Załącznik B.52.

LECZENIE PŁASKONABŁONKOWEGO RAKA NARZĄDÓW GŁOWY I SZYI W SKOJARZENIU Z RADIOTERAPIĄ W MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEJ CHOROBIE (ICD-10 C01, C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, C12, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
1. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab **1.1. Kryteria kwalifikacji:** 1) do programu kwalifikowani są dorośli pacjenci z potwierdzeniem histologicznego rozpoznania płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi (lokalizacja – ustna część gardła, krtaniowa część gardła lub krtań) ustalonego na podstawie badania materiału uzyskanego przez biopsję wycinkową ogniska pierwotnego nowotworu lub przerzutowo zmienionych regionalnych węzłów chłonnych; 2) potwierdzenie zaawansowania w stopniach III lub IV (z wyłączeniem stopnia T1N1 i wykluczeniem obecności przerzutów w odległych narządach) ustalone na podstawie badania przedmiotowego i badań obrazowych; 3) wykluczenie stosowania uprzedniego leczenia przyczynowego z wyłączeniem chirurgicznej biopsji wycinkowej; 4) potwierdzenie możliwości obiektywnej oceny zaawansowania miejscowego i regionalnego na podstawie badania przedmiotowego (w tym – fiberoskopia) oraz badania komputerowej tomografii (TK) lub magnetycznego rezonansu (MR) z wykluczeniem nacieku chrząstki tarczowatej lub kości żuchwy lub skóry;	**1. Cetuksymab** 1.1. Przed pierwszym i kolejnymi zastosowaniami cetuksymabu konieczna jest premedykacja z udziałem leku przeciwhistaminowego i kortykosteroidu. Lek musi być podawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych, a w czasie wlewu oraz przynajmniej przez godzinę po jego zakończeniu konieczne jest ścisłe monitorowanie stanu pacjenta przy jednoczesnym zapewnieniu dostępności sprzętu resuscytacyjnego. 1.2. Cetuksymab podawany jest raz w tygodniu. 1.3. Cetuksymab w dawce 400 mg/m^2 podawany jest dożylnie po raz pierwszy 7 dni przed planowanym rozpoczęciem napromieniania (czas trwania pierwszego wlewu – 120 minut). 1.4. Kolejne dawki wynoszą 250 mg/m^2 – podania w 1 dniu radioterapii na 1-3 godziny przed frakcją napromieniani i następnie w analogiczny sposób w rytmie co tydzień do zakończenia radioterapii (czas trwania kolejnych wlewów – 60 min.). 1.5. Łącznie, poza dawką indukcyjną poprzedzającą	**1. Badania przy kwalifikacji do leczenia cetuksymabem** **1.1. Badania laboratoryjne:** 1) histologiczne potwierdzenie w oparciu o ocenę materiału pobranego za pomocą biopsji wycinkowej ogniska pierwotnego lub przerzutowo zmiennych węzłów chłonnych; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) stężenie mocznika, kreatyniny, transaminaz (ASPAT, ALAT), bilirubiny, dehydrogenazy mleczajowej (LDH), elektrolitów, wapnia i magnezu w surowicy; 4) próba ciążowa (u kobiet w okresie prokreacyjnym); 5) inne w razie wskazań klinicznych. **1.2. Inne badania przy kwalifikacji do leczenia cetuksymabem:** 1) TK lub MR twarzoczaszki i szyi; 2) badanie laryngologiczne z fiberoskopią górnych dróg oddechowych krtaniowej części gardła; 3) rentgenografia klatki piersiowej w dwóch projekcjach; 4) ultrasonografia jamy brzusznej; 5) badanie elektrokardiograficzne (EKG); 6) pomiar ciśnienia tętniczego; 7) inne w zależności od wskazań klinicznych.

5) wykluczenie obecności przerzutów odległych przynajmniej na podstawie rentgenografii klatki piersiowej w dwóch projekcjach i ultrasonografii jamy brzusznej;
6) potwierdzenie obecności medycznych przeciwwskazań do jednoczesnej chemioradioterapii z udziałem cisplatyny, w tym:
   a) zaburzenia czynności nerek – (jeden z wymienionych stanów- przewlekła choroba nerek w wywiadzie, stwierdzenie wartości klirensu kreatyniny poniżej 50ml/min. bez związku z przejściowym odwodnieniem lub potwierdzenie w przynajmniej dwóch badaniach podwyższonej wartości stężenia kreatyniny i/lub mocznika bez związku z przejściowym odwodnieniem),
   b) choroby narządu słuchu (w tym niedosłuch potwierdzony badaniem laryngologicznym lub - w przypadku wątpliwości- badaniem audiometrycznym),
   c) polineuropatia potwierdzona badaniem neurologicznym;
7) potwierdzenie sprawności w stopniu 0 lub 1 według klasyfikacji WHO;
8) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią;
9) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych:
   a) po lub w trakcie leczenia o założeniu paliatywnym niezależnie od kategorii uzyskanej odpowiedzi oraz,
   b) po leczeniu o założeniu radykalnym, którym nie uzyskano całkowitej remisji choroby;
10) potwierdzenie zachowanej wydolności narządowej określonej na podstawie wyników badań laboratoryjnych:
   a) czynności wątroby:
      – stężenie bilirubiny całkowitej ≤ 1,5-krotnej wartości górnej granicy normy;
      – aktywność transaminaz alaninowej i asparaginowej w surowicy ≤ 5-krotnej wartości górnej granicy normy;
   b) morfologii krwi z rozmazem:
      – stężenie hemoglobiny ≥ 10,0g/dl;
      – poziom leukocytów > 3 000/mm^3;

napromienianie, chorzy otrzymują 6 (radioterapia przyspieszona) lub 7 (radioterapia frakcjonowana konwencjonalnie) podań cetuksymabu.

1.6. W trakcie kolejnych wlewów konieczne jest ścisłe monitorowanie stanu chorego w trakcie oraz przez godzinę po zakończeniu podawania leku.

2. Planowanie i realizacja radioterapii

2.1. Napromienianie prowadzone jest przy użyciu wysoenergetycznych fotonów X indukowanych w przyspieszaczu liniowym.

2.2. Radioterapia powinna być zaplanowana w oparciu o trójwymiarową rekonstrukcję badań obrazowych, zgodnie z wytycznymi ICRU odnośnie określania objętości napromienianej (gross tumor volume – GTV, clinical target volume – CTV, planned target volume – PTV).

2.3. Konieczne jest stosowanie standardowej radioterapii 3D konformalnej lub napromieniania z modulowaną intensywnością wiązki (IMRT).

2.4. Frakcjonowanie dawki radioterapii zależne jest od preferencji ośrodka w następujących wariantach:
– frakcjonowania konwencjonalnego (Df = 2 Gy; 5 razy w tygodniu; TD = 70 Gy);
– frakcjonowania przyspieszonego (metody SIB IMRT, CAIR, concomitant boost, 6 kolejnych dni leczenia tygodniowo);
– hiperfrakcjonowania (DF = 1,1 – 1,2 Gy 2 razy dziennie).

2.5. Kontrola jakości napromieniania powinna odbywać się w oparciu o rekomendację ESTRO i zasady obowiązujące w ośrodku prowadzącym leczenie.

1.2. Uwagi

TK lub MR w ramach diagnostyki jest badaniem wykonywanym niezależnie od obrazowania w trakcie planowania napromieniania.

2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia

Badania należy wykonać przed podaniem pierwszej dawki cetuksymabu przed pierwszym napromienianiem oraz:

2.1. Badania laboratoryjne:
1) morfologia krwi z rozmazem, co tydzień w trakcie radioterapii;
2) stężenie mocznika, kreatyniny, transaminaz (ASPAT, ALAT), bilirubiny, dehydrogenazy mleczanowej (LDH), elektrolitów, wapnia i magnezu w surowicy, co 3 tygodnie;
3) inne w razie wskazań klinicznych.

2.2. Inne badania:
1) ocena odczynów popromiennych co tydzień od 2 tygodnia radioterapii;
2) badanie skóry pod kątem oceny nasilenia wysypki trądzikopodobnej.

3. Monitorowanie skuteczności leczenia

Kliniczna ocena regresji raka płaskonabłonkowego co tydzień w trakcie leczenia, bezpośrednio po jego zakończeniu, a następnie systematycznie w trakcie wizyt kontrolnych.

3.1. Badania laboratoryjne:

1) w razie wskazań klinicznych.

3.2. Inne badania:

1) badanie przedmiotowe (laryngologiczne);
2) TK lub MR twarzoczaszki i szyi 3-4 miesiące po zakończeniu napromieniania, następnie co 6 miesięcy przez 3 lata;
3) rentgenografia klatki piersiowej w dwóch projekcjach 1 raz w roku;

– poziom neutrofili > 1 500/mm^3; – poziom płytek krwi > 100 000/mm^3. 11) wykluczenie niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego. **1.2. Określenie czasu leczenia w programie** Całkowity czas trwania leczenia w ramach programu oznacza okres między podaniem pierwszej – wyprzedzającej napromienianie – dawki cetuksymabu i dniem zakończenia radioterapii. Leczenie może być przerwane w momencie podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu. **1.3. Kryteria wyłączenia z programu** 1) wystąpienie nasilonej reakcji infuzyjnej po podaniu cetuksymabu; 2) wystąpienie wysypki trądzikopodobnej o przynajmniej 3 stopniu nasilenia po raz czwarty z kolei lub brak zmniejszenia się nasilenia wysypki do 2 stopnia w okresie przerwy w podawaniu leku; 3) definitywne przerwanie napromieniania z jakichkolwiek przyczyn; 4) wystąpienie nasilonych odczynów popromiennych lub powikłań ogólnoustrojowych skutkujące dłuższą niż 2 tygodnie przerwą w napromienieniu.		4) inne badania zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. **3.3. Uwagi** Wizyty kontrolne: 1 miesiąc po zakończeniu leczenia, następnie co 2 miesiące w pierwszym roku po leczeniu, co 3 miesiące w drugim i trzecim roku po leczeniu, potem co 6 miesięcy.