

RAPORT

# Nowotwory układu chłonnego

2023

Nowotwory układu chłonnego

RAPORT

**Partnerzy:**



**Autorzy:**

- prof. dr hab. n. med. Krzysztof Giannopoulos
- prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak
- prof. dr hab. n. med. Tomasz Wróbel
- Katarzyna Lisowska
- Krzysztof Jakubiak
- Alicja Prochoń

**Wydawca:**

Modern Healthcare Institute

ISBN

978-83-968652-0-5



Warszawa, 2023

# Spis treści

## **Wstęp**

*Alicja Prochoń*

2

*Katarzyna Lisowska*

3

## **Rozdział 1.**

Perspektywa pacjentów

*Krzysztof Jakubiak*

4

## **Rozdział 2.**

Ścieżka diagnostyczno-terapeutyczna pacjentów chorych  
na nowotwory układu chłonnego

*Tomasz Wróbel*

9

## **Rozdział 3.**

Organizacja leczenia chorych na chłoniaki w Polsce

*Krzysztof Giannopoulos*

16

## **Rozdział 4.**

Rozwój terapii, możliwości leczenia i potrzeby pacjentów  
z nowotworami układu chłonnego

*Wojciech Jurczak*

24

Podsumowanie

32



## Wstęp

Wielu pacjentów na starcie choroby nigdy nie słyszało takiego pojęcia jak chłoniak. Tak jak niemal każdy z nas ma w swoim bliższym lub dalszym otoczeniu kogoś, kto chorował lub choruje na raka płuc, raka piersi, prostaty czy jelita grubego, bardzo rzadko mamy spójny dostęp do relacji o przebiegu czy leczeniu chłoniaków. Dodatkowo, słysząc, że chłoniak to nowotwór, pacjenci często utożsamiają go z rakiem. Tymczasem chłoniaki są odrębną, bardzo różnorodną grupą nowotworów układu chłonnego. Znajdują się w niej chłoniaki, które czasem – jak wiele chorób przewlekłych – przez wiele lat będą pozostawały jedynie w obserwacji, jak również takie chłoniaki, które wymagają pilnego, natychmiastowego leczenia i znacząco obniżają czasowo dobrostan pacjenta. Praktycznie nie stosuje się w nich chirurgii, a metody leczenia daleko, daleko wykraczają poza najbardziej kojarzoną z „rakami” chemioterapię. Stąd, na początku stan wiedzy o tym, czego można się spodziewać i czym jest ta choroba, może być bardzo skąpy, a jest konieczny, aby pacjent zrozumiał proponowane mu leczenie – jego korzyści i ryzyko.

Dodatkowo, jeśli weźmiemy również pod uwagę nowoczesne, holistyczne podejście do leczenia, czyli uwzględnimy w przebiegu choroby nowotworowej potrzebę współpracy z lekarzami pokrewnych dziedzin w zabezpieczeniu objawów działań niepożądanych, wsparcia dietetycznego, emocjonalnego, omówienia możliwości dotyczących aktywności seksualnej, zabezpieczenia płodności czy adekwatnej aktywności fizycznej – to obszar nowej wiedzy, z jaką pacjent lub jego bliscy „muszą”, a przynajmniej warto by było, aby się zmierzili, może być dużym wyzwaniem.

Podstawowym kryterium poszukiwania tej wiedzy jest znajomość dokładnego rozpoznania. Niemałym zagrożeniem dla poczucia bezpieczeństwa i adekwatności pozyskiwanej wiedzy jest właśnie nieświadomość, jak różnorodną grupą chorób są chłoniaki i poszukiwanie rozwiązań wspólnych dla całej tej grupy. Tymczasem przebieg leczenia chłoniaka Hodgkina jest inny niż chłoniaka DLBCL czy chłoniaka grudkowego. Niebagatelne

znaczenie może mieć też samo umiejscowienie choroby – leczenie chłoniaka DLBCL umiejscowionego np. w węzłach chłonnych będzie ZUPEŁNIE inne niż leczenie chłoniaka DLBCL OUN – czyli umiejscowionego w mózgu. Innymi słowy, pacjenci poszukujący informacji na podstawie bardzo skróconej nazwy, jak np. chłoniak czy chłoniak nieziarniczny, mogą otrzymywać błędne, nieadekwatne informacje. Z jednej strony może to budzić niepotrzebny niepokój, a z drugiej strony nie daje możliwości ewentualnej weryfikacji prawdziwości leczenia, czy np. możliwości zastosowania właściwych programów terapeutycznych.

Niewiedza o dokładnym rozpoznaniu może płynąć z trzech rzeczy – pierwsza to konieczność dopasowania nazwy choroby do przestarzałego systemu ICD10 i wpisania w dokumentację nazwy niestosowanej już w powszechnym obiegu. Druga – to brak doprecyzowanego rozpoznania na wstępnym wyniku badania histopatologicznego, które to rozpoznanie zapada w pamięć pacjenta. Trzecia – to brak świadomości pacjenta, że ta wiedza w ogóle jest ważna. Jednocześnie wiemy, że pacjent mądrze wyedukowany – to pacjent lepiej rozumiejący swoje leczenie. A ponieważ na tę edukację rzadko w obecnych czasach jest dostateczna przestrzeń w gabinecie lekarskim, dlatego szalenie ważne jest upewnienie się, że pacjent dokładnie zna swoją diagnozę i rozumie, że może poszukiwać, a tym bardziej porównywać informacje dotyczące leczenia danego konkretnego, swojego podtypu chłoniaka. Wiedząc jednocześnie, jak wielkim bogactwem, ale i przekleństwem może być powszechna dostępność do internetu oraz wymiany doświadczeń pomiędzy pacjentami na różnych forach czy np. pod gabinetem itd..., warto wskazać pacjentowi właściwe źródła pozyskiwania rzetelnych informacji, tak aby miał przynajmniej szansę pominięcia źródeł wiedzy niebezpiecznej, bądź dotarł do niej odpowiednio przygotowany merytorycznie.

Alicja Prochoń  
Dyrektor Fundacji Pokonaj Chłoniaka

# Wstęp

Organizacje pacjentów – stowarzyszenia, fundacje, grupy wsparcia – powstają najczęściej z chęci pomocy innym. Osoby, które zachorowały na ciężką chorobę, a razem z nimi również ich bliscy, często nie mogą odnaleźć się w nowej rzeczywistości. Szukają odpowiedzi na pytania: Dlaczego zachorowałem? Czy mogę wrócić do zdrowia? Jak poradzić sobie z emocjami, które towarzyszą nam wszystkim podczas diagnozy? Szukają także wskazówek i informacji o tym, jakie leczenie jest dostępne w Polsce, a jakie w Europie.

Również nasza grupa wsparcia, a później stowarzyszenie, powstały dla pacjentów, u których wykryto choroby hematologiczne. Stworzyli ją właśnie pacjenci i ich bliscy – którzy mają już za sobą pewien etap choroby, otrzęsnęli się już po pierwszym szoku i w naturalny sposób chcą pomóc innym, kolejnym osobom, które znalazły się w takiej samej sytuacji i zaczynają swoją ścieżkę życia z chorobą.

Pomagamy pacjentom i ich rodzinom. Robimy to przede wszystkim na grupach wsparcia w mediach społecznościowych, które sami utworzyliśmy lub do których nas zaproszono, abyśmy dzielili się swoją wiedzą. Korzysta z nich co najmniej kilka tysięcy osób. Organizujemy również spotkania stacjonarne i warsztaty wyjazdowe dla pacjentów, na które zapraszani są eksperci. Pacjent może z nimi porozmawiać twarzą w twarz.

Stawiamy na edukację – to dzisiaj podstawa w walce z chorobą i na drodze do wyzdrowienia. Pacjent musi znać swoją ścieżkę leczenia i ją rozumieć. Często informacja, którą otrzymuje w gabinecie lekarza, jest dla niego niezrozumiała – zwłaszcza że towarzyszy mu wówczas ogromny stres. Jako Stowarzyszenie wydajemy więc materiały edukacyjne (poradniki, ulotki) poświęcone konkretnym chorobom. Współpracujemy również

z fundacjami, stowarzyszeniami i grupami wsparcia w Polsce, Europie i na świecie.

Nasze Stowarzyszenie bierze udział w konferencjach, spotkaniach edukacyjnych czy warsztatach, podczas których sami zdobywamy wiedzę, aby potem dzielić się nią na grupach wsparcia. Razem z innymi organizacjami tworzymy wspólne projekty, na przykład „Wiedzą w chorobę” – autorski projekt Amazonek Warszawa Centrum i naszego Stowarzyszenia. Żeby skuteczniej pomagać pacjentom, współpracujemy z Rzecznikiem Praw Pacjenta, Polską Koalicją Pacjentów Onkologicznych, należymy do inicjatywy „Nasz Rzecznik” przy Ogólnopolskiej Federacji Organizacji Pozarządowych i do wielu innych.

Chcę także podkreślić, że jesteśmy bardzo wdzięczni lekarzom i personelowi medycznemu, którzy pomagają naszym pacjentom codziennie w poradniach, przychodniach i podczas pobytu w szpitalu. Współpraca z lekarzami jest dla nas bezcenna.

Nasze Stowarzyszenie założyli pacjenci dla pacjentów. Kiedyś na jednym z wykładów jeden z prelegentów powiedział słowa, które zapadły mi w pamięć i są ze mną do dzisiaj:

„bo nikt nie zrozumie pacjenta tak jak drugi pacjent”. To najszczęsza prawda. I dlatego właśnie wstuchujemy się w potrzeby pacjentów, konsultujemy z nimi wszystkie nasze projekty, tak aby odpowiadały na nasze wspólne potrzeby.

„Nie możesz zmienić całego świata, ale możesz zmienić świat jednego człowieka”

Katarzyna Lisowska  
Stowarzyszenie Hematoonkologiczni

## Rozdział 1

# Perspektywa pacjentów

Krzysztof Jakubiak

Modern Healthcare Institute

*Nowotwór układu chłonnego stanowi poważne wyzwanie dla osoby zdiagnozowanej. Moment rozpoznania choroby radykalnie zmienia życie i sprawia, że walka z nią staje się jednym z głównych, a przeważnie najważniejszym celem. Wokół niej zaczyna się koncentrować całe życie pacjenta. Razem z nim zaabsorbowana jest jego rodzina i otoczenie, co sprawia że koszty społeczne choroby należy uznać za bardzo wysokie. Ścieżka pacjentów z chłoniakami jest zróżnicowana, uwarunkowana w dużej mierze odpowiedzią organizmu na zastosowane leczenie. Podobnie zróżnicowane są postawy pacjentów i strategia postępowania lekarzy.*

Mimo znacznego zróżnicowania postaw ścieżek diagnostyczno-terapeutycznych pacjentów z nowotworami układu chłonnego przeżywają oni wiele podobnych sytuacji, zmagają się z tymi samymi barierami i mają wiele spójnych obserwacji. Podstawą do opisanego perspektywy pacjentów stanowiło jakościowe badanie ankietowe, przeprowadzone w grupie 23 pacjentów. Osoby biorące udział w badaniu reprezentowały różne typy i stadia rozwoju choroby, były leczone przez ośrodki z 11 województw i znajdowały się na różnych etapach terapii.

Ich spostrzeżenia, zebrane na podstawie otwartych pytań, odnosiły się do najważniejszych kwestii dotyczących walki z chorobą nowotworową, takich jak diagnoza, zrozumienie choroby, ścieżka diagnostyczno-terapeutyczna napotykane trudności i wpływ choroby na jakość życia.

### 1.1. Diagnoza

Postawienie diagnozy w przypadku pacjentów, którzy brali udział w badaniu, od wystąpienia pierwszych objawów trwało od 6 tygodni do półtora roku. Większość pacjentów podawała tutaj czas 3–9 miesięcy, przy czym niemal połowa z nich podkreślała, że ich objawy w pierwszym okresie były bagatelizowane przez nich samych oraz lekarzy, do których początkowo się zgłosili.

Część z nich została na samym początku błędnie zdiagnozowana i nieprawidłowo leczona. Kilka osób oceniło, że wykrycie choroby nastąpiło przypadkowo. W wielu przypadkach pacjenci część konsultacji lub badań diagnostycznych wykonywali prywatnie, poza systemem publicznej ochrony zdrowia.

”Pojawił mi się olbrzymi węzeł pod żuchwą.

Prócz tego węzła nie było żadnych objawów, leczono mnie na anginę z 3 miesięcy. Później prywatnie wyciąłem węzeł i wystąpiłem do badań. Okazało się, że to chłoniak. Od ujawnienia się węzła do podania chemii minęło jakieś 6 miesięcy.”

”Diagnozowano mnie około 9 miesięcy, w tym jest czas około 3 miesięcy, kiedy lekarz POZ pomimo wszystkich tych objawów uspokajała mnie, że to jakaś infekcja.”

”Choroba zaczęła się 2 lata temu, objawy to bóle brzucha i poty nocne, diagnoza 6–8 tygodni przy wszystkich badaniach robionych prywatnie.”

Reakcja pacjentów na rozpoznanie nowotworu układu chłonnego była zwykle podobna – duży szok, ogromne zmiany w codziennym życiu i szukanie wsparcia wśród najbliższych osób. Niemal wszyscy wspomnieli o konieczności zrezygnowania z pracy zawodowej – całkowicie lub na czas leczenia. Również bardzo wiele osób wspomniało o tym, że straciło część kontaktów społecznych, doświadczyło sytuacji, w której niektórzy znajomi wycofali się z kontaktów, a oni ze swojej strony również musieli ograniczyć aktywność społeczną, obawiając się zakażeń (m.in. w kontekście pandemii COVID-19).

Kilka osób potraktowało diagnozę jako mobilizację do walki o swoje zdrowie i życie, co przerodziło się np. w inne ułożenie sobie życia, przeprowadzki, przejście na rentę. Podkreślano także duży wpływ choroby na życie rodzinne, co oznaczało np. zdanie się na opiekę bliskich osób, poczucie zaniedbania dzieci czy partnerów, ale także wzmocnienie więzi z najbliższymi osobami. Niektórzy pacjenci spotykali się jednak z niezrozumieniem ze strony otoczenia, wycofaniem się i obawami przed kontaktem. Pojawiło się także kilka głosów o załamaniu nerwowym, nerwicy czy rozpacz. Pacjenci zwracali również uwagę na to, że źle znoszą współczucie czy pocieszenie ze strony innych osób, a raczej oczekują i potrzebują praktycznej pomocy, wsparcia w codziennym życiu.

*„Z mamą polepszył mi się kontakt, we wszystkim mi pomaga, ponieważ jestem młodą osobą. W trakcie rozpoznania choroby byłam bezrobotna. Utraciłam kontakt z większością znajomych, została tylko jedna przyjaciółka.”*

*„Zwolniono mnie z pracy. Zatajono moją chorobę przed innymi pracownikami, mimo że w trakcie chemioterapii pracowałam (nie przedłużono mi umowy po przeszczepie). Rodzina i partner nie potrafili mnie wspierać emocjonalnie, nie poszli do terapeuty. Walczyłam sama. Nie mam już przyjaciół – wiele osób (zachorowałam przed trzydziestką) postanowiło mnie unikać. Musiałam wyprowadzić się z wynajmowanego mieszkania i zamieszkać z babcią. Rodzina i partner pomagali fizycznie. Została mi dwójka znajomych z dziesięciu.”*

*„Rodzina bardzo mi pomogła. O pracy na rok musiałem zapomnieć. Znajomi bali się odzywać... (dla mnie niezrozumiałe i niefajne). Obecnie wszystko w normie.”*

## 1.2. Zrozumienie choroby

Niemal wszyscy pacjenci ocenili, że dobrze rozumieją swoją chorobę, jej stopień zaawansowania i procedury medyczne, którym są poddawani. Niemal wszyscy podali internet jako źródło wiedzy, kilka osób wskazało przy tym specyficzne strony internetowe czy grupy dyskusyjne prowadzone przez organizacje pacjenckie. Co trzeci osoba wymieniła lekarzy jako źródło wiadomości o chorobie, a niektóre z nich dodatkowo podkreśliły, że specjalnie przygotowywały się (na podstawie internetu) do spotkań z lekarzami, aby zrozumieć medyczny język i terminologię. Kilka osób wskazało także na publikacje naukowe, m.in. w języku angielskim, oraz książki medyczne. Pojawił się tylko jeden głos od osoby, która nie była zainteresowana pogłębianiem wiedzy na temat swojej choroby i za swój główny cel uznała jej pokonanie, a nie zbieranie informacji.

*„Myślę, że mniej więcej potrafię wytłumaczyć chorobę. Wiedzę zdobyłam od lekarzy z oddziału hematologicznego oraz z internetu.”*

*„Chorobę rozumiem, dowiedziałam się z internetu, z artykułów naukowych i organizacji.”*

*„Tak, rozumiem, wiedza od lekarzy i od fundacji Pokonaj Chłoniaka, dużo webinarów.”*

Wiele osób czuje się traktowanych przez lekarzy zdawkowo, „taśmowo”, bez empatii czy serdeczności. Podkreślają, że po stronie personelu medycznego brakuje chęci lub umiejętności skutecznej komunikacji, przekazania wyczerpujących informacji, a także zrozumienia, że pacjenci mają niedostateczną wiedzę, aby zrozumieć terminologię medyczną.

*„Czasami mam wrażenie, że sprzątaczką w szpitalu ma więcej empatii. Możliwe, że mam pecha, ale trafiam na samych lekarzy, którym jest to obojętne, czy wyzdrowieję.”*

„Opieka medyczna według mnie nie jest wystarczająca, diagnoza trwała 5 miesięcy i mimo to precyzyjnie nie określono rodzaju chłoniaka. Badania histopatologiczne trwały 6–8 tygodni. Nie miałam wizyty u hematologa, gdyż zaczęto od chirurga onkologa, który na korytarzu chirurgii zerknął na wynik histopatologiczny i powiedział: to już nie my, tylko hematologia, i poszedł. Zostałam sama i wypadłam z systemu.”

„Ogromna obojętność personelu medycznego w stosunku do chorego, brak empatii, człowieczeństwa, odrobiny serdeczności i zrozumienia, my nie umiemy czytać w myślach lekarzom.”

### 1.3. Ścieżka diagnostyki i leczenia

Wydaje się, że w jakości opieki medycznej nad pacjentami występują ogromne różnice, w zależności od placówki medycznej, do której trafili. Niektórzy z nich deklarują, że czują się dobrze leczeni i znajdują się pod dobrą opieką, są zadowoleni i dobrze oceniają lekarzy oraz szpitale. Inni natomiast – i była to większość głosów oddanych w badaniu – wskazywali na mankamenty opieki, wśród których wymieniali przede wszystkim czas oczekiwania na wizyty czy badania oraz słaby kontakt z lekarzem – czy wręcz obojętność ze strony personelu medycznego – owocujący brakiem wiedzy co do choroby i procesu leczenia. Większość osób miało złe wspomnienia związane z kolejkami na oddziałach szpitalnych, warunkami lokalowymi, które tam napotykali, oraz wielogodzinne oczekiwanie na kontakt z lekarzem. Kilka osób narzekało na lekceważące podejście ze strony lekarzy POZ lub onkologów oraz brak lekarza prowadzącego w szpitalu.

Najczęściej i najmocniej podkreślane kłopoty z dostępnością dotyczyły właściwie każdego elementu ścieżki diagnostyczno-terapeutycznej. Niektórzy pacjenci zaraz po diagnozie zetknęli się z problemem, że zaproponowano im leczenie mało nowoczesne, niedające wielkich szans – i dlatego w poszukiwaniu skutecznej terapii podejmowali decyzje o zmianie ośrodka, w tym celu nawet przeprowadzając się do innego miasta. Wielu pacjentów narzekało na zawilości formalne, związane np. z zakresem obowiązywania karty DiLO, wypadaniem z kolejki nie ze swojej winy i niezrozumieniem procedur obowiązujących w systemie ochrony zdrowia. Zwracali uwagę, że karta DiLO nie przyspiesza wizyty u hematologa

a jeśli diagnostykę rozpoczął onkolog, diagnoza chłoniaka powoduje, że pacjent jest odsyłany do innego ośrodka i musi na nowo rozpoczynać umawianie wizyt do poradni hematologicznej.

Pojawiły się także głosy, że ze względu na długi czas oczekiwania pacjenci umawiają się na prywatne wizyty, sami dbają o przeprowadzenie badań diagnostycznych, płacąc za nie prywatnie, i szukają znajomości, aby przyspieszyć kolejne kroki. W jednym przypadku pacjent sam sfinansował terapię CAR-T. Pozytywne głosy na temat konkretnych ośrodków, w których doświadczyli opieki za wysokim poziomie, dotyczyły największych szpitali – Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie i Gliwicach oraz szpitala klinicznego w Rzeszowie.

„Badania i diagnoza u mnie była bardzo szybko. W ciągu tygodnia TK, biopsja, opis biopsji, PET, przewiezienie na hematologię i podanie pierwszej serii chemii. Gorzej teraz, ponieważ brakuje miejsc na oddziale i 3. serię mam opóźnioną ponad tydzień przez brak wolnych łóżek.”

„Pierwotna diagnostyka była zbyt wolna. Kontakt był słaby. Nikt nie wyjaśnił mi, czym jest chłoniak. W szpitalu, gdzie się leczyłam, trafiłam na dobrych specjalistów, ale wielu z nich miało ogromny problem z komunikacją z pacjentem. Trafiłam do Gliwic, a tam na szczęście jakość leczenia hematoonkologicznego jest na wysokim poziomie.”

„Po postawieniu diagnozy w mieście, w którym mieszkalam, pani ordynator oddziału hematologii zaproponowała mi leczenie wyłącznie chemią. Ja już wtedy posiadałam wiedzę, że mogę być leczona i są dostępne w Polsce nowoczesne leki. Nie wyraziłam zgody na takie leczenie. Jestem emerytką, sprzedałam dom w moim rodzinnym mieście, kupiłam mieszkanie w Warszawie i tu otrzymałam w NIO na Ursynowie takie leczenie, tzn. bezpieczne i skuteczne.”

### 1.4. Trudności, jakie napotykać pacjenci

Niemal wszyscy pacjenci zwracają uwagę, że największą trudnością są kolejki, czyli przede wszystkim długie oczekiwanie na wizyty u hematologów. Czekają także na badania diagnostyczne (tomografię komputerową, biopsję), na



ich wyniki, na przyjęcie do szpitala, na rozpoczęcie leczenia. Drugim ogromnym problemem jest brak koordynacji opieki i brak kierowania, co mają robić. Wiele osób podkreśla, że po prostu otrzymali informację, że mają sobie poszukać lekarza, placówki czy wybrać sposób leczenia – i zostali w tym osamotnieni, bez wsparcia z poczuciem braku odpowiedniej wiedzy. Wskazywano także na brak wsparcia psychologicznego oraz ograniczenia spowodowane przez pandemię COVID-19.

„Karta DiLO niestety w moim przypadku nie za bardzo przyspieszała procedurę diagnostyczną. Działa dopiero przy leczeniu. Brak opieki kompleksowej dla pacjentów w remisji...”

„Pozostawienie samej sobie przez szpital, który mnie zdiagnozował. Był to szpital płucny. Kazano mi poszukać sobie hematologa, nie wyjaśniono choroby, drogi leczenia itd.”

„Największe trudności to właśnie problemy zdrowotne które wyszły na TK, którymi dodatkowo sama muszę się zająć, co się wiąże z narażeniem na kontakt z chorymi w przychodniach. I długi okres czekania u innych specjalistów, mimo że to może być związane z chłoniakiem.”

Osobnym, bardzo dużym problemem dla pacjentów jest brak lekarza prowadzącego i konieczność odbywania wizyt w kilku miejscach równolegle (np. radioterapia w jednym ośrodku, chemioterapia w innym). Jedynie trzy ankietowane osoby oświadczyły, że mają tylko jednego lekarza prowadzącego w jednym ośrodku. Pozostałe mówiły o tym, że ich lekarze prowadzący się zmieniali, a nawet jeśli wiadomo było, kto nim jest, to jednak byli leczeni przez wielu innych specjalistów (np. zastępujących lekarza prowadzącego w czasie jego nieobecności, zmieniających się bez wyraźnej przyczyny, zajmujących się tylko jednym elementem – np. chemioterapią).

„Brak lekarza prowadzącego. Raz bez możliwości konsultacji kazano mi w ciągu 24 godzin wybrać między chemią BGD a BEACOPP. To było dla laika zbyt trudne zadanie. Wybrałam dobrze, ale bałam się, że wybiorę źle.”

„Leczenie odbywa się w jednym szpitalu, lekarza też mam jednego, ale bardzo często nieobecnego w klinice i w zastępstwie kto popadnie.”

„Diagnoza na onkologii, potem przewiezienie na hematologię. Miałam lekarza prowadzącego, który się interesował moim losem, jednak na samych kursach chemioterapii zajmowało się mną bardzo wielu lekarzy. Aktualnie jestem pod opieką prowadzącej w przychodni.”

### 1.5. Wpływ choroby na jakość życia

Choroba nowotworowa dla znacznej części pacjentów spowodowała pogorszenie ich sytuacji finansowej. Pierwszym, podstawowym powodem była konieczność odejścia z pracy. Nie dotyczyło to osób starszych, będących już na emeryturze, którzy deklarowali stabilność swojej sytuacji, aczkolwiek przy niskim poziomie dochodów i skromnych wydatkach. Odejście z pracy wpływało zresztą nie tylko na materialne warunki życia, ale również na stan psychiczny, poczucie własnej wartości i samodzielności. Dla części osób choroba pociągnęła za sobą konieczność uzależnienia od innych, przede wszystkim najbliższej rodziny (męża, rodziców).

Drugim nakładającym się problemem związanym z chorobą nowotworową były wyższe wydatki na zdrowie, czyli wydatki na prywatne wizyty u specjalistów, badania czy też dojazdy do szpitala. Mało kto był w stanie pozyskać dodatkową pomoc finansową ze strony państwa lub samorządów (renta, zasiłki), zdecydowana większość pacjentów stała się obciążeniem dla swojej rodziny – co odnotowywali z żalem i poczuciem niższej wartości.

„Zwolnienie chorobowe, niższe świadczenia. Problemy w pracy męża, który bierze zwolnienia, aby opiekować się dziećmi podczas mojej hospitalizacji. Wydatki na prywatnych specjalistów i badania, które miały przyspieszać diagnozę.”

„Odeszłam z pracy i jestem na utrzymaniu najbliższych.”

„Póki co nie zmieniła. Gorsza sytuacja może się zdarzyć, jeżeli musiałabym przejść na rentę.”

### 1.6. Wnioski i potrzeby pacjentów

Pacjenci z nowotworami układu chłonnego, którzy przez co najmniej kilka lat mają do czynienia z systemem ochrony zdrowia i placówkami medycznymi, dzielili się swoimi wnioskami i wskazywali na swoje potrzeby, które obecnie nie są do końca zaspokojone.

Pierwszym najważniejszym wnioskiem i potrzebą, którą zgłaszają pod wpływem trudności z dostępem do świadczeń medycznych, jest zwiększenie liczby lekarzy hematologów oraz liczby placówek lub oddziałów, które zajmowałyby się leczeniem chłoniaków. Wskazywane są także niedostatki wiedzy lekarzy, głównie POZ, w zakresie nowotworów krwi, co bezpośrednio przekłada się na wydłużenie procesu rozpoznawania choroby. Pacjenci zwracali także uwagę na nierówny dostęp do leczenia, z powodu różnic jakości opieki pomiędzy różnymi placówkami oraz na to, że w wielu przypadkach tylko wiedza pacjenta i asertywne podejście pozwala mu otrzymać najnowocześniejsze leczenie. Dostęp do nowoczesnych terapii stanowi dla wielu osób nadzieję na skuteczniejsze leczenie, a jednocześnie zdają sobie sprawę z tego, że nie każdy pacjent ma na nie szansę. Pacjenci mówią także o potrzebie lepszej organizacji diagnostyki, tak aby była dokonywana szybciej i nie trzeba było powtarzać niektórych badań.

- ”Potrzeba więcej specjalistów i zdecydowanie więcej informacji o objawach. Byłam późno zdiagnozowana, ponieważ nie miałam zielonego pojęcia, że problemy, z którymi się zmagalam, to objawy poważnej choroby. Chłoniaki są mało znanym problemem i wielu ludzi w ogóle nie słyszało o tego rodzaju chorobie. Poza tym słabe wsparcie ze strony psychologów.”
- ”Szerszego dostępu do nowych metod leczenia, badań klinicznych, refundacji leków, wsparcia psychologa.”
- ”Niech inwestują w badania kliniczne, szukają nowych metod leczenia. Cały czas leczenie chłoniaków to loteria... jeden pacjent ma szczęście i reaguje na leczenie, a drugi z tą samą diagnozą umiera na oddziale... Trzeba to zmienić, szukać rozwiązań. Tym bardziej że chorują młodzi ludzie, aktywni zawodowo!”
- ”Czas oczekiwania na diagnozę można było skrócić, niestety nawet karta DiLO nie przyspiesza wizyty u hematologa. Trafiłam najpierw do onkologa, który trochę zbagatelizował moją sytuację.”

Ponad połowa osób ankietowanych wskazała, że dla pacjenta bardzo ważne jest wsparcie mentalne, otoczenie opieką psychologiczną nie tylko jego, ale również

jego rodziny. Pomoc psychologiczna była wymieniana równie często jak potrzeba lepszego dostępu do sprawdzonych informacji na temat choroby i metod jej leczenia. Dlatego pacjenci proponują, aby w szpitalach organizować warsztaty psychologiczne, zapewniać wsparcie psychologa i poprawiać empatyczne podejście wszystkich lekarzy do pacjenta. Pytani o to, czego najbardziej brakuje w systemie opieki, wskazywali głównie na ograniczone zasoby, poziom edukacji oraz niedostatki organizacyjne.

- ”Na pewno większej liczby placówek, wsparcia psychologicznego, pozytywnego nastawienia lekarzy do pacjentów, bo połowa jest już chyba wypalona zawodowo.”
- ”Szybkie wizyty, karta DiLO, która działa, a nie ustawia cię w kolejce za dwa miesiące. Psychologa brakuje nieustannie. W każdym szpitalu powinien być pokój wsparcia, do którego można w każdej chwili wejść. Lepsze refundacje na leki, mimo refundacji rachunki są wysokie, a to dużo jak na człowieka, który utracił pracę przez chorobę i nie dostał renty. Lepsza pomoc finansowa od państwa, aktualnie żyję za 700 zł, podczas choroby było to 0 zł.”
- ”Brakuje wiedzy lekarzom POZ o objawach chłoniaka, szybkiej ścieżki diagnozowania i aby wszystkie jednostki w Polsce – mam na myśli w mniejszych miastach – proponowały pacjentom takie samo leczenie jak duże ośrodki.”

#### Informacje o badaniu

Podstawą do analizy postaw i ścieżek pacjentów z chłoniakami było badanie opinii, dobrowolne, przeprowadzone w grupie osób chorych metodą ankiety wypełnianej online. Odbyło się w czerwcu 2023 roku. Ankieta zawierała pytania otwarte, dające możliwość przedstawienia własnego punktu widzenia i ocen o charakterze jakościowym. Kwestie ilościowe, mierzalne, w założeniu badania miały charakter drugorzędny.

Pacjenci biorący udział w badaniu znajdowali się na rozmaitych etapach choroby i leczenia, od przyjęcia pierwszej dawki chemioterapii, przez kolejne wznowy i remisje, po stan 6 miesięcy po przeszczeniu szpiku. Jedna osoba brała udział w badaniu klinicznym nowego leku, w przypadku innej przerwano leczenie po podaniu pierwszej linii chemioterapii z powodu złego stanu organizmu.

W badaniu wzięło udział 7 mężczyzn oraz 16 kobiet. Średni wiek respondentów wynosił 42 lata. Pochodzili z 11 województw (najwięcej: zachodniopomorskie i podkarpackie – po 4 osoby, mazowieckie i dolnośląskie – po 3 osoby, wielkopolskie i śląskie – po 2 osoby).

## Rozdział 2

# Ścieżka diagnostyczno-terapeutyczna pacjentów chorych na nowotwory układu chłonnego

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Wróbel,  
Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytecki Szpital Kliniczny  
im. Jana Mikulicza Radeckiego we Wrocławiu

*Ścieżki diagnostyczno-terapeutyczne pacjentów z nowotworami układu chłonnego są zróżnicowane, ponieważ wyróżniamy kilkadziesiąt podtypów histologicznych czy molekularnych chłoniaków. Podstawą diagnostyki chłoniaków jest ocena histopatologiczna uzupełniona o badania immunofenotypu, genetyczne i molekularne. Informację o typie choroby otrzymuje pacjent, od którego pobrano węzeł chłonny czy też zmienioną przez chłoniaka tkankę, jako wynik badania histopatologicznego po ocenie specjalistycznej. W klasyfikacji poszczególnych typów chłoniaków przyjmowane są różnorodne kryteria podziału.*

Chłoniaki możemy klasyfikować w zależności od rodzaju limfocytów, z których się wywodzą – na pochodzące z limfocytów B, limfocytów T oraz komórek NK. W naszej szerokości geograficznej, czyli w Europie i Ameryce Północnej, około 85–86 proc. przypadków stanowią chłoniaki wywodzące się z limfocytów B. Fakt ten ma również znaczenie terapeutyczne, ponieważ na powierzchni limfocytów B znajduje się antygen CD20, przeciwko któremu skierowane są przeciwciała monoklonalne, używane w leczeniu chłoniaków, na przykład rytuksymab czy obinutuzumab. A zatem przewaga tego typu choroby

w polskiej populacji oznacza, że w leczeniu chłoniaków u naszych pacjentów możemy stosować terapie celowane. Chłoniaki związane z limfocytami T w naszej szerokości geograficznej są znacznie rzadsze, podobnie jak rzadsze są chłoniaki wywodzące się z komórek NK.

Chłoniaki możemy również podzielić na podstawie ich klinicznego przebiegu – wyróżniamy chłoniaki bardzo agresywne, agresywne i indolentne. Wśród chłoniaków bardzo agresywnych, czyli o dużej dynamice proliferacji, mamy dwa rodzaje – chłoniak Burkitta i chłoniak

**Tabela 1.** Immunofenotypowanie chłoniaków

typ chłoniaka	fenotyp
chłoniak linii B	CD20, 22, 5, 19, 10, 23, Ig
chłoniak linii T	CD2, 3, 7, 4, 8
chłoniak z komórek NK	CD7, 16, 56
chłoniak Hodgkina	CD30, 25, 15, 45

**Tabela 2.** Zachorowalność według typu rozrostu

typ rozrostu	zachorowalność
chłoniaki z komórek B	86%
chłoniaki z komórek T	12%
chłoniaki z komórek NK	2%

**Tabela 3.** Podział kliniczny chłoniaków

rodzaj	przeżycie bez leczenia	wyleczalność	postępowanie
chłoniaki nie-Hodgkina	indolentne	lata	tylko we wczesnych stadiach obserwacja chemioterapia
	agresywne	miesiące	możliwa chemioterapia
	wysoce agresywne	tygodnie	możliwa chemioterapia
chłoniak Hodgkina	wszystkie podtypy	miesiące – lata	możliwa w większości przypadków chemioterapia

limfoblastyczny. Chłoniak Burkitta – to choroba, którą trzeba traktować jako stan nagły w hematologii, ponieważ następuje w nim bardzo szybka proliferacja. Czas podwojenia może w nim wynosić nawet mniej niż 24 godziny, dlatego wymaga bardzo szybkiego działania diagnostycznego i terapeutycznego. Chłoniaki agresywne tworzą dużą grupę, a najczęściej występującym – około 35 proc. wszystkich przypadków – jest chłoniak rozlany z dużych limfocytów B. Natomiast spośród chłoniaków indolentnych, czyli przewlekłych, najczęściej spotykanym – około 25 proc. wszystkich przypadków – jest chłoniak grudkowy. Do chłoniaków zaliczana jest również przewlekła białaczka limfocytowa, ponieważ wywodzi się z układu chłonnego. Chłoniaki mogą bowiem prowadzić do naciekania szpiku i mieć postać białaczkową.

Osobną chorobą jest chłoniak Hodgkina, czyli ziarnica złośliwa, także wywodząca się z limfocytów B. Występuje stosunkowo rzadko i jest o tyle specyficzna, że mamy do czynienia z dwoma szczytami zachorowań – osób w wieku 20–30 lat oraz po 50. roku życia.

### 2.1. Zróżnicowanie postępowania klinicznego w zależności od stopnia agresywności choroby

Ścieżki kliniczne pacjentów z nowotworami układu chłonnego są różnorodne, co wynika z różnych typów i przebiegu klinicznego choroby.

Podział na chłoniaki wysoce agresywne i agresywne oraz indolentne ma duże znaczenie, ponieważ strategia postępowania zależy właśnie od postaci choroby.

Agresywne i bardzo agresywne chłoniaki bez leczenia prowadzą do szybkiej śmierci, w okresie liczącym w tygodniach lub miesiącach. Jednocześnie są to choroby o dużym odsetku wyleczalności, o ile leczenie zostanie rozpoczęte jak najszybciej. To jest zgodne z ogólną zasadą postępowania w onkologii, według której im szybsze rozpoznanie, im szybsze rozpoczęcie leczenia, tym lepsze efekty może ono przynieść. Reguła ta jednak niekoniecznie obowiązuje w przypadku chłoniaków indolentnych. W większości przypadków – około 80 proc. – choroba tego typu jest rozpoznawana w stadium zaawansowanym, czyli trzecim lub czwartym.

Podział zaawansowania chłoniaków w skali Ann Arbor wyróżnia cztery stadia choroby. Stadia I i II są uważane za wczesne, natomiast III i IV – za stadia zaawansowane. Do oceny używa się prostej metody, w której granicą oceny nowotworu jest przepona: jeśli pacjent ma zajęty jedną grupę węzłów chłonnych po jednej stronie przepony, uznaje się, że ma pierwszy stopień choroby. Jeśli zajęte są dwie lub więcej grup węzłów po jednej stronie przepony – uznajemy to za stadium drugie. Jeśli zmiany występują po obydwu stronach przepony, określamy to jako stadium trzecie, a stadium czwarte – jeśli dodatkowo zajęte są jeszcze inne narządy, na przykład przy nacieku szpiku w kierunku wątroby czy płuc.

### 2.2. Strategia postępowania w chłoniakach indolentnych

Jak już zostało wspomniane, chłoniaki indolentne są zwykle rozpoznawane w stadiach zaawansowanych, czyli

trzecim lub czwartym. Uchodzą one za chorobę, z której nie możemy pacjenta trwale wyleczyć. Ale to nie oznacza, że osoba chora nie ma żadnych perspektyw, ponieważ jesteśmy w stanie chorobę skutecznie kontrolować. W wielu przypadkach charakteryzuje się ona małą dynamiką. Około 40 proc. pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka indolentnego, czyli na przykład chłoniaka grudkowego, nie wymaga leczenia w okresie 5-letniej obserwacji. Choroba nie powoduje żadnych istotnych szkód, a pacjent ma jedynie powiększone węzły chłonne.

Badania wykazują, że u pacjentów z chłoniakami indolentnymi natychmiastowe wdrożenie leczenia wyłącznie na podstawie powiększenia węzłów chłonnych, jeśli pacjent nie spełnia innych kryteriów, nie wydłuża życia. Choroba nie rozwija się, sytuacja jest stabilna, pacjent pozostaje w obserwacji. Natomiast jeśli pojawiają się cechy progresji choroby, wyrażające się np. pogorszeniem się ogólnego stanu chorego, szybkim narastaniem węzłów chłonnych, pojawieniem się anemii, powiększeniem śledziony z uciskiem na inne narządy – wówczas taki pacjent wymaga rozpoczęcia terapii. Terapia jest nakierowana na kontrolę choroby. Strategia postępowania w stadiach zaawansowanych ma na celu uzyskanie remisji oraz utrzymanie pacjenta przy życiu w dobrym komforcie, co udaje się osiągnąć, a mediany przeżycia sięgają 10–12 i więcej lat. A zatem, mimo że choroba formalnie nie jest uleczalna, pacjent ma szansę na wieloletnie przeżycie.

Kryteria skłaniające do rozpoczęcia aktywnego leczenia w chłoniakach indolentnych zostały zdefiniowane przez kilka grup badawczych. Przykładowo, grupa francuska określa to następująco: duża masa węzłowa (ponad 7 cm), zajęcie więcej niż 3 grup węzłów i każdy większy niż 3 cm, duża śledziona – powyżej 16 cm, ucisk na inne narządy (np. żołądek), wysięk do jamy otrzewnej, wystąpienie małopłytkowości, wysoka liczba limfocytów komórek chłoniakowych we krwi. Jeśli spełni jedno z tych kryteriów – taki pacjent wymaga leczenia.

Jeśli w pewnym punkcie rozwoju chłoniaka indolentnego pacjent spełni kryteria kwalifikujące do rozpoczęcia terapii, jest leczony z zamiarem osiągnięcia całkowitej remisji. Badania wykazują bowiem, że uzyskanie całkowitej remisji wydłuża czas przeżycia, nawet jeśli prawdopodobnie wystąpi wznowa, ponieważ choroba nie jest wyleczalna w zaawansowanych stadiach. Stosujemy leczenie oparte na przeciwciałach CD20, czyli rytuksymab lub obinutuzumab, zwykle w skojarzeniu z chemioterapią. Może to być schemat CHOP, podobnie jak w chłoniakach agresywnych,

ale także schematy łagodniejsze, jak na przykład CVP (cyklofosamid, wikrystyna, prednizon). Na wybór schematu wpływa stan zdrowia pacjenta, stadium zaawansowania choroby, ewentualne schorzenia współistniejące, wiek. Możemy także zaobserwować zmiany schematów – pojawiają się nowe leki, dzięki czemu mamy coraz więcej możliwości wyboru.

**Strategia aktywnej obserwacji w przypadku chłoniaków indolentnych stanowi pewną osobliwość w stosunku do ogólnych zasad postępowania w onkologii, zwłaszcza większości guzów litych, gdzie szybkie rozpoznanie i wdrożenie leczenia jest kluczowe dla jego skuteczności.**

Wynika to z biologii nowotworu, który rośnie bardzo powoli, a ponadto bardzo często występuje u osób starszych. Aby to zweryfikować, prowadzono badania kliniczne, w ramach których rozpoczynano leczenie po rozpoznaniu choroby, mimo że pacjenci byli bezobjawowi. Przy długiej obserwacji okazało się, że wczesne wdrożenie leczenia nie przedłuża życia chorym, natomiast naraża ich na niepotrzebną toksyczność, związaną z podawanymi lekami. A zatem, skoro w wielu przypadkach pacjentom ze zdiagnozowanym np. z chłoniakiem grudkowym przez kolejne lata nic się nie dzieje, dobrze się czują, prowadzą normalne życie i są aktywni zawodowo – nie ma powodu do interwencji. Podobnie jest w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej, którą także można uznać za chłoniaka indolentnego.

Również chłoniak Hodgkina charakteryzuje się dosyć powolnym przebiegiem. Stopień wyleczalności jest wysoki, sięga 80–90 proc. pacjentów wyleczonych za pomocą pierwszej linii leczenia, a kolejne linie pozwalają wyleczyć wiele kolejnych osób. Z tego powodu staramy się więc podejmować leczenie możliwie szybko. Wybór terapii i jej intensywność w odniesieniu do osób młodych jest szczególnie istotną kwestią ze względu na ewentualne zachowanie płodności. Wysoce efektywne terapie chłoniaka Hodgkina, które są obecnie dostępne, muszą być tak dobrane, żeby pacjentka miała możliwość w przyszłości zostania matką. Młodych pacjentów dotyka także w znacznym stopniu kwestia odległych

skutków leczenia, czyli na przykład kardiotoxycyzość lub występowanie wtórnych nowotworów.

### 2.3. Strategia postępowania w chłoniakach agresywnych

W leczeniu chłoniaków bardzo agresywnych wykorzystujemy fakt, że chociaż występuje w nich bardzo duża proliferacja, to są jednocześnie podatne na leczenie. W tym typie choroby leczenie powinno być wdrożone jak najszybciej. Polega ono na intensywnej politerapii, prowadzonej według schematów wielolekowych, dzięki którym 60–70 proc. pacjentów może zostać wyleczonych, a przy wcześniejszym rozpoznaniu – nawet więcej.

**Leczenie chłoniaków agresywnych przez wiele lat opierało się na politerapii skojarzonej z leczeniem celowanym, głównie rytuksymabem, czyli standardzie R-CHOP (cyklofosamid, doksorubicyna, wikrystyna, prednizon i rytuksymab).**

Wyniki badań opublikowane w ostatnim czasie wskazują, że dołączenie do tej chemioterapii jeszcze przeciwciała (polatuzumabu) poprawia wyniki leczenia w pierwszej linii leczenia chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów B.

Ponieważ jest to leczenie dosyć intensywne, przed jego wdrożeniem potrzebne jest przeprowadzenie wielu badań, mających na celu ocenę, czy pacjent jest dobrym kandydatem do terapii. Obejmują one określenie stadium zaawansowania choroby, wydolności narządów pacjenta, m.in. stanu serca, a także weryfikację, czy nie występuje np. przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, wirusem HIV czy niedobory odporności.

Stadium choroby oceniane jest za pomocą badań obrazowych, optymalnie za pomocą badań PET-CT, które pozwalają najbardziej precyzyjnie ocenić rozległość zmian chorobowych, lub też za pomocą tomografii komputerowej. Od stadium zaawansowania choroby zależy również liczba podawanych cykli chemioterapii lub ewentualne skojarzenie z immunoterapią. Cykle podawane są w odstępach 21 dni. O ile stan zdrowia na to pozwala, może to być leczenie ambulatoryjne, dzięki czemu pacjent nie musi być hospitalizowany. Standardowo leki podaje się 6 razy. Leczenie monitorowane

jest badaniami obrazowymi, aby sprawdzić odpowiedź pacjenta. Celem terapii jest uzyskanie tzw. całkowitej remisji choroby, czyli wycofanie się zmian na tyle, że nie są widoczne.

### 2.4. Leczenie nawrotów agresywnych typów choroby

Uzyskanie całkowitej remisji choroby oraz brak nawrotu choroby w okresie 5 lat pozwala nam uznać, że pacjent jest wyleczony. W praktyce u części pacjentów, do 30 proc., nawet mimo uzyskania całkowitej remisji choroby, dochodzi do nawrotu. Najczęściej ma on miejsce w ciągu pierwszych dwóch lat od zastosowania pierwszej linii leczenia terapii chłoniaka agresywnego. Po wznowie strategia postępowania jest już inna. Jeśli dojdzie do nawrotu np. chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów B, zwykle stosowana jest tzw. chemioterapia ratunkowa. Oznacza to bardziej intensywne leczenie, które może być również wspomagane autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Podejmując decyzję o intensyfikowaniu leczenia, wychodzimy z założenia, że skoro chemioterapia zastosowana w pierwszej linii nie pozwoliła całkowicie wyeliminować choroby, leczenie musi być silniejsze.

Tak intensywne leczenie w drugiej linii nie może być zastosowane u każdego pacjenta z uwagi na wysoką toksyczność. Dzięki rozwojowi nowych technologii mamy jednak wiele nowych narzędzi, które pozwalają leczyć większą liczbę pacjentów w nawrocie choroby, niekoniernie za pomocą intensywnej i toksycznej chemioterapii. Jest to przede wszystkim immunoterapia, głównie terapie CAR-T, czyli genetycznie zmodyfikowane limfocyty pacjenta nakierowane na antygen CD19, czyli na zwalczanie komórek chłoniakowych. CAR-T jest obecnie w Polsce refundowana, co prawda jeszcze nie po pierwszym nawrocie, ale po drugim i kolejnych. Wykazuje skuteczność w około 40 proc. przypadków, pozwalając na długoterminowe remisję, co sprawia, że można je określić jako „wyleczenie” pacjenta. Dane z badań klinicznych wskazują, że terapia CAR-T jest skuteczna również u pacjentów z pierwszym nawrotem, szczególnie jeśli wystąpił on w czasie nie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia leczenia w pierwszej linii.

W leczeniu pacjentów po nawrocie choroby możemy stosować także nowe przeciwciała, m.in. polatuzumab wedotyny, skierowany przeciwko antygenowi CD79, czy tafasitamab, skierowany przeciwko antygenowi CD19. Od niedawna dysponujemy także nową grupą leków, która jest bardzo obiecującym kierunkiem w leczeniu

chłoniaków – to przeciwciała bispecyficzne. Są one skierowane przeciwko dwóm antygenom – z jednej strony zawsze obecnemu w komórkach chłoniakowych antygenowi CD20, a jednocześnie antygenowi CD3, który przyciąga limfocyty T odpowiedzialne za odporność komórkową. Ta forma terapii jest obecnie intensywnie badana i rozwijana, wiele nowych leków z tej grupy zostało zarejestrowanych lub znajduje się na progu rejestracji. Możemy się spodziewać znaczącego postępu w tym obszarze.

## 2.5. Prognozowanie przebiegu choroby

Określenie rokowania u chorych na chłoniaki agresywne nie jest łatwe. Wieloletnim standardem jest Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny IPI (*International Prognostic Index*). Przy jego określeniu bierze się pod uwagę proste czynniki, takie jak wiek i stan sprawności pacjenta, aktywność dehydrogenazy mleczanowej, stan zaawansowania choroby wg Ann Arbor oraz liczbę lokalizacji pozawęzłowych. Na podstawie wskaźnika IPI, jeśli pacjent nie ma wymienionych dodatkowych czynników ryzyka, możemy określić jego szanse na 5-letnie przeżycie na poziomie około 90 proc. Natomiast wraz z dodatkowymi czynnikami ryzyka szanse pacjenta na trwałe uzyskanie kontroli choroby w okresie 5 lat należałoby oszacować na około 30 proc. Są to jednak szacunki o charakterze statystycznym i nie mogą stanowić podstawy do tego, aby określić jednoznacznie rokowanie u konkretnego pacjenta.

W poszukiwaniu czynników prognostycznych próbuje się wykorzystać rozmaite parametry, jak np. krążące DNA nowotworu we krwi pacjenta. Badamy wówczas masę komórek nowotworowych, mierząc molekularnie DNA chłoniakowe. Monitorowanie tej wartości w trakcie leczenia pozwala wyciągać wnioski rokownicze.

**Wykazano bowiem, że im mniejsza jest ilość DNA nowotworu na początku leczenia, tym lepsze rokowania. Zmniejszanie się tej ilości w trakcie terapii także jest czynnikiem pozytywnym, lepszym niż utrzymywanie się na jednym poziomie.**

Dzięki tej metodzie, nawet jeśli badania obrazowe wykażą zmniejszanie się zajętych węzłów, stwierdzenie obecności DNA nowotworowego daje sygnał, że

choroba nie została wyeliminowana i mamy do czynienia z pacjentem wysokiego ryzyka nawrotu. Mierzenie krążącego DNA nie jest jeszcze standardem diagnostycznym, ale podlega wielu intensywnym badaniom i zapewne w przyszłości zostanie przyjęte jako metoda monitorowania skuteczności terapii, a co za tym idzie – upowszechni się.

Przy występowaniu niektórych rodzajów agresywnych chłoniaków ważną rolę odgrywają mutacje genowe, na przykład mutacja genu C-MYC w chłoniaku Burkitta czy translokacja t(14;18) w chłoniaku grudkowym. Dlatego poprawne rozpoznanie choroby wymaga określenia statusu genów C-MYC, BCL2 i BCL6. Są to markery, które raczej służą do diagnostyki niż monitorowania leczenia i nie stanowią celów terapeutycznych. Nie istnieją jeszcze ukierunkowane terapie, które moglibyśmy stosować. W diagnostyce molekularnej sytuacja zmienia się jednak bardzo dynamicznie. Dzięki technologii sekwencjonowania następnej generacji można badać całe profile genów i na tej podstawie są już opracowane podziały chłoniaków według cech molekularnych. Prawdopodobnie w przyszłości będzie możliwe dobranie leków w zależności od mutacji, które miałyby korygować blokujące szlaki sygnałowe z nimi związane. Znamy już na przykład mutację MYD88, na którą oddziałują inhibitory kinazy Brutona (ibrutynib, acalabrutynib, zanubrutynib).

Z punktu widzenia pacjenta, u którego zdiagnozowany został agresywny chłoniak, leczenie opiera się na intensywnej chemioimmunoterapii. Przebieg choroby może być zróżnicowany, podobnie jak odpowiedź na schematy leczenia, stosowane według obecnych standardów. Z drugiej strony trzeba jednak podkreślić, że pozwalają one na wyleczenie 60–70 proc. osób za pomocą pierwszej linii oraz dodatkowo 30–40 proc. pacjentów leczonych w nawrocie choroby.

## 2.6. Praktyka postępowania i uwarunkowania organizacyjne

Trudno jest jednoznacznie zweryfikować, czy wszystkich pacjentów w Polsce leczymy zgodnie z zaleceniami. Brakuje po temu danych, a obecne rejestry są niedoskonałe. Na podstawie doświadczeń dużego ośrodka klinicznego oraz pacjentów, leczonych w innych ośrodkach, którzy w trakcie leczenia trafiają do Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu, można ocenić, że generalnie poziom leczenia jest zadowalający. Najwięcej uwag można mieć do procesu diagnostycznego, który w niektórych przypadkach trwa zbyt długo, przez

co rozpoznanie choroby i rozpoczęcie leczenia następuje z niepotrzebnym opóźnieniem.

Nowotwory hematologiczne, w tym chłoniaki, stanowią łącznie ok. 11 proc. wszystkich nowotworów. Stanowią zatem w sumie dosyć znaczącą grupę przypadków. Ponieważ jednak mamy do czynienia z kilkudziesięcioma podtypami chłoniaków, każdy z nich z osobna można uznać za chorobę rzadką. Specyfika leczenia chorób rzadkich wymaga, aby pacjenci byli pod opieką specjalistów, mających doświadczenie w leczeniu podobnych – rzadko spotykanych – przypadków. Odnoszące się do nowotworów hematologicznych dane zagraniczne, jak choćby ze Szwecji czy USA pokazują, że leczenie pacjenta w ośrodku, często akademickim, w którym prowadzi się większą liczbę osób na taką rzadką chorobę, sprawia że wyniki leczenia są lepsze. Wykazywano różnice na poziomie kilkunastu procent, mimo stosowania tych samych leków. Istotną rolę odgrywa bowiem doświadczenie, zwłaszcza umiejętność zarządzania działaniami niepożądanymi, czy właściwa kwalifikacja pacjenta do odpowiedniego leczenia – co sprawia, że jest ono bardziej efektywne.

Nowotwory charakteryzują się określoną kinetyką, na podstawie której określa się m.in. częstość podawania dawek chemioterapii. Jeśli w przypadku chłoniaka wlew leków według protokołu R-CHOP powinien być podawany co 21 dni, wszelkie przesunięcia terminu lub redukcja dawki powodują, że tzw. względna intensywność dawki (ang. RDI, *Relative Dose Intensity*) spada. Pacjent w tym czasie nie otrzymuje zatem odpowiedniej ilości leku, w wyniku czego szanse na uzyskanie trwałej remisji spadają o kilkanaście procent. Przestrzeganie terminów leczenia wydaje się działaniem banalnym, jednak z powodu złej organizacji leczenia można zatem zaprzepaścić szansę na wyleczenie.

Nieuzasadnionemu obniżaniu jakości leczenia z powodów organizacyjnych może przeciwdziałać wprowadzenie nowych rozwiązań w postaci usieciowienia ośrodków hematologicznych. Powinno się ono przyczynić do lepszego przestrzegania standardów postępowania klinicznego, a przede wszystkim pozwolić na zbieranie danych dotyczących rozpoznawania i leczenia chłoniaków. W większych ośrodkach, prowadzących większą liczbę pacjentów z tymi rzadkimi chorobami, jakimi są chłoniaki, kadra medyczna może w naturalny sposób budować swoją specjalizację w określonych obszarach, pogłębiając wiedzę na przykład o wybranych podtypach choroby. Co jest o tyle ważne, że hematologia jest

dziedzina podlegającą bardzo intensywnemu rozwojowi. Wymaga zatem nieustannego aktualizowania wiedzy przez lekarzy, choćby śledzenia najnowszych doniesień o wynikach badań klinicznych. Specjaliści pracujący w dużych ośrodkach klinicznych mają po temu bardziej sprzyjające warunki i większe możliwości czasowe, organizacyjne czy nawet finansowe.

**Stworzenie sieci ośrodków hematologicznych powinno przyczynić się do systematycznego zbierania informacji o praktyce klinicznej i efektach terapii, a co za tym idzie – umożliwić podjęcie działań na rzecz poprawy jakości leczenia.**

W założeniach sieci jest współpraca pomiędzy ośrodkami, mająca na celu dzielenie się wiedzą i pomoc ze strony bardziej doświadczonych ośrodków w rozwiązywaniu trudności, z którymi mają do czynienia ośrodki o niższym stopniu referencyjności. W wielu przypadkach mniejsze ośrodki nie posiadają bowiem takich zasobów kadrowych czy tak rozbudowanego zaplecza diagnostycznego, jakie są potrzebne do optymalnego leczenia pacjentów, których nieustannie przybywa. W niektórych przypadkach niezbędne może się okazać przekazanie pacjenta do ośrodka o wyższym stopniu referencyjności.

**Usieciowienie opieki hematologicznej powinno poprawić jakość leczenia w całej Polsce. Przy czym celem zmian nie powinna być centralizacja ani spowodowanie, że leczenie pacjentów zaczęną przejmować tylko większe ośrodki, ponieważ leczenie blisko miejsca zamieszkania zarówno przynosi wiele korzyści pacjentom, jak też jest bardziej efektywne dla systemu opieki medycznej.**

Z drugiej strony, pacjenci, którzy są w stanie szukać pomocy w większej odległości od domu, w większych ośrodkach, muszą nadal mieć zagwarantowaną taką możliwość – choćby z uwagi na szansę zakwalifikowania



i leczenia w ramach badań klinicznych. Dla znaczącej grupy pacjentów optymalnym rozwiązaniem może być prowadzenie leczenia w mniejszym ośrodku, znajdującym się bliżej miejsca zamieszkania, ale z jednoczesnym konsultowaniem i współpracą ze strony ośrodka o wyższym poziomie referencyjności.

Istotnym zagadnieniem w prowadzeniu pacjentów z chłoniakami, podobnie jak z innymi typami choroby nowotworowej, jest koordynacja opieki. Korzystając z karty DiLO i innych rozwiązań dotyczących organizacji onkologii, ośrodki powinny każdemu pacjentowi gwarantować pomoc i wsparcie w postaci koordynatora. To osoba mająca duże znaczenie dla pacjenta, pomagająca im w przejściu przez doświadczenie choroby, które jest zwykle nowe i związane z dużym stresem. Osoby koordynujące wykonują ważną pracę, związaną z organizacją diagnostyki i procesu leczenia. W dłuższej perspektywie powinna się ona przełożyć na wyższą jakość, a co za tym idzie – efektywność leczenia.

**Odrębną sprawą wymagającą rozwiązania jest wdrożenie krajowego rejestru chorób hematoonkologicznych. Dotychczasowe metody i zakres danych zgromadzonych w Krajowym Rejestrze Nowotworów były niewystarczające.**

Zapewne wiele danych znajduje się w zasobach Narodowego Funduszu Zdrowia, przynajmniej w odniesieniu do

chorych leczonych w ramach programów lekowych. Ale bardzo potrzebne są informacje odnoszące się do całej populacji chorych na chłoniaki, tak aby decyzje i działania mogły być podejmowane na podstawie kompletnych, rzetelnych danych.

### **2.7. Aktywna rola pacjentów**

Współdziałanie pacjenta w podejmowaniu decyzji dotyczących wyboru ścieżki leczenia chłoniaków jest bardzo istotny. Zwłaszcza w odniesieniu do chłoniaków indolentnych ta współpraca odgrywa dużą rolę, skoro u części pacjentów nie podejmuje się terapii w chwili rozpoznania. Podobnie istotny jest udział pacjenta przy wyborze terapii, zwłaszcza że obecnie dysponujemy szerokim wachlarzem możliwości terapeutycznych.

W przypadku chłoniaków agresywnych podstawowy schemat leczenia jest proponowany w zasadzie wszystkim chorym, ale już w przypadku nawrotu możliwości leczenia są różne. Refundacja wielu nowych terapii w ostatnim czasie jeszcze bardziej zwiększyła możliwości wyboru, więc świadomość pacjenta oraz jego decyzja odnośnie do ścieżki leczenia ma zasadnicze znaczenie. Niezależnie od poziomu wiedzy pacjenci mają swoją intuicję, na podstawie której – w połączeniu z wiedzą uzyskaną od lekarza – mogą świadomie decydować. Niebagatelne znaczenie przy podejmowaniu decyzji ma do odegrania również rodzina pacjenta, której obecność przy rozmowie z lekarzem jest bardzo przydatna i przynosi korzyści wszystkim stronom.



## Rozdział 3

# Organizacja leczenia chorych na chłoniaki w Polsce

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Giannopoulos,  
Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

*Organizacja i dostępność do terapii chłoniaków mogą się różnić w różnych regionach Polski. W niektórych regionach dominuje terapia w ośrodkach hematologicznych, w innych duży jest udział ośrodków onkologicznych, realizujących diagnostykę i terapię w ramach karty DiLO oraz koordynowanych zespołów terapeutycznych. Zmienna lokalnie i uzależniona od rodzaju rozpoznania jest również ścieżka pacjenta. W niektórych regionach diagnostyka i terapia opierają się przede wszystkim na opiece ambulatoryjnej – poradnia + oddziały dzienne, a w innych dominują hospitalizacje [1]. Odnosząc się do światowych trendów w nowoczesnej diagnostyce i leczeniu nowotworów układu chłonnego, konieczne jest zwiększanie możliwości diagnostyki i terapii w warunkach ambulatoryjnych w Polsce.*

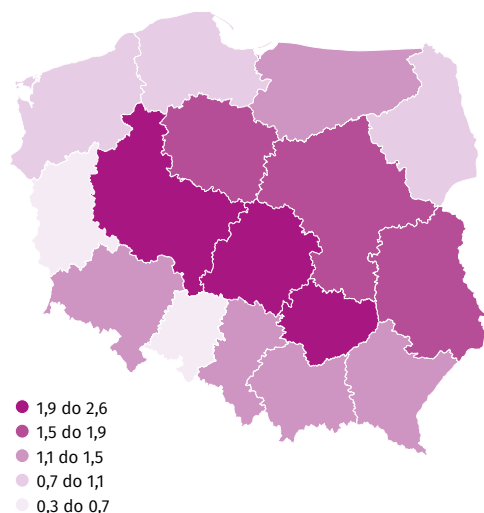
Dane epidemiologiczne dotyczące liczby chorych na chłoniaki nie są do końca spójne. Podstawowymi źródłami są dane z Krajowego Rejestru Nowotworowego (KRN), który był stworzony do zbierania i analizowania danych głównie od pacjentów z guzami litymi, oraz dane pozyskiwane od płatnika, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia. Zachorowalność na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki B-komórkowe w 2020 przedstawiono na rycinach 1 i 2 na podstawie danych wygenerowanych z KRN. Widać duże zróżnicowanie geograficzne, które raczej wynikają z kwestii raportowania niż faktycznych różnic w rejonach Polski.

Częstość występowania i rozpowszechnienie chłoniaków wydaje się rosnać ze względu na starzejącą się populację i wprowadzenie nowych, coraz bardziej skutecznych metod leczenia. Rycina 3 przedstawia zachorowania na chłoniaki w różnych grupach wiekowych w Polsce wygenerowane na podstawie danych z KRN. Od 40. roku życia zaczynają dominować rozpoznania chłoniaków B-komórkowych z najczęstszym chłoniakiem rozlanym z komórek B (DLBCL) na czele. Zwiększa się

też zapadalność na chłoniaka Hodgkina, nie osiąga ona jednak wartości piku wieku młodzieńczego, mającego miejsce w przedziale 15–25 lat.

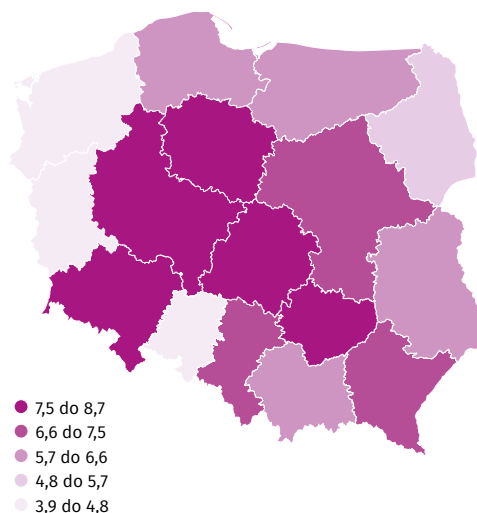
Ważna analiza została przeprowadzona w ramach projektu „Mapy potrzeb zdrowotnych – baza danych systemowych i wdrożeniowych”, współfinansowanego przez Unię Europejską poprzez Europejski Fundusz Społeczny w ramach Operacyjnego Programu Wiedza Edukacja Rozwój. W ramach tego projektu 31 grudnia 2016 roku na stronie internetowej Ministerstwa Zdrowia opublikowany został raport „Mapy potrzeb zdrowotnych – baza analiz systemowych i wdrożeniowych”, omawiany merytorycznie w publikacji prof. Ewy Lech-Marańdy [1]. Analizami objęto również chorych na chłoniaki z rozpoznaniem według kodów ICD-10: C82, C83, C85 i C91.1. Ten ostatni może wspólnie kategoryzować chorych z chłoniakiem z małych limfocytów oraz chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (PBL).

Według raportu wskaźnik nowych przypadków chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL) wynosił 3,76 na



**Ryc 1.** Zachorowalność na chłoniaka Hodgkina w 2022 r.

Zródło: KRN



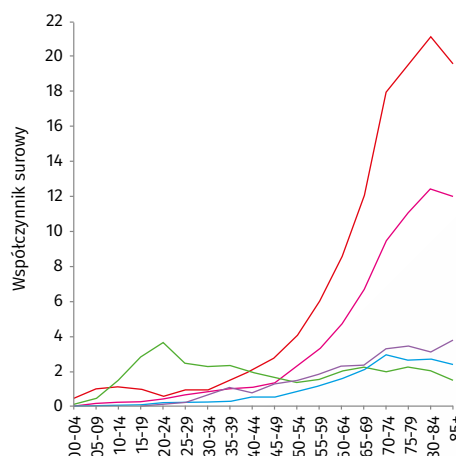
**Ryc 2.** Zachorowalność na chłoniaki B-komórkowe w 2022 r.

Zródło: KRN

**Ryc 3.** Zachorowania na chłoniaki w różnych grupach wiekowych w Polsce.

Zródło: KRN

- Choroba Hodgkina
- Chłoniaki nieziarnicze rozlane
- Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych
- Chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy)
- Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T



100 tys. mężczyzn i kobiet w 2014 roku w Polsce. Tymczasem aktualizowane wyniki amerykańskiej bazy SEER pokazują, że DLBCL ma jednak znacznie wyższą częstość występowania, sięgającą 5,6 przypadków na 100 tys. rocznie [2]. Wygenerowano również bardzo interesujące dane w sprawie zachorowań PBL w Polsce. Odnotowana liczba 8,65 przypadków na 100 tys. rocznie w 2014 r. była znacznie wyższa niż w ostatnich latach w USA (np. 4,6 na 100 tys. rocznie w 2019 r.), mimo że liczba przypadków PBL spadała średnio o ok. 1,8 proc. rocznie w latach 2009–2018, a dostosowana do wieku śmiertelność była stabilna w tym samym okresie. Globalnie, odsetek przypadków PBL wzrósł ponad dwukrotnie w latach

1990–2017 [3]. Największy wzrost liczby pacjentów z PBL wystąpił w Azji Wschodniej, a następnie w południowo-wschodniej Azji i krajach Europy Wschodniej. W Europie najwyższą zapadalność zaobserwowano w Wielkiej Brytanii (5,27 na 100 tys. rocznie).

Organizacja opieki nad chorymi na chłoniaki w Polsce obejmuje nie tylko specjalistów z obszaru hematologii, ale również onkologii, radioterapii, chirurgii, a w ujęciu diagnostycznym również m.in. radiologii, medycyny nuklearnej i patologii. Podstawowym celem jest postawienie rozpoznania i zapewnienie kompleksowej i spersonalizowanej opieki pacjentom z chłoniakiem.

Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania opiera się na badaniu histopatologicznym oraz badaniach obrazowych. Zgodnie z klasyfikacją Lugano coraz częściej ocena obejmuje obrazowanie PET-CT, w przypadkach braku awidności FDG lub pilnych wykonywana jest tomografia komputerowa z kontrastem.

Leczenie chłoniaków w Polsce odbywa się przede wszystkim w wyspecjalizowanych ośrodkach hematologicznych

i onkologicznych. Ośrodki te dysponują doświadczonymi zespołami medycznymi, zaawansowanym zapleczem diagnostycznym oraz dostępem do różnych metod leczenia. Najnowsze możliwości terapii, w tym stosowanie terapii komórkowych – przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych oraz CART zapewnia realizacja procedur przeszczepowych oraz programów lekowych. Zestawienie jednostek prowadzących terapie w ramach programów lekowych znajduje się w tabeli 1.

**Tabela 1.** Liczba placówek medycznych mających programy lekowe w terapii chłoniaków: 1 – Leczenie chorych na chłoniaki; 2 – Leczenie chorych na chłoniaki Hodgkina (B.77) (B.12 FM); 3 – Leczenie chorych na chłoniaki T-komórkowe (B.66)

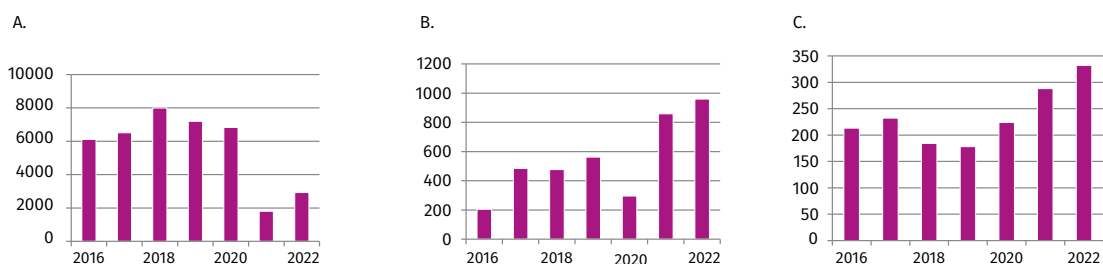
Województwo mazowieckie	1	2	3
Instytut Hematologii i Transfuzjologii	+	+	+
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie	+	+	+
Kliniki Neuroradiochirurgii Sp. z o.o.	+		
Lux Med Onkologia Sp. z o.o. (Szamocka)	+	+	
Lux Med Onkologia Sp. z o.o. (Fieldorfa)	+		
Mazowiecki Szpital Onkologiczny Sp. z o.o.	+		
Mazowiecki Szpital Specjalistyczny w Radomiu Sp. z o.o.	+	+	
Mazowiecki Szpital Wojewódzki im. św. Jana Pawła II w Siedlcach Sp. z o.o.	+	+	+
Narodowy Instytut Onkologii Im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy	+	+	+
Państwowy Instytut Medyczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji	+	+	+
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego	+	+	+
Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy	+	+	+
Województwo dolnośląskie	1	2	3
Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii	+	+	+
Specjalistyczny Szpital im. dr. Alfreda Sokołowskiego	+	+	+
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	+	+	+
Wielospecjalistyczny Szpital – Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Zgorzelcu	+	+	+
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy	+		+
4 Wojskowy Szpital Kliniczny Z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej we Wrocławiu		+	
„Miedziane Centrum Zdrowia” S.A. w Lubinie		+	
Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Świdnicy		+	
Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kotliny Jeleniogórskiej		+	
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu	+	+	
Województwo kujawsko-pomorskie	1	2	3
Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy wraz z Ambulatorium Chemioterapii we Włocławku	+	+	+

SPZOZ Specjalistyczny Szpital Miejski im. M. Kopernika	+	+	
Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy	+		+
Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. Jana Bizuela w Bydgoszczy	+	+	+
Wojewódzki Szpital Dziecięcy im. J. Brudzińskiego w Bydgoszczy	+		
Wojewódzki Szpital Zespolony im. L. Rydygiera w Toruniu	+	+	
<b>Województwo lubelskie</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli	+	+	+
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie	+	+	+
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Białej Podlaskiej	+	+	+
Zamojski Szpital Niepubliczny Sp. z o.o.	+	+	+
Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu			+
<b>Województwo lubuskie</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Szpital Uniwersytecki im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze Sp. z o.o.	+	+	
Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wielkopolskim Sp. z o.o.	+	+	+
<b>Województwo łódzkie</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Specjalistyczny Szpital Onkologiczny Nu-Med Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	+	+	+
Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi	+	+	+
Instytut „Centrum Zdrowia Matki Polki”		+	+
Szpital Powiatowy w Radomsku		+	+
Specjalistyczny Szpital Onkologiczny Nu-Med Sp. z o.o.			+
SP ZOZ Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej UM w Łodzi – Centralny Szpital Weteranów			+
<b>Województwo małopolskie</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Narodowy Instytut Onkologii Im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy (Oddział w Krakowie)	+	+	+
SPZOZ Szpital Uniwersytecki w Krakowie	+	+	+
Szpital Specjalistyczny im. Jędrzeja Śniadeckiego w Nowym Sączu	+	+	
Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie Sp. z o.o.	+	+	+
Szpital Wojewódzki im. św. Łukasza SPZOZ w Tarnowie			+
<b>Województwo opolskie</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej – Opolskie Centrum Onkologii im. prof. T. Koszarowskiego	+	+	
Szpital Wojewódzki w Opolu Sp. z o.o.	+	+	+
<b>Województwo podkarpackie</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Szpital Specjalistyczny w Brzozowie Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny im. Ks. B. Markiewicza	+	+	+
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie	+	+	+
Wojewódzki Szpital im. św. Ojca Pio w Przemyślu	+	+	
Wojewódzki Szpital im. Zofii z Zamoyskich Tarnowskiej w Tarnobrzegu	+	+	
Centrum Medyczne MrukMed			+
<b>Województwo podlaskie</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Białostockie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie	+	+	

Szpital Wojewódzki im. dr. Ludwika Rydygiera w Suwałkach	+	+	
InterHem		+	+
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku		+	+
<b>Województwo pomorskie</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Copernicus Podmiot Leczniczy Sp. z o.o.	+	+	+
Szpital Pomorskie Sp. z o.o.	+	+	
Szpital Specjalistyczny Słupsk	+	+	
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	+	+	+
<b>Województwo śląskie</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Beskidzkie Centrum Onkologii – Szpital Miejski im. Jana Pawła II w Bielsku-Białej	+	+	
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy (Oddział w Gliwicach)	+	+	+
Szpital Wojewódzki w Bielsku-Białej		+	
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	+	+	+
Katowickie Centrum Onkologii		+	
SPZOZ Szpital Specjalistyczny nr 1 w Bytomiu	+	+	
SPZOZ Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3 w Rybniku	+	+	
SPZOZ Zespół Szpitali Miejskich w Chorzowie	+	+	
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. prof. K. Gibińskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	+	+	
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. N.M.P. w Częstochowie	+	+	+
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 4 w Bytomiu	+	+	
Szpital w Knurowie Sp. z o.o.		+	
<b>Województwo świętokrzyskie</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach	+	+	+
<b>Województwo warmińsko-mazurskie</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
SPZOZ Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie	+	+	+
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie		+	
1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ w Lublinie Filia w Ełku		+	
Wojewódzki Szpital Zespolony w Elblągu		+	
<b>Województwo wielkopolskie</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
„Ars Medical” Sp. z o.o. w Pile	+	+	
„Pleszewskie Centrum Medyczne w Pleszewie” Sp. z o.o.	+	+	
SPZOZ Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Poznaniu	+	+	
Szpital Kliniczny Im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań-Jeżyce	+		
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu	+	+	+
Wojewódzki Szpital Zespolony im. dr. Romana Ostrzyckiego w Koninie	+	+	+
Wielkopolskie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie		+	

Województwo zachodniopomorskie	1	2	3
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im. prof. Tadeusza Sokołowskiego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie	+	+	+
Zachodniopomorskie Centrum Onkologii w Szczecinie	+		
Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony w Szczecinie		+	
Szpital Wojewódzki Im. Mikołaja Kopernika w Koszalinie		+	+

Dane zebrane w dniu 01.06.2023 roku z oficjalnej strony NFZ – Programy Lekowe <https://gsl.nfz.gov.pl/GSL/GSL/ProgramyLekowe>



**Rycina 4.** Liczby chorych leczonych w programach lekowych – A. chorych na chłoniaki B-komórkowe B.12 FM (w latach 2019–2022 też B.93), B. chorych na chłoniaka Hodgkina B.77 (w latach 2019–2022 B.100) oraz C. chorych na chłoniaki T-komórkowe B.66.

Zwraca uwagę brak pełnej dostępności do wszystkich programów lekowych w terapii chłoniaków w niektórych ośrodkach specjalistycznych, w największym stopniu ograniczona jest dostępność do programu leczenia chłoniaków T-komórkowych, który najprawdopodobniej jest dostępny w ośrodkach dermatologicznych. Rycina 4 przedstawia liczby chorych leczonych w programach lekowych – A. chorych na chłoniaki B-komórkowe B.12 FM (w latach 2019–2022 też B.93), B. chorych na chłoniaka Hodgkina B.77 (w latach 2019–2022 B.100) oraz C. chorych na chłoniaki T-komórkowe B.66.

Podejście do leczenia chłoniaka może się różnić w zależności od typu, stadium zaawansowania i indywidualnych czynników pacjenta. Główne metody leczenia chłoniaków obejmują:

#### A. Chemioterapia lub Immunochemioterapia:

Najczęściej w leczeniu skojarzonym schematów polichemioterapii z przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20 (rytuksymabem lub obinutuzumabem).

#### B. Radioterapia:

W niektórych przypadkach radioterapia może być stosowana jako leczenie podstawowe – radykalne. Może też

stanowić uzupełnienie terapii po wcześniejszej chemioterapii.

#### C. Immunoterapia:

Stosowanie leków, które stymulują układ odpornościowy do rozpoznawania i niszczenia komórek nowotworowych zarówno przeciwciał anti-PD-1, jak i terapii immunomodulujących (lenalidomid) z przeciwciałami monoklonalnymi: rytuksymabem lub tafasytamabem (w ramach programów lekowych B.77 lub B.12 FM).

#### D. Terapia celowana:

- Leki ukierunkowane molekularnie mogą być stosowane w przypadku określonych typów chłoniaków. W praktyce dostępne są w Polsce programy terapii chorych na chłoniaka z komórek płaszczka z zastosowaniem ibrutinibu (inhibitora kinazy Brutona pierwszej generacji) – w ramach programu lekowego B.12 FM oraz chłoniaka limfoplazmocytozowego/makroglobulinemii Waldenstroema z zanubrutynibem (inhibitorem kinazy Brutona drugiej generacji) – program lekowy B.146.
- Immunotoksyny (koniugaty przeciwciała i leku cytotoksycznego). Brentuximab wedotyny zawiera

przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD30, które jest powiązane kowalencyjnie z aurystatyną E jednometylowaną działającą toksycznie na mikrotubule. Jest dostępny w monoterapii dla chorych na nawrotowego lub opornego chłoniaka Hodgkina w ramach programu lekowego B.77. Nowością jest możliwość podawania innej immunotoksyny – polatuzumabu wedotyny w terapii skojarzonej z bendamustyną i rytuksymabem u chorych na nawrotowego lub opornego chłoniaka DLBCL (w ramach programu lekowego B. 12 FM).

#### **E. Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych:**

W przypadku niektórych chłoniaków można rozważyć przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (autologicznych lub rzadziej, w wybranych przypadkach, allogenicznych) jako konsolidację terapii.

#### **F. Terapia CART:**

Terapia chimerycznymi receptorami antygenowymi komórek T (terapia CART) jest dostępna do leczenia chorych z opornym lub nawrotowym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z komórek B (PMBCL). W Polsce stosowanie terapii CART odbywa się w wyspecjalizowanych ośrodkach przeszczepowych posiadających doświadczenie w terapiach komórkowych, prowadzących program lekowy terapii chłoniaków B.12 FM po kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii przez zespół koordynacyjny ds. CAR-T, powoływany przez prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

#### **G. Badania kliniczne:**

Pacjenci w Polsce mogą brać udział w międzynarodowych badaniach klinicznych i badaniach naukowych oceniających nowe metody leczenia i leki na chłoniaka. Badania te mają na celu poprawę wyników i zapewnienie pacjentom dostępu do innowacyjnych terapii.

W ostatnim czasie znacznemu przyspieszeniu uległy procesy refundacyjne i dostrzegalny jest pozytywny trend dotyczący ewolucji programów lekowych, które są rozszerzane tak, aby obejmowały coraz większe grupy pacjentów. Bardzo cieszy również przesuwanie leków z programów lekowych do katalogu chemioterapii, w ramach którego leczenie może otrzymać cała populacja chorych, zgodnie ze wskazaniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego.

W obszarze terapii chorych na chłoniaki na objęcie refundacją czekają terapie z immunotoksynami – brentuksimabem wedotyny i polatuzumabem wedotyny w połączeniu z chemioterapią dla chorych w pierwszej linii terapii (chłoniak Hodgkina i DLBCL), przeciwciałami dwuswoistymi – w tym przetomowej terapii mosentuzumabem dla chorych na opornego chłoniaka grudkowego, rozszerzenie dostępności do inhibitorów BTK pierwszej i drugiej generacji w terapii chorych na chłoniaka z komórek płaszczka oraz chłoniaki indolentne, inhibitory PI3K w terapii chłoniaków indolentnych oraz rozszerzenie terapii PBL na chorych z chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL).

W obszarze diagnostyki i organizacji leczenia chorych na chłoniaki priorytetem jest rozszerzenie dostępności do badań PET-CT (szczególnie ważna jest terminowość badań i opisów), umożliwienie rozliczania badań genetycznych w trybie ambulatoryjnym oraz usprawnienie kompleksowej ambulatoryjnej diagnostyki i terapii chorych. W dalszym etapie konieczny będzie rozwój ośrodków specjalizujących się terapiami CART, ponieważ obecnie są one prowadzone w ośrodkach przeszczepowych, co może wpłynąć na ograniczanie dostępności do procedur transplantacji, których zgodnie z raportami EBMT i Komisji Europejskiej wykonujemy nadal zbyt mało.

Podsumowując, należy podkreślić, że diagnostyka i terapia chorych na chłoniaki w Polsce wymaga optymalizacji, lecz aby proponować konkretne rozwiązania systemowe, niezbędna jest dogłębna analiza problemu oparta na rzetelnych danych. Podstawowym narzędziem do oceny sprawności systemowej opieki powinien być rejestr. Omawiane różnice w zgłaszaniu występowaniu zachorowań na chłoniaki w ujęciu zarówno regionalnym, jak i globalnym można jedynie interpretować brakiem rzetelnego rejestru chorych na chłoniaki lub szerzej na nowotwory układu krwiotwórczego i limfatycznego. Niewątpliwie rozwiązaniem będzie realizacja projektu modernizacji Krajowego Rejestru Nowotworów wraz z utworzeniem rejestrów narządowych (RN) dla poszczególnych typów (grup) nowotworów złośliwych.

Jednym z nich będzie Polski Rejestr Onko-Hematologiczny (PROH), mający na celu gromadzenie danych o nowotworach układu krwiotwórczego i limfatycznego, poszerzonych (w stosunku do e-KRN+) o informacje dotyczące m.in. poszczególnych linii leczenia, zastosowanych leków oraz efektów leczenia w zależności od



zastosowanych terapii. Docelowo utworzona zostanie wspólna Platforma IT dla rejestrów onkologicznych (ZPRO – Zintegrowana Platforma Rejestrów Onkologicznych). Kolejnym ważnym celem projektu jest integracja systemu e-KRN+ z systemami szpitalnymi usługodawców, który zakłada pominięcie udziału lekarzy w wypełnianiu formularzy zgłoszenia nowotworu do KRN/RN.

Rozwiązaniem systemowym, które umożliwi prześledzenie ścieżek diagnostycznych i terapeutycznych chorych na chłoniaki będzie realizacja pilotażu Krajowej Sieci Hematologicznej. Znając wyniki pilotażu, a także dysponując danymi z działającego rejestru, można będzie precyzyjnie określić potrzeby systemowe, które usprawnią diagnostykę i leczenie chorych na chłoniaki.

## Literatura

1. Marańda E, Budziszewska BK, Mikołajczyk T, et al. Incidence and prevalence of lymphatic neoplasms in Poland 2009–2015 determined on analysis of National Health Fund data used in the 'Maps of healthcare needs – database of systemic and implementation analyses' project. *Acta Haematol Pol.* 2022; 2(53): 112–132.
2. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, [www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov).
3. Dong Y, Shi O, Zeng Q, et al. Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017. *Exp Hematol Oncol.* 2020; 9: 14.



## Rozdział 4

# Rozwój terapii, możliwości leczenia i potrzeby pacjentów z nowotworami układu chłonnego

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak,

Klinika Onkologii Klinicznej, Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy, Kraków

*Spośród wielu klasyfikacji chłoniaków najważniejszy jest podział na podstawie dynamiki przebiegu choroby i możliwości leczenia. Według tych kryteriów możemy je podzielić na trzy grupy: indolentne, agresywne oraz te o niepewnym rokowaniu.*

Chłoniaki indolentne mają powolny przebieg, z nawrotami wpisanymi w ich naturalną historię. Potrafimy je skutecznie leczyć, możemy mówić o wieloletnim przeżyciu pacjenta z tą chorobą – ale bardzo rzadko o całkowitym wyleczeniu. Można je porównać do innych chorób przewlekłych, takich jak nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca, gdzie większość pacjentów umiera z „przyczyn naturalnych”. Przy rozpoznaniu chłoniaki indolentne rzadko stanowią bezpośrednie zagrożenie dla życia, choć z perspektywy 20–30 lat skracają je. Do tej grupy zaliczają się: przewlekła białaczka limfatyczna, chłoniak grudkowy czy chłoniak strefy brzeżnej.

Chłoniaki agresywne mają dużą dynamikę, progresja jest stosunkowo szybka, ale także dobrze reagują na leczenie. W większości przypadków jesteśmy je w stanie usunąć z organizmu („wyrwać z korzeniami”), choć w przypadku niepowodzenia terapii rokowanie jest niepewne. W tej grupie najczęstszy jest chłoniak rozlany z dużych limfocytów B, zaliczamy do niej także chłoniaka Hodgkina, chłoniaka Burkitta czy ostrą białaczkę limfoblastyczną.

Chłoniaki o niepewnym rokowaniu, w tym chłoniak z komórek płaszczą, większość chłoniaków z obwodowych limfocytów T czy szpiczak mnogi – to chłoniaki zwykle o małej dynamice, jednak z zaburzeniami cyto-genetycznymi, które wcześniej czy później prowadzą do powstania oporności na chemioterapię.

Ze względu na miejsce i sposób rozwoju procesu nowotworowego chłoniaki dzielą się na takie, które przebiegają pierwotnie z zajęciem węzłów chłonnych i ewentualnie wtórnie zajmują krew i szpik (30 proc. podtypów i 60 proc. przypadków), takie, które przebiegają z zajęciem pierwotnie krwią lub szpikiem (30 proc. podtypów i 30 proc. przypadków), oraz na te, w których pierwotnie występują nacieki poza szpikiem i poza węzłami chłonnymi (30 proc. podtypów, ale mniej niż 10 proc. przypadków).

Mnogość podtypów chłoniaków spowodowała konieczność opracowania wielu schematów postępowania. Jeszcze pół roku temu większość nowoczesnych terapii nie była w Polsce dostępna. Można ocenić, że 10 lat temu byliśmy w stanie leczyć 70 proc. chorych, zgodnie z europejskim standardem. Rozwój technologii w zestawieniu z podejmowanymi decyzjami refundacyjnymi sprawił, że w ubiegłym roku leczenie zgodnie ze standardem mogliśmy zapewnić już tylko 40 proc. chorych na chłoniaki.

**Decyzje refundacyjne i nowe programy terapeutyczne, wprowadzane od początku 2023 roku dokonały rzeczywistej rewolucji w leczeniu chłoniaków – z powrotem możemy oferować optymalne leczenie większości chorych.**

Będąc na początku ich stosowania, wydaje się, że są skonstruowane właściwie i nie nakładają niepotrzebnych ograniczeń na decyzje kliniczne. Najważniejsze jest, aby refundowane było postępowanie terapeutyczne opisane w standardzie, i tak się stało. Dzięki decyzjom podjętym w ostatnim okresie dołączyliśmy do krajów, gdzie jest możliwe nowoczesne leczenie chorych. Przy wdrażaniu tych decyzji do szerokiej praktyki może się ewentualnie okazać, że pewne kwestie będą wymagać poprawy, w tej chwili jednak nie można jeszcze wskazać takich zapisów.

#### 4.1. Wykrywanie chłoniaków

Jakość pracy zakładów patologii, zajmujących się diagnostyką chłoniaków, systematycznie się podnosi. Wciąż jednak, znaczna część wycinków trafia do mniejszych pracowni, niedysponujących wszystkimi metodami diagnostycznymi, przez co wymaga powtórnej konsultacji. W takiej sytuacji najczęściej opis badania ogranicza się do rozpoznania chłoniaka bez podania jego podtypu, czasem wręcz z zaleceniem „konsultacji w ośrodku specjalistycznym”.

Konsekwencją takiej organizacji pracy jest konieczność powtarzania badań, co niepotrzebnie wydłuża proces diagnostyczny i podnosi jego koszty. Problem może być rozwiązany w sposób administracyjny, jeśli powstanie wymóg, aby w razie podejrzenia chłoniaka od razu kierować przypadek do pracowni specjalistycznej. Wymagałoby to jednak rzetelnej wyceny takiej diagnostyki przez Narodowy Fundusz Zdrowia, gdyż diagnostyka chłoniaka jest znacznie bardziej kosztowna niż diagnostyka guzów litych. Pozorny wzrost kosztów wynikający z bardziej precyzyjnej i szybszej diagnostyki zostałby jednak zrekompensowany dzięki lepszej skuteczności leczenia, a także wyeliminowaniu powtarzanych i zbędnych procedur. W większości przypadków byłoby to zatem usprawnienie dotyczące skrócenia czasu i podniesienia efektywności kosztowej ścieżki diagnostyczno-terapeutycznej.

Odrębnym problemem jest fakt całkowitej nieadekwatności rozpoznań, które są dostępne w wersji klasyfikacji ICD-10 (sprzed ponad 20 lat), używanej przez polskie placówki medyczne i instytucje publiczne. W tym czasie klasyfikacja chłoniaków uległa zmianie, zostało zdefiniowanych wiele nowych podtypów, stąd znaczna część rozpoznań musi być kodowana jako C85.7, czyli „inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego”. Z tego powodu nie mamy możliwości wykorzystania

wiedzy uzyskanej dzięki badaniom histopatologicznym przy raportowaniu m.in. do Krajowego Rejestru Nowotworów. KRN może zatem podać ogólną liczbę pacjentów z chłoniakami, ale już nie częstość poszczególnych podtypów.

**Polskie pracownie histopatologiczne wyspecjalizowane w diagnostyce chłoniaka posiadają wystarczające doświadczenie i dysponują odpowiednimi technologiami diagnostycznymi. Potrafią również dostosowywać się do bieżących potrzeb.**

Przykładem może być mutacja IGHV w przewlekłej białaczce limfatycznej. Brak mutacji jest czynnikiem ryzyka, pozwalającym na kwalifikację pacjenta do programu leczenia akalabrutynibem. Udostępnienie tej terapii wywołało znaczny wzrost zapotrzebowania na wykonywanie badań, uprzednio dostępnych jedynie w pojedynczych laboratoriach. Przy zauważalnym wzroście zapotrzebowania odpowiednia metoda diagnostyczna została implementowana powszechnie, w sposób szybki i bezdyskusyjny, z uwagi na oczywiste korzyści z jej stosowania.

Diagnostyka molekularna odgrywa w chłoniakach różnicowaną rolę, w zależności od typu choroby. W przewlekłej białaczce limfatycznej czy chłoniaku z komórek płaszczki potrzeby diagnostyczne są o wiele większe niż obecnie wykonywana liczba badań. Ma to również związek z wyceną świadczeń diagnostyki molekularnej.

#### 4.2. Bazy danych i monitorowanie efektywności leczenia

W Polsce brakuje systemu zbierania danych o epidemiologii chłoniaków. Sytuację mogłoby poprawić stosowanie aktualnej wersji klasyfikacji ICD-10, dzięki czemu przypadki choroby byłyby prawidłowo rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów. Stworzenie centralnej, aktualnej bazy danych o pacjentach z chłoniakami, zasilanej danymi ze wszystkich ośrodków prowadzących leczenie, jest niezbędne i wymaga podjęcia pilnych działań.

Warunkiem powodzenia jest odpowiedni system informatyczny, tworzący wspólną platformę dla placówek i przewyżczający trudności, wynikające z różnorodności systemów IT w szpitalach.

Niezbędna jest także unifikacja raportowania i dokumentacji elektronicznej, tak aby szpitale mogły wywiązywać się z obowiązków nałożonych przez ustawę o elektronicznej dokumentacji medycznej w sposób, który nie nałoży dodatkowych obciążeń na personel medyczny. Nie posiadając ani rzeczywistych danych epidemiologicznych, ani wiarygodnego rejestru chorych na chłoniaki, nie jesteśmy w stanie monitorować sposobów leczenia, jego efektywności ani porównywania jakości opieki w poszczególnych ośrodkach. Zebranie odpowiednich danych umożliwiłoby ustalenie, jaka część chorych jest leczona zgodnie ze standardem, a także – jakie kroki powinny zostać podjęte, aby pozostali chorzy również mieli szansę na optymalne leczenie.

**Efektywny system raportowania pozwoliłby określić rzeczywistą liczbę rozpoznań i liczbę chorych z poszczególnymi typami choroby, a także poznać stosowane przez poszczególne ośrodki sposoby leczenia.**

Ułatwiłby jednocześnie planowanie wydatków NFZ oraz negocjacje cenowe z producentami leków. W interesie Polski leży przecież uzyskanie możliwie najlepszej ceny, a do tego potrzebne jest posiadanie dokładnych danych o efektywności refundowanych terapii.

Dzięki stworzeniu przed parunastu laty centralnego rejestru patologów, we współpracy z Polską Grupą Badawczą Chłoniaków, uzyskaliśmy wiedzę dotyczącą występowania w Polsce poszczególnych typów chłoniaków. Na podstawie zebranych w tym czasie danych kilkunastu tysięcy pacjentów uzyskaliśmy podstawę do przeprowadzenia szacunków epidemiologicznych. Wynikało z nich m.in. to, że chłoniaków grudkowych w Polsce jest znamienne mniej niż w Europie, a chłoniaków z komórek płaszczą – nieco więcej. Najczęstszym chłoniakiem jest w Polsce przewlekła białaczka limfocytowa, nieco rzadszym – chłoniak rozlany z dużych limfocytów B.

Na podstawie łącznej liczby wszystkich chłoniaków, raportowanej corocznie przez Krajowy Rejestr Nowotworów oraz wspomnianego rejestru, określone są szacunkowe liczby poszczególnych typów chłoniaków,

wykorzystywane m.in. do oceny docelowej populacji dla nowych terapii.

Odrębnym zagadnieniem jest kwestia liczby pacjentów leczonych w programach terapeutycznych. Dzięki systemowi SMPT programy lekowe są dobrze udokumentowane, a nowe technologie lekowe są udostępniane w ramach takich programów. W zestawieniu z szacunkami populacji liczby pacjentów leczonych w programach lekowych są niezadowolające. Należy jednak uznać, że rzeczywisty dostęp do nowoczesnych terapii wygląda lepiej, ponieważ znacząca liczba chorych otrzymuje leczenie w ramach badań klinicznych. W tym obszarze również nie posiadamy jednak miarodajnych danych, ponieważ osoby biorące udział w badaniach nie podlegają centralnej rejestracji.

#### **4.3. Zróżnicowane możliwości leczenia chłoniaków**

W leczeniu systemowym chłoniaków mamy trzy podstawowe grupy leków: cytostatyki, leki ukierunkowane molekularnie i immunoterapię. Przed pojawieniem się nowoczesnych leków stosowano schematy chemioterapii, takie jak CHOP czy ABVD, przez kilkadziesiąt lat niemal nieulegające zmianom. Chemioterapia, której ukoronowaniem był przeszczep autologiczny, powoli odchodzi jednak do historii. Wysokodawkowana chemioterapia nadal znajduje zastosowanie u części chorych, ale liczba przeszczepów drastycznie spada – w USA nawet o 40–50 proc. rocznie. Autologiczny przeszczep staje się powoli synonimem bezradności, a nie optymalnej metody leczenia. W chłoniaku rozlanym z dużych limfocytów B, jeśli występuje wczesna wznowa czy oporność na leczenie I linii, przeszczep daje pacjentowi istotnie mniejsze szanse na wyleczenie niż terapie CAR-T.

**Klasyczną chemioterapię zastępuje coraz częściej tzw. celowana chemioterapia**, czyli podawanie cytostatyku sprzężonego z przeciwciałem monoklonalnym. Jedyne kilka procent toksycznej substancji uwalnianych jest w zdrowych tkankach organizmu, niemal w całości trafia ona do komórek nowotworowych i je zabija. Stężenie leku wewnątrz komórki nowotworowej, osiągnięte po zastosowaniu celowanej chemioterapii, jest porównywalne ze stężeniem, jakie osiągamy przy wysokodawkowej chemioterapii. Zaletą celowanej chemioterapii jest jej mała toksyczność i możliwość jej powtarzania w cyklach co kilka tygodni.

Celowana chemioterapia brentuksymabem wedotyny czy polatuzumabem wedotyny jest stosowana w leczeniu chłoniaka Hodgkina, chłoniaka anaplastycznego

i chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów B. Celowana chemioterapia jest (poza chłoniakiem anaplastycznym) dostępna w Polsce w drugiej i dalszych liniach leczenia, na świecie już także w pierwszej linii. Wcześniej czy później celowana chemioterapia może stać się standardem i w pełni zastąpić konwencjonalną chemioterapię.

**Drugą grupą są leki ukierunkowane molekularnie**, czyli drobne cząsteczki blokujące jedną z dróg przekazywania sygnałów w komórce. Są to zwykle leki doustne, które mogą być podawane stosunkowo długo. Zaliczamy do nich inhibitory kinazy Brutona i wenetoklaks, czyli inhibitor białka BCL2. Leki te w przewlekłej białaczce limfocytarnej prawie w całości wyparły już wcześniej stosowaną immunochemioterapię. Od maja 2023 roku ibrutinib jest również refundowany u chorych ze wznową chłoniaka z komórek płaszczka. Trochę szkoda, że do refundacji w Polsce udało się doprowadzić dopiero 4 tygodnie po wycofaniu rejestracji leku w tym wskazaniu w USA (są dostępne już bardziej selektywne inhibitory BTK).

**Trzecim sposobem leczenia chłoniaków jest immunoterapia.** Pierwszymi terapiami z tej grupy były przeciwciała monoklonalne. Obecnie należą do niej także leki immunomodulujące oraz inhibitory punktu kontrolnego, takie jak niwolumab czy pembrolizumab. Ukoronowaniem rozwoju w tym obszarze są terapie CAR-T oraz – podobnie działające – tzw. przeciwciała bispecyficzne.

Wszystkie trzy metody leczenia można łączyć ze sobą. W badaniach klinicznych prowadzonych w krakowskim ośrodku z powodzeniem stosowaliśmy wszystkie z wymienionych wyżej leków, na długo przed ich refundacją w ramach NFZ. Obecnie prowadzimy badania nad znalezieniem optymalnych schematów ich skojarzonego stosowania, co w przyszłości powinno pozwolić na całkowite zastąpienie klasycznej chemioterapii.

#### 4.4. Kierunki rozwoju terapii

Rozwój wiedzy o biologii komórki nowotworowej pozwoli na opracowywanie kolejnych terapii ukierunkowanych molekularnie. Obecnie znajdują one zastosowanie w dobrze zdefiniowanych jednostkach chorobowych, takich jak chłoniak z komórek płaszczka czy przewlekła białaczka limfatyczna. Mniej są przydatne w chłoniaku rozlanym z dużych komórek B, który jest de facto grupą różnorodnych podtypów o podobnym przebiegu klinicznym, niemożliwych do rozróżnienia w rutynowych

badaniach dostępnych w – nawet dobrze wyposażonej – pracowni hematopatologicznej. Kluczem do zastosowania leków ukierunkowanych molekularnie jest więc dalszy rozwój metod diagnostycznych, możliwych do zastosowania w rutynie klinicznej.

Duże nadzieje można wiązać z celowaną chemioterapią, która być może całkowicie zastąpi w przyszłości chemioterapię klasyczną.

Kierunek rozwoju w immunoterapii – to poznawanie mechanizmów jej działania, zwłaszcza w razie skojarzenia ze sobą leków o różnym mechanizmie działania (np. połączeń przeciwciał bispecyficznych z celowaną chemioterapią czy lekami immunomodulującymi). Obecnie nie posiadamy kompletnej wiedzy dotyczącej tego, jak długo należy stosować tę metodę, na przykład – czy wystarczy stosować immunoterapię do czasu osiągnięcia remisji choroby, czy przez 6 miesięcy po remisji, czy raczej dwa lata. Uzyskanie jednoznacznych odpowiedzi wymaga przeprowadzenia badań klinicznych.

W każdym z tych obszarów technologicznych, wliczając także klasyczną chemioterapię, posiadamy obecnie wiele możliwości, co sprawia, że możemy badać wiele ich ewentualnych kombinacji i połączeń. Postęp terapeutyczny nie musi wiązać się wyłącznie z opracowaniem kolejnej cząsteczki, ale równie dobrze z lepszym jej wykorzystaniem lub połączeniem z innymi, również istniejącymi i stosowanymi cząsteczkami.

Terapie CAR-T w zdecydowanej większości krajów są finansowane w trzeciej linii leczenia, podobnie jak w Polsce. Państwa znajdujące się w awangardzie rozwoju technologii dopuszczają jej stosowanie w drugiej linii leczenia. W badaniach klinicznych eksploruje się ich potencjalną rolę w wybranych przypadkach już w I linii leczenia.

Rozwój nowych terapii ma na celu także ograniczenie toksyczności. Przy upowszechnianiu nowych leków często pojawiają się nowe, inne efekty działań niepożądanych, których mechanizmy wymagają analizy. Typowym efektem działań niepożądanych opisywanych po celowanej chemioterapii jest polineuropatia – z pozoru błaha, tymczasem u niektórych pacjentów może

znacząco wpłynąć na jakość życia, na przykład spowodować koniec kariery zawodowej.

Bardzo ważnym wyzwaniem są zaburzenia odporności, które pojawiają się wraz ze stosowaniem immunoterapii. Na podstawie obserwacji pacjentów udało się m.in. dostrzec nową jednostkę chorobową, roboczo określoną jako „zespół wyczerpanych limfocytów”. Układ immunologiczny pobudzany przez 2–3 lata do walki z chorobą nowotworową traci rezerwy na inne zadania. Wskutek tego wyczerpania mogą wystąpić infekcje lub wtórne procesy nowotworowe. Im dłużej leczymy chłoniaka, tym większa obawa, że pacjent rozwinie inny, wtórny proces nowotworowy. Przyczyną jest spadek odporności, który – niezależnie od metody leczenia – wynika z choroby układu immunologicznego i podawanego leczenia.

#### 4.5. Badania kliniczne

Bardzo istotną rolę w poszerzaniu wiedzy o nowych terapiach chłoniaków odgrywają badania kliniczne, których zakres nieustannie się poszerza. Korzyści, które płyną dla polskich pacjentów z projektów badawczych, można przedstawić na przykładzie inhibitorów kinazy Brutona. W ostatnim czasie zostały one objęte refundacją w szerszym zakresie, co jest bardzo dobrą wiadomością dla pacjentów. Szacujemy, że od początku ich udostępniania we wszystkich wcześniejszych programach terapeutycznych i programach wczesnego dostępu, do końca 2022 roku w Małopolsce inhibitory kinazy Brutona otrzymało około stu chorych. Natomiast w tym czasie, w jednym ośrodku badań klinicznych, który prowadzimy, ibrutinib oraz inhibitory drugiej i trzeciej generacji zostały podane dwóm tysiącom chorych.

Korzyści z badań klinicznych odnoszą przede wszystkim pacjenci, którzy są optymalnie leczeni, ale również lekarze, którzy zyskują bezcenne doświadczenie w stosowaniu nowoczesnych technologii medycznych. Korzyści odnosi również budżet, ponieważ płatnik publiczny nie ponosi kosztów opieki nad tymi pacjentami. W ramach badań klinicznych w Polsce w nowoczesny sposób leczymy co roku tysiące chorych. Warto nadmienić, że również w tym obszarze korzyści ekonomiczne i efekty kliniczne nie są precyzyjnie obliczone.

#### 4.6. Finansowe i organizacyjne warunki leczenia chłoniaków

Leczenie chłoniaków w Polsce przez ostatnie pół roku pozwoliło nam wejść w XXI wiek. Nastąpiło to co prawda

z kilkunastoletnim opóźnieniem, ale przyniosło radykalne zmiany. Powstały nowe programy terapeutyczne, a dotychczasowe zostały zmienione. Udało się osiągnąć cel, jakim jest funkcjonowanie jednego programu terapeutycznego dla leczenia jednego rozpoznania, co pozwala alokować pieniądze na chorobę, a nie na konkretny lek.

**Programy terapeutyczne dotyczące leczenia chłoniaków nie mają już barier związanych z klasyfikacją ICD-10, postępują się już właściwymi i rzeczywistymi rozpoznaniem. W coraz większej liczbie sytuacji klinicyści mają do dyspozycji więcej niż jeden nowoczesny sposób leczenia.**

Dzięki temu lekarz może wreszcie dopasować leczenie do sytuacji i potrzeb konkretnego pacjenta. Oczywiście, biorąc pod uwagę kolejne wznovy procesu nowotworowego u chorych, nadal nie możemy zaspokoić potrzeb całej populacji pacjentów. Tym niemniej pod względem dostępności metod leczenia nastąpiła zmiana jakościowa.

Zmiany w dostępie do nowych terapii wprowadzono przy dużej niewiadomej w odniesieniu do ich finansowania. Szpitale nie mają zagwarantowanej stabilności finansowej w sytuacji, gdy kontrakty z NFZ nie określają liczby leczonych chorych ani nie dają pewności terminowej zapłaty za wszystkich leczonych pacjentów. Dotychczas liczba chorych leczonych w ramach programu terapeutycznego była stabilna. Natomiast poszerzanie programów, na których realizację szpital ma podpisane kontrakty, o kolejne grupy leków, czyli o kolejne grupy pacjentów i zwiększanie ponoszonych wydatków dokonuje się bez renegeacji umów. Może to stanowić źródło potencjalnych problemów szpitali realizujących programy, odbijając się na stabilności i jakości opieki nad pacjentami.

Budżety szpitali, a konkretnie oddziałów onkologicznych, opierają się w głównej mierze na ryczałtowym rozliczeniu tzw. „osobodnia”, dotyczącego okresu hospitalizacji pacjenta. Do tej podstawy przy rozliczaniu można dodawać np. koszty poniesione na chemioterapię czy przetoczenia. Hospitalizacja pacjentów leczonych w ramach JGP (jednorodnych grup pacjentów) jest wyceniana za osobodzeń

o wiele lepiej niż pacjenta leczonego w ramach programu terapeutycznego.

**Radykalny wzrost liczby pacjentów leczonych w ramach programów terapeutycznych, którego należy się spodziewać, może mieć fatalne skutki dla finansów szpitali.**

Po pierwsze, nie ma pewności, czy bardzo duże środki finansowe, które szpital musi zapłacić za leki podawane w ramach programów, będą zwrócone w odpowiednim czasie. Po drugie, kwestia obsługi tego programu przynosi dla szpitala mniejsze dochody, ponieważ zasady programu wymuszają wykonywanie większej liczby badań i innych świadczeń, co de facto mocno ogranicza przychody kalkulowane na podstawie stawki za osobodzień – nawet o połowę. Tak więc istnieje obawa, że szpitale, w których nastąpi intensywny rozwój programów terapeutycznych, mogą z tego powodu odnotować pogorszenie sytuacji finansowej swoich oddziałów onkologicznych.

Publiczne placówki świadczące usługi medyczne nie powinny zapewne przynosić zysku, ale jednak w efektywny sposób wydawać publiczne pieniądze na leczenie chorych.

**Tymczasem obecnie mamy do czynienia z sytuacją, że przynajmniej część procedur jest wyceniona poniżej rzeczywistych kosztów. Z tego powodu w szpitalu rzetelnie realizującym program terapeutyczny może się zdarzyć, że każdy kolejny pacjent i każda kolejna wykonana procedura będą zwiększać jego zadłużenie.**

Może to wywoływać konflikt interesów i doprowadzić do sytuacji, że niektóre szpitale będą unikać poszerzania zakresu prowadzonych programów, unikać zwiększania liczby leczonych pacjentów lub obniżać standardy leczenia.

**Brakuje rozwiązań finansowych, organizacyjnych czy prawnych, które zachęcałyby szpitale i lekarzy do wdrażania nowych technologii.**

Z drugiej strony obowiązuje założenie, że lekarze powinni leczyć pacjenta zgodnie ze standardami. Główną motywacją jest zatem rozwój wiedzy medycznej i troska o pacjenta. Nowoczesna terapia, która w ramach programów terapeutycznych nakłada obowiązek określonego monitorowania, czyli diagnozowania pacjentów, wymaga także realizowania procedur w określonym rytmie czasowym. Jest to zatem dla lekarza i szpitala leczenie trudniejsze niż zwykła hospitalizacja w ramach jednorodnej grupy pacjentów. Tymczasem z punktu widzenia szpitala istniejące rozwiązania finansowe jednoznacznie promują leczenie gorsze, czyli poza programami terapeutycznymi. Potrzebne są zasadnicze zmiany w tym obszarze, tak aby bodźce ekonomiczne sprzyjały rozwojowi programów terapeutycznych, czyli leczeniu pacjentów zgodnie z najlepszymi standardami.

#### **4.7. Jakość życia pacjenta w procesie diagnostyki i leczenia**

Zgodnie z badaniami opinii stosunkowo najprostszym sposobem podniesienia satysfakcji pacjentów z leczenia – co jest wielkim paradoksem – jest zwiększenie liczby recepcjonistek i koordynatorów, którzy bez potrzeby oczekiwania odebraliby każdy telefon i nie pozostawili pacjenta w próżni. U pacjentów właśnie ta próżnia, poczucie niepewności i oczekiwanie – na wizytę, informacje czy wyniki badań – budzą największe obawy. Pacjent z chorobą nowotworową, który nie może się skontaktować, choćby telefonicznie, z lekarzem, odbiera to bardzo negatywnie. Możliwość nawiązania kontaktu, sytuacja, w której życzliwy koordynator odbiera telefon, podaje terminy wizyty czy badań – daje mu poczucie bezpieczeństwa i podnosi poziom satysfakcji.

Większość pacjentów nie posiada wiedzy, która pozwoliłaby im ocenić, jak powinno wyglądać ich leczenie. Potrzebna jest edukacja, podnoszenie poziomu wiedzy na temat choroby i budowanie świadomości, jak powinien przebiegać proces leczenia i w jaki sposób pacjent może w nim aktywnie uczestniczyć. Pacjent wyedukowany, dysponujący wiedzą o tym, jak powinien być leczony, wręcz arogancki, jest o wiele lepszym partnerem dla lekarza niż ktoś, kto pełen rezygnacji leży na łóżku i oczekuje na kolejne procedury medyczne.

Pacjent powinien być podmiotem, a nie przedmiotem postępowania. Tym bardziej że mówiąc o przetomach w medycynie, coraz częściej mamy do czynienia z sytuacją, w której do celu prowadzi więcej niż jedna droga.

Każda z tych dróg ma swoje za i przeciw. Decyzja o tym, z której drogi skorzystać – jeżeli wszystkie są dostępne – leży nie tyle po stronie lekarza, weryfikującego, czy niektórych opcji nie należy wykluczyć ze względów medycznych, ile po stronie pacjenta. Pacjent musi wziąć na siebie odpowiedzialność, nawet jeśli wiąże się to z dyskomfortem, tak aby na koniec dnia wybrać optymalny sposób postępowania.

**W leczeniu chłoniaków jednym z częstych pytań, które na początku leczenia należy zadać pacjentowi, jest ustalenie, czego oczekuje. Oczywiście, z powodu ograniczonej wiedzy, niewiele osób odpowiada jednoznacznie.**

Tymczasem pacjenci z chłoniakiem mogą na przykład mieć do wyboru leczenie sposobem, który z największym prawdopodobieństwem pozwoli im przeżyć najbliższe 12 miesięcy, ale później, zgodnie z najlepszą wiedzą medyczną, wyniki leczenia mogą być gorsze. Mogą też wybrać leczenie w sposób, który stwarza pewne ryzyko na początku, relatywnie wyższe w ciągu pierwszych 12 miesięcy niż leczenie pierwszą metodą, ale wyniki odległe są statystycznie lepsze. Od decyzji o wyborze terapii zależy komfort życia pacjenta, który trudno jednak zdefiniować w wymierny sposób.

Na szczęście, w leczeniu chłoniaków wybory metody leczenia dotyczą coraz dłuższej perspektywy życia z chorobą. Dla przykładu, rozpoczęcie leczenia pacjenta z chłoniakiem z komórek płaszczą oznacza, że niezależnie od wyboru postępowania w I linii leczenia dojdzie do wznowy. Przy założeniu dobrego stanu zdrowia, u stosunkowo młodego pacjenta (65–70 lat) odpowiednio dobrane leczenie daje obecnie medianę do progresji rzędu 6–8 lat. Oznacza to, że w tym czasie wznowę będzie miała połowa pacjentów. Dostępne od niedawna inhibitory kinazy Brutona zastosowane w drugiej linii leczenia dają pacjentom kolejne kilka lat życia do kolejnej progresji choroby. W dodatku jest to leczenie w tabletkach, które może bez problemu zażyć każda osoba, nawet w podeszłym wieku, co ma ogromne znaczenie dla samopoczucia i jakości życia pacjenta. Chorzy mogą zatem normalnie funkcjonować po pierwszej linii leczenia, ze świadomością, że na wypadek wznowy otrzymają tabletkę, która pozwoli żyć

dalej. Ponadto są już zarejestrowane inhibitory trzeciej generacji, które przełamują oporność, mamy także do dyspozycji przeciwciała bispecyficzne – co oznacza dalsze lata życia.

Przesuwanie granicy życia pacjentów w dobrym zdrowiu i stanie psychicznym najlepiej widać w leczeniu typowych chłoniaków indolentnych, takich jak chłoniak grudkowy czy przewlekła białaczka limfocytowa. Jeszcze 20 lat temu mediana życia chorych wynosiła 4–5 lat. Po wprowadzeniu pierwszych przeciwciał monoklonalnych stosowanie np. rytuksymabu wydłużyło ją do około 10 lat. Nowe przeciwciała, terapie celowane, immunoterapia – wprowadzanie tych kolejnych technologii sprawiło, że obecnie mediana życia chorych sięga już 20 lat.

**Chłoniak indolentny nadal pozostaje nieuleczalną chorobą o nawrotowym charakterze. Ale skoro przez ostatnie 20 lat udało nam się czterokrotnie wydłużyć spodziewaną długość życia pacjentów, to można mieć pewność, że pojawią się kolejne terapie, przedłużające tę długość życia jeszcze bardziej. Wydłużenie życia o kolejnych 20 lat jest dziś w zasięgu naszych możliwości.**

Warunkiem powodzenia jest ograniczenie toksyczności leczenia, tak aby pacjent przetrwał terapię. Z tego powodu nie możemy leczyć zbyt agresywnie, stosując toksyczne metody walki z komórkami nowotworowymi, co zwiększa ryzyko pojawienia się istotnych powikłań. Dodatkowe zagrożenie dla pacjenta stanowią warunki życia, m.in. narażenie na choroby zakaźne, które niestety z powodu działań przeciwników szczepień mogą w niektórych regionach być źródłem istotnego ryzyka. Dla przykładu, standardem leczenia I rzutu chłoniaków indolentnych jest indukująca immunochemioterapia przez 6 miesięcy, a następnie dwa lata leczenia podtrzymującego przeciwciałami. Choć leczenie to daje najlepsze rezultaty, staje się problematyczne u osób niezaszczepionych przeciwko COVID-19, ponieważ ryzyko ich zarażenia przez tak długi okres jest bardzo wysokie, przebieg infekcji ciężki, a rokowanie niepewne.

Kolejnym ważnym warunkiem powodzenia w leczeniu chorych na chłoniaki jest ich ogólny stan zdrowia.



Najtrudniej leczy się pacjenta, który o siebie nie dba. Jeśli pacjent przychodzi z nadwagą, nadciśnieniem, cukrzycą, niewydolnością układu krążenia, po 20 latach palenia papierosów i z wątrołą uszkodzoną przez nadużywanie alkoholu – szeroki wachlarz terapii, które możemy zastosować, zawęża się czasami do jednej możliwości. Ogólny stan pacjenta bywa jedną z głównych przeszkód dla skutecznego leczenia. Każdy z leków wykazuje pewną toksyczność, zupełnie inaczej reaguje np. na infekcje ktoś wysportowany, o dużej pojemności płuc, a inaczej ktoś z niewydolnością krążenia i nadwagą.

Dla chorych na chłoniaki nowe technologie medyczne oznaczają poprawę rokowania zarówno pod względem długości, jak i – co nie bez znaczenia – jakości życia.

„Chłoniak to rozpoznanie, nie wyrok” – jest hasłem Fundacji „Pokonaj Chłoniaka”, założonej w celu edukacji Pacjentów i ich Rodzin, przybliżenia im choroby, metod diagnostycznych i sposobów leczenia. Zapraszamy na [www.chloniak.org](http://www.chloniak.org), gdzie znajdą Państwo bardziej szczegółowe informacje.



## Podsumowanie

*Nowotwory hematologiczne, w tym chłoniaki, stanowią łącznie ok. 11 proc. wszystkich nowotworów. Stanowią zatem w sumie dosyć znaczącą grupę przypadków. Ponieważ jednak mamy do czynienia z kilkudziesięcioma podtypami chłoniaków, każdy z nich z osobna można uznać za chorobę rzadką. Częstość występowania i rozpowszechnienie chłoniaków wydaje się rosnąć ze względu na starzejącą się populację i wprowadzenie nowych, coraz bardziej skutecznych metod leczenia.*

Specyfika leczenia chorób rzadkich wymaga, aby pacjenci byli pod opieką specjalistów, mających doświadczenie w leczeniu podobnych – rzadko spotykanych – przypadków. Odnoszące się do nowotworów hematologicznych dane zagraniczne, jak choćby ze Szwecji czy USA pokazują, że leczenie pacjenta w ośrodku, w którym prowadzi się większą liczbę osób, sprawia że wyniki leczenia są lepsze.

Hematologia jest dziedziną podlegającą bardzo intensywnemu rozwojowi. Wymaga zatem nieustannego aktualizowania wiedzy przez lekarzy, choćby śledzenia najnowszych doniesień o wynikach badań klinicznych. Specjaliści pracujący w dużych ośrodkach klinicznych mają po temu bardziej sprzyjające warunki i większe możliwości czasowe, organizacyjne czy nawet finansowe. Stworzenie sieci ośrodków hematologicznych powinno przyczynić się do systematycznego zbierania informacji o praktyce klinicznej i efektach terapii, a co za tym idzie – umożliwić podjęcie działań na rzecz poprawy jakości leczenia.

Organizacja opieki nad chorymi na chłoniaki w Polsce obejmuje nie tylko specjalistów z obszaru hematologii, ale również onkologii, radioterapii, chirurgii, a w ujęciu diagnostycznym również m.in. radiologii, medycyny nuklearnej i patologii. Podstawowym celem jest postawienie rozpoznania i zapewnienie kompleksowej i spersonalizowanej opieki pacjentom z chłoniakiem.

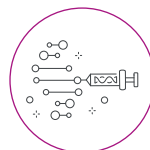
Pierwszym najważniejszym wnioskiem i potrzebą, którą zgłaszają pacjenci chorzy na chłoniaki, jest zwiększenie liczby lekarzy hematoonkologów oraz liczby placówek lub oddziałów, które zajmowałyby się leczeniem chorych na chłoniaki. Wskazywane są także niedostatki wiedzy lekarzy, głównie POZ, w zakresie nowotworów krwi, co bezpośrednio przekłada się na wydłużenie procesu rozpoznawania choroby. Pacjenci zwracają także uwagę na nierówny dostęp do leczenia, wynikający z różnic jakości opieki w poszczególnych placówkach. W wielu przypadkach tylko wiedza pacjenta i asertywne podejście pozwalają mu otrzymać najnowocześniejsze leczenie. Pacjenci mówią także o potrzebie lepszej organizacji



zwiększenie liczby lekarzy hematoonkologów



uzupełnienie wiedzy lekarzy, głównie POZ, w zakresie nowotworów krwi



konieczność wyrównania dostępu do leczenia



usprawnienie diagnostyki

**Rycina 1.** Postulaty pacjentów

diagnostyki, tak aby była dokonywana szybciej i nie trzeba było powtarzać niektórych badań.

Diagnostyka molekularna odgrywa w chłoniakach zróżnicowaną rolę, w zależności od typu choroby. W przewlekłej białaczce limfatycznej czy chłoniaku z komórek płaszczą potrzeby diagnostyczne są o wiele większe niż obecnie wykonywana liczba badań. Ma to również związek z wyceną świadczeń diagnostyki molekularnej.

### Diagnostyka i leczenie

Chłoniaki możemy podzielić na podstawie ich klinicznego przebiegu – na bardzo agresywne, agresywne i indolentne. Wśród chłoniaków bardzo agresywnych, czyli o dużej dynamice proliferacji, są chłoniak Burkitta i chłoniak limfoblastyczny. Chłoniak Burkitta – to choroba, którą trzeba traktować jako stan nagły w hematologii, ponieważ następuje w nim bardzo szybka proliferacja. Czas podwojenia może w nim wynosić nawet mniej niż 24 godziny, dlatego wymaga bardzo szybkiego działania diagnostycznego i terapeutycznego. Chłoniaki agresywne tworzą dużą grupę, a najczęściej występującym – około 35 proc. wszystkich przypadków – jest chłoniak rozlany z dużych limfocytów B. Natomiast spośród chłoniaków indolentnych, czyli przewlekłych, najczęściej spotykanym – około 25 proc. wszystkich przypadków – jest chłoniak grudkowy. Do chłoniaków zaliczana jest również przewlekła białaczka limfocytowa, ponieważ wywodzi się z układu chłonnego. Chłoniaki mogą bowiem prowadzić do naciekania szpiku i mieć postać białaczkową. Osobną chorobą jest chłoniak Hodgkina, czyli ziarnica złośliwa, także wywodząca się z limfocytów B.

Chłoniaki indolentne są zwykle rozpoznawane w stadiach zaawansowanych, czyli trzecim lub czwartym. Pacjenta nie można trwale wyleczyć, ale chorobę jesteśmy w stanie skutecznie kontrolować. W wielu przypadkach charakteryzuje się ona małą dynamiką. Na wybór schematu leczenia wpływa stan zdrowia pacjenta, stadium zaawansowania choroby, ewentualne schorzenia współistniejące, wiek. Możemy zaobserwować zmiany schematów – pojawiają się nowe leki, dzięki czemu mamy coraz więcej możliwości wyboru.

Leczenie chłoniaków bardzo agresywnych polega na intensywnej politerapii, prowadzonej według schematów wielolekowych, dzięki którym 60–70 proc. pacjentów

może zostać wyleczonych, a przy wcześniejszym rozpoznaniu – nawet więcej. Leczenie chłoniaków agresywnych przez wiele lat opierało się na politerapii skojarzonej z leczeniem celowanym, głównie rytuksymabem, czyli standardzie R-CHOP. Wyniki badań opublikowane w ostatnim czasie wskazują, że dołączenie do tej chemioterapii jeszcze przeciwciała (polatuzumabu) poprawia wyniki leczenia w pierwszej linii leczenia chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów B.

### Rozwój terapii

Klasyczną chemioterapię zastępuje coraz częściej tzw. celowana chemioterapia, czyli podawanie cytostatyku sprzężonego z przeciwciałem monoklonalnym. Jej zaletą jest mała toksyczność i możliwość powtarzania w cyklach co kilka tygodni. Celowana chemioterapia brentuksymabem wedotyny czy polatuzumabem wedotyny jest stosowana w leczeniu chłoniaka Hodgkina, chłoniaka anaplastycznego i chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów B.

**Celowana chemioterapia jest (poza chłoniakiem anaplastycznym) dostępna w Polsce w drugiej i dalszych liniach leczenia, na świecie już także w pierwszej linii. Celowana chemioterapia może stać się standardem i w pełni zastąpić konwencjonalną chemioterapię.**

Drugą grupą są leki ukierunkowane molekularnie, czyli drobne cząsteczki blokujące jedną z dróg przekazywania sygnałów w komórce. Są to zwykle leki doustne, które mogą być podawane stosunkowo długo. Zaliczamy do nich inhibitory kinazy Brutona i wenetoklaks, czyli inhibitor białka BCL2. Leki te w przewlekłej białaczce limfocytarnej prawie w całości wyparty już wcześniej stosowaną immunochemioterapię. Od maja 2023 roku ibrutinib jest również refundowany u chorych ze wznową chłoniaka z komórek płaszczą.

Trzecim sposobem leczenia chłoniaków jest immunoterapia. Pierwszymi terapiami z tej grupy były przeciwciała monoklonalne. Obecnie należą do niej także leki immunomodulujące oraz inhibitory punktu kontrolnego, takie jak niwolumab czy pembrolizumab. Ukoronowaniem rozwoju w tym obszarze są terapie CAR-T oraz – podobnie działające – tzw. przeciwciała bispecyficzne.

### Refundacja i dostęp do leków

Procesy refundacyjne uległy w ostatnim okresie znaczeniu przyspieszeniu. Dostrzegalny jest także pozytywny trend dotyczący ewolucji programów lekowych, które są rozszerzane tak, aby obejmowały coraz większe grupy pacjentów. Cieszy również przesuwanie leków z programów lekowych do katalogu chemioterapii, w ramach którego leczenie może otrzymać cała populacja chorych, zgodnie we wskazaniach zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego.

W obszarze terapii chorych na chłoniaki na objęcie refundacją czekają terapie z immunotoksynami – bren-tuksimabem wedotyny i polatuzumabem wedotyny w połączeniu z chemioterapią dla chorych w pierwszej linii terapii (chłoniak Hodgkina i DLBCL), przeciwciałami dwuswoistymi – w tym przełomowej terapii mosenu-tuzumabem dla chorych na opornego chłoniaka grudkowego, rozszerzenie dostępności do inhibitorów BTK pierwszej i drugiej generacji w terapii chorych na chłoniaka z komórek płaszczą oraz chłoniaki indolentne, inhibitory PI3K w terapii chłoniaków indolentnych oraz rozszerzenie terapii PBL na chorych z chłoniakiem z macicy limfocytów B (SLL).

### Organizacja opieki

Diagnostyka i terapia chorych na chłoniaki w Polsce wymaga optymalizacji. W Polsce brakuje systemu zbierania danych o epidemiologii chłoniaków. Sytuację mogłoby poprawić stosowanie aktualnej wersji klasyfikacji ICD-10, dzięki czemu przypadki choroby byłyby prawidłowo rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów.

**Niezbędne jest stworzenie centralnej, aktualnej bazy danych o pacjentach z chłoniakami, zasilanej danymi ze wszystkich ośrodków prowadzących leczenie.**

Rejestr powinien być podstawowym narzędziem do oceny sprawności systemowej opieki. Problem powinna rozwiązać modernizacja Krajowego Rejestru Nowotworów wraz z utworzeniem rejestrów narządowych dla poszczególnych typów (grup) nowotworów złośliwych.

Rozwiązaniem systemowym, które umożliwi prześledzenie ścieżek diagnostycznych i terapeutycznych chorych na chłoniaki, będzie realizacja pilotażu Krajowej Sieci

Hematologicznej. Znając wyniki pilotażu, a także dysponując danymi z działającego rejestru, można będzie precyzyjnie określić potrzeby zmian organizacyjnych.

Zmiany w dostępie do nowych terapii wprowadzono przy dużej niewiadomej w odniesieniu do ich finansowania. Szpitale nie mają zagwarantowanej stabilności finansowej w sytuacji, gdy kontrakty z NFZ nie określają liczby leczonych chorych ani nie dają pewności terminowej zapłaty za wszystkich leczonych pacjentów.

**Brakuje rozwiązań finansowych organizacyjnych czy prawnych, które zachęcałyby szpitale i lekarzy do wdrażania nowych technologii.**

Mamy do czynienia z sytuacją, że część procedur jest wyceniona poniżej rzeczywistych kosztów. Z tego powodu w szpitalu rzetelnie realizującym program terapeutyczny może się zdarzyć, że każdy kolejny pacjent i każda kolejna wykonana procedura będzie zwiększać jego zadłużenie. Może to wywoływać konflikt interesów i doprowadzić do sytuacji, że niektóre szpitale będą unikać poszerzania zakresu prowadzonych programów, unikać zwiększania liczby leczonych pacjentów lub obniżać standardy leczenia.

Z drugiej strony obowiązuje założenie, że lekarze powinni leczyć pacjenta zgodnie ze standardami. Nowoczesna terapia, która w ramach programów terapeutycznych nakłada obowiązek określonego monitorowania, czyli diagnozowania pacjentów, wymaga także realizowania procedur w określonym rytmie czasowym. Jest to zatem dla lekarza i szpitala leczenie trudniejsze niż zwykła hospitalizacja w ramach jednorodnej grupy pacjentów. Tymczasem z punktu widzenia szpitala istniejące rozwiązania finansowe jednoznacznie promują leczenie gorsze, czyli poza programami terapeutycznymi.

**Potrzebne są zasadnicze zmiany w tym obszarze, tak aby bodźce ekonomiczne sprzyjały rozwojowi programów terapeutycznych, czyli leczeniu pacjentów zgodnie z najlepszymi standardami.**

© Wydawcą raportu jest  
Modern Healthcare Institute sp. z o.o.

Wszelkie prawa zastrzeżone

Wydawca oraz autorzy nie ponoszą  
odpowiedzialności za jakiegokolwiek ewentualne  
decyzje, które zostaną podjęte na podstawie  
niniejszego opracowania.

Niniejszy raport jest objęty  
prawami autorskimi.

Zabronione jest powielanie i kopiowanie  
oraz wykorzystywanie w takiej formie części  
lub całości raportu, w tym wykresów i tabel,  
na jakimkolwiek polu eksploatacji  
bez pisemnej zgody wydawcy.

Cytowanie fragmentów lub danych zawartych  
w raporcie powinno zawierać adnotację  
o źródle.

Treści zawarte w niniejszym raporcie nie  
mają na celu promowania produktów  
lecznicych. Zostały zawarte jedynie w celach  
informacyjno-edukacyjnych.

---

## MODERN HEALTHCARE INSTITUTE

---

**Modern Healthcare Institute sp. z o.o.**  
ul. Zabłocińska 6 lok. 46, 01-697 Warszawa

REGON: 368041956 NIP: 5223098085  
KRS: 0000690383

Prezes zarządu: Krzysztof Jakubiak

mhi@mzdrowie.pl  
www.mzdrowie.pl

