

HEMATO- ONKOLOGIA W POLSCE



RAPORT
INSTYTUTU OCHRONY ZDROWIA

ISBN 978-83-935857-6-2

© Copyright by Instytut Ochrony Zdrowia w Polsce

Wszelkie prawa zastrzeżone. Autorem niniejszego opracowania jest Instytut Ochrony Zdrowia. Opracowanie jest chronione prawami autorskimi. Żadna część opracowania nie może być kopiowana bądź wykorzystywana przez jakąkolwiek osobę trzecią bez uzyskania pisemnej zgody Instytutu Ochrony Zdrowia.

Instytut Ochrony Zdrowia nie ponosi odpowiedzialności za jakiegokolwiek ewentualne decyzje i ich skutki, jakie zostaną podjęte na podstawie niniejszego opracowania.



Instytut Ochrony Zdrowia

ul. Ostrobramska 101A
04-041 Warszawa
e-mail: biuro@ioz.org.pl
www.ioz.org.pl

Projekt zrealizowany przy wsparciu firmy Novartis

Opracowanie graficzne, skład komputerowy: Ewa Przytuła
Druk: JW Projekt Kraków

HEMATO- ONKOLOGIA W POLSCE

autor: Wojciech Moskal

Osoby, którym Instytut Ochrony Zdrowia składa podziękowanie
za zaangażowanie w przygotowanie niniejszej publikacji:

prof. Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek

prof. Joanna Góra-Tybor

prof. Andrzej Hellmann

prof. Tadeusz Robak

prof. Tomasz Sacha

prof. Krzysztof Warzocha

prof. Dariusz Wołowicz

senator Helena Hatka



SPIS TREŚCI

06	WSTĘP
07	Onkologia i hematookologia w kontekście zmian demograficznych
07	Koszty chorób hematookologicznych w Polsce i w Europie
10	NOWOTWORY MIELOIDALNE
10	1. Przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne
10	Przewlekła białaczka szpikowa
11	Monitorowanie molekularne przewlekłej białaczki szpikowej
11	Dynamika odpowiedzi
12	Koncepcja TFR (Treatment Free Remission)
12	Mielofibroza
13	Leczenie
14	Czerwienica prawdziwa
15	Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne z eozynofilią i nieprawidłowościami PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 (przewlekła białaczka eozynofilowa)
16	2. Zespoły mielodysplastyczne
16	3. Ostre białaczki szpikowe
19	NOWOTWORY LIMFOIDALNE
19	1. Ostre białaczki limfoblastyczne
19	2. Przewlekła białaczka limfocytowa
20	3. Chłoniak Hodgkina
21	Leczenie
22	4. Chłoniaki nieziarnicze
24	Chłoniak z komórek płaszczka
25	5. Szpiczak
25	Szpiczak plazmocytowy
26	Szpiczak nawrotowy
27	Leczenie
28	Szpiczak – terapie przyszłości
29	Rola inhibitorów PD-1 we współczesnej hematookologii
29	Stosowanie interferonów w hematologii
30	HEMATOONKOLOGIA – KWESTIE SYSTEMOWE
30	Dzielenie ryzyka
30	Ośrodki referencyjne
31	Zmiany w profilu opieki onkologicznej i hematologicznej
32	Kształcenie onkologów i hematologów w Polsce
33	Zachowanie płodności w kontekście leczenia hematookologicznego
34	WNIOSKI I REKOMENDACJE
37	ŹRÓDŁA

WSTĘP

Z każdym rokiem w Polsce przybywa osób, u których rozpoznaje się nowotwory, w tym także hematologiczne, wywodzące się z układu krwiotwórczego lub chłonnego. To w dużej mierze skutek wzrostu średniej długości życia i zauważalnych – podobnie jak we wszystkich krajach rozwiniętych – procesów stopniowego starzenia się społeczeństwa.

Dziś, jak się szacuje, w Polsce żyje ok. 5 mln osób powyżej 65. roku życia. Prognozuje się, że w ciągu najbliższych 16 lat liczba ta zwiększy się aż o 3,6 mln. Powstaje zatem oczywiste pytanie, czy jesteśmy odpowiednio przygotowani na tę sytuację. Przy czym należy tu uwzględnić dwie rzeczy. Pierwsza, to wspomniane zmiany w strukturze społecznej oraz wzrastający, w porównaniu z resztą populacji, odsetek osób starszych. Druga, to specyfika nowotworów hematologicznych, które częściej – w porównaniu z innymi schorzeniami onkologicznymi – dotyczą osób z młodszych grup wiekowych.

Niestety, nierzadko dochodzi u nas do sytuacji, w których lekarze – dysponując wiedzą i doświadczeniem, jak również wszelkimi dowodami naukowymi dostępnymi na podstawie wyników badań przeprowadzonych według zasad EBM, publikacji w renomowanych periodykach, rekomendacji towarzystw naukowych ogłaszanych np. na dorocznych zjazdach tychże towarzystw – nie mają możliwości zastosowania najnowszych osiągnięć medycyny w codziennej praktyce. Stoi to w jawnej sprzeczności choćby z zapisami Ustawy o zawodzie lekarza głoszącymi, iż „lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością”; pozostaje w sprzeczności także z art. 4 i 6 Kodeksu Etyki Lekarskiej, które nakazują

działać lekarzowi zgodnie ze „współczesną wiedzą medyczną” lub „aktualnym stanem wiedzy medycznej”. (1)

Również czas oczekiwania na udostępnienie nowoczesnych, innowacyjnych terapii plasuje nas na stosunkowo odległym miejscu wśród krajów członkowskich Unii Europejskiej. Szacuje się, że dziś średni czas oczekiwania na decyzję o objęciu danego leku refundacją wynosi w Polsce dwa lata i trzy miesiące. Trzeba jednak podkreślić, że prawdopodobieństwo wydania korzystnej decyzji jest niewielkie – w pierwszej połowie bieżącego roku na 34 projekty refundacyjne w onkologii tylko dwa doczekały się pozytywnego rozpatrzenia. (2)

Wspomnieć tu także trzeba o coraz powszechniejszym dziś na świecie trendzie maksymalnego – również ze względów finansowych – skracania czasu terapii. Podczas czerwcowego kongresu Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego (EHA) na sesjach poświęconych m.in. finansowaniu chorób krwi, w tym nowotworów hematologicznych, wielu ekspertów podkreślało, że nawet najbogatsze ekonomie świata nie udźwigną w przyszłości, np. z powodu procesów zmieniających struktury demograficzne tychże państw, wieloletniego finansowania leczenia dużych grup społecznych cierpiących z powodu chorób nowotworowych.

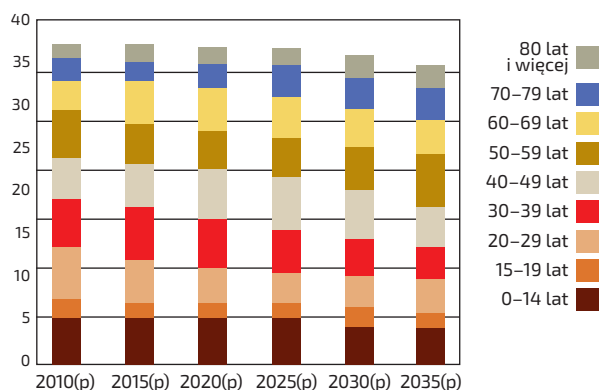
Innymi słowy, w obszarach, w których istnieje na to szansa, powinno się dążyć do maksymalnej poprawy zdrowia pacjentów. Natomiast tam, gdzie krótkotrwałe leczenie doprowadza chorych do stanu remisji, umożliwiającej albo całkowite odstawienie terapii, albo leczenie podtrzymujące, co daje nadzieję na utrzymanie tej remisji, uzasadnione jest – z medycznego i finansowego punktu widzenia – użycie nawet przewyższających progi efektywności kosztowej leków innowacyjnych w określonym czasie.



Onkologia i hematologia w kontekście zmian demograficznych

Starzenie się polskiego społeczeństwa bez wątpienia będzie się przekładać na rosnącą liczbę osób o wyższym ryzyku zachorowania na nowotwory. W latach 2012–2035, zgodnie z prognozą GUS, populacja Polski spadnie o 5,5%, a udział osób w wieku poprodukcyjnym (60+/65+) w strukturze ludności ogółem wzrośnie z 16,8% do 26,7%, przy czym w miastach z 17,6% do 27,8%, a na wsi z 15,6% do 25,2%. (3)

Zmiany demograficzne, które nastąpią w nadchodzących latach w Polsce, będą miały duży wpływ na częstość występowania nowotworów. Prognozy epidemiologiczne wskazują, że choroby nowotworowe w kolejnej dekadzie staną się najczęstszą przyczyną zgonów. Według prognoz zachorowań, z obecnych blisko 145 tys. liczba ta wzrośnie do ok. 185 tys. rocznie. W tym samym okresie, jak się prognozuje, liczba zgonów z powodu nowotworów może się zwiększyć z obecnych niemal 93 tys. do nawet 135 tys. rocznie. (4, 5)



Wykres 1 Ludność Polski w mln osób
Źródło: Opracowanie własne na podstawie Prognozy ludności na lata 2008–2035 przygotowanej przez GUS; http://www.stat.gov.pl/gus/6840_8708_PLK_HTML.htm; (p) – prognoza

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w ciągu ostatnich trzech dekad liczba nowych zachorowań na nowotwory układu krwiotwórczego i chłonnego zwiększyła się ponad dwukrotnie. W 1990 r. surowy współczynnik zachorowalności wynosił 8,8 na 100 tys. mieszkańców (10,4 u mężczyzn i 7,4 u kobiet), a w 2010 r. – 16,8 na 100 tys. mieszkańców (18,1 u mężczyzn i 15,5 u kobiet).

Należy podkreślić, że wraz z rosnącym wiekiem pacjentów obserwuje się także wzrost zachorowań na nowotwory układu krwiotwórczego i chłonnego. Najwięcej zachorowań notuje się między 50. a 79. rokiem życia (ok. 60%). Ryzyko zachorowania na nowotwory hematologiczne wśród dzieci i młodych dorosłych utrzymuje się na poziomie ok. 6 na 100 tys., natomiast po 50. roku życia następuje wzrost ryzyka wraz z przechodzeniem do starszych grup wiekowych. (7)

Koszty chorób hematologicznych w Polsce i w Europie

Z analizy Rejestru zaświadczeń lekarskich KSI ZUS w 2013 r. wynika, że w wymienionym roku chłoniak niezwojny grudekowy był powodem 22 tys. dni absencji chorobowej; chłoniaki niezwojne rozlane spowodowały 47,7 tys. dni absencji chorobowej; szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych były przyczyną 42,1 tys. dni absencji chorobowej; ostre i przewlekłe białaczki razem wzięte były przyczyną największej absencji – 55,4 tys. dni, a nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze układu limfatycznego, krwiotwórczego i tkanek pokrewnych był przyczyną 19,8 tys. dni absencji chorobowej.

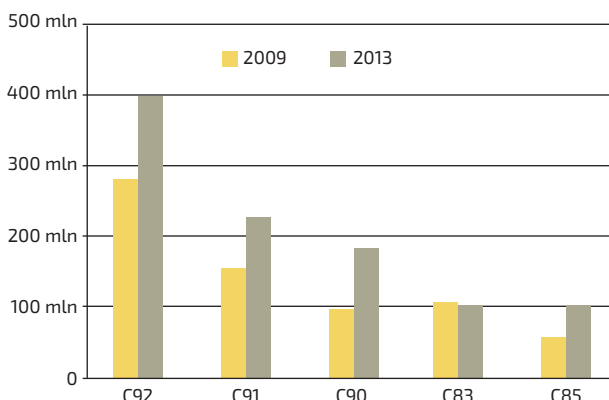
Łącznie, z tytułu wymienionych wyżej chorób, wystawiono 8,5 tys. zaświadczeń lekarskich na 187 tys. dni czasowej niezdolności do pracy.

W całej analizowanej grupie chorób absencja chorobowa mężczyzn stanowiła ponad 60%. Najwięcej, bo prawie 67% w przypadku szpiczaka plazmatycznego.

W latach 2011–2013 koszty leczenia ponoszone przez NFZ na te schorzenia zwiększyły się o 21,4%, osiągając w 2013 r. kwotę 606 mln zł. Z tego 94,7% wydatków stanowiły koszty świadczeń z rodzaju leczenia szpitalnego.

NAZWA NOWOTWORU	ROZPOZNIANIE	2009	2013
białaczka szpiczkowa	C92	260 696 391	391 330 803
białaczka limfatyczna	C91	153 807 305	228 516 404
szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych	C90	93 333 175	160 397 817
chłoniaki niezwojne rozlane	C83	102 270 574	97 187 570
inne i nieokreślone postacie chłoniaków niezwojnych	C85	41 515 433	100 283 203

Tabela 1 Koszty leczenia chorób hematologicznych w roku 2009 i 2013 wg rozpoznania – Polska
Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ



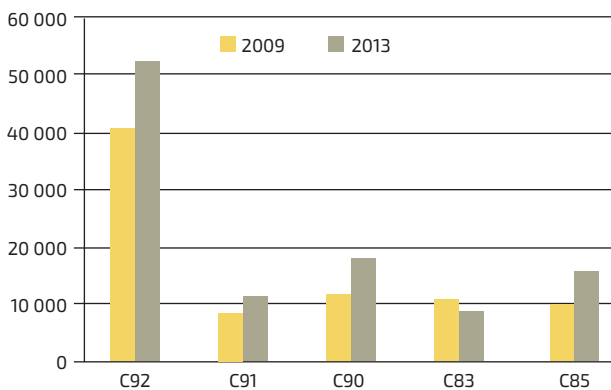
Wykres 2 Średni koszt leczenia* (w przeliczeniu na pacjenta) chorób hematologicznych w roku 2009 i 2013 wg rozpoznania – Polska
Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ
* Prezentowane dane nie obejmują wartości refundacji NFZ na rynku aptecznym oraz profilaktycznych programów zdrowotnych.

NAZWA NOWOTWORU	ROZPOZNIANIE	2009	2013
białaczka szpikowa	C92	40 798	52 997
białaczka limfatyczna	C91	8 456	10 729
szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych	C90	12 006	17 026
chłoniaki nieziarnicze rozlane	C83	10 400	9 170
inne i nieokreślone postaci chłoniaków nieziarniczych	C85	10 011	15 308

Tabela 2 Średni koszt leczenia* (w przeliczeniu na pacjenta) chorób hematologicznych w roku 2009 i 2013 wg rozpoznania – Polska

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ

* Prezentowane dane nie obejmują wartości refundacji NFZ na rynku aptecznym oraz profilaktycznych programów zdrowotnych.



Wykres 3 Średni koszt leczenia* (w przeliczeniu na pacjenta) chorób hematologicznych w roku 2009 i 2013 wg rozpoznania – Polska

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ

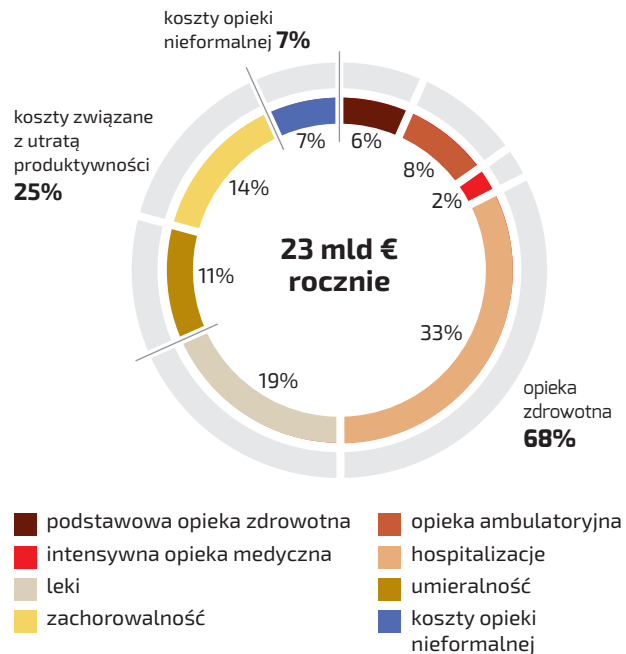
* Prezentowane dane nie obejmują wartości refundacji NFZ na rynku aptecznym oraz profilaktycznych programów zdrowotnych.

nego (głównie programy lekowe, chemioterapia i hospitalizacja). A podsumowując, wydatki ZUS (renty, świadczenia rehabilitacyjne, koszty związane z absencją chorobową) dla wyżej wymienionych jednostek chorobowych wyniosły w 2013 r. blisko 70 mln zł. Dodatkowo na uwagę zasługuje fakt, że prawdopodobnie teraz jest szansa na realizację potrzeb hematologii, co wynika z oszczędności dla płatnika wygenerowanych w hematologii w latach 2014–2015, mogących osiągnąć kwotę ok. 200 mln zł, związanych ze spadkiem kosztów leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w pierwszej linii. (7)

Warto zauważyć, że 90% chorób hematologicznych można zaliczyć do chorób rzadkich i ultraradkich. W terapii konieczne jest stosowanie leków sierocych, których opracowanie dla stosunkowo małej liczby chorych może wiązać się z wyższą ceną leku, jak i z kosztami leczenia.

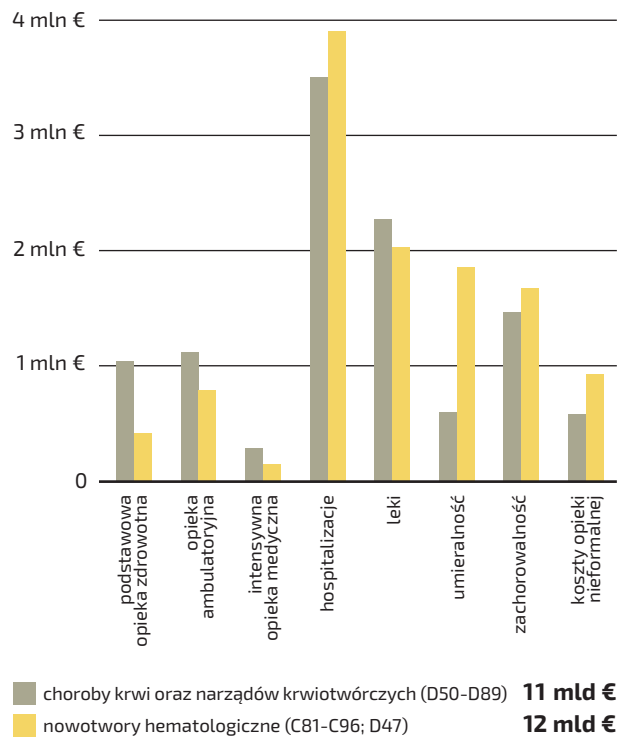
Podczas ostatniego kongresu EHA w Wiedniu przedstawiono wyliczenia (8, 9) pokazujące, że obecny koszt leczenia chorób krwi sięgnął na terenie Unii Europejskiej 23 mld euro rocznie. Prawie jedna trzecia tych kosztów związana jest z hospitalizacją pacjentów.

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że koszt samych tylko nowotworów hematologicznych przewyższa już połowę wspomnianych 23 mld euro i sięga dziś prawie 12 mld euro.



Wykres 4 Koszty chorób krwi w krajach Unii Europejskiej

Źródło: EHA 2015 Official Press Kit, Study into the Cost of Blood Disorders – HERC, University of Oxford



Wykres 5 Koszty chorób krwi w krajach Unii Europejskiej

Źródło: EHA 2015 Official Press Kit, Study into the Cost of Blood Disorders – HERC, University of Oxford



W krajach Unii Europejskiej nowotwory krwi generują 12% (6,7 mld euro) wszystkich wydatków zdrowotnych związanych z chorobami nowotworowymi (57 mld euro), zajmując pod tym względem drugą pozycję, za rakiem piersi. Biorąc pod uwagę całkowite koszty, na nowotwory krwi przypada 8% (11 mld euro) całkowitych kosztów chorób nowotworowych (143 mld euro) w krajach Unii Europejskiej.

	NOWOTWORY KRWI		WSZYSTKIE NOWOTWORY	
	MILIONY €	% CAŁOŚCI	MILIONY €	% CAŁOŚCI
Bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej	7,034	62%	57,097	40%
Koszty związane z umieralnością	1,790	16%	50,224	35%
Koszty związane z zachorowalnością	1,602	14%	11,756	8%
Koszty opieki nieformalnej	940	8%	23,830	17%
RAZEM	11,330		142,907	

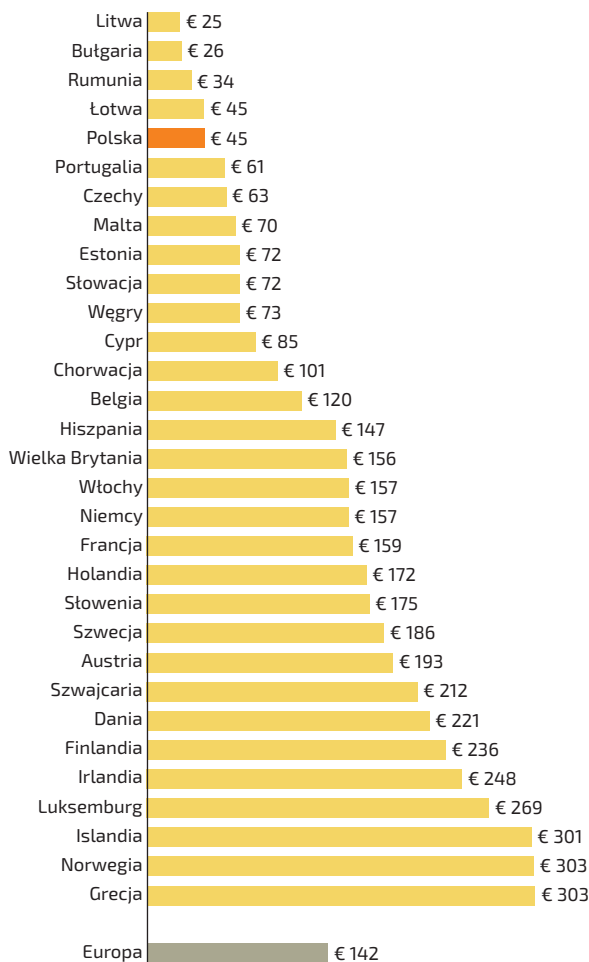
Tabela 3 Porównanie kosztów związanych z nowotworami krwi i wszystkimi nowotworami dla krajów UE
Źródło: www.economicsofcancer.com

RODZAJ NOWOTWORU	% WYDATKÓW ZDROWOTNYCH ZWIĄZANYCH Z CHOROBIAMI NOWOTWOROWYMI	% CAŁKOWITYCH KOSZTÓW CHOROÓB NOWOTWOROWYCH
Rak piersi	13%	12%
Nowotwory krwi	12%	8%
Rak jelita grubego	11%	10%
Rak prostaty	11%	7%
Rak płuca	8%	15%

Tabela 4 Porównanie kosztów związanych z nowotworami krwi i innymi nowotworami dla krajów UE
Źródło: www.economicsofcancer.com

Tym samym nowotwory krwi stanowią wiodącą przyczynę zgonów, obciążenia, generowania kosztów nie tylko dla europejskiego systemu opieki zdrowotnej, lecz także dla wszystkich innych aspektów funkcjonowania poszczególnych społeczeństw UE.

Sytuacja taka stawia oczywiście ogromne wymagania przed poszczególnymi krajami członkowskimi, również pod względem nakładów koniecznych na przeciwdziałanie skutkom tych zjawisk. Uznać niestety trzeba, że Polska plasuje się tu ewidentnie w końcówce Unii. Analizując nakłady pod kątem kosztów opieki zdrowotnej przypadającej na dziesięciu mieszkańców, w przypadku nowotworów krwi znajdujemy się na piątym miejscu od końca, wyprzedzając jedynie Litwę, Bułgarię, Rumunię i Łotwę.



Wykres 6 Związane z nowotworami krwi koszty opieki zdrowotnej przypadające na dziesięć osób w danej populacji
Źródło: www.economicsofcancer.com

NOWOTWORY MIELOIDALNE

1. Przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne

Przewlekła białaczka szpikowa

Przewlekła białaczka szpikowa (*Chronic Myeloid Leukemia, CML*) jest nowotworem układu krwiotwórczego charakteryzującym się obecnością chromosomu Filadelfia (Ph). Na chromosomie Ph znajduje się nieprawidłowy gen BCR-ABL, kodujący nadaktywną kinazę tyrozynową BCR-ABL, odpowiedzialną za nowotworową transformację komórki. CML na świecie odpowiedzialne jest za blisko 15% przypadków białaczki wśród osób dorosłych. Współczynnik zachorowań wynosi 0,7–1 przypadek na 100 tys. osób w ciągu roku.

Sytuacja dostępu do skutecznej terapii przewlekłej białaczki szpikowej przedstawia się – na tle innych chorób nowotworowych – stosunkowo dobrze, choć zdecydowanie odbiega od dostępności do nowoczesnego leczenia w innych krajach Europy. Głównym lekiem stosowanym w leczeniu pierwszego rzutu jest imatynib, dostępny już obecnie jako lek odtwórczy.

Inaczej wygląda kwestia inhibitorów kinaz tyrozynowych drugiej generacji, czyli nilotynibu i dazatynibu.

Z badań klinicznych i doświadczeń innych krajów wiemy, że leki te można stosować również w pierwszym rzucie leczenia (są w tych wskazaniach zarejestrowane i szeroko dostępne w Europie), lecz aktualna refundacja w programie lekowym w Polsce obejmuje zastosowanie ich wyłącznie jako leków drugiego rzutu. Powstaje zatem wątpliwość, czy jest to optymalne rozwiązanie.

Należy też podkreślić, że kryteria włączenia terapii II rzutu w obowiązującym programie lekowym są nieaktualne, nie odpowiadają najnowszemu zaleceniom polskich i europejskich towarzystw naukowych i niewątpliwie wymagają modyfikacji.

Zarówno nilotynib, jak i dazatynib charakteryzują się szybszym i silniejszym niż imatynib działaniem, na skutek czego w relatywnie krótszym czasie doprowadzają u pacjenta do głębokiej remisji. Ta z kolei, jeżeli utrzyma się przez pewien czas, stwarza duże szanse na całkowite zaprzestanie leczenia.

Imatynib jest lekiem bardzo dobrze poznanym pod kątem schematów leczenia, skuteczności i potencjalnych – z reguły stosunkowo łagodnych – skutków ubocznych.

W opinii praktyków potencjał leczniczy może wskazywać, że u kilku procent pacjentów można rozważyć podjęcie próby całkowitego odstawienia terapii. W przypadku inhibitorów kinaz tyrozynowych drugiej generacji szacuje się, że prawdopodobieństwo osiągnięcia tego punktu może być większe. W tym kierunku prowadzone są aktualnie badania kliniczne.

Nie bez znaczenia jest tu również aspekt ekonomiczny. Wydawałoby się, że możliwość zastosowania imatynibu jako leku generycznego jest i będzie zdecydowanie korzystniejsza z finansowego punktu widzenia. Po głębszej analizie i uwzględnieniu wieloletniej (jak to często ma miejsce) konieczności jego podawania, można uznać, że koncepcja zastosowania w pierwszej linii leku nowej generacji (niewątpliwie droższego w danym momencie, jednak dającego większe szanse na skuteczną terapię i możliwość zaprzestania jej po upływie dwóch, trzech lat) w wieloletniej perspektywie może przynieść realne korzyści finansowe dla systemu opieki zdrowotnej. Ten model postępowania wpisuje się w coraz powszechniej stosowany obecnie na świecie schemat bardziej intensywnego – od samego początku – i skuteczniejszego leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. W związku z brakiem refundacji leków drugiej generacji w pierwszej linii leczenia opcja ta na razie pozostaje w Polsce niedostępna. Odrebną kwestią, także bazującą na skuteczniejszym leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej, jest aktualizacja kryteriów włączania pacjentów w ramach istniejących programów lekowych. W naszym kraju kryteria włączenia terapii II rzutu w obowiązującym programie lekowym są nieaktualne, nie odpowiadają najnowszemu zaleceniom polskich i europejskich towarzystw naukowych, niewątpliwie wymagają modyfikacji, by efektywniej leczyć chorobę w Polsce.

Dysponując w obecnej chwili nowymi markerami skuteczności leczenia, wiemy, że doprowadzenie w krótkim czasie do znacznej redukcji liczby komórek białaczkowych (obniżenie liczby komórek z nieprawidłowym genem BCR/ABL – poniżej 10%) przekłada się na przeżycie całkowite i na czas przeżycia wolny od nawrotów choroby. Innymi



stowy, dynamika odpowiedzi na podjęte leczenie powinna być jak największa na samym początku choroby. Im szybciej doprowadzimy do maksymalnej redukcji liczby komórek białaczkowych, tym większa jest nadzieja na możliwość odstawienia leczenia i na dalsze dobre rokowanie pacjenta.

Jak w tym kontekście wygląda sytuacja w innych krajach Europy?

W większości państw Unii Europejskiej lekarze mają dziś możliwość zastosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej drugiej generacji od samego początku i chętnie z niej korzystają.

Oczywiście trzeba podkreślić, że nie wszyscy pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową są leczeni według tego schematu i otrzymują leki drugiej generacji w ramach leczenia początkowego. Każdy z tych leków ma przecież swoje „za” i „przeciw”, swoje zalety i wady. Terapia jest dostosowywana do poszczególnych pacjentów; pod uwagę brane są m.in. choroby współistniejące, z którymi pacjenci się zgłaszają.

Obecnie w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej zarejestrowane są, oprócz imatynibu, nilotylibu i dazatynibu, dodatkowo bosutynib i ponatynib, ale niestety te dwa ostatnie nie są refundowane i w związku z tym niedostępne dla chorych. Dostępność nowych leków niewątpliwie poszerzyłaby wachlarz możliwości terapeutycznych, zwłaszcza dla chorych, którzy wykazują oporność lub nie tolerują uprzednio stosowanego leczenia.

Monitorowanie molekularne przewlekłej białaczki szpikowej

Od chwili pojawienia się w Europie konsorcjum tęczącego ekspertów odpowiedzialnych za diagnostykę molekularną na naszym kontynencie, aktywny udział w tych pracach brali również polscy specjaliści, poczynając od ośrodków referencyjnych w Krakowie i Poznaniu. Owocem tej współpracy jest dziś sieć 20 laboratoriów, z których 16 posiada aktualne certyfikaty PTGCz, a pozostałe są w trakcie ich uzyskiwania. Dzięki temu można uznać, że badania molekularne są wykonywane w sposób miarodajny i wiarygodny (wszystkie laboratoria przeszły kolejne etapy standaryzacji). Trzeba to uznać za niewątpliwą sukces, nawet na tle innych, bogatszych krajów UE.

Badania molekularne są dziś bardzo istotnym czynnikiem rokowniczym również w przypadku ostrych białaczek. W związku z tym szereg pracowni molekularnych dysponuje również i tu testami, które sprawdzają aberracje molekularne, będące lub mogące stać się czynnikami rokowniczymi. To jedno z najintensywniej rozwijających się obecnie pól współczesnej hematologii onkologicznej, testowane w szeregu innych schorzeń tej grupy.



Fot. 1 Badania molekularne są dziś bardzo istotnym czynnikiem rokowniczym w przypadku ostrych białaczek
Źródło: Fotolia

W pracach tych biorą udział również wiodące polskie ośrodki. W sytuacji, gdy dany ośrodek nie dysponuje pracownią biologii molekularnej, próbki są pobierane i przesyłane do ośrodka referencyjnego, w którym wdraża się dalsze, pełne postępowanie diagnostyczne.

Dynamika odpowiedzi

Od pewnego czasu wiadomo już, że dynamika odpowiedzi choroby na leczenie, na samym jej początku, jest niezwykle istotna. Pojawiające się już od kilku lat prace dowiodły, że jeżeli w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia osiągniemy redukcję transkryptu (czyli redukcję liczby komórek z nieprawidłowym genem BCR/ABL) do poziomu poniżej 10%, rokowanie pacjenta jest zdecydowanie lepsze. W przypadku chorych z niewystarczającą redukcją (czyli na poziomie powyżej 10%) rokowanie jest zdecydowanie gorsze (zostało to wprowadzone jako jedno z kryteriów odpowiedzi optymalnej w polskich kryteriach sformułowanych przez Stowarzyszenie Polskiej Grupy Leczenia Białaczek – PALG, i wydane jako zalecenia w 2013 r.).

Z drugiej strony, choć zakładany poziom 10% po upływie trzech miesięcy wciąż pozostaje kluczowym parametrem i celem, do którego się dąży, należy wnikliwie analizować każdy indywidualny przypadek chorego pod kątem dynamiki odpowiedzi. Sytuacja przykładowa:

Pacjent I, który po trzech miesiącach schodzi z poziomu transkryptu 15% do poziomu 9%.

Pacjent II, który również po trzech miesiącach schodzi z poziomu 120% do poziomu 15%.

Pacjent II, mimo że nie osiąga zakładanego poziomu, ze względu na dynamikę odpowiedzi będzie zdecydowanie lepiej rokował niż pacjent I, u którego uzyskano redukcję z 15% do 9%.

Koncepcja TFR (Treatment Free Remission)

TFR to remisja wolna od konieczności ponownego wdrożenia leczenia.

Pierwsze próby sięgają tu 2007 r. i przeprowadzonego we Francji badania klinicznego, w którym wzięto udział 100 pacjentów z rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową, leczonych wyłącznie za pomocą imatynibu.

W trakcie badania u jednej trzeciej pacjentów zauważono, że w sytuacji, gdy poziom transkryptu genu BCR-ABL (nawet jeżeli ulega stopniowym fluktuacjom) nie zwiększa się na tyle, by przekroczyć barierę większej odpowiedzi molekularnej (czyli nie osiąga wartości większej niż 0,1%), można odstąpić od powtórnego zastosowania terapii, oczywiście pozostawiając chorego pod stałą obserwacją. (10)

Dzięki koncepcji TFR przesuwa się dziś więc punkt ciężkości i konieczność wdrożenia leczenia, w związku z czym przesunięto granicę, przy której rozpoznaje się nawrót molekularny z utraty całkowitej remisji do utraty większej remisji molekularnej.

W grudniu 2014 r. na konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH – American Society of Hematology) przedstawiono pracę (11, 12) omawiającą wyniki badania EURO-SKI, poświęconego odstawieniu inhibitorów kinazy tyrozynowej.

Kryterium wejścia do powyższego badania było osiągnięcie poziomu odpowiedzi MR4 (<0,01% BCR-ABL), czyli nie całkowitej remisji, lecz na poziomie 0,04%, wychodząc z założenia, że nie głębokość remisji decyduje o tym, czy u danego pacjenta dojdzie do nawrotu czy nie, lecz to, jak długo ta remisja się utrzymuje.

Okazuje się, że jeżeli u pacjenta głęboka remisja utrzymywała się przez okres dłuższy niż pięć lat, odsetki nawrotów po odstawieniu terapii sięgają zaledwie 25–26%.

Podobnie, jeżeli weźmiemy pod uwagę czas całkowitego leczenia, u pacjentów, którzy są leczeni inhibitorem kinazy tyrozynowej przez okres dłuższy niż osiem lat, odsetek nawrotów oscyluje maksymalnie w granicach dwudziestu kilku, trzydziestu procent.

Oczywiście wciąż jesteśmy na drodze do określenia długości czasu wymaganego do tego, by można było z dużym prawdopodobieństwem powodzenia odstąpić od terapii. W obecnej chwili wydaje się, że minimalne wymogi (przy minimalnym okresie pięciu lat stosowania inhibitora kinazy tyrozynowej) to osiągnięcie głębokiej odpowiedzi molekularnej na poziomie MR4 lub MR4,5 i przynajmniej dwa lata pozostawania w tejże odpowiedzi tak, by można było oczekiwać sukcesu terapeutycznego przynajmniej w 50% przypadków.

Powstaje oczywiście pytanie o dobór optymalnego inhibitora kinazy tyrozynowej, dającego szanse na osiągnięcie zakładanego celu.

Badania kliniczne i doświadczenia poszczególnych ośrodków w tym zakresie pokazują, że jeżeli zastosujemy inhibitor drugiej generacji (zdecydowanie silniejszy od inhibitora pierwszej generacji), to odsetek utrzymanych odpowiedzi bez nawrotu molekularnego będzie większy. Nie ma przy tym większego znaczenia fakt, że odsetek nawrotów jest podobny u konkretnych pacjentów. Istotne jest, by uzyskać odpowiednią głębokość remisji i zachować odpowiednią jej długość. Nie ma tu także znaczenia, czy cel ten uzyskamy za pomocą inhibitora pierwszej czy drugiej generacji.

Należy natomiast podkreślić istotną różnicę w odsetku pacjentów, którzy tę odpowiedź osiągną. Wyniki przemawiają tu zdecydowanie na korzyść inhibitorów drugiej generacji, również w zakresie szybkości uzyskania remisji.

Reasumując: pacjenci leczeni inhibitorem drugiej generacji uzyskują głęboką odpowiedź molekularną zdecydowanie szybciej, a uzyskane odpowiedzi są głębsze. Ma to również znaczenie z tego powodu, że im dłużej pacjent jest leczony lekiem starszym (z czym wiąże się słabsza dynamika), tym bardziej zwiększa się ryzyko, iż w klonie jego komórek nowotworowych pojawi się kolejna, trudna do opanowania mutacja. Przy szybkim, skutecznym działaniu i wiążącym się z tym szybkim spadku liczby nieprawidłowych komórek ryzyko to ulega zdecydowanemu zmniejszeniu.

Mielofibroza

Skuteczne leczenie mielofibrozy należy obecnie do największych wyzwań stojących przed współczesną hematologią onkologiczną. Nie da się przy tym nie zauważyć wyraźnej dysproporcji pomiędzy większością krajów Unii Europejskiej, gdzie lekarze mogą swobodnie dysponować lekiem, który przedłuża życie, zdecydowanie poprawia jego jakość oraz zmniejsza śledzoną, w stosunku do krajów, gdzie pacjenci są leczeni najlepszą dostępną w obecnej chwili terapią.

Samoistne włóknienie szpiku (MF, mielofibroza) to schorzenie obejmujące trzy jednostki chorobowe: pierwotne samoistne włóknienie szpiku, włóknienie powstające w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej.

Jest to jedna z najrzadszych chorób spośród wszystkich nowotworów mieloproliferacyjnych. Roczna zapadalność na pierwotną mielofibrozę wynosi ok. 1,5 na 100 tys. osób. Szczyt zachorowań przypada na szóstą dekadę życia – średni wiek pacjenta w chwili rozpoznania mielofibrozy wynosi 67 lat (do rozwoju tego schorzenia może jednak dojść w każdym wieku).

U chorych następuje włóknienie szpiku kostnego będące wynikiem odkładania się dużych ilości włókien



kolagenowych. Skutkiem tego jest następowe wypieranie prawidłowych komórek układu krwiotwórczego i stopniowy rozwój niewydolności szpiku.

Do objawów najczęściej zgłaszanych przez chorych należą: znaczna męczliwość, bóle kości, gorączka, uogólniony świąd skóry, wzmożona nocna potliwość, utrata masy ciała oraz splenomegalia (powiększenie śledziony). (13)

Istotnym problemem klinicznym są niedobory krwinek we krwi obwodowej: ciężka niedokrwistość wymagająca częstych przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych, małopłytkowość i leukopenia, czyli zmniejszenie liczby krwinek płytkowych i krwinek białych. Znacznie powiększona śledziona często wywołuje dolegliwości bólowe w jamie brzusznej, wczesne uczucie sytości, problemy w przyjmowaniu pokarmów stałych, zmianę rytmu wypróżnień.

Jak pokazują wyniki badań, jakość życia pacjentów z zaawansowaną mielofibrozą jest określana jako najniższa spośród wszystkich nowotworów hematologicznych. (14, 15)

Leczenie

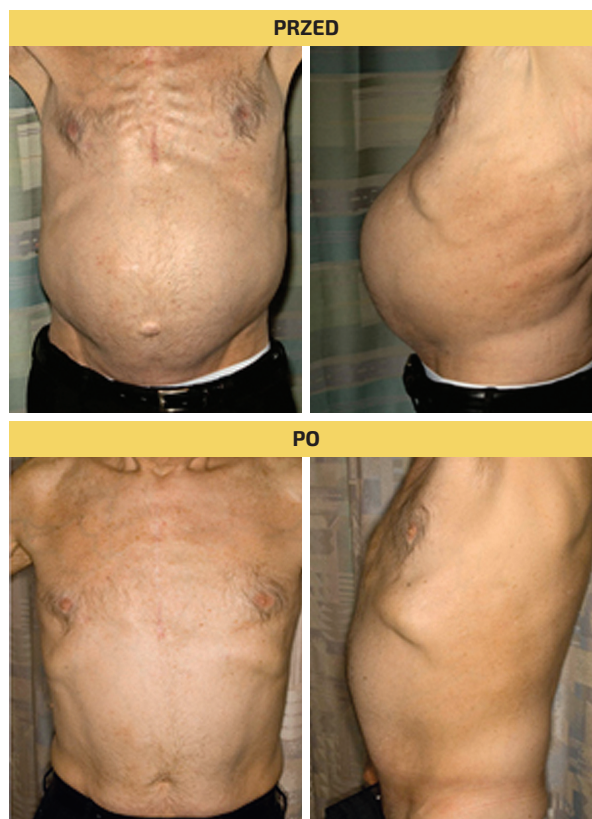
Około 20–25% ogółu chorujących to pacjenci, którzy powinni być kwalifikowani jak najszybciej do procedury allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, ponieważ jest to jedyna, jak dotąd, procedura stwarzająca możliwości wyleczenia.

U pozostałych osób procedura ta nie jest możliwa do wykonania z racji wieku, chorób towarzyszących lub faktu, że nie ma zgodnego dawcy. Istotna szansa na poprawę skuteczności leczenia u tej grupy chorych pojawiła się w chwili wdrożenia do leczenia mielofibrozy inhibitora kinazy tyrozynowej JAK2 – ruksolitynibu.

Jest to selektywny inhibitor kinaz Janusowych JAK1 i JAK2, odpowiedzialnych za przekazywanie sygnału dla szeregu cytokin i czynników wzrostu odgrywających ważną rolę w procesie hematopoezy i funkcjonowania układu immunologicznego.

Włóknienie szpiku należy do tych nowotworów mieloproliferacyjnych, o których wiadomo, że są związane z zaburzonym przesyłaniem sygnałów przez JAK1 i JAK2. Uważa się, że istotną rolę w tym procesie odgrywa duże stężenie krążących cytokin, których synteza jest aktywowana wskutek pobudzenia drogi sygnałowej JAK-STAT, występowanie mutacji genowych V617F oraz stłumienie negatywnych mechanizmów regulacyjnych. (16)

Skuteczność ruksolitynibu u pacjentów z włóknieniem szpiku (pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samodzielną) potwierdzono w dwóch randomizowanych badaniach: COMFORT-I i COMFORT-II. (17, 18, 19, 20)



Fot. 2 PRZED: Zdjęcia pacjenta przed terapią eksperymentalnym inhibitorem JAK2 pokazują rozдуты brzuch powodowany przez powiększoną śledzionę, co jest objawem zwłóknienia szpiku. PO: Zdjęcia zrobione po dwóch miesiącach leczenia inhibitorem JAK2 wykazują znaczne zmniejszenie splenomegalii pacjenta.

Źródło: <http://www2.mdanderson.org/depts/oncolog/articles/11/1-jan/1-11-1.html>

Z ich analizy wynika, że lek ten istotnie wpływa na wydłużenie życia pacjentów z mielofibrozą oraz wywołuje kliniczną poprawę związaną ze zmniejszeniem objętości śledziony u ponad 90% pacjentów, a średnia redukcja jej objętości uzyskana w 24. tygodniu leczenia ruksolitynibem wynosi ok. 30%. (21)

Leczenie z wykorzystaniem inhibitorów JAK2 przynosi bardzo dobre rezultaty w zmniejszaniu nasilenia tzw. objawów konstytucjonalnych. U większości chorych otrzymujących ruksolitynib dochodzi do całkowitego ustąpienia lub znacznego zmniejszenia nasilenia tych objawów, a analiza jakości życia wykazuje istotną i stałą poprawę.

Wyniki badań wskazują także, że u części pacjentów istnieje możliwość zatrzymania procesu włóknienia szpiku. Zmniejsza się również ryzyko transformacji białaczkowej. Analizy dotyczące przeżycia wykazują, że prawdopodobieństwo przeżycia chorych otrzymujących ruksolitynib było istotnie statystycznie wyższe niż w dobranej pod względem ryzyka historycznej grupie kontrolnej. Według publikacji z czerwca 2015 r. prawdopodobieństwo przeżycia (w 144. tygodniu) pacjentów wynosiło 78%

w grupie otrzymującej ruksolitynib i 61% w grupie cross-over otrzymującej najlepsze dotychczasowe leczenie (przy założeniu, że nie nastąpiłoby przesunięcie pacjentów z grupy kontrolnej do grupy leczonej ruksolitynibem, prawdopodobieństwo przeżycia z mielofibrozą trzech lat spada do 31%). (22)

Autorzy publikacji podkreślają również, że obecne wyniki potwierdzają, iż terapia ruksolitynibem zwiększa szanse przeżycia chorych, m.in. poprzez zmniejszenie objętości śledziony oraz łagodzenie objawów ogólnoustrojowych, takich jak gorączka, utrata masy ciała, brak apetytu, bóle stawów i kości, bóle mięśniowe oraz złe samopoczucie.

Po analizie wyników tych najnowszych badań pozytywną rekomendację odnośnie wdrożenia leczenia za pomocą ruksolitynibu wydała zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Ruksolitynib jest obecnie jedynym inhibitorem kinaz janusowych JAK zarejestrowanym na świecie. Toczą się badania nad innymi preparatami. Najbardziej zaawansowane dotyczą momelotynibu oraz pakrytynibu. Drugi z wymienionych leków ma inny profil bezpieczeństwa, który może być korzystny dla wybranych pacjentów.

Pakrytynib jest obecnie całkowicie niedostępny w Polsce i nie planuje się żadnych badań z jego wykorzystaniem. W przypadku momelotynibu kilka polskich ośrodków jest obecnie zaangażowanych w program badań klinicznych nad tym lekiem. (23, 24)

Leczenie mielofibrozy można niestety uznać za przykład sytuacji, w której terapia – dostępna już szeroko w innych krajach Unii Europejskiej czy Ameryki Północnej – nie jest jeszcze dostępna w Polsce, a sprawdzone procedury leczenia, chociaż zostały zarejestrowane, nie są u nas w pełni dostępne.

Niemożliwe jest w zasadzie włączenie jakiegokolwiek innego programu dostępu do leczenia dla pojedynczych pacjentów. Biorąc pod uwagę wieloletni przebieg choroby i koszty terapii, lekarz i pacjent niewątpliwie stanęliby po upływie pewnego okresu przed koniecznością przerwania terapii. Stawianie chorego przed takim wyzwaniem wydaje się głęboko nieetyczne, tym bardziej że w przypadku mielofibrozy znany i dobrze opisany w literaturze jest tzw. efekt z odbicia. Jest to sytuacja, w której nagłe zaprzestanie terapii lekiem powoduje, iż objawy kliniczne,

już zlikwidowane, szybko się pojawiają (zmniejszona śledziona szybko ulega powiększeniu). (25, 26)

Pozostaje liczyć na to, że powyższa sytuacja jest przejściowa i w najbliższym czasie zaproponowany przez polskich ekspertów program terapeutyczny doczeka się pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Czerwieńca prawdziwa

Czerwieńca prawdziwa (*polycythemia vera*, PV) to przewlekły nieuleczalny nowotwór układu krwiotwórczego, charakteryzujący się nadmierną produkcją komórek krwi w szpiku kostnym. Rocznie na całym świecie odnotowuje się od jednego do trzech przypadków zachorowań na 100 tys. mieszkańców.

Do zachorowania na czerwieńcę prawdziwą dochodzi w wyniku deregulacji szlaku sygnałowego JAK-STAT.

W schorzeniu tym obserwuje się wzrost poziomu hematokrytu, znaczne bezwzględne zwiększenie masy i objętości krwinek czerwonych w organizmie, skutkujące wzrostem lepkości krwi, a w konsekwencji podwyższonym ryzykiem powstawania zakrzepów, jak również zwiększoną liczbę krwinek białych i płytek krwi. Choroba może prowadzić do poważnych powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak udar mózgu i zawał mięśnia sercowego, co z kolei wiąże się z wyższą chorobowością i śmiertelnością. Ponadto u pacjentów z czerwieńcą prawdziwą często obserwuje się powiększenie objętości śledziony oraz szereg objawów znacznie obniżających jakość życia. (28)

Diagnozę PV stawia się przy obecności mutacji w genie kodującym kinazę Janusa JAK2, której brak w połączeniu z normalnym lub podwyższonym poziomem erytropoetyny w surowicy krwi wskazuje na inne rozpoznanie.

Mediana czasu przeżycia dla starszych chorych na PV wynosi ~14 lat, natomiast mediana czasu przeżycia młodszych chorych jest wyższa i wynosi 24 lata. Do czynników ryzyka zmniejszających przeżycie pacjentów z PV należą: zaawansowany wiek, leukocytoza i zakrzepica. Szacuje się, że odsetek transformacji PV do białaczki po 20 latach wynosi <10%.

Głównym celem terapeutycznym w przypadku PV jest zapobieganie zakrzepicy i/lub krwawieniom. U chorych na PV niskiego ryzyka można cel ten osiągnąć z wykorzystaniem niskich dawek aspiryny i upustów krwi (docelowy hematokryt <45%). U pacjentów wysokiego ryzyka zakrzepicy dodatkowo zaleca się hydroksymocznik.

W przypadku braku skuteczności terapii hydroksymocznikiem z powodzeniem stosowany jest busulfan lub interferon- α . (29)

Zabieg flebotomii (krwiopust) jest często wykonywany u pacjentów z czerwieńcą prawdziwą w celu zmniejszenia liczby krwinek czerwonych i utrzymania



prawidłowego poziomu hematokrytu (poniżej 45%). Ponieważ jednak flebotomia nie wpływa na trwałe ustępowanie objawów oraz nie skutkuje efektywną kontrolą nadprodukcji krwinek czerwonych, nie może więc stanowić długoterminowej opcji terapeutycznej. Istnieje również możliwość włączenia do terapii leków cytotoredukcyjnych, takich jak hydroksymocznik.

U pacjentów wymagających zastosowania flebotomii w połączeniu z terapią hydroksymocznikiem wartości hematokrytu mogą ulegać wahaniom i przez dłuższy czas utrzymywać się na niebezpiecznie wysokim poziomie. Niestety, u ok. 25% pacjentów z czerwienicą prawdziwą odnotowuje się wystąpienie nietolerancji lub oporności na terapię hydroksymocznikiem według kryteriów ELN (European Leukemia Net), co uniemożliwia kontrolę choroby i skutkuje wzrostem ryzyka jej progresji (29, 30, 31).

W kwietniu 2015 r. Komisja Europejska zarejestrowała do stosowania w leczeniu pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których stwierdzono oporność lub nietolerancję na hydroksymocznik, inhibitor kinazy janusowej – ruksolitynib – jako pierwszą terapię celowaną stosowaną w tym schorzeniu.

Ruksolitynib to doustny inhibitor kinaz tyrozynowych JAK1 i JAK2, zatwierdzony przez Komisję Europejską w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których stwierdzono oporność lub brak tolerancji na hydroksymocznik, oraz w terapii dorosłych pacjentów z mielofibrozą (pierwotnym włóknieniem szpiku, określanym również mianem przewlekłego idiopatycznego włóknienia szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną.

W badaniu III fazy w 18. miesiącu leczenia 83% pacjentów chorych na czerwienicę prawdziwą randomizowanych do ramienia z ruksolitynibem wciąż otrzymywało terapię tym lekiem (mediana ekspozycji na lek wynosiła 111 tygodni) versus 0 chorych w ramieniu z najlepszą dostępną terapią (*best available treatment*, BAT). Ponadto zgromadzone wyniki wykazały, że u pacjentów w ramieniu z ruksolitynibem, u których stwierdzono uzyskanie kontroli hematokrytu bez konieczności wykonywania zabiegu flebotomii, obserwowano 89-procentowe prawdopodobieństwo utrzymania się odpowiedzi przez 18 miesięcy od momentu odnotowania u nich wstępnej odpowiedzi na leczenie; u wszystkich badanych, u których stwierdzono wstępną odpowiedź w zakresie zmniejszenia objętości śledziony, obserwowano utrzymanie redukcji jej objętości. U 90% pacjentów pozostających w ramieniu z ruksolitynibem w 32. tygodniu nie stwierdzono potrzeby wykonywania zabiegu upustów krwi w okresie od 32. do 80. tygodnia badania.

Ponadto u badanych w ramieniu z ruksolitynibem, którzy uzyskali całkowitą remisję hematologiczną w 32. tygodniu, stwierdzono 69-procentowe prawdopodobieństwo



Fot. 3 Flebotomia
Źródło: Fotolia

utrzymania się tej odpowiedzi przez co najmniej 18 miesięcy od momentu wystąpienia wstępnej odpowiedzi. Wyniki odrębnej analizy danych zgromadzonych po 18 miesiącach wykazały, że terapia ruksolitynibem skutkowała także utrzymującą się kontrolą liczby krwinek białych i płytek krwi, które są istotnymi parametrami hematologicznymi w czerwienicy prawdziwej; przy czym największy spadek tych wartości odnotowano u pacjentów z najwyższą wyjściową liczbą krwinek białych i płytek krwi.

Terapia ruksolitynibem była dobrze tolerowana. Do najczęściej zgłaszanych niehematologicznych działań niepożądanych w ramieniu z ruksolitynibem należały: ból głowy, biegunka, świąd, zmęczenie; zwykle były to zdarzenia stopnia pierwszego lub drugiego. W ramieniu z ruksolitynibem odnotowano niski odsetek dyskontynuacji leczenia związanych z wystąpieniem działań niepożądanych (4,5%). (32, 33, 34, 35).

Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne z eozynofilią i nieprawidłowościami PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 (przewlekła białaczka eozynofilowa)

Nowotwory te są chorobami bardzo rzadkimi, ale wrażliwymi na terapie celowane inhibitorami kinazy tyrozynowej. Chodzi tu o trzy podgrupy pacjentów, u których stwierdza się bądź wyklucza obecność translokacji chromosomowych, kwalifikujących tych pacjentów do stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych, które w takich przypadkach są skuteczne, tak jak u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową.

Należy podkreślić fakt, że jedyny lek, który daje remisję molekularną, wycofano z leczenia 1 stycznia 2015 r. Stało

się to na skutek tego, że białaczka ta była leczona w ramach katalogu chemioterapii niestandardowej, a głównym lekiem tutaj stosowanym był imatinib. W związku ze zlikwidowaniem chemioterapii niestandardowej terapia tymże lekiem przestała być możliwa. Pacjenci zakwalifikowani do leczenia przed 1 stycznia 2015 r. wciąż oczywiście otrzymują terapię. Ze zdecydowanie większymi problemami muszą się zmierzyć pacjenci nowo diagnozowani, którzy muszą kupować lek we własnym zakresie. Co prawda dostępne są generyczne formy imatinibu, jednak nawet tak znaczne obniżenie ceny nie daje gwarancji pełnego dostępu dla wszystkich potrzebujących.

Problemem jest również sytuacja, w której dany pacjent np. nie odpowiada na leczenie pierwszego rzutu i wymagałby podjęcia leczenia oryginalnym inhibitorem drugiego rzutu, którego cena jest już wówczas nieporównywalnie wyższa niż leku odtwórczego.

2. Zespoły mielodysplastyczne

Zespoły mielodysplastyczne niewątpliwie mają swoją unikatową specyfikę. Trudności z ich zaklasyfikowaniem ograniczył na szczęście w mijających latach postęp w zakresie poznania biologii, patogenetyki tych chorób oraz czynników prognostycznych dla skuteczności leczenia.

W ostatniej dekadzie dokonano się wyraźne rozdzielenie zespołów mielodysplastycznych właśnie ze względu na czynniki rokownicze. Dziś dzielimy chorych z tak postawionym rozpoznaniem na pacjentów z ryzykiem niskim, pośrednio-niskim, pośrednio-wysokim i wysokim.

W przypadku pacjentów z ryzykiem niskim i pośrednio-niskim nie można mówić, by w ostatnim czasie nastąpił jakiś istotny przełom poza zauważalnym rozbudowaniem terapii wspomagających, np. przy zastosowaniu erytropoetyny, leków chelatujących, granulocytarnych czynników wzrostu. Dostęp do tych opcji terapeutycznych jest w naszym kraju bardzo ograniczony. Pacjenci nie mają dostępu do terapii granulocytarnymi czynnikami wzrostu ani lekami chelatującymi.

Na pewno korzystne jest za to powtórne umieszczenie na liście leków refundowanych erytropoetyn stymulujących erytropoezę. Wciąż natomiast istnieje problem z dostępem do granulocytarnych czynników wzrostu w sytuacjach rozwiniętej neutropenii.

Polscy pacjenci nie mają również dostępu do nowoczesnych leków chelatujących, co stanowi szczególnie problem np. w przypadku chorych z rozpoznaniem zespołem mielodysplastycznym, u których bardzo często stosuje się liczne przetoczenia krwi.

Przetaczana krew jest, jak wiadomo, bogatym źródłem żelaza, które odkłada się w wielu różnych tkankach i narządach, np. w wątrobie czy sercu, i powoduje tam nieodwracalne zmiany. Idealnym wyjściem byłaby możli-

wość zastosowania u tych chorych nowoczesnych leków zdolnych wiązać nadmiar żelaza. Obecny schemat dożylnego podawania desferalu nie jest w tym przypadku z pewnością wyjściem optymalnym. Zachodzi tu więc ewidentnie konieczność opracowania programu lekowego umożliwiającego chorym w Polsce korzystanie również z leków nowszych (w przypadku dzieci program taki już funkcjonuje).

W przypadku pacjentów z ryzykiem pośrednio-wysokim i wysokim opcją terapeutyczną jest zastosowanie terapii epigenetycznych – azacytydyny lub, u pacjentów kwalifikujących się do allogenicznego przeszczepienia szpiku, chemioterapii indukującej, analogicznej jak w przypadku ostrej białaczki szpikowej.

Oczywiście, wciąż pozostaje kwestia odpowiedniej kwalifikacji pacjenta, czyli właściwie postawionej diagnozy, wykonania badań cytogenetycznych, bo tylko te pozwalają zróżnicować chorych wysokiego i niskiego ryzyka.

Jeśli chodzi o leczenie farmakologiczne, lekiem, który niewątpliwie zrewolucjonizował terapię w zespołach mielodysplastycznych, w szczególnej postaci – zespole 5q- (charakteryzującym się izolowaną anomalią polegającą na delecji fragmentu chromosomu 5), jest lenalidomid. Lek ten w ponad 75-procentowym odsetku niemal całkowicie redukuje liczbę nieprawidłowych komórek i przywraca prawidłową hematopoezę na długi czas.

Do stycznia 2015 r. pacjenci, u których rozpoznawano zespół mielodysplastyczny, otrzymywali lenalidomid w ramach terapii niestandardowej. Od nowego roku, w wyniku likwidacji terapii niestandardowej, dostęp do tej formy leczenia uległ jednak wyraźnemu ograniczeniu. Chorzy rozpoznani wcześniej mają wciąż zapewnioną terapię. Niestety, pacjenci z nowym rozpoznaniem – już nie. Biorąc pod uwagę stosunkowo niewielką grupę chorych oraz spektakularną wręcz skuteczność terapii lenalidomidem, wydaje się absolutnie konieczne przywrócenie tej opcji terapeutycznej dla wszystkich chorych, również tych z nowo stawianymi rozpoznaniem.

3. Ostre białaczki szpikowe

W przypadku ostrej białaczki szpikowej w ostatnich latach nie zanotowano niestety znaczącego postępu. Wciąż nie dysponujemy żadnym schematem chemioterapii indukującej ani konsolidującej, który istotnie odmieniłby los chorych i poprawił rokowania.

Podobnie jak w zespołach mielodysplastycznych wysokiego ryzyka zmieniła się strategia podejścia w zależności do ryzyka cytogenetyczno-molekularnego. Dzisiaj wykonuje się te badania u każdego chorego i jeśli dochodzi do sytuacji, w której potwierdzone zostaje wysokie ryzyko, nie czeka się na efekty leczenia za pomocą chemioterapii



wstępnej. Leczenie to oczywiście jest implementowane, ale jednocześnie przygotowujemy tych pacjentów do procedury przeszczepu allogenicznego.

Opcje terapeutyczne są obecnie wzbogacane również o przeszczepy haploidentyczne, przeszczepy o zredukowanej intensywności mieloablacji, w związku z czym pacjenci w starszym wieku mogą być kwalifikowani do tej procedury. Pod tym względem należy uznać, że rokowanie w tej chorobie uległo nieznacznej poprawie, aczkolwiek protokoły chemioterapii indukującej, konsolidującej pozostają praktycznie niezmiennie od kilkudziesięciu lat. Nie można tu więc mówić o żadnym realnym przełomie.

Na tym tle szczególnie źle wygląda sytuacja pacjentów z ostrymi białaczkami szpikowymi w starszym wieku, u których wskaźniki przeżyć należą do najkrótszych. Poza poprawą leczenia wspomagającego, leczenia objawowego, nie można tym osobom dziś zaoferować w zasadzie nic innego.

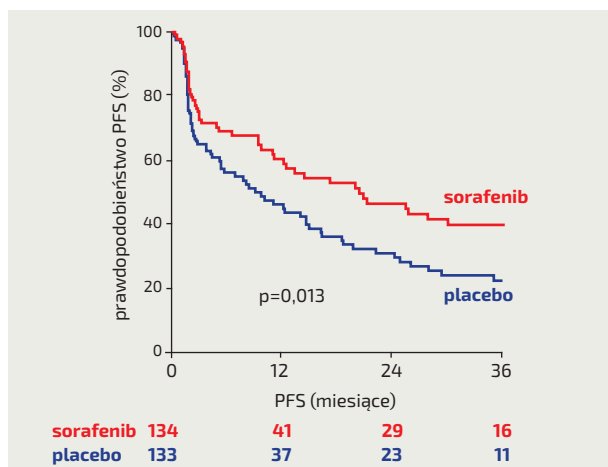
Podczas ostatniego kongresu EHA (czerwiec 2015 r.) zaprezentowano wyniki badań Olgi Guryanowej z centrum Memorial Sloan Kettering, sugerujące rolę mutacji DNMT3A R882 w rozwoju chemooporności i minimalnej choroby resztkowej u chorych z ostrą białaczką szpikową. Badania na modelach mysich pokazały, że – istotnie – ekspresja DNMT3A może wieść do chemooporności, przetrwania resztkowych komórek AML, co w konsekwencji może sprzyjać nawrotowi choroby (36).

Choć niewątpliwie poruszamy się tu wciąż na poziomie badań podstawowych, zaprezentowane wyniki dają pewne szanse na konstruowanie w oparciu o nie pewnych opcji terapeutycznych, choć na pewno nie wydarzy się to w najbliższej dającej się przewidzieć przyszłości.

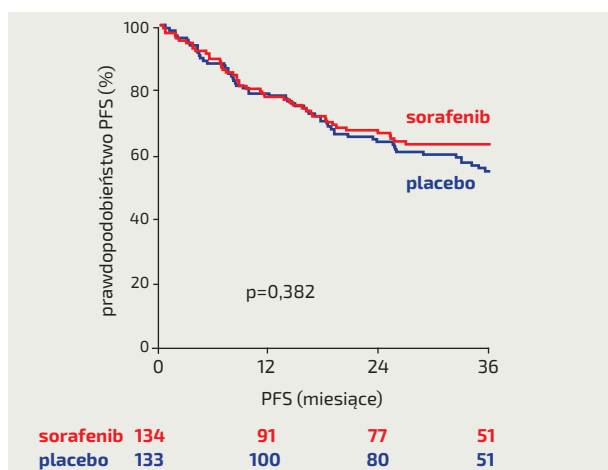
Mamy tu na myśli analogiczną sytuację z czynnikiem niekorzystnego rokowania jak mutacja FLT3 (również wymieniona w tym badaniu). Jest to narzędzie, które pozwoli nam decydować o intensywności chemioterapii, o możliwości skierowania pacjenta od razu do transplantacji. Obecność tej mutacji u pacjenta, mającego dodatkowo efekt FLT3-ITD, oraz zmiany w genie NPM1 dają nam pewien obraz chorego, który prawdopodobnie będzie oporny na leczenie i u którego należałoby natychmiast podjąć decyzję o ewentualnej transplantacji.

W fazie badań klinicznych znajdują się liczne cząsteczki blokujące różne szlaki sygnałowe patologicznie aktywne u pacjentów z AML. Podczas kongresu EHA zaprezentowano pierwsze randomizowane wyniki sugerujące możliwość zastosowania w ostrej białaczce szpikowej inhibitorów kinazy tyrozynowej.

W tym przypadku, w II fazie randomizowanego programu SORAML, wzięto udział 287 pacjentów (w wieku 18–60 lat) z rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, którym przydzielono do grupy (134 pacjentów) otrzymującej – w połączeniu ze standardową terapią – sorafenib bądź placebo (133 pacjentów).



Wykres 7 Wyniki badań
Źródło: EHA 2015 Official Press Kit, Study into the Cost of Blood Disorders – HERC, University of Oxford

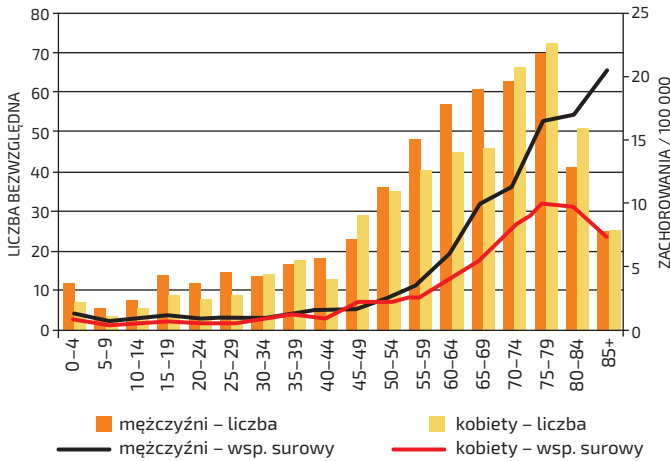


Wykres 8 Wyniki badań
Źródło: EHA 2015 Official Press Kit, Study into the Cost of Blood Disorders – HERC, University of Oxford

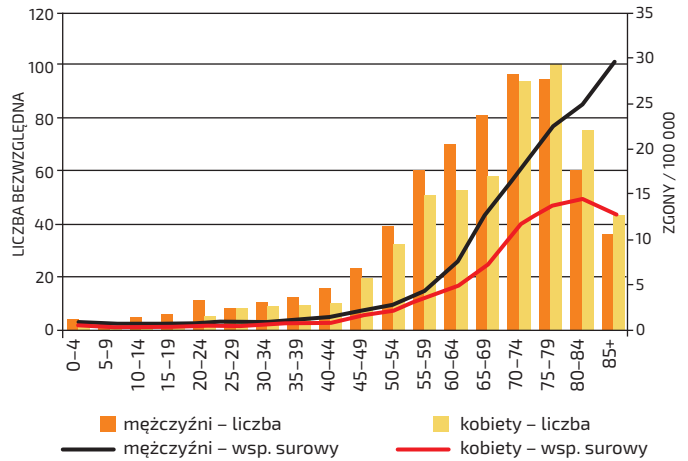
W trakcie trzyletniego okresu obserwacji, w przypadku grupy leczonej sorafenibem średni czas przeżycia wolny od niekorzystnych zdarzeń (EFS) wyniósł 20,5 miesiąca, a współczynnik czasu przeżycia bez nawrotu choroby – 56%. Dla grupy placebo wskaźniki te wyniosły odpowiednio 9,2 miesiąca i 38%. (37)

Pomimo obiecujących wyników autorzy badania przyznali, że w najbliższej przyszłości pozostanie ono jednak wyłącznie w sferze eksperymentu medycznego, gdyż producent leku nie planuje podjęcia żadnych działań pod kątem ewentualnej rejestracji w opisanym wskazaniu.

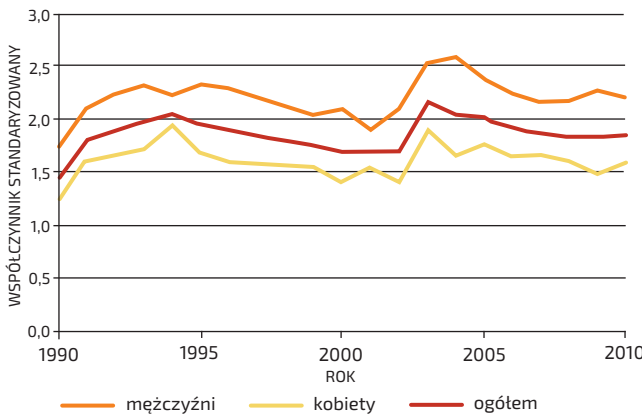
Z drugiej strony trzeba mieć również na uwadze fakt, że sorafenib blokuje tylko jedną, konkretną ścieżkę przekazywania sygnałów w sytuacji, gdy w ostrej białaczce szpikowej jest ich aktywowanych wiele – nie jest to choroba jednego genu ani jednej ścieżki sygnalizacyjnej. Można więc uznać, że sorafenib mógłby przynieść korzyść terapeutyczną, jednak niemal na pewno działanie to byłoby ograniczone.



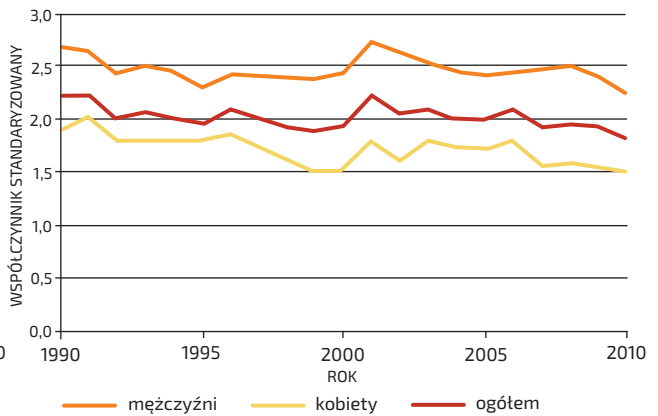
Wykres 9 Zachorowalność na białaczkę szpikową w Polsce w latach 2008–2010 w zależności od wieku
 Źródło: Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna, *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp z dnia 21/09/2015]



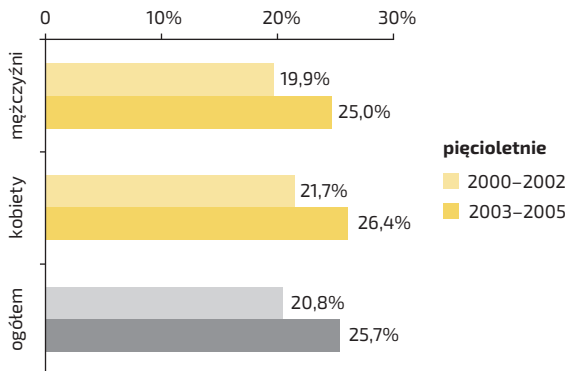
Wykres 12 Umieralność na białaczkę szpikową w Polsce w latach 2008–2010 w zależności od wieku
 Źródło: Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna, *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp z dnia 21/09/2015]



Wykres 10 Trendy zachorowalności na białaczkę szpikową w Polsce w latach 1990–2010
 Źródło: Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna, *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp z dnia 21/09/2015]



Wykres 13 Trendy umieralności na białaczkę szpikową w Polsce w latach 1990–2010
 Źródło: Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna, *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp z dnia 21/09/2015]



Wykres 11 Wskaźniki pięcioletnich przeżyć względnych u chorych na białaczkę szpikową w Polsce
 Źródło: Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna, *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp z dnia 21/09/2015]



NOWOTWORY LIMFOIDALNE

1. Ostre białaczki limfoblastyczne

W przypadku ostrych białaczek limfoblastycznych w stosunkowo krótkim czasie nastąpił widoczny postęp wynikający m.in. z lepszych metod diagnozowania i oceny genetyczno-molekularnej.

Została zdefiniowana spora grupa pacjentów dorosłych z obecną aberracją analogiczną do aberracji chromosomowej u chorych z przewlekłą białaczką szpikową, czyli z obecnością chromosomu Filadelfia.

Wprowadzenie do leczenia – w przypadku tej subpopulacji chorych – inhibitorów kinaz tyrozynowych zdecydowanie poszerzyło opcje terapeutyczne i poprawiło rokowania. Chorzy ci są oczywiście dalej kwalifikowani do przeszczepu, jednak dzięki wprowadzeniu wyżej wspomnianych leków przeszczep ma miejsce po uzyskaniu pełnej remisji molekularnej, co zdecydowanie zwiększa szanse na wyleczenie.

U pozostałych pacjentów indywidualizuje się leczenie w zależności od uzyskanej głębokości odpowiedzi. W zależności od tego, czy ta odpowiedź jest bardziej lub mniej głęboka, następuje szybsza bądź późniejsza kwalifikacja do procedury allogenicznego przeszczepienia. Obserwacje potwierdzają, że taka indywidualizacja podejścia zdecydowanie poprawia skuteczność terapii prowadzonych u tych chorych.

2. Przewlekła białaczka limfocytowa

Ostatnie lata to czas bardzo intensywnych badań, odkryć i nowych propozycji leczenia. Przy czym trzeba zaznaczyć, że jesteśmy dopiero na etapie definiowania skuteczności bardzo dużej liczby nowych preparatów o bardzo różnym punkcie działania.

Nie mówimy przy tym o cytostatykach, co ma szczególną wagę z racji tego, że są to schorzenia o długoletnim przeżyciu. Oszczędzenie więc pacjentowi terapii wykorzystujących wspomniane cytostatyki (niosące ze sobą ryzyko indukowania różnych powikłań, w tym nowotworów wtórnych) jest wartością samą w sobie.

Paradoksalnie, obecny problem, z którym muszą zmierzyć się specjaliści i ośrodki badawcze, polega na tym, że liczba testowanych cząsteczek jest wyjątkowo duża. To z kolei niesie ze sobą trudności w zaprojektowaniu badań

klinicznych, w sposób jednoznaczny dających odpowiedź na pytanie, która terapia jest dla chorego najlepsza.

Bardzo dobrze prezentują się wyniki m.in. ibrutynibu, silnego inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Wskazany jest on do leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, lub pacjentów leczonych po raz pierwszy z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53, u których zastosowanie chemioimmunoterapii nie jest odpowiednie.

Podczas ostatniego zjazdu Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego przedstawiono wyniki badań (38, 39, 40) potwierdzające skuteczność ibrutynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w wyżej wymienionych wskazaniach.

Omówiono m.in. pierwsze bardzo korzystne wyniki badania drugiej fazy RESONATE-17, największego jak dotąd prospektywnego badania przeprowadzonego u chorych na oporną/nawrotową PBL/chłoniaka z małych limfocytów z delecją 17p, grupy o wyjątkowo niekorzystnym rokowaniu wynikającym z braku skutecznej opcji terapeutycznej wśród dostępnych dotychczas metod leczenia.

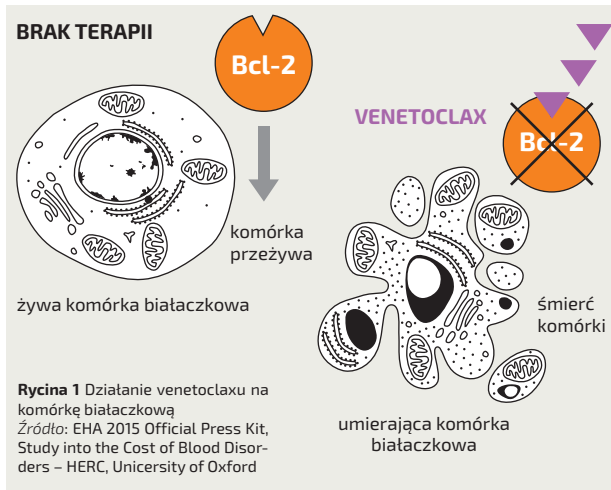
Druga prezentacja dotyczyła aktualizacji wyników badania trzeciej fazy (RESONATE, PCYC-1112), w którym dokonano porównania leczenia ibrutynibem i ofatumumabem opornej/nawrotowej postaci PBL. Mediana okresu obserwacji wynosiła 16 miesięcy. Wyniki potwierdziły wcześniej opublikowane dane dotyczące istotnie dłuższego czasu do progresji choroby i czasu całkowitego przeżycia oraz wykazały zmniejszenie o 89,4% ryzyka progresji lub śmierci u chorych leczonych ibrutynibem w porównaniu do ofatumumabu.

Kolejną z intensywnie testowanych obecnie terapii jest zaprezentowana podczas ostatniego kongresu EHA łączona terapia celowana wykorzystująca venetoclax oraz rytuksymab. (41)

Venetoclax to innowacyjny lek podawany w formie doustnej tabletki raz dziennie, promujący apoptozę komórki białaczkowej poprzez blokowanie białka BCL2.

W przypadku wymienionego badania skojarzono go z rytuksymabem u chorych (49 osób), u których doszło do nawrotu po uprzednio zastosowanym standardowym leczeniu.

Terapia okazała się bezpieczna; 41 pacjentów (84%) odpowiedziało na leczenie, z czego u 20 (41%) uzyskano odpowiedź całkowitą.



Opisana kombinacja jest obecnie poddawana badaniu randomizowanemu, w trakcie którego porównuje się ją ze standardową chemioterapią (bendamustyna) połączoną z rytuksymabem.

Nadmiar badanych cząsteczek nie jest oczywiście sytuacją nową w onkologii i w przeszłości przed podobnymi wyzwaniami stawalo wielu innych badaczy. Podobna sytuacja miała (i wciąż na dobrą sprawę ma) miejsce w szpiczaku plazmocytowym.

Również w przypadku tego schorzenia zaczęto w pewnym momencie porządkować badania kliniczne, dzięki czemu każde następne pomagało wyciągnąć wnioski z poprzedniego. Skutkiem tego było opracowanie dobrze ułożonych schematów leczenia kolejnych linii szpiczaka plazmocytoowego.

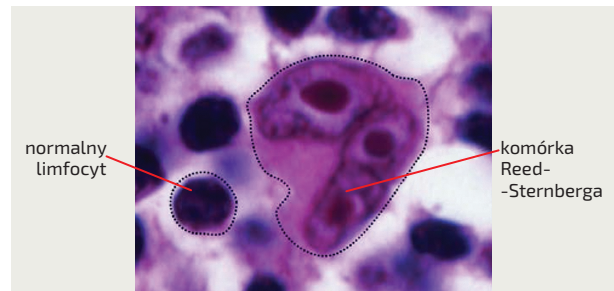
Naukowy „boom” spowodowany nadmiarem nowych cząstek terapeutycznych, które pojawiły się w dość krótkim czasie, zaowocował dużą ilością prowadzonych równolegle badań klinicznych. Niesie to oczywiście ze sobą pewne kłopoty z ich porównaniem i doбором optymalnej strategii leczenia. Jednak, jak już wspomniano i co należy podkreślić, jest to przejściowy, całkowicie normalny okres w rozwoju strategii terapeutycznej i można oczekiwać, że w perspektywie kilku najbliższych lat uda się te kwestie uporządkować w sposób zadowalający.

3. Chłoniak Hodgkina

Chłoniak Hodgkina (zwany również ziarnicą złośliwą; nazwa pochodzi od Thomasa Hodgkina, który w 1832 r. opublikował pierwszy opis siedmiu pacjentów z chorobą charakteryzującą się niebolesnym powiększeniem węzłów chłonnych) to nowotwór, który rozwija się głównie w węzłach chłonnych i innych narządach limfatycznych, charakteryzując się przy tym obecnością olbrzymich komórek Reed-Sternberga oraz jednojądrzastych komórek Hodgkina.

Chorzy najczęściej zgłaszają się do lekarza z powodu powiększenia obwodowych węzłów chłonnych, najczęściej w rejonie szyi i nad obojczykiem. Skarżą się też z reguły na objawy takie, jak: gorączki, nocne poty, świąd skóry czy spadek masy ciała.

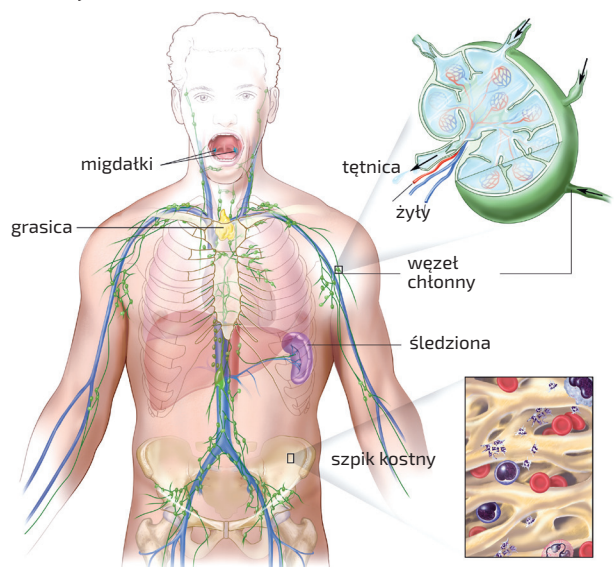
Rozpoznanie dokonuje się na podstawie badania histopatologicznego pobranego węzła chłonnego i identyfikacji komórek Reed-Sternberga.

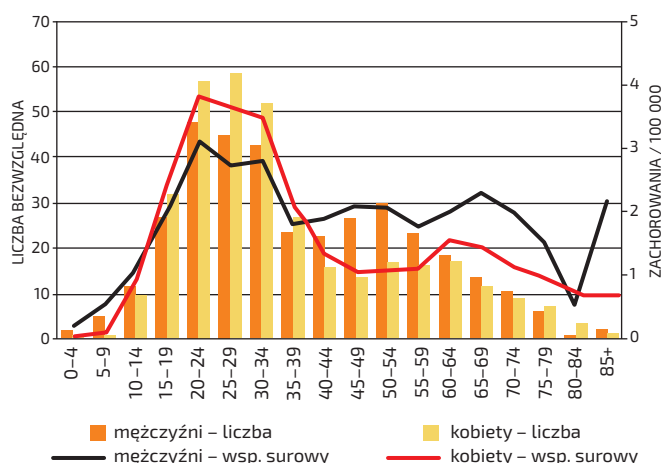


Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia chłoniaka Hodgkina klasyfikujemy jako:

1. Chłoniak Hodgkina klasyczny – 95% przypadków, występuje w czterech podtypach morfologicznych:
 - stwardnienie guzkowe – postać najczęstsza,
 - postać o mieszanej komórkowości,
 - podtyp bogaty w limfocyty,
 - podtyp ubogi w limfocyty.
2. Chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów, występujący w 5% przypadków. (42)

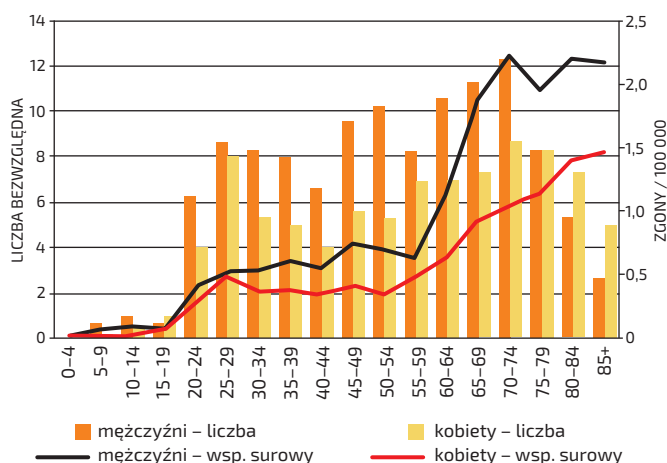
Chłoniak Hodgkina stanowi 1% wszystkich nowotworów; w Polsce w 2012 r. zanotowano 728 zachorowań i 187 zgonów z jego powodu. Uznaje się, że główny szczyt zachorowań przypada na wiek 15–35 lat, drugi zaś po 55. roku życia.





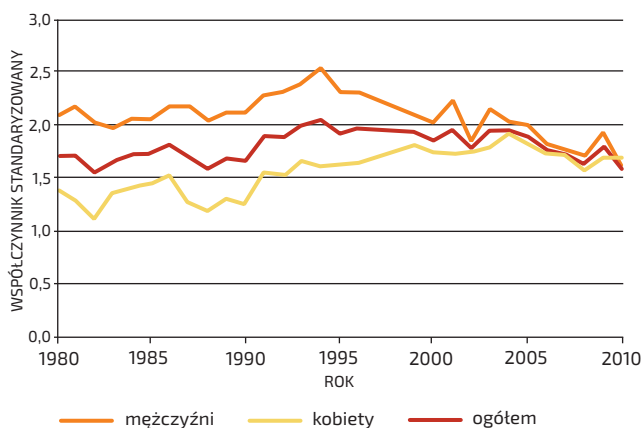
Wykres 14 Zachorowalność na chłoniaka Hodgkina w Polsce w latach 2008–2010 w zależności od wieku

Źródło: Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna, *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp z dnia 21/09/2015]



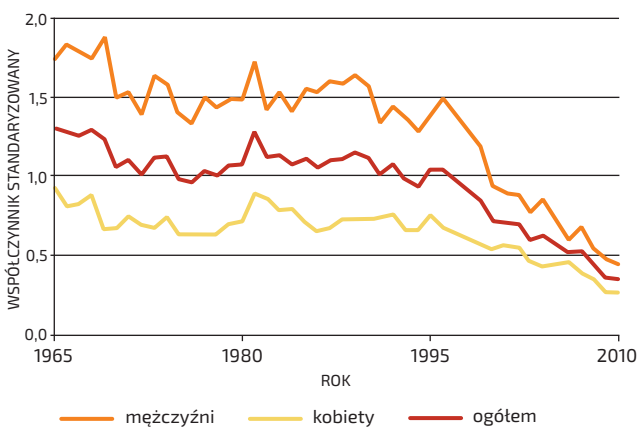
Wykres 17 Umieralność na chłoniaka Hodgkina w Polsce w latach 2008–2010 w zależności od wieku

Źródło: Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna, *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp z dnia 21/09/2015]



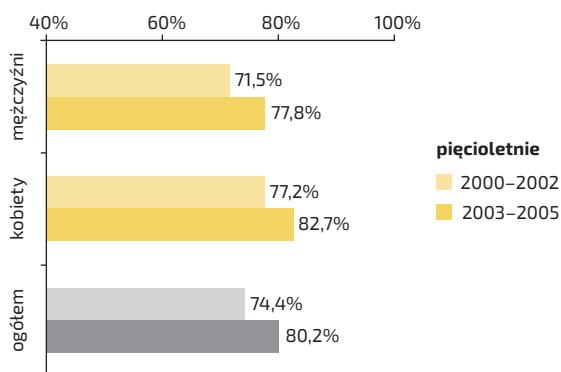
Wykres 15 Trendy zachorowalności na chłoniaka Hodgkina w Polsce w latach 1980–2010

Źródło: Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna, *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp z dnia 21/09/2015]



Wykres 18 Trendy umieralności na chłoniaka Hodgkina w Polsce w latach 1965–2010

Źródło: Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna, *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp z dnia 21/09/2015]



Wykres 16 Wskaźniki pięcioletnich przeżyć względnych u chorych na chłoniaka Hodgkina w Polsce

Źródło: Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna, *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp z dnia 21/09/2015]

Leczenie

Wyniki leczenia tego nowotworu uznawane są dziś za jeden z najbardziej spektakularnych sukcesów w całej historii onkologii, w tym również hematologii onkologicznej. Nie oznacza to oczywiście, że i dziś medycyna nie musi się mierzyć na tym polu z żadnymi wyzwaniami.

Za największe z nich uznaje się wciąż przypadki pacjentów nawrotowych lub/i opornych na standardowe terapie. Szacuje się, że problem ten dotyczy około co 10. pacjenta, u którego doszło do rozpoznania chłoniaka Hodgkina.

W pierwszej linii standardem leczenia chłoniaka Hodgkina jest obecnie chemioterapia z zastosowaniem schematu ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) oraz radioterapia okolic zajętych procesem chorobowym (*involved-field radiotherapy*, IFRT) w dawce 20 Gy. (43)

Gdy pacjent na to leczenie nie odpowiada lub jeśli pomimo odpowiedzi doszło do wznowy, klasycznym leczeniem drugiej linii jest chemioterapia z zastosowaniem innych cytostatyków (protokół DHAP, IGEV). Odpowiedź na leczenie jest najczęściej powiązana z przeprowadzeniem autologicznej transplantacji komórek szpiku. 70–80% chorych uzyskuje całkowitą odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu.

U części pacjentów pomimo zastosowania leczenia nie uzyskuje się odpowiedzi lub mimo odpowiedzi dochodzi do kolejnej wznowy choroby. Szansą są wówczas nowe leki. W chłoniaku Hodgkina takim lekiem jest przeciwciało monoklonalne anti-CD30 brentuksymab vedotin.

To koniugat przeciwciała i leku, który transportuje lek przeciwnowotworowy powodujący wybiórczo apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30. Dane przedkliniczne sugerują, że aktywność biologiczna brentuksymabu vedotin wynika z procesu wielostopniowego. Wiązanie ADC do CD30 na powierzchni komórek zapoczątkowuje internalizację kompleksu ADC-CD30, który następnie przenika do przestrzeni lizosomalnej. W obrębie komórki poprzez rozkład proteolityczny uwalniana jest pojedyncza substancja czynna MMAE. Jej wiązanie z tubuliną rozrywa sieć mikrotubuli w obrębie komórki, indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego i powoduje apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30. (44)

Dzisiejsze wskazania do stosowania tego dopuszczono już na terenie Europy leku obejmują:

1. Dorośli z opornym lub nawrotowym chłoniakiem Hodgkina
 - po wcześniejszym przeszczepie komórek krwiotwórczych od dawcy,
 - dorośli po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy przeszczep od dawcy był przeciwwskazany.
2. Dorośli z opornym lub nawrotowym układowym chłoniakiem anaplastycznym.

W trakcie ostatnich kongresów onkologicznych i hematologicznych, w tym ASCO 2015, prezentowano wyniki badania AETHERA (45, 46), którego głównym celem była odpowiedź na pytanie: „Czy podawanie BV chorym z opornością na leczenie lub nawrotowość chłoniaka Hodgkina po przeszczepie od dawcy wydłuży czas przeżycia bez progresji?”.

Jest to badanie prospektywne III fazy, z kontrolną grupą placebo, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, prowadzone w 78 ośrodkach w USA i Europie, w tym w dziewięciu w Polsce.

W chwili oceny (czas obserwacji trwał 30 miesięcy) mediana czasu przeżycia bez progresji w ramieniu BV wynosiła 42,9 miesiąca, a w grupie placebo – 24,1 miesiąca. Ta niezależna ocena była zgodna z ocenami różnych wskaźników przeżycia dokonanyymi przez badaczy. Analizy w podgrupach ryzyka wydzielonych w oparciu o stra-

tyfikację przy randomizacji wykazywały również korzystny wpływ BV na czas przeżycia bez progresji. Aktualna ocena czasu całkowitego przeżycia nie wykazuje na razie znamienych różnic, ale jest trudna, gdyż 85% pacjentów z ramienia placebo, którzy wykazywali progresję, otrzymało z powodów etycznych również leczenie badanym lekiem, a ponadto w ramieniu placebo prawie dwukrotnie częściej zastosowano allotransplantację szpiku. Czas całkowitego przeżycia będzie nadal oceniany, gdyż wymaga to dłuższej obserwacji.

Wśród objawów niepożądanych obserwowano głównie polineuropatię sensoryczną i dającą się opanować neutropenię.

Podsumowując, można stwierdzić, że aktualna ocena badania AETHERA wskazuje na to, iż tzw. wczesna konsolidacja BV powoduje znamienne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji, co było głównym celem badania. Ten sukces stanowi argument dla rozszerzenia wskazań do stosowania tego leku u chorych z chłoniakiem Hodgkina z opornością na leczenie lub wykazujących nawrotowość po przeszczepie komórek krwiotwórczych od dawcy. Niewątpliwie istotnym problemem jest cena leku. Z przedstawionego w czasie kongresu doniesienia na temat przeprowadzonych w USA badań dotyczących kosztów leczenia BV wynika, że zastosowanie tego leku do wczesnej konsolidacji po przeszczepie od dawcy jest kosztowo efektywne w porównaniu ze stosowaniem standardowego postępowania. W maju bieżącego roku wyniki te opublikowane zostały w „The Lancet”. (45, 46, 47)

Niezmiernie ważną kwestią jest zastosowanie u chorego na chłoniaka Hodgkina przeszczepu komórek krwiotwórczych i związane z tym leczenie pomostowe. W przypadku choroby odpornej na leczenie, zanim lekarz podejmie decyzję o transplantacji, niezbędne jest ograniczenie choroby do poziomu, w którym opcja ta będzie spełniała kryteria dopuszczalnych wskaźników skuteczności i bezpieczeństwa. Leczenie pomostowe, w ramach którego za pomocą terapii BV uzyskuje się remisję całkowitą umożliwiającą podjęcie decyzji o przeszczepie, w związku w obecnym braku refundacji pozostaje poza zasięgiem grup polskich pacjentów mogących otrzymać znaczące korzyści z tej formy terapii, z całkowitym wyleczeniem włącznie.

4. Chłoniaki nieziarnicze

Chłoniaki nieziarnicze należy podzielić na dwie zasadnicze grupy: B-komórkowe i T-komórkowe.

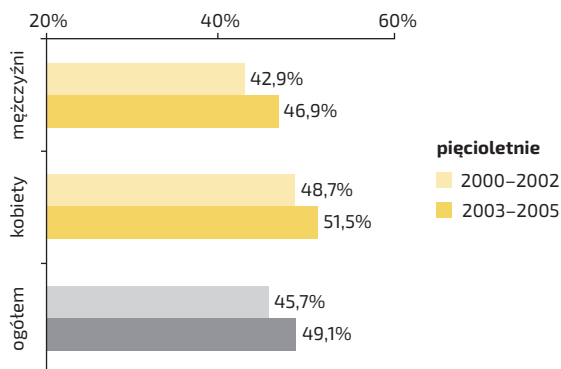
W przypadku chłoniaków T-komórkowych od wielu lat nie odnotowujemy niestety żadnego istotnego postępu i wciąż jest to choroba, która źle rokuje. Istnieje jednak pewna subpopulacja pacjentów z chłoniakami T-komórkowymi, które mają na swojej powierzchni



antygen CD30. W związku z tym, podobnie jak w przypadku chłoniaka Hodgkina, opracowano model leczenia za pomocą preparatu brentuksymab vedotin, dzięki czemu we wspomnianej grupie udaje się dziś uzyskiwać bardzo dobre – w stosunku do wcześniej pozyskiwanych – wyniki leczenia.

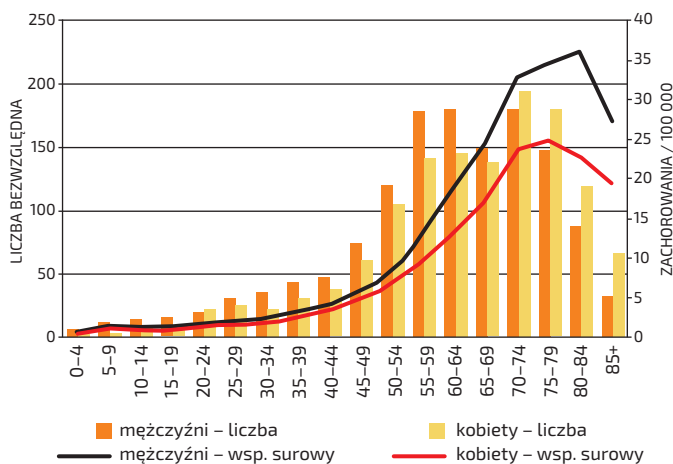
Inaczej wygląda sytuacja w chłoniakach B-komórkowych, z podkreśleniem jednak faktu, że jest to grupa kilkudziesięciu jednostek chorobowych, wymagających odrębnego postępowania terapeutycznego.

Cieszyć może to, że znaczny progres w zakresie leczenia tej grupy schorzeń obserwuje się w podgrupach pacjentów reprezentujących najczęstsze formy chłoniaka B-komórkowego, np. chłoniaka rozlanego z dużych komórek B.



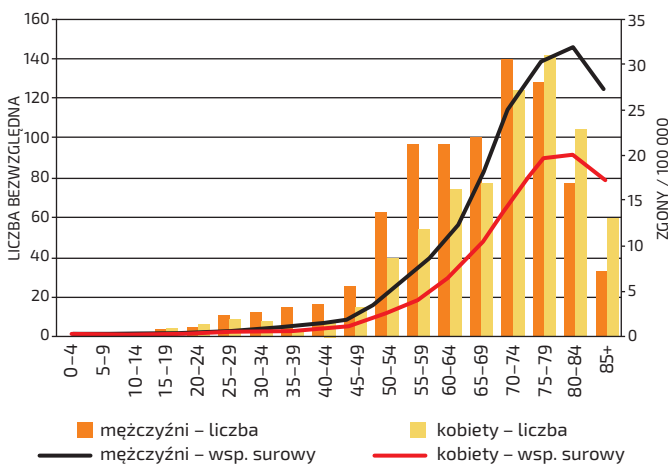
Wykres 21 Wskaźniki pięcioletnich przeżyć względnych u chorych na nowotwory układu chłonnego w Polsce

Źródło: Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna, *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp z dnia 21/09/2015]



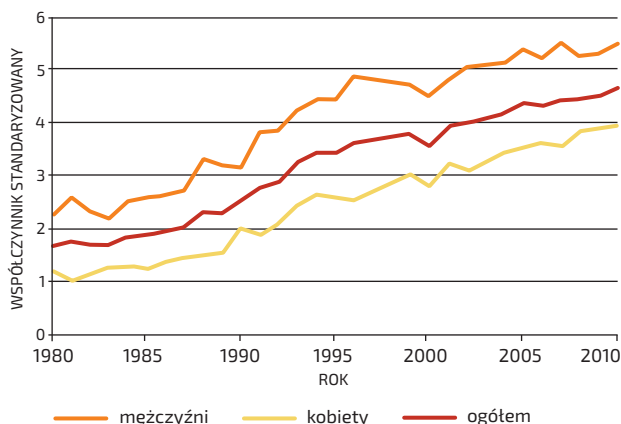
Wykres 19 Zachorowalność na nowotwory układu chłonnego w Polsce w latach 2008–2010 w zależności od wieku

Źródło: Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna, *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp z dnia 21/09/2015]



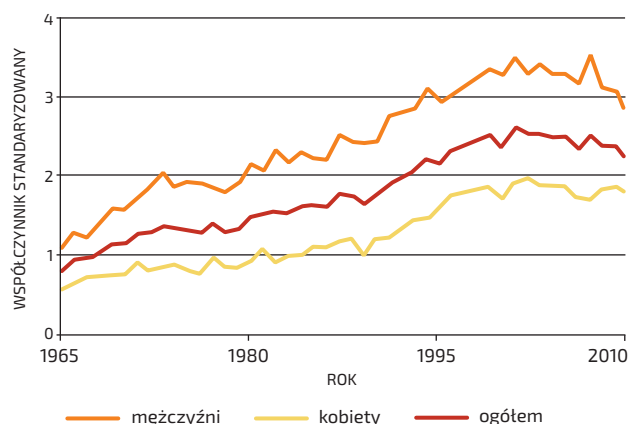
Wykres 22 Umieralność na nowotwory układu chłonnego w Polsce w latach 2008–2010 w zależności od wieku

Źródło: Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna, *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp z dnia 21/09/2015]



Wykres 20 Trendy zachorowalności na nowotwory układu chłonnego w Polsce w latach 1980–2010

Źródło: Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna, *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp z dnia 21/09/2015]



Wykres 23 Trendy umieralności na nowotwory układu chłonnego w Polsce w latach 1965–2010

Źródło: Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna, *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp z dnia 21/09/2015]

To najczęstsza odmiana choroby występująca w dwóch przypadkach na pięć (48). Nowotwór ten występuje zarówno u osób młodych, jak i starszych; najczęściej rozpoznawany jest u osób w wieku ok. 60 lat, nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet.

W przypadku chłoniaka rozlanego z dużych komórek B można mówić o pewnym podobieństwie do przewlekłej białaczki limfocytowej. Również tu pojawiło się w ostatnim czasie wiele nowych cząstek wykorzystujących szlaki patogenetyczne, które do tej pory nie były eksplorowane w stadiach leczniczych. Tu również obserwuje się w pewnych podgrupach pacjentów efekty ewidentnie

wynikające z zastosowania tych cząstek, co przekłada się na wydłużenie czasu do progresji oraz całkowitego czasu przeżycia chorych.

Istnieją również oczywiście takie rozpoznania chłoniaków nieziarniczych z komórek B, w których wspomniane wyżej parametry skuteczności nie zmieniły się od lat. Wspomnieć tu można np. chłoniaka grudkowego, w przypadku którego od momentu wprowadzenia dekadę temu na rynek rytuksymabu – w leczeniu wstępnym i w leczeniu podtrzymującym – nie wdrożono żadnej cząsteczki mogącej zmienić rokowanie w tej chorobie na lepsze.

Chłoniak z komórek płaszczka

Chłoniak z komórek płaszczka (Mantle Cell Lymphoma, MCL) jest rzadkim nowotworem wywodzącym się z dojrzałych obwodowych limfocytów B. Według raportu National Histopathological Lymphoma Register Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (Polish Lymphoma Research Group, PLRG) MCL stanowi trzeci pod względem częstości występowania typ chłoniaka nie-Hodgkinowskiego (9,04%).

W schorzeniu tym występuje zdecydowana przewaga zachorowań u mężczyzn (3:1) z medianą wieku w chwili rozpoznania wynoszącą 65–70 lat. W chwili rozpoznania większość chorych jest w zaawansowanym stadium (III–IV) według klasyfikacji Ann Arbor. (49)

W marcu 2015 r. na łamach „The New England Journal of Medicine” ukazała się praca, której głównym autorem był profesor Tadeusz Robak, kierownik Kliniki Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

W tym randomizowanym badaniu porównywano zastąpienie w standardowym (R-CHOP) schemacie leczenia nowo zdiagnozowanego chłoniaka winkrystyny bortezomibem (schemat VR-CAP) – inhibitorem proteasomu, zarejestrowanym obecnie w leczeniu nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka. (50)

Do trzeciej fazy badania włączono 487 dorosłych pacjentów ze świeżo zdiagnozowanym chłoniakiem z komórek płaszczka, niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych szpiku.

Podzielono je losowo na dwie grupy, którym podano od sześciu do ośmiu 21-dniowych cykli chemioterapii. Mediana czasu obserwacji wynosiła 40 miesięcy, zaś mediana przeżycia wolnego od progresji choroby – 14,4 miesiąca w grupie R-CHOP i 24,7 miesiąca w grupie VR-CAP (0,63; $p < 0,001$), ze względną poprawą 59%.

Na podstawie oceny badających (niezależna radiologiczna ocena) mediana przeżycia wolnego od choroby wynosiła odpowiednio 16,1 miesiąca dla grupy R-CHOP i 30,7 miesiąca dla grupy VR-CAP (współczynnik ryzyka 0,51; $p < 0,001$) ze względną poprawą 96%.

Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie był większy w grupie VR-CAP (53%) niż w grupie R-CHOP (42%).

Mediana czasu odpowiedzi całkowitej wynosiła 18 miesięcy w grupie R-CHOP i 42,1 miesiąca w grupie VR-CAP. Mediana czasu wolnego od leczenia wynosiła odpowiednio 20,5 miesiąca versus 40,6 miesiąca, a czteroletni wskaźnik przeżycia całkowitego – 54% versus 64%.

Badanie wykazało więc, że schemat chemioterapii VR-CAP jest skuteczniejszy niż R-CHOP u pacjentów z nowo zdiagnozowanym chłoniakiem z komórek płaszczka, ale jednocześnie wiąże się z większą toksycznością hematologiczną. (51)

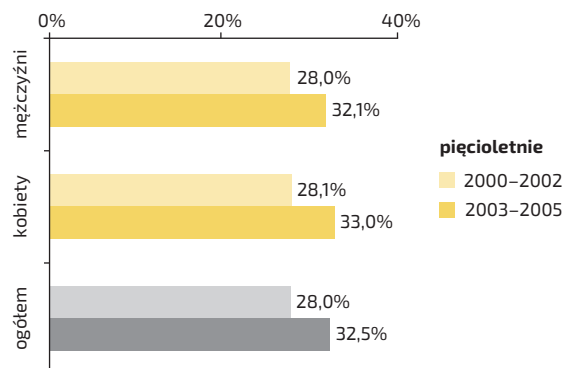


5. Szpiczaki

Szpiczak plazmocytowy

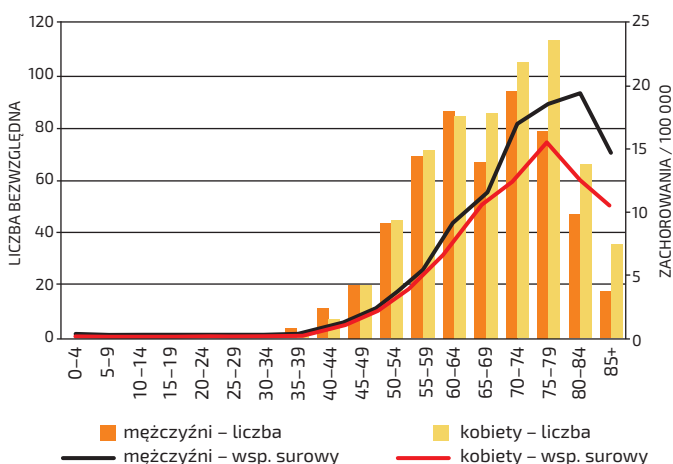
Szpiczak plazmocytowy (zwany również szpiczakiem mnogim) jest chorobą, w której dochodzi do nadmiernego mnożenia się nieprawidłowych plazmocytów, najczęściej zlokalizowanych w kościach płaskich. Ta grupa schorzeń obejmuje też białaczkę plazmocytną oraz pozaszpiczkową postać szpiczaka. Do chorób nowotworowych należących do nieprawidłowości plazmocytów zalicza się również pierwotną układową amyloidozę łańcuchów lekkich, zespół POEMS oraz makroglobulinemię Waldenströma.

Komórki szpiczaka produkują nieprawidłowe białko, które jest przeciwciałem lub też fragmentem przeciwciała (łańcuchy lekkie kappa lub lambda) (15–20% przypadków szpiczaka).



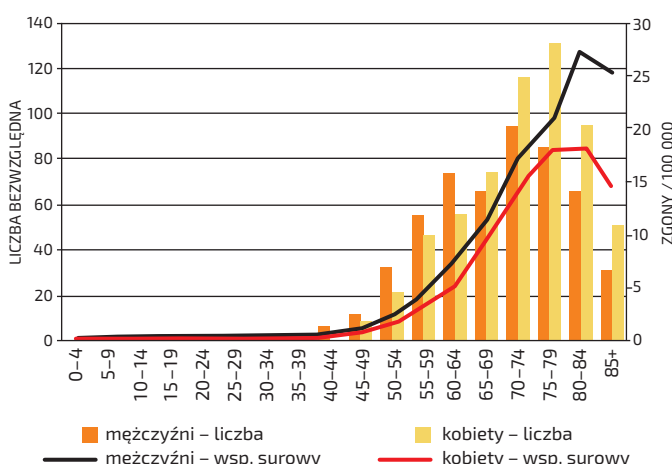
Wykres 26 Wskaźniki pięcioletnich przeżyć względnych u chorych na szpiczaka w Polsce

Źródło: Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna, *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp z dnia 21/09/2015]



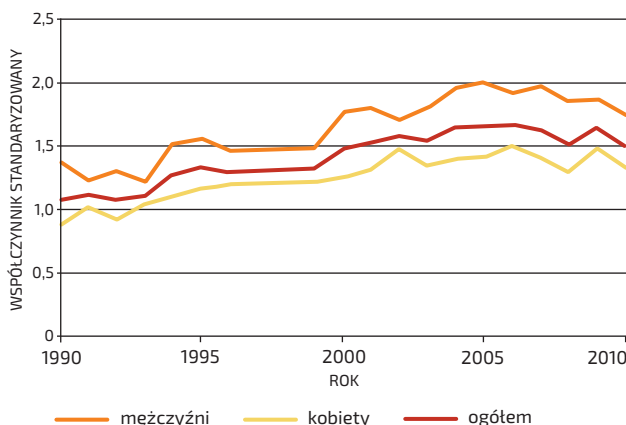
Wykres 24 Zachorowalność na szpiczaka w Polsce w latach 2008–2010 w zależności od wieku

Źródło: Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna, *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp z dnia 21/09/2015]



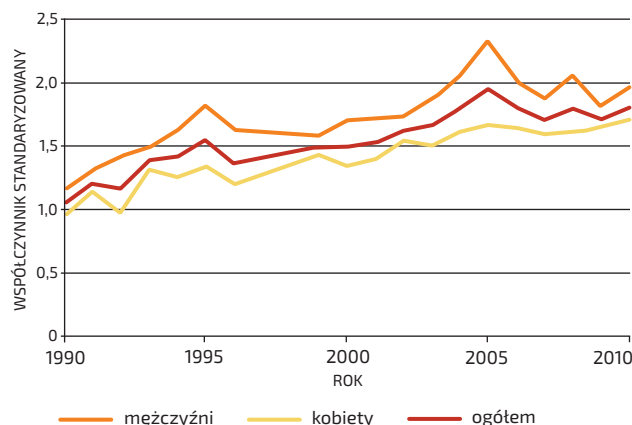
Wykres 27 Umieralność na szpiczaka w Polsce w latach 2008–2010 w zależności od wieku

Źródło: Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna, *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp z dnia 21/09/2015]



Wykres 25 Trendy umieralności na szpiczaka w Polsce w latach 1990–2010

Źródło: Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna, *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp z dnia 21/09/2015]



Wykres 28 Trendy zachorowalności na szpiczaka w Polsce w latach 1990–2010

Źródło: Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna, *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp z dnia 21/09/2015]

W 2012 r. szpiczak plazmocytowy był w Polsce trzecią pod względem liczby nowych zarejestrowanych przypadków chorobą nowotworową układu limfoidalnego u dorosłych. (52)

Średnia wieku w chwili zachorowania to obecnie 65–70 lat, aczkolwiek z doniesień wiadomo, że w ostatnich latach nastąpił zauważalny wzrost zachorowań w młodszych grupach wiekowych.

Pacjenci najczęściej skarżą się na bóle kostne wynikające z ubytków osteolitycznych w kościach i złamań o nieznanym przyczynie, głównie trzonów kręgowych. W postaciach bardziej zaawansowanych wykrywa się złamania kości długich i żeber. U chorych występują nawracające infekcje związane z obniżonym stężeniem prawidłowych przeciwciał we krwi. Ponadto często rozpoznaje się niedokrwistość, uszkodzenie nerek oraz obwodowe uszkodzenie nerwów. Wyniki badań laboratoryjnych wskazują na nadmierną ilość białka z charakterystycznym wzrostem białka monoklonalnego (białka wytwarzanego przez plazmocyty wywodzące się z jednego plazmocyty, będącego pierwszą nieprawidłową komórką nowotworu) oraz nadmierną ilość wapnia we krwi. Mogą również wystąpić zaburzenia krzepnięcia i nadmierna lepkość krwi, co objawia się różnymi zaburzeniami widzenia lub zaburzeniami neurologicznymi (ból głowy, spowolnienie myślowe, zaburzenia świadomości, zawroty głowy, drgawki, śpiączka).



Fot. 5 Ognisko osteolityczne w kości udowej u pacjenta ze szpiczakiem mnogim
Źródło: https://pl.wikipedia.org/wiki/Szpiczak_mnogi

Z powodu poszerzenia wiedzy dotyczącej biologii choroby, dostępności nowych metod diagnostycznych, a przede wszystkim lepszej oceny rokowania w określonych subpopulacjach pacjentów, pewne kryteria dotyczące rozpoznania szpiczaka plazmocyтового uległy zmia-

nie zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej (53, 54) dotyczącymi rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocyтового oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2015.

Zmiany w kryteriach diagnostycznych dotyczą:

- stosowania nowoczesnych technik obrazowych, w tym głównie badania rezonansu magnetycznego całego ciała, którego wynik stanowi niezależne kryterium diagnostyczne,
- podkreślenia, że podstawą jest wykazanie klonalności plazmocytów w biopsji tkankowej przy użyciu immunohistochemii lub cytometrii przepływowej, przy jednoczesnym nieuwzględnianiu obecności i stężenia białka monoklonalnego,
- wyodrębnienia co najmniej 60-procentowego odsetka klonalnych plazmocytów w trepanobiopsji lub innej biopsji tkankowej jako niezależnego czynnika diagnostycznego objawowego szpiczaka plazmocyтового,
- uwzględnienia nieprawidłowego stężenia wolnych łańcuchów lekkich w surowicy jako niezależnego kryterium diagnostycznego.

Szpiczak nawrotowy

W przypadku szpiczaka nawrotowego zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczącymi rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocyтового oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2015 zaleca się, co następuje:

- wybór sposobu leczenia nawrotu powinien być dokonany z uwzględnieniem czynników takich, jak przebyte leczenie i jego skuteczność, czasu utrzymywania się odpowiedzi na ostatnie leczenie, toksyczne następstwa leczenia, stan biologiczny chorego, wiek, choroby współistniejące, wydolność nerek i szpiku oraz preferencje pacjenta,
- leczenie pierwszego i kolejnych nawrotów powinno opierać się na bortezomibie, lenalidomidzie lub talidomidzie albo innych lekach nowej generacji dostępnych w badaniach klinicznych,
- do leczenia nawrotu należy wybrać lek nowej generacji alternatywny w stosunku do uprzednich linii leczenia i co do zasady w układzie wielolekowym z deksametazonem +/- cytostatyk, o ile nie ma przeciwwskazań,
- skuteczność leczenia opartego na bortezomibie, lenalidomidzie lub talidomidzie nie zależy od liczby i rodzaju przebytych linii leczenia,
- powtórzenie chemioterapii wysokodawkowej z auto-HCT należy rozważyć, jeżeli po pierwszej transplantacji odpowiedź utrzymywała się przez ponad 24 miesiące,
- każdy pacjent powinien otrzymywać niezbędne leczenie wspomagające.



Leczenie

Sytuację chorych na szpiczaka w Polsce z pewnością poprawiło wprowadzenie do pierwszej linii leczenia bortezomibu – silnego, wybiórczego, odwracalnego inhibitora proteasomu. Nie został za to na razie spełniony postulat podnoszony przez większość ekspertów, dotyczący dopuszczenia – w pierwszej linii leczenia – również lenalidomidu.

Do początku tego roku lenalidomid był zarejestrowany (w skojarzeniu z deksametazonem) w leczeniu dorosłych chorych na szpiczaka plazmocytozowego, którzy uprzednio otrzymali co najmniej jeden schemat terapeutyczny. Dwudziestego lutego 2015 r. Komisja Europejska zatwierdziła stosowanie lenalidomidu w terapii dorosłych chorych na szpiczaka, wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych. Swoją decyzję Komisja Europejska oparta na dwóch badaniach klinicznych: MM-020 (55) (znanym także jako FIRST) oraz MM-0152.

Badanie MM-020 jest jednym z największych wieloośrodkowych, randomizowanych badań otwartych III fazy, które obejmowało 1623 nowo zdiagnozowanych chorych na szpiczaka, niekwalifikujących się do przeszczepienia. Pacjenci zostali losowo przypisani do jednego z trzech schematów: 535 chorych w 28-dniowych cyklach przyjmowało doustnie lenalidomid oraz małe dawki deksametazonu aż do progresji choroby (grupa Rd), kolejnych 541 pacjentów leczono lenalidomidem oraz deksametazonem przez 18 cykli (72 tygodnie, grupa Rd18), natomiast u 547 chorych przez 12 42-dniowych cykli (72 tygodnie) stosowano melfalan, prednizon oraz talidomid (grupa MPT).

Głównym punktem końcowym badania był czas wolny od progresji (*progression-free survival*, PFS), statystycznie istotnie dłuższy w grupie Rd leczonej w sposób ciągły w porównaniu do grup MPT i Rd18 (mediana PFS wynosiła odpowiednio: 26,0, 21,9 i 21,0 miesiąca; $p < 0,001$). Mediana całkowitego przeżycia (*overall survival*, OS) dla chorych Rd wynosiła 58,9 miesiąca, podczas gdy u chorych przyjmujących MPT mediana OS równa wynosiła 48,5 miesiąca (współczynnik hazardu względnego [*hazard ratio*, HR]: 0,75; 95-procentowy przedział ufności [*confidence interval*, CI]: 0,62–0,90). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia trzeciego lub czwartego była podobna we wszystkich analizowanych schematach. Najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi stopnia trzeciego lub czwartego były neutropenia, anemia oraz infekcje.

Kolejne przytoczone przez Komisję Europejską badanie MM-015 (56) to wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo, które obejmowało 459 chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka w wieku -65 r.ż., niekwalifikują-

cych się do autologicznego przeszczepienia. W analizie porównano terapię dziewięcioma 28-dniowymi cyklami cyklamimelfalanu, prednizonu i lenalidomidu, po których stosowano lenalidomid w leczeniu podtrzymującym do progresji nowotworu (MPR+R, $n=152$) z terapią melfalanem, prednizonem i lenalidomidem, po których chorzy przyjmowali placebo do progresji choroby (MPR+p, $n=153$) oraz dziewięcioma 28-dniowymi cyklami melfalanu i prednizonu, po których pacjenci do progresji SzP otrzymywali placebo (MP+p, $n=154$). Za punkt końcowy badania przyjęto PFS, który był statystycznie istotnie wyższy w grupie MPR+R w porównaniu do MPR+p i MP+p, wynosił odpowiednio: 27,4, 14,3 oraz 13,1 miesiąca ($p < 0,001$). Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic OS pomiędzy analizowanymi schematami. W czasie leczenia indukcyjnego najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były toksyczności hematologiczne, w tym neutropenia, trombocytopenia i anemia. Częstość nowych lub nasilonych działań niepożądanych w stopniu trzecim lub czwartym na etapie terapii podtrzymującej była niska (0–6%).

Decyzja Komisji Europejskiej w sprawie stosowania lenalidomidu u dorosłych chorych na nowo zdiagnozowanego SzP niekwalifikujących się do przeszczepienia nastąpiła po pozytywnym zaopiniowaniu lenalidomidu w grudniu 2014 r. przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi.

Najnowszy analog talidomidu – pomalidomid – stosowany w trzeciej i czwartej linii leczenia nie jest obecnie w Polsce refundowany w żadnym wskazaniu. Tu również można oczekiwać, że zmiana przepisów i umożliwienie finansowania leku dla pacjentów w sytuacji wyczerpania innych możliwości terapeutycznych przyniosłaby ze sobą znaczące korzyści.

Należy również wspomnieć o coraz lepiej udowodnionych opcjach skutecznego, połączonego stosowania bortezomibu i lenalidomidu. W obecnej sytuacji cenowej obu leków opcja taka wydaje się jednak nieosiągalna w Polsce (choć sytuację może w ciągu najbliższych lat zmienić zbliżające się wygaśnięcie ochrony patentowej bortezomibu, wkroczenie na rynek leków odtwórczych i związane z tym obniżenie kosztów terapii).

Niezmiernie ważne jest, by mając na uwadze potencjalne działanie teratogenne, w każdym przypadku użycia talidomidu bądź jego analogów, gdy pacjentka jest w wieku rozrodczym i planuje zajście w ciążę, upewnić się, że stosuje równocześnie skuteczną formę antykoncepcji. Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku poddawanych terapii mężczyzn – ich partnerki również nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia.

Coraz lepsze metody diagnozowania choroby oraz stałe polepszanie dostępu do skuteczniejszych terapii oczywiście należy uznać za sukces. Nie można jednak nie zwrócić uwagi na fakt, że praktyczne podwojenie

średniego czasu przeżycia u chorego na szpiczaka plazmocytozy w naszym kraju stawia również wiele wyzwań w zakresie infrastruktury i systemu opieki nad stale zwiększającą się liczbą chorych. Choroba ta wciąż pozostaje w dużej mierze nieuleczalna, przewlekła i nawrotowa, co wiąże się ze stałym generowaniem kosztów, wzrostem hospitalizacji w wyspecjalizowanych ośrodkach, wzrostem liczby konsultacji laboratoryjnych oraz koniecznością zapewnienia dostępu do skutecznych form terapii, w tym również tych opartych na lekach innowacyjnych.

Szpiczak – terapie przyszłości

Szpiczak plazmocytozy należy obecnie do najintensywniej badanych nowotworów hematologicznych. Podczas ostatniego kongresu EHA zaprezentowano szereg badań porównujących zarówno kolejne kombinacje leków już stosowanych, jak i kombinacje wykorzystujące cząsteczki eksperymentalne.

Były to m.in. kombinacje karfilzomibu, lenalidomidu i deksametazonu u nowo zdiagnozowanych pacjentów po transplantacji (57) oraz badania, w trakcie których sprawdzano profil bezpieczeństwa i skuteczności elotuzumabu.

Największą uwagę zwróciły wyniki badania EL-OQUENT-2 (58, 59) – pierwszego badania III fazy demonstrującego skuteczność bezpośredniej aktywacji układu odpornościowego u chorych z opornym/nawrotnym szpiczakiem.

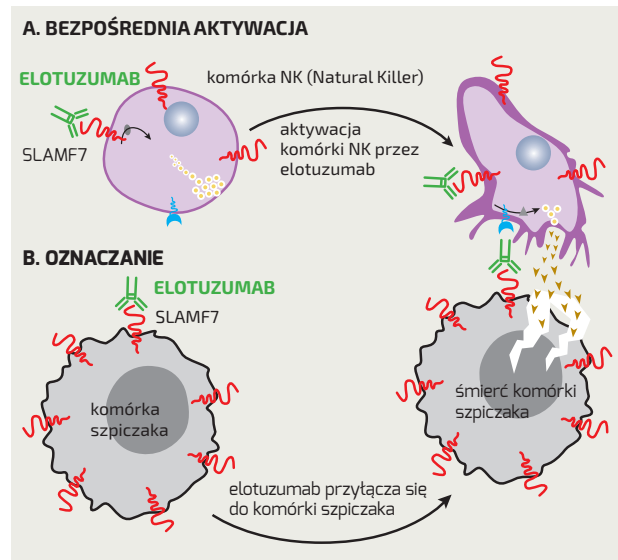
Elotuzumab jest eksperymentalnym przeciwciałem stymulującym układ odpornościowy, skierowanym przeciw SLAMF7 (Signaling Lymphocyte Activation Molecule F7), glikoproteinie występującej na powierzchni komórki, ulegającej wysokiej i jednolitej ekspresji na komórkach szpiczakowych i limfocytach NK (Natural Killer), ale nie wykrywanej w prawidłowych tkankach litych ani na macierzystych komórkach krwiotwórczych.

Uznaje się, że działanie elotuzumabu (przeciwciała monoklonalnego) opiera się na podwójnym mechanizmie: łączenia się z cząsteczką SLAMF7 obecną na powierzchni komórek NK (Natural Killers), co sprzyja bezpośredniej aktywacji tychże komórek, oraz łączenia się ze SLAMF7 obecną na powierzchni komórek szpiczaka, umożliwiając tym samym rozpoznanie ich przez komórki NK.

Okazało się, że w okresie dwóch lat obserwacji w grupie leczonej elotuzumabem (plus deksametazon i lenalidomid) w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie deksametazonem i lenalidomidem stwierdzono 30-procentową redukcję ryzyka progresji choroby lub śmierci.

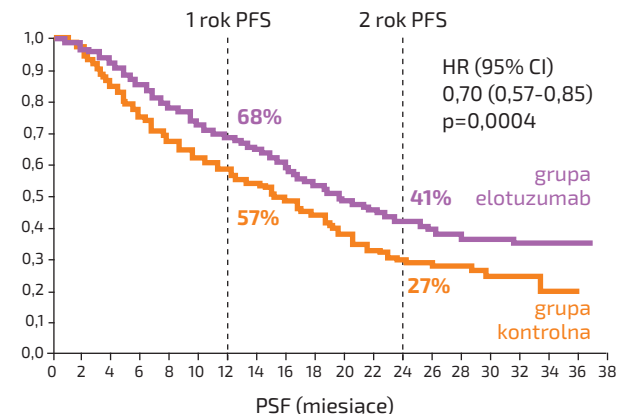
W lipcu tego roku, w oparciu m.in. o wyniki badania ELOQUENT-2, Europejska Agencja Leków przyznała tryb przyspieszonej oceny wniosku o dopuszczenie do obro-

tu elotuzumabu w leczeniu szpiczaka plazmocytozy u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali jedną lub więcej terapii.



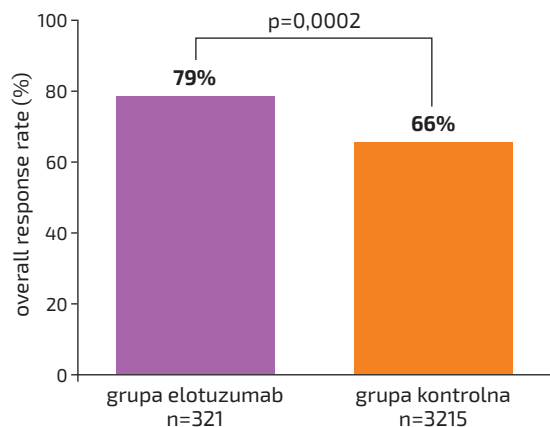
Rycina 3 Podwójny mechanizm działania elotuzumabu

Źródło: EHA 2015 Official Press Kit, Study into the Cost of Blood Disorders – HERC, University of Oxford



Wykres 29 Wyniki badania ELOQUENT-2

Źródło: EHA 2015 Official Press Kit, Study into the Cost of Blood Disorders – HERC, University of Oxford



Wykres 30 Wyniki badania ELOQUENT-2

Źródło: EHA 2015 Official Press Kit, Study into the Cost of Blood Disorders – HERC, University of Oxford



Rola inhibitorów PD-1 we współczesnej hematoonkologii

Inhibitory PD-1 znajdują się dziś niewątpliwie w pierwszej linii badań w onkologii. Powstaje jednak pytanie, czy odegrają one tak znaczącą rolę w hematoonkologii, jak w przypadku innych dziedzin onkologicznych, w których oczekiwania względem nich są – mówiąc bez żadnej przesady – wręcz gigantyczne.

Rozpatrując zarówno biologię nowotworów, jak i mechanizm działania inhibitorów PD-1, trzeba przyznać, iż terapie oparte na inhibitorach PD-1 mają największe szanse w przypadku nowotworów immunogennych, czyli tam, gdzie rola podścieliska i nieefektywna odpowiedź immunologiczna w stosunku do komórek nowotworowych odgrywa kluczową rolę. Jednak, wbrew pozorom, w immunohematologii nie ma aż tak wielu nowotworów zależnych od wydolności własnego układu immunologicznego pacjenta. To samo zresztą dotyczy nowotworów złośliwych narządów litych.

Cząstki działające jako inhibitory PD-1 dotychczas największą skuteczność potwierdziły u pacjentów z czerniakami, u których komponenta odpowiedzi immunologicznej jest rzeczywiście niezwykle ważna i odpowiednio udowodniona.

Za analogię – w przypadku nowotworów onkohematologicznych – można uznać chłoniaka Hodgkina. I właśnie tutaj oczekuje się, że inhibitory PD-1 mogą mieć największe znaczenie i znaleźć realne zastosowanie w praktyce lekarskiej.

Jak wykazano wcześniej, komórki Reed-Sternberga mogą wykorzystywać szlak programowanej śmierci 1 (PD-1) w celu ucieczki spod nadzoru układu odpornościowego (60). W klasycznym obrazie chłoniaka Hodgkina obserwuje się zmiany w chromosomie 9p24.1, prowadzące do wyższej ekspresji ligandów dla PD-1, PD-L1 i PD-L2 oraz ich aktywacji na drodze transdukcji sygnałów JAK-STAT. Wysłunięto więc hipotezę, że niwolumab, blokując cząsteczkę PD-1, może hamować ucieczkę nowotworu spod nadzoru układu immunologicznego u chorych na nawrotowego lub opornego chłoniaka Hodgkina.

W badaniu (wciąż trwającym) opisanym przez „The New England Journal of Medicine” udział wzięły 23 osoby chore na nawracającego lub opornego chłoniaka Hodgkina. Pacjenci przyjmowali niwolumab co dwa tygodnie w dawce 3 mg na kilogram masy ciała do momentu uzyskania całkowitej odpowiedzi, progresji nowotworu lub wystąpienia toksyczności. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa oraz analiza biomarkerów odpowiedzi na leczenie.

Odpowiedź odnotowano u 20 pacjentów (87%), z czego 17% osiągnęło całkowitą, a 70% częściową odpowiedź. Czas wolny od progresji mierzony w 24. tygodniu wynosił 86%.

Opublikowane w NEJM (60, 61) wyniki wstępne wskazują więc, że niwolumab jest lekiem aktywnym o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa u chorych na nawrotowego lub opornego chłoniaka Hodgkina.

Stosowanie interferonów w hematologii

Interferon w hematologii znajduje zastosowanie głównie u chorych z mielofibrozą, czerwienicą prawdziwą i nadpłytkowością.

Preferencyjnie stosuje się go u osób młodych, które mogą się obawiać o stosowanie cytostatyku, podawanego przez bardzo długi czas (jest to więc lek z wyboru np. dla osób, które chcą mieć dziecko).

Jest to lek, który jako jedyny zmniejsza liczbę komórek obciążonych pewnymi mutacjami występującymi zarówno w czerwienicy, jak i mielofibrozie oraz w nadpłytkowości, mając tym samym potencjał doprowadzenia nawet do całkowitej remisji molekularnej.

Wciąż jeszcze nie do końca wiadomo, jakie jest dokładne kliniczne znaczenie wyżej wymienionych sytuacji, aczkolwiek są już dostępne prace wiążące osiągnięcie remisji molekularnej z mniejszym ryzykiem zakrzepicy w nadpłytkowości i czerwienicy prawdziwej.

Pozostaje kwestia tolerancji terapii wykorzystujących interferon. W Polsce jedyne wskazanie, w którym możliwe jest refundowanie interferonu pegylowanego, stanowi wirusowe zapalenie wątroby. We wszystkich innych przypadkach stosuje się (w ramach refundacji) interferon standardowy. Różnica nie dotyczy tu oczywiście skuteczności, ale tolerancji i związanej z nią jakości życia pacjenta. Jak się szacuje, standardowego interferonu nie toleruje ok. 30% pacjentów; w przypadku interferonu pegylowanego odsetek ten jest znacząco mniejszy.

Należy więc uznać, że znaczna część pacjentów hematologicznych leczonych dziś standardowo interferonem odniostaby dużą korzyść w sytuacji uzyskania dostępu do interferonu pegylowanego; przy założeniu, że dostępne są obie terapie, decyzja o wyborze zostaje podjęta przez lekarza prowadzącego pod kątem wskazań dla konkretnego pacjenta i podjętego przez niego leczenia.

Oczywiście, jak w wielu podobnych sytuacjach, jest to kwestia finansowa leżąca po stronie płatnika, ale również kwestia leżąca po stronie producenta. Dopóki producent nie zgłosi w Ministerstwie Zdrowia propozycji stworzenia programu lekowego, projektu refundacji, w tym np. przypadku interferonu pegylowanego, nie można oczekiwać, że ktokolwiek – Ministerstwo, lekarze czy pacjenci – zrobią to za niego.

Dochodzimy tu do kolejnej poważnej kwestii – starań producenta o rozszerzenie refundacji o kolejne wskazania wtedy, gdy np. ze względu na stosunkowo małą docelową grupę pacjentów (jak to często ma miejsce w hematologii onkologicznej) może on uznać, że nie jest to opłacalne z jego punktu widzenia.

Niestety, prawo farmaceutyczne w Polsce wyraźnie stanowi, że to firma farmaceutyczna zgłasza propozycję programu lekowego, jeśli lek jest w danym wskazaniu zarejestrowany. Ta inicjatywa nie może wyjść ani od ministra zdrowia, ani od środowiska lekarskiego (w tym konsultantów wojewódzkich i krajowych), czy pacjentów, lecz wyłącznie od producenta. W sytuacji, gdy producent nie jest zainteresowany wprowadzeniem danej terapii, lekarz ma całkowicie związane ręce.

Szansę, że sytuacja w tym zakresie ulegnie poprawie, daje decyzja o powołaniu z dniem 10 lutego 2015 r. Krajowej Rady do spraw Onkologii, której zasadniczym zadaniem będzie pełnienie funkcji doradczych dla ministra zdrowia.

W skład rady weszli m.in. konsultanci krajowi z poszczególnych dziedzin onkologii, w tym także hematologii i hematologii onkologicznej, specjaliści i przedstawiciele towarzystw medycznych poruszających się na polu onkologii, przedstawiciele organizacji pacjentów oraz urzędnicy Ministerstwa Zdrowia i innych instytucji związanych z opieką zdrowotną w naszym kraju.

HEMATOONKOLOGIA – KWESTIE SYSTEMOWE

Dzielenie ryzyka

Z opisanym powyżej problemem wiąże się też kwestia tzw. *risk sharing*, czyli dzielenia ryzyka pomiędzy producenta a płatnika. Koncepcja ta wyraźnie zyskała popularność w ostatnich latach w krajach zachodnich i coraz więcej systemów opieki zdrowotnej stara się ją wprowadzić, szczególnie w kontekście najdroższych – innowacyjnych – terapii.

Risk sharing funkcjonuje również w polskiej medycynie i niektóre zawierane kontrakty obejmują takie propozycje. Mimo to trzeba uznać, że modele postępowania w tym zakresie, które sprawdziły się w wielu krajach UE, u nas są wciąż stosowane marginalnie. Pewnym przykładem może być tu opisana wcześniej mielofibroza i stworzony już ponad dwa lata temu projekt programu lekowego oparty o zasady *risk sharing*.

Pomimo sformułowania takiego programu na drodze konsultacji producenta, ekspertów z dziedziny hematologii i przedstawicieli Narodowego Funduszu Zdrowia (projekt uzyskał akceptację NFZ), nie uzyskał on do dziś pozytywnej akceptacji ministra zdrowia.

Ośrodki referencyjne

Fakt promowania referencyjności w onkologii, w tym także w hematoonkologii, dziś nie budzi już żadnych wątpliwości. Jednym z pomysłów na uregulowanie kwestii z tym związanych jest koncepcja Krajowej Sieci Onkologicznej opracowana przez prof. dr. hab. n. med. Krzysztofa Warzochę, dyrektora Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie oraz Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie (pełny projekt został opublikowany na łamach wydawnictwa naukowego „Hematologia” w czerwcu 2014 r., t. 5).

Zgodnie z tym projektem, po pierwsze, potrzebne są ośrodki, które spełniają tylko kryteria tzw. ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, czyli poza poradą na początku oferują ją również w trakcie trwania choroby oraz nawet po wyleczeniu. Są to ośrodki, które wymagają minimalnej bazy diagnostycznej i żadnej terapeutycznej. Jest to pierwszy poziom referencyjny.

O drugim poziomie referencyjności można mówić wtedy, gdy oprócz porady specjalistycznej ośrodek ma pewne możliwości diagnostyczne lub/i terapeutyczne.



Trzeci, najwyższy poziom referencyjny oznacza, że oprócz porady, jak również niektórych metod diagnostycznych i leczniczych, ośrodek posiada kompleksowe podejście diagnostyczne i lecznicze.

Struktura tych trzech poziomów referencji powinna być oczywiście uwzględniona i wprowadzona nie tylko w leczeniu onkologicznym i hematologicznym, lecz także w przypadku innych specjalności (choć wydaje się, że konieczność taka istnieje szczególnie w przypadku onkologii).

Przedstawiony model (62, 63) nie wyklucza oczywiście utworzenia się w obrębie ośrodków kompleksowych czy wielospecjalistycznych unitów narządowych, czyli grup ludzi, którzy w oparciu o infrastrukturę diagnostyczną i leczniczą „subspecjalizują” się w kompleksowej opiece diagnostyczno-terapeutyczno-rehabilitacyjnej u pacjentów z określonym rodzajem nowotworu.

Trzeba podkreślić, że do takiego właśnie modelu dąży dziś – na całym świecie – współczesna onkologia i hematologia. Naturalną rzeczą jest tworzenie wspomnianych „subspecjalizacji”, czyli tworzenie unitów narządowych w zakresie całej dyscypliny onkologicznej.

System taki niewątpliwie jest możliwy do wdrożenia. Istotne jest, by pamiętać przy tym, iż celem wyżej wymienionych inicjatyw nie jest budowanie od podstaw poszczególnych unitów narządowych, np. szpiczakowych – w oparciu o nową infrastrukturę i nowe kadry specjalistów – lecz tworzenie takich unitów w obrębie ośrodków już istniejących.

Zasadniczą sprawą wciąż pozostaje opisanie ścieżek decyzyjnych, czyli algorytmów postępowania diagnostyczno-leczniczego u pacjenta z każdym rodzajem nowotworu, na każdym stopniu zaawansowania i doprowadzenia do tego, aby te algorytmy i ścieżki decyzyjne pokazały się w randze co najmniej komunikatu albo obwieszczenia ministra zdrowia, jako obowiązujące do stosowania we wszystkich placówkach, które mają podpisany kontrakt z narodowym płatnikiem z NFZ.

Referencyjność ośrodków zajmujących się diagnozowaniem i leczeniem chorych na nowotwory w Polsce powinna być nie uznaniowa, jak to ma miejsce dziś, ale certyfikowana i opisująca, w jaki sposób tego dokonano.

W każdym takim ośrodku powinien być opisany zakres kompetencji i certyfikat określający, do jakich działań leczniczych dany ośrodek, o danym poziomie referencyjności, jest przeznaczony.

Certyfikacja powinna wiązać się z tym, że okresowo taki ośrodek powinien być audytowany. Warunkiem podtrzymania certyfikatu powinno być potwierdzone wspomnianym audytem zwiększenie swojego potencjału lub też – jako wymaganie minimalne – utrzymanie go na tym samym poziomie.



Fot. 6 Zmiana organizacji polskiej onkologii i hematologii – więcej wizyt ambulatoryjnych, a mniej klasycznych łóżek szpitalnych
Źródło: Fotolia

Zmiany w profilu opieki onkologicznej i hematologicznej

W ostatnim czasie stajemy się świadkami dużej zmiany jakościowej w podejściu terapeutycznym do pacjentów z nowotworami, w tym z nowotworami hematologicznymi, których sztandarowym przykładem może być np. szpiczak plazmocytowy. Zmiana jakościowa polega przede wszystkim na przeniesieniu punktu ciężkości z leczenia zamkniętego na ambulatoryjne.

Każdy z ośrodków onkologicznych, onkohematologicznych i hematologicznych powinien zmienić swoje zasoby nie tylko infrastrukturalne, lecz także specjalistyczne, kadrowe, z trybu hospitalizacyjnego na tryb bardziej ambulatoryjny. Proces ten od pewnego czasu już się dokonuje. Nie skokowo, gdyż nie ma takiej potrzeby, lecz w sposób systematyczny.

Oczywiście trzeba pamiętać, że niemożliwa jest sytuacja, w której każdego pacjenta będzie można leczyć w sposób ambulatoryjny. Zapewniona musi pozostać – zwłaszcza w ośrodkach wieloprofilowych – przestrzeń dla pacjentów, którzy chociażby z powodu odległego miejsca zamieszkania i konieczności przyjazdu do ośrodków o najwyższym poziomie referencyjności muszą pozostać w szpitalu (poza tym nie każdą formę chemioterapii można zastosować w warunkach ambulatoryjnych). Niewątpliwie jednak proporcje te powinny się stopniowo zmieniać na korzyść pacjentów leczonych w trybie ambulatoryjnym.

Jednocześnie trzeba podkreślić, że specyfiką hematologii onkologicznej, która odróżnia w sposób dość wyraźny tę dyscyplinę od większości schorzeń onkologicznych, są długie cykle leczenia, z reguły rozciągnięte na wiele dni.



Fot. 7 Luka pokoleniowa to duży problem nie tylko onkologii, ale całej polskiej medycyny
Źródło: Fotolia



Fot. 8 Polska ma jeden z najniższych w UE wskaźników hematologów przypadających na 100 tys. mieszkańców
Źródło: Fotolia

Skutkiem rozpisanej na wiele dni terapii jest również to, że pacjenci mają np. głębsze zaburzenia w morfologii krwi, wymagają monitorowania tego procesu i wyrównywania niedoborów w zakresie krwinek czerwonych płytkowych.

Specyfika ta powoduje, że zdecydowanie większy – w porównaniu z innymi dziedzinami onkologii – odsetek pacjentów leczonych z powodu nowotworów hematologicznych musi jednak podlegać hospitalizacji. Innymi słowy, odsetek pacjentów, a tym samym i tóżek dedykowanych pacjentom do leżenia w szpitalu, versus tych, którzy mogą być zaopatrzeni w formie opieki ambulatoryjnej, jest i będzie istotnie większy.

Kształcenie onkologów i hematologów w Polsce

Braki w liczbie niezbędnych specjalistów oraz luka pokoleniowa w tym zakresie są od dawna podnoszone jako jeden z głównych problemów polskiej medycyny, niewątpliwie rzutujący na cały system opieki zdrowotnej.

W Polsce aktywnie wykonuje zawód 417 specjalistów hematologów (na 435 wszystkich zarejestrowanych). (62)

Największa liczba hematologów pracuje w województwach: mazowieckim, śląskim oraz małopolskim i dolnośląskim. Najmniej hematologów pracuje w województwach: opolskim i lubuskim. (63)

Według danych Eurostatu za 2011 r. najwyższy wskaźnik hematologów w krajach Unii Europejskiej kształtował się

od 5,4 hematologa na 100 tys. mieszkańców we Włoszech, 4,7 na 100 tys. w Czechach do 4,5 na 100 tys. w Bułgarii.

Najniższy wskaźnik odnotowano w Niemczech: 0,5 hematologa na 100 tys. mieszkańców oraz 0,7 na 100 tys. w Austrii i Francji. Dla Polski wskaźnik wyniósł 1,3 na 100 tys., co plasowało Polskę wśród krajów UE o najniższym wskaźniku hematologów na 100 tys. mieszkańców. (63, 64)

Przypomnieć w tym miejscu należy, że odnawialność kadr to nie tylko kształcenie większej liczby studentów, gdyż cykl nauczania specjalisty – poczynając od pierwszego roku studiów – musi trwać minimum 12–13 lat. Naszego systemu nie stać na to, by student rozpoczynający dziś naukę medycyny za 10 lat został specjalistą w zakresie hematologii czy onkologii. Istnieją jednak inne możliwości wywierania przez Ministerstwo Zdrowia presji w kierunku kształcenia bardziej dynamicznego, szybszego i efektywnego, gdy idzie o liczbę absolwentów w określonych specjalizacjach, np. poprzez tworzenie dodatkowych rezydenckich miejsc specjalizacyjnych. Zarówno onkologia, jak i hematologia zostały zakwalifikowane przez polskie Ministerstwo Zdrowia i Centrum Medycznego Kształcenia (jak również przez kraje Unii Europejskiej) jako specjalizacje deficytowe, priorytetowe. Dzięki temu środki publiczne – zarówno krajowe, jak i unijne – w większym niż dotychczas stopniu mogą zostać przeznaczone na kształcenie w ramach rezydentur.

W tym miejscu należy jednak zwrócić uwagę również na niskie zarobki wielu lekarzy i pielęgniarek, ich nad-



mierne obciążenie i w konsekwencji emigrację zarobkową, dodatkowo pogarszającą sytuację kadrową w tym obszarze.

Odrębną sprawą, która również była wielokrotnie podnoszona w ostatnich latach, jest zauważalny brak ujednoliconego programu kształcenia studentów w zakresie onkologii. Doprowadza to do sytuacji, w której część uniwersytetów medycznych nie organizuje egzaminu końcowego z onkologii. Duże zaniepokojenie budzi też zdecydowanie niewystarczająca – w opinii wielu onkologów – liczba godzin przeznaczonych na kształcenie studentów w zakresie onkologii.

Zachowanie płodności w kontekście leczenia hematoonkologicznego

Powyższy problem nie dotyczy oczywiście wyłącznie hematoonkologii, ale wszystkich dziedzin onkologii, w których w związku z zastosowaniem chemioterapii i/lub radioterapii istnieje ryzyko utracenia płodności. Od lat za jeden z priorytetów współczesnej medycyny uważa się zapewnienie pacjentom onkologicznym będącym w wieku rozrodczym wszelkiej możliwej pomocy w utrzymaniu szans posiadania w przyszłości potomstwa.

Problem, również polskiej onkologii, polega na tym, że zalecenia te są znane, lecz – podobnie jak w przypadku niektórych innych zaleceń – nie zawsze stosowane w zadowalającym stopniu.

To nie tylko kwestia określenia referencyjności i zakresu kompetencji ośrodków zajmujących się leczeniem chorych na nowotwory. To także, a może przede wszystkim, zadanie stworzenia – na podstawie zaleceń towarzystw naukowych – algorytmów diagnostyczno-terapeutycznych, które powinny się ukazać w formie obwieszczenia albo komunikatu ministra zdrowia jako obowiązkowe do stosowania we wszystkich placówkach leczących czy diagnozujących z użyciem środków publicznych. W zakresie tych zaleceń powinny być również opisane działania okototerapeutyczne, bezpośrednio związane z leczeniem nowotworów, wspomagające i inne, które się z tym wiążą.

Akurat w kwestii przeciwdziałania skutkom terapii mogących powodować trwałe utracenie płodności wyraźnie brakuje u nas przepisów prawnych, które jasno określałyby schemat postępowania w takich sytuacjach i nakładałyby prawny obowiązek informowania o możliwościach zachowania szansy na posiadanie potomstwa. Istnieją co prawda ogólne sformułowania, że pacjent powinien być poinformowany o zakresie działań diagnostycznych i terapeutycznych ze skutkami i następstwami – również ubocznymi – które mogą się pojawić. Praktyka jednak dowodzi, że często pacjenci nie uzyskują pełnej informacji.



Fot. 9 Zamrażanie komórek rozrodczych
Źródło: Fotolia

Stoi to w sprzeczności z faktem, że medycyna dysponuje dzisiaj w zasadzie nieograniczonymi możliwościami zachowania zdolności prokreacyjnych, nie tylko u mężczyzn, lecz także u kobiet (mrożenie komórek jajowych, fragmentów tkanki jajnika), choć bez wątpliwości jest to bardziej skomplikowane i przeprowadzane niemal wyłącznie w wysoko wyspecjalizowanych ośrodkach leczenia niepłodności.

Istnieje więc konieczność wprowadzenia w wyżej wymienionych sytuacjach jasno określonych standardów postępowania diagnostyczno-leczniczego, które powinny być bezwzględnie realizowane. Pacjent automatycznie powinien uzyskiwać pełną informację w tym zakresie, na każdym poziomie referencyjności.

Decyzja o zamrożeniu komórek płciowych w żadnym przypadku nie powinna również powodować opóźnienia leczenia. Innymi słowy, każdy ośrodek podejmujący się kompleksowego leczenia przeciwnowotworowego, w tym również pacjentów młodych, będących w okresie rozrodczym, powinien mieć opracowaną krótką ścieżkę postępowania w takim przypadku. Nie musi oczywiście tworzyć własnych struktur umożliwiających pobieranie i zabezpieczanie komórek rozrodczych, natomiast powinien zawsze mieć podpisaną umowę współpracy z ośrodkiem, który zapewnia przeprowadzenie takiej procedury i gwarantuje, że zostanie ona wykonana według wszystkich obowiązujących standardów.

WNIOSKI I REKOMENDACJE

Ogólne uwagi dotyczące wskazanych kierunków rozwoju hematologii w Polsce

1. Zasadniczą sprawą wciąż pozostaje opisanie ścieżek decyzyjnych, czyli algorytmów postępowania diagnostyczno-leczniczego u pacjenta z każdym rodzajem nowotworu, na każdym stopniu zaawansowania i doprowadzenie do tego, aby te algorytmy i ścieżki decyzyjne ukazały się w randze co najmniej komunikatu albo ogłoszenia ministra zdrowia, jako obowiązujące do stosowania we wszystkich placówkach, które mają podpisany kontrakt z narodowym płatnikiem z NFZ.
2. Referencyjność ośrodków zajmujących się diagnozowaniem i leczeniem chorych na nowotwory w Polsce powinna być certyfikowana. W każdym takim ośrodku powinien być opisany zakres kompetencji i certyfikat określający, do jakich działań leczniczych dany ośrodek, o danym poziomie referencyjności, jest przeznaczony. Certyfikacja powinna wiązać się z tym, że okresowo taki ośrodek powinien być audytowany. Warunkiem podtrzymania certyfikatu powinno być – potwierdzone wspomnianym audytem – zwiększenie swojego potencjału, lub też, jako wymaganie minimalne, utrzymanie go na tym samym poziomie.
3. Finansowanie powinno być uzależnione od poziomu referencyjności (najwyższa referencyjność powinna wiązać się z największym finansowaniem – skomplikowane przypadki, nowoczesne metody diagnostyczne i lecznicze).
4. Zapewnienie wystarczającej liczby poradni i łóżek szpitalnych w całym kraju, w tym szczególnie w regionach, gdzie odnotowuje się największe braki pod tym względem (obecnie istnieje duża dysproporcja).
5. Rozwój naukowy ośrodków hematologicznych, w tym szczególnie wspieranie przez państwo akademickich (niesponsorowanych) badań klinicznych, które są źródłem nowych standardów leczenia. W tym obszarze Polska znacznie odbiega od rozwiniętej Europy.
6. Opracowanie mechanizmu podejmowania decyzji o stosowaniu innowacyjnych leków i wdrażania no-

wych programów terapeutycznych bądź drogi stosowania tych leków w przypadku wybranych chorych, którzy nie spełniają kryteriów programów lekowych, a mogą odnieść istotną korzyść na podstawie opublikowanych wyników badań klinicznych (np. konsylia kliniczne z udziałem hematologów, stosowanie drogich terapii tylko wtedy, kiedy mogą odnieść realną korzyść).

7. Ujednolicenie programu kształcenia studentów medycyny w zakresie onkologii.
8. Zapewnienie wszystkim pacjentom będącym w wieku reprodukcyjnym wszelkiej możliwej pomocy w zachowaniu szans posiadania w przyszłości potomstwa.

Uwagi i rekomendacje szczegółowe

Przewlekła białaczka szpikowa

Zgodnie z wynikami najnowszych badań wyraźnie widać potrzebę kontynuowania prac nad udostępnieniem inhibitorów kinazy tyrozynowej drugiej generacji – ze względu na udowodnioną skuteczność – w I linii leczenia.

Aktualizacja kryteriów włączenia terapii II rzutu w obowiązującym programie lekowym zgodnie z najnowszymi zaleceniami polskich i europejskich towarzystw naukowych. Wprowadzenie do zasobu leków dostępnych w ramach programu lekowego ponatynibu.

Mielofibroza

Udostępnienie chorym na mielofibrozę, stojącym przed wyzwaniem braku innych opcji leczniczych dla zdecydowanej większości z nich skutecznego leczenia i podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej przygotowanego przez ekspertów programu terapeutycznego, w ramach którego leczenie jedynym zarejestrowanym obecnie inhibitorem kinazy JAK-2 zostanie udostępnione polskiemu pacjentom.

Czerwienica prawdziwa

Udostępnienie pacjentom hematologicznych interferonów pegylowanych, które charakteryzują się – w porównaniu ze standardowymi interferonami – o wiele



lepszą tolerancją i innymi cechami podnoszącymi jakość życia chorego.

Uwzględniając najnowsze wyniki badań, w tym wyniki programu RESPONSE, wydaje się, że umieszczenie rukso- litynibu – inhibitora kinazy janusowej JAK – w programie lekowym wiązałoby się z dużą korzyścią dla pacjentów opornych na hydroksykarbamid (czyli zgodnie z europejskimi wskazaniami rejestracyjnymi leku).

Zespoły mielodysplastyczne

Uwzględniając bardzo dobre wyniki leczenia lenalidomidem osób z rozpoznaniem zespołem 5q-, konieczne jest przywrócenie tej opcji terapeutycznej dla chorych z nowo stawianymi rozpoznaniem.

Stworzenie dostępu do nowoczesnych leków chelatujących dla chorych z rozpoznaniem zespołem mielodysplastycznym, wymagającym wyjątkowo częstych przetoczeń krwi.

Szpiczak mnogi

Zwiększenie dostępu do nowych leków stosowanych w szpiczaku plazmocytowym w ramach modyfikacji istniejących lub tworzenia nowych programów lekowych (szczególnie lenalidomid w pierwszym rzucie u osób starszych, pomalidomid w opornym/nawrotowym szpiczaku, panobinostat w opornym/nawrotowym szpiczaku u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia z zastosowaniem bortezomibu).

Uwzględnienie finansowania w uzasadnionych przypadkach nowoczesnych procedur diagnostycznych w szpiczaku – NMR całego ciała, PET-CT, ocena choroby resztkowej za pomocą cytometrii przepływowej.

Chłoniak Hodgkina

Umożliwienie osobom chorym na opornego/nawrotowego chłoniaka Hodgkina dostępu do nowoczesnej terapii opartej o przeciwciało monoklonalne anty-CD30 (brentuksymab vedotin).

Przewlekła białaczka limfocytowa

Szybkie wprowadzenie odpowiednio skonstruowanych programów lekowych z ibrutynibem (przede wszystkim) i idelalazybem – lekami zarejestrowanymi przez EMA, niedostępnymi w Polsce.

Gotowość do utworzenia nowych programów lekowych w przypadku spodziewanej rejestracji nowych skutecznych cząsteczek (wkrótce np. ABT-199).

Przewlekła białaczka eozynofilowa

W przypadku pacjentów kwalifikowanych do stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych (które w takich przypadkach są skuteczne tak samo jak u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową) konieczne jest stworzenie nowego programu lekowego dla osób zdiagno-

zowanych po zlikwidowaniu katalogu chemioterapii nie-standardowej, na skutek czego terapia ta jest dziś dla przeważającej większości z nich nieosiągalna.

Rekomendacje

prof. dr hab. n. med. Andrzej Hellmann

Gdański Uniwersytet Medyczny,
Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii

Z uwagi na fakt, iż w Polsce od momentu rejestracji leku przez EMA do momentu zatwierdzenia programu lekowego mijają zwykle dwa, a nawet trzy lata (niekiedy dłużej), bardzo niekorzystne jest zniesienie tzw. terapii nie-standardowej, która pozwalała na wcześniejsze korzystanie z najnowszych zarejestrowanych leków. Opcja taka powinna zostać przywrócona dla ośrodków III referencyjności, którymi są najczęściej kliniki uniwersyteckie.

W odniesieniu do leczenia przewlekłej białaczki szpikowej, występujący obecnie brak dostępu do inhibitorów II-giej generacji w I linii leczenia nie jest wielkim mankamentem pod warunkiem, że hematolog miałby możliwość zmiany leczenia po trzech miesiącach leczenia, jeżeli poziom transkryptu byłby nadal powyżej 10%. W związku ze zniesieniem programu lekowego dot. imatynibu i wprowadzeniem do katalogu leków generycznych, w budżecie NFZ pojawiły się środki, które powinny pozostać w puli środków na onkohematologię, co pozwoliłoby na szybkie uruchomienie finansowania programu lekowego ruksolitynibu dla mielofibrozy.

dr hab. n. med. Tomasz Sacha

Szpital Uniwersytecki w Krakowie
Oddział Kliniczny Hematologii

1. Stworzenie rzeczywistego systemu sprawozdawczości opartego o kody ICD, gdyż aktualnie obowiązujące zasady doprowadzają do gromadzenia bezużytecznych, bo nieprawdziwych danych (np. brak rozróżnienia podtypów białaczek). Rzutuje to na absolutny brak możliwości miarodajnej oceny epidemiologii schorzeń onkologicznych, ale także realnej oceny kosztów i skuteczności terapii.
2. Wyjęcie z pakietu onkologicznego hematologii. Pakiet przygotowano dla leczenia nowotworów litych. Poza innymi absurdami, np. formularze służące do sprawozdawania przebiegu terapii zupełnie nie przystają do leczenia hematologicznego i ich wypełnianie tworzy fikcję.
3. Urealnienie kosztów badań diagnostycznych. Środki przeznaczone w ramach pakietu onkologicznego na

diagnostykę np. ostrej białaczki to 1/5 realnych kosztów badań pozwalających na ustalenie rozpoznania i grupy ryzyka (od czego zależy całe późniejsze leczenie). Sytuacja dotyczy wszystkich chorób hematologicznych.

4. Proces wdrażania terapii innowacyjnych jest w Polsce skandalicznie długi. Liczba wprowadzanych do terapii innowacyjnych leków plasuje nasz kraj na jednym z ostatnich miejsc w świecie.

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Warzocha

dyrektor Instytutu Hematologii i Transfuzjologii
w Warszawie

Technologie medyczne powinny być jednym z elementów nowoczesnego i sprawnego systemu opieki onkohematologicznej. W Polsce system ochrony zdrowia wymaga zmian prowadzących do jego optymalizacji.

W obszarze hematoonkologii, z uwagi na epidemiologiczną skalę problemu, można zbudować efektywny system modelowy, będący inspiracją do dalszych działań w leczeniu nowotworów, a być może dla całego systemu ochrony zdrowia. W celu poprawy skuteczności i efektywności leczenia Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) we współpracy z Krajową Radą ds. Onkologii (KRO) i Narodowym Instytutem Onkologii i Hematologii powinno opracować projekty wytycznych i algorytmów postępowania w onkohematologii. Aby poprawić jakość udzielanych świadczeń, w powiązaniu z optymalnym wykorzystaniem zasobów

w onkologii i hematologii, należy wprowadzić trzy poziomy referencyjności dla podmiotów leczniczych udzielających świadczeń z tych zakresów na podstawie kryteriów określonych w rozporządzeniu ministra zdrowia.

W związku z planowanym przez ministra zdrowia procesem tworzenia map potrzeb zdrowotnych, należy opracować projekt krajowej sieci onkologicznej i hematologicznej opartej na danych epidemiologicznych, zasobach lekarzy i podmiotów leczniczych z uwzględnieniem ich poziomów referencyjności.

W celu zapewnienia odpowiedniej liczby hematologów, hematologia, podobnie jak onkologia kliniczna, powinna być zaliczona do tzw. specjalności deficytowych, a kształcenie w dziedzinie hematologii powinno być koordynowane przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego we współpracy z Narodowym Instytutem Onkologii i Hematologii.

Z większym niż do tej pory nakładem pracy w tym zakresie powinny zaangażować się także ośrodki akademickie i wielospecjalistyczne centra onkologiczne w poszczególnych województwach.

Należy wprowadzić zmiany w finansowaniu świadczeń hematologicznych, a w szczególności objąć nielimitowanym finansowaniem wszystkie świadczenia z zakresu onkohematologii oraz zlikwidować stawkę degresywną w wybranych schorzeniach onkohematologicznych.

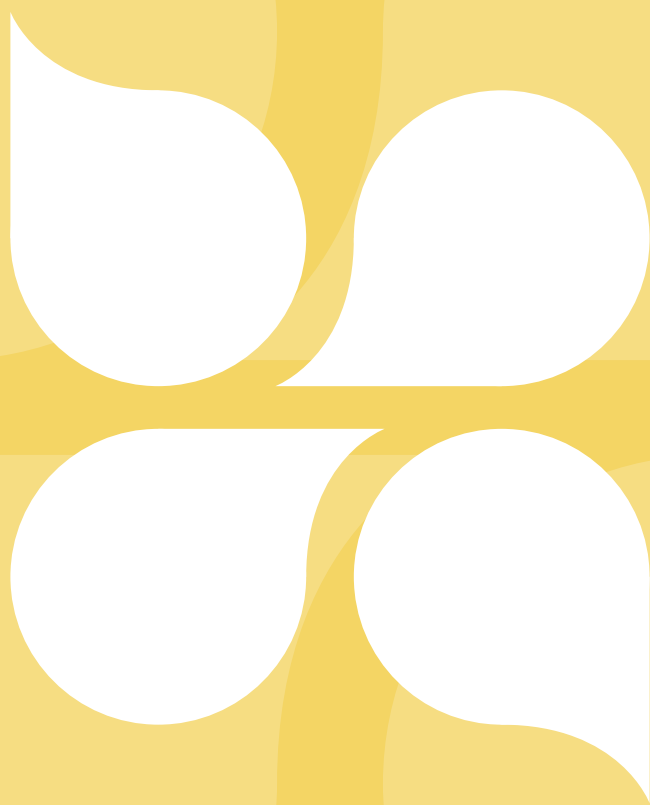
Rekomenduje się, aby w wyniku konsensusu pomiędzy interesariuszami systemowymi zoptymalizować dostęp do nowoczesnej opieki onkohematologicznej dla wszystkich chorych, biorąc pod uwagę specyfikę przebiegu choroby, potrzeby terapeutyczne oraz rosnącą populację osób powyżej 65 r.ż.



ŹRÓDŁA

1. Art. 4 Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (t.j. Dz. U. z 2008 r., Nr 136, poz. 857 ze zm., dalej: u.z.l.).
2. Raport *Dostępność innowacyjnych leków onkologicznych w Polsce na tle wybranych krajów Unii Europejskiej oraz Szwajcarii; realizacja raportu na zlecenie Fundacji Onkologicznej Osób Młodych „Alivia”, firma EY Polska, współpraca: Polsko-Szwajcarska Izba Gospodarcza.*
3. *Prognoza ludności na lata 2008–2035, GUS 2009.*
4. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W., *Obecny stan walki z nowotworami w Polsce 2014*, za: http://www.walka-zrakiem.pl/sites/default/files/library/files/obecny_stan_zwalczania_nowotworow_w_polsce_10-07-2014_2.pdf.
5. *Europejski kodeks walki z rakiem*, Zatoński W. (red.), wydany w ramach realizacji NPZChN Prewencja pierwotna nowotworów, wydanie IV skrócone i poprawione, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2012.
6. Kolbarczyk W.P., Gujski M., Brzozowski S., Tytko Z., Ścibek A., *Walka z nowotworami i opieka onkologiczna w Polsce wobec wyzwań demograficznych i epidemiologicznych – propozycje rozwiązań*, Instytut Ochrony Zdrowia, Warszawa 2015.
7. Gałązka-Sobotka M. (red. n.), Wiciak-Obrębska M., Drapała A., Karczewicz E., Zalewska H., Gierczyński J., Gryglewicz J., Sielicki P., *Hematologia onkologiczna – aspekty kliniczne, ekonomiczne i systemowe*, Instytut Organizacji Ochrony Zdrowia Uczelni Łazarskiego, Warszawa 2015.
8. Luengo-Fernandez R., Leal J., Gray A., Sullivan, R. (2013), *Economic burden of cancer across the European Union: A population-based cost analysis*, „The Lancet Oncology,” 14 (12), 1165–1174. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70442-X.
9. EHA 2015 Official Press Conference.
10. *Comparison of BCR-ABL1/ABL1 and BCR-ABL1/GUS Ratios at Different Clinical Decision Cut-Offs in Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia Patients on Imatinib*; Huet S., Hayette S. et al. November 15, 2013; „Blood”, 122 (21).
11. ASH-Report #1: Stopping CML treatment for therapy-free remission.
12. *151 Interim Analysis of a Pan European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor Trial in Chronic Myeloid Leukemia*, The EURO-SKI, Abstract 151, Session: 632.
13. Na podst. <https://hematoonkologia.pl/informacje-dla-chorych/news/id/1266-jest-szansa-dla-chorych-na-mielofibroze>.
14. Kiladjan J, Gisslinger H, Passamonti F., et al., *Health-related quality of life and symptom burden in patients with myelofibrosis in the COMFORT-II study*, 2012 ASCO Annual Meeting, Chicago, IL, USA. J. Clin. Oncol. 2012 Suppl (Abstract 6626).
15. Sacha T., *Jakość życia chorych na samoistne wtórnienie szpiku jako istotny parametr oceny skuteczności terapii*, „Hematologia”, 2014, t. 5, nr 2, s. 95–104.
16. Na podst. http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2012/20120823123254/anx_123254_pl.pdf.
17. Zob. <http://www.ema.europa.eu/ema>.
18. „Blood”, 2014, Apr 3, 123 (14): 2157–60. doi: 10.1182/blood-2013-11-536557. Epub 2014 Jan 23. *Impact of mutational status on outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib in the COMFORT-II study*. Guglielmelli P., et al.
19. Harrison C., et al., *JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis*, „The New England Journal of Medicine”, 2012; 366: 787–798.
20. Cervantes F., et al., *Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis*, December 12, 2013; „Blood”, 122 (25)
21. Sacha T., *Mielofibroza – jest szansa na nowoczesne leczenie*, „Głos Pacjenta Onkologicznego”, nr 2/2015 (12).
22. Vanucchi A.M., et al., „Haematologica”, 2015 Jun 11. pii: haematol.2014.119545.
23. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 135/2014 z dnia 12 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Jakavi (ruxolitinib). (kod EAN: 5909991000905) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej”.
24. Na podst. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/047/SRP/U_17_266_140512_stanowisko_135_Jakavi_15_mg_w_ref_poprawne.pdf.
25. Verstovsek S., Mesa R, Gotlib J., et al., *Adverse events and the return of myelofibrosis-related symptoms after interruption or discontinuation of ruxolitinib therapy*. 2012 ASCO Annual Meeting, Chicago, IL, USA. J. Clin. Oncol. 2012 Suppl (Abstract 6624).
26. Zob. <http://www.pkopo.pl/aktualnosci/2015/267>.
27. Zob. www.grupawsparciampn.pl.
28. Alvarez-Larran A., Pereira A., Cervantes F., et al., *Assessment and Prognostic Value of The European Leukemianet Criteria for Clinicohematologic Response, Resistance, and Intolerance to Hydroxyurea in Polycythemia Vera*, „Blood”, 2012; 119 (6): 1363–1369.
29. Na podst. www.hematoonkologia.pl.
30. Leukemia & Lymphoma Society, *Polycythemia Vera Facts*, <http://www.lls.org/content/nationalcontent/resourcecenter/freeeducationmaterials/mpd/pdf/polycythemiavera.pdf>.
31. Zob. <https://hematoonkologia.pl/inne-mieloproliferacje/news/id/1778-wytyczne-na-rok-2015-dotyczace-rozpoznawania-i-leczenia-czerwienicy-prawdziwej-i-nadplytkowosci-samoistnej>.
32. Kiladjan J.J., Vannucchi A.M., Greisshammer M., et al., *Ruxolitinib versus Best Available Therapy in Patients with Polycythemia Vera: 80-week Follow-up from the RESPONSE Trial*, 2015 EHA Annual Meeting, Abstract 447.
33. Harrison C., Masszi T., Zachee P., et al., *Complete Hematologic Control with Ruxolitinib in Patients with Polycythemia Vera (PV) Resistant to or Intolerant of Hydroxyurea*. Abstract #E1353, 20th Congress of the European Hematology Association (EHA) Vienna, Austria, 2015.

34. Ruxolitynib, aktualna Charakterystyka Produktu Leczniczego zatw. w dn. 03/2015.
35. Kiladjan J.J., et al., *Ruksolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80 week follow-up from RESPONSE trial*, Abstract: S447, Oral Presentation, EHA 2015.
36. Guryanova M., *DNMT3A R882 Mutation promote chemoresistance and therapeutic relapse through impaired DNA-damage sensing*, Abstract 473, Presidential Symposium, Official Press Conference, EHA 2015.
37. Ehninger G., et al., *Updated results from the SORAML trial comparing sorafenib versus placebo in addition to standard therapy in younger patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia*, EHA 2015, Abstract 799; EHA Official Press Conference.
38. Brown J.R., Hillmen P., O'Brien S., et al., *Updated efficacy including genetic and clinical subgroup analysis and overall safety in the phase 3 RESONATE™ trial of ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma*, American Society of Hematology (ASH) 2014 Annual Meeting, Abstract 3331.
39. Barrientos J.C., O'Brien S., Brown J.R., et al., *Hematologic and immunologic function and patient well-being for the phase III RESONATE™ study of ibrutinib vs ofatumumab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma*. American Society of Hematology (ASH) 2014 Annual Meeting, Abstract 4696.
40. Na podst. <https://hematologia.pl/przewlekla-bialaczka-limfocytowa/news>.
41. Roberts A., et al., *Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) combined with rituximab induces deep responses in patients with relapsed/refractory CLL*, EHA 2015, Abstract 431; EHA 2015 Official Press Conference.
42. Zob. <http://onkologia.org.pl/chloniak-hodgkina>.
43. praca zbiorowa, A. Dmoszyńska, T. Robak, I Hus (red.), *Podstawy hematologii*, Lublin 2015.
44. Zob. <http://ziarnicazlosliwa.pl.chloniak-hodgkina-oczekiwaniu-terapi>.
45. J. Hołowicki, *Chłoniak Hodgkina*, „Głos pacjenta onkologicznego”, nr 2/2015 (12).
46. Moskowitz C.H., Hołowicki J., Walewski J., *Multivariate analysis of PFS from the AETHERA trial: A phase III study of brentuximab vedotin consolidation after autologous stem cell transplant for HL.*, Abstract 8519, ASCO 2015.
47. Moskowitz C.H., Nademanee A., Masszi T., et al., *Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.*, „The Lancet”, Volume 385, No. 9980, p. 1853–1862, 9 May 2015.
48. Zob. <http://www.ihit.waw.pl>.
49. „Acta Haematologica Polonica”, volume 46, issue 2, April 2015.
50. Robak T. et al., *Bortezomib-Based Therapy for Newly Diagnosed Mantle-Cell Lymphoma*, „New England Journal of Medicine”; 2015; 372: 944–953, March 5.
51. Ołędzka M., *Bortezomib w terapii chłoniaka z komórek plazmacza*, protokół dostępu: <http://www.lekarzonkolog.pl/publikacje/34900> (opublikowano dnia 2015.04.01, pobrano dnia 2015.08.05).
52. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W., [w:] *Obecny stan walki z nowotworami w Polsce, 2014*, za: http://www.walkazrakciem.pl/sites/default/files/library/files/obecny_stan_zwalczenia_nowotwo-row_w_polsce_10-07-2014_2.pdf.
53. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrzaj plazmocytoowych na rok 2015 (XX).
54. „Acta Haematologica Polonica”; volume 46, issue 3, May 2015, p. 159–211.
55. Benboubker L., Dimopoulos M.A., et al., *First Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma*, The New England Journal of Medicine, 2014; 371: 906–17
56. Palumbo A., Hajek R., Dimopoulos M.A. et al., *MM-015 Investigators. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma*, „The New England Journal of Medicine”, 2012; 366: 1759–69. <https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa/news>.
57. Jakubowiak A., et al., *Post-Transplant Carfilzomib, Lenalidomide And Dexamethasone Consolidation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Efficacy and Tolerability Of Extended Treatment*, Abstract 787, Oral Presentation, EHA 2015.
58. Lonial S., Dimopoulos M.A., Palumbo A., et al., *ELOQUENT-2: A phase III, randomized, open-label study of lenalidomide (Len)/dexamethasone (dex) with/without elotuzumab (Elo) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)*, 2015 ASCO Annual Meeting. Abstract 8508; June 2, 2015DOI: 10.1056/NEJMoa1505654; 2015 EHA Annual Meeting, Abstract: 471, Presidential Symposium.
59. Official EHA 2015 Press Conference.
60. Zob. <https://hematonokologia.pl/chloniaki/news>.
61. *PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma* Stephen M. Ansell, et al. *PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma*, „The New England Journal of Medicine”, 2015; 372: 311–319, January 22.
62. Centralny Rejestr Lekarzy RP należący do Naczelnej Rady Lekarskiej, 2015, 15.09.2015, http://www.nil.org.pl/___data/assets/pdf_file/0003/102495/Zestawienie-nr-04.pdf.
63. Gałązka-Sobotka M. (red. n.), Wiciak-Obrębska M., Drapała A., Karczewicz E., Zalewska H., Gierczyński J., Gryglewicz J., Sielicki P., *Hematologia onkologiczna – aspekty kliniczne, ekonomiczne i systemowe*, Instytut Organizacji Ochrony Zdrowia Uczelni Łazarskiego, Warszawa 2015.
64. *Physicians by medical speciality-haematologists*, Eurostat, 2015.



RAPORT
INSTYTUTU OCHRONY ZDROWIA