	Mediana OS (miesiące) dla pierwszej; I drugiej linii leczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stan sprawności według Karnofsky'ego &lt; 80%</li> <li>• Czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia &lt; 1 roku</li> <li>• Stężenie hemoglobiny poniżej DGN</li> <li>• Skorygowane stężenie wapnia &gt; GGN</li> <li>• Liczba neutrofilii &gt; GGN</li> <li>• Liczba płytek &gt; GGN</li> </ul>	Korzystna (0 czynników)	43,2; 35,3
	Pośrednia (1-2 czynników)	22,5; 16,6
	Niekorzystna (co najmniej 3 czynniki)	7,8; 5,4

TABELA 194. BADANIA KLINICZNE OCENIAJĄCE INHIBITORY PUNKTÓW KONTROLNYCH W POŁĄCZENIU Z INHIBITORAMI KINAZY TYROZYNOWEJ ORAZ IMMUNOTERAPIE CELOWANE W MONO LUB POLITERAPII, STAN NA 03.2020

Kod NCT	Oceniana terapia	Komparator	Faza	Histologia	1-rz. punkt końcowy	Linia leczenia	Status badania
<b>BADANIA KLINICZNE OCENIAJĄCE INHIBITORY PUNKTÓW KONTROLNYCH W POŁĄCZENIU Z INHIBITORAMI KINAZY TYROZYNOWEJ</b>							
NCT03260894	PEM + EPA	SUN/PAZ	III	ccRCC	<b>ORR</b>	pierwsza	aktywne, brak dalszej rekrutacji
NCT02811861	LEW + EWE/PEM	SUN	III	ccRCC	<b>PFS</b>	pierwsza	aktywne, brak dalszej rekrutacji
NCT03141177	NIW + KAB	SUN	III	ccRCC	<b>PFS</b>	pierwsza	aktywne, brak dalszej rekrutacji
NCT03793166	NIW, IPI, KAB	NIW / NIW + KAB	III	ccRCC	OS	pierwsza	rekrutacja trwa
NCT03937219	NIW, IPI, KAB	NIW + IPI + PLB	III	ccRCC	<b>DFSS</b>	pierwsza	rekrutacja trwa
NCT03680521	SIT + NIW	-	II	ccRCC	<b>ORR</b>	pierwsza	rekrutacja trwa
NCT02960906	NIW, IPI, PAZ, SUN	-	II	ccRCC	<b>ORR</b>	pierwsza	rekrutacja trwa
NCT03736330	AKS + PEM + D-CIK	-	II	ccRCC	<b>ORR</b>	druga i kolejne	rekrutacja trwa
NCT02819596	SAW, DUR, TRE	-	II	ccRCC i pRCC	<b>DLT, ORR</b>	druga i kolejne	nieznany
NCT02964078	PEM + IL-2	-	II	ccRCC	<b>ORR</b>	dowolna	aktywne, brak dalszej rekrutacji
NCT03092856	Ab anti-OX40 + AKS	-	II	ccRCC	<b>PFS</b>	brak dostępnych opcji w BSC	rekrutacja trwa
NCT02724878	ATE + BEW	-	II	nonccRCC	<b>ORR</b>	dowolna	aktywne, brak dalszej rekrutacji
NCT03635892	NIW + KAB	-	II	nonccRCC	<b>ORR</b>	dowolna	rekrutacja trwa
NCT03595124	NIW + AKS	-	II	RCC z translokacją rodzinną	<b>PFS</b>	dowolna	rekrutacja trwa
NCT02493751	AWE + AKS	-	I/II	ccRCC	<b>DLT</b>	pierwsza	opublikowane
NCT02899078	IBR + NIW	-	I/II	ccRCC i nonccRCC	<b>PFS</b>	druga i kolejne	rekrutacja trwa
NCT02348008	PEM + BEW	-	I/II	ccRCC	<b>bezpieczeństwo, efektywność</b>	druga i kolejne	aktywne, brak dalszej rekrutacji
NCT03172754	NIW + AKS	-	I/II	ccRCC	<b>bezpieczeństwo</b>	druga i kolejne	rekrutacja trwa
NCT03024437	ATE + ENT + BEW	ATE + ENT	I/II	ccRCC	<b>bezpieczeństwo, ORR</b>	druga i kolejne	rekrutacja trwa
NCT02501096	PEM + LEW	-	I/II	ccRCC	<b>DLT, ORR</b>	brak dostępnych opcji w BSC	aktywne, brak dalszej rekrutacji
NCT01472081	NIW + SUN/PAZ/IPI	-	I	ccRCC	bezpieczeństwo	druga i kolejne	opublikowane
NCT03307785	TSR-022 (Ab anti-TIM3)/TSR-042 (Ab anti-PD1)/chemioterapia /BEW	-	I	RCC i inne nowotwory zaawansowane lub przerzutowe	bezpieczeństwo	druga i kolejne	aktywne, brak dalszej rekrutacji
NCT03200587	AWE + KAB	-	Ib	ccRCC	bezpieczeństwo	dowolna	rekrutacja trwa

TABELA 194. C.D.

Kod NCT	Oceniana terapia	Komparator	Faza	Histologia	1-rz. punkt końcowy	Linia leczenia	Status badania
<b>BADANIA KLINICZNE OCENIAJĄCE IMMUNOTERAPIE CELOWANE W MONO- LUB POLITERAPII</b>							
NCT03729245	NKTR-214 (IL2R agonista) + NIW	SUN/KAB	III	ccRCC	<b>ORR, OS</b>	pierwsza	rekrutacja trwa
NCT03873402	NIW + IPI	NIW	III	ccRCC	<b>PFS, ORR</b>	pierwsza	rekrutacja trwa
NCT01668784	NIW	EWE	III	ccRCC	OS	druga i kolejne	opublikowane
NCT03055013	NIW	obserwacja (po nefrektomii)	III	ccRCC	<b>DFS</b>	neo- i adjuwantowe (nefektomia)	rekrutacja trwa
NCT03024996	ATE	PLB	III	ccRCC	<b>DFS</b>	adjuwantowe	aktywne, brak dalszej rekrutacji
NCT03138512	NIW + IPI	PLB	III	ccRCC	<b>DFS</b>	adjuwantowe	rekrutacja trwa
NCT03142334	PEM	PLB	III	ccRCC	<b>DFS</b>	adjuwantowe	aktywne, brak dalszej rekrutacji
NCT03288532	NIW, TRE	-	III	ccRCC	<b>DFS</b>	adjuwantowe	rekrutacja trwa
NCT02996110	BMS-986205 (doustny inhibitor IDO1)+/- NIW +/- IPI	NIW +/- IPI	II	ccRCC i nonccRCC	<b>ORR, PFS</b>	pierwsza	rekrutacja trwa
NCT03552380	NIW + IPI + ENT	-	II	ccRCC	<b>bezpieczeństwo</b>	druga i kolejne	rekrutacja trwa
NCT03501381	ENT + IL-2	IL-2	II	ccRCC	<b>PFS</b>	druga i kolejne	rekrutacja trwa
NCT03469713	NIW + SBRT	-	II	ccRCC	<b>ORR</b>	druga i kolejne	rekrutacja trwa
NCT03177239	NIW + IPI	-	II	nonccRCC	<b>ORR</b>	dowolna	aktywne, brak dalszej rekrutacji
NCT04262375	oleklumab + durwalumab	-	II	RCC i NSCLC	<b>ORR, PFS</b>	dowolna	rekrutacja nierozpoczęta
NCT03207867	NIR178 (A2aR antagonist) + spartalizumab (Ab anti-PD-1)	-	II	RCC i inne	<b>ORR</b>	druga i kolejne	rekrutacja trwa
NCT03693612	GSK3359609 (anti-ICOS) + TRE	Chemioterapia	II	RCC i inne	<b>DLT</b>	brak dostępnych opcji w BSC	rekrutacja trwa
NCT03693612	GSK3359609 (anti-ICOS) + TRE	-	II	RCC i inne	<b>bezpieczeństwo, DLT</b>	brak dostępnych opcji w BSC	rekrutacja trwa
NCT01038778	ENT + aldesleukina	-	I/II	ccRCC	<b>dawka, ORR</b>	druga i kolejne	aktywne, brak dalszej rekrutacji
NCT03308396	durwalumab + guadecytabina	-	I/II	ccRCC	<b>dawka/ORR</b>	druga i kolejne	rekrutacja trwa
NCT02989714	NIW + IL-2	IL-2	I/II	ccRCC	<b>bezpieczeństwo</b>	trzecia	aktywne, brak dalszej rekrutacji
NCT02460224	LAG525 (anti-LAG3) + spartalizumab (anti-PD1)	-	I/II	RCC i inne	<b>DLT, ORR</b>	druga i kolejne	aktywne, brak dalszej rekrutacji
NCT03652077	anti-TIM3	-	I/II	RCC i inne	<b>bezpieczeństwo</b>	brak dostępnych opcji w BSC	rekrutacja trwa
NCT02608268	MBG453 (anti-TIM3) + spartalizumab (anti-PD1)	spartalizumab	I/II	RCC i inne	<b>bezpieczeństwo, ORR, DLT</b>	brak dostępnych opcji w BSC	rekrutacja trwa
NCT01968109	relatlimab (anti-LAG3) + NIW	relatlimab	I/II	RCC i inne	<b>bezpieczeństwo, ORR, DLT</b>	brak dostępnych opcji w BSC	rekrutacja trwa
NCT03126110	INCAGN01876 (anti-GITR) + NIW + ipilimumab	-	I/II	RCC i inne	<b>bezpieczeństwo, tolerancja</b>	brak dostępnych opcji w BSC	rekrutacja trwa
NCT02335918	warlilumab (anti-CD27) + NIW	-	I/II	RCC i inne	<b>DLT, ORR</b>	druga i kolejne	zakończone
NCT02718066	HBI-8000 (inhibitor HDAC) + NIW	-	I/II	RCC i inne	<b>dawka</b>	druga i kolejne	rekrutacja trwa

TABELA 194. C.D.

Kod NCT	Oceniana terapia	Komparator	Faza	Histologia	1-rz. punkt końcowy	Linia leczenia	Status badania
NCT02890069	spartalizumab + LCL16 (inhibitor IAP) + EWE + panobinostat	-	I/II	RCC i inne	DLT	druga i kolejne	rekrutacja trwa
NCT02771626	CB-839 (inhibitor glutaminazy) + NIW	-	I/II	RCC i inne	<b>bezpieczeństwo, efektywność</b>	druga i kolejne	rekrutacja trwa
NCT02817633	TSR-022 (anty-TIM3)/TSR-042(anty-PD1)/TSR-033 (anty-LAG3)	-	I	RCC i inne	<b>bezpieczeństwo, tolerancja</b>	brak dostępnych opcji w BSC	rekrutacja trwa
NCT03119428	OMP-31M32 (anty-TIGIT) + NIW	-	I	RCC i inne	DLT	brak dostępnych opcji w BSC	przerwane
NCT00351949	IMP321 (anty-LAG3)	-	I	RCC i inne	<b>bezpieczeństwo, tolerancja</b>	brak dostępnych opcji w BSC	zakończone
NCT02386111	warlimumab (anty-CD27)	-	I	RCC i inne	<b>bezpieczeństwo, tolerancja</b>	druga i kolejne	przerwane
NCT03343613	LY3381916 (inhibitor IDO1) +/- LY3300054 (anty-PD-L1)	-	I	RCC i inne	DLT	brak dostępnych opcji w BSC	rekrutacja trwa
NCT02812875	CA-170 (antagonista VISTA)	-	I	RCC i inne	DLT	brak dostępnych opcji w BSC	aktywne, brak dalszej rekrutacji
NCT02655822	ciforadenant +/- atezolizumab	-	I	RCC i inne	DLT	druga i kolejne	rekrutacja trwa
NCT04198766	anty-OX40 + PEM	-	I	RCC i inne	<b>bezpieczeństwo</b>	brak dostępnych opcji w BSC	rekrutacja trwa

Radioterapia stereotaktyczna (SBRT; ang. *Stereotactic Body Radiation Therapy*), ccRCC - rak jasnokomórkowy nerki (ang. *clear cell renal cell carcinoma*), nonccRCC rak nerki niejasnokomórkowy (ang. *non clear cell renal cell carcinoma*), pRCC brodawkowaty rak nerki (ang. *papillary RCC*) BSC – standardowe postępowanie (ang. *best standard care*), DLT – toksyczność ograniczająca dawkę (ang. *dose limiting toxicity*), Ab – przeciwciało (ang. *Antibody*)  
 PEM – pembrolizumab, EPA – epakadostat, LEW – lewantynib, EWE – ewerolimus, NIW- niwolumab, KAB – kabozantynib, IPI- ipilimumab, SIT- sitrawatynib, AKS- aksytynib, SAW- sawolitynib  
 DUR- durwalumab, TRE- tremelimumab, ATE- atezolizumab, BEW- bewacyzumab, AWE – awelumab, IBR- ibrutynib, ENT- entinostat, SUN- sunitynib, PAZ – pazopanib, PLB – placebo, NIR - niraparib, ENT-entinostat  
 D-CIK – Limfocyty CIK indukowane cytokinami, które poddano stymulacji z wykorzystaniem dojrzałych dendrytów, IL-2 - interleukina -2. ICOS – (ang. *inducible T cell co-stimulatory receptor*), IDO1 – indoloamina 2,3 dioksygenaza



PRZEWLEKŁA  
BIAŁACZKA  
SZPIKOWA

---

TABELA 195. STRATEGIA WYSZUKIWANIA - CML

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba odnalezionych publikacji
#1	surrogate	39626
#2	surrogates	6895
#3	replacement	268246
#4	outcome	1561874
#5	outcomes	688956
#6	endpoint	51447
#7	endpoints	42010
#8	((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints	2005027
#9	(replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)	58916
#10	((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints))	103423
#11	CML	15395
#12	"Chronic Myeloid Leukemia"	10988
#13	"Chronic Myelogenous Leukemia"	7428
#14	("Chronic Myelogenous Leukemia" OR "Chronic Myeloid Leukemia") OR CML	23843
#15	(((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)))) AND (((Chronic Myelogenous Leukemia" OR "Chronic Myeloid Leukemia") OR CML)	75
#16	(((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)))) AND (((Chronic Myelogenous Leukemia" OR "Chronic Myeloid Leukemia") OR CML)) Filters: Humans; Polish; English	66
#17	(((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)))) AND (((Chronic Myelogenous Leukemia" OR "Chronic Myeloid Leukemia") OR CML) Filters: Publication date from 2010/01/01; Humans; Polish; English	28

PRZEWLEKŁA  
BIAŁACZKA  
LIMFOCYTOWA

---

TABELA 196. STRATEGIA WYSZUKIWANIA - CLL

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba odnalezionych publikacji
#1	surrogate	55 205
#2	surrogates	55 205
#3	replacement	487 217
#4	outcome	2 472 281
#5	outcomes	2 472 281
#6	endpoint	122 444
#7	endpoints	122 444
#8	((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints	2 541 106
#9	(replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)	91 658
#10	((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints))	146 422
#11	CLL	15 278
#12	"chronic lymphocytic leukaemia"	3 629
#13	„chronic lymphocytic leukemia"	22 562
#14	((("chronic lymphocytic leukemia") OR "chronic lymphocytic leukaemia") OR CLL	26 466
#15	((((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)))) AND ((("chronic lymphocytic leukemia") OR "chronic lymphocytic leukaemia") OR CLL	193
#16	((((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)))) AND ((("chronic lymphocytic leukemia") OR "chronic lymphocytic leukaemia") OR CLL) Filters: Humans; Polish; English	163
#17	((((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)))) AND ((("chronic lymphocytic leukemia") OR "chronic lymphocytic leukaemia") OR CLL) Filters: Publication date from 2010/01/01; Humans; Polish; English	74

*OSTRA BIAŁACZKA  
LIMFOCYTOWA*

---

TABELA 197. STRATEGIA WYSZUKIWANIA - ALL

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba odnalezionych publikacji
#1	surrogate	39626
#2	surrogates	6895
#3	replacement	268246
#4	outcome	1561874
#5	outcomes	688956
#6	endpoint	51447
#7	endpoints	42010
#8	((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints	2005027
#9	(replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)	58916
#10	((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints))	103423
#11	"Acute Lymphocytic Leukemia"	3294
#12	"Acute lymphoblastic leukemia"	22118
#13	("Acute Lymphocytic Leukemia") OR "Acute lymphoblastic leukemia"	25206
#14	((((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)))) AND (("Acute Lymphocytic Leukemia") OR "Acute lymphoblastic leukemia"))	109
#15	((((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)))) AND (("Acute Lymphocytic Leukemia") OR "Acute lymphoblastic leukemia")) Filters: Humans; Polish; English	103
#16	((((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)))) AND (("urothelial cancer") (("chronic lymphocytic leukemia") OR "chronic lymphocytic leukaemia") OR cli) OR CML)) Filters: Publication date from 2010/01/01; Humans; Polish; English	48

*SZPICZAK  
PLAZMOCYTOWY*

---

TABELA 198. STRATEGIA WYSZUKIWANIA - MM

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba odnalezionych publikacji
#1	surrogate	39626
#2	surrogates	6895
#3	replacement	268246
#4	outcome	1561874
#5	outcomes	688956
#6	endpoint	51447
#7	endpoints	42010
#8	((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints	2005027
#9	(replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)	58916
#10	((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints))	103423
#11	"Multiple myeloma"	44794
#12	"Plasma-Cell Myeloma"	652
#13	"Multiple myeloma" OR "Plasma-Cell Myeloma"	44964
#14	((((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)))) AND ("Plasma-Cell Myeloma") OR "Multiple myeloma")	174
#15	((((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)))) AND ("Plasma-Cell Myeloma") OR "Multiple myeloma") Filters: Humans; English; Polish	140
#16	((((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)))) AND ("Plasma-Cell Myeloma") OR "Multiple myeloma") Filters: Publication date from 2010/01/01; Humans; English; Polish	70



*CHŁONIAK ROZLANY  
Z DUŻYCH KOMÓREK  
B*

---

TABELA 199. STRATEGIA WYSZUKIWANIA - CHŁONIAK, 27.06.2019

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba odnalezionych publikacji
#1	Surrogate	45 383
#2	Surrogates	7 989
#3	Replacement	297 610
#4	Outcome	1 773 227
#5	Outcomes	865 438
#6	Endpoint	62 403
#7	endpoints	50 311
#8	((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints	2 331 232
#9	(replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)	70 132
#10	((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints))	121 131
#11	lymphoma	256 799
#12	((((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)))) AND lymphoma	709
#13	((((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)))) AND lymphoma Filters: Humans; Polish; English	601
#14	((((surrogate) OR surrogates) OR ((replacement) AND (((outcome) OR outcomes) OR endpoint) OR endpoints)))) AND lymphoma Filters: Publication date from 2010/01/01; Humans; Polish; English	301

TABELA 200. KLASYFIKACJA STOPNIA ZAAWANSOWANIA CHŁONIAKÓW PIERWOTNIE WĘZŁOWYCH WEDŁUG KLASYFIKACJI Z LUGANO

STOPIEŃ	ZMIANY WĘZŁOWE	ZMIANY POZAWĘZŁOWE
<b>Ograniczony</b>		
I	1 węzeł chłonny bądź grupa węzłów przyległych	Pojedyncza zmiana pozawęzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych
II	≥2 grup węzłowych po tej samej stronie przepony	Stopień I lub II dla zmian węzłowych z ograniczonym umiejscowieniem pozawęzłowym przez ciągłość
II masywny*	Stopień II j.w., ze zmianą masywną	Nie dotyczy
<b>Zaawansowany</b>		
III	Węzły po obu stronach przepony; węzły powyżej przepony i zajęcie śledziony	Nie dotyczy
IV	Dodatkowe zajęcie narządu pozalimfatycznego niesąsiadującego z zajętymi węzłami chłonnymi	Nie dotyczy

Uwagi: Zaawansowanie choroby jest oceniane w PET-CT w przypadku chłoniaków awidnych i w CT w przypadku chłoniaków nieawidnych. Migdałki, pierścień Waldeyera i śledzionę uznaje się za tkankę limfatyczną

\*Stopień II ze zmianą masywną (*bulky*) rozumie się jako chorobę ograniczoną lub zaawansowaną zależnie od typu histologicznego chłoniaka oraz liczby czynników rokowniczych; PET – pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *computed tomography*); CT – tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*)

TABELA 201. MIĘDZYNARODOWY INDEKS PROGNOSTYCZNY (IPI) DLA CHORYCH NA DLBCL

CZYNNIK ROKOWNICZY	PARAMETR RÓŻNICUJĄCY
Wiek chorego	$\leq 60$ lat vs $> 60$ lat
Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG	$< 2$ vs $\geq 2$
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali Ann Arbor	I/II vs III/IV
Liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka	$\leq 1$ vs $> 1$
Aktywność LDH w surowicy	$\leq$ normy vs $>$ normy
GRUPY RYZYKA	LICZBA OBCIĄŻAJĄCYCH CZYNNIKÓW
Niskiego	$\leq 1$
Pośrednio niskiego	2
Pośrednio wysokiego	3
Wysokiego	$\geq 4$
IPI DLA CHORYCH $\leq 60$ . RŻ. (AAIPI, AGE-ADJUSTED IPI)	
CZYNNIK ROKOWNICZY	PARAMETR RÓŻNICUJĄCY
Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG	$< 2$ vs $\geq 2$
Zaawansowane kliniczne chłoniaka wg skali Ann Arbor	I/II vs III/IV
Aktywność LDH w surowicy	$\leq$ normy vs $>$ normy
GRUPY RYZYKA	LICZBA OBCIĄŻAJĄCYCH CZYNNIKÓW
Niskiego	$\leq 1$
Wysokiego	$\geq 2$

ECOG – Eastern Cooperative Study Group; LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*)

1. Von Minckwitz G, Costa SD, Raab G, et al. Dose-dense doxorubicin, docetaxel, and granulocyte colony-stimulating factor support with or without tamoxifen as preoperative therapy in patients with operable carcinoma of the breast: a randomized, controlled, open phase IIb study. *J Clin Oncol* 2001;19:3506–15.
2. Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast* 2003;12:320–7.
3. Kurosumi M. Significance and problems in evaluations of pathological responses to neoadjuvant therapy for breast cancer. *Breast Cancer* 2006;13:254–9.
4. Fisher ER, Wang J, Bryant J, et al. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer* 2002;95:681–95, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.10741>.
5. Rouzier R, Extra J-M, Kljanić J, et al. Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol* 2002;20:1304–10.
6. Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, et al. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res* 1986;46:2578–81.
7. Honkoop AH, Pinedo HM, De Jong JS, et al. Effects of chemotherapy on pathologic and biologic characteristics of locally advanced breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1997;107:211–8.
8. Chevallier B, Roche H, Olivier JP, et al. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in high histologic response rate. *Am J Clin Oncol* 1993;16:223–8.
9. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, et al. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg* 1995;180:297–306.
10. Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol* 2005;23:5983–92, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.06.232>.
11. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:460–9.
12. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG Study Groups. *J Clin Oncol* 2011;29:3351–7, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.31.4930>.
13. Pierga J-Y, Delaloge S, Espi e M, et al. A multicenter randomized phase II study of sequential epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel with or without celecoxib or trastuzumab according to HER2 status, as primary chemotherapy for localized invasive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122:429–37, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-010-0939-3>.
14. Nakamura S, Ando M, Masuda N, et al. Randomized phase II study of primary systemic chemotherapy and trastuzumab for operable HER2 positive breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2012;12:49–56, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2011.10.002>.
15. Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010;28:2024–31, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.23.8451>.
16. Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study. *J Clin Oncol* 2012;30:1989–95, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.39.0823>.
17. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24:2278–84, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt182>.
18. Rimawi MF, Mayer IA, Forero A, et al. Multicenter phase II study of neoadjuvant lapatinib and trastuzumab with hormonal therapy and without chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: TBCRC 006. *J Clin Oncol* 2013;31:1726–31, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.44.8027>.
19. Bhargava R, Striebel J, Berwal S, et al. Prevalence, morphologic features and proliferation indices of breast carcinoma molecular classes using immunohistochemical surrogate markers. *Int J Clin Exp Pathol* 2009;2:444–55.
20. Straver ME, Glas AM, Hannemann J, et al. The 70-gene signature as a response predictor for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119:551–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-009-0333-1>.
21. Gl ck S, de Snoo F, Peeters J, et al. Molecular subtyping of early-stage breast cancer identifies a group of patients who do not benefit from neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139:759–67, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-013-2572-4>.
22. Lips EH, Mulder L, de Ronde JJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy in ER+ HER2+ breast cancer: response prediction based on immuno-histochemical and molecular characteristics. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131:827–36, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-011-1488-0>.
23. Krijgsman O, Roepman P, Zwart W, et al. A diagnostic gene profile for molecular subtyping of breast cancer associated with treatment response. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:37–47, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-011-1683-z>.
24. De Ronde JJ, Hannemann J, Halfwerk H, et al. Concordance of clinical and molecular breast cancer subtyping in the context of preoperative chemotherapy response. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119:119–26, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-009-0499-6>.
25. Frasci G, Comella P, Rinaldo M, et al. Preoperative weekly cyclophosphamide-epidoxifen-paclitaxel with G-CSF support in triple-negative large operable breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1185–92, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdn748>.
26. Torrisi R, Balducci A, Ghisini R, et al. Tailored preoperative treatment of locally advanced triple negative (hormone receptor negative and HER2 negative) breast cancer with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;62:667–72, <http://dx.doi.org/10.1007/s00280-007-0652-z>.
27. Nabholz JM, Mouret-Reynier M-A, Van-Praagh I, et al. Cetuximab combination with docetaxel (T) in patients with operable, triple-negative breast cancer (TNBC): preliminary results of a multicenter neoadjuvant pilot phase II study. *J Clin Oncol* 2013;31.
28. Nabholz JM, Abrial C, Mouret-Reynier MA, et al. Multicentric neoadjuvant phase II study of panitumumab combined with anthracycline/taxane-based chemotherapy in operable triple-negative breast cancer: identification of biologically defined signatures predicting treatment impact. *Ann Oncol* 2014;25:1570–7, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu183>.
29. Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:310–20, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1111097>.
30. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Abstract S5-01: impact of the addition of carboplatin (Cb) and/or bevacizumab (B) to neoadjuvant weekly paclitaxel (P) followed by dose-dense AC on pathologic complete response (pCR) rates in triple-negative breast cancer (TNBC): CALGB 40603 (Alliance). *Cancer Res* 2013;73, <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.SABCS13-S5-01>.
31. Guarneri V, Broglio K, Kau S-W, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 2006;24:1037–44, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.02.6914>.
32. Ring AE, Smith IE, Ashley S, et al. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer* 2004;91:2012–7, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6602235>.
33. Bayraktar S, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, et al. Efficacy of neoadjuvant therapy with trastuzumab concurrent with anthracycline and nonanthracycline-based regimens for HER2-positive breast cancer. *Cancer* 2012;118:2385–93, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.26555>.
34. Piccart M, Holmes AP, de Azambuja E, et al. The association between event-free survival and pathological complete response to neoadjuvant lapatinib, trastuzumab or their combination in HER2-positive breast cancer. Survival follow-up analysis of the NeoALTTO study (BIG 1-06). *Cancer Res* 2013 [Abstract S1-01].
35. Hurley J, Reis IM, Rodgers SE, et al. The use of neoadjuvant platinum-based chemotherapy in locally advanced breast cancer that is triple negative: retrospective analysis of 144 patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138:783–94, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-013-2497-y>.
36. Asaga S, Kinoshita T, Hojo T, et al. Prognostic factors for triple-negative breast cancer patients receiving preoperative systemic chemotherapy. *Clin Breast Cancer* 2013;13:40–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2012.09.013>.
37. Wytyczne postępowania u chorych na raka stercza, Polskie Towarzystwo Urologiczne, Warszawa 2011
38. Aziz A, Kempkensteffen C, May M, Lebertrau S, Burger M, Chun FK, Brookman-May S. Prognostic, predictive and potential surrogate markers in castration-resistant prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015 Jun;15(6):649–66.
39. Scher HI, Heller G, Molina A, Attard G, Danila DC, Xia X, Peng W, Sandhu SK, Olmos D, Riisnaes R, McCormack R, Burzykowski T, Kheoh T, Fleisher M, Buys M, de Bono JS. Circulating tumor cell biomarker panel as an individual-level surrogate for survival in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Apr 20;33(12):1348–55.
40. Brierley JD, Gospodarowicz MK and Wittekind C (eds). *IUCC TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th edition. Oxford: John Wiley & Sons, Inc. 2016; 114–115.
41. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002; 20(1): 289–296,
42. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2013; 14(2): 141–148,
43. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(3): 293–300,
44. Lech-Marańda E., Warzocha K. Ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina – rekomendacje Międzynarodowej Grupy Roboczej z Lugano. *Hematologia* 2015, 6 (3); 223-232
45. Cheson B.D. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27): 3059-68
46. International non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993; 329(14): 987–994,