



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Oksaliplatyna
we wskazaniach:
innych niż określone w ChPL

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania
leków zawierających daną substancję czynną
we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4221.52.2021

Data ukończenia: 14 stycznia 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: *nie dotyczy*

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy*.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (*nie dotyczy*).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (*nie dotyczy*) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (*nie dotyczy*).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: *nie dotyczy*.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy*.

Wykaz wybranych skrótów

ABVD	Schemat terapii z zastosowaniem doksorubicyny (adriamycyny), bleomycyny, winblastyny i dakarbazyny
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	(ang. <i>autologous stem cell transplant</i>) – autologiczny przeszczep komórek macierzystych
BEACOPP(esc)	Schemat terapii z zastosowaniem bleomycyny, etopozydu, adriamycyny, cyklofosfamidu, winkrystyny, prokarbazyny, prednizonu w dawkach eskalowanych
BL	Chłoniaki Burkitta (ang. burkitt lymphoma)
BNO	Bliżej nieokreślony
CCA	Rak dróg żółciowych (ang. cholangiocarcinoma)
CHL	Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classic Hodgkin's lymphoma)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	Odpowiedź całkowita
CS	Zaawansowanie kliniczne (ang. clinical stage)
CTCL	Słoniaki skórne T-komórkowe (ang. cutaneous T cell lymphoma)
CTH	Chemioterapia
DLBCL lub DLCL	Chłoniaki z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell Lymphoma)
ECOG	Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
ENKTL	Pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego (extranodal natural killer (NK)/T cell lymphoma)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
FL	Chłoniak grudkowy (ang. Follicular Lymphoma)
FLIPI	Międzynarodowy wskaźnik prognostyczny dla chłoniaka grudkowego (ang. Follicular Lymphoma International Prognostic Index)
GC	Rak pęcherzyka żółciowego (ang. gallbladder cancer)
GELA	Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte
GEMOX	Schemat terapii z zastosowaniem gemcytabiny i oksaliplatyny;
GHSH	German Hodgkin Lymphoma Study Group
Hb	Hemoglobina
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma)
HL	Chłoniak Hodgkina (ang. Hodgkin Lymphoma)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems version 10)
IFRT	Radioterapia do miejsc pierwotnie zmienionych (Involved Field Radiotherapy)
IPS	Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (ang. International Prognostic Score).
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (ang. lactate dehydrogenase)
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 974, z późn. Zm.)
LDCHL	Klasyczny chłoniak Hodgkina z zanikiem limfocytów (ang. lymphocyte depleted classic Hodgkin's lymphoma)
LRCHL	Klasyczny chłoniak Hodgkina bogaty w limfocyty (ang. lymphocyte rich classic Hodgkin's lymphoma)
MALT	Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej (ang. mucosa-associated lymphoid tissue)
MCCHL	Postać mieszana klasycznego chłoniaka Hodgkina (ang. mixed cellularity classic Hodgkin's lymphoma)
MCL	Chłoniaki z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma)
MF	Ziarniniak grzybiasty (łac. mycosis fungoides)
MIPI	Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index

MZ	Ministerstwo Zdrowia
MZL	Chłoniaki strefy brzeżnej (ang. marginal zone lymphomas)
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	Chłoniaki nie-Hodgkina (ang. non-Hodgkin lymphoma)
NK	Komórki naturalnej cytotoksyczności (ang. natural killers)
NLPHL	Nieklasyczny chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów (ang. nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma)
NMZL	Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (ang. nodal marginal zone lymphoma)
NOS	Bliżej nieokreślony (ang. not otherwise specified)
NSCHL	Klasyczny chłoniak Hodgkina w postaci stwardnienia guzkowego (ang. nodular sclerosis classic Hodgkin's lymphoma)
OB	Odczyn Biernackiego
ORR	(ang. <i>objective response rate</i>) – odpowiedź na leczenie (obiektywna)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
OUN	Obwodowy układ nerwowy
PD	Progresja choroby
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. Positron Emission Tomography)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
PMBCL	Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek linii B (ang. Primary Mediastinal B-cell Lymphoma)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RT	Radioterapia
RTG	Badanie rentgenowskie
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów
SD	Choroba stabilna
SMZL	Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (ang. splenic marginal zone lymphoma)
SS	Zespół Sezary'ego (ang. Sezary Syndrome)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji (Dz.U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.)
TK	Tomografia komputerowa
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WBC	Krwinki białe (ang. white blood cells)

Spis treści

1. Podstawowe Informacje o zleceniu	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
3. Problem zdrowotny	11
3.1. Problem zdrowotny.....	11
3.1.1. Chłoniak Hodgkina [ziarnica złośliwa].....	11
3.1.2. Chłoniak grudkowy [chłoniak nieziarniczny guzkowy]	15
3.1.3. Chłoniak nieziarniczny rozlany	17
3.1.4. Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T	22
3.1.5. Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego.....	24
3.1.6. Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych.....	26
3.1.7. Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego	27
3.1.8. Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych	28
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	31
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	38
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	38
4.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	39
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	41
5. Opinie ekspertów klinicznych	47
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	49
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	54
7. Wskazanie dowodów naukowych	55
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	55
7.2. Analiza publikacji włączonych do oceny klinicznej.....	56
7.2.1. Przegląd systematyczny	56
7.2.2. Badania porównawcze – analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	64
7.2.3. Wyniki badań jednoramiennych.....	81
7.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące oksaliplatiny	97
7.2.5. Ograniczenia analizy klinicznej.....	99
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	100
8.1. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	100
8.1.1. Wskazania C81-C85 (wraz z podkodami)	100
8.1.2. Wskazania C22-C24 (wraz z podkodami)	103
8.2. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	107
9. Kluczowe informacje i wnioski	108
10. Źródła	120
11. Wyszukiwanie publikacji do analizy klinicznej	125
11.1. Wskazania ICD-10: C22-24	125

11.1.1.	Strategie wyszukiwania	125
11.1.2.	Schemat PRISMA	127
11.1.3.	Lista odrzuconych publikacji pełnotekstowych	127
11.2.	Wskazanie ICD-10: C81 (Chłoniak Hodgkina)	128
11.2.1.	Strategie wyszukiwania	128
11.2.2.	Schemat PRISMA	131
11.2.3.	Lista odrzuconych publikacji pełnotekstowych	131
11.3.	Wskazania ICD-10: C82 (Chłoniak grudkowy)	131
11.3.1.	Strategie wyszukiwania	131
11.3.2.	Schemat PRISMA	134
11.3.3.	Lista odrzuconych publikacji pełnotekstowych	134
11.4.	Wskazania ICD-10: C83 (Chłoniak z dużych komórek B)	135
11.4.1.	Strategie wyszukiwania	135
11.4.2.	Schemat PRISMA	139
11.4.3.	Lista odrzuconych publikacji pełnotekstowych	140
11.5.	Wskazania ICD-10: C84 (Chłoniak z dojrzałych komórek T/NK)	141
11.5.1.	Strategie wyszukiwania	141
11.5.2.	Schemat PRISMA	144
11.5.3.	Lista odrzuconych publikacji pełnotekstowych	144
11.6.	Wskazania ICD-10: C85 (Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego)	144
11.6.1.	Strategie wyszukiwania	144
11.6.2.	Schemat PRISMA	147
11.6.3.	Lista odrzuconych publikacji pełnotekstowych	147

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2021-12-02 i 2021-12-14
PLR.4504.1009.2021.PA
i PLR.4504.1009.2021.2.PR

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Przygotowanie opinii w sprawie substancji czynnej oksaliplatyna w zakresie wskazań innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Typ zlecenia: art. 31 s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.) – do zadań Rady Przejrzystości należy realizacja innych zadań zleconych przez Prezesa Agencji

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- oksaliplatyna (oxaliplatinum)

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną oksaliplatyna (oxaliplatinum), dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22.12.2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych:

- Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/m, 1 fiol.po 10 ml, kod EAN: 05909990798247;
- Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/m, 1 fiol.po 20 ml, kod EAN: 05909990798254;
- Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/m, 1 fiol.po 40 ml, kod EAN: 05909990827381;
- Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/m, 1 fiol.po 10 ml, kod EAN: 05909990796151;
- Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/m, 1 fiol.po 20 ml, kod EAN: 05909990796168;
- Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/m, 1 fiol.po 40 ml, kod EAN: 05909990827206.

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 8.2. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych.

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

W zakresie wskazań, które obejmują poniżej kody ICD-10 (wraz z wyszczególnionymi podkodami):

- C81 Ziarnica złośliwa [choroba Hodgkina];
- C82 Chłoniak nieziarniczny guzkowy [grudkowy];
- C83 Chłoniak nieziarniczny rozlany;
- C84 Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T;
- C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego;

- C22 Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych [Nie obejmuje: drogi żółciowe BNO (C24.9) wtórny nowotwór złośliwy wątroby (C78.7)];
 - C23 Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego;
 - C24 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych.
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285, z późn. zm.), Minister Zdrowia, pismem z dnia 02.12.2021 r. znak PLR.4504.1009.2021.PA (data wpływu do AOTMiT: 02.12.2021 r.), zlecił Agencji przygotowanie materiałów analitycznych dotyczących oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- oksaliplatyna (oxaliplatinum),

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. we wskazaniach pozarejestacyjnych (off-label), które obejmują poniżej kody ICD-10 (wraz podkodami):

- C81 Ziarnica złośliwa [choroba Hodgkina]:
 - C81.0 Przewaga limfocytów;
 - C81.1 Stwardnienie guzkowe;
 - C81.2 Postać mieszanokomórkowa;
 - C81.3 Zanik limfocytów;
 - C81.7 Inna postać ziarnicy złośliwej;
 - C81.9 Ziarnica złośliwa, nieokreślona.
- C82 Chłoniak nieziarniczny guzkowy [grudkowy]:
 - C82.0 Z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy;
 - C82.1 Mieszany z małych komórek z wpuklonym jądrem i z dużych komórek, guzkowy;
 - C82.2 Z dużych komórek, guzkowy;
 - C82.3 Wielkomórkowy, guzkowy;
 - C82.7 Inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego;
 - C82.9 Chłoniak nieziarniczny guzkowy, nieokreślony.
- C83 Chłoniak nieziarniczny rozlany:
 - C83.0 Z małych komórek (rozlany);
 - C83.1 Z małych komórek z wpuklonym jądrem (rozlany);
 - C83.2 Mieszany z małych i dużych komórek (rozlany);
 - C83.4 Immunoblastyczny (rozlany);
 - C83.5 Limfoblastyczny (rozlany);
 - C83.6 Niezróżnicowany (rozlany);
 - C83.7 Guz Burkitta;
 - C83.9 Rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony.
- C84 Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T:
 - C84.0 Ziarniniak grzybiasty;
 - C84.1 Choroba Sézary'ego;
 - C84.2 Chłoniak strefy T;
 - C84.3 Chłoniak limfoepitelioidalny;
 - C84.4 Obwodowy chłoniak z komórek T;
 - C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T.

- C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego:
 - C85.0 Mięsak limfatyczny;
 - C85.1 Chłoniak z komórek B, nieokreślony;
 - C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego a) Złośliwa: siatkowicośródbłonkowica, siatkowica b) Mikroglioma;
 - C85.9 Chłoniak nieziarniczy, nieokreślony (Chłoniak BNO, Chłoniak złośliwy BNO, Chłoniak nieziarniczy BNO).
- C22 Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych [Nie obejmuje: drogi żółciowe BNO (C24.9) wtórny nowotwór złośliwy wątroby (C78.7)]:
 - C22.1 Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych Cholangiocarcinoma.
- C23 Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego.
- C24 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych:
 - C24.0 Drogi żółciowe zewnątrzwątrobowe (Drogi żółciowe BNO Przewód żółciowy wspólny Przewód pęcherzykowy Przewód wątrobowy wspólny);
 - C24.1 Brodawka większa dwunastnicy Vatera;
 - C24.8 Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie dróg żółciowych;
 - C24.9 Drogi żółciowe, umiejscowienie nieokreślone.

W piśmie podkreślono, iż w przypadku odnalezienia w trakcie prac analitycznych innych wskazań do zastosowania oksaliplatyny o udowodnionej skuteczności, należy takie wskazania uwzględnić poprzez dodanie odpowiednich kodów ICD-10. Jednocześnie określono ostateczny termin wykonania zlecenia przypadający na 14 stycznia 2022 roku.

Agencja w dniu 9 grudnia 2021 r. wystosowała do MZ pismo, znak : BP.401.1.2021.LAn, dotyczące korekty zlecenia zawartego w piśmie znak PLR.4504.1009.2021.PA z 2 grudnia 2021 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna.

W nawiązaniu do powyższej prośby przedstawionej przez Agencję, Minister Zdrowia w piśmie z dnia 13 grudnia 2021 r. (data wpływu do AOTMiT: 14.12.2021 r.), znak: PLR.4504.1009.2021.2.PR, uwzględnił korektę zlecenia dotyczącą przesunięcia terminów realizacji oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna w terminie wynikającym z ustawy o refundacji, przy przyjęciu jako termin wpływu zlecenia daty 14 stycznia 2022 r.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

3.1.1. Chłoniak Hodgkina [ziarnica złośliwa]

Definicja

ICD-10: C81

Chłoniak Hodgkina (HL, ang, Hodgkin Lymphoma, dawniej ziarnica złośliwa) jest nowotworem układu chłonnego wywodzącym się z komórek linii B, charakteryzującym się występowaniem nieprawidłowych komórek Hodgkina oraz komórek Reed i Sternberga (HRS), otoczonych komórkami odczynowymi zrębu tkankowego mikrośrodowiska. Choroba rozwija się głównie w obrębie węzłów chłonnych z tendencją do szerzenia się początkowo przez ciągłość na inne węzły chłonne, a w bardziej zaawansowanych stadiach drogą naczyń krwionośnych.

Źródło: Szczeklik 2021a

Klasyfikacja

Według WHO z roku 2016 chłoniak Hodgkina klasyfikowany jest następująco:

- 1) HL klasyczny (CHL) – występuje częściej u płci męskiej, <35 r.ż.; 70% chorych jest we wczesnym stopniu zaawansowania z zajęciem górnych węzłów szyjnych; zwykle nie występują objawy ogólne; choroba szerzy się przez przyległe grupy węzłów chłonnych. Morfologia podłoża odczynowego stanowi podstawę podziału na 4 typy histologiczne:
 - a. CHL w postaci stwardnienia guzkowego (*nodular sclerosis CHL* - NSCHL) jest najczęstszy (70-80%), zwłaszcza u kobiet, młodzieży i młodych dorosłych; szerzy się przez ciągłość naczyniami chłonnymi w obrębie szyi i śródpiersia; u części chorych mogą wystąpić zmiany w płucach, wątrobie i śledzionie oraz naciekanie skóry i kości w bezpośredniej okolicy zajętych węzłów chłonnych. Może ulegać histologicznej progresji w inne postaci CHL.
 - b. Postać mieszana CHL (*mixed cellularity CHL* – MCCHL) stanowi w Polsce ~20% przypadków, nieco częściej występuje u mężczyzn; u ~60% chorych zajęte są węzły chłonne w jamie brzusznej, śledziona, wątroba i szpik; postać ta jest typowa dla chorych na AIDS.
 - c. CHL bogaty w limfocyty (*lymphocyte rich CHL* – LRCHL) – stanowi ~5% przypadków, występuje częściej u mężczyzn w średnim wieku, a obraz kliniczny przypomina postać nieklasyczną HL.
 - d. CHL z zanikiem limfocytów (*lymphocyte depleted CHL* – LDCHL) – najrzadszy (<1%), większość chorych stanowią mężczyźni w starszym wieku z objawami ogólnymi i w IV stopniu zaawansowania; może towarzyszyć zakażeniu HIV; w chwili rozpoznania choroba jest zwykle rozsiana (szerzy się drogą naczyń krwionośnych); zmiany głównie w węzłach zaotrzewnowych oraz wątrobie i śledzionie, często zajęty szpik; przebieg jest zwykle burzliwy, z objawami ogólnymi i postępującym wyniszczeniem; trudności może sprawiać różnicowanie z anaplastycznym chłoniakiem wielkomórkowym (ALCL).
- 2) HL nieklasyczny – guzkowy z przewagą limfocytów (*nodular lymphocyte- predominant HL* – NLPHL) – stanowi kilka procent przypadków HL, występuje głównie (70%) u młodych mężczyzn, lokalizuje się w węzłach chłonnych obwodowych, przebiega zwykle bardzo powoli, przez wiele lat bez klinicznej progresji choroby; wznovy (powstające w sposób nieciągły z ogniska pierwotnego u 15-38% chorych) dobrze poddają się leczeniu; czasem współistnieje z chłoniakiem nie-Hodgkina z komórek B.

Źródło: Szczeklik 2021a

Epidemiologia

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Szczeklik 2021, HL stanowi 0,5% wszystkich nowotworów złośliwych; zachorowalność roczną szacuje się na 1,9/100 000 i jest nieco wyższa wśród mężczyzn niż kobiet (oprócz NSCHL), natomiast współczynnik umieralności wynosi 0,4/100 000. W Polsce odnotowuje się ~800-1000 nowych zachorowań rocznie.

W ramach publikacji Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN 2020) przedstawiono 5-cio i 10-cio letnią chorobowość na chłoniaka Hodgkina (dane za lata 2009-2018), która wyniosła odpowiednio 3396 oraz 6434, natomiast w 2018 roku zdiagnozowano 659 przypadków (współczynnik surowy 1.72; standaryzowany na populację Europy 1.67).

Źródło: KRN 2020; Szczeklik 2021a

Etiologia i patogenez

Etiologia choroby nie jest znana. Jako potencjalne czynniki etiologiczne bierze się pod uwagę m.in.:

- 1) zakażenia wirusowe: EBV, HTLV-I, HTLV-II, HHV-6, HIV, CMV;
- 2) promieniowanie jonizujące;
- 3) immunosupresję.

Istnieje predyspozycja genetyczna – ryzyko zachorowania u osób blisko spokrewnionych jest zwiększone 3-5-krotnie, u rodzeństwa tej samej płci – 10-krotnie, a u bliźniąt jednojajowych ~100-krotnie, w porównaniu z bliźniętami dwujajowymi i populacją ogólną.

Sugeruje się, że powstanie nowotworowego klonu w HL jest bezpośrednio konsekwencją utraty supresyjnego działania genu *TP53* na wzrost komórek. Komórki nowotworowe HRS wywodzą się z komórek B z centrów rozrodczych, węzłów chłonnych. Charakteryzują się zaburzeniami molekularnymi prowadzącymi do unikania przez nie apoptozy i do ich klonalnej proliferacji. Znaczenie w patogenezie HL mają niektóre cytokiny wytwarzane przez komórki nowotworowe (m.in. IL-1, IL-2, TNF- α , IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9), które nie tylko wpływają na charakter komórek odczynowych, ale także warunkują występowanie niektórych objawów klinicznych.

Źródło: Szczeklik 2021a

Obraz kliniczny

Wyróżnia się 5 grup objawów:

- I. Objawy główne
 - 1) Objawy nieswoiste – tzw. objawy B (u ~30%):
 - a) utrata masy ciała o 10% w ciągu ostatnich 6 mies.;
 - b) gorączka powyżej 38°C, utrzymująca się przez >2 tyg. bez współistnienia zakażenia;
 - c) wzmożona potliwość w nocy bez współistnienia zakażenia.
 - 2) znaczne osłabienie, nadmierna męczliwość uniemożliwiająca wykonanie pracy lub codziennych czynności;
 - 3) świąd;
 - 4) nietolerancja alkoholu (ból węzłów chłonnych po wypiciu).
- II. Powiększenie węzłów chłonnych (u 95% chorych)

Węzły są niebolesne, a ich powiększenie się nie cofa. Najczęściej zajęte są węzły powyżej przepony: szyjne śródpiersia (60-80%) oraz pachowe (20-40%); rzadziej poniżej przepony (10%); pachwinowe i zaotrzewnowe. Przy zajętych węzłach chłonnych szyjnych i nadobojczykowych po stronie lewej lub obustronnie – w 50% przypadków zajęte są też węzły poniżej przepony, natomiast przy zajętych węzłach chłonnych szyjnych po stronie prawej odsetek ten wynosi tylko 7%.
- III. Objawy związane z powiększeniem węzłów chłonnych:
 - 1) w śródpiersiu – duszność, kaszel, a w skrajnych przypadkach zespół żyły głównej górnej lub ucisk na drogi oddechowe;
 - 2) w przestrzeni zaotrzewnowej – dyskomfort w jamie brzusznej, trudności w oddawaniu moczu (ucisk na moczowody), wzdęcie, zaparcie, a nawet objawy niedrożności w chorobie zaawansowanej;
- IV. Zmiany pozawęzłowe
 - 1) powiększenie śledziony;
 - 2) powiększenie wątroby – przy zajęciu śledziony w 30% przypadków współistnieją zmiany ziarnicze w wątrobie, a zajęciu wątroby często towarzyszą zmiany w węzłach okołoaortalnych;
 - 3) zmiany ziarnicze poza układem chłonnym w kościach (u 10-30%), nerkach (13%), macicy (10%), jajnikach (5%), pęcherzu moczowym (5%), skórze (4%), ośrodkowym układzie nerwowym (2%, nowotwór może uciskać rdzeń kręgowy), jądrach (0,5%);
- V. Objawy neurologiczne zespołów paranowotworowych

Bardzo rzadko – m.in. podostre zwyrodnienie mózdzku, mielopatia martwicza, obwodowa neuropatia czuciowa.

Przebieg naturalny choroby - we wczesnym etapie (I i II stopień zaawansowania) odbywa się przejście procesu ziarniczego z ogniska pierwotnego na przyległe okolice poprzez ciągłość (w 90% przypadków). W późniejszych etapach dochodzi do rozsiewu drogą krwi i występowania zmian w odległych strukturach limfatycznych i narządach wewnętrznych. W czasach przed wdrożeniem leczenia HL, radioterapii i chemioterapii przeżywalność 5-letnia wynosiła ok. 5%.

Źródło: Szczeklik 2021a

Diagnostyka

I. Patomorfologia, biologia molekularna

Podstawą rozpoznania pozostaje ocena histopatologiczna węzła chłonnego lub innej nacieczzonej tkanki. Biopsja aspiracyjna nie jest adekwatną metodą diagnostyczną ze względu na mały odsetek komórek RS znajdujących się w masie guza. Od 1994 roku wyróżnia się dwa podstawowe typy choroby: postać klasyczną (cHL) obejmującą niemal 95% przypadków oraz znacznie rzadszy podtyp guzkowy z przewagą limfocytów (NLPHL) stwierdzany w około 5% przypadków.

W przypadku NLPHL nie stwierdza się typowych komórek RS, natomiast w podtypie tym stwierdza się nacieki dużych komórek limfocytarno-histiocytarnych (L&H, ang. lymphocytic and histiocytic cells). Komórki te, w odróżnieniu od komórek RS, charakteryzują się ekspresją antygenu CD20 przy braku ekspresji CD30. Typ NLPHL częściej występuje u mężczyzn z obecnością objawów ogólnych. Choroba z reguły zajmuje węzły chłonne szyjne, rzadko śródpiersie. W odróżnieniu od cHL ma łagodny przebieg, jednak obserwuje się późne nawroty po zastosowanym leczeniu.

II. Badania laboratoryjne i obrazowe

W ramach badań laboratoryjnych należy wykonać morfologię krwi obwodowej z rozmazem (często obserwuje się granulocytozę, limfopenię oraz nadpłytkowość i niedokrwistość), a także ocenić wartość odczynu Biernackiego (OB), która ma znaczenie rokownicze we wczesnych stadiach choroby oraz koreluje z odpowiedzią na leczenie i z nawrotem choroby. W każdym przypadku należy wykonać badania biochemiczne wydolności wątroby i nerek, oznaczyć aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, ang. lactate dehydrogenase), stężenie beta2-mikroglobuliny, proteinogram, stężenie białka C-reaktywnego (CRP, ang. C-reactive protein), wykonać badania wirusologiczne w kierunku zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B i C oraz HIV, a także elektrokardiografię i echokardiografię w celu oceny frakcji wyrzutowej serca. Ponadto, u osób starszych oraz w określonych przypadkach, wskazane jest wykonanie badania spirometrycznego.

Obecnie standardem w badaniach obrazowych HL w ocenie zaawansowania choroby jest badanie pozytonowej tomografii emisyjnej PET (ang. positron emission tomography). Pozwala ono wykryć węzłowe i pozawęzłowe lokalizacje HL niedostępne w badaniu przedmiotowym. W ocenie badania wykorzystuje się 5-punktową skalę Deauville (tab. 2).

W przypadku braku wychwyty znacznika w obrębie szpiku kostnego można odstąpić od wykonania jego inwazyjnych badań (mielogram, trepanobiopsja). W przeciwnym razie zaleca się ich wykonanie. Rezonans magnetyczny wykonuje się rzadko, głównie służy do różnicowania zmian naciekowych w tkankach miękkich oraz w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Badania endoskopowe przeprowadza się jedynie w przypadku podejrzenia zmian w obrębie przewodu pokarmowego lub układu oddechowego.

Tabela 1. Pięciopunktowa skala pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) (kryteria Deauville)

Wynik badania PET — wychwyty FDG	Punktacja
Bez wychwyty FDG powyżej tła	1
Wychwyty FDG poniżej lub równy wychwytyowi śródpiersia	2
Wychwyty FDG powyżej wychwyty śródpiersia, ale poniżej lub równy z wychwytem wątroby	3
Wychwyty FDG umiarkowany, powyżej wychwyty wątroby	4
Wychwyty FDG znacznie wyższy od wychwyty wątroby	5

III. Określenie stopnia zaawansowania

Rozpoznanie histopatologiczne HL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego (CS, ang. clinical stage), której podstawy opracowano po raz pierwszy na konferencji w Ann Arbor w 1971 roku, z modyfikacją w Cotswolds w 1989 roku. Według tej klasyfikacji stopień zaawansowania obejmuje liczbę i lokalizację zajętych węzłów chłonnych lub narządów pozalimfatycznych (oznaczone cyframi rzymskimi), obecność lub nieobecność objawów systemowych, określanych odpowiednio literą B lub A, oraz uwzględnia dodatkowe litery — E w przypadku zajęcia narządu pozalimfatycznego przez ciągłość i X w przypadku obecności zmiany masywnej. Ta ostatnia sama w sobie stanowi powszechnie akceptowany niekorzystny czynnik rokowniczy. Obecnie stopień zaawansowania HL określa się według kryteriów zaproponowanych przez Międzynarodową Grupę Roboczą w Lugano (tab. 2).

Tabela 2. Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaka Hodgkina według klasyfikacji z Lugano

Stopień	Zmiany węzłowe	Zmiany pozawęzłowe (E)
I	Jeden węzeł chłonny lub grupa węzłów przyległych	Pojedyncza zmiana węzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych
II	Dwie lub więcej grup węzłowych po tej samej stronie przepony	Stopień I lub II w odniesieniu do zmian węzłowych z ograniczonym umiejscowieniem pozawęzłowym przez ciągłość
III	Węzły po obu stronach przepony lub węzły powyżej przepony i zajęcie śledziony	Nie dotyczy
IV	Dodatkowe zajęcie narządu pozalimfatycznego niesąsiadującego z zajętejmi węzłami chłonnymi	Nie dotyczy

U każdego chorego z rozpoznaniem HL należy przeprowadzić dokładne badania podmiotowe, przedmiotowe, laboratoryjne i obrazowe. Szczegółowy wywiad powinien uwzględnić obecność objawów ogólnych. W badaniu przedmiotowym szczególną uwagę należy zwrócić na ocenę obwodowych węzłów chłonnych, obecność płynów w jamach ciała, występowanie cech zespołu żyły głównej górnej, hepatosplenomegalię, odnotowanie stopnia sprawności według skali Karnofsky'ego i/lub Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization).

IV. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Najważniejszym czynnikiem rokowniczym w HL jest stopień zaawansowania choroby. Dla stadiów wczesnych opracowano dodatkowe czynniki prognostyczne przedstawione w tabeli. Zgodnie z nimi wyróżnia się trzy grupy rokownicze (postaci wczesnej o korzystnym rokowaniu, postaci wczesnej o niekorzystnym rokowaniu oraz postaci zaawansowanej) (tab. 3).

Tabela 3. Grupy chorych na chłoniaka Hodgkina (HL) zależnie od stopnia zaawansowania i czynników rokowniczych zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez EORTC, GELA i GHSG

Grupy chorych	EORTC/GELA	GHSG
Z wczesną postacią HL o korzystnym rokowaniu bez czynników ryzyka	CS I–II bez czynników ryzyka (nadprzeponowa)	CS I–II bez czynników ryzyka
Z wczesną postacią HL o niekorzystnym rokowaniu z czynnikami ryzyka (pośrednia)	CS I–II z ≥ 1 czynnikiem ryzyka (nadprzeponowa)	CS I, IIA z ≥ 1 czynnikiem ryzyka CS IIB z C/D, ale bez A/
Z zaawansowaną postacią HL	CS III–IV	CS IIB z A/B CS III–IV
Czynniki ryzyka dla wczesnych postaci	<ul style="list-style-type: none"> • Duże śródpiersie • Wiek ≥ 50 lat • Podwyższony OB. • Zajęcie ≥ 4 regionów 	<ul style="list-style-type: none"> • Duże śródpiersie • Lokalizacja pozawęzłowa • Podwyższony OB. • Zajęcie ≥ 3 regionów

Skróty: CS – stopień zaawansowania klinicznego (an. clinical stage), EORTC - European Organisation for Research and Treatment of Cancer, GELA - Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte, GHSG - German Hodgkin Lymphoma Study Group, OB — odczyn Biernackiego,

U chorych z zaawansowaną postacią HL dodatkowym narzędziem rokowniczym okazał się Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (IPS, ang. International Prognostic Score). Uwzględnia on siedem czynników rokowniczych: stężenie albumin w surowicy <40 g/l, stężenie hemoglobiny $<10,5$ g/d, płeć męska, wiek >45 lat, IV stadium zaawansowania, liczba leukocytów >15 G/l, liczba limfocytów $<0,6$ G/l lub 8% wartości leukocytozy. Obecność każdego z nich niezależnie wiąże się z krótszym o około 8% czasem wolnym od progresji choroby (PFS, ang. progression-free survival) i całkowitym czasem przeżycia (OS, ang. overall survival). Zgodnie z IPS chorych klasyfikuje się do dwóch grup rokowniczych — niskiego (≤ 2 niekorzystne czynniki) oraz wysokiego ryzyka (>2 niekorzystne czynniki).

Źródło: Wróbel 2017

Rokowanie

Przy stosowaniu współczesnych strategii leczenia 80-90% chorych na HL zostaje trwale wyleczonych. Jednak u 10% chorych we wczesnych i u 25-30% chorych w zaawansowanych stadiach choroby dochodzi do nawrotu lub oporności. Odsetek wieloletnich OS w grupie chorych po auto-HCT wynosi $>50\%$. Rokowanie w NLPHL jest bardzo dobre – odsetek 5-letnich OS wynosi $>90\%$, a 10-letnich $>80\%$.

Źródło: Szczeklik 2021a

3.1.2. Chłoniak grudkowy [chłoniak nieziarniczny guzkowy]

Definicja

ICD-10: C82

Chłoniak grudkowy (FL, ang, Follicular Lymphoma) jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków nieziarnicznych (INHL, Indolent Non-Hodgkin Lymphoma). Wywodzi się on z komórek B, które pochodzą z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych, czyli centrocytów (małe lub średnie komórki z wpuklonym jądrem) i centroblastów (duże komórki z 1-3 obwodowo położonymi jąderkami), które przynajmniej częściowo odtwarzają strukturę grudkową.

Źródło: Szczeklik 2021a

Klasyfikacja

W patomorfologicznej definicji określa się FL jako nowotwór składający się z komórek linii B, czyli centrocytów i centroblastów, których naciek przypomina swym układem grudki chłonne. Komórki obu typów tworzą naciek nowotworowy, a stosunek ilości centrocytów do centroblastów określa stopień złośliwości histologicznej FL. Dominującymi komórkami grudkowego nacieku nowotworowego są centrocyty, wśród których stwierdza się niewielki odsetek centroblastów tworzących naciek o charakterze rozlanym. Wyróżniono FL o stopniu złośliwości niskim (G1 i G2) lub wysokim (G3a i G3b) w zależności od liczby centroblastów widocznych w preparacie histologicznym w dużym powiększeniu mikroskopu świetlnego (szczegóły przedstawione w tabeli poniżej).

Tabela 4. Stopniowanie patomorfologiczne chłoniaka grudkowego (wg WHO)

Stopień (Grade)	Definicja
Stopień niski	0–15 centroblastów w dużym polu widzenia / HPF
Stopień 1 /G1	0–5 centroblastów w dużym polu widzenia / HPF
Stopień 2 /G2	6–15 centroblastów w dużym polu widzenia / HPF
Stopień wysoki	>15 centroblastów w dużym polu widzenia / HPF
Stopień 3A /G3a	Obecne centrocyty
Stopień 3B /G3b	Obecne wyłącznie centroblasty lub immunoblasty

80-90% przypadków FL zostaje rozpoznanych w stopniu G1 lub G2. Wśród FL w stopniu G3 przeważają postaci G3A (75%). W 60-80% przypadków FL w stopniu G3B i znacznie rzadziej w stopniu G3A występują w tych samych lub innych węzłach chłonnych obszary zajęte przez DLBCL (rozlane nacieki centroblastów). Grudki nowotworowe zawierają też inne komórki charakterystyczne dla ośrodków rozmnażania: grudkowe komórki dendrytyczne, limfocyty T grudkowe i histocyty.

Źródło: AWA OT.4331.13.2018, Szczeklik 2021a

Epidemiologia

FL jest w USA i Europie Zachodniej najczęstszym chłoniakiem powolnym (20%). Na tych obszarach rocznie zapadalność wynosi 2,2-3,2/100 000. Jest znacznie mniejsza w Europie Wschodniej, Azji i Afryce. Mediana wieku zachorowania wynosi 59-65 lat. Kobiety chorują 1,7 razy częściej od mężczyzn.

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2018 r. wykryto 460 nowych przypadków chłoniaka nieziarnicznego guzkowego (kobiety – 274, mężczyźni – 186), współczynnik surowy 1,20; standaryzowany na populację Europy 0,94. Zgony z powodu chłoniaka nieziarnicznego guzkowego oszacowano na poziomie 141 (kobiety – 67, mężczyźni – 74).

Źródło: Szczeklik 2021a, Dane wyekstrahowane ze strony Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN): <http://onkologia.org.pl/raporty/> dla kodu ICD-10: C82 w 2018 r.

Obraz kliniczny

Chłoniaki mogą zajmować węzły chłonne (najczęściej) lub lokalizować się w okolicach pozawęzłowych. Najczęstsze przyczyny zgłaszania się chorych do lekarza to m.in.:

- I. Objawy ogólne: gorączka bez uchwytnej przyczyny, poty nocne lub utrata masy ciała.
- II. Powiększenie węzłów chłonnych: węzły zwykle niebolesne, skóra nad nimi nie jest zmieniona, o średnicy zwykle >2 cm, z tendencją do zrastania się w pakiety, zazwyczaj powiększają się powoli. Samoistne, częściowe lub całkowite zmniejszenie się rozmiarów powiększonych węzłów chłonnych zdarza się zwłaszcza w chłoniaku grudkowym. Duża masa powiększonych węzłów chłonnych może być

przyczyną zespołu żyły głównej górnej i gromadzenia płynu w jamie opłucnej, wodobrzusza i obrzęku kończyn dolnych.

- III. Objawy obecności guza w obszarze pozawęzłowym: np. ból brzucha wskutek powiększania się śledziony lub wątroby; żółtaczka wskutek nacieczenia wątroby; w przebiegu chłoniaków rozwijających się w przewodzie pokarmowym – krwawienia, objawy niedrożności, zespoły upośledzonego wchłaniania; objawy związane z naciekami w innych narządach (m.in. skóra, OUN).
- IV. Objawy nacieczenia szpiku: leukocytoza, rzadziej leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość. Niedokrwistość może być też niedokrwistością chorób przewlekłych, autoimmunohemolityczną lub spowodowaną krwawieniem z przewodu pokarmowego; cytopenie mogą być spowodowane hipersplenizmem.

Źródło: Szczeklik 2021a

Diagnostyka

Ostateczne rozpoznanie ustala się wyłącznie na podstawie badania histopatologicznego., do którego pobiera się cały węzeł chłonny lub fragment zajętego narządu. Umożliwia to ocenę zatarcia architektury węzła przez nacieki chłoniaka oraz typu tego nacieku (grudkowy, rozlany). Zastosowanie bardziej swoistych przeciwciał monoklonalnych pozwala także na ocenę przynależności liniowej danego klonu chłoniakowego – w przypadku B-komórkowego będą to markery pan-B: CD19, CD20, CD22, CD79a i CD5, CD10, CD23 w przypadku bardziej szczegółowej oceny immunohistochemicznej.

W ramach oceny zaawansowania FL można korzystać zarówno z klasyfikacji Lugano 2014 (zmodyfikowana klasyfikacja z Ann Arbor) jak i z badań pomocniczych w celu poszukiwania węzłowej i pozawęzłowej lokalizacji zmian chorobowych: TK (z kontrastem) klatki piersiowej, jamy brzusznej, i miednicy, jak i z PET-TK, szczególnie przydatnej do potwierdzenia stopnia ograniczonego choroby przed planowaną radioterapią. Badanie PET-TK pozwala na różnicowanie obszarów aktywnej tkanki nowotworowej z metabolicznie nieaktywnymi ogniskami włóknienia i bliznowacenia.

Źródło: Szczeklik 2021a

Rokowanie

Chłoniak grudkowy charakteryzuje się wieloletnim przebiegiem choroby, nowotwór postępuje powoli, z okresami remisji i nawrotów/progresji. Medianę przeżycia OS w analizach historycznych określono na 8-10 lat, ale wprowadzenie do leczenia rytuksymabu znacząco wydłużyło przeżycie chorych. W ~20% przypadków przebieg choroby jest agresywny z krótkotrwałymi okresami remisji, częstymi nawrotami i krótszym przeżyciem.

Rokowanie zależy od grupy ryzyka według FLIPI/FLIPI2, a przebieg kliniczny choroby jest heterogenny (tabela poniżej). U niektórych pacjentów szybko dochodzi do istotnej progresji chłoniaka lub transformacji z odsetkiem zgonów w ciągu 2 lat od rozpoznania sięgającym 15%, podczas gdy inni przeżywają dekady bez konieczności podejmowania leczenia. Wyleczenie FL jest w świetle obecnej wiedzy niemal niemożliwe w stadiach bardziej zaawansowanych, będących naturalnymi i nieuchronnymi etapami choroby.

Tabela 5. Wskaźniki rokownicze FLIPI

FLIPI	FLIPI2
Wiek >60 lat	Wiek >60 lat
Stadium III–IV	Zajęcie szpiku kostnego
Hb <12,0 g/dl	Hb <12,0 g/dl
Liczba zajętych okolic węzłowych >4	Węzły chłonne >6 cm
LDH >górnej granicy normy	β2-mikroglobulina >górnej granicy normy

Skróty: FLIPI – Follicular Lymphoma International Prognostic Index; Hb — hemoglobina, LDH — dehydrogenaza mleczanowa (ang. lactate dehydrogenase)

Źródło: AWA OT.4331.13.2018, Szczeklik 2021a

3.1.3. Chłoniak nieziarniczny rozlany

Definicja

ICD-10: C83

Do chłoniaków nieziarnicznych rozlanych zalicza się m.in.: chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, ang. marginal zone lymphomas), chłoniaki z komórek płaszczka (MCL, ang. mantle cell lymphoma), chłoniaki rozlany z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma), chłoniaki Burkitta (BL, ang. burkitt lymphoma).

Chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, ang. marginal zone lymphomas)

MZL to grupa chłoniaków nie-Hodgkina (NHL, ang. non-Hodgkin lymphoma) wywodzących się z małych komórek B pochodzących ze strefy brzeżnej otaczającej ośrodki rozmnażania i leży na zewnątrz od strefy płaszczka. MZL histologicznie są złożone z rozlanych nacieków komórek podobnych do centrocytów, monocytoidalnych komórek B i małych limfocytów. U 1/3 chorych występuje białko monoklonalne IgM. Nie ma charakterystycznych cech immunofenotypowych – oprócz ekspresji pan-B większość MZL nie ma CD5, CD10 i CD23.

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL, ang. mantle cell lymphoma)

MCL histologicznie charakteryzuje się całkowitym zatarciem budowy przez rozlany, rzadziej guzkowy naciek monomorficznych komórek B małej i średniej wielkości, z nieregularnym, często wpuklonym jądrem i charakterystycznym fenotypem (CD5⁺ CD23⁺).

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma)

DLBCL jest zbudowany z rozlanego nacieku dużych komórek B z zasadochłonną cytoplazmą, wyraźnymi jąderkami i wysoką frakcją proliferacyjną. Stanowi wyraźnie niejednorodną kategorię chłoniaków obejmującą różne podtypy kliniczne.

Chłoniak Burkitta (BL, ang. burkitt lymphoma)

BL jest bardzo agresywnym chłoniakiem ze średnich komórek B, z częstą lokalizacją pozawęzłową lub białaczkową. Charakteryzuje się szybkim wzrostem i progresją objawów spowodowanymi krótkim czasem podwojenia masy guza. Komórki BL cechują się rozlanym rozrostem, dodatkowo mają okrągłe jądro z kilkoma jąderkami oraz zasadochłonną cytoplazmę z wyraźnymi wodniczkami.

Źródło: AWA OT.4231.8.2021, OT.422.149.2020, Szczeklik 2021a

Klasyfikacja

Chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, ang. marginal zone lymphomas)

Różnorodność cech biologicznych i klinicznych MZL stała się podstawą do ich podziału na jednostki histokliniczne, do których należą:

- I. Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (SMZL, ang. splenic marginal zone lymphoma): rozrost małych limfocytów otaczających i zastępujących ośrodki rozmnażania miazgi białej śledziony, zamazując strefę płaszczka i zlewających się z obwodową (brzeżną) strefą nieco większych komórek. Komórki chłoniakowe mogą być obecne w węzłach chłonnych wewnątrz śledziony, w wątrobie, szpiku i krwi obwodowej. We krwi komórki SMZL mogą mieć charakterystyczne wypustki kosmkowe.
- II. Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (NMZL, ang. nodal marginal zone lymphoma): Występuje pod postacią uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych, bez powiększania śledziony i nacieków pozawęzłowych. Należy wykluczyć zajęcie lokalnego węzła przez pierwotnie pozawęzłowego chłoniaka typu MALT.
- III. Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej (MALT, ang. mucosa-associated lymphoid tissue): W 35% przypadków lokalizuje się w żołądku, rzadziej w jelitach, płucach, tarczycy, gruczołach łzowych, śliniance, skórze lub sutkach. Występowanie poszczególnych lokalizacji chłoniaków MALT wykazuje zróżnicowanie geograficzne w zależności od występujących w danym regionie drobnoustrojów. W większości przypadków choroba ma ograniczony stopień zaawansowania (IE lub IIE), Komórki chłoniakowe cechuje zmienny obraz morfologiczny – od dominujących liczebnie komórek przypominających małe limfocyty poprzez komórki monocytoidalne o immunoblasty i centroblasty. Zasiedlają one strefę brzeżną grudek chłonnych i naciekają zarówno same grudki, jak i obszary między nimi.

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL, ang. mantle cell lymphoma)

Oprócz klasycznego MCL można stwierdzić 4 rzadsze warianty morfologiczne: z małych komórek, podobny do strefy brzeżnej i 2 agresywne klinicznie – blastoidny (przypominający limfoblasty) i pleomorficzny (przypominający DLBCL). Wariant blastoidny cechuje się dużo dynamiką, opornością na leczenie i wczesnymi

nawrotami, a MCL o przebiegu indolentnym (15-20% przypadków) charakteryzuje się niezwykle powolnym wzrostem, przez co nie wymaga leczenia w chwili rozpoznania, jedynie obserwacji do wystąpienia progresji choroby.

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma)

Różnorodność cech morfologicznych, genotypowych, biologicznych i klinicznych stała się podstawą do podziału DLBCL na jednostki histokliniczne, warianty morfologiczne, podtypy immunohistochemiczne i podgrupy molekularne. Zgodnie z obowiązującą klasyfikacją nowotworów układu chłonnego według WHO z 2016 r. chłoniak rozlany z dużych komórek B stanowi podtyp nowotworów z dojrzałych komórek B. W powyższej klasyfikacji wyróżniono następujące typy DLBCL:

- I. DLBCL bliżej nieokreślony (DLBCL NOS, ang. DLBCL not otherwise specified), którego nie można zakwalifikować jednoznacznie jako specyficznie przebiegającej pod względem klinicznym i histopatologicznym jednostki chorobowej:
 - 1) podtyp centroblastyczny,
 - 2) podtyp immunoblastyczny,
 - 3) podgrupa molekularna wywodząca się z komórek B ośrodków rozmnażania (GCB-type, ang. germinal center B-cell type),
 - 4) podgrupa molekularna wywodząca się z aktywowanych komórek B (ABC-type, ang. activated B-cell type);
- II. Pierwotny DLBCL ośrodkowego układu nerwowego (DLBCL CNS, ang. primary DLBCL of the central nervous system), o odrębnych cechach biologicznych związanych z immunologicznie uprzywilejowanym miejscem, w którym się rozwija (mózg, gałka oczna, jądra). Występuje u immunokompetentnych osób w starszym wieku, zwykle pod postacią nacieku śródmózgowego lub wewnątrzgałkowego;
- III. Pierwotny skórny DLBCL typu kończynowego (PCDLBCL, ang. primary cutaneous DLBCL), który rozwija się w postaci szybko powiększających się guzów pozawęzłowych, najczęściej w obrębie skóry kończyn dolnych (~90%) i rzadko w innych lokalizacjach. Najczęściej występuje u kobiet w starszym wieku;
- IV. DLBCL nieokreślony EBV+ (EBV+ DLBCL), nie ma charakterystycznych cech morfologicznych i fenotypowych odróżniających go od DLBCL NOS, ale patogenetycznie jest związany z zakażeniem wirusem Ebstein-Barr (EBV). Rozpoznaje się go głównie u osób powyżej 50. roku życia, u których nie stwierdza się pierwotnych ani wtórnych niedoborów odporności, a jedynie postępującą niewydolność immunologiczną związaną z wiekiem. Około 70% przypadków tego chłoniaka przebiega z zajęciem narządów pozalimfatycznych (skóra, płuca, przewód pokarmowy), z powiększeniem węzłów chłonnych lub bez;
- V. DLBCL związany z przewlekłym zapaleniem (DLBCLCI, ang. DLBCL associated with chronic inflammation), rozwija się w surowicznych jamach ciała u osób w podeszłym wieku, zwykle po trwałym wiele lat procesie zapalnym, na przykład w przebiegu gruźliczego zapalenia płuc i opłucnej.
- VI. Chłoniak śródnaczyniowy z dużych komórek B (IVLBCL, ang. intravascular large B-cell lymphoma) jest bardzo rzadką pozawęzłową odmianą DLBCL, którą charakteryzuje obecność komórek chłoniakowych w świetle małych naczyń krwionośnych, głównie włosowatych. W obrazie klinicznym dominuje uogólnione zajęcie narządów pozalimfatycznych, w tym OUN, skóry, płuc, nerek, nadnerczy, często z towarzyszącym zespołem krzepnięcia wewnątrznaczyniowego i zmianami krwotocznymi, zakrzepowymi i martwiczymi w obrębie zajętych tkanek.

Chłoniak Burkitta (BL, ang. burkitt lymphoma)

BL występuje w trzech podtypach klinicznych: sporadycznym, endemicznym i związanym z niedoborem odporności (zwłaszcza zakażeniem HIV). Postać endemiczna występuje u dzieci w Afryce równikowej na obszarach występowania malarii, co może wskazywać na udział *Plasmodium falciparum* w etiologii. Postać sporadyczna występuje u dzieci i młodych dorosłych w Europie i USA.

Źródło: AWA OT.4231.8.2021, OT.422.149.2020, Szczeklik 2021a

Etiologia i patogenez

Do czynników o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem na MZL należą głównie:

- I. Infekcyjne: zakażenia wirusowe (w tym wirus wątroby typu C, który wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju SMZL), bakteryjne (ważny czynnik etiopatogenetyczny MZL rozwijających się w tkance limfatycznej błon śluzowych przewodu pokarmowego i gruczołów wydzielania zewnętrznego, rozwój chłoniaka żołądkowego MALT jest następstwem zakażenia *Helicobacter pylori*)

- II. Immunologiczne: choroby autoimmunologiczne (w przypadku MALT przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zespół Sjorgena, toczeń rumieniowaty układowy, RZS) niedobory odporności (wrodzone lub nabyte)

Chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, ang. marginal zone lymphomas)

U 1/3 chorych występuje białko monoklonalne IgM. Nie ma charakterystycznych cech immunofenotypowych – oprócz ekspresji pan-B większość MZL nie ma CD5, CD10 i CD23.

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL, ang. mantle cell lymphoma)

Pierwotnym zdarzeniem genetycznym w patogenezie MCL jest translokacja t(11;14) (q13;q32) pomiędzy genami IGH i CCND1 obecna w >95% przypadków, prowadząca do zwiększonej ekspresji cyklin D1 odpowiedzialnej za postępowanie cyklu komórkowego fazy G1 do S. W późniejszych okresach choroby dołączają się wtóre zaburzenia cytogenetyczne i molekularne.

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma)

W 30-40% przypadków DLBCL dochodzi do nieprawidłowości w obrębie genu BCL6 (3q27). U 15-30% chorych stwierdza się t(14;18) prowadzącą do nadmiernej ekspresji białka BCL2. Trzecią pod względem częstości jest t(8;14), wywołującą zwiększoną ekspresję MYC korelującą z pozawęzłową lokalizacją DLBCL.

Chłoniak Burkitta (BL, ang. burkitt lymphoma)

BL jest spowodowany zakażeniem EBV w 95% przypadków na obszarach endemicznych i w 30% przypadków sporadycznych i związanych z niedoborem odporności. W badaniu histologicznym BL cechuje się rozlany wzrostem monomorficznych komórek średniej wielkości; obraz mikroskopowy z makrofagami otoczonymi przez lity naciek komórek chłoniakowych. Wskaźnik proliferacyjny Ki-67 wynosi prawie 100%. Nieswoistym, molekularnym markerem BL jest zwiększona ekspresja genu MYC, powstająca wskutek 1 z 3 translokacji: t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p12;q24) lub t(8;22)(q24;q11).

Źródło: AWA OT.4231.8.2021, OT.422.149.2020, Szczeklik 2021a

Epidemiologia

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2018 r. wykryto 1541 nowych przypadków chłoniaka nieziarniczego rozlanego (kobiety – 280, mężczyźni – 295), współczynnik surowy 4,01; standaryzowany na populację Europy 3,04. Zgony z powodu chłoniaka nieziarniczego rozlanego oszacowano na poziomie 575 (kobiety – 280, mężczyźni – 295).

Chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, ang. marginal zone lymphomas)

MZL jest rzadko występującym nowotworem i stanowią 5-10% NHL, a najczęstsze są wśród nich chłoniaki MALT (70% przypadków). Najczęściej występuje około 60. roku życia, podobnie często u kobiet i mężczyzn.

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL, ang. mantle cell lymphoma)

MCL stanowi 3-10% przypadków NHL z roczną zapadalnością 5/mln i przewagą płci męskiej 3:1. Występuje najczęściej u osób w średnim i starszym wieku – mediana wieku zachorowania wynosi 60-65 lat.

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma)

DLBCL jest najczęstszym chłoniakiem NHL (25-30% przypadków). Występuje w każdej grupie wiekowej, ale częstość wzrasta wraz z wiekiem – 50% chorych na DLBCL ma >65 lat. W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok – od 2/100 000 w wieku 20-24 lat, przez 45/100 000 w wieku 60–64 lat, do 112/100 000 w wieku 80–84 lat.

Chłoniak Burkitta (BL, ang. burkitt lymphoma)

Chłoniak Burkitta stanowi około 2% wszystkich przypadków chłoniaków w USA i w Europie. Zapadalność roczna na BL wynosi 2-3/mln i występuje 2-3 razy częściej u płci męskiej.

Źródło: Szczeklik 2021a, Dane wyekstrahowane ze strony Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN): <http://onkologia.org.pl/raporty/> dla kodu ICD-10: C83 w 2018 r.,

Obraz kliniczny

Chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, ang. marginal zone lymphomas)

Do typowego obrazu klinicznego należy dyskomfort, a nawet dolegliwości bólowe w lewej okolicy podżebrowej. U chorych na SMZL najczęstszym odchyleniem od normy jest splenomegalia, której mogą towarzyszyć wtórna małopłytkowość i niedokrwistość, nierzadko o charakterze autoimmunologicznym, a także zajęcie szpiku

kostnego i obecność komórek chłoniakowych we krwi obwodowej pod postacią limfocytów z charakterystycznymi wypustkami (villous lymphocytes). W badaniach obrazowych poza splenomegalią nie stwierdza się na ogół nieprawidłowości; limfadenopatia brzuszna jest stwierdzana u niewielkiej części chorych (zwykle okolica węzła śledziony), a zajęcie innych grup węzłów chłonnych i narządów pozawęzłowych należy do rzadkości. NMZL występuje pod postacią uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych, bez powiększenia śledziony i nacieków pozawęzłowych, zajęcie szpiku stwierdza się w 1/3 przypadków. W przypadku MALT jest on poprzedzony długotrwałą chorobą zapalną, najczęściej o podłożu autoimmunologicznym lub zakaźnym.

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL, ang. mantle cell lymphoma)

Zwykle (>90% przypadków) MCL jest rozpoznawany w okresie uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych, śledziony oraz zajęcia szpiku i krwi obwodowej (obraz białaczkowy z leukocytozą i pancytopenią). Często są zmiany pozawęzłowe, przede wszystkim w obrębie pierścienia Waldeyera i dalszych odcinków przewodu pokarmowego (mogą mieć postać licznych polipów). Rzadko dochodzi do bardzo niekorzystnie rokującego zajęcia OUN, najczęściej opon mózgowo-rdzeniowych. Zwłaszcza w nawrocie choroby z wysokim Ki-67 i wariacie blastoidnym.

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma)

W większości przypadków DLBCL objawia się szybko rosnącą masą węzłową, najczęściej w okolicy szyi lub jamy brzusznej. W 40% pierwotna lokalizacja jest pozawęzłowa (najczęściej przewód pokarmowy), u części pacjentów zajęty jest szpik kostny. Mogą występować objawy ogólne.

Chłoniak Burkitta (BL, ang. burkitt lymphoma)

Pierwotna lokalizacja jest najczęściej pozawęzłowa i obejmuje przewód pokarmowy (zwłaszcza odcinek krętniczko-kątniczy) w podtypie sporadycznym i związanym z zakażeniem HIV oraz twarzoczaszkę w podtypie endemicznym (50-70%), rzadziej inne narządy, tj. jajniki, nerki, i gruczoły piersiowe. We wszystkich postaciach może też zajmować OUN oraz szpik kostny. Zajęcie węzłów chłonnych jest bardzo rzadkie, stosunkowo częstsze w przypadku zakażenia HIV.

Źródło: AWA OT.4231.8.2021, OT.422.149.2020, Szczeklik 2021a

Diagnostyka

Chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, ang. marginal zone lymphomas)

Często pierwszym etapem diagnostycznym MALT pozażołądkowego jest resekcja chirurgiczna zmian. Po radykalnym usunięciu jedyne ognisko chłoniaka zaleca się dalszą obserwację bez leczenia. W przypadku MALT z podejrzeniem zmian w obrębie układu pokarmowego lub oddechowego zaleca się badania endoskopowe. Ze względu na możliwość lokalizacji komórek chłoniakowych w szpiku w przebiegu SMZL rozpoznanie można ustalić na podstawie biopsji aspiracyjnej szpiku i trepanobiopsji szpiku.

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL, ang. mantle cell lymphoma)

Trepanobiopsja szpiku może służyć do rozpoznania rzadkich przypadków izolowanej postaci białaczkowej MCL. Za pomocą cytometrii przepływowej u większości chorych można stwierdzić zajęcie szpiku. Dużą wartość diagnostyczną ma wykazanie w badaniu immunohistochemicznym zwiększonej ekspresji cykliny D1 powstałej na skutek t(11;14), która można wykryć w badaniu FISH. W ramach oceny zaawansowania MCL można korzystać zarówno z TK (z kontrastem) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, jak i z PET-TK, która jest szczególnie przydatna do potwierdzenia stopnia ograniczonego choroby przed planowaną RT. Kolonoskopię należy wykonać tylko w przypadku wskazań klinicznych (dominujących objawów ze strony przewodu pokarmowego). Diagnostyczną punkcją lędźwiową zaleca się w razie podejrzenia zajęcia OUN w wariacie blastoidnym i ewentualnie wysokim Ki-67.

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma)

W przypadku DLBCL CNS zaleca się rezonans magnetyczny lub punkcję lędźwiową z pobraniem płynu mózgowo-rdzeniowego do badania cytologicznego i immunofenotypowego jako badanie z wyboru do różnicowania zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) oraz u wszystkich chorych o dużym ryzyku zajęcia OUN. Rozpoznanie histopatologiczne DLBCL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Progностycznego (IPI).

Chłoniak Burkitta (BL, ang. burkitt lymphoma)

Oprócz podstawowego badania histologicznego immunofenotypowanie za pomocą cytometrii przepływowej świeżej, nieutralnej zawiesiny komórkowej może mieć rolę pomocniczą w diagnostyce. Ze względu na częstą lokalizację zmian pozawęzłowych.

Źródło: AWA OT.4231.8.2021, OT.422.149.2020, Szczeklik 2021a

Rokowanie

Chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, ang. marginal zone lymphomas)

Uważa się, że NMZL rokuje podobnie do FL – odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 60-70%. W przypadku SMZL rokowanie jest bardzo dobre – mediana przeżycia wynosi >10 lat.

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL, ang. mantle cell lymphoma)

Przebieg kliniczny MCL jest bardzo zróżnicowany i wymaga zindywidualizowanego podejścia. Większość przypadków MCL jest klinicznie umiarkowanie agresywna i jednocześnie nieuleczalna. Mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosi 3-5 lat, aczkolwiek u części młodszych chorych leczonych intensywnymi schematami indukcyj mediana przeżycia prawdopodobnie przekracza 10 lat. Do oceny rokowania służy wskaźnik MIPI oraz MIPI-c, uwzględniający dodatkowo aktywność proliferacyjną Ki-67, która rokuje bardzo niekorzystnie, jeśli wynosi 30%. Interpretacja wyniku MIPI pozwala na podział pacjentów na trzy grupy w zależności od czynników ryzyka określonych przy rozpoznaniu choroby, szczegóły zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 6. Wskaźniki rokownicze MIPI

CZYNNIKI ROKOWNICZNE		
Wiek chorego		
Skala Sprawności Pacjenta wg ECOG		
Pozwala ona stwierdzić, czy pacjent będzie tolerował wymagające leczenie. Każdej poniższej definicji sprawności pacjenta przypisana jest odpowiednia punktacja w nawiasach:		
Pacjent nie ma objawów choroby, aktywny bez żadnych ograniczeń (0)		
Obecne są objawy choroby, które jednak pozwalają na wykonywanie lekkiej pracy (1)		
Pacjent nie może już pracować, nie wymaga jednak opieki drugiej osoby przy wykonywaniu czynności osobistych, spędza mniej niż 50% dnia w łóżku (2)		
Konieczna jest okresowa pomoc drugiej osoby, ograniczona zdolność do wykonywania czynności osobistych, spędza więcej niż 50% dnia w łóżku (3)		
Ciągła konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień (4)		
LDH w surowicy		
WBC we krwi		
poziom Ki-67*		
INTERPRETACJA WYNIKÓW		
MIPI	Ryzyko	Całkowity wskaźnik przeżywalności; mediana
5.7	Niskie	Nie osiągnięto (5-letnie przeżycie: 60%)
5.7 - 6.2	Umiarkowane	51 miesięcy
≥6.2	Wysokie	29 miesięcy

*dodatkowo w przypadku wskaźnika MIPI-c

Skróty: ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; LDH — dehydrogenaza mleczanowa (ang. lactate dehydrogenase); MIPI – Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index; WBC – krwinki białe (ang. white blood cells)

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma)

Biorąc pod uwagę wszystkich chorych na DLBCL, odsetek 5-letnich przeżyć chorych z typem GCB wynosi >60%, a chorych z niekorzystnym typem ABC ~30%. DLBCL cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię, dlatego też u chorych na DLBCL leczenie powinno być wdrożone jak najwcześniej, a u zdecydowanej większości zasadniczym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie całkowitej remisji i wyleczenia. Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych.

Chłoniak Burkitta (BL, ang. burkitt lymphoma)

BL może charakteryzować się burzliwym przebiegiem choroby, bezpośrednio zagrażającym życiu w ciągu kilku tygodni od wystąpienia pierwszych objawów. Rokowanie zależy od podtypu chłoniaka. W przypadku chłoniaków agresywnych (do których zaliczany jest chłoniak Burkitta) remisje całkowite mogą dotyczyć > 60% pacjentów, a wyleczenie 40-50% pacjentów.

Źródło: AWA OT.4231.8.2021, omnicalculator.com, OT.422.149.2020, Szczeklik 2021a,

3.1.4. Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T

Definicja

ICD-10: C84

Stopień zróżnicowania komórkowego chłoniaków T-komórkowych pozwala na rozróżnienie postaci prekursorowych i wywodzących się z dojrzałych komórek T i komórek naturalnej cytotoxyczności (NK, ang. natural killers). Chłoniaki z dojrzałych komórek T są klonalnymi nowotworami wywodzącymi się z pograsiczych limfocytów T. Nowotwory z dojrzałych komórek NK pochodzą z limfoidalnych prekursorów różnicujących się w kierunku NK.

Źródło: Warzocha 2020

Klasyfikacja

W obowiązującej klasyfikacji pierwotnych chłoniaków skóry wyróżnia się 19 jednostek chorobowych, które określane są w oparciu o obraz kliniczny i zmiany patologiczne. Wśród nich 13 jednostek dotyczy chłoniaków z komórek T i są to:

- I. ziarniniak grzybiasty;
- II. warianty ziarniniaka grzybiastego lub jego podtypy:
 - 1) odmiana folikulotropowa;
 - 2) siatkowica pagetoidalna;
 - 3) ziarniniakowe zwiotczenie skóry;
- III. zespół Sézary'ego;
- IV. pierwotne skórne choroby limfoproliferacyjne z komórek T CD30+:
 - 1) lymphomatoid papulosis;
 - 2) pierwotnie skórny chłoniak z dużych komórek anaplastycznych CD30+;
- V. białaczka lub chłoniak z komórek T u dorosłych;
- VI. chłoniak z komórek T typu zapalenia tkanki podskórnej;
- VII. pierwotnie skórny chłoniak z komórek T/NK, typ nosowy;
- VIII. pierwotne chłoniaki skórne z obwodowych komórek T:
 - 1) pierwotnie skórny, agresywny chłoniak z cytotoxycznych limfocytów T CD8+ z cechami epidermotropizmu,
 - 2) pierwotnie skórny chłoniak z komórek T gamma-delta,
 - 3) pierwotnie skórny pleomorficzny chłoniak z drobnych lub średnich komórek T CD4+.

Źródło: WS.4320.14.2019

Etiologia i patogeneza

Źródłem procesu nowotworowego w przypadku tego rodzaju nowotworów jest niekontrolowany wzrost limfocytów T, czyli komórek odpowiedzialnych za komórkowe reakcje odpornościowe mające na celu likwidację „zagrożenia”. Proces ten jest wieloetapowy, a jego rozpoczęcie może zainicjować działanie różnych czynników, należą do nich: czynniki zewnętrzne, w tym wirusy, bakterie i substancje chemiczne, a także czynniki endogenne, w tym pierwotne i wtórne niedobory immunologiczne oraz przewlekła stymulacja układu immunologicznego własnymi antygenami w przebiegu chorób autoimmunizacyjnych. Wiele przemawia również za istotną rolą rodzinnych predyspozycji genetycznych sprzyjających występowaniu chorób nowotworowych układu chłonnego.

Pierwotnym miejscem powstania procesu nowotworowego w przypadku chłoniaków skórnych T-komórkowych (CTCL, ang. cutaneous T cell lymphoma), są limfocyty znajdujące się w skórze, jednak za pośrednictwem układu limfatycznego komórki chłoniaka mogą czasami rozprzestrzeniać się do węzłów chłonnych przez naciek chłoniakowy i/lub zająć narządów wewnętrznych. Do najczęściej występujących typów CTCL należą ziarniniak grzybiasty (MF, łac. mycosis fungoides), zespół Sezary'ego (SS, ang. Sezary Syndrome), Lymphomatoid papulosis (bardzo łagodny przebieg choroby) oraz pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T (pcALCL).

Źródło: Szczeklik 2021a, WS.4320.14.2019

Epidemiologia

Chłoniaki T-komórkowe stanowią ok. 10% chłoniaków nieziarnicznych. W Europie zachorowania na nowotwory z dojrzałych komórek T i NK występują z częstością 1,5–2 przypadków na 100 tys. rocznie. Mediana wieku zachorowania wynosi około 60 lat. Obserwuje się zależność terytorialną występowania podtypów chłoniaków T w poszczególnych regionach świata. W Europie i Ameryce Północnej 2/3 zachorowań w tej grupie stanowią T/NK-NHL, w tym: chłoniaki z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślone (PTCL, NOS, peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified), chłoniak z dużych komórek anaplastyczny (ALCL, anaplastic large cell lymphoma), chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny (AITL, angioimmunoblastic T-cell lymphoma). W Azji zdecydowanie częściej występują: pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL, extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type) i inne nowotwory z komórek NK oraz białaczka/chłoniak z komórek T u dorosłych (ATLL, adult T-cell leukemia/lymphoma).

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2018 r. wykryto 225 nowych przypadków obwodowego i skórno-łoniaka z komórek T (kobiety – 100, mężczyźni – 125), współczynnik surowy 0,59; standaryzowany na populację Europy 0,45. Zgony z powodu obwodowego i skórno-łoniaka z komórek T oszacowano na poziomie 145 (kobiety – 70, mężczyźni – 75).

Źródło: Dane wyekstrahowane ze strony Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN): <http://onkologia.org.pl/raporty/> dla kodu ICD-10: C84 w 2018 r., Warzocha 2020

Obraz kliniczny

Większość chorych zgłasza się do lekarza z powodu powiększenia węzłów chłonnych i/lub obecności guza w obszarze pozawęzłowym, a także w związku z obecnością objawów ogólnych choroby pod postacią stanów gorączkowych, potów nocnych i chudnięcia. Powiększone węzły chłonne są zwykle niebolesne, skóra nad nimi pozostaje niezmienną, rozmiarami przekraczając średnicę 2 cm i wykazują tendencję do zrastania się w pakiety.

Pozostałe objawy kliniczne mogą zależeć od zajęcia procesem chorobowym innych niż obwodowe węzły chłonne narządów limfatycznych i pozalimfatycznych. W przypadku CTCL Przebieg kliniczny cechuje obecność nieswoistych wykwitów skórnych, które w miarę postępu choroby mogą tworzyć bardziej rozległe nacieki i zmiany guzowate, z powstającymi w ich obrębie owrzodzeniami. CTCL prowadzi także do występowania uciążliwego świądu skóry oraz bólu, które znacząco wpływają na obniżenie jakości i komfortu życia.

Źródło: Szczeklik 2021a, Warzocha 2020

Diagnostyka

U każdego chorego z podejrzeniem T/NK-NHL należy przeprowadzić dokładne badania podmiotowe i przedmiotowe, a następnie laboratoryjne i obrazowe w celu ustalenia optymalnego miejsca do przeprowadzenia biopsji diagnostycznej, zaawansowania klinicznego choroby i czynników rokowniczych. Chirurgiczne wycięcie lub biopsja wycinająca (ang. surgical excisional/incisional biopsy) to zalecana metoda pozyskania materiału diagnostycznego. W przypadku braku takiej możliwości stosuje się biopsję gruboigłową (ang. core needle biopsy), chociaż uzyskiwany w ten sposób materiał diagnostyczny jest zwykle niewystarczający. W celu oceny materiału diagnostycznego zaleca się przeprowadzenie badania patologicznego przez doświadczonego hematopatology oraz wykorzystanie pozostałych parametrów kliniczno-laboratoryjnych w ramach pracy zespołu wielodyscyplinarnego (MDT, ang. multidisciplinary team). W tym celu wszyscy chorzy powinni mieć przeprowadzone badania: morfologii krwi obwodowej, aktywności LDH, biochemicznych parametrów wydolności wątroby i nerek, badania wirusologiczne (HIV, HBV, HCV, EBV).

W większości przypadków CTCL wstępna diagnoza ustalana jest przez dermatologa wraz z patomorfologiem. Podstawowym badaniem umożliwiającym rozpoznanie CTCL jest ocena histopatologiczna skóry, sporadycznie uzupełniana histopatologiczną oceną węzła chłonnego lub fragmentu zajętego narządu. W przypadku podejrzenia CTCL dodatkowo należy wykonać ocenę immunofenotypową, która daje możliwość zaklasyfikowania chłoniaka do grupy chłoniaków z komórek T, B lub NK. W sytuacjach wątpliwych, gdy podstawowy panel badań nie daje jednoznacznego rozpoznania CTCL, można go uzupełniać również badaniami pomocniczymi, np. badaniami molekularnymi, badaniami obrazowymi: rentgenowskie – RTG, tomografii komputerowej – TK.

Źródło: Warzocha 2020, WS.4320.14.2019

Rokowanie

Rokowanie u chorych na T/NK-NHL zależy przede wszystkim od podtypu histopatologicznego, stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. W przypadku występowania nie więcej niż jednego czynnika obciążającego rokowanie według IPI odsetki 5-letnich OS — zależnie od podtypu histopatologicznego — wynoszą 44–90%, a w przypadku wysokiego ryzyka (IPI >2) nie przekraczały 33%.

Większość chorych na T/NK-NHL zalicza się do grup prognostycznych wysokiego ryzyka według indeksu rokowniczego IPI (>2 obciążających czynników ryzyka). uwzględniającego: wiek chorego (< lub ≥ 60 lat), stan ogólny według ECOG (< lub ≥ 2), liczbę lokalizacji pozawęzłowych (\leq lub >1), LDH w surowicy (\leq normy lub > normy), zaawansowanie kliniczne chłoniaka (I/II lub III/IV). Do pozostałych czynników o znaczeniu rokowniczym dla NK/T-NHL zalicza się także: indeks proliferacyjny Ki-67, wyjściowe surowicze stężenia białka całkowitego, ekspresję molekuł cytotoksycznych (T1A-1, granzym B) i antygenu CD30 oraz zaburzenia cytogenetyczne.

Źródło: Warzocha 2020

3.1.5. Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego

Definicja

ICD-10: C85

Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego definiowane konkretnymi podkodami zgodnie z klasyfikacją ICD-10 są na tyle niespecyficzne i nieokreślone, że istnieje możliwość zakwalifikowania do nich pacjentów z różnymi typami chłoniaków nieziarnicznych. W związku z tym poniżej przedstawiono informacje ogólne na temat chłoniaków nieziarnicznych oraz dwóch chłoniaków określonych: mięsak limfatyczny i pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek linii B.

Chłoniaki nie-Hodgkina (NHL, chłoniaki nieziarnicze) to grupa chorób nowotworowych charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, rzadziej limfocytów T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarnicznych są najczęściej węzły chłonne. Choroba może również rozwijać się od początku w innych narządach m.in. takich jak skóra bądź żołądek.

Mięsak limfatyczny (lymphangiosarcoma) to rzadki nowotwór, który częściej występuje w obrębie kończyny z przewlekłym obrzękiem limfatycznym i jest często jego powikłaniem, bez względu na etiologie obrzęku. Nowotwór ten może mieć postać wrzodzącą lub naciekającą lub występować w postaci guza.

Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek linii B (PMBCL, ang. Primary Mediastinal B-cell Lymphoma) rozpoznawany zwykle u kobiet z zajęciem przedniego śródpiersia, w wypadku dużej masy guza czasami prowadzi do powstawania ucisku żyły głównej górnej. Równoczesne stwierdza się tendencje do rozsiewu procesu chorobowego i zajęcia narządów pozalimfatycznych, w tym również ośrodkowego układu nerwowego.

Źródło: AOTM-OT-0451, Szczeklik 2021a

Klasyfikacja

Klasyfikacja NHL według WHO przyjmuje za podstawę diagnostyczną kryteria histologiczne, immunohistochemiczne, cytogenetyczne, molekularne oraz obraz kliniczny choroby. Klasyfikacja histopatologiczna wg WHO obejmuje >60 podtypów:

- I. białaczka/chłoniak limfoblastyczny B- lub T-komórkowy,
- II. nowotwory z dojrzałych komórek B: (86% przypadków):
 - 1) chłoniaki z małych komórek B: przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów (CLL/SLL), białaczka włochatokomórkowa (HCL), chłoniaki strefy brzeżnej (MZL), chłoniak grudkowy (FL), chłoniak limfoplazmocytowy/makroglobulinemia Waldenströma (LPL/WM), chłoniak z komórek płaszczka (MCL),
 - 2) chłoniaki z dużych i średnich komórek B: chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) i jego warianty, chłoniaki z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBL), chłoniak Burkitta (BL),
- III. nowotwory z dojrzałych komórek T i NK: chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony (PTCL), białaczka z dużych ziarnistych limfocytów (LGL), ziarniak grzybiasty (MF).

Źródło: Szczeklik 2021a

Etiologia i patogeneza

Etiologia większości NHL nie jest znana. Do czynników o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem na FL należą:

- I. Czynniki środowiskowe: większą zachorowalność obserwuje się u rolników (kontakt z herbicydami i pestycydami), osób narażonych na kontakt z promieniowaniem jonizującym, a także u strażaków i osób z otyłością (BMI ≥ 30 kg/m²).
- II. Infekcyjne: zakażenia wirusowe, bakteryjne,

- III. Immunologiczne: choroby autoimmunologiczne, niedobory odporności (wrodzone lub nabyte),
- IV. Jatrogenne: chemioterapia zwłaszcza w skojarzeniu z chemioterapią.

Istotną rolę dogrywa też predyspozycja genetyczna. Krewini I stopnia pacjentów z NHL mają zwiększone ryzyko zachorowań na nowotwór układu chłonnego do 1,7 raza.

Bez względu na czynnik etiologiczny mechanizmy patologiczne prowadzące do transformacji nowotworowej limfocytów są podobne i polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej, z następczym zaburzeniem regulacji ekspresji onkogenów lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych.

Źródło: Szczeklik 2021a

Epidemiologia

NHL wśród nowotworów zajmują 6. miejsce pod względem częstości występowania u osób dorosłych. W przypadku mięsaka limfatycznego u kobiet z obrzękiem limfatycznym kończyny górnej po mastektomii (tzw. zespół Stewarta i Trevesa) częstość jego występowania jest największa (ok. 1: 1000). Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek linii B rozpoznawany zwykle u młodych kobiet <30 r.ż.

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2018 r. wykryto 881 nowych przypadków innych i nieokreślonych postaci chłoniaków nieziarnicznych (kobiety – 429, mężczyźni – 452), współczynnik surowy 2,29; standaryzowany na populację Europy 1,71. Zgony z powodu innych i nieokreślonych postaci chłoniaków nieziarnicznych oszacowano na poziomie 921 (kobiety – 428, mężczyźni – 493).

Źródło: Dane wyekstrahowane ze strony Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN): <http://onkologia.org.pl/raporty/> dla kodu ICD-10: C85 w 2018 r., AOTM-OT-0451, Szczeklik 2021a

Obraz kliniczny

- I. Objawy ogólne: gorączka bez uchwytnej przyczyny, poty nocne lub utrata masy ciała.
- II. Powiększenie węzłów chłonnych: węzły zwykle niebolesne, skóra nad nimi nie jest zmieniona, o średnicy zwykle >2 cm, z tendencją do zrastania się w pakiety, zazwyczaj powiększają się powoli, mogą się okresowo zmniejszać; duża masa powiększonych węzłów chłonnych może być przyczyną zespołu żyły głównej górnej i gromadzenia płynu w jamie opłucnej, wodobrzusza i obrzęku kończyn dolnych. Szybkie powiększanie się węzłów chłonnych sugeruje NHL o przebiegu agresywnym (np. chłoniaka Burkitta). Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych jest charakterystyczne dla indolentnych chłoniaków B-komórkowych i węzłowych chłoniaków T-komórkowych.
- III. Objawy obecności guza w obszarze pozawęzłowym: np. ból brzucha wskutek powiększania się śledziony lub wątroby; żółtaczką wskutek nacieczenia wątroby; w przebiegu chłoniaków rozwijających się w przewodzie pokarmowym – krwawienia, objawy niedrożności, zespoły upośledzonego wchłaniania; objawy związane z naciekami w innych narządach (m.in. skóra, OUN).
- IV. Objawy nacieczenia szpiku: leukocytoza, rzadziej leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość. Niedokrwistość może być też niedokrwistością chorób przewlekłych, autoimmunohemolityczną lub spowodowaną krwawieniem z przewodu pokarmowego; cytopenie mogą być spowodowane hipersplenizmem.

Źródło: Szczeklik 2021a

Diagnostyka

Ostateczne rozpoznanie ustala się wyłącznie na podstawie badania histopatologicznego (pobiera się cały węzeł lub fragment zajętego narządu). Ocenę histopatologiczną należy rozszerzyć o badanie immunofenotypowe, które różnicuje chłoniaki. Zastosowanie swoistych przeciwciał monoklonalnych pozwala na ocenę przynależności liniowej danego klonu chłoniakowego:

- I. B-komórkowego – markery pan-B: CD19, CD20, CD22, CD79a,
- II. T-komórkowego: markery pan-T: CD2, CD3, CD7,
- III. komórek NK – CD16, CD56.

Źródło: Szczeklik 2021a

Rokowanie

Przebieg kliniczny chłoniaków nieziarnicznych może być powolny, agresywny oraz bardzo agresywny. Chorzy na chłoniaki nieziarniczne o powolnym przebiegu, nazywane także indolentnymi, cechuje długi czas przeżycia (kilka/kilkanaście lat), natomiast w chłoniakach agresywnych lub bardzo agresywnych czas przeżycia jest zdecydowanie krótszy (miesiące lub tygodnie). Chłoniaki powolne: remisje są częste (>50%), lecz krótkotrwałe (do kilku lat), wyleczenia sporadyczne, typowy jest przewlekły przebieg z kolejnymi nawrotami, mediana całkowitego przeżycia wynosi 8–10 lat. Chłoniaki agresywne: remisje całkowite u >60% leczonych,

wyleczenie u 40–50%, odsetek wieloletnich przeżyć całkowitych na ogół jest największy w przypadku najbardziej agresywnych chłoniaków B-komórkowych, wyniki leczenia są gorsze u osób starszych i z istotnymi chorobami współistniejącymi, które ograniczają możliwość zastosowania intensywnych schematów chemioterapii.

Źródło: AOTM-OT-0451, Szczeklik 2021a

3.1.6. Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych

Definicja

ICD-10: C22

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, ang. hepatocellular carcinoma) jest nowotworem wywodzący się z hepatocytów i jest to zdecydowanie najczęściej występujący (w ok. 80-85%) pierwotny nowotwór złośliwy wątroby.

Źródło: Szczeklik 2021b

Rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych jest jednym z podtypów raka dróg żółciowych (CCA, ang. cholangiocarcinoma), uwzględniając podział na podstawie lokalizacji.

Źródło: Szczeklik 2021c

Etiologia i patogeneza

Uważa się, że czynnikiem etiologicznym HCC jest zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Role mogą również odgrywać inne czynniki o udowodnionym działaniu rakotwórczym: środki chemiczne (aflatoksyny, doustne środki antykoncepcyjne, androgenowe środki anaboliczne, alkohol) i palenie tytoniu. Sumowanie działania niektórych czynników – np. marskości alkoholowej i jednoczesnego zakażenia wirusem zapalenia wątroby B lub C – szczególnie zwiększa ryzyko przemiany nowotworowej. Inne czynniki ryzyka rozwoju HCC to marskość wątroby z innych przyczyn, niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, wrodzone choroby metaboliczne i cukrzyca.

Źródło: Szczeklik 2021b

Czynniki ryzyka w przypadku CCA: pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, wrzodzące zapalenie jelita grubego, torbiele dróg żółciowych (typu I, IV i V, w tym w chorobie Carolego), kamica przewodowa (zwłaszcza wtórna do przewlekłego zapalenia dróg żółciowych), infekcja przywrami *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*, *Opisthorchis felinus*.

Źródło: Szczeklik 2021c

Epidemiologia

W 85-95% przypadków HCC rozwija się u chorych z marskością wątroby. HCC jest 5. pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym (1-8% nowych zachorowań rocznie) i 3. najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworów (>1 mln zgonów rocznie) na świecie. Zachorowalność jest 2-4-krotnie większa wśród mężczyzn niż kobiet.

Źródło: Szczeklik 2021b

Rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych występuje w 10-15% przypadków CCA.

Źródło: Szczeklik 2021c

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2018 r. wykryto 1491 nowych przypadków nowotworów złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (kobiety – 576, mężczyźni – 915), współczynnik surowy 3,88; standaryzowany na populację Europy 2,86. Zgony z powodu nowotworów złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych oszacowano na poziomie 2100 (kobiety – 884, mężczyźni – 1216).

Źródło: Dane wyekstrahowane ze strony Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN): <http://onkologia.org.pl/raporty/> dla kodu ICD-10: C22 w 2018 r.

Obraz kliniczny

U większości chorych na HCC w wywiadzie występuje przewlekłe uszkodzenie miększu wątroby. Objawy zaawansowanego raka: postępujące wyniszczenie, ból brzucha, powiększenie obwodu brzucha (wodobrzusze), obrzęki kończyn dolnych, żółtaczką, gorączką, brak apetytu. HCC może być przyczyną krwotoku do jamy otrzewnej lub do wnętrza guza (u 5-15% chorych). Nagły, silny ból brzucha jest wynikiem krwawienia do guza i nagłego napięcia torebki Glissona wskutek powiększania się wątroby.

Źródło: Szczeklik 2021b

W przypadku raka dróg żółciowych zlokalizowanego wewnątrzwątrobowo często dominuje stały, tępy ból brzucha w okolicy podżebrowej prawej. Objawy podmiotowe i przedmiotowe to: żółtaczka cholestatyczna (w przypadku głównych wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych), świąd skóry, utrata masy ciała, powiększenie wątroby, gorączka, wyczuwalny przez powłki guz w prawej okolicy podżebrowej, objaw Courvoisiera (powiększony, twardy, niebolesny pęcherzyk żółciowy).

Źródło: Szczeklik 2021c

Diagnostyka

W przypadku HCC:

- I. USG co 6 mies. z oznaczaniem AFP (alfa-fetoproteina) lub bez: guz może być izo-, hipolub hiperechogeniczny; często niejednorodny; charakterystyczna hipoechogeniczna otoczka z wyraźnie zaznaczonym wzmocnieniem echa; niekiedy cechy zakrzepicy żyły wrotnej.
- II. TK: przed podaniem środka cieniującego zmiana hipodensyjna i niejednorodna; po podaniu środka cieniującego gęstość zmiany zwiększa się w sposób niejednorodny w fazie tętnicznej; uwidacznia naciekanie naczyń układu wrotnego i systemowego.

Źródło: Szczeklik 2021b

W przypadku CCA:

- I. Badania laboratoryjne: w surowicy zwiększone stężenie bilirubiny (z przewagą sprzężonej), zwiększona aktywność ALP, GGT, ALT i AST; zwiększenie stężenia antygenów CA 19-9 (utrzymujące się po odbarczeniu żółtaczki mechanicznej) i CA 125 w surowicy.
- II. Badania obrazowe: USG – badanie pierwszego wyboru w diagnostyce żółtaczki mechanicznej; może uwidocznić poszerzenie dróg wewnątrzwątrobowych (co przy nieobecności kamieni w drogach żółciowych może wskazywać na guz zwężający ich światło); pod kontrolą USG można wykonać biopsję igłową zmiany wewnątrzwątrobowej. TK – umożliwia wykrycie zmiany ogniskowej i określenie zaawansowania nowotworu (wykrycie przerzutów do węzłów chłonnych, naciekania dużych naczyń i narządów sąsiednich)

Źródło: Szczeklik 2021c

Rokowanie

5-letnia przeżywalność po resekcji wątroby wynosi 34-65%. Po przeszczepieniu wątroby odsetek 5-letnich przeżyć sięga 80%, 10-letnich – 60%, a 20-letnich – 30%.

Źródło: Szczeklik 2021b

U większości chorych w chwili rozpoznania rak dróg żółciowych nie kwalifikuje się do wycięcia; odsetek 5-letnich przeżyć 5–10%.

Źródło: Szczeklik 2021c

3.1.7. Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego

Definicja

ICD-10: C23

Rak pęcherzyka żółciowego (GC, ang. gallbladder cancer) jest nowotworem złośliwym wywodzący się z komórek nabłonka błony śluzowej pęcherzyka żółciowego.

Źródło: Szczeklik 2021c

Klasyfikacja

Pod względem lokalizacji w pęcherzyku wyróżniono raki: dna (60%), trzonu (30%) i szyi (10%).

Źródło: Szczeklik 2021c

Etiologia i patogenez

Przeważająca większość zmian jest wykrywalna przypadkowo w następstwie cholecystektomii wykonanej z różnych wskazań, zwłaszcza z powodu kamicy pęcherzyka żółciowego. Kamienie żółciowe w pęcherzyku stwierdza się w ~80% przypadków raka tego narządu. Cienka warstwa pęcherzyka żółciowego bez wyraźnej

warstwy mięśniowej umożliwia rakowi pęcherzyka szybkie szerzenie się przez naciekanie sąsiednich tkanek i narządów (wątroby, dróg żółciowych, okrężnicy, dwunastnicy) oraz przerzuty drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Czynniki ryzyka: wieloletnia kamica pęcherzyka żółciowego (zwłaszcza złogi >3 cm; torbiele dróg żółciowych, polip pęcherzyka żółciowego >1 cm, pęcherzyk porcelanowy (wysycony solami wapnia), zespoły rodzinnej polipowatości.

Źródło: Szczeklik 2021c

Epidemiologia

Rak pęcherzyka żółciowego stanowi 80-95% raków dróg żółciowych. Chorują głównie osoby >60 r.ż., kobiety 3- 4-krotnie częściej od mężczyzn. W Polsce zachorowalność wynosi ~2/100 000/rok.

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2018 r. wykryto 755 nowych przypadków nowotworów złośliwy pęcherzyka żółciowego (kobiety – 582, mężczyźni – 173), współczynnik surowy 0,93; standaryzowany na populację Europy 0,74. Zgony z powodu nowotworów złośliwy pęcherzyka żółciowego oszacowano na poziomie 849 (kobiety – 663, mężczyźni – 186).

Źródło: Dane wyekstrahowane ze strony Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN): <http://onkologia.org.pl/raporty/> dla kodu ICD-10: C23 w 2018 r., Szczeklik 2021c

Obraz kliniczny

Objawy niecharakterystyczne, występują zwykle późno (często rozpoznane już w stadium nieoperacyjnym), najczęściej ból w okolicy podżebrowej prawej, tępy, promieniujący w prawą stronę do kręgosłupa i okolicy międzyłopatkowej; żółtaczką i świąd (w wyniku naciekania przez nowotwór przewodu żółciowego; pogarsza rokowanie); nudności i wymioty; utrata łaknienia, utrata masy ciała; guz wyczuwalny w prawym górnym kwadrancie brzucha.

Źródło: Szczeklik 2021c

Diagnostyka

- I. Badania laboratoryjne: w surowicy zwiększona aktywność ALP i GGT, stężenie bilirubiny, aktywność ALT i AST (w fazie znacznego zaawansowania choroby, naciekania wątroby i zmian przerzutowych); zwiększenie stężenia CEA i CA19-9.
- II. Badania obrazowe: USG – może wykazać pogrubienie ściany (>1 cm), guz w świetle lub na zewnątrz pęcherzyka (polipy pęcherzyka o średnicy <1 cm rzadko są rakiem) bądź w sąsiadującym miększu wątroby. EUS – określenie głębokości naciekania raka oraz ocena zajęcia regionalnych węzłów chłonnych. TK – zmiany podobne jak w USG; dodatkowo ocena topografii zmian, otaczających węzłów chłonnych i naciekania wątroby. MRCP i ECPW – mogą ujawnić zwężenia środkowego odcinka dróg żółciowych, co wskazuje na ich naciekanie przez raka.

Źródło: Szczeklik 2021c

Rokowanie

Średni czas przeżycia ~6 mies. Czas przeżycia po operacji zależy od stopnia zaawansowania klinicznego: od >90% w stopniu I do maks. 15% 5-letnich w stopniu IV (wg TNM).

Źródło: Szczeklik 2021c

3.1.8. Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych

Definicja

ICD-10: C24

Inne i nieokreślone postacie nowotworów dróg żółciowych definiowane konkretnymi podkodami zgodnie z klasyfikacją ICD-10 są na tyle niespecyficzne i nieokreślone, że istnieje możliwość zakwalifikowania do nich pacjentów z różnymi typami nowotworów dróg żółciowych. W związku z tym poniżej przedstawiono informacje na temat raka zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych oraz raka okolicy głowy trzustki (tzw. rak brodawki Vatera).

Rak zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych jest jednym z podtypów raka dróg żółciowych (CCA, ang. cholangiocarcinoma), uwzględniając podział na podstawie lokalizacji.

Rak brodawki Vatera to pojęcie kliniczne obejmujące niejednorodną grupę nowotworów, rozrastają się one w miejscu połączenia dróg żółciowych z dwunastnicą i obejmują okolicę okołobrodawkową.

Źródło: Szczeklik 2021c

Klasyfikacja

Rak zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych:

- I. górnych (guz Klatskina; powyżej lub obejmujący miejsce podziału przewodu wątrobowego wspólnego na prawy i lewy przewod w wątrobowy),
- II. dolnych (w dalszej części przewodu żółciowego wspólnego).

Rak okolicy głowy trzustki:

- I. Gruczolakoraki dwunastnicy rozwijające się w okolicy brodawki Vatera,
- II. Gruczolakoraki z nabłonka dróg żółciowych końcowego odcinka przewodu żółciowego wspólnego,
- III. Gruczolakoraki przewodowe trzustki końcowego odcinka przewodu Wirsunga,
- IV. Nowotwory neuroendokrynne ściany dwunastnicy.

Źródło: Szczeklik 2021c

Etiologia i patogenez

Czynniki ryzyka w przypadku CCA: pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, wrzodzące zapalenie jelita grubego, torbiele dróg żółciowych (typu I, IV i V, w tym w chorobie Carolego), kamica przewodowa (zwłaszcza wtórna do przewlekłego zapalenia dróg żółciowych), infestacja przywrami *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*, *Opisthorchis felinus*.

Czynnikiem zwiększającym 100-200-krotnie ryzyko wystąpienia raka brodawki Vatera jest zespół rodzinnej polipowatości gruczolakowatej.

Źródło: Szczeklik 2021c

Epidemiologia

Rak zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych górnych występuje w 60-70% przypadków CCA, natomiast rak zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych dolnych to 20-30% wszystkich CCA.

Rak brodawki Vatera stanowi <2% wszystkich raków przewodu pokarmowego. Chorują zwykle osoby >30 r.ż., częściej mężczyźni niż kobiety.

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2018 r. wykryto 754 nowych przypadków nowotworów złośliwych innych i nie określonych części dróg żółciowych (kobiety – 404, mężczyźni – 350), współczynnik surowy 1,96; standaryzowany na populację Europy 1,36. Zgony z powodu nowotworów innych i nie określonych części dróg żółciowych oszacowano na poziomie 892 (kobiety – 487, mężczyźni – 405).

Źródło: Dane wyekstrahowane ze strony Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN): <http://onkologia.org.pl/raporty/> dla kodu ICD-10: C24 w 2018 r., Szczeklik 2021c

Obraz kliniczny

W przypadku raka dróg żółciowych zlokalizowanego zewnątrzwątrobowo często stwierdza się bezbolesną żółtaczkę cholestatyczną (90% chorych). Inne objawy podmiotowe i przedmiotowe to: świąd skóry, dyskomfort i ból brzucha, utrata masy ciała, powiększenie wątroby, gorączka, wyczuwalny przez powłoki guz w prawej okolicy podżebrowej, objaw Courvoisiera (powiększony, twarde, niebolesny pęcherzyk żółciowy).

Rak brodawki Vatera objawia jak podobnie jak rak dróg żółciowych zlokalizowanych w obwodowej części zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, ale wcześniej pojawia się żółtaczką (stąd rozpoznanie w dość wczesnym stadium zaawansowania), może wystąpić niedrożność dwunastnicy.

Źródło: Szczeklik 2021c

Diagnostyka

W przypadku CCA:

- I. Badania laboratoryjne: w surowicy zwiększone stężenie bilirubiny (z przewagą sprzężonej), zwiększona aktywność ALP, GGT, ALT i AST; zwiększenie stężenia antygenów CA 19-9 (utrzymujące się po odbarczeniu żółtaczki mechanicznej) i CA 125 w surowicy.
- II. Badania obrazowe: USG – badanie pierwszego wyboru w diagnostyce żółtaczki mechanicznej; może uwidocznienie poszerzenie dróg zewnątrzwątrobowych (co przy nieobecności kamieni w drogach żółciowych może wskazywać na guz zwężający ich światło); pod kontrolą USG można wykonać biopsję igłową zmiany wewnątrzwątrobowej. TK – umożliwi wykrycie zmiany ogniskowej i określenie zaawansowania nowotworu (wykrycie przerzutów do węzłów chłonnych, naciekania dużych naczyń i narządów sąsiednich)

W postępowaniu diagnostycznym raka brodawki Vatera pomocne jest badanie endoskopowe wykonane aparatem z optyką boczną (zwykle ECPW), co umożliwi nie tylko pobranie wycinków do badania histologicznego, ale także wymazu szczoteczkowego.

Źródło: Szczeklik 2021c

Rokowanie

U większości chorych w chwili rozpoznania rak dróg żółciowych nie kwalifikuje się do wycięcia; odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 20–30%, gdy rak zlokalizowany pozawątrobowo.

W przypadku raka brodawki Vatera średni czas przeżycia po operacji wynosi 30-50 mies., a odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 30-50%.

Źródło: Szczeklik 2021c

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów

Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce ze wskazaniami ujętymi w zleceniu Ministra Zdrowia. Uzyskane dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 7. Opinia eksperta klinicznego w zakresie danych epidemiologicznych dot. analizowanych wskazań

Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Dyrektor Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego*	
Chłoniak Hodgkina (C81 wraz z podkodami)	
Obecna liczba chorych w Polsce	-
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	700
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	0,15
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	<ul style="list-style-type: none"> • KRN: Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I, Olasek P, Ciuba A: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2020, http://onkologia.org.pl/raporty/. • szacunki własne
Chłoniak nieziarniczny guzkowy (C82 wraz z podkodami)	
Obecna liczba chorych w Polsce	-
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	500
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	0,10
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	<ul style="list-style-type: none"> • KRN: Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I, Olasek P, Ciuba A: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2020, http://onkologia.org.pl/raporty/. • szacunki własne
Chłoniak nieziarniczny rozlany (C83 wraz z podkodami)	
Obecna liczba chorych w Polsce	-
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	1 500
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	0,20
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	<ul style="list-style-type: none"> • KRN: Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I, Olasek P, Ciuba A: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2020, http://onkologia.org.pl/raporty/. • szacunki własne
Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T (C84 wraz z podkodami)	
Obecna liczba chorych w Polsce	-
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	200
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	0,20
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	<ul style="list-style-type: none"> • KRN: Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I, Olasek P, Ciuba A: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2020, http://onkologia.org.pl/raporty/. • szacunki własne
Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego (C85 wraz z podkodami)	
Obecna liczba chorych w Polsce	-
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	350

Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Dyrektor Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego*	
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	0,60
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	<ul style="list-style-type: none"> • <i>KRN: Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I, Olasek P, Ciuba A: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2020, http://onkologia.org.pl/raporty/.</i> • <i>szacunki własne</i>

* ekspert nie odniósł się do wskazań dotyczących nowotworów złośliwych wątroby, dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (kody ICD-10: C22-24) ze względu na odrębność doświadczenia zawodowego.

Dane NFZ

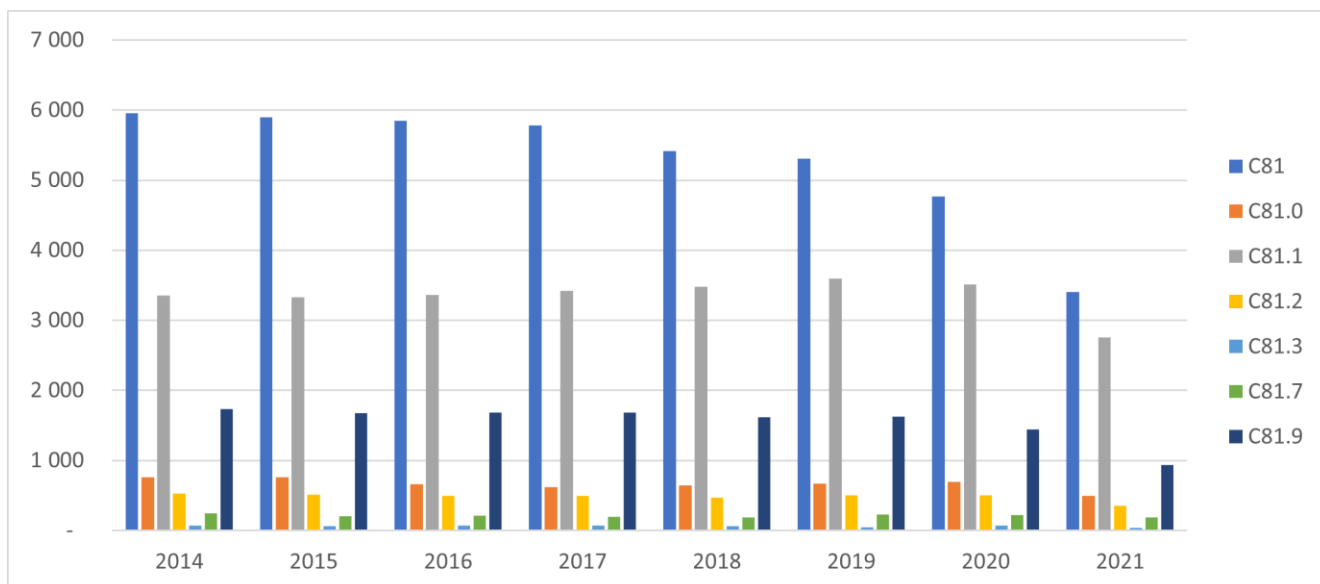
Dane epidemiologiczne dotyczące liczby i struktury rozpoznań głównych ICD-10 dla poszczególnych kodów i podkodów przedstawiono tabelarycznie i na wykresach w odpowiednich podpunktach.

Rozpoznanie C81- Chłoniak Hodgkina

Tabela 8. Liczba rozpoznanych schorzeń ICD-10: C81 wraz z podkodami w okresie 01.2015-06.2021 (dane NFZ)

Rok	C81	C81.0	C81.1	C81.2	C81.3	C81.7	C81.9
2014	5 954	762	3 351	532	69	245	1 736
2015	5 901	760	3 328	509	64	201	1 673
2016	5 851	663	3 367	498	73	209	1 682
2017	5 778	616	3 417	495	68	200	1 687
2018	5 415	644	3 481	470	63	186	1 620
2019	5 305	667	3 592	500	48	227	1 624
2020	4 768	698	3 510	504	69	225	1 446
2021*	3 402	495	2 756	357	42	189	933
Łącznie	42 374	5 305	26 802	3 865	496	1 682	12 401

* dane do 30 czerwca 2021 r.



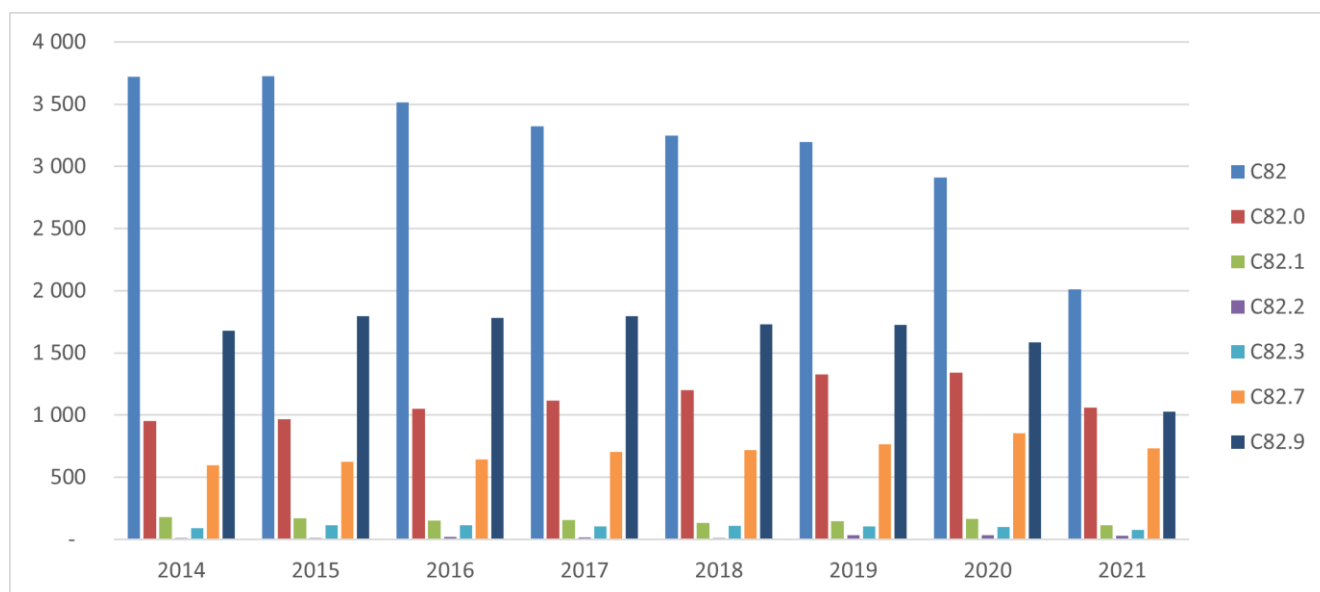
Rysunek 1. Struktura liczby rozpoznanych ICD-10: C81 wraz z podkodami w poszczególnych latach (dane NFZ)

Rozpoznanie C82 – Chłoniak nieziarniczy (grudkowy)

Tabela 9. Liczba rozpoznanych schorzeń ICD-10: C82 wraz z podkodami w okresie 01.2015-06.2021 (dane NFZ)

Rok	C82	C82.0	C82.1	C82.2	C82.3	C82.7	C82.9
2014	3 719	953	179	13	92	597	1 677
2015	3 724	967	170	14	114	623	1 797
2016	3 517	1 051	152	20	114	644	1 782
2017	3 323	1 118	158	17	105	705	1 794
2018	3 247	1 201	133	12	110	718	1 731
2019	3 198	1 327	147	34	105	766	1 727
2020	2 909	1 341	165	34	100	856	1 583
2021*	2 012	1 061	113	30	77	731	1 027
Łącznie	25 649	9 019	1 217	174	817	5 640	13 118

* dane do 30 czerwca 2021 r.



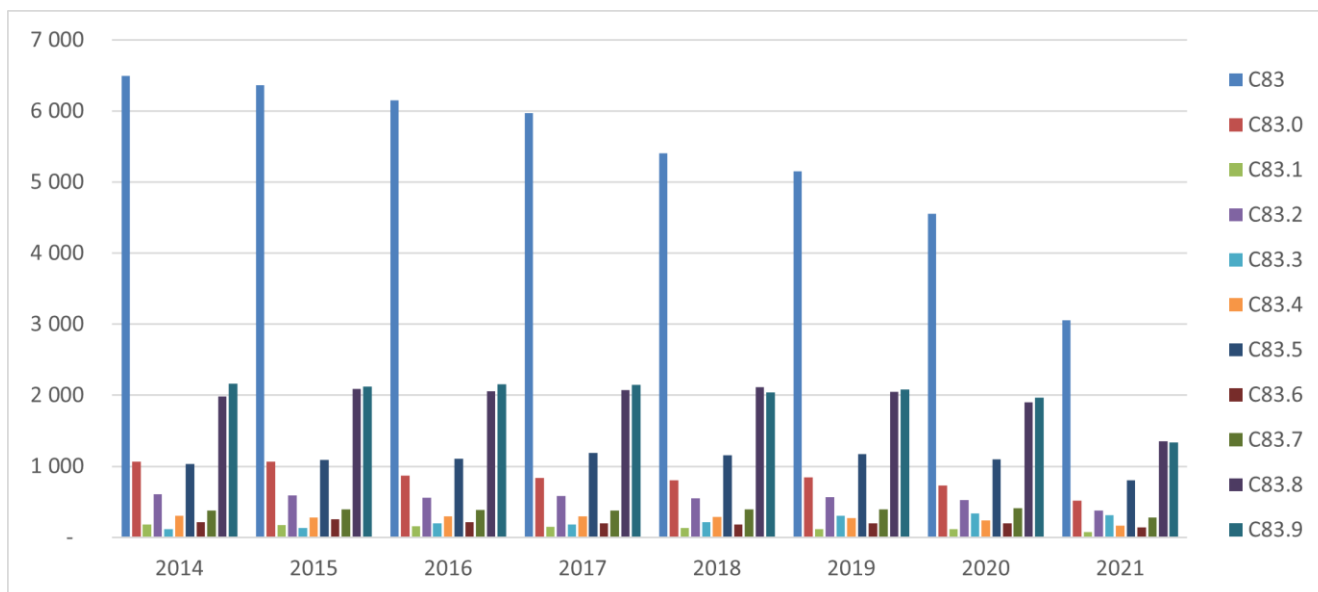
Rysunek 2. Struktura liczby rozpoznanych ICD-10: C82 wraz z podkodami w poszczególnych latach (dane NFZ)

Rozpoznanie C83 – Chłoniak nieziarniczy rozlany

Tabela 10. Liczba rozpoznanych schorzeń ICD-10: C83 wraz z podkodami w okresie 01.2015-06.2021 (dane NFZ)

Rok	C83	C83.0	C83.1	C83.2	C83.3	C83.4	C83.5	C83.6	C83.7	C83.8	C83.9
2014	6 494	1 063	184	609	118	303	1 037	212	382	1 984	2 165
2015	6 364	1 063	173	591	134	276	1 090	254	397	2 087	2 122
2016	6 150	872	160	562	194	294	1 110	211	383	2 059	2 154
2017	5 973	838	149	586	180	294	1 187	201	378	2 077	2 151
2018	5 409	802	136	551	216	292	1 154	185	397	2 114	2 039
2019	5 155	849	118	566	302	274	1 169	202	395	2 046	2 078
2020	4 557	730	114	523	340	235	1 102	198	409	1 899	1 966
2021*	3 054	517	79	378	309	167	804	142	279	1 351	1 335
Łącznie	43 156	6 734	1 113	4 366	1 793	2 135	8 653	1 605	3 020	15 617	16 010

* dane do 30 czerwca 2021 r.



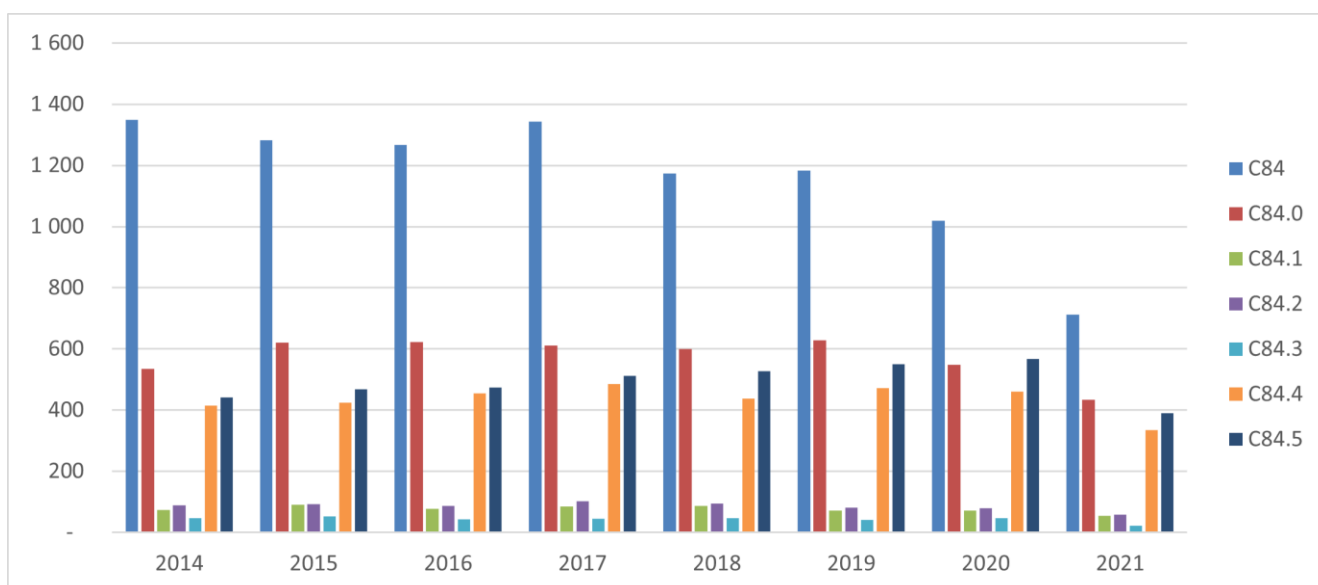
Rysunek 3. Struktura liczby rozpoznań ICD-10: C83 wraz z podkodami w poszczególnych latach (dane NFZ)

Rozpoznanie C84 – Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T

Tabela 11. Liczba rozpoznanych schorzeń ICD-10: C84 wraz z podkodami w okresie 01.2015-06.2021 (dane NFZ)

Rok	C84	C84.0	C84.1	C84.2	C84.3	C84.4	C84.5
2014	1 349	535	73	88	47	415	441
2015	1 283	621	90	92	53	425	468
2016	1 267	622	77	86	43	454	474
2017	1 344	611	85	102	44	486	511
2018	1 174	599	86	95	46	438	527
2019	1 183	629	72	80	40	472	550
2020	1 019	548	72	79	47	460	568
2021*	712	433	55	57	22	335	390
Łącznie	9 331	4 598	610	679	342	3 485	3 929

* dane do 30 czerwca 2021 r.



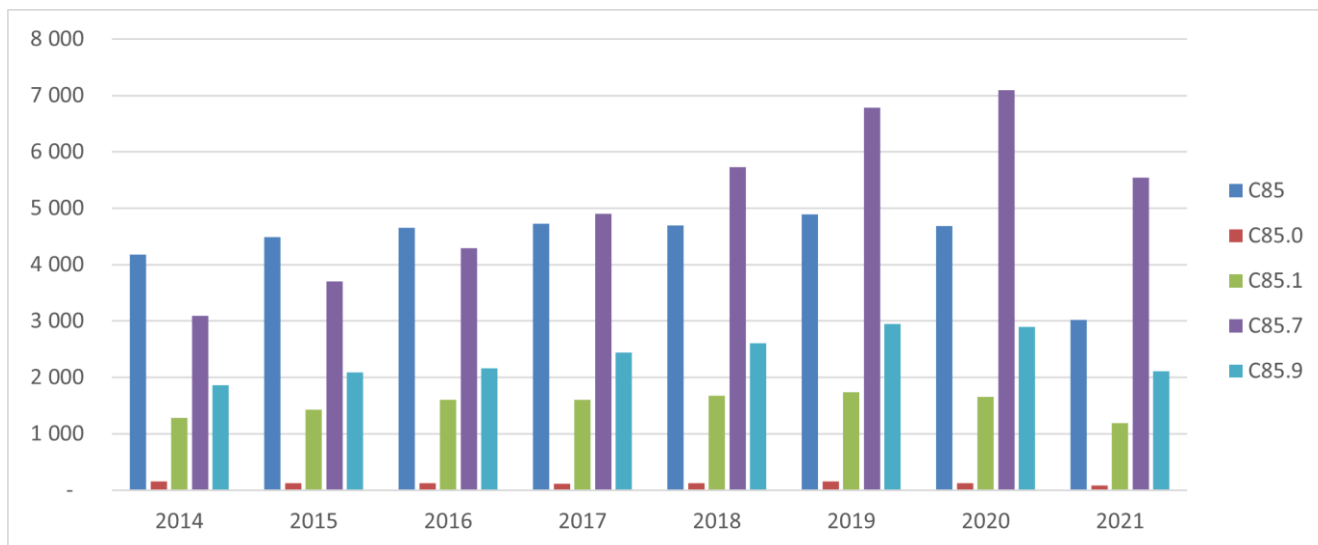
Rysunek 4. Struktura liczby rozpoznań ICD-10: C84 wraz z podkodami w poszczególnych latach (dane NFZ)

Rozpoznanie C85 – Inne i nieokreślone postacie chłoniaka niezziarniczego

Tabela 12. Liczba rozpoznanych schorzeń ICD-10: C85 wraz z podkodami w okresie 01.2015-06.2021 (dane NFZ)

Rok	C85	C85.0	C85.1	C85.7	C85.9
2014	4 180	157	1 283	3 091	1 862
2015	4 484	127	1 429	3 699	2 089
2016	4 654	123	1 602	4 297	2 159
2017	4 724	111	1 600	4 901	2 439
2018	4 695	129	1 675	5 729	2 606
2019	4 890	160	1 736	6 785	2 946
2020	4 686	121	1 651	7 093	2 892
2021*	3 020	84	1 187	5 546	2 107
Łącznie	35 333	1 012	12 163	41 141	19 100

* dane do 30 czerwca 2021 r.



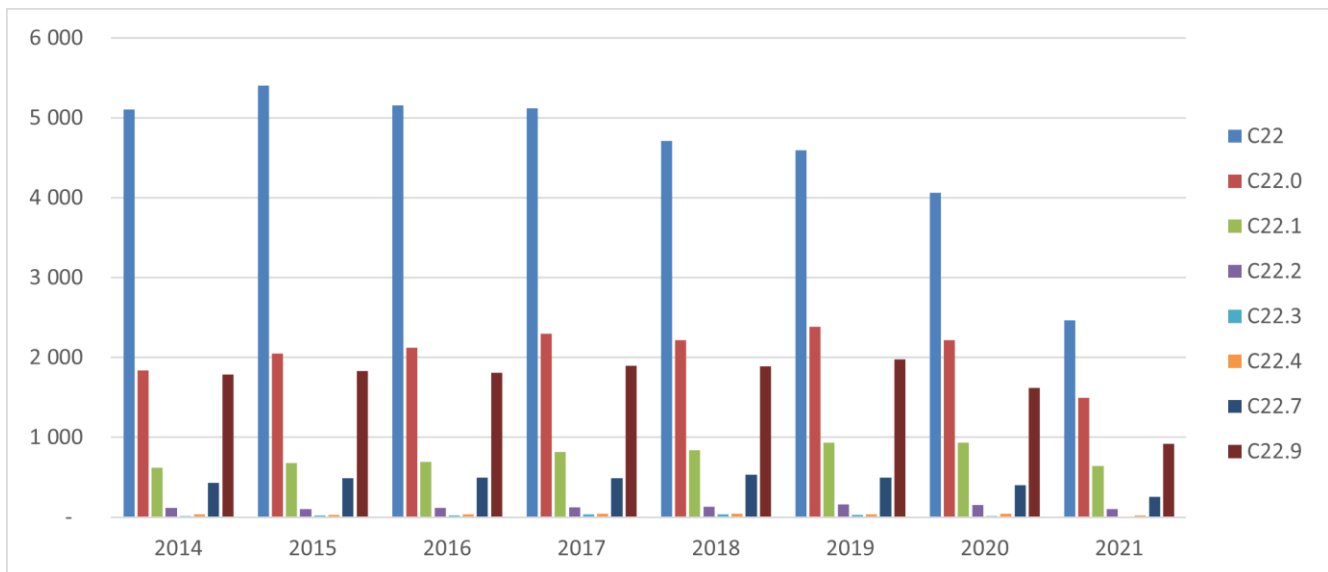
Rysunek 5. Struktura liczby rozpoznanych ICD-10: C85 wraz z podkodami w poszczególnych latach (dane NFZ)

Rozpoznanie C22 – Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych

Tabela 13. Liczba rozpoznanych schorzeń ICD-10: C22 wraz z podkodami w okresie 01.2015-06.2021 (dane NFZ)

Rok	C22	C22.0	C22.1	C22.2	C22.3	C22.4	C22.7	C22.9
2014	5 107	1 836	622	116	17	38	428	1 789
2015	5 402	2 049	678	103	21	33	493	1 834
2016	5 160	2 121	693	117	20	38	495	1 809
2017	5 124	2 298	814	125	35	47	488	1 897
2018	4 711	2 215	843	132	38	42	530	1 893
2019	4 593	2 389	937	158	27	37	494	1 975
2020	4 062	2 221	936	156	15	46	405	1 620
2021*	2 466	1 499	641	101	11	26	254	918
Łącznie	36 625	16 628	6 164	1 008	184	307	3 587	13 735

* dane do 30 czerwca 2021 r.

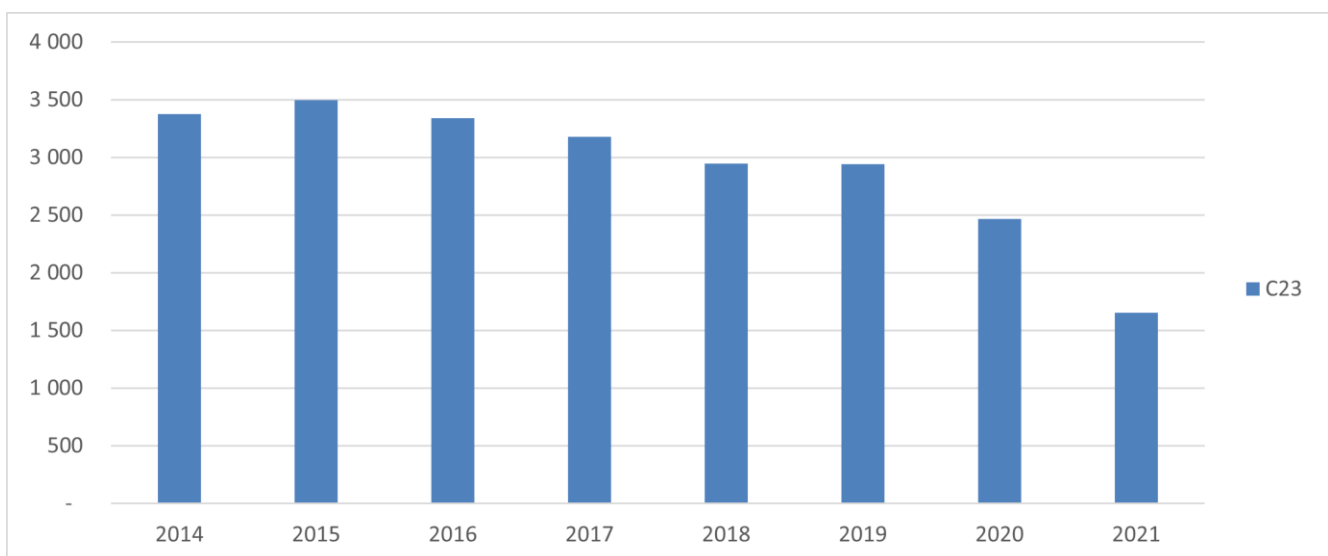


Rysunek 6. Struktura liczby rozpoznań ICD-10: C22 wraz z podkodami w poszczególnych latach (dane NFZ)

Rozpoznanie C23 – Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego

Tabela 14. Liczba rozpoznanych schorzeń ICD-10: C23 w okresie 01.2015-06.2021 (dane NFZ)

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*	Łącznie
C23	3 377	3 497	3 339	3 181	2 944	2 943	2 469	1 653	23 403
* dane do 30 czerwca 2021 r.									



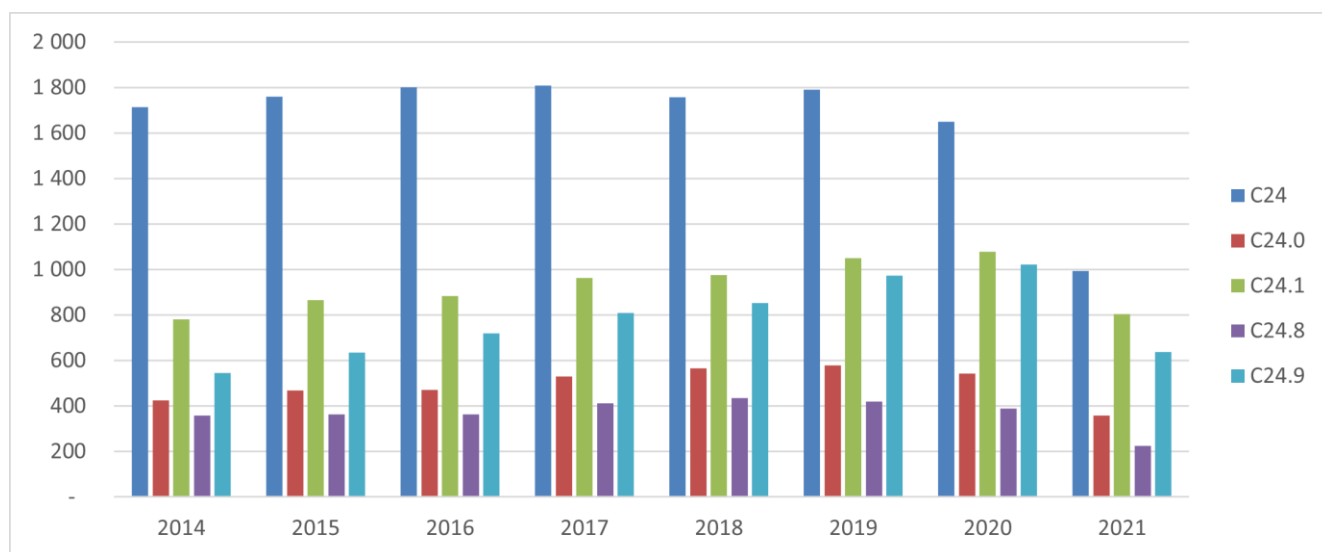
Rysunek 7. Struktura liczby rozpoznań ICD-10: C23 w poszczególnych latach (dane NFZ)

Rozpoznanie C24 - Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych

Tabela 15. Liczba rozpoznanych schorzeń ICD-10: C24 wraz z podkodami w okresie 01.2015-06.2021 (dane NFZ)

Rok	C24	C24.0	C24.1	C24.8	C24.9
2014	1 713	424	780	357	544
2015	1 760	469	865	364	635
2016	1 801	470	883	363	719
2017	1 808	529	963	412	808
2018	1 758	566	976	436	852
2019	1 792	578	1 051	420	974
2020	1 650	542	1 079	389	1 022
2021*	994	359	803	224	638
Łącznie	13 276	3 937	7 400	2 965	6 192

* dane do 30 czerwca 2021 r.



Rysunek 8. Struktura liczby rozpoznań ICD-10: C24 wraz z podkodami w poszczególnych latach (dane NFZ)

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Zlecenie MZ dotyczy leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna. Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowane są 2 produkty lecznicze, z których każdy posiada 3 prezentacje.

Tabela 16. Charakterystyka refundowanych produktów leczniczych zawierających substancję czynną oksaliplatyna

Nazwa handlowa	Oxaliplatin Kabi	Oxaliplatinum Accord
Refundowane opakowania	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml: <ul style="list-style-type: none"> • 1 fiol. po 10 ml; • 1 fiol. po 20 ml; • 1 fiol. po 40 ml. 	
Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	L01XA03; pozostałe leki przeciwnowotworowe, związki platyny	
Substancja czynna	oksalipiatyna	
Droga podania	Podanie dożylnie	
Dawkowanie	<p><u>Leczenie uzupełniające raka okrężnicy stopnia III (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego:</u> 85 mg/m² powierzchni ciała (pc.) co 2 tygodnie, przez 12 cykli (6 miesięcy).</p> <p><u>Leczenie raka okrężnicy i odbytu z przerzutami:</u> 85 mg/m² pc. co 2 tygodnie do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnego poziomu toksyczności</p> <p>Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed pochodnymi fluoropyrymidynowymi, np. 5-fluorouracyłem. Oksaliplatyna podawana jest w infuzji dożylniej trwającej od 2 do 6 godzin.</p> <p><i>Szczególne populacje</i> <u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie ma żadnych istotnych wskazań do stosowania oksaliplatyny u dzieci i młodzieży. Skuteczność oksaliplatyny w monoterapii guzów litych u dzieci i młodzieży nie została ustalona.</p>	
Wskazania zarejestrowane	<p>Oksaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracyłem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) jest wskazana do stosowania w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy III stopnia (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego; • leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami. 	
Zakres wskazań objętych refundacją**	<ul style="list-style-type: none"> • nowotwór złośliwy żołądka (C16 wraz z podkodami), • nowotwór złośliwy jelita cienkiego (C17 wraz z podkodami), • nowotwór złośliwy jelita grubego (C18 wraz z podkodami), • nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), <ul style="list-style-type: none"> • nowotwór złośliwy odbytnicy (C20), • nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu (C21 wraz z podkodami), <ul style="list-style-type: none"> • nowotwór złośliwy trzustki (C25 wraz z podkodami), • nowotwór złośliwy jądra (C62 wraz z podkodami). 	
Wnioskowane wskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Ziarnica złośliwa [choroba Hodgkina] (C81 wraz z podkodami), • Chłoniak nieziarniczny guzkowy [grudkowy] (C82 wraz z podkodami), <ul style="list-style-type: none"> • Chłoniak nieziarniczny rozlany (C83 wraz z podkodami), • Obwodowy i skórnny chłoniak z komórek T (C84 wraz z podkodami), • Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarnicznego (C85 wraz z podkodami), • Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych [Nie obejmuje: drogi żółciowe BNO (C24.9) wtórny nowotwór złośliwy wątroby (C78.7)] (C22 wraz z podkodami), <ul style="list-style-type: none"> • Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23), • Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych (C24 wraz z podkodami). 	
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Oksaliplatyna jest substancją czynną o działaniu przeciwnowotworowym z nowej grupy związków platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem („DACH”) i grupą szczawianową. Oksaliplatyna ma szeroki zakres zarówno działania cytotoksycznego in vitro, jak i działania przeciwnowotworowego in vivo w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka jelita grubego u ludzi. Oksaliplatyna wykazuje również aktywność in vitro i in vivo w różnych modelach opornych na cisplatinę. Podczas stosowania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracyłem obserwowano synergiczne działanie cytotoksyczne zarówno in vitro, jak i in vivo.</p>	

	Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny, mimo że nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że uwodnione pochodne powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatyny wchodzi w interakcje z DNA, aby utworzyć połączenia krzyżowe, zarówno wewnątrz, jak i pomiędzy łańcuchami DNA powodując przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.	
Podmiot odpowiedzialny	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 134 02-305 Warszawa	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa
Dopuszczenie do obrotu	16.11.2010 r.	20.07.2010 r.

Źródło: ChPL Oxaliplatin Kabi, Oxaliplatinum Accord

4.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkty lecznicze zawierające w swoim składzie substancję czynną oksaliplatyna były przedmiotem oceny w AOTMiT.

Tabela 17. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Opinia Rady Przejrzystości nr 164/2021 z dnia 8 listopada 2021 roku	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna we wskazaniach inne niż określone w ChPL:</p> <p>1) nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-24); 2) chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL (ICD-10 C83, C85.7), przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów B –Zespół Richtera (ICD-10 C85.7, C83), pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T (ICD-10 C84), chłoniak Hodgkina (ICD-10 C81).</p> <p>W odniesieniu do pozostałych rozpoznań (C82 Chłoniak niezziarniczny guzkowy [grudkowy]; C82.0 z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy; C82.1 Mieszany z małych komórek z wpuklonym jądrem i z dużych komórek, guzkowy; C82.2 z dużych komórek, guzkowy; C82.7 Inne postacie chłoniaka niezziarniczego guzkowego; C82.9 Chłoniak niezziarniczny guzkowy, nieokreślony) Rada Przejrzystości nie jest w stanie zaopiniować z uwagi na szczupłość materiału analitycznego, który z uwagi na krótki czas realizacji objął jedynie przegląd wytycznych klinicznych. W związku z powyższym, technologie obejmujące zastosowanie oksaliplatyny w powyższych wskazaniach powinien być oceniony przez Radę powtórnie, po przygotowaniu raportu AOTMiT obejmującego pełny przegląd systematyczny</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 28/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-24).</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania w nowotworach dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego: polskie PTOK z 2015 r., amerykańskie NCCN z 2019 r. oraz europejskie ESMO z 2016 r. Zgodnie z nimi, standardem postępowania w ramach terapii systemowej w ocenianych wskazaniach jest skojarzenie gemcytabiny i cisplatin. Wytyczne PTOK 2015 wskazują, że nie ma dowodów na skuteczność oksaliplatyny w tych wskazaniach. W najnowszych wytycznych – NCCN 2019 podano natomiast, że istnieją dowody pochodzące z badań II fazy wskazujące na korzyści z zastosowania różnych skojarzeń oksaliplatyny. Według wytycznych ESMO 2016 oksaliplatyna może zastąpić cisplatinę w ramach skojarzenia z gemcytabiną w przypadku chorych, u których występuje ryzyko związane z obciążeniem pracy nerek.</p> <p>Odnaleziono jedno badanie porównujące ocenianą interwencję z technologią alternatywną – randomizowane badanie kliniczne III fazy Sharma 2019 dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej gemcytabiną i oksaliplatyną (GemOx) z gemcytabiną i cisplatiną (GemCis) u pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym nowotworem pęcherzyka żółciowego. W badaniu Sharma 2019 w 10,5-miesięcznym okresie obserwacji w przypadku chorych stosujących GemOx odnotowano nieco dłuższą medianę (9,0 mies. vs 8,3 mies.) i wyższą średnią (11,2 mies. vs 10,4 mies.) przeżycia całkowitego w porównaniu do pacjentów przyjmujących GemCis. Wyniki nie były jednak istotne statystycznie. Mediana PFS w grupie GemOx wyniosła 5,0 mies. i była istotnie statystycznie dłuższa od mediany PFS w grupie GemCis (4,0 mies.).</p> <p>Ponieważ badanie Sharma 2019 obejmowało pacjentów z nowotworami pęcherzyka żółciowego, co stanowi tylko część populacji określonej w zleceniu MZ, do opracowania włączono jedno ramię z badania RCT III fazy Lee 2012 – chorych stosujących GemOx w leczeniu nowotworów dróg żółciowych, którego populacja odpowiada populacji wskazanej w zleceniu MZ. W badaniu Lee 2012 u 2% pacjentów leczonych schematem GemOx odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie, a u 14% – odpowiedź częściową. Stabilizację choroby osiągnęła ponad połowa pacjentów natomiast progresja choroby wystąpiła u 22% z nich. W badaniu tym mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła 4,2 mies., natomiast mediana przeżycia całkowitego – 9,5 mies.</p> <p>W 2014 roku zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes AOTM pozytywnie zaopiniowali usunięcie świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie oksaliplatyny w rozpoznaniach określonych kodami</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>ICD-10: C22.1, C23, C24.1, C24.9 w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Standardem postępowania w ocenianych wskazaniach jest skojarzenie gemcytabiny i cisplatyny. Produkty lecznicze zawierające gemcytabinę i cisplatinę, znajdujące się na liście refundacyjnej, również nie są zarejestrowane w ocenianych wskazaniach.</p> <p><u>Aspekty ekonomiczne</u></p> <p>Liczebność populacji docelowej przyjęto na poziomie 817 chorych. Brak jest podstaw do określenia w jakim stopniu schemat gemcytabina + oksaliplatyna zastąpiłby schemat gemcytabina + cisplatyna. W przypadku założenia o refundacji jedynie schematu gemcytabina + oksaliplatyna, koszt 1 cyklu leczenia w tej populacji wyniesie 103,6 tys. zł, natomiast koszt 6 cykli terapii (maksymalna liczba cykli w badaniu Sharma 2019) – 621,7 tys. zł. Przyjmując założenie o refundacji jedynie technologii alternatywnej – schematu gemcytabina + cisplatyna koszt 1 cyklu terapii populacji docelowej wyniesie 87,5 tys. zł, natomiast koszt 8 cykli (maksymalna liczba cykli w badaniu Sharma 2019) – 700,0 tys. zł.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 2/2018 z dnia 8 stycznia 2018 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna we wskazaniach pozarejestacyjnych: chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL (ICD-10 C83, C85.7), przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów B – Zespół Richtera (ICD-10 C91, C85.7, C83), pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T (ICD-10 C84), chłoniak Hodgkina (ICD-10 C81).</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna we wskazaniach pozarejestacyjnych: chłoniak grudkowy – transformacja w DLBCL (ICD-10 C82, C83, C85.7), chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7).</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Główne argumenty decyzji:</p> <p>Przedstawiono rekomendacje kliniczne 3 organizacji – polskiej (PTOK), europejskiej (ESMO) i brytyjskiej (NICE). Jedynie wytyczne europejskie ESMO 2015 w trzech na sześć analizowanych wskazań – w chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), przewlekłej białaczce limfocytowej (PBL)/chłoniaku z małych limfocytów B – Zespole Richtera (RS) oraz pozawęzłowym chłoniaku z komórek T wskazywały na możliwość stosowania schematu leczenia zawierającego oksaliplatinę. W przypadku transformacji chłoniaka grudkowego żadne z wytycznych nie wskazywały na stosowanie oksaliplatyny, podobnie jak w przypadku chłoniaka z komórek płaszczka, przy którym jako opcję leczenia wskazywano przede wszystkim terapię oparte na rytuksymabie. W przypadku chłoniaka Hodgkina również nie wskazano na stosowanie oksaliplatyny, ale w wytycznych polskich jako terapię najczęściej stosowaną w tym wskazaniu wymieniono schematy oparte na cisplatinie, która jest związkiem platyny. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla substancji czynnej oksaliplatyna w analizowanych wskazaniach.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 198/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C22.0 (rak komórek wątroby), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Ze względu na ograniczoną skuteczność chemioterapia nie jest zalecaną metodą leczenia raka wątrobowokomórkowego (hepatocellular carcinoma/HCC). Systemowa chemioterapia chorych na zaawansowanego HCC nie jest metodą użyteczną w praktyce klinicznej ze względu na niską wrażliwość na działanie cytotoksycznych leków w związku z nadekspresją genu wielolekowej oporności nowotworu. Jedynym lekiem, który nieznacznie wydłuża czas przeżycia jest sorafenib, gdy stosowany jest u chorych z zachowaną dobrą wydolnością wątroby. Brak jest dowodów naukowych wysokiej jakości potwierdzających skuteczność kliniczną oksaliplatyny w ocenianym wskazaniu. Większość międzynarodowych rekomendacji nie wymienia oksaliplatyny jako opcji terapeutycznej w leczeniu HCC.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 161/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie oksaliplatyny we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C22.0 rak komórek wątroby, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C22.0 (rak komórek wątroby), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Brak jest dowodów naukowych wysokiej jakości potwierdzających skuteczność kliniczną oksaliplatyny w ocenianym wskazaniu. Większość międzynarodowych rekomendacji nie wymienia oksaliplatyny jako opcji terapeutycznej w leczeniu raka wątrobowokomórkowego.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie: oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD10: C22.1, C23, C24.1, C24.9 w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Finansowanie oksaliplatyny stosowanej w ramach chemioterapii w wymienionych rozpoznaniach nie jest uzasadnione, ponieważ jej skuteczność kliniczna nie jest potwierdzona wynikami prospektywnych badań. Standardem leczenia jest schemat chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatyny, a w przypadku przeciwwskazań do stawiania cisplatyny można rozważyć leczenie z udziałem gemcytabiny w monoterapii lub w skojarzeniu z fluorouracylem. Lek nie jest również rekomendowany przez PTOK w tych rozpoznaniach.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 25/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie oksaliplatyny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C22.1 – rak przewodów żółciowych wewnątrztrętrowych, C23 – nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego, C24.1 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – brodawka większa dwunastnicy Vatera, C24.9 – nowotwór złośliwych innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nieokreślone.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że brak jest dowodów naukowych wysokiej jakości potwierdzających skuteczność kliniczną oksaliplatyny w ocenianych wskazaniach. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych i międzynarodowymi rekomendacjami, standardem leczenia jest schemat chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatyny. Polskie Towarzystwo Onkologii klinicznej także nie wymienia oksaliplatyny jako opcji terapeutycznej w tych rozpoznaniach.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 29/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie: oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C83.9, C85.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Rada nie znalazła przekonujących danych potwierdzających skuteczność kliniczną oksaliplatyny w wymienionych rozpoznaniach. Oksaliplatyna nie jest również wymieniana i zalecana w tych rozpoznaniach przez międzynarodowe towarzystwa naukowe. Natomiast jest zalecana w chłoniakach z dużych komórek B. W wymienionych wskazaniach dostępne są inne technologie lekowe o potwierdzonej skuteczności i są one finansowane ze środków publicznych.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 23/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.9 – chłoniak niezłośliwy rozlany nieokreślony, C85.9 – chłoniak niezłośliwy nieokreślony, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie: oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C83.9, C85.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Brak jest przekonujących danych potwierdzających skuteczność kliniczną oksaliplatyny we wnioskowanych wskazaniach.</p>

4.3. Alternatywne technologie medyczne

W poniższej tabeli przedstawiono substancje czynne obecnie refundowane we wskazaniach ujętych w zleceniu Ministra Zdrowia zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 20.12.2021 r. Dodatkowo zestawiono alternatywne technologie medyczne zalecane w ocenianych wskazaniach przez polskie (PTOK) i zagraniczne wytyczne kliniczne (ESMO, NCCN).

Tabela 18. Alternatywne technologie medyczne w ocenianych wskazaniach

Wskazanie	Refundowane substancje czynne	Interwencje wskazane przez wytyczne
<p>Ziarnica złośliwa [choroba Hodgkina] (kod ICD-10 C81 wraz z podkodami)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • siarczan bleomycyny (C81, C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9) • karboplatyna (C81, C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9) • chlorambucyl (C81, C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9) • cisplatyna (C81, C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9) • cyklofosfamid (C81, C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9) • cytarabina (C81, C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9) • dakarbazyna (C81, C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9) • doksorubicyna (C81, C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9) • doksorubicyna liposomalna (C81, C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9) • epirubicyna (C81, C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9) • etopozyd (C81, C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9) • fludarabina (C81, C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9) • gemcytabina (C81, C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9 – w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe) • hydroksykarbamid (C81, C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9) 	<ul style="list-style-type: none"> • adriamycyna (doksorubicyna), bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna • bleomycyna, etopozyd, adriamycyna (doksorubicyna), cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon w dawkach eskalowanych • deksametazon, arabinozyd cytozyny (cytarabina), cisplatyna • ifosfamid, karboplatyna, etopozyd • ifosfamid, gemcytabina, winorelbina, prednizon

Wskazanie	Refundowane substancje czynne	Interwencje wskazane przez wytyczne
	<ul style="list-style-type: none"> • ifosfamid (C81, C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9) • melfalan (C81, C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9) • merkaptopuryna (C81, C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9) • metotrekstat (C81, C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9) • rytuksymab (C81.0) • tiotepa (C81, C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9) • winkrystyna (C81, C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9) • winorelbina (C81, C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9) • chlorowodorek bendamustyny (C81, C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9 – w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby lub z opornością na leczenie) • pleryksafor (C81, C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9) • brentuksymab vedotin w ramach PL „Leczenie chorych na chłoniaki CD30+ (C 81)” • niwolumab w ramach PL „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)” 	<ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina, winorelbina, doksorubicyna, liposomalna • brentuksymab vedotin, doksorubicyna, winblastyna, dakarbazyna
<p>Chłoniak nieziarniczy guzkowy [grudkowy] (kod ICD-10 C82 wraz z podkodami)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • siarczan bleomycyny (C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9, • karboplatyna (C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) • chlorambucyl (C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) • cisplatyna (C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) • kładrybina (C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) • cyklofosfamid (C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) • cytarabina (C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) • dakarbazyna (C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) • doksorubicyna (C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) • doksorubicyna liposomalna (C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) • epirubicyna (C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) • etopozyd (C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) • fludarabina (C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) • gemcytabina (C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9 – w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe) • ifosfamid (C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) • melfalan (C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) • merkaptopuryna (C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) • metotrekstat (C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) • pegaspargaza (C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) • rytuksymab (C82.0, C82.1, C82.7, C82.9) • tiotepa (C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) • tioguanina (C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) • winkrystyna (C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) • chlorowodorek bendamustyny (C82.0, C82.1, C82.7 – w przypadku powolnego przebiegu chłoniaka nieziarniczego i wystąpienia: <ul style="list-style-type: none"> a) oporności na rytuksymab lub b) wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub c) przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii) • pleryksafor (C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) • mitoksantron (C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) • obinutuzumab w ramach PL „Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD - 10 C82.0; C82.1; C82.7)” 	<ul style="list-style-type: none"> • rytuksymab • rytuksymab, bendamustyna • rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon • rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon • obinutuzumab, bendamustyna • obinutuzumab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon • obinutuzumab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon • lenalidomid, rytuksymab
<p>Chłoniak nieziarniczy rozlany (kod ICD-10 C83 wraz z podkodami)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • siarczan bleomycyny (C83, C83.0, C83.1, C83.2, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.9) • busulfan (C83.7) 	<ul style="list-style-type: none"> • rytuksymab • rytuksymab, bendamustyna

Wskazanie	Refundowane substancje czynne	Interwencje wskazane przez wytyczne
	<ul style="list-style-type: none"> • karboplatyna (C83, C83.0, C83.1, C83.2, C.83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.9) • chlorambucyl (C83, C83.0, C83.1, C83.2, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.9) • cisplatyna (C83, C83.0, C83.1, C83.2, C.83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.9) • kładrybina (C83, C83.0, C.83.1, C.83.2, C.83.4, C.83.5, C83.6, C83.7, C83.9) • cyklofosfamid (C83, C83.0, C83.1, C83.2, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.9) • cytarabina (C83, C83.0, C83.1, C83.2, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.9) • dakarbazyna (C83, C83.0, C83.1, C83.2, C.83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.9) • doksorubicyna (C83, C83.0, C83.1, C83.2, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.9) • doksorubicyna liposomalna (C83, C83.0, C83.1, C83.2, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.9) • epirubicyna (C83, C83.0, C83.1, C83.2, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.9) • etopozyd (C83, C83.0, C83.1, C83.2, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.9) • fludarabina (C83, C83.0, C83.1, C83.2, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.9) • gemcytabina (C83, C83.0, C83.1, C83.2, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.9 – w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe) • hydroksykarbamid (C83.0, C83.1, C83.2, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.9) • ifosfamid (C83, C83.0, C83.1, C83.2, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.9) • melfalan (C83, C83.0, C83.1, C83.2, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.9) • merkaptopuryna (C83, C83.0, C83.1, C83.2, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.9) • metotrekstat (C83, C83.0, C83.1, C83.2, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.9) • pegaspargaza (C83.0, C83.1, C83.2, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.9) • rytuksymab (C83.0, C83.1, C83.2, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.9) • tiotepa (C83, C83.0, C83.1, C83.2, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.9) • tioguanina (C83, C83.0, C83.1, C83.2, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.9) • winkrystyna (C83, C83.0, C83.1, C83.2, C.83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.9) • chlorowodorek bendamustyny (C83.0, C83.2, C83.9 – w przypadku powolnego przebiegu chłoniaka nieziarniczego i wystąpienia: <ul style="list-style-type: none"> a) oporności na rytuksymab lub b) wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub c) przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii; • C83.1 – w przypadku powolnego przebiegu chłoniaka nieziarniczego i wystąpienia: <ul style="list-style-type: none"> a) oporności na rytuksymab lub b) wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub c) przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii • albo w przypadku chłoniaków z komórek płaszczka i wystąpienia: <ul style="list-style-type: none"> a) wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub b) przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii) • pleryksafor (C83, C83.0, C83.1, C83.2, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.9) • mitoksantron (C83, C83.0, C83.1, C83.2, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.9) • nelarabina (C83.0, C83.5 – w leczeniu pacjentów z chłoniakiem limfoblastycznym T komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub 	<ul style="list-style-type: none"> • rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon • rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon • rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna • obinatuzumab, bendamustyna • obinatuzumab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon • obinatuzumab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon • lenalidomid, rytuksymab • chlorambucyl, rytuksymab • cyklofosfamid, rytuksymab • rytuksymab, etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna • rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna • rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon • rytuksymab, gemcytabina, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon

Wskazanie	Refundowane substancje czynne	Interwencje wskazane przez wytyczne
	wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych)	
Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T (kod ICD-10 C84 wraz z podkodami)	<ul style="list-style-type: none"> • siarczan bleomycyny (C84, C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5) • karboplatyna (C84, C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5) • chlorambucyl (C84, C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5) • cisplatyna (C84, C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C.84.4, C.84.5) • kładrybina (C84, C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5) • cyklofosfamid (C84, C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5) • cytarabina (C84, C84.0, C84.1, C84.2, C.84.3, C84.4, C84.5) • dakarbazyna (C84, C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5) • doksorubicyna (C84, C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5) • doksorubicyna (C84, C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5) • epirubicyna (C84, C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5) • etopozyd (C84, C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5) • fludarabina (C84, C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5) • gemcytabina (C84, C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5 – w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe) • ifosfamid (C84, C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5) • melfalan (C84, C84.0, C84.1, C84.2, C.84.3, C84.4, C84.5) • merkaptopuryna (C84, C84.0, C84.1, C.84.2, C84.3, C84.4, C84.5) • metotrekstat (C84, C84.0, C84.1, C.84.2, C.84.3, C84.4, C84.5) • pegaspargaza (C84, C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5) • tiotepa (C84, C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C.84.4, C84.5) • tioguanina (C84, C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5) • winkrystyna (C84, C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5) • chlorowodorek bendamustyny (C84.2, C84.4, C84.5 – w przypadku: oporności lub wznowy po leczeniu pierwszej linii; C85.7 – w przypadku powolnego przebiegu chłoniaka nieziarnicznego i wystąpienia: <ul style="list-style-type: none"> a) oporności na rytuksymab lub b) wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub c) przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii albo w przypadku chłoniaków z komórek płaszczka i wystąpienia: <ul style="list-style-type: none"> a) wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub b) przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii • pleryksafor (C84, C84.0, C84.1, C84.2, C.84.3, C84.4, C84.5) • mitoksantron (C84, C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5) • brentuksymab vedotin w ramach PL „Leczenie chorych na chłoniaki cd30+ (C 84.5)” oraz „Leczenie chorych na pierwotne chłoniaki skórne T – komórkowe (ICD – 10: C 84)” • beksaroten w ramach PL „Leczenie chorych na pierwotne chłoniaki skórne T – komórkowe (ICD – 10: C 84)” 	<ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon • cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon • brentuksymab vedotin, cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizon • ifosfamid, etopozyd, wysokodawkowany metotrekstat • etopozyd, ifosfamid, cisplatyna • ifosfamid, cytarabina, etopozyd; • deksametazon, cytarabina, cisplatyna;
Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarnicznego (kod ICD-10 C85 wraz z podkodami)	<ul style="list-style-type: none"> • siarczan bleomycyny (C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9) • busulfan (C85.1) • karboplatyna (C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9) • chlorambucyl (C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9) • cisplatyna (C85, C.85.0, C.85.1, C.85.7, C.85.9) • kładrybina (C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9) • cyklofosfamid (C85, C85.0, C.85.1, C85.7, C85.9) • cytarabina (C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9) • dakarbazyna (C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9) • doksorubicyna (C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9) 	<ul style="list-style-type: none"> • rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon • rytuksymab, etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna

Wskazanie	Refundowane substancje czynne	Interwencje wskazane przez wytyczne
	<ul style="list-style-type: none"> • dokсорubicyna liposomalna (C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9) • epirubicyna (C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9) • etopozyd (C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9) • fludarabina (C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9) • gemcytabina (C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9 – w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe) • hydroksykarbamid (C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9) • idarubicyna (C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9) • ifosfamid (C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9) • melfalan (C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9) • merkaptopuryna (C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9) • metotrekstat (C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9) • pegaspargaza (C85, C85.0, C85.1, C85.7, C.85.9) • rytuksymab (C85.0, C85.1, C85.7, C85.9) • tiotepa (C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9) • tioguanina (C85, C85.0, C85.1, C85.7, C.85.9) • winkrystyna (C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9) • chlorowodorek bendamustyny (C85.7 – w przypadku powolnego przebiegu chłoniaka nieziarniczego i wystąpienia: <ul style="list-style-type: none"> a) oporności na rytuksymab lub b) wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub c) przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii albo w przypadku chłoniaków z komórek płaszczka i wystąpienia: <ul style="list-style-type: none"> a) wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub b) przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii; C85.9 – w przypadku powolnego przebiegu chłoniaka nieziarniczego i wystąpienia: <ul style="list-style-type: none"> a) oporności na rytuksymab lub b) wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub c) przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii. • pleryksafor (C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9) • bortezomib (C85.7 – w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych) • mitoksantron (C85, C85.0, C85.1, C.85.7, C85.9) 	
<p>Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (kod ICD-10 C22 wraz z podkodem)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • kapecytabina (C22.1) • karboplatyna (C22, C22.1) • cisplatyna (C22, C22.1) • cyklofosfamid (C22, C22.1) • dakarbazyna (C22, C22.1) • dokсорubicyna (C22, C22.1) • etopozyd (C22, C22.1) • fluorouracyl (C22, C22.1) • gemcytabina (C22.1) • ifosfamid (C22, C22.1) • irynotekan (C22, C22.1) • mitomycyna (C22, C22.1) • winkrystyna (C22, C22.1) • winorelbina (C22, C22.1) • temozolomid (C22.1 – u dzieci do 18 r.ż.) 	<ul style="list-style-type: none"> • sorafenib • gemcytabina • gemcytabina, cisplatyna • fluorouracyl • atezolizumab, bewacyzumab • lenwatynib
<p>Nowotwór złośliwy pęcherzyka</p>	<ul style="list-style-type: none"> • kapecytabina 	<ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina

Wskazanie	Refundowane substancje czynne	Interwencje wskazane przez wytyczne
żółciowego (kod ICD-10 C23)	<ul style="list-style-type: none"> • karboplatyna • cisplatyna • cyklofosfamid • dakarbazyna • doksorubicyna • etopozyd • fluorouracyl • gemcytabina • ifosfamid • mitomycyna • winkrystyna • winorelbina 	<ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina, cisplatyna • gemcytabina, kapecytabina • fluorouracyl • fluorouracyl, cisplatyna • kapecytabina • kapecytabina, cisplatyna
Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych (kod ICD-10 C24 wraz z podkodami)	<ul style="list-style-type: none"> • kapecytabina (C24.0, C24.1, C24.8, C24.9), • karboplatyna (C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9) • cisplatyna (C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9) • cyklofosfamid (C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9) • dakarbazyna (C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9) • doksorubicyna (C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9) • etopozyd (C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9) • fluorouracyl (C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9) • gemcytabina (C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9) • ifosfamid (C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9) • mitomycyna (C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9) • winorelbina (C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9) 	<ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina • gemcytabina, cisplatyna • gemcytabina, kapecytabina • fluorouracyl • fluorouracyl, cisplatyna • kapecytabina • kapecytabina, cisplatyna

Skróty: PL – program lekowy

Większość ww. substancji czynnych objęta jest finansowaniem w ramach katalogu chemioterapii. W przypadku chłoniaków nierefundowanymi w Polsce lekami przeciwnowotworowymi wskazanymi w wytycznych klinicznych są cytostatyki tj. winblastyna i prokarbazyna, a także lenalidomid refundowany we wskazaniach innych niż ujęte w zleceniu Ministra Zdrowia. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.12.2021 r. w ocenianym wskazaniu dotyczącym chłoniaka nieziarniczego wielkomórkowego, guzkowego (ICD-10: C82.3) nie są refundowane żadne substancje czynne. W przypadku raka wątrobowokomórkowego nierefundowanymi w Polsce technologiami lekowymi są: atezolizumab (w skojarzeniu z bewacyzumabem) oraz lenwatynib.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad niniejszym opracowaniem wystąpiono o opinie do 7 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac otrzymano opinię od jednego eksperta. W poniższej tabeli zestawiono odpowiedzi eksperta odnoszące się do schematów terapeutycznych i linii leczenia, w których stosowana może być oksaliplatyna w analizowanych wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz zasadności finansowania powyższej substancji czynnej ze środków publicznych. Opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 19. Opinia eksperta odnosząca się do schematów terapeutycznych i linii leczenia, w których stosowana może być oksaliplatyna w analizowanych wskazaniach oraz zasadności finansowania powyższej substancji czynnej ze środków publicznych

Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Dyrektor Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego*	
Chłoniak Hodgkina (C81 wraz z podkodami)	
Schemat terapeutyczny	GEMOX
Linia leczenia	3+
Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne	<ul style="list-style-type: none"> • <i>NCCN Guidelines, v.1.2022, Hodgkin lymphoma. HODG-C 3/5</i> • <i>Gutierrez A, Rodriguez J, Martinez-Serra J et al.: Gemcitabine and oxaliplatin an effective regimen in patients with refractory and relapsing Hodgkin lymphoma. Onco Targets Ther 2014; 7: 2093-2100.</i>
Zasadność refundacji (TAK/NIE)	TAK
Chłoniak nieziarniczny guzkowy (C82 wraz z podkodami)	
Schemat terapeutyczny	GEMOX
Linia leczenia	3+
Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne	O ile przebieg klinicznie agresywny (ekstrapolacja C83)
Zasadność refundacji	TAK
Chłoniak nieziarniczny rozlany (C83 wraz z podkodami)	
Schemat terapeutyczny	DHAX, GEMOX
Linia leczenia	2+
Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H et al.: Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. Haematologica 2013; 98(11): 1726-1731.</i> • <i>NCCN Guidelines, v.5.2021; B-cell lymphoma. Diffuse large B-cell lymphoma. BCEL-C 2/5</i> • <i>Ionescu-Iltu R, Shang A, Velde NV et al.: Second-line rituximab–bendamustine versus rituximab–gemcitabine–oxaliplatin in diffuse large B-cell lymphoma in the real world. J. Comp. Eff. Res 2019; 8(13): 1067–1075.</i>
Zasadność refundacji	TAK
Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T (C84 wraz z podkodami)	
Schemat terapeutyczny	DHAX, GEMOX
Linia leczenia	2+
Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne	<ul style="list-style-type: none"> • <i>NCCN Guidelines, v.1.2021. T-cell lymphomas. TCEL-B 2/5</i>
Zasadność refundacji	TAK
Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego (C85 wraz z podkodami)	

Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Dyrektor Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego*	
Schemat terapeutyczny	RDHAX, GEMOX
Linia leczenia	1, 2+
Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne	Chłoniak z komórek płaszczka; <ul style="list-style-type: none"> • <i>Tessoulin B, Chiron D, Thieblemont C et al.: Oxaliplatin before autologous transplantation in combination with high-dose cytarabine and rituximab provides longer disease control than cisplatin or carboplatin in patients with mantle-cell lymphoma: results from the LyMA prospective trial. Bone Marrow Transplant 2021; 56: 1700–1709. https://doi.org/10.1038/s41409-020-01198-2</i> • <i>NCCN Guidelines, v.5.2021; B-cell lymphoma. Diffuse large B-cell lymphoma. MANT-A 1-2/4</i>
Zasadność refundacji	TAK

* ekspert nie odniósł się do wskazań dotyczących nowotworów złośliwych wątroby, dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (kody ICD-10: C22-24) ze względu na odrębność doświadczenia zawodowego.

Skróty: GEMOX – gemcytabina, oksaliplatyna; DHAX – deksametazon, cytrabina, oksaliplatyna; RDHAX – rytuksymab, deksametazon, cytrabina, oksaliplatyna

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

W dniach 17-21.12.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było m.in. zaktualizowanie wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku (OT.4221.50.2021).

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- polskie: PTOK <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>,
- ogólnoeuropejskie: ESMO <https://www.esmo.org/guidelines>,
- amerykańskie: NCCN <https://www.nccn.org/>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące zastosowania oksaliplatyny w poszczególnych wskazaniach.

Tabela 20. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

ICD-10	Wskazanie	Rekomendacje kliniczne PTOK	Rekomendacje kliniczne ESMO	Rekomendacje kliniczne NCCN
C22	Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych [Nie obejmuje: drogi żółciowe BNO (C24.9) wtórny nowotwór złośliwy wątroby (C78.7)]	Potemski 2015 (pierwotne nowotwory wątroby): NIE: Zasady prowadzenia paliatywnej chemioterapii u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej z wydolną wątrobą bez nasilonej cholestazy są takie jak w raku pęcherzyka żółciowego lub raku zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych PTOK 2015: Nowotwory przewodu pokarmowego, wtórne nowotwory wątroby: TAK: Schematy z udziałem oksaliplatyny są zalecane w leczeniu przerzutów do wątroby w przebiegu raka jelita grubego.	Valle 2016: TAK: U pacjentów z chorobą zaawansowaną/przerzutową	NCCN 2021 (hepatobiliary): Biliary Tract Cancers TAK: Oksaliplatyna jest składnikiem terapii preferowanych w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym, a także w przypadku choroby nieresekcyjnej i przerzutowej.
C22.1	Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych Cholangiocarcinoma	Potemski 2015 (rak z wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych): NIE: Zasady prowadzenia paliatywnej CTH u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej z wydolną wątrobą bez nasilonej cholestazy są takie jak w raku pęcherzyka żółciowego lub raku zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. U chorych w dobrym stanie sprawności, ale z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną niekiedy podejmuje się próby stosowania chemioterapii z oksaliplatyną	z niewydolnością nerek, oksaliplatyna może zastąpić cisplatynę	NCCN 2021 (hepatobiliary): Intrahepatic Cholangiocarcinoma: NIE: Wytyczne zalecają głównie chemoradioterapię opartą na fluoropirymidynie lub chemioterapię opartą na gemcytabinie.

		z gemcytabiną albo monoterapii gemcytabiną lub fluorouracylem, jednak nie udowodniono wartości takiego postępowania.		
C23	Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego	<p>Potemski 2015 (rak pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych):</p> <p>NIE: U chorych w dobrym stanie ogólnym za standard postępowania należy uznać chemioterapię zawierającą gemcytabinę i cisplatynę. U osób przeciwwskazania mi do podania cisplatyny można rozważyć stosowanie monoterapii gemcytabiną lub skojarzenia gemcytabiny i fluorouracylu.</p> <p>Rola innych cytostatyków, w tym oksaliplatyny, nie została dostatecznie zdefiniowana.</p>	<p>Valle 2016:</p> <p>TAK: Wytyczne wskazują, że z uwagi na brak dowodów z poziomu 1, multidyscyplinarny zespół odpowiadający za leczenie pacjentów może, po rozważeniu korzyści i ryzyka zaproponować pacjentowi z chorobą miejscową w ramach terapii adjuwantowej leczenie radioterapią, radiochemoterapią lub chemioterapią.</p> <p>Wśród schematów chemioterapii wskazano gemcytabinę w skojarzeniu z oksaliplatyną.</p> <p>Wytyczne również wskazują, że w przypadku leczenia choroby zaawansowanej/ przerzutowej, u pacjentów z niewydolnością nerek, można zastosować oksaliplatynę zamiast cisplatyny.</p>	<p>NCCN 2021 (hepatobiliary): Gallbladder Cancer</p> <p>NIE: Wytyczne zalecają terapię systemową (preferowaną), udział w badaniach klinicznych (terapia preferowana); po resekcji zalecana jest chemoradioterapii opartą na fluoropirymidynie lub chemioterapia opartą na gemcytabinie;</p> <p>w przypadku choroby nieresekcyjnej paliatywna radioterapia lub najlepsza terapia podtrzymująca.</p>
C24	Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych	<p>Potemski 2015 (rak pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych):</p> <p>NIE: U chorych w dobrym stanie ogólnym za standard postępowania należy uznać chemioterapię zawierającą gemcytabinę i cisplatynę. U osób przeciwwskazania mi do podania cisplatyny można rozważyć stosowanie monoterapii gemcytabiną lub skojarzenia gemcytabiny i fluorouracylu.</p> <p>Rola innych cytostatyków, w tym oksaliplatyny, nie została dostatecznie zdefiniowana.</p>		<p>NCCN 2021 (hepatobiliary): Biliary Tract Cancers</p> <p>TAK: Oksaliplatyna jest składnikiem terapii preferowanych w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym, a także w przypadku choroby nieresekcyjnej i przerzutowej.</p>
C24.0	<p>Drogi żółciowe zewnątrzwątrobowe (Drogi żółciowe BNO Przewód żółciowy wspólny Przewód pęcherzykowy Przewód wątrobowy wspólny)</p>	<p>Potemski 2015 (rak trzustki i brodawki Vater):</p> <p>NIE: Wytyczne nie odnoszą się do oksaliplatyny, podnoszą, jedynie, że uzupełniająca chemioterapia gemcytabiną lub fluorouracylem wydłuża czas przeżycia.</p>	<p>Valle 2016:</p> <p>TAK: U pacjentów z chorobą zaawansowaną/ przerzutową z niewydolnością nerek, oksaliplatyna może zastąpić cisplatynę</p>	<p>NCCN ver 5.2021: Biliary Tract Cancers: Extrahepatic Cholangiocarcinoma:</p> <p>NIE: Wytyczne zalecają głównie chemoradioterapię opartą na fluoropirymidynie lub chemioterapię opartą na gemcytabinie.</p>
C24.1	Brodawka większa dwunastnicy Vater	<p>Potemski 2015 (rak trzustki i brodawki Vater):</p> <p>NIE: Wytyczne nie odnoszą się do oksaliplatyny, podnoszą, jedynie, że uzupełniająca chemioterapia gemcytabiną lub fluorouracylem wydłuża czas przeżycia.</p>		<p>NCCN 2021 (hepatobiliary): Biliary Tract Cancers</p> <p>TAK: Oksaliplatyna jest składnikiem terapii preferowanych w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym, a także w przypadku choroby nieresekcyjnej i przerzutowej.</p>
C24.8	Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie dróg żółciowych	Potemski 2015 (rak pęcherzyka żółciowego)		

C24.9	Drogi żółciowe, umiejscowienie nieokreślone	i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych): NIE: U chorych w dobrym stanie ogólnym za standard postępowania należy uznać chemioterapię zawierającą gemcytabinę i cisplatynę. U osób przeciwwskazania mi do podania cisplatyny można rozważać stosowanie monoterapii gemcytabiną lub skojarzenia gemcytabiny i fluorouracylu. Rola innych cytostatyków, w tym oksaliplatyny, nie została dostatecznie zdefiniowana.		
C81	Ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina)	Wróbel 2020: NIE: Wytyczne nie odnoszą się do stosowania oksaliplatyny. Zalecane są schematy niezawierające oksaliplatyny.	Eichenauer 2018: NIE: Wytyczne nie odnoszą się do stosowania oksaliplatyny. Zalecane są schematy niezawierające oksaliplatyny (ABVD oraz BEACOPPesc.)	NCCN 2022 (Hodgkin) TAK: W przypadku nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina zaleca się stosowanie m.in. schematu GEMOX, tj. gemcytabiny z oksaliplatyną, po wykorzystaniu opcji terapeutycznych zalecanych w drugiej linii leczenia.
C.81.0	Przewaga limfocytów			
C.81.1	Stwardnienie guzkowe			
C.81.2	Postać mieszanokomórkowa			
C.81.3	Zanik limfocytów			
C.81.7	Inna postać ziarnicy złośliwej			
C.81.9	Ziarnica złośliwa, nieokreślona			
C82	Chłoniak niezziarniczny guzkowy [grudkowy]	Lech-Marañda 2020: NIE: Wytyczne nie odnoszą się do stosowania oksaliplatyny. Zalecane są schematy niezawierające oksaliplatyny.	Dreyling 2021: TAK: Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania schematów opartych na platynie w fazie indukcyjnej terapii nawrotowego szpiczaka grudkowego.	NCCN 2021 (B-cell), follicular lymphoma grade 1-2: NIE: Wytyczne pomijają zastosowanie oksaliplatyny.
C82.0	Z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy			
C82.1	Mieszany z małych komórek z wpuklonym jądrem i z dużych komórek, guzkowy			
C82.2	Z dużych komórek, guzkowy			
C82.3	Wielkomórkowy, guzkowy			
C82.7	Inne postacie chłoniaka niezziarniczego guzkowego			
C82.9	Chłoniak niezziarniczny guzkowy, nieokreślony			
C83	Chłoniak niezziarniczny rozlany	Nie odnaleziono wytycznych.	Nie odnaleziono wytycznych.	Nie odnaleziono wytycznych.
83.0	Z małych komórek (rozlany)	Nie odnaleziono wytycznych.	Nie odnaleziono wytycznych.	Nie odnaleziono wytycznych.
83.1	Z małych komórek z wpuklonym jądrem (rozlany)	Nie odnaleziono wytycznych.	Dreyling 2013: NIE: Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania oksaliplatyny.	NCCN 2021 (B-cell), Mantle cell lymphoma: TAK: Wytyczne zalecają schemat zawierający m.in. oksaliplatynę jako preferowany schemat terapeutyczny w leczeniu indukcyjnym (terapia agresywna).
83.2	Mieszany z małych i dużych komórek (rozlany)	Nie odnaleziono wytycznych.	Nie odnaleziono wytycznych.	Nie odnaleziono wytycznych.
83.4	Immunoblastyczny (rozlany)	Nie odnaleziono wytycznych.	Nie odnaleziono wytycznych.	Nie odnaleziono wytycznych.

83.5	Limfoblastyczny (rozlany)	Czyż 2020: NIE: Zalecane są schematy niezawierające oksaliplatyny.	Nie odnaleziono wytycznych odwołujących się do chłoniaka limfoblastycznego.	NCCN 2021 (B-cell), lymphoblastic lymphoma NIE: Wytyczne wskazują, że leczenie chłoniaka limfoblastycznego odbywa się według schematu dla ostrej białaczki szpikowej, wśród postępowania nie wymienia się oksaliplatyny.
83.6	Nieodróżnicowany (rozlany)	Nie odnaleziono wytycznych.	Nie odnaleziono wytycznych.	Nie odnaleziono wytycznych.
83.7	Guz Burkitta	Nie odnaleziono wytycznych.	Nie odnaleziono wytycznych.	NCCN 2021 (B-cell), Burkitt Lymphoma: NIE: oksaliplatyna nie jest składnikiem wymienionych schematów
83.9	Rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony →	Nie odnaleziono wytycznych.	Nie odnaleziono wytycznych.	Nie odnaleziono wytycznych.
C84	Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T	Warzocha 2020: TAK: W leczeniu opornego/ nawrotowego chłoniaka większość protokołów leczenia drugiej linii zawiera związku platyny i/lub ifosfamid	Dreyling 2013: TAK: W drugiej linii leczenia nawrotowego/ opornego chłoniaka powinno być stosowane leczenie zawierające co najmniej jeden z leków: gemcytabina, platyna	NCCN 2021 (T-cell): TAK: Oksaliplatyna jest wymieniana w wielu schematach leczenia chłoniaka z komórek T.
C84.0	Ziarniniak grzybiasty			
C84.1	Choroba Sézary'ego			
C84.2	Chłoniak strefy T			
C84.3	Chłoniak limfoepitelioidalny			
C84.4	Obwodowy chłoniak z komórek T			
C84.5	Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T			
C85	Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego	Nie odnaleziono wytycznych.	Nie odnaleziono wytycznych.	Nie odnaleziono wytycznych.
C85.0	Mięsak limfatyczny	Nie odnaleziono wytycznych.	Nie odnaleziono wytycznych.	Nie odnaleziono wytycznych.
C85.1	Chłoniak z komórek B, nieokreślony	Nie odnaleziono wytycznych.	Nie odnaleziono wytycznych.	NCCN 2021 (B-cell), High-Grade B-Cell Lymphomas, NOS NIE: Zalecane są schematy niezawierające oksaliplatyny.
C85.7	Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego a) Złośliwa: siatkowicośródbłonkowica, siatkowica b) Mikrogloma	Nie odnaleziono wytycznych.	Nie odnaleziono wytycznych.	Nie odnaleziono wytycznych.
85.9	Chłoniak nieziarniczny, nieokreślony (Chłoniak BNO, Chłoniak złośliwy BNO, Chłoniak nieziarniczny BNO)	Nie odnaleziono wytycznych.	Nie odnaleziono wytycznych.	Nie odnaleziono wytycznych.

Skróty: ABVD – schemat terapii z zastosowaniem doksorubicyny (adriamycyny), bleomycyny, winblastyny i dakarbazyny, BEACOPPesc – schemat terapii z zastosowaniem bleomycyny, etopozynu, adriamycyny, cyklofosfamidu, winkrystyny, prokarbazyny, prednizonu w dawkach eskalowanych, BNO/ NOS – bliżej nieokreślony (ang. not otherwise specified), CTH – chemioterapia, ESMO – European Society for Medical Oncology, GEMOX – schemat terapii z zastosowaniem gemcytabiny i oksaliplatyny, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej,

Podsumowanie

Odnaleziono łącznie 13 wytycznych klinicznych, odnoszących się do terapii wskazań wymienionych w zleceniu. Dla części wskazań nie odnaleziono żadnych wytycznych postępowania klinicznego, szczegóły przedstawiono w tabeli.

W najnowszych wytycznych NCCN z 2021 r. oksaliplatyna jest wymieniana jako składnik terapii preferowanych w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym, a także w przypadku choroby nieresekcyjnej i przerzutowej w leczeniu nowotworów złośliwych wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych takich jak: nowotwór

złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych, nowotwór brodawki większej dwunastnicy Vatera, zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie dróg żółciowych, nowotwór dróg żółciowych o umiejscowieniu nieokreślonym. Natomiast wytyczne pomijają zastosowanie oksaliplatyny w przypadku: raka przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (cholangiocarcinoma), nowotworu złośliwego pęcherzyka żółciowego oraz nowotworu dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych, zalecając inne leczenie. Starsze wytyczne europejskie ESMO 2016 wskazują, że z uwagi na brak dowodów dotyczących skuteczności klinicznej, leczenie zawierające m.in. oksaliplatynę może być zastosowane po rozważeniu korzyści i ryzyka zaproponować pacjentowi z chorobą miejscową w ramach terapii adjuwantowej leczenie radioterapią, radiochemioterapią lub chemioterapią. Wytyczne ESMO dopuszczają również zastąpienie cisplatyny oksaliplatyną u chorych z niewydolnością nerek. Polskie wytyczne PTOK 2015 nie uwzględniają zastosowania oksaliplatyny w leczeniu nowotworów złośliwych wątroby i przewodów żółciowych poza leczeniem przerzutów do wątroby w przebiegu raka jelita grubego.

W leczeniu choroby Hodgkina wytyczne polskie PTOK 2020 i europejskie ESMO 2018 wśród zalecanych schematów pomijają zastosowanie oksaliplatyny. Natomiast amerykańskie wytyczne NCCN 2021 w przypadku nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina, po wykorzystaniu opcji terapeutycznych zalecanych w drugiej linii, zalecają stosowanie m.in. schematu GEMOX, tj. gemcytabiny z oksaliplatyną,

W leczeniu chłoniaka nieziarniczego guzkowego polskie wytyczne PTOK 2020 i amerykańskie wytyczne NCCN 2021 pomijają zastosowanie schematów zawierających oksaliplatynę, natomiast europejskie wytyczne ESMO 2020 wskazują na możliwość zastosowania schematów opartych na platynie w fazie indukcyjnej terapii nawrotowego szpiczaka grudkowego.

Nie odnaleziono wytycznych dla wszystkich podtypów chłoniaka nieziarniczego rozlanego. Warto podkreślić, że zlecenie pomija kod ICD-10 C 83.3, t.j. chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów B (DLBCL). W leczeniu chłoniaka nieziarniczego rozlanego z małych komórek z wpuklonym jądrem wytyczne amerykańskie NCCN 2021 zalecają schemat zawierający m.in. oksaliplatynę jako preferowany schemat terapeutyczny w leczeniu indukcyjnym (terapia agresywna), natomiast starsze wytyczne europejskie ESMO 2013 nie odnoszą się do zastosowania oksaliplatyny. Oksaliplatyna nie jest zalecana w leczeniu chłoniaka limfoblastycznego (wytyczne NCCN 2021 wskazują, że leczenie odbywa się według schematu dla ostrej białaczki szpikowej, które wśród postępowania nie wymienia oksaliplatyny, a polskie wytyczne PTOK 2020 zalecają schematy niezawierające oksaliplatyny). Oksaliplatyna nie jest również zalecana w leczeniu guza Burkitta (w wytycznych NCCN 2021 oksaliplatyna nie jest składnikiem zalecanych schematów).

W leczeniu obwodowego i skórno-śluzówkowego chłoniaka z komórek T zaleca się stosowanie oksaliplatyny w wytycznych polskich PTOK 2020, europejskich ESMO 2013 oraz amerykańskich NCCN 2021.

W ramach prac analitycznych nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia innych i nieokreślonych postaci chłoniaka nieziarniczego (kod ICD-10 C85 a także C85.0, C85.7 oraz 85.9), oprócz wytycznych NCCN 2021 dla chłoniaka z komórek B, nieokreślony (kod ICD-10 C85.1).

6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających oksaliplatynę w analizowanych wskazaniach przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Podczas wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe obejmujące nazwę substancji czynnej – *oxaliplatinum*, *oxaliplatin*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 10.01.2021 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania oksaliplatyny w monoterapii lub terapii skojarzonej w populacji objętej zleceniem MZ, analitycy Agencji przeprowadzili w dniach 14-16.12.2021 r. wyszukiwanie w bazach medycznych: MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library.

W przeglądzie zastosowano kryteria selekcji opisane zgodnie ze schematem PICO(s) przedstawionym w tabeli poniżej. W przypadku wskazań C22-24, dla których raport stanowi aktualizację opracowania OT.4320.5.2020, zastosowano dodatkowo kryteria włączenia i wykluczenia spójne dla ww. opracowania analitycznego, które zaznaczono kursywą.

Tabela 21. Schemat PICO(s)

Populacja	Chorzy z jednym z rozpoznań ICD-10*: <ul style="list-style-type: none"> • C81 • C82 • C83 • C84 • C85 • C22-24 	Pozostałe ICD**
Interwencja	Oksaliplatyna – w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami (schematami) stosowanymi w leczeniu pacjentów określonych zgodnie z kryterium włączenia	Inne leki lub schematy niezawierające oksaliplatyny.
Komparatory	Leki oraz schematy stosowane w leczeniu pacjentów określonych zgodnie z kryteriami włączenia (w szczególności pochodne platyny – cisplatyna lub karboplatyna) <i>Tylko C22-24: Cisplatyna + gemcytabina</i>	Radioterapia <i>Tylko C22-24: Komparator inny niż zdefiniowany w kryterium włączenia</i>
Wynik	Punkty końcowe związane ze skutecznością (m.in. odpowiedź na leczenie [OR/ORR], przeżycie całkowite [OS], przeżycie wolne od progresji [PFS], przeżycie wolne od zdarzeń [EFS]) oraz bezpieczeństwem (zdarzenia niepożądane, działanie niepożądane, śmiertelność, neutropenia etc.)	Farmakokinetyka
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Do przeglądu włączano badania zgodnie z hierarchią przedstawioną w Wytycznych AOTMiT (2016): <ul style="list-style-type: none"> ○ przeglądy systematyczne badań RCT z/bez metaanalizy, ○ randomizowane badanie kliniczne (RCT) ○ przeglądy systematyczne badań obserwacyjnych z/bez metaanalizy ○ prospektywne/retrospektywne badania kohortowe z/bez grupy kontrolnej ○ retrospektywne badania obserwacyjne. • Publikacje w języku polskim lub angielskim <i>Tylko C22-24: Przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (z metaanalizą lub bez); randomizowane badania kliniczne III fazy. Ze względu na ograniczenia czasowe w przypadku konieczności włączenia badań z niższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych, postanowiono o włączeniu badań o największej liczbie pacjentów.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • badania, w których grupa pacjentów związana z danym kodem ICD-10 stanowiła mniej niż 25 osób. • badania na zwierzętach, • badania in vitro; • opisy przypadków, • publikacje w językach innych niż polski i angielski. <i>Tylko C22-24: Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania</i>
<p>* International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)-WHO Version for 2019-covid-expanded https://icd.who.int/browse10/2019/en/#/ [dostęp: 21.12.2021 r.]</p> <p>** W przypadku wątpliwości do klasyfikacji nowotworu (transformacje) poglądowo uwzględniono również pacjentów z innymi kodami ICD-10 (np. makroglobulinemia Waldenstroma [ICD-10: C88]), syndrom Richtera – transformacja przewlekłej białaczki limfocytowej w chłoniaka [ICD-10: C91.1], białaczka typu Burkitta [ICD-10: C91.8), natomiast wymienione schorzenia nie stanowiły oryginalnego przedmiotu zlecenia</p>		

Jako dodatkowe kryteria wyboru przyjęto, że do oceny włączone zostaną publikacje dostępne w formie pełnotekstowej lub abstrakty (z wyłączeniem wskazań C22-24 – patrz tabela) zawierające wyniki badań nieopublikowane w postaci pełnej publikacji.

Zastosowaną strategię wyszukiwania, schemat PRISMA oraz listę odrzuconych publikacji pełnotekstowych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 11.1-11.6 niniejszego opracowania.

7.2. Analiza publikacji włączonych do oceny klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 9 publikacji, w których przedstawiono porównanie stosowania oksaliplatyny z innymi platynami lub inne badania o charakterze komparatywnym. Przegląd systematyczny oraz badania przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 7.2.1 i 7.2.2.

Dodatkowo odnaleziono 38 publikacji jednoramiennych, w których przedstawiono wyniki leczenia pacjentów z zastosowaniem oksaliplatyny w schematach terapeutycznych w ocenianych subpopulacjach. Skrócona charakterystyka oraz główne wyniki zostały przedstawione tabelarycznie w rozdziale 7.2.3.

Ponadto w rozdziale 7.2.4. przedstawiono dodatkową publikację (abstrakt konferencyjny) Li 2021 dotyczącą pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (ICD-10 C22).

Zgodnie ze zleceniem Agencja ma wskazać inne wskazania o udowodnionej skuteczności poprzez wyszczególnienie odpowiednich kodów ICD-10, które nie zostały zawarte w zleceniu. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania Agencja zidentyfikowała dodatkowe wskazania, które pojawiły się w badaniach klinicznych tj. pacjentów z DLBCL (C83.3) oraz z makroglobulinemią Waldenströma czy chłoniakiem typu MALT (C88). Ze względu na różnorodność włączonych populacji pacjentów w badaniach, wyniki dla powyższych populacji są zawarte w poszczególnych opisach badań z wyszczególnieniem kodów ICD-10.

7.2.1. Przegląd systematyczny

Nowotwór złośliwy przewodów żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10 C22-24)

Poniżej przedstawiono założenia i wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową Jiang 2021, w którym na podstawie odnalezionych randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych porównano stosowanie różnych schematów chemioterapii I linii stosowanych w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych.

Tabela 22. Charakterystyka przeglądu systematycznego Jiang 2021

Badanie	Metodologia przeglądu
Jiang 2021	<p><u>Cel analizy</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chemioterapii pierwszego rzutu u pacjentów z potwierdzonym histologicznie zaawansowanym rakiem dróg żółciowych.</p> <p><u>Typ badań</u> Do przeglądu uwzględniono kontrolowane badania RCT II lub III fazy. Do oceny ryzyka błędu systematycznego włączonych badań zastosowano narzędzie Cochrane Risk of Bias z uwzględnieniem wyników dla procesu randomizacji, ukrycia kodu alokacji, zaślepienia pacjentów i personelu medycznego oraz zaślepienia oceny wyników, raportowania niepełnych wyników, selektywnego raportowania oraz innych źródeł błędów.</p> <p><u>Populacja</u> Włączano badania, w których pacjenci przyjmowali chemioterapię w ramach I linii leczenia w momencie randomizacji. Wykluczono badania obejmujące wyłącznie pacjentów ze specyficznymi mutacjami genowymi.</p> <p><u>Interwencja</u> W badaniach włączonych do analizy stosowano łącznie 20 różnych chemioterapii, w tym: najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC), FUFA, GEMOX, XELOX, GP+cediranib, GP, GEM, IP, GS, S1 Folfox4, C+GEMOX, GEMOX+erlotynib, FP+radioterapia, GEM+sorafenib, SP, GPS, GEM+XELOX, RAM+GP i MER+GP.</p> <p><u>Punkty końcowe (PK)</u> Do analizy włączono wszelkie wyniki zmiennych o charakterze binarnym (ORR i AE) oraz PFS i OS mierzone jako zmienne czasowe. <i>Pierwszorzędowe PK:</i> – przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS), obiektywne wskaźniki odpowiedzi (ORR) <i>Drugorzędowe PK:</i> – występowanie zdarzeń niepożądanych (AEs), w tym: prawdopodobieństwo wystąpienia neutropenii stopnia ≥ 3, wymiotów, biegunki i zmęczenia</p> <p><u>Źródła danych</u> Przeszukano bazy danych: – Cochrane library, – Medline (PubMed), – Embase (Ovid), z ograniczeniem wyszukiwania od 2010 r. do okresu 10.08.2020 r.</p> <p><u>Miary efektów</u> Wyniki przedstawiono w postaci hazardu względnego (HR) dla zmiennych czasowych oraz w postaci ilorazu szans (OR) dla zmiennych binarnych, wraz z 95% przedziałami ufności (95%CI).</p> <p><u>Synteza danych</u></p>

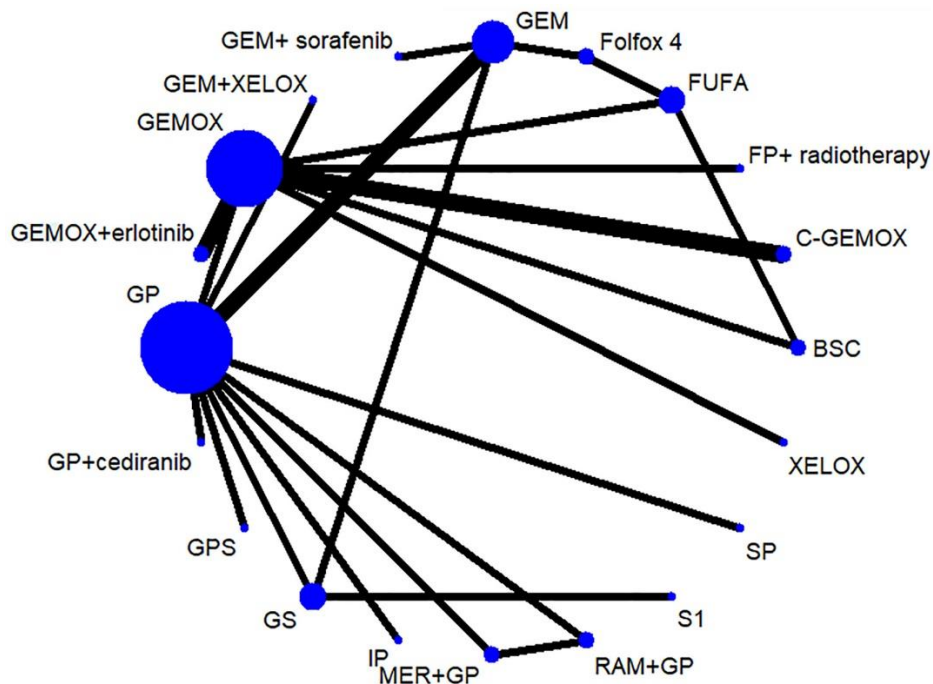
	<p>Do przeprowadzenia metaanalizy zastosowano metodę która pozwala na wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie kilku terapii względem siebie na podstawie porównań bezpośrednich i pośrednich, tj: metaanalizę sieciową z podejściem Bayesa.</p> <p>Oprogramowanie Stata14.0 zostało zaadoptowane do wykonania diagramu zależności dowodowych metaanalizy sieciowej, generując diagram sieciowy dla różnych schematów chemioterapii. Dane z krzywych przeżycia odczytano za pomocą programu Engauge Digitizer 4.1 i poddano obróbce statystycznej do oszacowania HR i jego 95% CI.</p> <p>Heterogeniczność badań oceniono m.in. na podstawie statystyki I^2 (przyjęto, że wartości $>50\%$ informują o istotnej heterogeniczności badań) oraz wizualnie na podstawie wartości p na wykresie forest plot (założono próg istotności $p < 0,05$) i jeśli $p > 0,05$, oznacza to niską heterogeniczność badań. Zbadano również czynnik niespójności (IF, ang. inconsistency factor) wśród włączonych badań i jeśli 95% CI wartości IF zawiera zero ($t=0$), oznacza to brak istotnej niespójności.</p> <p>Metaanaliza sieciowa z podejściem Bayesa umożliwia jednocześnie porównywanie więcej niż dwóch technologii poprzez ich ogólne rankingowanie, tj. określanie prawdopodobieństwa zajęcia określonego miejsca w rankingu przez każdą z technologii. Sposoby raportowania rankogramu obejmują: medianę rangi wraz z przedziałem ufności, skumulowane krzywe prawdopodobieństwa czy pole powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingu dla danej interwencji (SUCRA, ang. surface under the cumulative ranking curve). SUCRA będzie wyrażało całkowitą pozycję interwencji w rankingu. SUCRA może przybierać wartości od 0% do 100% – im wyższa wartość, tym wyższe prawdopodobieństwo, że dana technologia będzie najbardziej skuteczna.</p>
--	---

Wyniki przeglądu systematycznego Jiang 2021

Ocena włączonych badań

Do analizy włączono 24 badania RCT (n=3 555), z czego:

- w 10 publikacjach oceniono schematy chemioterapii zawierające oksaliplatynę, w tym:
 - w 4 badaniach porównano schematy chemioterapii zawierające oksaliplatynę i gemcytabinę (GEMOX):
 - z oksaliplatyną, gemcytabiną i cetuksymabem (C-GEMOX): Malka 2014, Chen 2015
 - oksaliplatyną, gemcytabiną i erlotynibem (GEMOX + erlotynib): Lee 2012, Kim 2015
 - w 2 badaniach porównano schematy chemioterapii zawierające oksaliplatynę i 5-fluorouracyl (Folfox 4):
 - z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) –FUFA lub BSC: Schinzari 2017
 - gemcytabiną (GEM): Novarino 2013
 - w 1 badaniu porównano schematy kapecytabiny i oksaliplatyny (XELOX) z oksaliplatyną i gemcytabiną (GEMOX): Kim 2019
 - w 1 badaniu porównano schematy chemioterapii zawierające oksaliplatynę, gemcytabinę i kapecytabinę (XELOX+GEM) z cisplatyną i gemcytabiną (GP): Markussen 2020
 - w 1 badaniu porównano schematy cisplatyny i gemcytabiny (GP) z oksaliplatyną i gemcytabiną (GEMOX): Ramaswamy 2017
 - w 1 badaniu porównano najlepszą terapię podtrzymującą (BSC, ang. best supportive care) ze schematami chemioterapii zawierającymi 5-fluorouracyl (5-FU) i kwas folinowym (FA) – FUFA lub z oksaliplatyną i gemcytabiną (GEMOX): Sharma 2010
- w 1 badaniu oceniono wpływ dodania cediranibu do cisplatyny i gemcytabiny (GPc) w porównaniu do placebo stanowiącego schemat cisplatyny i gemcytabiny bez cediranibu (GP): Valle 2015
- w 2 badaniach porównano schemat leczenia cisplatyną i gemcytabiną (GP) z samą gemcytabiną (GEM): Valle 2010, Okusaka 2013
- w 1 badaniu porównano schematy leczenia cisplatyną i irynotekaniem (IP) z cisplatyną i gemcytabiną (GP): Dos Santos 2020
- w 2 badaniach porównano schematy leczenia gemcytabiną i S1 (GS) z cisplatyną i gemcytabiną (GP): Huang 2015, Morizane 2019
- w 2 badaniach oceniono kombinację gemcytabiny i S1 (GS) w porównaniu do samej gemcytabiny (GEM): Sasaki 2013, Li 2016 lub samej S-1: Li 2016
- w 1 badaniu oceniono kombinację gemcytabiny i S1 (GS) w porównaniu do samej S-1: Morizane 2013
- w 1 badaniu oceniono kombinację gemcytabiny i sorafenibu (GEM + sorafenib) w porównaniu do samej gemcytabiny (GEM): Moehler 2014
- w 1 badaniu oceniono kombinację gemcytabiny, cisplatyny i S1 (GPS) w porównaniu do gemcytabiny i cisplatyny (GP): Sakai 2018
- w 1 badaniu porównano schematy chemioterapii zawierające gemcytabinę, cisplatynę i ramucyrymab (RAM + GP) lub gemcytabinę, cisplatynę i merestynib (MER + GP) do placebo stanowiącego schemat gemcytabiny, cisplatyny (GP): Valle 2020
- w 1 badaniu porównano skojarzenia S-1 i cisplatyny (SP) z gemcytabiną i cisplatyną (GP): Kang 2012
- w 1 badaniu porównano schematy gemcytabiny, cisplatyny (GP) z chemioradioterapią stanowiącą połączenie 5-fluorouracylu, cisplatyny i radioterapii (FP + radioterapia): Philip 2014

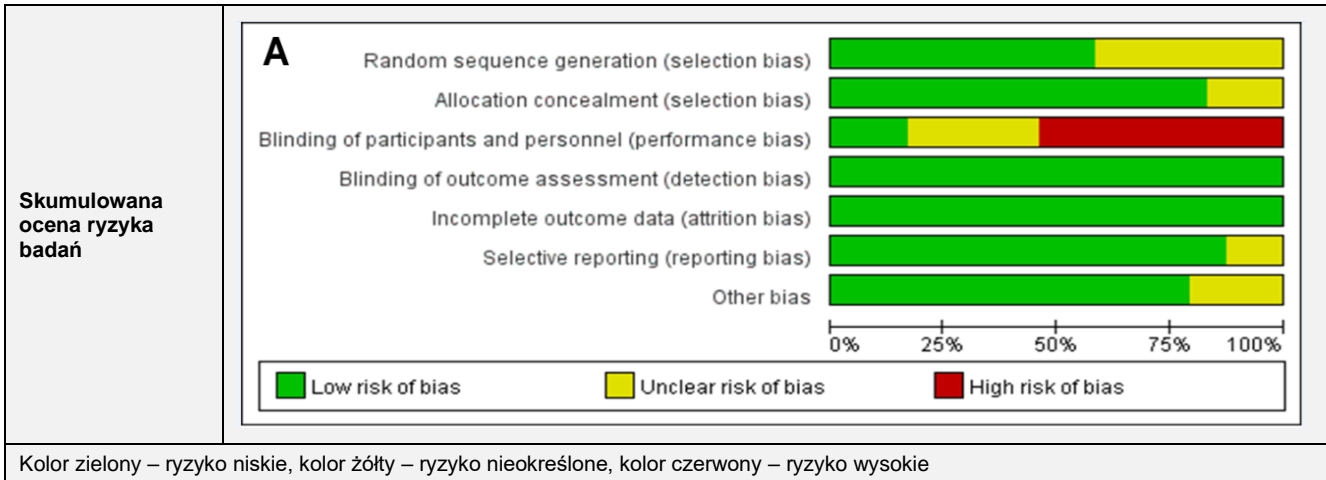


Rysunek 9. Diagram sieci powiązań dla różnych schematów leczenia stosowanych w badaniach włączonych do metaanalizy

Poniżej przedstawiono wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego dla badań przedstawionych w publikacji Jiang 2021.

Tabela 23. Ocena ryzyka systematycznego badań włączonych do przeglądu systematycznego przy zastosowaniu narzędzia Cochrane Risk of Bias (Jiang 2021)

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaslepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaslepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników	Inne czynniki
Malka 2014	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Yellow
Chen 2015	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green
Lee 2012	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green
Kim 2015	Yellow	Green	Red	Green	Green	Green	Yellow
Schinzari 2017	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green
Novarino 2013	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green
Kim 2019	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green
Markussen 2020	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green
Ramaswamy 2017	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Yellow
Sharma 2010	Yellow	Green	Red	Green	Green	Green	Green
Valle 2015	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Valle 2010	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green
Okusaka 2013	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green
Dos Santos 2020	Green	Yellow	Red	Green	Green	Yellow	Yellow
Huang 2015	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Yellow
Morizane 2019	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Sasaki 2013	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green
Li 2016	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green
Morizane 2013	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green
Moehler 2014	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Sakai 2018	Yellow	Green	Red	Green	Green	Yellow	Green
Valle 2020	Yellow	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green
Kang 2012	Yellow	Green	Red	Green	Green	Green	Green
Philip 2014	Yellow	Green	Red	Green	Green	Green	Green



Włączone do przeglądu badania na ogół charakteryzowały się niską heterogenicznością i niespójnością dla wyników PFS, ORR i AEs ($t2=0$, $p > 0,05$). Wysoką heterogeniczność wykryto w OS w porównaniu schematów GS i GEMOX ($I^2 = 59,8\%$ vs. $48,4\%$).

Z uwagi na specyfikę analizowanego problemu decyzyjnego oraz aktualizację danych (względem raportu AOTMiT OT.4320.5.2020) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oksaliplatyny w przypadkach innych niż określone w ChPL – nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-C24), wyniki dla poszczególnych punktów końcowych z metaanalizy postanowiono ograniczyć do porównania poszczególnych schematów chemioterapii zawierających oksaliplatynę z komparatorem ustalonym w poprzednim raporcie OT.4320.5.2020, tj. skojarzenie gemcytabiny i cisplatyny (GP) oraz dodatkowo do BSC.

Porównanie GEMOX vs BSC

Pierwszorzędowe PK

Wyniki sugerują, że GEMOX może poprawić OS pacjentów w porównaniu z BSC co jest istotne statystycznie: HR = 2,57, 95%CI: (1,15; 5,65), $p < 0,05$. W przypadku kolejnego punktu końcowego stwierdzono, że GEMOX może poprawić PFS u pacjentów w porównaniu z BSC co również jest istotne statystycznie: HR = 3,56, 95%CI: (1,63; 7,77), $p < 0,05$. Brak jest wyników ORR dla BSC.

Drugorzędowe PK

Brak jest wyników dotyczących AEs dla BSC.

Porównanie GEMOX vs GP

Pierwszorzędowe PK

Wyniki sugerują, że GEMOX może poprawić OS pacjentów w porównaniu z GP co nie jest istotne statystycznie: HR = 1,18, 95%CI: (0,74; 2,14), $p > 0,05$. W przypadku kolejnego punktu końcowego stwierdzono, że GEMOX nie poprawia PFS u pacjentów w porównaniu z GP: HR = 0,48, 95%CI: (0,14; 1,63), $p > 0,05$. GEMOX nie poprawia ORR u pacjentów w porównaniu z GP: OR = 1,26, 95%CI: (0,58; 2,78), $p > 0,05$.

Drugorzędowe PK

Prawdopodobieństwo wystąpienia neutropenii ≥ 3 stopnia, wymiotów i zmęczenia zmniejszyło się przy przyjęciu schematu GEMOX w porównaniu do stosowania skojarzenia GP, jednak w każdym przypadku nie było to istotne statystycznie, OR wyniósł odpowiednio: 0,34, 95%CI: (0,07; 1,66); 0,22, 95%CI: (0,02; 1,38); 0,91, 95%CI: (0,21; 3,96); W przypadku biegunki schemat GEMOX nie zmniejszył prawdopodobieństwa wystąpienia powyższego AE w porównaniu do skojarzenia GP, OR = 1,76, 95%CI: (0,36; 9,44), $p > 0,05$.

Porównanie XELOX vs BSC

Pierwszorzędowe PK

Wyniki sugerują, że XELOX może poprawić OS pacjentów w porównaniu z BSC co jest istotne statystycznie: HR = 3,17, 95%CI: (1,18; 8,38), $p < 0,05$. W przypadku kolejnego punktu końcowego stwierdzono, że GEMOX może poprawić PFS u pacjentów w porównaniu z BSC co również jest istotne statystycznie: HR = 3,93, 95%CI: (1,6; 9,66), $p < 0,05$. Brak jest wyników ORR dla BSC.

Drugorzędowe PK

Brak jest wyników dotyczących AEs dla BSC.

Porównanie XELOX vs GPPierwszorzędowe PK

Wyniki sugerują, że XELOX nie poprawia OS pacjentów w porównaniu z GP: HR = 0,96, 95%CI: (0,46; 2,26), $p > 0,05$. W przypadku kolejnego punktu końcowego stwierdzono, że XELOX nie poprawia PFS u pacjentów w porównaniu z GP: HR = 0,43, 95%CI: (0,12; 1,6), $p > 0,05$. XELOX poprawia ORR u pacjentów w porównaniu z GP co nie jest istotne statystycznie: OR = 0,71, 95%CI: (0,21; 2,4).

Drugorzędowe PK

Prawdopodobieństwo wystąpienia neutropenii ≥ 3 stopnia zmniejszyło się przy przyjęciu schematu XELOX w porównaniu do stosowania skojarzenia GP, co było istotne statystycznie, OR = 0,09, 95%CI: (0,01; 0,94). W pozostałych przypadkach (wymioty, biegunka) prawdopodobieństwo wystąpienia AEs zmniejszyło się przy przyjęciu schematu XELOX w porównaniu do stosowania skojarzenia GP, jednak w każdym przypadku nie było to istotne statystycznie, OR wyniósł odpowiednio: 0,13, 95%CI: (0,01; 1,21); 0,43, 95%CI: (0,04; 4,06). Brak jest wyników AEs dotyczących zmęczenia dla schematu XELOX.

Porównanie Folfox4 vs BSCPierwszorzędowe PK

Wyniki sugerują, że Folfox4 może poprawić OS pacjentów w porównaniu z BSC co jest istotne statystycznie: HR = 2,77, 95%CI: (1,07; 7,35), $p < 0,05$. W przypadku kolejnego punktu końcowego stwierdzono, że Folfox4 może poprawić PFS u pacjentów w porównaniu z BSC co również jest istotne statystycznie: HR = 2,88, 95%CI: (1,05; 7,93), $p < 0,05$. Brak jest wyników ORR dla BSC.

Drugorzędowe PK

Brak jest wyników dotyczących AEs dla BSC.

Porównanie Folfox4 vs GPPierwszorzędowe PK

Wyniki sugerują, że Folfox4 nie poprawia OS pacjentów w porównaniu z GP: HR = 0,91, 95%CI: (0,42; 1,9), $p > 0,05$. W przypadku kolejnego punktu końcowego stwierdzono, że Folfox4 poprawia PFS u pacjentów w porównaniu z GP co nie jest istotne statystycznie: HR = 1,69, 95%CI: (0,88; 3,16). Folfox4 nie poprawia ORR u pacjentów w porównaniu z GP: OR = 1,43, 95%CI: (0,15; 14,05), $p > 0,05$.

Drugorzędowe PK

Prawdopodobieństwo wystąpienia neutropenii ≥ 3 stopnia nie zmniejszyło się przy przyjęciu schematu Folfox4 w porównaniu do stosowania skojarzenia GP, co nie było istotne statystycznie, OR = 2,58; 95%CI: (0,41; 18,97), $p > 0,05$. W pozostałych przypadkach (wymioty, biegunka, zmęczenie) prawdopodobieństwo wystąpienia AEs zmniejszyło się przy przyjęciu schematu Folfox4 w porównaniu do stosowania skojarzenia GP, jednak w każdym przypadku nie było to istotne statystycznie, OR wyniósł odpowiednio: 0,75, 95%CI: (0,09; 6,12); 0,84, 95%CI: (0,05; 11,87); 0,17, 95%CI: (0,01; 1,51).

Porównanie C-GEMOX vs BSCPierwszorzędowe PK

Wyniki sugerują, że C-GEMOX może poprawić OS pacjentów w porównaniu z BSC co nie jest istotne statystycznie: HR = 2,26, 95%CI: (0,9; 5,53), $p > 0,05$. W przypadku kolejnego punktu końcowego stwierdzono, że C-GEMOX może poprawić PFS u pacjentów w porównaniu z BSC co jest istotne statystycznie: HR = 2,82, 95%CI: (1,2; 6,62), $p < 0,05$. Brak jest wyników ORR dla BSC.

Drugorzędowe PK

Brak jest wyników dotyczących AEs dla BSC.

Porównanie C-GEMOX vs GPPierwszorzędowe PK

Wyniki sugerują, że C-GEMOX nie poprawia OS pacjentów w porównaniu z GP: HR = 0,74, 95%CI: (0,35; 1,41), $p > 0,05$. W przypadku kolejnego punktu końcowego stwierdzono, że C-GEMOX poprawia PFS u pacjentów w porównaniu z GP co nie jest istotne statystycznie: HR = 1,65, 95%CI: (0,46; 5,81). C-GEMOX poprawia ORR u pacjentów w porównaniu z GP co również nie jest istotne statystycznie: OR = 0,55, 95%CI: (0,19; 1,57).

Drugorzędowe PK

Prawdopodobieństwo wystąpienia neutropenii ≥ 3 stopnia, wymiotów i zmęczenia nie zmniejszyło się przy przyjęciu schematu C-GEMOX w porównaniu do stosowania skojarzenia GP, co nie było istotne statystycznie, OR wyniósł odpowiednio: 1,41, 95%CI: (0,16; 8,98); 5,13, 95%CI: (0,65; 59,83); 1,33, 95%CI: (0,23; 7,93). W przypadku biegunki prawdopodobieństwo wystąpienia AEs zmniejszyło się przy przyjęciu schematu C-GEMOX

w porównaniu do stosowania skojarzenia GP, jednak nie było to istotne statystycznie, OR = 0,42, 95%CI: (0,06; 2,75).

Porównanie GEMOX+erlotinib vs BSC

Pierwszorzędowe PK

Wyniki sugerują, że GEMOX+erlotinib może poprawić OS pacjentów w porównaniu z BSC co jest istotne statystycznie: HR = 2,51, 95%CI: (1,01; 5,97), p <0,05. W przypadku kolejnego punktu końcowego stwierdzono, że GEMOX+erlotinib może poprawić PFS u pacjentów w porównaniu z BSC co również jest istotne statystycznie: HR = 3,21, 95%CI: (1,38; 7,56), p <0,05. Brak jest wyników ORR dla BSC.

Drugorzędowe PK

Brak jest wyników dotyczących AEs dla BSC.

Porównanie GEMOX+erlotinib vs GP

Pierwszorzędowe PK

Wyniki sugerują, że GEMOX+erlotinib nie poprawia OS pacjentów w porównaniu z GP: HR = 0,83, 95%CI: (0,39; 1,5), p >0,05. W przypadku kolejnego punktu końcowego stwierdzono, że GEMOX+erlotinib poprawia PFS u pacjentów w porównaniu z GP co nie jest istotne statystycznie: HR = 1,88, 95%CI: (0,53; 6,64). GEMOX+erlotinib poprawia ORR u pacjentów w porównaniu z GP co nie jest istotne statystycznie: OR = 0,55, 95%CI: (0,19; 1,57).

Drugorzędowe PK

Prawdopodobieństwo wystąpienia neutropenii ≥ 3 stopnia i wymiotów nie zmniejszyło się przy przyjęciu schematu GEMOX+erlotinib w porównaniu do stosowania skojarzenia GP, co nie było istotne statystycznie, OR wyniósł odpowiednio: 5,35, 95%CI: (0,43; 72,32); 3,08, 95%CI: (0,33; 40,08). W przypadku biegunki prawdopodobieństwo wystąpienia AEs zmniejszyło się przy przyjęciu schematu GEMOX+erlotinib w porównaniu do stosowania skojarzenia GP, jednak nie było to istotne statystycznie, OR = 0,2, 95%CI: (0,02; 1,55).

Porównanie GEM+XELOX vs BSC

Pierwszorzędowe PK

Wyniki sugerują, że GEM+XELOX może poprawić OS pacjentów w porównaniu z BSC co nie jest istotne statystycznie: HR = 2,35, 95%CI: (0,79; 7,51), p >0,05. W przypadku kolejnego punktu końcowego stwierdzono, że GEM+XELOX może poprawić PFS u pacjentów w porównaniu z BSC co również nie jest istotne statystycznie: HR = 1,41, 95%CI: (0,38; 5,31), p >0,05. Brak jest wyników ORR dla BSC.

Drugorzędowe PK

Brak jest wyników dotyczących AEs dla BSC.

Porównanie GEM+XELOX vs GP

Pierwszorzędowe PK

Wyniki sugerują, że GEM+XELOX nie poprawia OS pacjentów w porównaniu z GP: HR = 0,77, 95%CI: (0,39; 1,51), p >0,05. W przypadku kolejnego punktu końcowego stwierdzono, że GEM+XELOX nie poprawia PFS u pacjentów w porównaniu z GP: HR = 0,83, 95%CI: (0,47; 1,46), p >0,05. GEM+XELOX poprawia ORR u pacjentów w porównaniu z GP co nie jest istotne statystycznie: OR = 0,94, 95%CI: (0,27; 3,32).

Drugorzędowe PK

Prawdopodobieństwo wystąpienia neutropenii ≥ 3 stopnia nie zmniejszyło się przy przyjęciu schematu GEM+XELOX w porównaniu do stosowania skojarzenia GP, OR wyniósł odpowiednio: 50,77, 95%CI: (5,31; 1763,39). W przypadku wymiotów, biegunki i zmęczenia prawdopodobieństwo wystąpienia AEs zmniejszyło się przy przyjęciu schematu GEM+XELOX w porównaniu do stosowania skojarzenia GP, jednak nie było to istotne statystycznie, OR wyniósł odpowiednio: OR = 0,54, 95%CI: (0,14; 2,13); OR = 0,31, 95%CI: (0,07; 1,34); OR = 0,91, 95%CI: (0,19; 4,28).

Ranking terapii

GEMOX

W rankingu poprawy PFS i mniejszej częstotliwości występowania AEs związanych z wymiotami (SUCRA: 78,8%) schemat GEMOX znajduje się w obu przypadkach na 2. miejscu.

XELOX

W rankingu poprawy PFS i mniejszej częstotliwości występowania AEs związanych z biegunką (SUCRA: 91,2%) XELOX jest najskuteczniejszym leczeniem pierwszego rzutu, natomiast w przypadku rankingu mniejszej

częstotliwość występowania AEs związanych z neutropenią ≥ 3 stopnia schemat XELOX znajduje się na 2. miejscu (SUCRA: 84,8%).

Folfox4

W rankingu mniejszej częstotliwości występowania AEs związanych z biegunką schemat Folfox4 znajduje się na 3. miejscu (SUCRA: 65,1%).

C-GEMOX

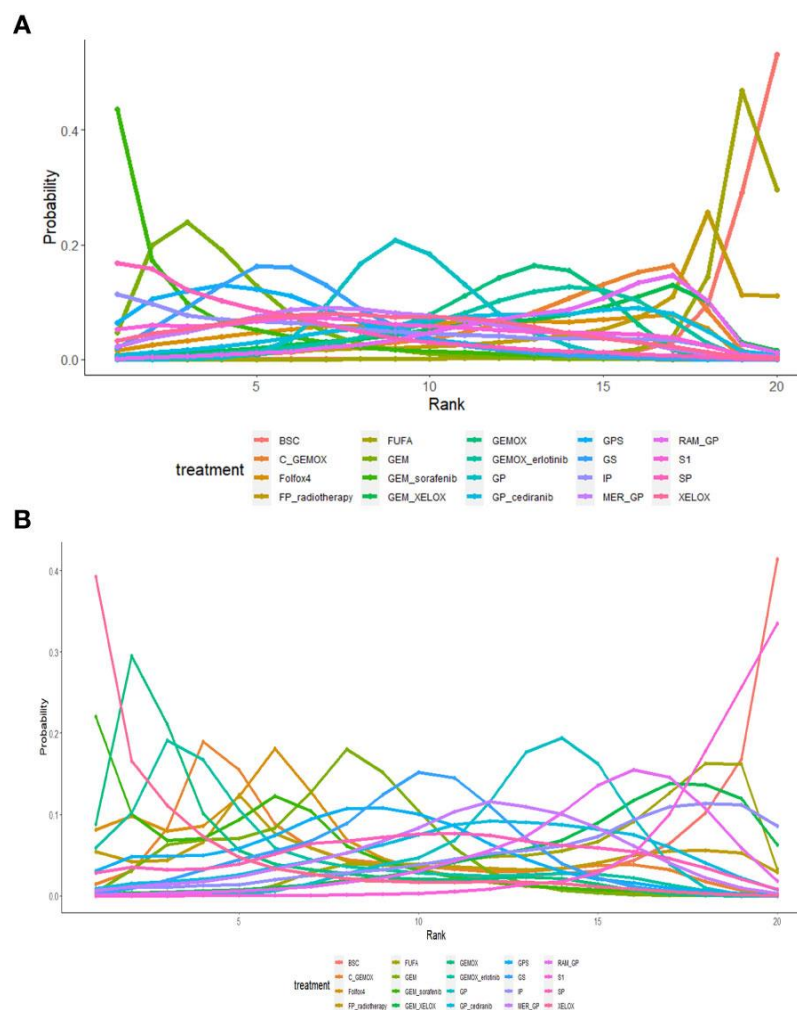
W rankingu mniejszej częstotliwości występowania AEs związanych z wymiotami schemat C-GEMOX jest najskuteczniejszym leczeniem pierwszego rzutu (SUCRA: 81,7%), natomiast w rankingu poprawy ORR schemat C-GEMOX znajduje się na 3. miejscu (SUCRA: 79,4%).

GEMOX+erlotinib

W rankingu poprawy ORR schemat GEMOX+erlotinib znajduje się na 2. miejscu (SUCRA: 93,8%).

GEM+XELOX

W rankingu mniejszej częstotliwości występowania AEs związanych z neutropenią ≥ 3 schemat GEM+XELOX znajduje się na 2. miejscu (SUCRA: 93%).



Rysunek 10. Wykres liniowy rankingowy skuteczności całkowitego przeżycia (OS) każdej interwencji; (B) wykres liniowy rankingowy skuteczności przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla każdej interwencji

W oparciu o powyższe wyniki przeprowadzono analizę rang klastrów (kategorii) w podziale na ORR każdej interwencji oraz odpowiednio zgłoszone SUCRA działań niepożądanych (stopień neutropenii ≥ 3 , wymioty, biegunka i zmęczenie). Uzyskane wyniki sugerowały, że schemat GEMOX + erlotynib miał wyższy wskaźnik remisji i wyższy SUCRA neutropenii i wymiotów, ale miał również niższy SUCRA biegunki. Tymczasem zarówno GEMOX, jak i C+GEMOX mają lepszy wskaźnik remisji i wyższą AE SUCRA.

Podsumowanie

Wyniki pokazały, że zarówno pod względem OS, jak i PFS schematy chemioterapii zawierające oksaliplatynę mają lepszą skuteczność w przedłużaniu OS i PFS pacjentów niż BSC. Porównując wyniki między schematami chemioterapii z oksaliplatyną a schematami zawierającymi gemcytabinę i cisplatinę, nie ma statystycznej różnicy między dwoma terapiami. Jedynie w zakresie częstotliwości występowania AEs u pacjentów stosowanie schematu XELOX w porównaniu do GP istotnie zmniejszyło częstotliwość występowania neutropenii ≥ 3 stopnia. Dodatkowo, XELOX i GEMOX działały lepiej w wydłużaniu PFS pacjentów niż inne schematy leczenia. Chemioterapia połączona z terapią celowaną może poprawiać ORR pacjentów w porównaniu z samą chemioterapią.

7.2.2. Badania porównawcze – analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań porównujących zastosowanie oksaliplatyny w schematach terapeutycznych z komparatorami określonymi zgodnie z PICO.

Tabela 24. Charakterystyka badań komparatywnych włączonych do analizy

Publikacja	Metodyka	Kryteria selekcji	Punkty końcowe
C81, C83			
Tixier 2017 <u>Źródło finansowania:</u> brak <i>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</i>	Retrospektywne badanie przeprowadzone na podstawie danych z 2 ośrodków uniwersyteckich we Francji (Lyon Sud University Hospital [Hospices Civils de Lyon] oraz Bretonneau Hospital [Tours]). dotyczące oceny toksyczności schematów chemioterapii zawierających pochodne platyny. <u>Interwencja:</u> • deksametazon 40 mg/dzień w dniach 1.-4., • cytarabina 2 x 2000 mg/m ² w dniu 2, • rytuksymab 375 mg/m ² w dniu 1. oraz pochodna platyny w dniu 1.: DHAP±R: cisplatyna 100 mg/m ² DHAC±R: karboplatyna AUC 5 zgodnie ze wzorem Calcerta lub Chateluta DHAOx±R: oksaliplatyna 130 mg/m ² W maksymalnie 6 cyklach co 21 dni. <u>Okres obserwacji:</u> luty 2007 – maj 2013	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z rozpoznaniem opornego lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina lub nie-Hodgkina, u których zastosowano jeden ze schematów DHAP/DHAC/DHAOx w skojarzeniu lub bez z rytuksymabem. <u>Liczba pacjentów:</u> 276, w tym: • chłoniak grudkowy (FL) – 81 (29,3%), • DLBCL – 65 (23,6%), • chłoniak z komórek płaszczka (MCL) – 47 (17%) • chłoniak limfocytowy – 28 (10,1%) • chłoniak Hodgkina – 22 (8%) • chłoniak strefy brzeżnej z komórek B – 16 (5,8%) • chłoniak z komórek T – 14 (5,1%) • makroglobulinemia Waldenströma – 3 (1,1%)	Ocena toksyczności zgodnie z CTC 3.0, m.in.: • nefrotoksyczność, • hematotoksyczność, • ototoksyczność, • neurotoksyczność, • astenia, • zaburzenia układu pokarmowego
C83			
LyMa trial* (Tessoulin 2021) <u>Źródło finansowania:</u> Roche SAS Amgen <i>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</i>	<u>Analiza danych z badania klinicznego LyMa trial:</u> Wieloośrodkowe, otwarte, prospektywne, badanie randomizowane fazy 3, w którym oceniano stosowanie rytuksymabu w ramach terapii podtrzymującej po ASCT u młodych pacjentów z rozpoznaniem MCL: <u>Interwencja:</u> Terapia indukująca: R-DHAP w 4 cyklach co 21 dni: • deksametazon 40 mg/dzień w dniach 1.-4., • cytarabina 2000 mg/m ² w dniu 1. i 2. • cisplatyna 100 mg/m ² w dniu 1. • rytuksymab 375 mg/m ² w dniu 1. z wyjątkiem 1 cyklu, gdzie podawano w dniu 4. Dodatkowo pegfilgrastim 6 mg w dniu 5. oraz EPO (epoetyna beta) 30000 IU co 7 dni do czasu ASCT Zgodnie z protokołem badania cisplatyna (R-DHACis), ze względu na nefrotoksyczność, mogła być substytuowana inną pochodną platyny – sugerowano oksaliplatyna 130 mg/m² (R_DHAOx) , możliwe było również stosowanie karboplatyny - AUC 5 (R-DHACa) W przypadku braku odpowiedzi częściowej (zmniejszenie masy	<u>Kryteria włączenia:</u> • wiek: 18-65 lat, • rozpoznanie MCL (we wszelkich wariantach), • CD20+, • obecność translokacji t (11;14), • brak wcześniejszego leczenia z zastosowaniem chemioterapii, • obecność nowotworu w tkankach innych niż wyłącznie szpik kostny/krew, • ECOG 0-2, • frakcja wyrzutowa serca >50%, • brak przeciwwskazań do stosowania leków stosowanych w trakcie terapii, • prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (po uwzględnieniu wartości poza określonymi normami, związanych z obecnością chłoniaka) <u>Kryteria wyłączenia:</u> • Inne typy chłoniaka niż MCL • pacjent w fazie nawrotu, z wyłączeniem pacjentów leczonych wyłącznie lokoregionalnie z zastosowaniem radioterapii lub pacjenci po splenektomii, • obecność przeciwwskazań co do stosowania leków, • niekontrolowana cukrzyca, • zakażenie HIV lub aktywne zakażenie wątroby typu C/B, • ECOG ≥3,	<u>Punkty przedstawione w ramach publikacji</u> Określenie wpływu zastosowanej pochodnej platyny (PD) w skojarzeniu z R-DHA w ramach terapii indukującej na • przeżycie całkowite (OS) • Przeżycie wolne od progresji (PFS) • Odpowiedź na leczenie

	<p>guza o mniej niż 75%) stosowano schemat R-CHOP</p> <p><u>Terapia kondycjonująca:</u> R-BEAM</p> <p><u>Terapia konsolidująca:</u> ASCT</p> <p><u>Terapia podtrzymująca po 3 mies. od ASCT:</u> rytuksymab 375 mg/m² co 2 miesiące przez 3 lata lub obserwacja pacjenta.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • brak możliwości nadzoru nad stanem pacjenta <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>Populacja ITT (n=298):</p> <p>R-DHACis - 184</p> <p>R-DHACa – 76</p> <p>R-DHAOx – 38</p> <p>Populacja <i>per protocol</i> (PP) (n=227)</p> <p>R-DHACis – 115</p> <p>R-DHACa – 75</p> <p>R-DHAOx - 37</p>	
<p>Lacout 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</u></p>	<p>Retrospektywne badanie jednośrodkowe (Angers University Hospital) dot. nefrotoksyczności u pacjentów z chłoniakami nie-Hodgkina.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>R-DHAP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • deksametazon 40 mg/dzień w dniach 1.-4., • cytarabina 2 x 2000 mg/m² w dniu 2, • cisplatyna 100 mg/m² w dniu 1. • rytuksymab 375 mg/m² w dniu 1. <p>R-DHAOx:</p> <ul style="list-style-type: none"> • deksametazon 40 mg/dzień w dniach 1.-4., • cytarabina 2 x 2000 mg/m² w dniu 2, • oksaliplatyna 130 mg/m² w dniu 1. • rytuksymab 375 mg/m² w dniu 1. <p>Schematy stosowano w maksymalnie 6 cyklach trwających 21 dni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> styczeń 2007 – grudzień 2014</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Wszyscy pacjenci z rozpoznaniem chłoniaka nie-Hodgkina leczeni w szpitalu Angers University Hospital w analizowanym okresie.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 58, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • R-DHAP – 23 • R-DHAOx - 35 	<ul style="list-style-type: none"> • Uszkodzenie nerek zgodnie z CTCAE 4.3, • zmiana poziomu kreatyniny w poszczególnych cyklach, • remisja całkowita (CR), • remisja częściowa (PR), • progresja choroby (PD) • przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)
<p>Ionescu-Iltu 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F Hoffman-La Roche Ltd.</p>	<p>Retrospektywne badanie na podstawie danych z rejestru US Veterans Health Administration**</p> <p><u>Interwencja:</u> chemioterapia stosowana w ramach drugiej linii leczenia, określona jako stosowanie leczenia w czasie 42 dni od rozpoczęcia leczenia drugiego rzutu. Jako leczenie drugiego rzutu zdefiniowano stosowanie innego leku niestosowanego w pierwszej linii lub w przypadku ponownego stosowania schematu po minimum 120 dniach.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 2000-2017 (data odciążenia 31.12.2017 r.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z rozpoznaniem DLBCL, • pacjenci, którzy otrzymali min. 2 linie terapii, • pacjenci, dla których czas obserwacji wynosił min. 1 miesiąc, • pacjenci otrzymujący schemat R-GemOx lub R-Benda w drugiej linii leczenia <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie chłoniaka limfoblastycznego, chłoniaka z komórek B bogatego w komórki T, chłoniaka limfoblastycznego o podłożu wirusowym – choroba Castlemana, pierwotny chłoniak wysiękowy • pacjenci z innymi nowotworami przed rozpoznaniem DLBCL <p><u>Liczba pacjentów:</u> R-Benda - 32 R-GemOx – 10</p>	<ul style="list-style-type: none"> • charakterystyka pacjentów, • mediana OS • OS po 1 roku
C84			
<p>Wei 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Grant Beijing Municipal Science & Technology Commission</p>	<p>Badanie prospektywne, stratyfikowane, randomizowane z grupą kontrolną.</p> <p><u>Interwencja – grupa eksperymentalna:</u> schemat SVILE (ifosfamid 1g/m² w dniach 1-3., pegaspargaza 2500 U/m² w dniu 2., vindesine 4 mg dnia 1., etopozyd 75 mg w dniach 1-3., deksametazon 30 mg w dniach 1-4.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z rozpoznaniem ENKTL, • prognoza przeżycia powyżej 3 miesięcy • wiek w przedziale 18-70 lat. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak czynników ryzyka w stadium I, • ciężka dysfunkcja sercowo-płucna, nerek lub wątroby, • niezdolność do tolerowania skojarzonej chemioterapii, 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź całkowita - CR (po leczeniu); • odpowiedź częściowa - PR;

<p>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Komparator – grupa kontrolna: schemat chemioterapii P-GEMOX (gemcytabina 1,2g/m² w dniu 1., oksaliplatyna 130 mg w dniu 1., pegaspargaza 2500 U/m² w dniu 2.) Następnie radioterapia (IFRT) i chemioterapia konsolidacyjna. <u>Okres obserwacji:</u> od kwietnia 2015 r. do lipca 2018 r.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ciąża. <p><u>Liczba pacjentów:</u> SVILE=52 P-GEMOX=51</p>	<ul style="list-style-type: none"> • choroba stabilna (SD)/ progresja choroby (PD); • Przeżycie wolne od progresji (PFS); • Przeżycie całkowite (OS); • Bezpieczeństwo.
<p>Wang 2020 abstrakt konferencyjny</p> <p>Brak informacji o źródle finansowania i zadeklarowanym konflikcie interesów</p>	<p>Badanie retrospektywne, wielośrodkowe</p> <p><u>Interwencja:</u> P-GEMOX (gemcytabina, oksaliplatyna, pegaspargaza)</p> <p><u>Komparator:</u> EPOCHL (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, pegaspargaza)</p> <p><u>Mediana follow-up:</u> 53 msc. (1-123 msc.)</p>	<p><u>Pacjenci włączani do badania:</u> pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego nowozdiagnozowani wczesnego stopnia – I-II stopnia (ENKTL)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> EPOCHL=125 P-GEMOX=68</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź ogólna - ORR; • Odpowiedź całkowita - CR; • Przeżycie wolne od progresji - PFS; • Przeżycie całkowite - OS; • Bezpieczeństwo.
<p>Wang 2015a</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Grant z National Natural Science Foundation of China oraz Science and technology projects of Guangdong Province</p> <p>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Badanie retrospektywne, wielośrodkowe</p> <p><u>Interwencja:</u> GELOX (gemcytabina i.v. 1000mg/m² dziennie dnia 1. i 8., oksaliplatyna i.v. 130 mg/m² dziennie w dniu 1. i L-asparaginaza 6000 IU/m² dziennie w dniach 1-7., powtarzane co 3 tygodnie). Pacjenci z nadwrażliwością na L-asparaginazę stosowali pegaspargazę (n=26).</p> <p><u>Komparator:</u> EPOCH (etopozyd 50mg/m² dziennie, winkrystyna 0,4mg/m² dziennie i doksorubicyna 10mg/m² dziennie w dniach 1-4., cyklofosfamid 750 mg/m² dziennie w dniu 5., prednizon 60mg/m² dziennie w dniach 1-5., powtarzane co 3 tygodnie)</p> <p>W skojarzeniu z radioterapią</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z rozpoznaniem ENKTL (zgodnie z klasyfikacją WHO), • diagnoza typu komórek NK/T na podstawie immunohistochemii, hybrydyzacji EBV in situ lub cytometrii przepływowej, • Ann Arbor IE-IIe, • wcześniej nieleczeni pacjenci, • brak przebytych lub współistniejących nowotworów; • kompletny zestaw informacji klinicznych i danych z obserwacji. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci byli wykluczani, jeśli hybrydyzacja EBV in situ była ujemna, • inne podtypy chłoniaka niezłazmowego i chłoniaka NK/T-limfocytów. <p><u>Liczba pacjentów:</u> GELOX=40 EPOCH=53</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź ogólna - ORR; • Odpowiedź całkowita - CR; • Przeżycie wolne od progresji - PFS; • Przeżycie całkowite - OS; • Bezpieczeństwo.
<p>Liang 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Grant z Young Teachers' Cultivation Project of Sun Yat-sen University (No. oraz National Natural Science Foundation of China</p> <p>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Badanie retrospektywne</p> <p><u>Interwencja:</u> GELOX (gemcytabina i.v. 1000mg/m² dziennie dnia 1. i 8., oksaliplatyna i.v. 130 mg/m² dziennie w dniu 1. i L-asparaginaza 6000 IU/m² dziennie w dniach 1-7., powtarzane co 3 tygodnie). Pacjenci z nadwrażliwością na L-asparaginazę stosowali pegaspargazę.</p> <p><u>Komparatory:</u> EPOCH (etopozyd 50mg/m² dziennie, winkrystyna 0,4mg/m² dziennie i doksorubicyna 10mg/m² dziennie w dniach 1-4., cyklofosfamid 750 mg/m² dziennie w dniu 5., prednizon 60mg/m² dziennie w dniach 1-5., powtarzane co 21 dni)</p> <p>CHOP (cyklofosfamid 750 mg/m² w dniu 1., doksorubicyna 50mg/m² w dniu 1., winkrystyna 1,4mg/m² do max. 2 mg w dniu 1., prednizon 100 mg w dniach 1-5., powtarzane co 21 dni)</p> <p><u>Mediana follow-up:</u> GELOX 25,2 msc. (9,9-59,8 msc.), EPOCH 20,7 msc. (4,4-102,6 msc.) i CHOP 25,7 msc. (0,5-156,6 msc.).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z rozpoznaniem ENKTL (zgodnie z klasyfikacją WHO), • Ann Arbor IE-IIe, • wcześniej nieleczeni pacjenci, • brak przebytych lub współistniejących nowotworów; • kompletny zestaw informacji klinicznych i danych z obserwacji. <p><u>Liczba pacjentów:</u> GELOX=38 EPOCH=54 CHOP=135</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź ogólna - ORR; • Odpowiedź całkowita - CR; • Przeżycie wolne od progresji - PFS; • Przeżycie całkowite - OS; • Bezpieczeństwo.
<p>Skróty: CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTC - National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, ENKTL - pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego (extranodal natural killer (NK)/T cell lymphoma)</p>			

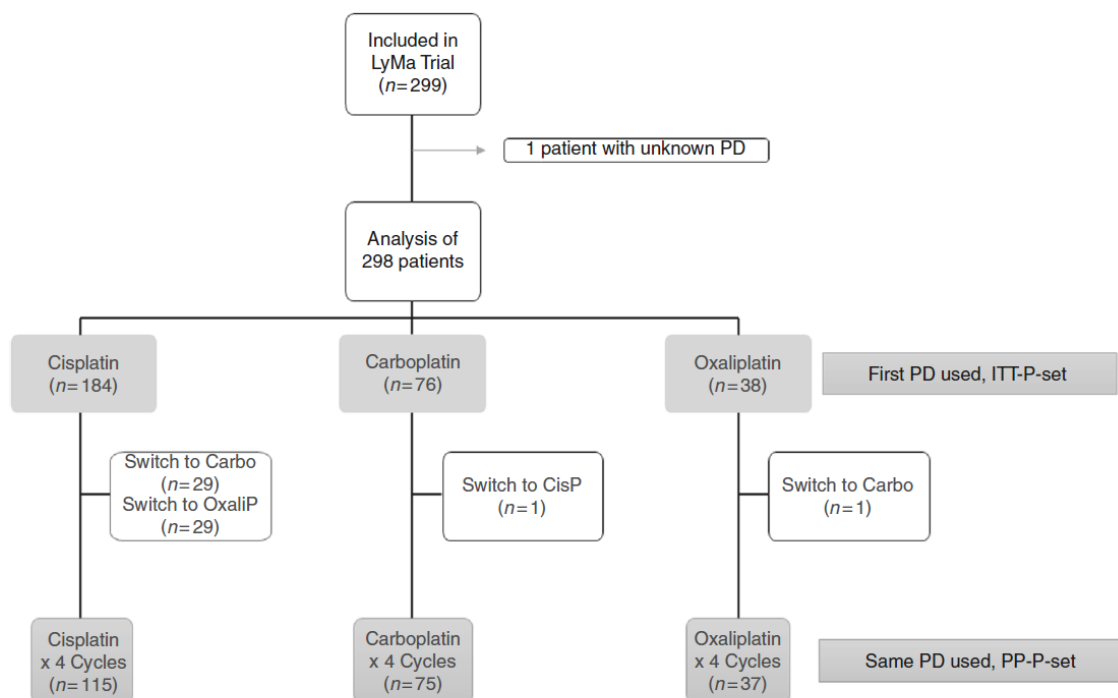
* Opis badania zgodnie z publikacją Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1250–60.

**US Veterans Health Administration jest systemem opieki medycznej w Stanach Zjednoczonych Ameryki, z którego może korzystać personel wojskowy po zakończeniu służby, a także inne określone osoby, zgodnie z https://www.va.gov/healthbenefits/resources/publications/hbco/hbco_enrollment_eligibility.asp [dostęp: 03.01.2022r.]

Tessoulin 2021 – badanie RCT

W publikacji przeprowadzono analizę wyników zastosowania 3 różnych pochodnych platyn (cisplatyna, karboplatyna oraz **oksalipiatyna**) u pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), stosowanych w ramach terapii indukującej w schemacie z rytuksymabem, deksametazonem i cytarabiną (R-DHA) przed autologicznym przeszczepem komórek macierzystych (ASCT) i późniejszym wykorzystaniem (lub nie, część główna badania LyMa trial – przyp. Analityków) rytuksymabu w ramach terapii podtrzymującej.

W ramach leczenia możliwe było zastąpienie stosowanej platyny inną pochodną. W publikacji przedstawiono wyniki dla dwóch populacji – ITT (populacja zgodna z intencją leczenia, tj. osoby, które w pierwszym cyklu stosowały konkretną pochodną platyny), a także populację PP (populacja *per protocol*, czyli osoby które ukończyły 4 cykle leczenia z zastosowaniem tej samej platyny). Diagram przepływu pacjentów oraz liczebność poszczególnych podgrup przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 11. Diagram przepływu pacjentów między poszczególnymi pochodnymi platyn (PD). CisP – cisplatyna, Carbo – karboplatyna, OxaliP – oksaliplatyna. (Tessoulin 2021)

Charakterystyka populacji

Mediana wieku pacjentów wyniosła 57 (zakres 27-65), w tym 79% pacjentów było płci męskiej. Stan w skali Ann Arbor III-IV stwierdzono u 94% pacjentów łącznie. Ryzyko progresji w skali MIPI dla większości pacjentów było niskie (53% ryzyko niskie, u 27,5% osób średnie)

Terapię konsolidującą z użyciem ASCT zastosowano u 257 (86%) pacjentów, w tym u 155 (84%) po schemacie R-DHACis, 65 (85%) po schemacie R-DHACa oraz u 37 (97%) po schemacie R-DHAOx ($p=0,08$). W grupie ITT stwierdzono istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów poddanych terapii konsolidującej po zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatynę w porównaniu z pozostałymi pochodnymi platyn (97% vs 85%, $p=0,04$). Dodatkowo, w grupie stosującej oksaliplatynę stwierdzono istotnie mniej osób z wariantem blastycznym MCL (R-DHACis – 20 (11%), R-DHACa – 14 (18%) i R-DHAOx – 1 (3%), $p=0,04$).

Wyniki skuteczności klinicznej

Odpowiedź na leczenie (ORR)

Odpowiedź na leczenie oceniano w populacji ITT. ORR oceniano zgodnie z kryteriami Cheson 99¹ Wyniki dla poszczególnych podgrup pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25 Odpowiedź na leczenie

Wyszczególnienie	Populacja ITT			
	Łącznie, N=298	R-DHACis, N=184	R-DHACa, N=76	R-DHAOx, n=38
CR +CRu, n (%)	240 (88)	146 (89)	59 (81)	35 (97)
CR (%)	129 (47)	83 (51)	26 (36)	20 (55)
CRu (%)	111 (41)	63 (38)	33 (45)	15 (42)
PR (%)	22 (8)	13 (8)	8 (11)	1 (3)
SD (%)	8 (3)	2 (1)	6 (8)	0
PD (%)	3 (1)	3 (2)	0	0

Skróty. CR – odpowiedź całkowita, CRu – niepotwierdzona odpowiedź całkowita, PR – odpowiedź częściowa, SD – choroba stabilna, PD – progresja choroby

Pacjenci, u których nie wykazano odpowiedniej odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem R-DHAP (n=20) zastosowano schemat R-CHOP (rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, cyklofosamid, prednizon). Nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie pomiędzy ocenianymi lekami (dla CR p=0,06).

Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS)

Dla populacji ITT zaobserwowano trend lepszych wyników PFS (p=0,06) i OS (p=0,08) w przypadku stosowania schematu zawierającego oksaliplatynę w porównaniu ze schematami zawierającymi cisplatynę i karboplatinę. W przypadku porównania grupy stosującej R-DHAOx ze skumulowanymi wynikami pacjentów stosujących schematy R-DHACis i R-DHACa stwierdzono istotne statystycznie różnice w zakresie przeżycia wolnego od progresji (HR=0,44; 95%CI:0,2-0,9; p=0,02) oraz przeżycia całkowitego (HR=0,37; 95%CI: 0,14-1; p=0,03) na korzyść R-DHAOx. Wyniki w postaci wykresów Kaplana-Meiera przedstawiono na rys 12.

W przypadku populacji PP zaobserwowano podobnie istotne statystycznie różnice w zakresie PFS i OS.

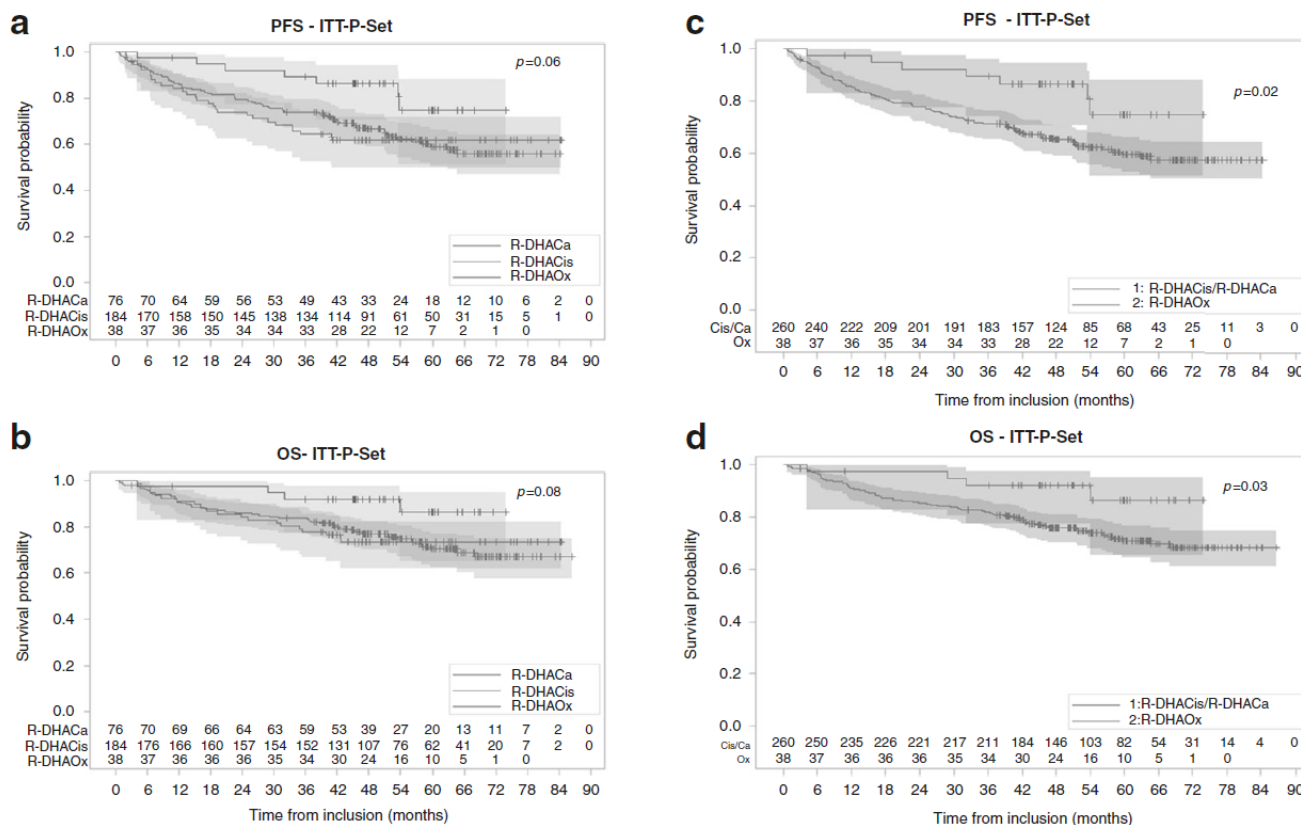
Dodatkowo, po uwzględnieniu wpływu wariantu MCL na oszacowania, współczynnik HR dla PFS w grupie ITT i PP wyniósł 0,42 (HR=0,42, p=0,02 w obu populacjach), natomiast dla OS wyniósł 0,33 (HR=0,33, p=0,03 w obu populacjach) na korzyść R-DHAOx.

W ramach analizy wieloczynnikowej wykazano, iż zastosowanie oksaliplatyny w ramach schematu R-DHAP wiązało się w sposób niezależny z mniejszym ryzykiem progresji choroby i śmiertelnością ogółem (PFS HR=0,427; 95%CI: 0,2-0,94; p=0,035 oraz OS HR=0,36; 95%CI: 0,13-0,97; p=0,045).

Zgodnie z pierwszorzędownym punktem końcowym LyMa trial, tj. czasu wolnego od zdarzeń (*event-free survival, EFS*) nie stwierdzono różnic w zakresie tego punktu końcowego w odniesieniu do ocenianych pochodnych platyny (4-letni EFS = 74% dla R-DHAOx i 69% dla R-DHACis/Ca; Hr=0,61; 95%CI: 0,28-1,3; p=0,61). Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic w przypadku OS i PFS u pacjentów, którzy zmienili stosowaną pochodną platyny w trakcie fazy indukującej w porównaniu z populacją PP (p=0,25 i p=0,3 odpowiednio OS i PFS).

Zestawienie wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

¹ Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-López A, Hagenbeek A, Cabanillas F. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *Journal of clinical oncology*. 1999 Apr;17(4):1244-



Rysunek 12. Wykresy Kaplana-Meiera (Tessoulin 2021)

Tabela 26. Zestawienie wyników porównania oksaliplatyny, cisplatyny i karboplatyny stosowanych w schemacie R-DHAP u pacjentów z MCL

Wyszczególnienie	R-DHACis	R-DHACa	R-DHAOx	p
Populacja ITT				
4-letni PFS	66%	62%	86,5%	0,06
4-letni OS	77%	73%	92%	0,08
PFS (porównanie R-DHAOx vs R-DHACis/Ca)	HR = 0,44 (95%CI: 0,2-0,9)			0,02
PFS po skorygowaniu o pacjentów z wariantem blastycznym	HR = 0,42			0,02
OS R-(porównanie DHAOx vs R-DHACis/Ca)	HR = 0,37 (95%CI: 0,14-1)			0,03
OS po skorygowaniu o pacjentów z wariantem blastycznym	HR = 0,33			0,03
4-letni EFS	69%	69%	74%	b.d.
EFS (porównanie R-DHAOx vs R-DHACis/Ca)	HR = 0,61 (95%CI: 0,28-1,3)			0,61

Bezpieczeństwo

W ramach analizy nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie toksyczności pomiędzy stosowanymi schematami. W przypadku R-DHACis zaobserwowano trend w zakresie wyższej częstości występowania dysfunkcji nerek ($p=0,13$). Dodatkowo wyłącznie u pacjentów ($n=5$) stosujących schemat zawierający cisplatynę wystąpiła niewydolność nerki stopnia 4. Zaobserwowano istotnie statystycznie ($p=0,002$) mniejszą hematotoksyczność stopnia 3-4 u pacjentów stosujących schemat zawierający oksaliplatynę (14%) w porównaniu ze schematami zawierającymi cisplatynę (47%) oraz karboplatynę (42%). Pozostałe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Toksyczność stopnia 3-4 podczas indukcji w populacji ITT (a także PP)

Wyszczególnienie	Łącznie (N=298)	R-DHACis (N=184)	R-DHACa (N=76)	R-DHAOx (N=38)	p
Zapalenie błony śluzowej	3	2	0	1	0,47
Zaburzenia pracy przewodu pokarmowego	20	18	0	2	0,05
Neurotoksyczność	6	4	1	1	1

Podwyższony poziom bilirubiny	1	1	0	0	1
Podwyższony poziom kreatyniny	15	13	1	1	0,13

Podsumowanie autorów

Schemat R-DHAOx oraz R-DHACa mają lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z R-DHACis a dodatkowo schemat zawierający oksaliplatynę pozwala na dłuższą kontrolę choroby u osób w wieku 18-65 lat, u których można przeprowadzić autologiczny przeszczep komórek macierzystych.

Wei 2020 – badanie RCT

Informacje ogólne

Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematu SVILE ze schematem P-GEMOX u pacjentów nowozdiagnozowanych z pozawęzłowym chłoniakiem z komórek T/NK typu nosowego (ENKTL).

Badanie prospektywne, stratyfikowane, randomizowane z grupą kontrolną. Włączeni pacjenci byli stratyfikowani do stadium I/II (n=69) lub stadium III/IV (n=34) i następnie losowo przydzielani do grupy eksperymentalnej lub kontrolnej. Od kwietnia 2015 r. do lipca 2018 r., zrandomizowano 103 pacjentów z ENKTL do grupy eksperymentalnej – schemat SVILE (ifosfamid 1g/m² w dniach 1-3., pegaspargaza 2500 U/m² w dniu 2., vindesine 4 mg dnia 1., etopozyd 75 mg w dniach 1-3., deksametazon 30 mg w dniach 1-4.) n=52 lub do grupy kontrolnej – schemat chemioterapii P-GEMOX (gemcytabina 1,2g/m² w dniu 1., oksaliplatyna 130 mg w dniu 1., pegaspargaza 2500 U/m² w dniu 2.) n=51, a następnie radioterapia (IFRT) i chemioterapia konsolidacyjna. Odpowiedź na leczenie oceniano po 3 cyklach chemioterapii i pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie otrzymywali chemioterapię + IFRT + chemioterapię konsolidacyjną. Leczenie w drugiej linii lub leczenie ratunkowe stosowano u pacjentów, u których chemioterapia indukcyjna była nieskuteczna i którzy nie osiągnęli pełnej odpowiedzi (CR) po leczeniu konsolidacyjnym.

Wyniki skuteczności klinicznej

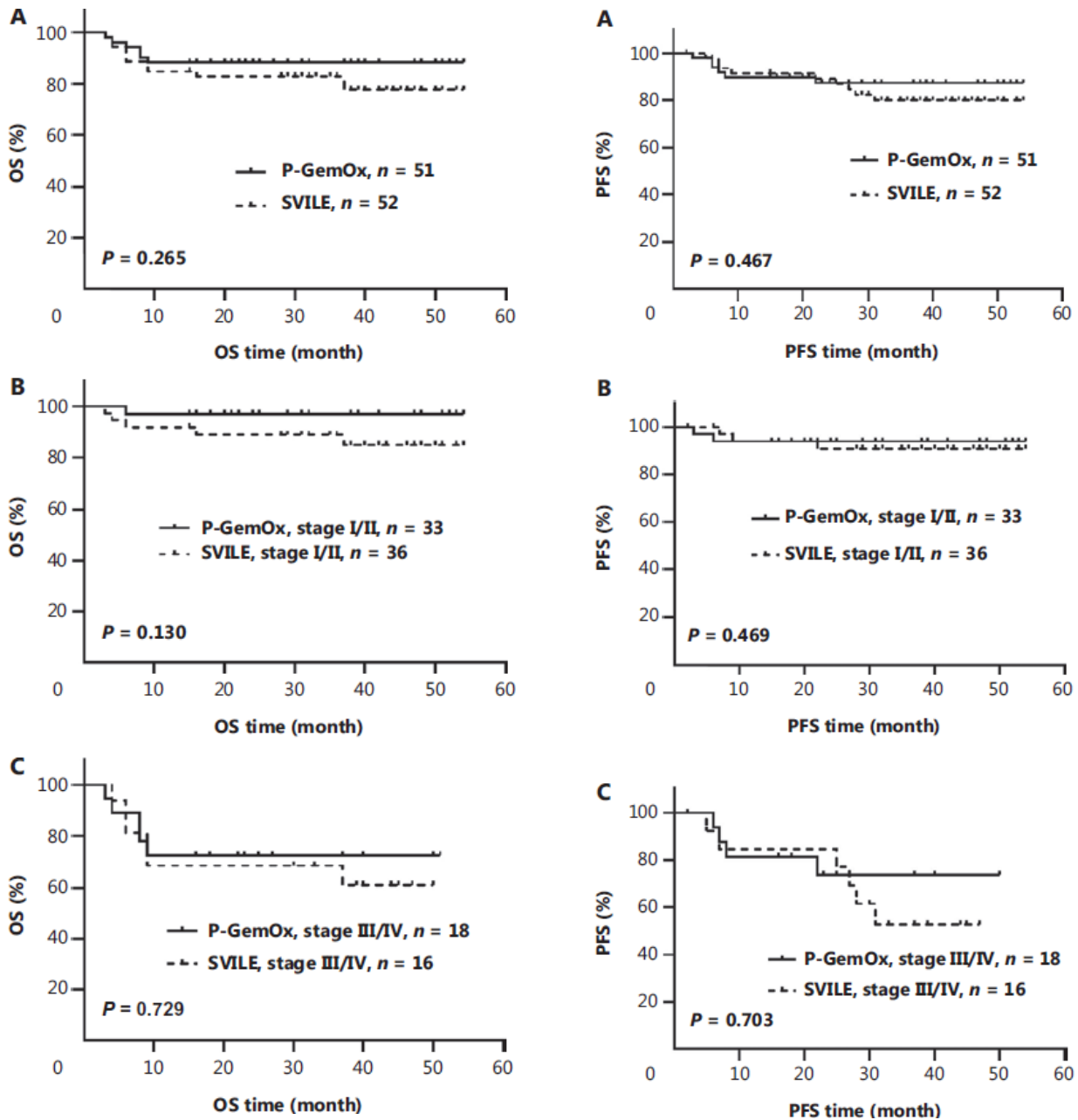
Po 3 cyklach leczenia, wskaźnik ORR wyniósł w grupie eksperymentalnej (SVILE) 86,5%, a w grupie kontrolnej (P-GEMOX) 88,2%. Nie zaobserwowano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy pacjentami w stadium I/II i III/IV.

Tabela 28 Odpowiedź na leczenie w grupie eksperymentalnej i kontrolnej

Odpowiedzi	Wszyscy pacjenci			Pacjenci w stadium I/II			Pacjenci w stadium III/IV		
	Liczba pacjentów (%)		p	Liczba pacjentów (%)		p	Liczba pacjentów (%)		p
	SVILE n=52	P-GEMOX n=51		SVILE n=36	P-GEMOX n=33		SVILE n=16	P-GEMOX n=18	
Odpowiedzi na koniec CTH indukującej									
CR	15 (28,8)	15 (29,4)	0,967	14 (38,9)	13 (39,4)	0,789	1 (6,2)	2 (11,1)	1,00
PR	30 (57,7)	30 (58,8)		19 (52,8)	19 (57,6)		11 (68,8)	11 (61,1)	
SD/PD	7 (13,5)	6 (11,8)		3 (8,3)	1 (3,0)		4 (25,0)	5 (27,8)	
Odpowiedzi po całym leczeniu									
CR	41 (78,8)	43 (84,3)	0,802	30 (83,4)	32 (97)	0,236	11 (68,8)	11 (61,1)	1,000
PR	4 (7,7)	2 (3,9)		3 (8,3)	0 (0)		1 (6,2)	2 (11,1)	
SD/PD	7 (13,5)	6 (11,8)		3 (8,3)	1 (3)		4 (25)	5 (27,8)	

CTH – chemioterapia, CR – odpowiedź całkowita, PR – odpowiedź częściowa, SD – choroba stabilna, PD – progresja choroby

CR na koniec chemioterapii indukującej w badaniu w populacji ogółem wyniósł w grupie eksperymentalnej i kontrolnej odpowiednio 28,8% vs 29,4%, natomiast CR po całym leczeniu wyniósł odpowiednio 78,8% vs 84,3%, różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. CR na koniec chemioterapii indukującej w badaniu w populacji pacjentów w stadium I/II i III/IV wyniósł w grupie eksperymentalnej i kontrolnej odpowiednio 38,9% vs 39,4% i 6,2% vs 11,1%, natomiast CR po całym leczeniu wyniósł odpowiednio 83,4% vs 97% i 68,8% vs 61,1%, różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.



Rysunek 13 Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji w populacji ogółem, populacji pacjentów w stadium I/II i III/IV.

Mediana follow-up wyniosła w grupie SVILE 30 miesięcy, a w grupie P-GEMOX 29 miesięcy. Nie odnotowano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupami w zakresie PFS i OS.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji ogółem wyniosło w grupie eksperymentalnej i kontrolnej odpowiednio 86,1% vs 86,3% w 1. roku, 84,0% vs 83,9% w 2. roku i 75,4% vs 83,9% w 3. roku. PFS w populacji pacjentów w stadium I/II wyniósł w grupie eksperymentalnej i kontrolnej odpowiednio 91,3% vs 93,3% w 1. roku, 88,3% vs 93,9% w 2. i 3. roku. Natomiast PFS w populacji pacjentów w stadium III/IV wyniósł w grupie eksperymentalnej i kontrolnej odpowiednio 74,0% vs 72,7% w 1. roku, 74,0% vs 65,7% w 2. roku i 46,2% vs 65,7% w 3. roku.

Przeżycie całkowite (OS) w populacji ogółem wyniosło w grupie eksperymentalnej i kontrolnej odpowiednio 84,6% vs 88,2% w 1. roku, 82,6% vs 88,2% w 2. roku i 3. roku. OS w populacji pacjentów w stadium I/II wyniósł w grupie eksperymentalnej i kontrolnej odpowiednio 91,7% vs 97,0% w 1. roku, 88,8% vs 97,0% w 2. i 3. roku. Natomiast OS w populacji pacjentów w stadium III/IV wyniósł w grupie eksperymentalnej i kontrolnej w 1., 2. i 3. roku 68,8% vs 72,2%.

Bezpieczeństwo

Tabela 29. Zdarzenia niepożądane

Adverse event	Adverse event incidence, n (%)										P
	SVILE					P-GemOx					
Grade	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	
Hemoglobin	5 (9.6)	11 (21.1)	26 (50.0)	8 (15.4)	2 (3.8) ^a	8 (15.7)	13 (25.5)	25 (49.0)	3 (5.9) ^a	2 (3.9) ^a	0.533
Leukocytes	4 (7.7) ^a	5 (9.6)	16 (30.8)	17 (32.7)	10 (19.2)	4 (7.8) ^a	11 (21.6)	23 (45.1)	11 (21.6)	2 (3.9) ^a	0.037*
Neutrophils	5 (9.6)	3 (5.8) ^a	0 (0)	11 (21.2)	33 (63.5)	3 (5.9) ^a	5 (9.8)	10 (19.6)	19 (37.3)	14 (27.5)	0.000*
Platelets	36 (69.2)	8 (15.4)	7 (13.5)	0 (0)	1 (1.9) ^a	13 (25.5)	11 (21.6)	15 (29.4)	10 (19.6)	2 (3.9) ^a	0.000*
Fibrinogen	3 (5.8) ^a	11 (21.2)	23 (44.2)	15 (28.8)	0 (0)	3 (5.9) ^a	11 (21.6)	23 (45.1)	14 (27.5)	0 (0)	1.000
[†] PTT	11 (21.2)	19 (36.5)	15 (28.8)	7 (13.5)	–	7 (13.7)	24 (47.1)	19 (37.3)	1 (2.0) ^a	–	0.095
[‡] INR	50 (96.2)	2 (3.8) ^a	0 (0)	0 (0)	–	50 (98.0)	1 (2.0) ^a	0 (0)	0 (0)	–	1.000
Anorexia	11 (21.2)	27 (51.9)	14 (26.9)	0 (0)	0 (0)	12 (23.5)	24 (47.1)	15 (29.4)	0 (0)	0 (0)	0.885
Nausea	30 (57.7)	18 (34.6)	4 (7.7) ^a	0 (0)	0 (0)	31 (60.8)	15 (29.4)	5 (9.8)	0 (0)	0 (0)	0.830
Vomiting	43 (82.7)	4 (7.7) ^a	5 (9.6)	0 (0)	0 (0)	37 (72.5)	11 (21.6)	3 (5.9) ^a	0 (0)	0 (0)	0.131
[§] ALT	20 (38.5)	26 (50.0)	5 (9.6)	1 (1.9) ^a	0 (0)	8 (15.7)	24 (47.1)	13 (25.5)	6 (11.7)	0 (0)	0.006*
[¶] AST	20 (38.5)	24 (46.1)	7 (13.5)	1 (1.9) ^a	0 (0)	10 (19.6)	27 (52.9)	9 (17.6)	5 (9.8)	0 (0)	0.101
Bilirubin	43 (82.7)	5 (9.6)	4 (7.7) ^a	0 (0)	0 (0)	37 (72.5)	11 (21.6)	3 (5.9) ^a	0 (0)	0 (0)	0.261
Creatinine	50 (96.2)	2 (3.8) ^a	0 (0)	0 (0)	0 (0)	48 (94.1)	3 (5.9) ^a	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.678
Amylase	49 (94.2)	1 (1.9) ^a	2 (3.8) ^a	0 (0)	0 (0)	51 (100.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.368

[†]PTT, partial thromboplastin time; [‡]INR, international normalized ratio of prothrombin time; [§]ALT, serum glutamic pyruvic transaminase, [¶]AST serum glutamic oxaloacetic transaminase. ^aFisher test was used when $n < 5$. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w niniejszym badaniu były: toksyczność hematologiczna, hepatotoksyczność i zaburzenia krzepnięcia, o których wiadomo, że wynikają ze stosowanych schematów chemioterapii. Zgodnie z autorami publikacji niewielkie różnice w zdarzeniach niepożądanych prawdopodobnie zależały od schematu leczenia i po zastosowaniu w odpowiednim czasie terapii wspomagającej szybko ustąpiły. Wszystkie działania niepożądane były odwracalne i możliwe do kontrolowania. W badaniu nie wystąpiły zdarzenia niepożądane 5. stopnia (zgony związane z leczeniem). Istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupami występowały w przypadku zmniejszenia liczby leukocytów, neutrofilów, płytek krwi i AST.

Wnioski autorów: Nowy schemat SVILE ma porównywalne efekty do schematu P-GEMOX i jest dobrze tolerowany u pacjentów z ENTKL.

Lacout 2020 – badanie retrospektywne

Charakterystyka pacjentów

Mediana wieku pacjentów włączonych do analizy wyniosła 60 lat (IQR: 52-64), w tym łącznie 70% osób płci męskiej. U znacznej większości pacjentów stwierdzono stan w skali Ann Arbor III i IV – łącznie 92,6%. Histologia rozpoznanego chłoniaka była zróżnicowana – u 21% pacjentów rozpoznano chłoniaka nie-Hodgkina o niskim stopniu złośliwości (*low-grade lymphoma*²), natomiast u 74% pacjentów stwierdzono chłoniaka nie-Hodgkina o wysokim stopniu złośliwości (*high-grade lymphoma*³), a także przewlekłą białaczkę limfocytową (*chronic lymphocytic leukemia*) u 10% pacjentów.

Schemat R-DHAP – zawierający cisplatynę i R-DHAOx – zawierający oksaliplatynę zastosowano w pierwszej linii u 16 pacjentów, u 41 pacjentów w ramach terapii ratunkowej. Łącznie zastosowano 193 cykle leczenia, w tym 50 schematem R-DHAP i 143 R-DHAOx.

² Zgodnie z klasyfikacją WHO 2008 roku są to m.in. chłoniak grudkowy (FL), makroglobulinemia Walendstroma (WM), chłoniak sfery brzożnej (MZL)

³ Zgodnie z ww. klasyfikacją są to m.in. chłoniak z komórek płaszczka (MCL), FL po transformacji, chłoniak Burkitta, DLBCL

Bezpieczeństwo

W przypadku oceny nefrotoksyczności terapii stwierdzono istotne statystycznie różnice w zakresie uszkodzenia nerek co najmniej stopnia 1 - wystąpiło po 68% i 7,7% cyklach odpowiednio u pacjentów stosujących R-DHAP i R-DHAOx ($p < 0,001$).

Dla oceny poziomu kreatyniny wyniki zgrupowano zgodnie z długoterminowym profilem poziomu kreatyniny dla dwóch subpopulacji – A ($n=35$) oraz B ($n=22$). W subpopulacji A 32 pacjentów (91,4%) otrzymało schemat R-DHAOx, natomiast w subpopulacji B 19 pacjentów (86,5%) stosowało R-DHAP. W subpopulacji A średnia wartość poziomu kreatyniny w surowicy wynosiła 69 $\mu\text{mol/L}$ (odchylenie standardowe $SD=14,5$), natomiast w grupie B 97,1 $\mu\text{mol/L}$ ($SD=30,5$). Powyższe różnice były istotne statystycznie ($p < 0,0001$).

Hematotoksyczność stopnia 3-4 była podobna w przypadku obu schematów (66% i 63% cykli odpowiednio dla R-DHAP i R-DHAOx). Podobnie nie stwierdzono różnic w zakresie konieczności hospitalizacji związanej z gorączką neutropeniczną (4,1% R-DHAP vs 4,2% R-DHAOx). Neurotoksyczność stwierdzono u 3 pacjentów, w tym 2 po zastosowaniu schematu R-DHAOx i 1 po R-DHAP.

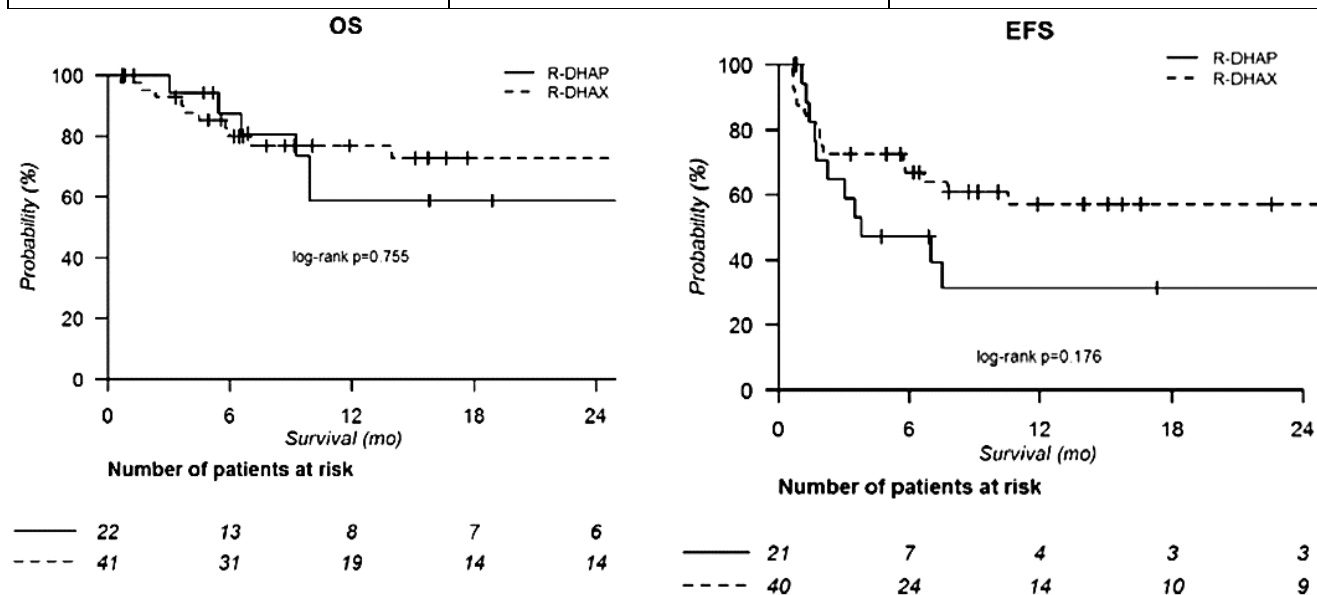
Stwierdzono istotne różnice w zakresie konieczności transfuzji krwi na korzyść schematu R-DHAOx (61,2% vs 43,3%, $p=0,03$)

Wyniki skuteczności klinicznej

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w zakresie skuteczności klinicznej pomiędzy pacjentami stosującymi schemat R-DHAP i R-DHAOx. Zestawienie wyników przedstawiono w formie tabelarycznej i graficznej poniżej.

Tabela 30. Zestawienie wyników odpowiedzi na leczenie oraz osób zakwalifikowanych do przeszczepu komórek macierzystych

Wyszczególnienie	R-DHAP	R-DHAOx
CR	8 (36,4%)	14 (40%)
PR	5 (22,7%)	9 (25,6%)
PD	8 (36,4%)	11 (31,4%)
Liczba osób włączonych do procedury ASCT	6 (27,3%)	12 (34,3%)



Rysunek 14. Przegląd przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) (Lacout 2020)

Podsumowanie autorów

W ramach publikacji porównano nefrotoksyczność u pacjentów stosujących schematy R-DHAP i R-DHAOx w leczeniu NHL z komórek B. Przy uwzględnieniu ograniczeń związanych z retrospektywnym charakterem analizy, wykazano iż schemat R-DHAOx ma lepszy profil bezpieczeństwa w zakresie funkcjonowania nerek w porównaniu z R-DHAP przy zachowaniu skuteczności tego drugiego.

Ionescu-Iltu 2019 – badanie retrospektywne

W ramach publikacji Ionescu-Iltu 2019 przedstawiono charakterystykę pacjentów oraz wyniki przeżycia całkowitego (OS) w populacji osób z rozpoznaniem DLBCL, u których stosowano schemat rytuksymab + bendamustyna (R-Benda) lub rytuksymab + gemcytabina + oksaliplatyna (R-GemOx) w ramach drugiej linii leczenia.

Spółród 702 pacjentów R-Benda stosowało 32 osób, natomiast R-GemOx – 10. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie charakterystyki porównywanych grup pacjentów. Mediana czasu obserwacji wyniosła odpowiednio 11,3 oraz 11,7 miesiąca.

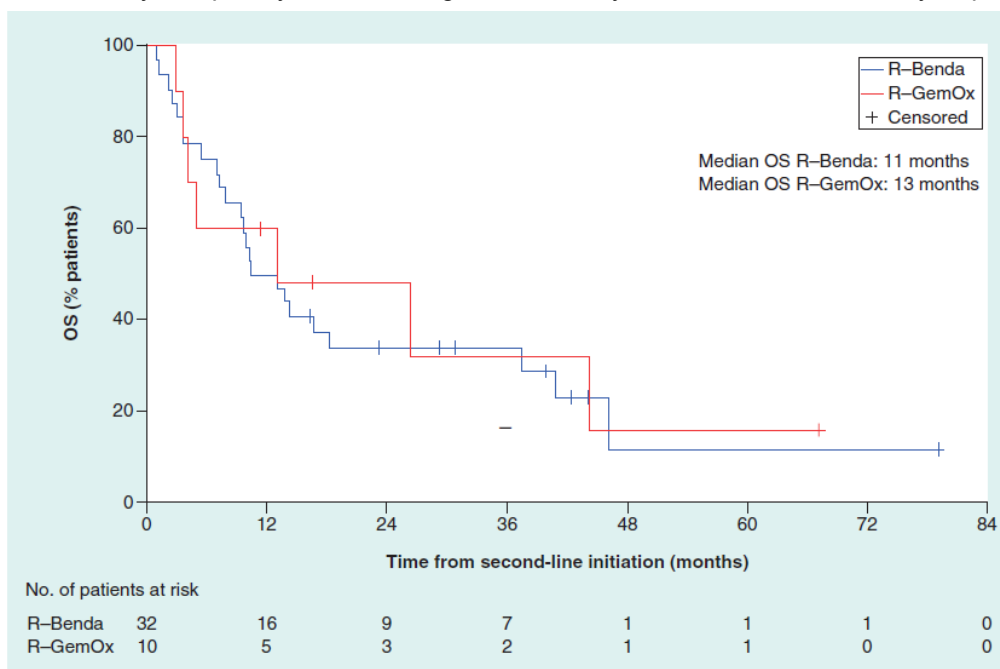
Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Przeżycie całkowite oraz współczynnik ryzyka dla określonych podgrup.

Populacja	Mediana OS	OS po 1 roku (95%CI)	HR* (95%CI)
R-Benda	11 mies.	50% (31,9-65,7)	0,68 (0,27-1,73), p=0,42
R-GemOx	13 mies.	60% (25-82,7)	

* zgodnie z analizą wieloczynnikową z zastosowaniem modelu Coxa

Poniżej przedstawiono wykres przeżycia całkowitego oszacowany z zastosowaniem metody Kaplana-Meiera.



Rysunek 15. Prawdopodobieństwo przeżycia (OS) od momentu rozpoczęcia terapii w drugiej linii leczenia u pacjentów z DLBCL (Ionescu-Iltu 2019)

W ramach analizy jedno- oraz wieloczynnikowej wykazano, że istotny statystycznie wpływ na przeżycie całkowite pacjentów ze zdiagnozowanym DLBCL leczonych w drugiej linii miało zastosowanie schematu R-CHOP. W porównaniu z innymi schematami leczenia, współczynnik ryzyka (HR) wyniósł odpowiednio 2,20 (95%CI: 1,00-4,84, p=0,05) oraz 2,49 (95%CI: 1,11-5,62, p=0,03) dla analizy jedno- i wieloczynnikowej.

Podsumowanie autorów

Przeprowadzone badanie na podstawie danych z rejestrów wykazało heterogeniczność terapii stosowanych w drugiej linii leczenia u pacjentów z rozpoznaniem DLBCL, a także wykazało niezaspokojoną potrzebę u pacjentów w chorobą nawrotową/oporną. Zgodnie z przedstawionymi wynikami, zaobserwowano zbliżony OS w przypadku analizowanych schematów leczenia (R-Benda i R-GemOx).

Tixier 2017 – badanie retrospektywne**Charakterystyka pacjentów**

Do analizy włączono 276 pacjentów, spośród których 63,4% płci męskiej. Średni wiek pacjenta wyniósł 56 lat (zakres 17-80). Najczęstszym rozpoznaniem histopatologicznym był chłoniak grudkowy – 29,3% pts oraz DLBCL – 23,6% pts.

Najczęściej stosowanym schematem leczenia był DHAP – łącznie u 168 pacjentów (60,9%), w tym 142 osób stosowało dodatkowo rytuksymab natomiast 26 stosowało schemat bez rytuksymabu. Pozostałe dane przedstawiono w formie tabelarycznej poniżej.

Tabela 32. Zastosowanie poszczególnych schematów terapeutycznych w analizowanej populacji

Typ chemioterapii	Liczba pacjentów (%) N = 276	Liczba cykli chemioterapii (%) N = 987	Mediana liczby cykli na 1 pacjenta
R-DHAP	142 (51.5)	524 (53.2)	4
DHAP	26 (9.4)	82 (8.2)	3
R-DHAOx	53 (19.2)	177 (18.0)	3
DHAOx	26 (9.4)	81 (8.2)	3
R-DHAC	26 (9.4)	112 (11.3)	4
DHAC	3 (1.1)	11 (1.1)	3

U części pacjentów (n=72) leczonych początkowo z zastosowaniem schematu DHAP, w związku z toksycznością terapii, dokonano zamiany cisplatyny na oksaliplatynę (n=39) oraz karboplatynę (n=33). Mediana liczby zastosowanych cykli wyniosła 3, natomiast mediana czasu pomiędzy cyklami wyniosła 24 dni.

Ocena toksyczności

W momencie kwalifikacji do leczenia u 254 pacjentów (92%) stwierdzono poprawne funkcjonowanie nerek. Niewydolność zaobserwowano u 97 pacjentów (35,1%), w tym 15 stopnia III i IV. Spośród tych osób, 87 leczono z zastosowaniem schematu zawierającego cisplatynę, 7 osób leczono schematem zawierającym karboplatynę, natomiast 6 osób stosowało leczenie skojarzone z oksaliplatyną. W przypadku 24 pacjentów stwierdzono przetrwałą niewydolność nerek, w tym 23 stosowało schemat DHAP, 1 osoba schemat DHAC. Łącznie zaobserwowano 581 zdarzeń o charakterze toksyczności. Wyniki, w podziale na zastosowany schemat, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Zestawienie toksyczności związanej z zastosowanymi schematami chemioterapii (Tixier 2017)

Wyszczególnienie	DHAP N=168 (%)	DHAOx N=79 (%)	DHAC N=29 (%)	p
Hematotoksyczność, n=195 pts	120 (71.4)	41 (51.9)	23 (79.3)	<0,005
Gorączka neutropeniczna	48 (28.6)	12 (15.2)	3 (10.3)	-
Anemia	79 (47.0)	12 (15.2)	12 (41.4)	-
Małopłytkowość	105 (62.5)	31 (39.2)	21 (72.4)	-
Zaburzenia układu pokarmowego, n=126 pts	75 (44.6)	40 (50.6)	4 (13.8)	<0,005
Stopnia I / II	48 (28.6)	36 (45.6)	4 (13.8)	
Stopnia III / IV	27 (16.0)	4 (5.0)	0	
Nefrotoksyczność, n=97 pts	84 (50.0)	5 (6.3)	6 (20.7)	<0,001
Stopnia II	69 (41.1)	5 (6.3)	6 (20.7)	
Stopnia III / IV	15 (8.9)	0	0	
Astenia, n=66 pts	38 (22.6)	15 (19.0)	6 (20.7)	>0,05
Stopnia I / II	29 (17.3)	12 (15.2)	5 (17.3)	
Stopnia III / IV	9 (5.3)	3 (3.8)	1 (3.4)	
Neuropatia obwodowa, n=76 pts	16 (9.5)	47 (59.5)	0	NA
Stopnia I / II	12 (7.1)	36 (45.6)	0	
Stopnia III / IV	4 (2.4)	11 (13.9)	0	
Ototoksyczność, n=21 pts	19 (11.3)	1 (1.3)	1 (3.4)	NA
Stopnia I / II	4 (2.4)	0	0	
Stopnia III / IV	15 (8.9)	1 (1.3)	1 (3.4)	

W ramach analizy wieloczynnikowej wykazano, iż istotnymi statystycznie czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia niewydolności nerek było zastosowanie cisplatyny (50% vs 10,2%, p <0,05) oraz płeć żeńska (44,6% vs 29,7%, p <0,05). Zaobserwowano również istotny statystycznie spadek liczby pacjentów z poprawną funkcjonalnością nerek w zależności od liczby podanych cykli schematu zawierającego cisplatynę (94% w cyklu 1. vs 77,6% w cyklu 4, p <0,05).

Podsumowanie autorów

W ramach publikacji podsumowano działanie toksyczne 3 pochodnych platyny (cisplatyny, karboplatyny i oksaliplatyny) w skojarzeniu z deksametazonem, cytarabiną ± rytuksymabem stosowanych u pacjentów z rozpoznaniem nawrotowego lub opornego chłoniaka Hodgkina i chłoniaka nie-Hodgkina. Najczęściej, niezależnie od zastosowanego schematu, obserwowano hematotoksyczność. Niewydolność nerek oraz toksyczność najczęściej obserwowano w przypadku osób leczonych schematem DHAP. Schematy oparte o karboplatynę i oksaliplatynę mogą stanowić alternatywę wobec cisplatyny w ramach schematu DHAP±R u osób z rozpoznaniem chłoniaka Hodgkina lub nie-Hodgkina kwalifikujących się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, z zastrzeżeniem konieczności monitorowania neurotoksyczności oksaliplatyny.

Wang 2020 – badanie retrospektywne

Informacje ogólne

Wieloośrodkowe badanie porównujące schematy P-GEMOX vs EPOCHL. Do badania włączano pacjentów z pozawęzłowym chłoniakiem z komórek T/NK typu nosowego nowozdiagnozowani wczesnego stopnia – I-II stopnia (ENKTL).

Wszyscy pacjenci byli leczeni 4-6 cyklami P-GEMOX lub EPOCHL w połączeniu z radioterapią.

Wyniki skuteczności klinicznej

Odpowiedź na leczenie

P-GEMOX vs EPOCHL

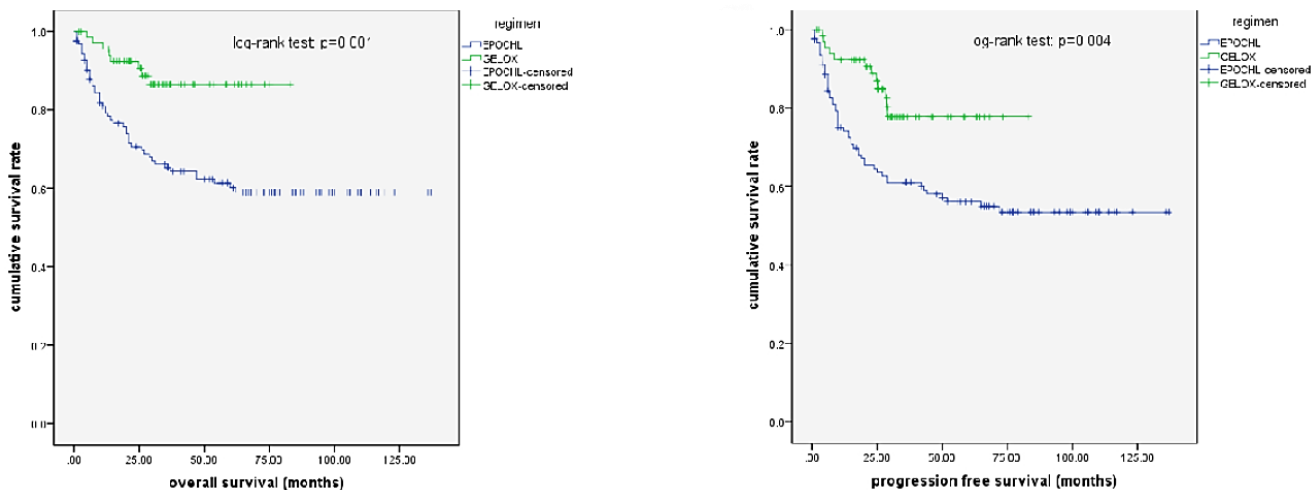
CR=75% vs 59,2%

ORR=100% vs 98,6%

Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji

5-letni OS=86,5% vs 64,3%, p=0,001

5-letni PFS=77,8% vs 60,9%, p=0,004



Rysunek 16 Krzywe przeżycia

Bezpieczeństwo

Neutropenia 3-4 stopnia: P-GEMOX 31% vs EPOCHL 75%, p<0,05

Najwięcej niehematologicznych zdarzeń niepożądanych było 1-2 stopnia, wszystkie były odwracalne i nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy grupami.

Wnioski autorów

Powyższe badanie retrospektywne przedstawiło, że schemat P-GEMOX może zapewnić lepsze korzyści z terapii u pacjentów we wczesnym stadium ENKTL niż schemat EPOCHL. Autorzy publikacji rekomendują stosowanie schematu P-GEMOX w skojarzeniu z radioterapią jako standardowa terapia pacjentów we wczesnym stadium ENKTL.

Wang 2015a – badanie retrospektywne**Informacje ogólne**

Badanie wieloośrodkowe dotyczące I linii leczenia - GELOX vs EPOCH + radioterapia. Włączano pacjentów z pozawęzłowym chłoniakiem z komórek T/NK typu nosowego nowozdiagnozowani, stopień IE-IIIE (ENKTL).

Mediana wieku w grupie GELOX: 42,5 lat (przedział 19-72 lata)

Mediana wieku w grupie EPOCH: 41 lat (przedział 18-69 lat)

IPI grupa ryzyka niskiego lub niskiego-średniego: GELOX 95%, EPOCH 98,1%

Pacjenci po dwóch cyklach CTH, którzy osiągnęli SD po 2 cyklach, PR po 4 cyklach lub CR po 6 cyklach mieli możliwość zastosowania IFRT.

Ogólna liczba cykli GELOX wyniosła 168, a EPOCH 248. Natomiast mediana liczby cykli na pacjenta to 4.

Wyniki skuteczności klinicznejOdpowiedź na leczenie

GELOX vs EPOCH

Po chemioterapii indukującej

ORR=87,5% vs 67,9%, p=0,047

CR=70% vs 41,5%, p=0,007

Po całej terapii

ORR=90% vs 90,6%, p=1,000

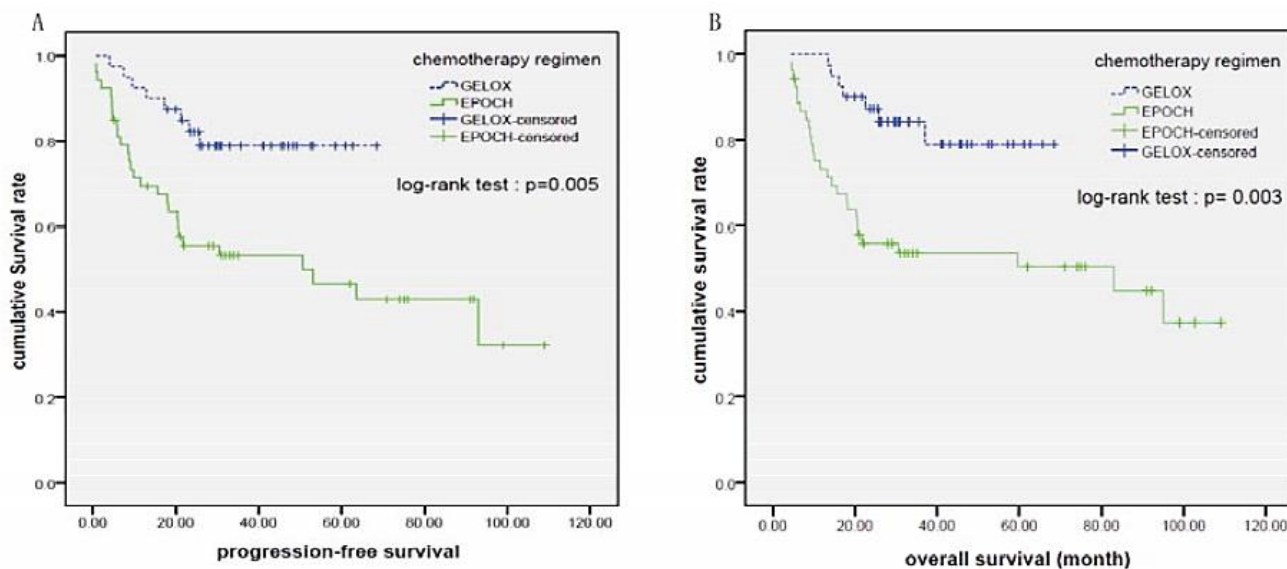
CR=80% vs 66,0%, p=0,166

Przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite

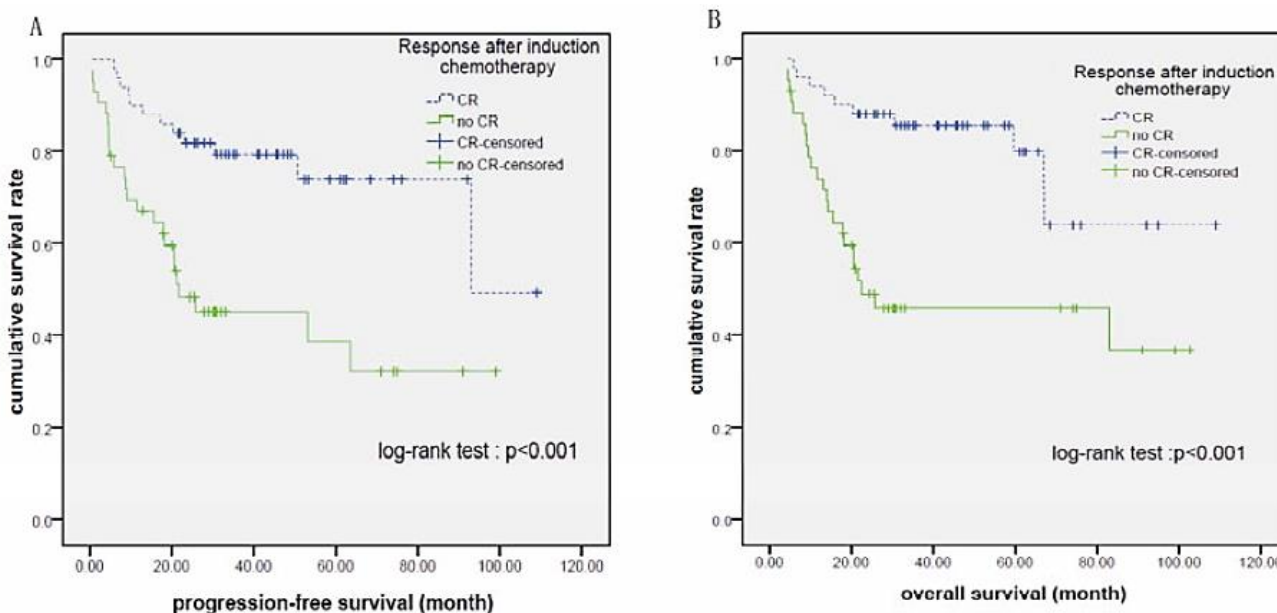
GELOX vs EPOCH

5-letni PFS=79% vs 46,5%, p=0,005

5-letni OS=78,9% vs 50,4%, p=0,003



Rysunek 17 Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS zgodnie ze schematem chemioterapii



Rysunek 18 Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS – odpowiedź po chemioterapii indukującej.

Bezpieczeństwo

W obu grupach żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych i nie wystąpiły zgony związane z leczeniem. Głównym działaniem niepożądanym była toksyczność hematologiczna. W grupie GELOX 25 (62,5%) pacjentów doświadczyło leukopenii 1/2 stopnia, a 5 (12,5%) pacjentów 3/4 stopnia. Podczas gdy toksyczność hematologiczna w grupie EPOCH była jeszcze poważniejsza, 36 (67,9%) i 15 (28,3%) pacjentów doświadczyło odpowiednio leukopenii 1/2 i 3/4 stopnia.

Inne toksyczności hematologiczne, takie jak niedokrwistość i małopłytkowość występowały rzadziej. U 20 (50,0%) pacjentów potwierdzono obniżony poziom fibrynogenu w grupie GELOX. Większość z nich była stopnia 1/2 i nie zaobserwowano krwawienia ani innych działań niepożądanych. Tylko 1 (2,5%) pacjent w grupie GELOX i 3 (5,7%) pacjentki w grupie EPOCH wykazywały nudności, wymioty lub biegunkę stopnia 3/4. Inne niehematologiczne działania toksyczne obejmowały hepatotoksyczność, kardiotoxyczność, hiperglikemię i alergię, które były umiarkowane i łagodne.

Wnioski autorów: Należy przeprowadzić badania prospektywne w celu oceny skuteczności długookresowego schematu GELOX oraz ogólną ocenę schematu GELOX jako optymalny schemat chemioterapii u pacjentów we wczesnym stadium ENKTL.

Liang 2014 – badanie retrospektywne

Informacje ogólne

Do badania włączano pacjentów z pozawęzłowym chłoniakiem z komórek T/NK typu nosowego nowozdiagnozowani, stopień IE-IIIE (ENKTL).

Mediana wieku pacjentów wynosiła 44 lata (17-80 lat). Wynik IPI 0-1: 94,7% pacjentów, a IPI 2-3: 5,3% pacjentów.

Większość pacjentów otrzymywała CHOP jako terapię indukcyjną (59,5%) przed 2005 rokiem, a w ostatnich latach (tzn. 2014 r. – data publikacji) więcej pacjentów stosuje EPOCH (23,8%) i GELOX (16,7%).

W badaniu pacjenci otrzymywali chemioterapię w skojarzeniu z radioterapią, nie otrzymało jej 28,9% pacjentów z grupy GELOX, 32,1% z grupy EPOCH i 27,4% z grupy CHOP.

Podawano maksymalnie 6-8 cykli chemioterapii.

Wyniki skuteczności klinicznej

Odpowiedź na leczenie

GELOX vs EPOCH

ORR=86,8% vs 68,5%, p=0,038

CR=68,4% vs 42,6%, p=0,011

CHOP

CR=31,8%, $p < 0,05$

Tabela 34 Wyniki skuteczności po chemio-radioterapii

Induction regimen	CR rate after chemoradiotherapy (%)	<i>P</i>	ORR after chemoradiotherapy (%)	<i>P</i>
GELOX (<i>n</i> = 27)	25 (92.6)	0.211	26 (96.3)	0.679
EPOCH (<i>n</i> = 37)	33 (89.2)		36 (97.3)	
CHOP (<i>n</i> = 98)	79 (80.6)		92 (93.9)	

Po chemio-radioterapii

GELOX vs EPOCH vs CHOP

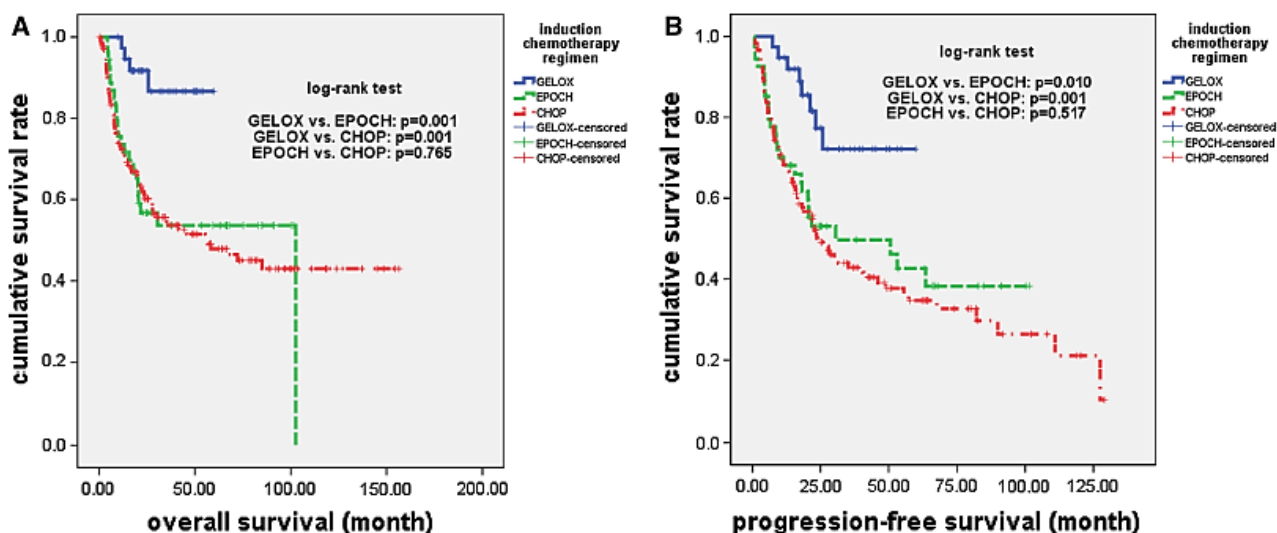
CR= 92,6% vs 89,2% vs 80,6%, brak IS

Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS)

GELOX vs EPOCH vs CHOP

3-letni OS=87% vs 54% vs 54%, $p < 0,05$ 3-letni PFS=72% vs 50% vs 43%, $p < 0,05$

Nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie różnic między EPOCH i CHOP w OS lub PFS ($p = 0,765$ dla OS i $0,421$ dla PFS).



Rysunek 19 Krzywe przeżycia

Bezpieczeństwo

Odnotowano 94 zgony, z czego 88 pacjentów zmarło ze względu na progresję choroby.

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane hematologiczne to neutropenia: 1-2 stopnia GELOX 65,8% vs EPOCH 67,9%, $p=0,961$ i 3-4 stopnia GELOX 13,2% vs EPOCH 28,3%, $p=0,156$.

Natomiast zdarzenia niepożądane niehematologiczne obserwowano częściej w grupie GELOX, chociaż większość z nich miała łagodne nasilenie np. zmniejszony fibrynogen 1-2 stopnia – GELOX 50% vs EPOCH 1,9%, $p=0,000$.

Tabela 35 Profil toksyczności dla schematów GELOX i EPOCH

Toxicity	Grade 1/2 (%)		P value	Grade 3/4 (%)		P value
	GELOX	EPOCH		GELOX	EPOCH	
Hematologic						
Neutropenia	65.8	67.9	0.961	13.2	28.3	0.156
Anemia	28.9	30.2	1.000	5.3	5.7	1.000
Thrombocytopenia	34.2	35.8	1.000	2.6	5.7	0.874
Non-hematologic						
Decreased fibrinogen	50.0	1.9	0.000	2.6	0	0.859
Hypoalbuminemia	23.7	22.6	1.000	2.6	0	0.859
Allergy	13.2	5.7	0.369	0	0	1.000
Hyperglycemia	10.5	13.2	0.977	0	1.9	1.000
Cardiotoxicity	5.3	7.5	1.000	0	0	1.000

Wnioski autorów: Wykazano że schemat GELOX znacznie poprawił wyniki u pacjentów z ENKTL z akceptowalną toksycznością w porównaniu do schematu EPOCH lub CHOP

7.2.3. Wyniki badań jednoramiennych

Zgodnie z informacją przedstawioną w rozdziale 7.2 poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę odnalezionych badań jednoramiennych wraz z głównymi wynikami dla analizowanej populacji pacjentów.

Tabela 36. Skrócowa charakterystyka badań jednoramiennych dla ocenianych wskazań.

Publikacja	Wskazanie (ICD-10)	Skrócona charakterystyka publikacji	Główne wyniki
C81			
Corazzelli 2013 (prospektywne) <i>abstrakt konferencyjny</i>	C81 C83.3	Liczba pacjentów: 95, w tym: <ul style="list-style-type: none"> Chłoniak Hodgkin'a (HL) – 61 pacj. (22 oporny i 39 nawrotowy HL) Agresywny B-komórkowy NHL – 34 pacj. (DLBCL – 26 pacj, FL3B – 4 pacj., MCL – 4 pacj.) Wiek: 51 lat Interwencja: R-GIFOX (rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna, ifosfamid) Liczba cykli leczenia: 3 Obserwacja: 28 mies (mediana)	Skuteczność <ul style="list-style-type: none"> Cała populacja ORR – 77% [95% CI, 65-86]; CR – 27 (44%); PR – 20; <PR – 9; PD – 5 <ul style="list-style-type: none"> HL: ORR – 85%, CR – 56% NHL: ORR – 71%, CR – 35% 3-letnie przeżycie bez niepowodzenia (FFS, failure-free survival) – 37% (95% CI, 24% to 50%), dla subpopulacji HL – 55%, NHL – 28% Bezpieczeństwo <ul style="list-style-type: none"> Toksyczność płytkowa st. IV – 11% Anemia st. IV – 14% Infekcje st. III – 18% Encefalopatia st. III – 4%
Ozdemir 2016 (prospektywne)	C81	Liczba pacjentów: 25 z nawrotowym/opornym chłoniakiem Hodgkin'a, w tym choroba oporna – 13 os, nawrotowa – 8 os. Wiek: 29 lat (mediana, zakres: 18 – 64) Interwencja: GEMOX (gemcytabina, oksaliplatyna) Liczba cykli leczenia: max. 6 Obserwacja: bd	Skuteczność <ul style="list-style-type: none"> ORR – 44%, CR – 2 pacj (8%), PR – 9 pacj. (36%), oporna/PD – 14 pacj. Mediana czasu do progresji – 3 mies. (zakres 1-40) Bezpieczeństwo <ul style="list-style-type: none"> Toksyczność hematologiczna st. ≥3: trombocytopenia – 36%, neutropenia – 16%, anemia – 8% Gorączka neutropeniczna – 1 pacj. Nie obserwowano zgonów
Manconi 2018 (retrospektywne) <i>abstrakt konferencyjny</i>	C83.3 C81	Liczba pacjentów: 83 z nawrotowym/opornym chłoniakiem, w tym: <ul style="list-style-type: none"> DLBCL – 41 pacj (49%) HL – 10 pacj (12%) MCL – 13 pacj. (15%) Inne indolentne chłoniaki – 15 pacj. (18%) PTCL – 4 pacj. (5%) Wiek: 59 (mediana, zakres: 22 – 79) Interwencja: DHAOx (deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna), RTX (w B-komórkowych chłoniakach) Liczba cykli leczenia: bd	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> Cała populacja ORR – 64%; CR – 48 pacj. (55%); PR – 8 pacj. (9%); brak odpowiedzi – 32 pacj. (36%) <ul style="list-style-type: none"> DLBCL: ORR – 71%, CR – 60%, PR – 11%, brak odpowiedzi – 29% (11 pacj.) Mediana PFS – 33 mies. (DLBCL: nie osiągnięto) 36-mies. OS – 54,5% (DLBCL: 45,5%; przeżycie lepsze u pacj. z DLBCL niż z HL, p<0,05) Bezpieczeństwo <ul style="list-style-type: none"> Toksyczność nie-hematologiczna st. >2 – 27 pacj. (33%), w tym najczęstsze: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i biegunka (6 przypadków, 8%), gorączka o nieustalonym pochodzeniu (17

			<p>przypadków, 21%), sepsa (3 przypadki, 4%), parestezja (5 pacj., 6%). U żadnego pacjenta nie obserwowano ostrej niewydolności nerek</p>
Rigacci 2010 (retrospektywne)	C81 C83.3	<p>Liczba pacjentów: 70 z nawrotowym/opornym agresywnym B-komórkowym NHL lub HL, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> DLBCL 47 pacj. (67%) HL – 23 pacj. (33%). <p>Wiek: 51 (mediana, zakres: 19 – 75) Interwencja: oksaliplatyna, cytarabina, deksametazon ±RTX Liczba cykli leczenia: mediana 4 (zakres 2-6) Obserwacja: mediana 21 mies. (zakres: 2-87 mies.) Klasyfikacja zaawansowania choroby wg. Ann Arbor: I – 7 pacj. (10%); II – 22 pacj. (31%), III – 20 pacj. (29%), IV – 21 pacj. (30%)</p>	<p>Skuteczność <u>Wyniki dla całej populacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ORR – 73% (51 pacj.); CR – 30 pacj. (43%); PR – 21 pacj. (30%); oporność na leczenie – 19 pacj. (27%) 2-letni OS – 71%, 5-letni OS – 58% 2-letni PFS – 44%, 5-letni PFS – 35%, <p><u>Wyniki w populacji NHL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ORR – 72%, CR – 18 pacj., PR – 16 pacj. 2-letni OS – 58%, 5-letni OS – 39% 2-letni PFS – 35%, 5-letni PFS – 23%, <p>Wyniki w populacji HL:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR – 74%, CR – 12 pacj, PR – 5 pacj. 2-letni OS – 95%, 5-letni OS – 89%, HL: 2-letni PFS – 64%, 5-letni PFS – 50%, <p>Bezpieczeństwo Toksyeczność st. 3/4:</p> <ul style="list-style-type: none"> neutropenia (25 przypadków, 36%), anemia (4 przypadki, 6%), trombocytopenia (26 przypadków, 37%), infekcje (1 przypadek, 1%)
Sibon 2011 (prospektywne)	C81	<p><u>Liczba pacjentów:</u> 34 po pierwszym nawrocie lub z opornym chłoniakiem Hodgkin'a Pacjenci po ABVD/EBVP (adriamycyna (doksorubicyna), bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna / epirubicyna, bleomycyna, winblastyna, prednizon) +/- radioterapia</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 33 lat (18-61)</p> <p><u>Interwencja:</u> IVOx (ifosfamid, etopozyd, oksaliplatyna) Pacjenci powyżej 65 r.ż. otrzymali terapię wysokodawkową, a następnie przeprowadzono u tych pacjentów ASCT.</p> <p><u>Mediana follow-up:</u> 5 lat (1,6-7)</p>	<p>Skuteczność ORR=76% CR=32% 5-letni OS=74% 5-letni EFS=63%</p> <p>Bezpieczeństwo Tylko trzech pacjentów (wszyscy >50 lat) miało hematoksyczność stopnia 4. wymagającą zmniejszenia dawki chemioterapii. U wszystkich pacjentów wystąpiło łysienie. Nudności i wymioty były odpowiednio kontrolowane. Nie zaobserwowano toksyczności nerek ani zapalenia pęcherza. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.</p>
Won 2020 (prospektywne)	C81	<p>Badanie otwarte, nierandomizowane, wieloośrodkowe II fazy. <u>Liczba pacjentów:</u> 36 z nawrotowym/opornym chłoniakiem Hodgkin'a</p>	<p>Skuteczność ORR=72,2%</p>

		<p><u>Mediana wieku:</u> 41 lat (19-75 lat)</p> <p><u>Interwencja:</u> ESHAOx (etopozyd, metyloprednizolon, wysokie dawki cytarabiny, oksaliplatyna) Maksymalnie 6 cykli powtarzane co 3 tygodnie Ogólnie podano 136 cykli <u>Mediana liczby cykli na pacjenta:</u> 3 cykle (1-6)</p> <p><u>Wcześniejsze leczenie:</u> schemat ABVD - doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna.</p> <p><u>Mediana follow-up:</u> 18.9 miesiący (0,7–63,3 msc.)</p>	<p>CR=33,3% PR=38,9% Czas do progresji (mediana): 34,9 msc.</p> <p>Bezpieczeństwo Najczęstsze hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. to: neutropenia (16/37, 43,2%), małopłytkowość (10/37, 27,0%). Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. to: nudności (3/37, 8,1%), anoreksja (2/37, 5,4%), zapalenie błon śluzowych (1/37, 2,7%) i wysypka skórna (1/37, 2,7%). Nie odnotowano zgonu związanego z leczeniem.</p>
C82			
Shade 2019 (retrospektywne) <i>abstrakt konferencyjny</i>	C82 (NHL) C83.3 (DLBCL)	<p>Liczba pacjentów: 140, z diagnozą nawrotowy/oporny B-NHL w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> DLBCL (Diffuse Large B-cell Lymphoma) – 88 (63%) HGBL – 10 (7%) Transformed Indolent Lymphoma (tNHL) – 40 (29%) FL3B – 2 (1%). <p>Wiek: 69 lat (mediana, zakres: 30 – 92) Interwencja: GemOx (gemcytabina/oksaliplatyna) ± RTX Liczba cykli leczenia: mediana 2 (zakres 1-12) Obserwacja: mediana 48,1 mies. Choroba pierwotnie oporna – 56 pacj. (40%); nawrót – 84 pacj. (60%)</p>	<p>Skuteczność</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR – 26% (37 pacj.), w tym dla: DLBCL – 22%, HGBL – 40%, tNHL – 35%, FL3B – 0%, CR – 15% (21 pacj.), PFS – 1,4 mies. (95%CI: 1,3, 1,8), <p>OS – mediana 7,8 mies. (95%CI: 5,5, 12,0), w tym: DLBCL – 7,5 mies., HGBL – 6,8 mies., tNHL – 10,2 mies., FL3B – 4,1 mies.</p>
Lignon 2010	Jak w C83		
C83			
Obrador-Hevia 2016 (retrospektywne)	C83.1 (MCL)	<p>Okres obserwacji: 2003-2015 Liczba pacjentów: 30, w tym: 10 w pierwszej linii leczenia, 20 jako terapia ratunkowa Wiek: mediana 70 (zakres 38-82) lat Ann Arbor III-IV: 28 (93%) Stan w skali MIPI: 57% ryzyko wysokie, 29% średnie, 14% niskie Interwencja: GemOx-R (gemcytabina 1000 mg/m², oksaliplatyna 100 mg/m², rytuksymab 375 mg/m²) w cyklach co 21 dni Średnia liczba linii terapii w kohorcie terapii ratunkowej: 1,8 (zakres: 1-5) Czas obserwacji: mediana 24 (zakres: 4-147) mies.</p>	<p>Skuteczność ORR - 83%, w tym</p> <ul style="list-style-type: none"> pierwsza linia: 80%, terapia ratunkowa: 83% <p>CR – 60%, PR – 23%, PFS – mediana 28 mies. (zakres: 18-37), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> pierwsza linia: 66 mies., terapia ratunkowa: 22 mies. <p>OS – mediana 37 (zakres: 7-67) mies., w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> pierwsza linia: nie osiągnięto, terapia ratunkowa: 20 mies. (p=0,05 względem I linii)
Cazelles 2021 (retrospektywne)	C83.3 (DLBCL)	<p>Okres obserwacji: maj 2002 - maj 2017 Liczba pacjentów: 196 z r/r DLBCL, w tym 32 pts po ASCT, 111 opornych na wcześniejsze linie leczenia** Wiek: mediana 72 (zakres 24-89) lat Ann Arbor III-IV: 166 (85%) Osób z podwyższonym ryzykiem w skali IPI: 123 (62,7%) Liczba wcześniejszych linii: mediana 1 (zakres 1-7), w tym ocenianą terapię otrzymało 113 pts jako II linia, 45 pts jako III linia a 38 pts w czwartej i kolejnej linii leczenia.</p>	<p>Skuteczność ORR:</p> <ul style="list-style-type: none"> po 4 cyklach: 54% po 8 cyklach: 38%, w tym CR: 33% <p><u>Wyniki całej populacji (n=196):</u> OS – mediana 10 mies. PFS – mediana 5 mies. OS po 2 latach - 32% (95%CI: 26-40) PFS po 2 latach - 18% (95%CI: 13-25)</p>

		<p>Interwencja: GemOx-R (gemcytabina 1000 mg/m², oksaliplatyna 100 mg/m², rytuksymab 375 mg/m²) w cyklach co 2 tygodnie, maksymalnie przez 8 cykli, z okresową oceną ORR po 4 cyklach.</p> <p>Czas od diagnozy do podania schematu: mediana 13 (zakres: 2-134) mies. (w tym w drugiej linii mediana 11 [zakres 2-86] mies.)</p> <p>Czas obserwacji: mediana 22 mies.</p> <p>36 (18%) pacjentów leczonych było wcześniej schematami zawierającymi platyny, z których 10 osiągnęło remisję całkowitą (CR) – odpowiedź na leczenie była zbieżna z całą kohortą</p>	<p>OS był istotnie wyższy w podgrupie pacjentów z brakiem oporności, młodszych (>75 lat), wcześniejszym chłoniakiem indolentnym oraz z IPI mniejszym niż 3.</p> <p><u>Wyniki subpopulacji z CR (n=64):</u> OS – mediana 40 mies. PFS – mediana 22 mies. OS po 2 latach - 66% (95%CI: 53-77) PFS po 2 latach - 50% (95%CI: 36-63)</p> <p>Bezpieczeństwo Toksyczność stopnia 3-4 – 31% pts</p>
Corazzelli 2013	Jak w C81		
Coviello 2016 (retrospektywne)	C81 C82 C83 (MCL) (DLBCL) C84	<p>Okres obserwacji: październik 2004 - styczeń 2016</p> <p>Liczba pacjentów: 83 z r/r chłoniakami po co najmniej jednej linii leczenia, w tym: 41 pts DLBCL, 10 HL, 13 MCL, 15 indolentny, 4 PTCL</p> <p>Wiek: mediana 59 (zakres 22-79) lat</p> <p>Interwencja: DHAOX (deksametazon 40 mg, oksaliplatyna 130 mg/m², cytarabina 2 g/m²)</p> <p>Czas obserwacji: mediana 56 mies.</p>	<p>Skuteczność <u>Wyniki dla całej populacji</u> OS – mediana 84 mies. OS po:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12 mies. – 74,5%, • 24 mies. – 64,3%, • 36 mies. – 54,5% <p>Niehematologiczne AEs stopnia >2 – 27 pts (33%)</p> <p><u>Wyniki dla DLBCL:</u> ORR – 71%, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR – 60%, • PR – 11% <p>OS – mediana 33 mies OS po:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12 mies. – 66,3%, • 24 mies. – 57,9%, • 36 mies. – 45,5% <p><u>Wyniki dla HL:</u> ORR – 40% OS – mediana 84 mies OS po:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12 mies. – 88,9%, • 24 mies. – 77,8%, • 36 mies. – 66,7%
Cultera 2010 (prospektywne) <i>abstrakt konferencyjny</i>	C82 C83 C84 C85	<p>Okres obserwacji: maj 2004 – grudzień 2009</p> <p>Liczba pacjentów: 59 z r/r chłoniakami nie-Hodgkina, w tym: 79% z dużych komórek B, 7% grudkowy, 1,8% limfoblastyczny (C83.5), 1,8% Burkitta (C83.7), 3,5% pierwotny przerzutowy z dużych komórek B, 7% obwodowy z komórek T</p> <p>Wiek: mediana 62 (zakres 24-88) lat</p> <p>Stan w skali IPI >3: pow. 50% osób (mediana = 3)</p> <p>Ann Arbor III-IV: wskazano, że większość</p> <p>Interwencja: GemOx-R (gemcytabina 1000-1750 mg/m², oksaliplatyna 100 mg/m², rytuksymab 375 mg/m²) w cyklach co 2 tygodnie</p> <p>Czas obserwacji: nie wskazano</p>	<p>Skuteczność ORR – 58%, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR – 14 pts • PR – 19 pts <p>OS – mediana 7 (zakres 1-38) mies. PFS – mediana 4 (zakres 0-67) mies.</p> <p>Bezpieczeństwo Niehematologiczne AEs stopnia 3-4: brak</p>
Gironella 2012 <i>abstrakt konferencyjny</i>	C83.1 (MCL)	<p>Okres obserwacji: brak informacji**</p> <p>Liczba pacjentów: 28 z r/r MCL, w tym 15 z nawrotowym MCL</p> <p>Wiek: mediana 68 (zakres 41-84) lat</p> <p>Ann Arbor III-IV: nie wskazano</p>	<p>Skuteczność ORR – 78,5%, w tym CR/uCR – 75% OS – mediana 30 mies PFS – mediana 18 mies.</p>

		Liczba wcześniejszych linii leczenia: mediana 1 (zakres 1-4) Interwencja: GemOx-R (gemcytabina 1000 mg/m ² , oksaliplatyna 100 mg/m ² , rytuksymab 375 mg/m ²) co 2 tygodnie w 8 cyklach Czas obserwacji: mediana 23 mies.	
Hoffman 2010 <i>abstrakt konferencyjny</i>	C83	Badanie fazy 1/2 w celu określenia MTD dla oksaliplatyny oraz określenia współczynnika odpowiedzi na leczenie (ORR) Liczba pacjentów: 1 faza: 14 pts, 2 faza 40 pts - łącznie 54 pts z rozpoznaniem MCL lub chłoniaka indolentnego Wiek: mediana 69 (zakres 31-82) Wcześniejsze linie leczenia: mediana 2 (zakres 1-10) Interwencja: GemOx-R (gemcytabina 1000 mg/m ² , oksaliplatyna 70 mg/m ² , rytuksymab 375 mg/m ²) w 4 cyklach po 28 dni. GemOx podawano w 1 i 15 dniu cyklu. Czas obserwacji: mediana 16 mies.	Skuteczność W fazie 1 ustalono dawkowanie na 70 mg/m ² (wykazano 3 DLT dla dawki 80 mg/m ²) ORR – 21/25 pts, brak CR TTF – mediana 8 mies. OS – mediana ok. 31 mies. Bezpieczeństwo AEs stopnia 3-4 (dane dla 28 pts): <ul style="list-style-type: none"> • małopłytkowość – 11 pts, • leukopenia - - 11 pts, • neutropenia – 12 pts, • anemia – 7 pts
Lignon 2010a (retrospektywne)	C82 C83 C88	Okres obserwacji: styczeń 2003 – grudzień 2008 Liczba pacjentów: 91 z r/r chłoniakiem nie-Hodgkina z komórek B, w tym: 42 DLBCL, 30 FL, 7 MCL, 4 MZL lub typu MALT, 2 węzłowy MZL, 4 mały chłoniak limfocytowy, 2 chłoniak limfoplazmatyczny /choroba Waldenströma Wiek: mediana 60 (zakres 28-82) lat Ann Arbor III-IV: 71 (80%) Stan zdrowia (nie wskazano skali, prawdopodobnie ECOG) ≥2: 15 (17%) pts Wcześniejsze linie leczenia: mediana 3 (zakres 1-7) Interwencja: R-DHAX (rytuksymab 375 mg/m ² , oksaliplatyna 100 mg/m ² , cytarabina 2 g/m ² , deksapetazon 40 mg) co 21 dni, liczba cykli uzależniona od strategii leczenia (planowany przeszczep HDT/ASCT) oraz toksyczności terapii, dawkowanie dostosowano w przypadku 21 pts, głównie w zakresie oksaliplatyny – maksymalnie zastosowano 7 cykli terapii Czas obserwacji: mediana 23 mies.	Skuteczność <u>Analiza całej populacji</u> ORR – 75% (CR/uCR 57%), w tym: <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu drugiej linii – 80%, • w leczeniu powyżej drugiej linii – 70% <ul style="list-style-type: none"> • DLBCL: 21 CR/uCR, 4 PR; • FL: 18 CR/uCR, 9 PR; • MCL: 6 CR, 1 PR OS po 2 latach – 75% PFS po 2 latach – 43% Toksyeczność stopnia 3-4: <ul style="list-style-type: none"> • neutropenia – 40 pts, • anemia – 9 pts, • małopłytkowość – 43 pts, • neurotoksyczność 8 pts Określono śmiertelność związaną z leczeniem (<i>treatment-related mortality</i>) na 2% <u>Wyniki stratyfikowane względem konsolidacji HDT/ASCT (TAK/NIE)</u> OS po 2 latach - 95% / 56% PFS po 2 latach – 69% / 14% <u>Wyniki stratyfikowane względem histologii u pacjentów po HDT/ASCT</u> DLBCL: <ul style="list-style-type: none"> • OS po 5 latach – 100% • PFS po 5 latach – 75% FL: <ul style="list-style-type: none"> • OS po 5 latach – 85% • PFS po 5 latach – 43%
Lopez 2007 (prospektywne)	C83.3	Okres obserwacji: wrzesień 2004 – wrzesień 2006 Liczba pacjentów: 32 z DLBL, w tym 13 opornych i 19 z nawrotem choroby Wiek: mediana 69 (zakres 32-85) lat	Skuteczność ORR – 43%, w tym CR: 34% OS – mediana 9,1 (95%CI: 3-15) mies

		<p>Wcześniejsze linie leczenia: średnia 1,72 Ann Arbor III-IV: 24 (75%) pts a-IPI >2: 22 (69%) pts Stan zdrowia (ECOG) >2: 11 (34%) pts Interwencja: GemOx-R (gemcytabina 1000 mg/m², oksaliplatyna 100 mg/m², rytuksymab 375 mg/m²) podawane w cyklach co 15 lub 21 dni (u 26 pts stosowano cykle trwające 21 dni) – mediana 4 (zakres 2-8) Czas obserwacji: mediana 13 (zakres 5-25) mies.</p>	<p>OS po 12 mies. – 41% (95%CI: 22-60) PFS po 12 mies. – 29% (95%CI: 12-46) Bezpieczeństwo Toksyeczność stopnia 3-4: <ul style="list-style-type: none"> neurotoksyczność – 2 (7%) pts neutropenia – 13 (43%) pts, małopłytkowość – 12 (43%) pts, anemia – 1 (3%) pts </p>
<p>Lopez-Hernandez 2013 (prospektywne) <i>abstrakt konferencyjny</i></p>	<p>C83.1 (MCL) C83.3 (DLBCL)</p>	<p>Analiza interim badania fazy 2 (brak pełnej publikacji w domenie publicznej) Liczba pacjentów: 49, w tym 35 poddano ocenie, u których zdiagnozowano: DLBCL – 19 (54%) pts, MLC – 16 (46%) pts, 15 z chorobą oporną i 20 z nawrotową. Maksymalna liczba wcześniejszych linii leczenia – 2 Interwencja: D-GemOx-R (deksametazon 20mg, gemcytabina 1000 mg/m², oksaliplatyna 100 mg/m², rytuksymab 375 mg/m²) w cyklach co 14 dni. W przypadku wystąpienia odpowiedzi, ocenionej po 4 cyklach, podawano 2 dodatkowe cykle u osób z CR i 4 cykle z PR Liczba cykli: mediana 8 (zakres 2-8)</p>	<p>Skuteczność ORR: <ul style="list-style-type: none"> DLBCL – 42% (CR: 39%), MCL – 69% (CR: 62%) Bezpieczeństwo Toksyeczność stopnia 3-4 (na 215 cykli): <ul style="list-style-type: none"> małopłytkowość – 31 (14%) cykli, anemia – 6 (2,8%), neutropenia – 5 (2,3%) infekcje - 3 </p>
<p>Manconi 2019 (retrospektywne)</p>	<p>C83.3</p>	<p>Okres obserwacji: październik 2004- październik 2014 Liczba pacjentów: 53 z r/r DLBCL, w tym 24 z nawrotem i 29 z chorobą oporną Wiek: powyżej 18 lat, w tym 26% powyżej 65 r.ż. Ann Arbor II-IV: 28 (64%) pts IPI ≥ 3: 39 (74%) pts Wcześniejsze linie leczenia: mediana 1 Interwencja: R-DHAOX (rytuksymab 375 mg/m², deksametazon 40 mg, oksaliplatyna 130 mg/m², cytarabina 2 g/m²) w cyklach co 21 dni + profilaktyka G-CSF 5 mg/kg od dnia 8 do osiągnięcia bezwzględnej liczby neutrofilii (ANC) >2x10⁹/mmc. Po 2 cyklach przeprowadzano ocenę okresową, w przypadku wykazania minimum częściowej odpowiedzi (PR) stosowano 2 dodatkowe cykle. Liczba cykli: mediana 3 Czas obserwacji: mediana 62 mies. <i>W publikacji uwzględniono część populacji objętej innym badaniem (Coviello 2016) Dodatkowo w wyżej wymienionym doniesieniu nie wskazano, że pacjenci stosowali dodatkowo rytuksymab</i></p>	<p>Skuteczność ORR – 60%, (CR 49%, PR 11%), w tym: <ul style="list-style-type: none"> chorzy po nawrocie choroby – 79%, chorzy z chorobą oporną – 45% OS – mediana 30,53 (95%CI: 11,5-49,55) mies, w tym: <ul style="list-style-type: none"> chorzy po nawrocie choroby – 30,5 mies chorzy z chorobą oporną – 19,9 mies. OS po 3 latach – 40,5%, w tym: <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów z CR – 69,7%, u pacjentów z PR – 22,2% u pacjentów bez ORR – 9,4% PFS po 3 latach – 32,6% (w grupie z ORR – 59,6%), w tym: <ul style="list-style-type: none"> chorzy po nawrocie choroby – 69,8%, chorzy z chorobą oporną – 48,9% </p>
<p>Mounier 2013 (prospektywne)</p>	<p>C83</p>	<p>Okres obserwacji: sierpień 2003 – styczeń 2009 Liczba pacjentów: 49 pts (48 poddano ocenie) z r/r DLBCL, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokodawkowej, w tym 6 pierwotnie opornych, 43 po nawrocie Wiek: mediana 69 (zakres 41-77) lat Ann Arbor III-IV: 43 (88%) pts Stan w skali Saa-IPI >2: 37 (76%) pts Interwencja: GemOx-R (gemcytabina 1000 mg/m², oksaliplatyna 100 mg/m², rytuksymab 375 mg/m²) co 2 tygodnie w 8 cyklach, z okresową oceną ORR po 4 cyklach Mediana czasu od ostatniej terapii: 14 (zakres 1-130) mies. Czas obserwacji: mediana 65 mies. <i>Zgodnie z przedstawionymi informacjami z weryfikacji histopatologicznej, wśród osób z chorobą nawrotową stwierdzono 23 pts DLBCL-NOS, 2 pts DLBCL+FL, 1 DLBCL bogaty w komórki T/histiocyty.</i></p>	<p>Skuteczność ORR: <ul style="list-style-type: none"> po 4 cyklach – 61% (95%CI: 45-74), po 8 cyklach – 46% (95%CI: 31-61), w tym CR - 38% DOR - mediana 10 mies. PFS – mediana 5 mies. OS – mediana 11 mies. PFS po 5 latach – 13% (95%CI: 5-24) OS po 5 latach – 14% (95%CI: 6-26) Bezpieczeństwo Toksyeczność stopnia 3-4 (na 273 cykli terapii): <ul style="list-style-type: none"> neutropenia – 73% małopłytkowość – 44% neurotoksyczność – 4 pts </p>

Oh 2016 (prospektywne)	C83 (MZL) C88 (MALT)	Badanie fazy 2 Okres obserwacji – luty 2010 – lipiec 2013 Liczba pacjentów: 38 pts, w tym ocenie poddano 34 osób, z których 7 (20,6%) MZL, a 27 (79,4%) MALT Wiek: mediana 53 (zakres 27-74) lat Ann Arbor III-IV: 23 (67,7%) pts Stan w skali IPI ≥ 2 : 15 (34,1%) pts Interwencja: Ox-P (oksaliplatyna 130 mg/m ² , prednizon 100 mg/dzień w dniach 1-5) w maksymalnie 6 cyklach co 21 dni Liczba cykli: mediana 6 (zakres 1-6) Liczba linii wcześniejszych terapii: mediana 1 (zakres 1-2) Czas obserwacji: mediana 26,7 (zakres 1,2-176,1) mies	Skuteczność ORR – 64,7% (95%CI: 48-82), w tym: <ul style="list-style-type: none"> • CR – 20,6%, • PR – 44,1% PFS – mediana 14,2 (95%CI: 2,1-26,3) mies. OS – mediana nie osiągnięto OS po 3 latach – 77,7% OS po 5 latach – 72,2% Bezpieczeństwo Toksyczność stopnia 3-4 (na 179 cyklach): <ul style="list-style-type: none"> • neutropenia – 6 (3,3%) • małopłytkowość – 2 (1,1%) Toksyczność stopnia 3-4 (na 34 pts) <ul style="list-style-type: none"> • anoreksja – 1 (2,9%) • nudności – 2 (5,9%) • wymioty – 2 (5,9%)
Park 2011 (prospektywne)	C83 (MCL) (DLBCL)	Badanie fazy 2 Okres obserwacji: wrzesień 2007 – lipiec 2008 Liczba pacjentów: 27 pts z chorobą oporną (7) lub nawrotową (20), w tym: DLBCL – 24 pts, MCL – 3 pts. Wyniki przedstawiono dla 26 pts. Wiek: mediana 54 (zakres 18-75) Ann Arbor III-IV: 14 (51,0%) pts Stan w skali IPI ≥ 2 : 18 (66,7%) pts Wcześniejsze linie leczenia: mediana 1 (zakres 1-2) Interwencja: GIDOX (gemcytabina 1000 mg/m ² , ifosfamid 2000 mg/m ² , deksametazon 40 mg, oksaliplatyna 130 mg/m ²) w maksymalnie 6 cyklach co 21 dni. Po 3 cyklach oceniano odpowiedź na leczenie - w przypadku ORR pacjenci otrzymywali HDC-ASCT, natomiast pozostali kolejne 3 cykle GIDOX Czas obserwacji: mediana 13,6 mies	Skuteczność ORR: <ul style="list-style-type: none"> • po 3 cyklach – 51,8% (95%CI: 32-71,6) • po 6 cyklach (łącznie z grupą HDC-ASCT) – 44,4% (CR 37%; PR 7,4%) PFS – mediana 6,2 (95%CI: 0,9-11,5) mies., w tym: <ul style="list-style-type: none"> • chorzy po nawrocie choroby – 6,5 mies • chorzy z chorobą oporną – 1,7 mies. Bezpieczeństwo Toksyczność stopnia 3-4 (na 88 cyklach): <ul style="list-style-type: none"> • neutropenia – 48,9%, • małopłytkowość – 29,5%, • anemia – 13,6% • infekcja – 4 pts
Rigacci 2010	Jak w C81		
Shade 2019	Jak w C82		
Shen 2018 (prospektywne)	C83.3 (DLBCL)	Badanie fazy 2 Okres kwalifikacji: 22 sierpnia 2012 – 31 grudnia 2015, follow-up 1 lipca 2017 r. Liczba pacjentów: 60 pacjentów wcześniej nieleczonych z rozpoznaniem DLBCL w wieku powyżej 70 lat lub osoby powyżej 60 r.ż. w złym stanie (ECOG ≥ 2) Wiek: 75 lat (mediana, IQR: 70-80), w tym 14 pts <70 r.ż. Ann Arbor III-IV: 36 (60%) pts Stan w skali IPI ≥ 2 : 41 (68,3%) pts (100 % w skali NCCN-IPI) Interwencja: GemOx-R (gemcytabina 1000 mg/m ² , oksaliplatyna 100 mg/m ² , rytuksymab 375 mg/m ²) w maksymalnie 6 cyklach co 14 dni. Pacjenci w złym stanie (ECOG ≥ 2) stosowali dodatkowo prednizon 60 mg przed pierwszym cyklem Liczba cykli: mediana 5 (zakres 2-6) Czas obserwacji: mediana 45 (IQR: 33-52)	Skuteczność ORR – 75%, w tym 47% CR, 28% PR PFS po 3 latach – 49% (95%CI: 35-63) OS po 3 latach – 65% (95%CI: 53-77) Wykazano brak istotnych różnic w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji w zależności od wieku pacjenta w podziale na grupy poniżej i powyżej 70 r.ż. (odpowiednio p=0,32 i p=0,14) Bezpieczeństwo Toksyczność stopnia 3-4: <ul style="list-style-type: none"> • neutropenia – 9 (15%) pts, • małopłytkowość – 5 (8%) pts, • anemia – 4 (7%) pts, • gorączka neutropeniczna – 3 (5%) pts,

		<p>A 3-year progression-free survival: 49% (95% CI 35-63)</p> <p>Progression-free survival (%)</p> <p>Number at risk: 60, 38, 28, 16, 10, 0</p> <p>B 3-year overall survival: 65% (95% CI 53-77)</p> <p>Overall survival (%)</p> <p>Time since enrolment (months): 0, 12, 24, 36, 48, 60</p> <p>Number at risk: 60, 51, 39, 25, 17, 0</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zmęczenie – 5 (8%) pts, • wymioty – 3 (5%) pts, • biegunka – 1 (2%) pts, • neurotoksyczność – 1 (2%) pts, • niewydolność serca – 1 (2%) pts, • podwyższony poziom kreatyniny – 1 (2%) pts
Witzig 2017	C83 (MCL) (DLBCL)	<p>Rysunek 20. Przeżycie wolne od progresji (PFS, A) oraz przeżycie całkowite (OS, B)</p> <p>Badanie długoterminowej skuteczności leczenia pacjentów z chłoniakami rozlanymi z komórek B (C83) leczonych z zastosowaniem schematu R-DHAOX (w publikacji jako ROAD)</p> <p>Okres włączania pacjentów do badania – sierpień 2006 – lipiec 2008</p> <p>Liczba pacjentów: 45 z opornym lub nawrotowym chłoniakiem nie-Hodgkina z komórek B CD20 pozytywnym, w tym DLBCL – 40, MCL – 4, chłoniak po transformacji – 1</p> <p>Wiek: 69 (mediana, zakres 23-77)</p> <p>Ann Arbor III-IV: 24 (53%) pts</p> <p>Stan w skali IPI ≥ 2: 31 (87%)</p> <p>Interwencja: : R-DHAOX (rytuksymab 375 mg/m² (tylko 1 cykl), deksametazon 40 mg, cytarabina 2g/m², oksaliplatyna 130 mg/m²) w cyklach co 21 dni – maksymalnie 6 cykli.</p> <p><i>W ramach oceny okresowej po 2 cyklach pacjenci wykazujący odpowiedź na leczenie mogli być skierowani na leczenie z zastosowaniem przeszczepu komórek macierzystych (zastosowano u 20 pacjentów) lub mogli otrzymać dodatkowe 4 cykle R-DHAOX.</i></p> <p>Liczba cykli: mediana 2 (zakres 1-6), w tym 87% otrzymało 2 cykle</p> <p>Mediana czasu od diagnozy do terapii ROAD: 11,6 mies (zakres 0,3-82,9).</p> <p>Czas obserwacji: mediana 61 mies (zakres 17-72)</p>	<p>Skuteczność</p> <p>ORR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po 2 cyklach – 58% (95%CI: 44-74), w tym: 8/45 pts CR, 18/45 pts PR • po 6 cyklach – 71% (95%CI: 56-84%), w tym: 12/45 pts CR, 20/45 pts PR <p>OS – mediana 26 mies. (95%CI: 7,3-nie osiągnięto)</p> <p>PFS – mediana 11 mies. (95%CI: 6-104)</p> <p>OS po 5 latach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w całej kohorcie - 42% • u osób po otrzymaniu przeszczepu – 69% <p>PFS po 5 latach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w całej kohorcie – 33% • u osób po otrzymaniu przeszczepu – 68% <p>Bezpieczeństwo</p> <p>Toksyczność stopnia 3-4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • małopłytkowość – 26 pts (57,8%) • neutropenia – 19 pts (42,2%) • anemia – 7 pts (15,6%) • gorączka neutropeniczna – 8 pts (17,8%) • zapalenie płuc – 4 pts (8,8%) • sepsa – 2 pts (4,4%) • neurotoksyczność – 3 pts (6,6%) • zmęczenie – 7 pts (15,5%) • odwodnienie – 5 pts (11,1%)

		<p>A Overall Survival Events/Total Median (95% CI) Time-Point KM Est (95% CI) 26/45 2.2 (0.6-NE) 5 Years 41.7 (35.5-59.1%)</p> <p>A Progression-Free Survival Events/Total Median (95% CI) Time-Point KM Est (95% CI) 29/45 0.9 (0.5-8.7) 5 Years 32.8 (21.2-50.9%)</p> <p>B Overall Survival from SCT Events/Total Median (95% CI) Time-Point KM Est (95% CI) 7/20 8.4 (NE-NE) 5 Years 68.8 (50.9-93.0%)</p> <p>B Progression-Free Survival Events/Total Median (95% CI) Time-Point KM Est (95% CI) 7/20 8.4 (2.6-8.4) 5 Years 67.7 (49.4-92.8%)</p> <p>Rysunek 21. Wykresy przeżycia całkowitego (<i>Overall survival</i>) oraz przeżycia wolnego od progresji (<i>progression-free survival</i>) dla całej kohorty (A) oraz dla populacji po zastosowaniu przeszczepu komórek macierzystych (B)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • biegunka – 4 pts (8,9%) • zmęczenie – 5 pts (11,1%) • wymioty – 5 pts (11,1%)
C84			
<p>Cai 2015 Hui-Qiang 2015 abstrakt konferencyjny</p>	<p>C84.4 (ENKTL)</p>	<p>Badanie pilotażowe <u>Liczba pacjentów:</u> 56 nowozdiagnozowanych stopnia I/II z pozawęzłowym chłoniakiem z komórek T/NK typu nosowego (ENKTL)</p> <p><u>Interwencja:</u> P-GEMOX (gemcytabina i.v. 1000 mg/m² w dniu 1. i 8., oksaliplatyna i.v. 100 mg/m², pegaspargaza i.m. 2000 IU/m² 1 dnia. co 3 tygodnie w skojarzeniu z radioterapią (EIFRT) po 4 cyklach leczenia P-GEMOX.</p> <p><u>Mediana follow-up:</u> 35,2 msc. (przedział 10,6-51,4 msc.)</p>	<p>Skuteczność P-GEMOX ORR=89,3% CR=62,5% PR=26,8% Po EIFRT ORR=94,6% CR=89,3% 4-letni OS=90,7% 4-letni PFS=89,1% OS i PFS pacjentów w stadium I były lepsze niż pacjentów w stadium II.</p> <p>Bezpieczeństwo Nie zaobserwowano zgonu związanego z leczeniem. Nie wystąpiły reakcje alergiczne. Częstymi działaniami toksycznymi (>50%) były neutropenia (80,3%), małopłytkowość (55,3%), hipoproteinemia (75,0%). Wskaźnik spadku fibrynogenu wyniósł 44,6%. Najczęstszymi działaniami toksycznymi III/IV stopnia (>10%) były: granulocytoza (23,2%), małopłytkowość (19,6%) i hipoproteinemia (10,7%).</p>

<p>Corazzelli 2013a abstrakt konferencyjny</p>	<p>C84.4 (PTCL NOS, AITL, ENKTL) C84.1 (zespół Sézary'ego)</p>	<p><u>Liczba pacjentów:</u> 34 (PTCL NOS - chłoniak z obwodowych komórek T bliżej nieokreślonego n=16, AITL - chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny n=7, pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T n=5, SS - zespół Sézary'ego n=6) <u>Wynik w skali IPI:</u> grupa ryzyka średnio dużego – 62%, dużego 38% <u>Mediana wieku:</u> 63 lata (42-80) Wszyscy pacjenci otrzymali ogólnie 172 cykły leczenia, mediana=6 (2-6 cykli). 5 pacjentów otrzymało <4 cykli, ze względu na progresję choroby (n=4) lub zgon (n=1). <u>Interwencja:</u> 6 cykli co dwa tygodnie GIFOX - gemcytabina, ifosfamid, oksaliplatyna (gemcytabina 1000 mg/m², oksaliplatyna 130 mg/m², ifosfamid 5 g/m² jako 24-godzinna infuzja, G-CSF DD 7-11) z mobilizacją komórek macierzystych (SC) w 3 cyklu u pacjentów kwalifikujących się do ASCT (autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych).</p>	<p>Skuteczność: Ogólny wskaźnik odpowiedzi: 82% (95% CI 66-92) CR=22 pacjentów PR=6 pacjentów 5-letni PFS = 48% (95% CI 28-65) Mediana PFS dla pacjentów bez przeszczepu: 15 msc. 4-letnie przeżycie wolne od choroby: 58%.</p> <p>Bezpieczeństwo Istotnymi działaniami toksycznymi były małopłytkowość – stopień IV (13%), niedokrwistość – stopień IV (23%), zakażenie – stopień III/IV (29%/6%), encefalopatia – stopień III (6%).</p>
<p>Gao 2013 (prospektywne)</p>	<p>C84.4 (ENKTL)</p>	<p><u>Liczba pacjentów:</u> 61 pacjentów z pozawęzłowym chłoniakiem z komórek T/NK typu nosowego (ENKTL), w tym 36 nowozdiagnozowanych i 25 pacjentów z oporną/nawrotową chorobą. Odpowiedź można było ocenić u 55 pacjentów (po 4 cyklach – mediana).</p> <p><u>Interwencja:</u> P-GEMOX (w badaniu nazwane PEG-ASP+Gemox) gemcytabina 1000 mg/m² w dniu 1. i 8., oksaliplatyna 130 mg/m², pegaspargaza 2500 IU/m² 1 dnia. co 3 tygodnie, maksymalnie 6 cykli, w tym 3 cykle chemioterapii indukującej dla pacjentów w stopniu IE/IIIE, a w następnej kolejności przeprowadzenie radioterapii. Pacjentom z oporną/nawrotową chorobą po osiągnięciu dobrej odpowiedzi rekomendowano przeprowadzenie przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymali ogólnie 187 cykli leczenia.</p> <p><u>Mediana follow-up:</u> 16,2 miesiące <u>Mediana czasu follow-up dla pacjentów wcześniej nieleczonych:</u> 19,6 miesiące (4-39,5) <u>Mediana czasu follow-up dla pacjentów z oporną/nawrotową chorobą:</u> 18,7 miesiące (4,5-36,2 msc.),</p>	<p>Skuteczność <i>Populacja ogólna</i> ORR=90,9% (50/55) CR=60% (33-55) roczny OS=88,2% 2-letni OS=83,2% roczny i 2-letni PFS=85,2%.</p> <p><i>Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych</i> ORR=94% (31/33) CR=66,7% (22/33) PR=27,3% (9/33), roczny i 2-letni OS=94% roczny i 2-letni PFS=93,9%</p> <p><i>Populacja pacjentów z oporną/nawrotową chorobą</i> OR=86,4% (19/22) CR=50% (11/22) roczny OS=60,4% 2-letni OS=70,4% roczny i 2-letni PFS=72,7%</p> <p>Bezpieczeństwo Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 1. i 2. była następująca: neutropenia 69,6%; wymioty 39,5%; wzrost aktywności aminotransferaz 37,9%. Działania niepożądane stopnia 3. i 4. były rzadkie.</p>
<p>Guo 2014 (retrospektywne)</p>	<p>C84.4 (ENKTL)</p>	<p><u>Liczba pacjentów:</u> 55 nowozdiagnozowanych z pozawęzłowym chłoniakiem z komórek T/NK typu nosowego (ENKTL)</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 41 lat (przedział 15-69 lat) Większość pacjentów miała dobry wynik w ECOG i międzynarodowym wskaźniku prognostycznym oraz wczesną fazę choroby według systemu Ann Arbor.</p> <p><u>Interwencja:</u> schemat GOLD 14-dniowy (gemcytabina 1000 mg/m² w 1. dniu, oksaliplatyna 100 mg/m² w 1.dniu, L-asparaginaza 10000 U/m² w dni 1-5, deksmetazon 20 mg dwa razy dziennie w dni 1-4)</p> <p>25 pacjentów otrzymało radioterapię.</p>	<p>Skuteczność ORR=91% (48/55) CR=62% (34/55) PR=29% (15/55) SD=4% (2/55) Progresja choroby=5% (3/55) U wszystkich pacjentów wskaźnik przeżycia bez progresji choroby (PFS) po 1 roku, 2 i 3 latach wyniósł odpowiednio 86%, 64% i 57%, a przeżycie całkowite (OS) 91%, 80% i 74%.</p>

			<p>Roczny PFS u pacjentów w stadium I/II vs. stadium III/IV wyniósł 87% vs 66% ($p<0,001$), a roczny OS wyniósł odpowiednio 98% vs 75% ($p<0,001$).</p> <p>Bezpieczeństwo Nie odnotowano śmiertelności związanej z chemioterapią ani ciężkich powikłań. W badaniu mielosupresję obserwowano u 16 pacjentów, z neutropenią 1/2 stopnia i/lub trombocytopenią w 5 przypadkach, neutropenią 3/4 stopnia i/lub trombocytopenią w 9 przypadkach i gorączką neutropeniczną w 2 przypadkach. Zaburzenia czynności wątroby stwierdzono u 2 pacjentów.</p>
Jing 2016 (retrospektywne)	C84.4 (ENKTL)	<p><u>Liczba pacjentów:</u> 38 nowozdiagnozowanych z pozawęzłowym chłoniakiem z komórek T/NK typu nosowego (ENKTL) Mediana wieku: 44 lata (15-66 lat) 35 pacjentów (92,11%) miało chorobę I/II stopnia, 3 pacjentów (7,89%) IV stopnia.</p> <p><u>Interwencja:</u> P-GEMOX (gemcytabina i.v. 1250 mg/m², oksaliplatyna i.v. 85 mg/m², pegaspargaza i.m. 2500 IU/m² 1. dnia co 2 tygodnie w skojarzeniu z radioterapią Radioterapia została przeprowadzona u 32 pacjentów.</p> <p><u>Mediana liczby cykli:</u> 4 (przedział 2-6) Ogólnie 141 cykli P-GEMOX Każdy pacjent otrzymał co najmniej 2 cykle P-GEMOX</p> <p><u>Mediana follow-up:</u> 15,5 msc.</p>	<p>Skuteczność <i>Po 2 cyklach leczenia</i> ORR=86,84% CR=23,68% PR=63,16% <i>Po całej terapii</i> ORR=92,1% CR=86,84% PR=5,26%</p> <p>Roczny PFS=86,7% Roczny OS=86,6%</p> <p>Bezpieczeństwo Głównymi zdarzeniami niepożądanymi były: leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, nudności, wymioty, anoreksja, zwiększenie aktywności aminotransferaz, hiperbilirubinemia, hiperglikemia i hipoalbuminemia. Ogółem toksyczność hematologiczna występowała często: leukopenia 3. i 4. stopnia wystąpiła u 18 (47,37%) i 7 (18,42%) pacjentów, niedokrwistość 3. i 4. stopnia wystąpiła u 9 (23,68%) i 2 (5,26%) pacjentów, małopłytkowość stopnia 3. wystąpiła u 15 (39,47%) pacjentów. Odnotowano jeden zgon związany z leczeniem. W okresie obserwacji 15,5 miesiąca 4 pacjentów (10,53%) doświadczyło progresji choroby i zmarło z powodu choroby.</p>
Li 2018 (retrospektywne)	C84.4 (ENKTL)	<p><u>Badanie wielośrodkowe</u> <u>Liczba pacjentów:</u> 184 nowozdiagnozowanych z pozawęzłowym chłoniakiem z komórek T/NK typu nosowego (ENKTL) Większość pacjentów miała dobry status ECOG (≤ 1, n = 182), niskie wyniki IPI (≤ 1, n = 165), niskie wyniki PINK (≤ 1, n = 174) i wczesny etap choroby (n = 167) według Ann Arbor. Spośród 184 pacjentów 167 (90,8%) miało zlokalizowaną chorobę (stadium I/II Ann Arbor), z czego 142 otrzymało radioterapię skojarzoną z chemioterapią, 23 pacjentów otrzymało radioterapię, a następnie chemioterapię, a 119 pacjentów otrzymało co</p>	<p>Skuteczność <i>Ogólnie</i> CR=84% 3-letni PFS=68,9% (95% CI: 53.7%-65.4%) 3-letni OS=69,6% (95% CI: 56.3%-66.9%) <i>Porównanie pacjentów ze stadium I/II vs III/IV</i> 3-letni OS=73% vs 38,2%, $p=0,001$ 3-letni PFS=72,8% vs 32,4%, $p=0,000$</p>

		<p>najmniej jeden cykl chemioterapii GELOXD lub P-GEMOXD, a następnie radioterapię IFRT, a pozostałe 1-4 cykle chemioterapii podano po radioterapii. Na 142 pacjentów (10,6%) doświadczyło progresji choroby (n = 4, 2,8%) lub nawrót (n = 11, 7,7%).</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 43 lata (przedział 10-76 lat)</p> <p><u>Interwencja:</u> P-GEMOXD (gemcytabina i.v. 800mg/m² dnia 1. i 5., oksaliplatyna i.v. 85 mg/m² i pegaspargaza i.m. 2500 IU/m² w dniu 1., deksametazon 15 mg w dni 1-5. co tydzień) GELOXD (gemcytabina i.v. 800mg/m² dnia 1. i 5., oksaliplatyna i.v. 85 mg/m² w dniu 1. i L-asparaginaza 5000 U/m² w dniach 1-7., deksametazon 10 mg w dni 1-7.) W skojarzeniu z radioterapią (IFRT) w pierwszej linii leczenia u pacjentów we wczesnym stadium choroby. Natomiast pacjenci w zaawansowanym stadium otrzymywali GELOXD lub P-GEMOXD z IFRT jako terapia konsolidacyjna po odpowiedzi na chemioterapię pierwotną lub jako terapia paliatywna lub ratująca po niepowodzeniu chemioterapii podstawowej.</p> <p><u>Mediana follow-up:</u> 34 msc. (przedział 3-86 msc.)</p>	<p>Powyższe wskaźniki były znacznie wyższe u pacjentów we wczesnym stadium w porównaniu z pacjentami w zaawansowanym stadium choroby.</p> <p>Bezpieczeństwo Toksyczność hematologiczna była najczęstszym działaniem niepożądanym schematów GELOXD i P-GEMOXD. Niehematologiczne często występowały również objawy toksyczności, w tym nudności (n = 117, 63,6%), wymioty (n = 66, 35,9%), biegunka (n = 13, 7,1%), zmęczenie (n = 7, 3,8%), neuropatia obwodowa (n = 28, 15,2%), podwyższenie aktywności aminotransferaz (n = 102, 55,4%), wzrost stężenia bilirubiny (n = 97, 52,7%) i zmęczenie (n = 7, 3,8%). Najczęstsze obserwowane zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia to: toksyczność hematologiczna, w tym leukopenia (n = 43, 23,4%), małopłytkowość (n = 15, 8,2%) i niedokrwistość (n = 12, 6,5%). U jednego pacjenta rozwinęło się ostre, ciężkie zapalenie trzustki i zmarł.</p>
Shen 2021 (retrospektywne)	C83.3 (DLBCL) 84.4 (PTCL)	<p><u>Pacjenci włączani:</u> oporny/nawrotowy chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) i obwodowy chłoniak z komórek T (PTCL) <u>Liczba pacjentów:</u> 57 pacjentów, w tym 33 (57,9%) z DLBCL i 24 (42,1%) z PTCL. Większość pacjentów miało III-IV stopień w AnnArbor i w ECOG 0 lub 1. W grupie DLBCL 14 pacjentów (42,4%) miało wyniki IPI 3 lub wyżej, a w grupie PTCL 5 pacjentów (20,8%). Grupa PTCL: PTCL-NOS (13 pacjentów – 54,2%), AITL (8 – 33,3%) i ALK-negatywny ALCL (3 – 12,5%). <u>Wcześniejsze leczenie w DLBCL:</u> 36,4% R-CHOP, 42,4% R-DA-EPOCH, 12,1% CHOP, 9,1% DA-EPOCH. <u>Wcześniejsze leczenie w PTCL:</u> 25% CHOP, 58,3% DA-EPOCH, 16,7% CHOPE. <u>Mediana liczby wcześniejszych schematów leczenia:</u> DLBCL 1 (1-4), PTCL 1 (1-3) <u>Pierwszy nawrót:</u> DLBCL 63,6%, PTCL 62,5% <u>Drugi lub kolejny nawrót:</u> DLBCL 9,1%, PTCL 0 <u>Pierwotna oporność:</u> DLBCL 15,2%, PTCL 33,3% <u>Mediana wieku:</u> 57 lat (przedział 46-67 lat)</p> <p><u>Interwencja:</u> GemDOx (gemcytabina i.v. 1g/m² dnia 1. i 5., oksaliplatyna 75 mg/m² i.v. w dniu 1., deksametazon 40 mg i.v. w dniach 1-4) z lub bez rytuksumabu (375 mg/m² i.v. w dniu 0. każdego cyklu) jako terapia ratunkowa. Cykl był powtarzany co 21 dni. Liczba wykonanych cykli zależała od odpowiedzi, max. 6 cykli. 45,5% pacjentów z DLBCL otrzymało do schematu GemDOx rytuksymab. <u>Liczba cykli:</u> 160 (33 pacjentów - 57,9% otrzymało 1-2 cykle, 11 pacjentów - 19,2% 3 cykle, 13 otrzymało 4 lub więcej). Mediana liczby cykli na pacjenta to: 2 (2-6)</p> <p><u>Mediana follow-up:</u> 21 msc. (przedział 2-70 msc.)</p>	<p>Skuteczność DLBCL ORR=48,5% CR=27,1% 2-letni PFS=21% 2-letni OS=44%</p> <p>PTCL (PTCL-NOS / AITL / ALCL) ORR=50,0% (46,2% / 50% / 66,7%) CR=29,2% (15,4% / 37,5% / 66,7%) 2-letni PFS=28% 2-letni OS=49%</p> <p>Bezpieczeństwo Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane były toksyczności hematologiczne, dotyczyły 29 pacjentów (50,9%). Częstymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 były małopłytkowość (26,3%), niedokrwistość (15,7%) i neutropenia (15,7%).</p> <p>16 pacjentów z DLBCL i 12 z PTCL zmarło</p>
Wang 2013 Wang 2015b (badanie prospektywne)	C84.4 (ENKTL)	<p><u>Pacjenci włączani do badania:</u> ENKTL – pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego nowozdiagnozowani, stopień IE-IIIE</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 27</p>	<p>Skuteczność Ogólnie ORR=96,3% CR=74,1% (n=4)</p>

		<p><u>Mediana wieku:</u> 47 lat (przedział 21-74 lata)</p> <p><u>Interwencja:</u> GELOX (gemcytabina i.v. 1000mg/m² dziennie dnia 1. i 8., oksaliplatyne i.v. 130 mg/m² dziennie w dniu 1. i L-asparaginaza 6000 IU/m² dziennie w dniach 1-7., powtarzane co 21 dni). Pacjenci z nadwrażliwością na L-asparaginazę stosowali pegaspargazę. + radioterapia (IFRT). Wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej 2 cykle GELOX + IFRT.</p> <p><u>Ogólna liczba cykli:</u> 138</p> <p><u>Mediana follow-up:</u> 27,37 msc. (Wang 2013) <u>Mediana follow-up:</u> 63,15 msc. (Wang 2015b)</p>	<p>PR=22,2% (n=6) 2-letni OS=86% 3-letni OS=78% <u>5-letni OS=85%</u> 2-letni PFS=86% 3-letni PFS=75% <u>5-letni PFS=74%</u> Pacjenci, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź pod koniec leczenia, mieli znacznie dłuższy czas przeżycia bez progresji (p = 0,012) i przeżycie całkowite (p = 0,021) niż pacjenci, którzy nie uzyskali pełnej odpowiedzi.</p> <p><i>Grupa pacjentów leczonych L-asparaginazą (n=20) vs pegaspargazą (n=7)</i> CR na koniec terapii=65% vs 100% PR na koniec terapii=30%, p=0,242 2-letni OS=84% vs 100%, p=0,344 2-letni PFS=73% vs 100%, p=0,783</p> <p>7 pacjentów (25,9%) doświadczyło progresji choroby, z czego 4 zmarło.</p> <p>Bezpieczeństwo Toksyczność stopnia 1 i 2 była częsta podczas stosowania schematu GELOX. Głównymi skutkami ubocznymi były leukopenia, anemia, małopłytkowość, nudności, wymioty, zaburzenia czynności wątroby, hipoalbuminemia i zaburzenia krzepnięcia krwi. W sumie u 24 pacjentów wystąpił spadek fibrynogenu. Toksyczność 3 i 4 stopnia była niewielka. U pięciu pacjentów wystąpiła leukopenia lub trombocytopenia 4. stopnia. Podczas dłuższego okresu obserwacji nie stwierdzono klinicznie istotnych późnych zdarzeń niepożądanych.</p>
Wang 2016a (retrospektywne)	C84.4 (ENKTL)	<p><u>Liczba pacjentów:</u> 117 nowozdiagnozowanych (n=96) lub z opornym/nawrotowym (n=21) pozawęzłowym chłoniakiem z komórek T/NK typu nosowego (ENKTL)</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 43 lata (13-77), z czego 78,6% pacjentów było poniżej 55 roku życia AnnArbor III/IV – 23,1% Wynik IPI >1: 29,9%</p> <p>Pacjenci z opornym/nawrotowym ENKTL stosowali wcześniej schematy zawierające antracyklinę (CHOP itd.) lub w połączeniu z radioterapią, schemat 2/3DeVIC (deksametazon, etopozyd, ifosfamid i karboplatyna) w połączeniu z radioterapią lub samą radioterapią.</p> <p><u>Interwencja:</u> 2-8 cykli schematu P-GEMOX (gemcytabina i.v. 1250 mg/m², oksaliplatyne i.v. 85 mg/m², pegaspargaza i.m. 2500 IU/m² 1. dnia co 2 tygodnie lub gemcytabina i.v. 1000 mg/m² w dniu 1. i 8., oksaliplatyne i.v. 130 mg/m², pegaspargaza i.m. 2500 IU/m² 1. dnia. co 3 tygodnie).</p>	<p>Skuteczność <i>Populacja ogólna</i> ORR=88,8% CR=58,9% 3-letni OS=72,7% (95%CI 63,4%-81,9%) 3-letni PFS=57,8% (95%CI 47,2%-68,4%) <i>Populacja pacjentów nowo zdiagnozowanych</i> ORR=90,6% p=0,625 CR=60,4% p=0,247 3-letni OS=75,6% (95%CI 66,0%-85,3%) 3-letni PFS=65,4% (95%CI 53,4%-77,4%) <i>Populacja pacjentów z nawrotową/oporną chorobą</i> ORR=80,9% CR=52,4% 3-letni OS=57,7% (95%CI 30,0%-85,4%)</p>

		<p><u>Mediana follow-up:</u> 17 msc. (1-51 msc.)</p>	<p>3-letni PFS=23,7% (95%CI 4,6%-42,8%) W analizie podgrup nowo zdiagnozowani pacjenci wykazywali lepszy PFS niż pacjenci z nawrotową/oporną chorobą ($p < 0,001$), ale nie było istotnej różnicy w OS ($p=0,358$).</p> <p>Bezpieczeństwo Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to: zwiększenie transaminaz I/II stopnia (76%), anemia I/II stopnia (74%), hipertriglicerydemia (64%) oraz leukopenia I/II stopnia (56%).</p>
Wang 2016b (retrospektywne)	C84.4 (ENKTL)	<p><u>Pacjenci włączani do badania:</u> ENKTL – pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego.</p> <p><u>Liczba pacjentów włączonych do badania:</u> 35 (19 pacjentów z nowo zdiagnozowaną chorobą (III-IV stopień) i 16 pacjentów z opornym/nawrotowym ENKTL)</p> <p>Mediana wieku pacjentów – 38 lat (zakres: 16 – 65)</p> <p>Pacjenci z opornym/nawrotowym ENKTL stosowali wcześniej schematy zawierające antracyklinę (CHOP itd.) (n=9) lub w połączeniu z radioterapią (n=4), schemat 2/3DeVIC (deksametazon, etopozyd, ifosfamid i karboplatyna) lub schemat VIPD (etopozyd, ifosfamid, cisplatyna, deksametazon) w połączeniu z radioterapią (n=2) lub samą radioterapię (n=1).</p> <p>Ann Arbor III/IV: 27 pacjentów (77,1%)</p> <p><u>Przyczyny utraty pacjentów z badania:</u> utracono 4 pacjentów z powodu progresji choroby.</p> <p><u>Interwencja:</u> P-GEMOX – schemat składający się z: gemcytabiny (1250 mg/m²), oksaliplatyny (85 mg/m²) podawanych dożylnie i pegaspargazy (2500 IU/m²) podawanej domięśniowo 1 dnia, a następnie co 2 tygodnie.</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymali 157 cykli P-GEMOX, mediana na pacjenta wynosi 5 cykli (2-8 cykli).</p> <p><u>Komparator:</u> brak <u>Okres obserwacji:</u> mediana okresu obserwacji – 28 miesięcy</p>	<p>Skuteczność <i>Populacja ogólna (n=35)</i> CR=18 (51,4%) PR=10 (28,6%) SD=1 (2,9%) PD=6 (17,1%) ORR=28 (80,0%) PFS, OS: Po 28 miesiącach (mediana okresu obserwacji) odsetek przeżyć bez progresji choroby w 1., 2. i 3. roku wynosił odpowiednio: 45%, 38,6% i 38,6%, natomiast przeżycie całkowite: 76,8%, 64,7% i 64,7%. Podczas okresu follow-up 11 pacjentów zmarło z powodu progresji choroby.</p> <p><i>Populacja pacjentów nowo zdiagnozowanych (n=19) / populacja pacjentów z nawrotową/oporną chorobą (n=16)</i> CR=8 (42,1%) / 10 (62,5%) PR=7 (36,8%) / 3 (18,8%) SD=1 (5,3%) / 0 PD=3 (15,8%) / 3 (18,8%) ORR=15 (78,9%) / 13 (81,3%)</p> <p>Bezpieczeństwo <i>Populacja ogólna</i> Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych ogólnie odnotowywanych w badaniu należały: anemia (97,1%), leukopenia (91,4%), zwiększone transaminazy (85,7%), hypoalbuminemia (85,7%) i neutropenia (82,9%).</p>
Wei 2017 (retrospektywne)	C84.4 (ENKTL)	<p><u>Pacjenci włączani do badania:</u> ENKTL – pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego nowozdiagnozowani, stopień IE-IIe</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 35</p> <p><u>Interwencja:</u> P-GEMOX (gemcytabina i.v. 1000 mg/m² w dniu 1. i 8., oksaliplatyna i.v. 130 mg/m², pegaspargaza i.m. 2500 IU/m² 1 dnia. co 3 tygodnie). Po dwóch cyklach chemioterapii włączano radioterapię. Ogólnie podano 136 cykli P-GEMOX.</p> <p><u>Przyczyny utraty pacjentów z badania:</u> utracono 2 pacjentów z powodu progresji choroby.</p>	<p>Skuteczność ORR = 33 pacjentów (94,3%) CR= 28 pacjentów (80,0%) PR= 5 pacjentów (14,3%) 2-letni OS=82,9% 2-letni PFS=77,1%</p> <p>Bezpieczeństwo Głównymi zdarzeniami niepożądanymi były leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, nudności, wymioty, zapalenie błon śluzowych, dysfunkcja wątroby i hiperbilirubinemia.</p>

		<p><u>Mediana follow-up:</u> 36 msc. (5-59 msc.)</p>	<p>Zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia było niewiele. Jedenastu pacjentów (31,4%) doświadczyło leukopenii stopnia 3., a pięciu pacjentów (14,3%) małopłytkowości stopnia 3., dwóch pacjentów (5,7%) doświadczyło leukopenii stopnia 4.</p> <p>Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.</p>
<p>Yan 2018 (RWE)</p>	<p>C84.4 (ENKTL)</p>	<p><u>Pacjenci włączani do badania:</u> pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego (ENKTL)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 267 z 10 ośrodków, z czego 204 nowozdiagnozowanych (87 - I stopień, 69 - II stopień, 48 - III/IV stopień), opornych 36 pacjentów i nawrotowych 27. 78,2% jako pierwsza linia leczenia 22% jako druga linia leczenia</p> <p><u>Interwencja:</u> P-GEMOX (gemcytabina i.v. 1000 mg/m² w dniu 1. i 8., oksaliplatyna i.v. 130 mg/m², pegaspargaza i.m. 2000-2500 IU/m² 1 dnia.) co 3 tygodnie Dla nowozdiagnozowanych pacjentów I/II stopnia, schemat podawany jako indukcja 4-6 cykli w skojarzeniu z radioterapią lub „sandwiched” radioterapia/chemioterapia.</p> <p><u>Mediana liczby cykli:</u> 4,6 (1-8) w pierwszej linii, 3,3 (2-6) w drugiej linii</p> <p><u>Mediana follow-up:</u> 43,5 msc. (przedział 1,5-101 msc.)</p>	<p>Skuteczność <i>Ogólnie</i> ORR=84,8% CR=59,3% PR=25,5% Mediana PFS=61 msc. Mediana OS= nie osiągnięto <i>Nowozdiagnozowani ogólnie</i> ORR=89,4% CR=62,4% PR=27% <i>Pacjenci z opornością</i> ORR=70,4% CR=37,0% PR=33,3% <i>Pacjenci z nawrotem</i> ORR=66,7% CR=59,3% PR=7,4% OS i PFS u nowo zdiagnozowanych pacjentów są lepsze niż u pacjentów opornych na leczenie i z nawrotem (p<0,001). Nowo zdiagnozowani pacjenci w stadium I/II mieli lepsze OS niż pacjenci w stadium III/IV (p<0,001).</p> <p>Bezpieczeństwo Częstość występowania (>50%) zdarzeń niepożądanych stopnia 1. i 2. była następująca: hipoproteinemia 74,1%, neutropenia 64,4%, fibrynogenopenia 56,2%, podwyższona aktywność aminotransferaz 52,8%. Działania niepożądane stopnia 3. i 4. (>10%) to małopłytkowość, 29,2%, neutropenia, 27,7%.</p>
<p>Zhang 2021 (retrospektywne, wieloośrodkowe)</p>	<p>C84.4 (ENKTL)</p>	<p><u>Pacjenci włączani do badania:</u> pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego nowozdiagnozowani wczesnego stopnia (ENKTL)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 202</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 44,0 lat (przedział 18-73 lata)</p> <p><u>Interwencja:</u> P-GEMOX (gemcytabina i.v. 1000 mg/m² w dniu 1. i 8., oksaliplatyna i.v. 130 mg/m², pegaspargaza i.m. 2000 IU/m² 1 dnia.) + radioterapia (IMRT lub VMAT). Pacjenci, którzy osiągnęli przynajmniej stabilizację choroby zostali poddani radioterapii. Natomiast pacjenci z progresją choroby po P-GEMOX otrzymali terapię ratunkową. 195 pacjentów otrzymało radioterapię.</p> <p><u>Mediana liczby cykli:</u> 4 (2-6 cykli)</p>	<p>Skuteczność ORR=96% CR=83,2% PR=30,2% Z 61 pacjentów, którzy mieli PR po chemioterapii, 65,6% osiągnęło CR po radioterapii. 3-letni PFS=74,6% 3-letni OS=85,2% 3-letni EFS=74,7% 3-letni DOR=77% Oszacowany 5-letni PFS=65,9% Oszacowany 5-letni OS=80,5%</p>

		Mediana follow-up: 44,1 msc.	Oszacowany 5-letni EFS=66,5% Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi=1,47 msc. (95% CI 1,41-1,53 msc.) Bezpieczeństwo U 99% pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, większość była stopnia 1-2. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia (>10%) – hematologiczne: neutropenia (24,8%) i małopłytkowość (15,3%). Często występujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – niehematologiczne to: podwyższona aminotransferaza (65,8%), hiperbilirubinemia (33,7%) i hipofibrynogenemia (58,4%).
C85			
Collignon 2019[^] (prospektywne)	C85	Okres obserwacji: luty 2013 – sierpień 2017 Liczba pacjentów: 13 z rozpoznaniem nawrotowego lub opornego pierwotnego chłoniaka centralnego układu nerwowego (<i>primary central nervous system lymphoma</i>), niekwalifikujący się do ASCT Wiek: 71,4 (mediana, zakres 49,5-82,5) Ann Arbor III-IV: brak informacji Stan zdrowia w skali Karnofsky' ego: 60 (mediana, zakres 40-80) Interwencja: GemOx-R (gemcytabina 1000 mg/m ² , oksaliplatyna 100 mg/m ² , rytuksymab 375 mg/m ²) w dniu 1. i 15 w 28-dniowych cyklach. Liczba cykli: średnia*** 4,2 (zakres 1-10)	Skuteczność ORR - 38% PFS – mediana 3,2 mies (95%CI: 0,2-6,2) OS – mediana 8,2 mies (95%CI: 0,6-15,8) PFS po 6 mies – 23% OS po 6 mies. – 54% Bezpieczeństwo <u>Toksyczność stopnia 3 i 4:</u> <ul style="list-style-type: none"> • neutropenia – 38% pts • limfopenia – 23% pts, • małopłytkowość – 23% pts
Cultera 2010	Jak w C83	<p>Skróty: MIPI – (ang. <i>Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index</i>) skala ryzyka rozwoju choroby, (a-)IPI - (adjusted-) International Prognostic Index – (skorygowana) skala ryzyka rozwoju choroby dla chłoniaków nie-Hodgkina, Saa-IPI - (<i>secondary age-adjusted</i>-) International Prognostic Index – (skorygowana o wiek) skala ryzyka rozwoju choroby dla chłoniaków nie-Hodgkina PTCL – chłoniak z obwodowych komórek T (ang. <i>Peripheral T-cell Lymphoma</i>), uCR – niepotwierdzona remisja całkowita, ASCT – autologiczny przeszczep komórek macierzystych (Autologous stem cells transplat), B-NHL – (B-cell non-Hodgkin Lymphoma), CR – odpowiedź całkowita (complete response), SD – stabilna choroba (stable disease), PD – progresja choroby (progressive disease), PR – odpowiedź częściowa (partial response), DLBCL – Chłoniak rozlany z dużych komórek B, (Diffuse Large B-cell Lymphoma), HGBL – Chłoniak o wysokim stopniu złośliwości z komórek B (High-grade B-cell Lymphoma), HL – chłoniak Hodgkina (Hodgkin Lymphoma), MCL – chłoniak z komórek płaszczka (mantle cell lymphoma), tNHL – (Transformed Indolent Lymphoma), FL – chłoniak grudkowy (follicular lymphoma), FL3B – chłoniak grudkowy w st. 3B (Follicular Lymphoma, Grade 3B), LPL – Chłoniak limfoplazmocytowy (lymphoplasmacytic lymphoma), MALT – chłoniak typu MALT (mucosa-associated lymphoid tissue), NHL – chłoniak nie-Hodgkina (non-Hodgkin Lymphoma), RTX – rytuksymab, MZL – chłoniak strefy brzeżnej (marginal zone lymphoma), NMZL – węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (nodal marginal zone lymphoma), SLL – chłoniak z małych limfocytów (small lymphocytic lymphoma), WD – choroba Waldenström'a (Waldenström disease), st. – stopnia, pacj. – pacjentów/pacjent, PTCL, CTH – chemioterapia, ENKTL - pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego (extranodal natural killer (NK)/T cell lymphoma), IFRT - radioterapia do miejsc pierwotnie zmienionych (Involved Field Radiotherapy/ EIFRT- extensive involved-field radiotherapy), IMRT – radioterapia wiązką z modulacją intensywności dawki (intensity-modulated radiation therapy); DLBCL – Chłoniak rozlany z dużych komórek B, (Diffuse Large B-cell Lymphoma), zone lymphoma), VMAT - wielolukowa dynamiczna technika radioterapii (volumetric-modulated arc radiotherapy)</p> <p>* W treści publikacji stwierdzono nieściśłość - wskazano, że osoby były oporne na wcześniejszą linię, natomiast w tabeli dot. charakterystyki populacji wskazano brak oporności. Zacytowano jak powyżej. ** w abstrakcie z 2010 roku wskazano, że dane były zbierane od listopada 2004 roku http://doi.org/10.1182/blood.V116.21.2825.2825 *** w publikacji wskazano, że przedstawiono medianę, jednakże mediana liczby cykli powinna być pełna – skorygowano [^] ze względu na rzadki charakter choroby, publikacja została włączona do analizy mimo 13 pacjentów w badaniu</p>	

7.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące oksaliplatyny

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa oksaliplatyny

W ramach dodatkowego wyszukiwania odnaleziono abstrakt konferencyjny Li 2021 dotyczący pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (ICD-10 C22).

Li 2021

Cel: Porównanie przeżycia całkowitego pacjentów leczonych schematem FOLFOX-HAIC ze schematem TACE jako leczenie pierwszej linii u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym.

Metodyka: Badanie randomizowane, wielośrodkowe, otwarte. Włączano pacjentów dorosłych z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (największa średnica ≥ 7 cm) bez inwazji makronaczyniowej lub rozsiewu pozawątrobowego. Pacjentów przydzielano 1:1 do grupy FOLFOX-HAIC (oksalipiatyna 130 mg/m², kwas folinowy 400 mg/m², fluorouracyl (bolus) 400 mg/m² 1. dnia, fluorouracyl (infuzja) 2400 mg/m² przez 24h, co 3 tygodnie) lub do grupy TACE (epirubicyna 50 mg, lobaplatin 50 mg, lipiodol i cząsteczki poliwinylny alcohol).

Wyniki: Do badania włączono 315 pacjentów, do grupy FOLFOX-HAIC 159 pacjentów, do grupy TACE 156 pacjentów. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła w grupie FOLFOX-HAIC 23,1 miesiąca (95% CI, 18,5-27,7) vs 16,1 miesiąca (95% CI, 14,3-17,9) w grupie TACE, HR=0,58 (95% CI, 0,45-0,75, p<0,001). Grupa FOLFOX-HAIC wykazała wyższy odsetek odpowiedzi niż grupa TACE (73 [46%] vs 28 [18%], p<0,001) i dłuższą medianę przeżycia wolnego od progresji (9,6 msc. [95% CI, 7,4-11,9] vs 5,4 msc. [95% CI, 3,8-7,0], p<0,001). Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była wyższa w grupie TACE niż w grupie FOLFOX-HAIC (30% vs 19%, p=0,03). Za związane z leczeniem uznano dwa zgony w grupie FOLFOX-HAIC i dwa w grupie TACE.

Wnioski: Schemat FOLFOX-HAIC znacząco poprawił przeżycie całkowite w porównaniu ze schematem TACE u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym.

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL

Najczęściej występujące działania niepożądane dla oksaliplatyny przedstawiono w tabelach poniżej. Dane zostały zaczerpnięte z ChPL Oxaliplatin Kabi oraz Oxaliplatin Accord, należy wziąć pod uwagę, że poniższe dane odnoszą się do pacjentów, u których oksaliplatynę stosowano w ramach leczenia skojarzonego z 5-FU/FA (schemat FOLFOX).

Tabela 37. Działania niepożądane związane z leczeniem występujące bardzo często ($\geq 1/10$) oraz często ($\geq 1/100$) zgodnie z Oxaliplatin Kabi oraz Oxaliplatin Accord

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane występujące:	
	Bardzo często	Często
Zaburzenia i zarażenia pasożytnicze	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenie 	<ul style="list-style-type: none"> • zapalenie błony śluzowej nosa, • zakażenie górnych dróg oddechowych, • posocznica z neutropenią*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<ul style="list-style-type: none"> • niedokrwistość, • neutropenia, • małopłytkowość, • leukopenia, • limfopenia 	<ul style="list-style-type: none"> • gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego	<ul style="list-style-type: none"> • alergia i (lub) reakcje alergiczne** 	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<ul style="list-style-type: none"> • brak łaknienia, • hipokaliemia, • hiperglikemia, • hipernatremia 	<ul style="list-style-type: none"> • odwodnienie, • hipokalcemia
Zaburzenia psychiczne		<ul style="list-style-type: none"> • depresja, • bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	<ul style="list-style-type: none"> • obwodowa neuropatia czuciowa, • zaburzenia czucia, • zaburzenia smaku, • ból głowy 	<ul style="list-style-type: none"> • zawroty głowy, • zapalenie nerwów ruchowych, • odczyn oponowy
Zaburzenia oka		<ul style="list-style-type: none"> • zapalenie spojówek, • zaburzenia widzenia

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane występujące:	
	Bardzo często	Często
Zaburzenia naczyniowe		<ul style="list-style-type: none"> • krwotok, • nagle zaczerwienienie twarzy, • zakrzepica żył głębokich, • nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<ul style="list-style-type: none"> • duszność, • kaszel, • krwawienie z nosa 	<ul style="list-style-type: none"> • czkawka, • zator płucny
Zaburzenia żołądka i jelit	<ul style="list-style-type: none"> • nudności, • biegunka, • wymioty, • zapalenie jamy ustnej i (lub) zapalenie błon śluzowych, • ból brzucha, • zaparcie 	<ul style="list-style-type: none"> • niestrawność, • refluks żołądkowo-przełykowy, • krwotok z odbytu, • krwotok z przewodu pokarmowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia skóry, • łysienie 	<ul style="list-style-type: none"> • złuszczenie się skóry (np. zespół dłoniowo-podeszwy), • wysypka z rumieniem, • wysypka, • nadmierne pocenie się, • zmiany w obrębie paznokci
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<ul style="list-style-type: none"> • ból pleców 	<ul style="list-style-type: none"> • ból stawów, • ból kości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		<ul style="list-style-type: none"> • bolesne oddawanie moczu, • zaburzenia częstości oddawania moczu, • krew w moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<ul style="list-style-type: none"> • uczucie zmęczenia, • gorączka***, • osłabienie, • ból, • reakcja w miejscu wstrzyknięcia**** 	
Badania diagnostyczne	<ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, • zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, • zwiększenie poziomu bilirubiny, • zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, • zwiększenie masy ciała (leczenie uzupełniające) 	<ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, • zmniejszenie masy ciała (leczenie raka z przerzutami)
Urazy, zatrucia oraz powikłania po zabiegach		<ul style="list-style-type: none"> • przewracanie się
<p>* w tym zakończone zgonem</p> <p>** Bardzo często alergia i (lub) reakcje alergiczne występujące głównie podczas infuzji, czasem zakończone zgonem. Często występujące reakcje alergiczne to: wysypka skórna, zwłaszcza pokrzywka, zapalenie spojówek i zapalenie śluzówki nosa. Często występujące reakcje anafilaktyczne lub anafilaktyoidalne obejmują skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie tętnicze, uczucie bólu w klatce piersiowej i wstrząs anafilaktyczny. Zgłaszano opóźnione reakcje nadwrażliwości po zastosowaniu oksaliplatyny występujące kilka godzin lub nawet kilka dni po infuzji.</p> <p>*** Bardzo często gorączka, dreszcze (drżenia), spowodowane zakażeniem (z neutropenią lub bez) lub prawdopodobnie pochodzą z mechanizmu immunologicznego</p> <p>**** Zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym miejscowy ból, zaczerwienienie, obrzęk i zakrzepicę. Wynacznienie może spowodować miejscowy ból i zapalenie, które może być ciężkie i prowadzić do powikłań, w tym martwicy, szczególnie po podawaniu oksaliplatyny do żyły obwodowej</p>		

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym (5-FU/FA) były zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych), zaburzenia hematologiczne (neutropenia, małopłytkowość) oraz zaburzenia neurologiczne (ostra i nasilająca się przy podawaniu kolejnych dawek obwodowa neuropatia czuciowa). Ogólnie, działania niepożądane występowały częściej i były bardziej nasilone podczas stosowania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-FU/FA niż podczas stosowania 5-FU/FA w monoterapii.

Źródło: ChPL Oxaliplatin Kabi

7.2.5. Ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczenia niniejszej analizy zidentyfikowane przez analityków:

- Brak dowodów naukowych o wysokiej wiarygodności dot. chłoniaka grudkowego (ICD-10 C82) oraz innych i nieokreślonych postaci chłoniaka nieziarniczego (ICD-10 C85). Dla powyższych wskazań odnaleziono jedynie badania jednoramienne (prospektywne i retrospektywne).
- Odnalezione badania przedstawiały różne schematy zawierające oksaliplatynę (różne dawkowanie oksaliplatyny oraz różny czas trwania leczenia).
- Nie odnaleziono badań dot. monoterapii oksaliplatyną.
- W przeglądzie systematycznym odnaleziono jedynie dwa badania prospektywne porównawcze publikacja Tessoulin 2021 dla wskazania ICD-10 C83 i Wei 2020 dla wskazania ICD-10 C84 oraz jeden przegląd systematyczny Jiang 2021 dla wskazania ICD-10 C22-24.
- Brak dowodów naukowych dotyczących porównania z innymi platynami dla wskazań: chłoniak nieziarniczy guzkowy (ICD-10 C82), obwodowy i skórny chłoniak z komórek T (ICD-10 C84) oraz inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego (ICD-10 C85).
- Heterogeniczność publikacji nie pozwoliła na przeprowadzenie analizy ilościowej danych (metaanalizy).
- Część wyników przedstawiono wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

8.1. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

8.1.1. Wskazania C81-C85 (wraz z podkodami)

Metoda analizy

Poniżej przedstawione założenia oraz charakterystyka toksyczności pozwalają na przeprowadzenie oszacowań w ramach kosztu różnicującego między pacjentami stosującymi cisplatynę i oksaliplatynę w ramach schematów GemOx i DHAOx (względem GemCis i DHACis).

Horyzont analizy

2 lata

Perspektywa

Płatnika (NFZ), tożsama z perspektywą wspólną (NFZ + świadczeniobiorca).

Dyskontowanie

W ramach analizy wpływu na budżet nie przeprowadzono dyskontowania.

Dane wejściowe

Oszacowanie powierzchni ciała

Wartości powierzchni ciała (BSA, *body-surface area*) na podstawie publikacji Vauthey 2002, Sacco 2010 oraz Lucjanic 2021.

Tabela 38. Powierzchnia ciała u pacjentów ze zbieżnym rodzajem chorób zgodnie z wymienionym źródłem danych

Wyszczególnienie	Średnia powierzchnia ciała [m ²]			Komentarz
	Mężczyźni	Kobiety	Wartość średnia	
Vauthey 2002	1,84	1,82	-	Pacjenci zbadani w celu oszacowania objętości wątroby na podstawie BSA w USA, Kanadzie i Holandii (292 pacjentów)
Sacco 2010	1,91	1,71	1,79	Pacjenci z różnymi nowotworami w Wlk. Brytanii (3613 pacjentów)
Lucjanic 2021	-	-	1,9	Pacjenci z nowo rozpoznany DLBCL w Chorwacji (104 pacjentów)

Zgodnie z powyższymi danymi przyjęto, iż średnia powierzchnia ciała pacjentów wynosi 1,8m²

Dawkowanie

Zgodnie z odnalezionymi dowodami naukowymi (publikacje przedstawione w rozdziale 7.), analizą ChPL leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna oraz wytycznymi klinicznymi przyjęto, iż standardowe dawkowanie w każdym cyklu wynosi 100 mg/m². Dawkowanie cisplatyny, na podstawie zbieżnych dowodów, przyjęto na 75 mg/m².

Przyjęta wartość zużycia oksaliplatyny zbieżna jest z obserwowanym dawkowaniem w Polsce (średnie zużycie na podstawie zanonimizowanych indywidualnych danych pacjentów (IPD) 149 mg/pacjent, mediana = 140,975 mg, zakres 84-232,7 mg/cykl) z zastrzeżeniem możliwej redukcji dawkowania ze względu na występującą toksyczność stosowanej terapii. Średnia liczba dawek oksaliplatyny na podstawie danych IPD = 2,16 (mediana = 1). W ramach analizy przyjęto, iż pacjenci otrzymają 4 cykle wybranego schematu zawierającego oksaliplatynę wskazanego przez eksperta klinicznego prof. Walewskiego (tj. GemOx lub DHAOx).

Oszacowanie liczby populacji

Zgodnie z opinią prof. Walewskiego liczba osób, która mogłaby skorzystać z leczenia z zastosowaniem oksaliplatyny wynosi we wskazaniach C81-C85 łącznie ok. 700 pacjentów rocznie, natomiast liczba osób, która mogłaby się kwalifikować do leczenia z zastosowaniem oksaliplatyny przekazanej w ramach zlecenia OT.4221.50.2021 wyniosła ok. 450 rocznie.

Poniżej przedstawiono zestawienie liczby osób, które korzystały z terapii z zastosowaniem pochodnych platyn w latach 2018-2020 oraz w pierwszej połowie 2021 r.

Tabela 39. Zestawienie liczebności populacji korzystającej z leczenia pochodnymi platyny na podstawie danych NFZ

Lata	Liczba osób leczonych z zastosowaniem pochodnych platyny		
	Cisplatyna	Karboplatyna	Oksaliplatyna
Wskazanie C81 z podkodami			
2018	96	20	2
2019	88	36	5
2020	77	31	1
I poł 2021 r.	29	19	2
Wskazanie C82 z podkodami			
2018	14	6	1
2019	20	7	1
2020	14	7	0
I poł 2021 r.	8	5	1
Wskazanie C83 z podkodami			
2018	69	19	1
2019	64	17	2
2020	45	25	2
I poł 2021 r.	37	17	3
Wskazanie C84 z podkodami			
2018	27	8	1
2019	25	8	0
2020	22	14	0
I poł 2021 r.	8	5	0
Wskazanie C85 z podkodami			
2018	239	56	0
2019	363	73	2
2020	247	67	4
I poł 2021 r.	124	35	9
Łącznie (w okresie 01.2018-06.2021)	1616	475	37

Zgodnie z przytoczonymi wyżej danymi z leczenia z zastosowaniem pochodnych platyn we wskazaniach C81-C85 korzystało odpowiednio:

- w 2018 r. – 559 osób,
- w 2019 r. – 711 osób.
- w 2020 r. – 556 osób,
- w I poł. 2021 r. – 302 osób.

W związku z powyższym należy wskazać, iż liczebność pacjentów korzystających z oksaliplatyny, po uwzględnieniu zmiany stosowanej cisplatyny na oksaliplatynę w przypadku 30% osób, wyniesie ok. 200 osób rocznie.

Przedstawiono 3 warianty populacji:

- wariant zgodny z oszacowaniami populacji na podstawie danych NFZ (tj. 200 pacjentów); dalej jako wariant podstawowy,

- wariant na podstawie informacji ze zlecenia OT.4221.50.2021, tj 450 pacjentów zakładając iż pacjenci leczeni cisplatyną przejdą na leczenie oksaliplatyną; dalej jako wariant maksymalny.
- wariant, w którym liczba pacjentów będzie zbieżna z liczbą osób stosujących karboplatinę (średnio 120 pacjentów), tj. osoby z postępującą niewydolnością związaną ze stosowaniem cisplatyny, które przejdą na oksaliplatynę, dalej jako wariant minimalny.

Dodatkowo na podstawie danych epidemiologicznych założono możliwy wzrost liczby osób stosujących pochodne platyny w roku 2 analizy o 10% r/r, tj dla poszczególnych wariantów:

- wariant podstawowy – 220 pacjentów,
- wariant maksymalny – 495 pacjentów,
- wariant minimalny – 132 pacjentów.

Ceny jednostkowe substancji czynnych

W tabeli poniżej przedstawiono wysokość limitu finansowania 1 mg substancji czynnych zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. (Obwieszczenie MZ) oraz średni koszt rozliczenia ocenianych substancji czynnych w okresie od stycznia 2021 r. do października 2021 r. zgodnie z komunikatem z dnia 28 grudnia 2021 r. dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2021 r. (Komunikat DGL)

Tabela 40. Średni koszt stosowania poszczególnych platyn

Wyszczególnienie	Obwieszczenie MZ	Komunikat DGL
Karboplatyna	0,2444	0,2171
Cisplatyna	0,6577	0,509
Oksaliplatyna	0,6464	0,4989

Dla celów analizy przyjęto ceny efektywne (tj. na podstawie średniego kosztu stosowania platyn na podstawie Komunikatu DGL).

Wynik oszacowania

Poniżej przedstawiono równanie dla oszacowania zmiany kosztów ponoszonych przez płatnika NFZ:

$$WnB = N * ((C * BSA * Qo * Po) - (C * BSA * Qc * Pc))$$

gdzie:

- WnB – wpływ na budżet
- N – liczba pacjentów,
- C – liczba cykli terapii,
- BSA – powierzchnia ciała pacjenta,
- Qo – zużycie oksaliplatyny na cykl,
- Qp – zużycie cisplatyny na cykl,
- Po – koszt 1 mg oksaliplatyny,
- Pc – koszt 1 mg cisplatyny.

Koszt inkrementalny stosowania oksaliplatyny w zastępstwie cisplatyny w przeliczeniu **na 1 osobę wynosi 84,35 zł.**

Wyniki oszacowań dla poszczególnych wariantów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Zmiana kosztu stosowania chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny z perspektywy płatnika w 2-letnim horyzoncie analizy

Wyszczególnienie	I rok analizy	II rok analizy	Koszty inkrementalne łączne
Wariant podstawowy	16 869,6	18 556,56	35 426,16
Wariant maksymalny	37 956,6	41 752,26	79 708,86
Wariant minimalny	10 121,76	11 133,94	21 255,70

Zgodnie z powyższymi wynikami, w wariantcie podstawowym stosowanie oksaliplatyny w zastępstwie cisplatyny u pacjentów z rozpoznaniem C81-C85 spowoduje wzrost wydatków płatnika o kwotę 35 426,16 zł w ciągu 2 lat refundacji w porównaniu ze stosowaniem cisplatyny. W wariantcie maksymalnym 2-letnie stosowanie

oksaliplatyny w schematach GemOx i DHAOx będzie wiązało się z kosztem inkrementalnym w wysokości ok. 79,7 tys. zł względem schematów GemCis i DHACis.

Komentarz analityczny

W ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wykazano wzrost wydatków z budżetu płatnika w związku z refundacją oksaliplatyny w zastępstwie cisplatyny w leczeniu chłoniaków.

Przyjęte w analizie założenia wpływają na ograniczenia wnioskowania, w szczególności:

- przedstawiono wyłącznie wyniki inkrementalne dla pacjentów, którzy aktualnie stosują cisplatynę, nie włączano nowych pacjentów do analizy, którzy wcześniej nie byli leczeni schematem opartym o pochodne platyny (założenie oparte o dane NFZ, tj. na małej liczbie stosujących oksaliplatynę w analizowanych wskazaniach względem pozostałych platyn).
- należy mieć na uwadze założenie dotyczące kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych – założono podobne koszty leczenia mimo odmiennego profilu zaburzeń powstałych podczas stosowania cisplatyny (najczęściej uszkodzenia nerek oraz choroby nefrologiczne) i oksaliplatyny (neuropatia, w tym przewlekła).
- istotny wpływ na zaprezentowane wyniki ma również jakość oraz precyzja danych uwzględnionych w analizie (np. możliwość stosowania platyn w kilku różnych liniach, stwierdzono nieliczne – ok. 1-3% przypadków/rok).

8.1.2. Wskazania C22-C24 (wraz z podkodami)

Metoda analizy

Poniżej przedstawione założenia oraz charakterystyka toksyczności pozwalają na przeprowadzenie oszacowań w ramach kosztu różnicującego między pacjentami stosującymi cisplatynę i oksaliplatynę w ramach schematu GemOx względem GemCis.

W ramach analizy wykorzystano metody zbieżne z raportem OT.4320.5.2020.

Horizont analizy

2 lata

Perspektywa

Płatnika (NFZ), tożsama z perspektywą wspólną (NFZ + świadczeniobiorca).

Dyskontowanie

W ramach analizy wpływu na budżet nie przeprowadzono dyskontowania.

Dane wejściowe

Oszacowanie powierzchni ciała

Zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdziale 8.1.1. przyjęto, iż średnia powierzchnia ciała pacjentów wynosi 1,8m².

Dawkowanie

Zgodnie z odnalezionymi dowodami naukowymi (publikacje przedstawione w rozdziale 7.), analizą ChPL leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna oraz wytycznymi klinicznymi przyjęto, iż standardowe dawkowanie w każdym cyklu wynosi 100 mg/m². Dawkowanie cisplatyny przyjęto na 50 mg/m² (dwa razy w ciągu cyklu – 2x25 mg/m²). Natomiast dawkowanie gemcytabiny przyjęto na 1000 mg/cykl.

Przyjęta wartość zużycia oksaliplatyny zbieżna jest z obserwowanym dawkowaniem w Polsce (średnie zużycie na podstawie zanonimizowanych indywidualnych danych pacjentów (IPD) 144,31 mg/pacjent, mediana = 142,5 mg, zakres 30-262,6 mg/cykl) z zastrzeżeniem możliwej redukcji dawkowania ze względu na występującą toksyczność stosowanej terapii. Średnia liczba cykli oksaliplatyny na podstawie danych IPD = 4,39 (mediana = 3). Średnia liczba dawek cisplatyny na podstawie danych IPD = 7,03 (mediana = 6). Liczba cykli stosowanych zgodnie ze schematem dawkowania powinna być dwukrotnie niższa (tj. średnio 3,5 cyklu, mediana=3).

W ramach analizy podstawowej przyjęto, iż pacjenci otrzymają 6 cykli schematu GemOx lub GemCis.

W ramach analizy przedstawiono 3 warianty w zależności od liczby cykli chemioterapii:

- liczba cykli = 6; dalej wariant podstawowy,
- liczba cykli = 4, dalej wariant minimalny,
- liczba cykli = 8, dalej wariant maksymalny.

Oszacowanie liczby populacji

W ramach zlecenia OT.4221.50.2021 przekazano informację, iż oksaliplatyna mogłaby być stosowana u ok. 300 pacjentów rocznie

Poniżej przedstawiono zestawienie liczby osób, które korzystały z terapii z zastosowaniem pochodnych platyn w latach 2018-2020 oraz w pierwszej połowie 2021 r.

Tabela 42. Zestawienie liczebności populacji korzystającej z leczenia pochodnymi platyny na podstawie danych NFZ

Lata	Liczba osób leczonych z zastosowaniem pochodnych platyny		
	Cisplatyna	Karboplatyna	Oksaliplatyna
Wskazanie C22 z podkodami			
2018	321	20	17
2019	347	15	15
2020	318	31	30
I poł 2021 r.	212	26	23
Wskazanie C23 z podkodami			
2018	371	16	14
2019	381	18	14
2020	351	16	19
I poł 2021 r.	178	10	14
Wskazanie C24 z podkodami			
2018	327	10	27
2019	363	10	35
2020	390	25	56
I poł 2021 r.	239	16	40
Łącznie (w okresie 01.2018-06.2021)	3 798	213	304

Zgodnie z przytoczonymi wyżej danymi z leczenia z zastosowaniem pochodnych platyn we wskazaniach C22-C24 korzystało odpowiednio:

- w 2018 r. – 1 123 osób,
- w 2019 r. – 1 198 osób.
- w 2020 r. – 1 236 osób,
- w I poł. 2021 r. – 758 osób.

Zgodnie z powyższym oszacowanie liczby populacji na poziomie 300 pacjentów rocznie można uznać za zasadne. Dodatkowo na podstawie danych epidemiologicznych założono możliwy wzrost liczby osób stosujących pochodne platyny w roku 2 analizy o 10% r/r, tj. do 330 osób.

Ceny jednostkowe substancji czynnych

W tabeli poniżej przedstawiono wysokość limitu finansowania 1 mg substancji czynnych zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. (Obwieszczenie MZ) oraz średni koszt rozliczenia ocenianych substancji czynnych w okresie od stycznia 2021 r. do października 2021 r. zgodnie z komunikatem z dnia 28 grudnia 2021 r. dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2021 r. (Komunikat DGL).

Tabela 43. Średni koszt stosowania poszczególnych platyn

Wyszczególnienie	Obwieszczenie MZ	Komunikat DGL
Karboplatyna	0,2444	0,2171
Cisplatyna	0,6577	0,509
Oksaliplatyna	0,6464	0,4989

Gemcytabina	0,1001	0,0470
-------------	--------	--------

Dla celów analizy przyjęto ceny efektywne (tj. na podstawie średniego kosztu stosowania platyn podstawie Komunikatu DGL).

Wynik oszacowania

Poniżej przedstawiono równania odpowiednio dla oksaliplatyny (1) i cisplatyny (2) dla oszacowania zmiany kosztów ponoszonych przez płatnika NFZ:

$$WnB = N * ((C * BSA * Qo * Po) + (C * Og * Pg)) \quad (1)$$

$$WnB = N * ((C * BSA * Qc * Pc) + (C * Og * Pg)) \quad (2)$$

gdzie:

- WnB – wpływ na budżet
- N – liczba pacjentów,
- C – liczba cykli terapii,
- BSA – powierzchnia ciała pacjenta,
- Qo – zużycie oksaliplatyny na cykl,
- Qp – zużycie cisplatyny na cykl,
- Qg – zużycie gemcytabiny na cykl,
- Po – koszt 1 mg oksaliplatyny,
- Pc – koszt 1 mg cisplatyny.
- Pg – koszt 1 mg gemcytabiny.

Koszt leczenia jednego pacjenta zgodnie z wynikami analizy podstawowej wynosi:

- 820,81 zł w przypadku pacjentów stosujących schemat GemOx
- 551,41 zł w przypadku pacjentów stosujących schemat GemCis

Koszt inkrementalny stosowania oksaliplatyny w porównaniu z cisplatyną **na 1 pacjenta wynosi 269,40 zł**

Wyniki oszacowań dla poszczególnych wariantów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Oszacowanie kosztu substancji czynnych w schematach GemOx i GemCis u jednego pacjenta z nowotworem dróg żółciowych

Wyszczególnienie	GemOx	GemCis	Koszty inkrementalne
Wariant podstawowy	820,81	551,41	269,40
Wariant maksymalny	1 094,42	735,21	359,21
Wariant minimalny	547,21	367,60	179,61

W tabeli poniżej wskazano łączne wydatki związane ze stosowaniem schematów GemOx i GemCis w ocenianej populacji w horyzoncie analizy.

Tabela 45. Koszt stosowania chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny z perspektywy płatnika w 2-letnim horyzoncie analizy

Wyszczególnienie	I rok analizy	II rok analizy	Koszty łącznie
GemOx			
Wariant podstawowy	246 243,60	270 867,96	517 111,56
Wariant maksymalny	328 324,80	361 157,28	689 482,08
Wariant minimalny	164 162,40	180 578,64	344 741,04
GemCis			
Wariant podstawowy	165 421,80	181 963,98	347 385,78
Wariant maksymalny	220 562,40	242 618,64	463 181,04
Wariant minimalny	110 281,20	121 309,32	231 590,52
Wartość inkrementalna			
Wariant podstawowy	80 821,80	88 903,98	169 725,78
Wariant maksymalny	107 762,40	118 538,64	226 301,04
Wariant minimalny	53 881,20	59 269,32	113 150,52

Zgodnie z powyższymi oszacowaniami, koszt leczenia pacjentów z rozpoznaniem C22-C24 z zastosowaniem schematu GemOx wynosi w wariantcie podstawowym 517 111,56 zł, natomiast w wariantcie maksymalnym – ok. 689 tys. zł.

Zgodnie z powyższymi wynikami, w wariantcie podstawowym stosowanie oksaliplatyny u pacjentów z rozpoznaniem C22-C24 spowoduje wzrost wydatków płatnika o kwotę 169 725,78 zł w ciągu 2 lat refundacji w porównaniu ze stosowaniem cisplatyny. W wariantcie maksymalnym 2-letni stosowanie oksaliplatyny w schemacie GemOx będzie wiązało się z kosztem inkrementalnym w wysokości ok. 226,3 tys. zł względem schematu GemCis.

Komentarz analityczny

W ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wykazano wzrost wydatków z budżetu płatnika w związku z refundacją oksaliplatyny w zastępstwie cisplatyny w leczeniu we wskazaniach C22-C24 (wraz z podkodami).

Przyjęte w analizie założenia wpływają na ograniczenia wnioskowania, w szczególności:

- założenie tożsamer liczby cykli schematu GemCis i GemOx – w przypadku zmniejszenia liczby cykli schematu GemOx i utrzymania liczby cykli w schemacie GemCis koszt inkrementalny oraz łączny wpływ na budżet będzie niższy niż przedstawiony w niniejszym raporcie (vide OT.4320.5.2020, gdzie przeanalizowano maksymalnie 6 cykli GemOx i 8 cykli GemCis – koszt stosowania GemOx oszacowano na wyższy o 80 tys. zł względem GemCis),
- istotny wpływ na zaprezentowane wyniki ma jakość oraz precyzja danych uwzględnionych w analizie (np. możliwość stosowania platyn w kilku różnych liniach, stwierdzono nieliczne – ok. 1-3% przypadków/rok),
- nie uwzględniono różnic w profilu toksyczności stosowanych platyn, w tym kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych,
- w analizie nie uwzględniono innych potencjalnych komparatorów, np. terapii FOLFOX, (5-fluorouracyl + kwas folinowy + oksaliplatyna) – ze względu na niejednorodnie przedstawiany schemat dawkowania poszczególnych substancji w cyklu leczenia.

8.2. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. obecnie refundowane są po 3 prezentacje 2 produktów leczniczych zawierających oksaliplatynę w ramach grupy limitowej 1031.0, *oxaliplatinum* i dostępne są dla pacjentów bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii.

Tabela 46. Technologie medyczne refundowane w ramach ocenianego programu lekowego zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990798247	32,40	32,40	34,02	Bezpłatny	0,00
	1 fiol. po 20 ml	5909990798254	64,80	64,80	68,04		0,00
	1 fiol. po 40 ml	5909990827381	135,00	129,60	136,08		0,00
Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990796151	37,80	31,86	33,45		0,00
	1 fiol. a 20 ml	5909990796168	70,20	63,72	66,91		0,00
	1 fiol. a 40 ml	5909990827206	140,40	127,44	133,81		0,00

UCZ – urzędowa cena zbytu, WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285, z późn. zm.), Minister Zdrowia, pismem z dnia 02.12.2021 r. znak PLR.4504.1009.2021.PA (data wpływu do AOTMiT: 02.12.2021 r.), zlecił Agencji przygotowanie materiałów analitycznych dotyczących oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- oksaliplatyna (oxaliplatinum),

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. we wskazaniach pozarejestacyjnych (off-label), które obejmują poniżej kody ICD-10 (wraz podkodami):

- C81 Ziarnica złośliwa [choroba Hodgkina]:
 - C81.0 Przewaga limfocytów;
 - C81.1 Stwardnienie guzkowe;
 - C81.2 Postać mieszanokomórkowa;
 - C81.3 Zanik limfocytów;
 - C81.7 Inna postać ziarnicy złośliwej;
 - C81.9 Ziarnica złośliwa, nieokreślona.
- C82 Chłoniak nieziarniczny guzkowy [grudkowy]:
 - C82.0 Z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy;
 - C82.1 Mieszany z małych komórek z wpuklonym jądrem i z dużych komórek, guzkowy;
 - C82.2 Z dużych komórek, guzkowy;
 - C82.3 Wielkomórkowy, guzkowy;
 - C82.7 Inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego;
 - C82.9 Chłoniak nieziarniczny guzkowy, nieokreślony.
- C83 Chłoniak nieziarniczny rozlany:
 - C83.0 Z małych komórek (rozlany);
 - C83.1 Z małych komórek z wpuklonym jądrem (rozlany);
 - C83.2 Mieszany z małych i dużych komórek (rozlany);
 - C83.4 Immunoblastyczny (rozlany);
 - C83.5 Limfoblastyczny (rozlany);
 - C83.6 Niezróżnicowany (rozlany);
 - C83.7 Guz Burkitta;
 - C83.9 Rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony.
- C84 Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T:
 - C84.0 Ziarniniak grzybiasty;
 - C84.1 Choroba Sézary'ego;
 - C84.2 Chłoniak strefy T;
 - C84.3 Chłoniak limfoepitelioidalny;
 - C84.4 Obwodowy chłoniak z komórek T;

- C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T.
- C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego:
 - C85.0 Mięsak limfatyczny;
 - C85.1 Chłoniak z komórek B, nieokreślony;
 - C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego a) Złośliwa: siatkowicośródbłonkowica, siatkowica b) Mikroglioma;
 - C85.9 Chłoniak nieziarniczy, nieokreślony (Chłoniak BNO, Chłoniak złośliwy BNO, Chłoniak nieziarniczy BNO).
- C22 Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych [Nie obejmuje: drogi żółciowe BNO (C24.9) wtórny nowotwór złośliwy wątroby (C78.7)]:
 - C22.1 Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych Cholangiocarcinoma.
- C23 Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego.
- C24 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych:
 - C24.0 Drogi żółciowe zewnątrzwątrobowe (Drogi żółciowe BNO Przewód żółciowy wspólny Przewód pęcherzykowy Przewód wątrobowy wspólny);
 - C24.1 Brodawka większa dwunastnicy Vatera;
 - C24.8 Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie dróg żółciowych;
 - C24.9 Drogi żółciowe, umiejscowienie nieokreślone.

W piśmie podkreślono, iż w przypadku odnalezienia w trakcie prac analitycznych innych wskazań do zastosowania oksaliplatyny o udowodnionej skuteczności, należy takie wskazania uwzględnić poprzez dodanie odpowiednich kodów ICD-10. Jednocześnie określono ostateczny termin wykonania zlecenia przypadający na 14 stycznia 2022 roku.

Agencja w dniu 9 grudnia 2021 r. wystosowała do MZ pismo, znak : BP.401.1.2021.LAn, dotyczące korekty zlecenia zawartego w piśmie znak PLR.4504.1009.2021.PA z 2 grudnia 2021 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna.

W nawiązaniu do powyższej prośby przedstawionej przez Agencję, Minister Zdrowia w piśmie z dnia 13 grudnia 2021 r. (data wpływu do AOTMiT: 14.12.2021 r.), znak: PLR.4504.1009.2021.2.PR, uwzględnił korektę zlecenia dotyczącą przesunięcia terminów realizacji oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna w terminie wynikającym z ustawy o refundacji, przy przyjęciu jako termin wpływu zlecenia daty 14 stycznia 2022 r.

Problem zdrowotny

Chłoniak Hodgkina [ziarnica złośliwa] – ICD-10 C81

Chłoniak Hodgkina (HL, ang, Hodgkin Lymphoma, dawniej ziarnica złośliwa) jest nowotworem układu chłonnego wywodzącym się z komórek linii B, charakteryzującym się występowaniem nieprawidłowych komórek Hodgkina oraz komórek Reed i Sternberga (HRS), otoczonych komórkami odczynowymi zrębu tkankowego mikrośrodowiska. Choroba rozwija się głównie w obrębie węzłów chłonnych z tendencją do szerzenia się początkowo przez ciągłość na inne węzły chłonne, a w bardziej zaawansowanych stadiach drogą naczyń krwionośnych.

W ramach publikacji Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN 2020) przedstawiono 5-cio i 10-cio letnią chorobowość na chłoniaka Hodgkina (dane za lata 2009-2018), która wyniosła odpowiednio 3396 oraz 6434, natomiast w 2018 roku zdiagnozowano 659 przypadków (współczynnik surowy 1.72; standaryzowany na populację Europy 1.67).

Przy stosowaniu współczesnych strategii leczenia 80-90% chorych na HL zostaje trwale wyleczonych. Jednak u 10% chorych we wczesnych i u 25-30% chorych w zaawansowanych stadiach choroby dochodzi do nawrotu lub oporności. Odsetek wieloletnich OS w grupie chorych po auto-HCT wynosi >50%. Rokowanie w NLPHL jest bardzo dobre – odsetek 5-letnich OS wynosi >90%, a 10-letnich >80%.

Chłoniak grudkowy [chłoniak nieziarniczny guzkowy] – ICD-10 C82

Chłoniak grudkowy (FL, ang. Follicular Lymphoma) jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków nieziarnicznych (INHL, Indolent Non-Hodgkin Lymphoma). Wywodzi się on z komórek B, które pochodzą z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych, czyli centrocytów (małe lub średnie komórki z wpuklonym jądrem) i centroblastów (duże komórki z 1-3 obwodowo położonymi jąderkami), które przynajmniej częściowo odtwarzają strukturę grudkową.

FL jest w USA i Europie Zachodniej najczęstszym chłoniakiem powolnym (~20%). Na tych obszarach roczne zapadalność wynosi 2,2-3,2/100 000. Jest znacznie mniejsza w Europie Wschodniej, Azji i Afryce. Mediana wieku zachorowania wynosi 59-65 lat. Kobiety chorują 1,7 razy częściej od mężczyzn.

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2018 r. wykryto 460 nowych przypadków chłoniaka nieziarniczego guzkowego (kobiety – 274, mężczyźni – 186), współczynnik surowy 1,20; standaryzowany na populację Europy 0,94. Zgony z powodu chłoniaka nieziarniczego guzkowego oszacowano na poziomie 141 (kobiety – 67, mężczyźni – 74).

Chłoniak grudkowy charakteryzuje się wieloletnim przebiegiem choroby, nowotwór postępuje powoli, z okresami remisji i nawrotów/progresji. Medianę przeżycia OS w analizach historycznych określono na 8-10 lat, ale wprowadzenie do leczenia rytuksymabu znacząco wydłużyło przeżycie chorych. W ~20% przypadków przebieg choroby jest agresywny z krótkotrwałymi okresami remisji, częstymi nawrotami i krótszym przeżyciem.

Chłoniak nieziarniczny rozlany – ICD-10 C83

Do chłoniaków nieziarnicznych rozlanych zalicza się m.in.: chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, ang. marginal zone lymphomas), chłoniaki z komórek płaszczka (MCL, ang. mantle cell lymphoma), chłoniaki rozlany z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma), chłoniaki Burkitta (BL, ang. burkitt lymphoma).

- *Chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, ang. marginal zone lymphomas)*

MZL to grupa chłoniaków nie-Hodgkina (NHL, ang. non-Hodgkin lymphoma) wywodzących się z małych komórek B pochodzących ze strefy brzeżnej otaczającej ośrodkę rozmnażania i leży na zewnątrz od strefy płaszczka. MZL histologicznie są złożone z rozlanych nacieków komórek podobnych do centrocytów, monocytoidalnych komórek B i małych limfocytów. U 1/3 chorych występuje białko monoklonalne IgM. Nie ma charakterystycznych cech immunofenotypowych – oprócz ekspresji pan-B większość MZL nie ma CD5, CD10 i CD23.

MZL jest rzadko występującym nowotworem i stanowią 5-10% NHL, a najczęstsze są wśród nich chłoniaki MALT (70% przypadków). Najczęściej występuje około 60. roku życia, podobnie często u kobiet i mężczyzn.

Uważa się, że NMZL rokuje podobnie do FL – odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 60-70%. W przypadku SMZL rokowanie jest bardzo dobre – mediana przeżycia wynosi >10 lat.

- *Chłoniaki z komórek płaszczka (MCL, ang. mantle cell lymphoma)*

MCL histologicznie charakteryzuje się całkowitym zatarciem budowy przez rozlany, rzadziej guzkowy naciek monomorficznych komórek B małej i średniej wielkości, z nieregularnym, często wpuklonym jądrem i charakterystycznym fenotypem (CD5⁺ CD23⁺).

MCL stanowi 3-10% przypadków NHL z roczną zapadalnością 5/mln i przewagą płci męskiej 3:1. Występuje najczęściej u osób w średnim i starszym wieku – mediana wieku zachorowania wynosi 60-65 lat.

Przebieg kliniczny MCL jest bardzo zróżnicowany i wymaga zindywidualizowanego podejścia. Większość przypadków MCL jest klinicznie umiarkowanie agresywna i jednocześnie nieuleczalna. Mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosi 3-5 lat, aczkolwiek u części młodszych chorych leczonych intensywnymi schematami indukcji mediana przeżycia prawdopodobnie przekracza 10 lat.

- *Chłoniaki rozlany z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma)*

DLBCL jest zbudowany z rozlanego nacieku dużych komórek B z zasadochłonną cytoplazmą, wyraźnymi jąderkami i wysoką frakcją proliferacyjną. Stanowi wyraźnie niejednorodną kategorię chłoniaków obejmującą różne podtypy kliniczne.

DLBCL jest najczęstszym chłoniakiem NHL (25-30% przypadków). Występuje w każdej grupie wiekowej, ale częstość wzrasta wraz z wiekiem – 50% chorych na DLBCL ma >65 lat. W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok – od 2/100 000 w wieku 20-24 lat, przez 45/100 000 w wieku 60–64 lat, do 112/100 000 w wieku 80–84 lat

Biorąc pod uwagę wszystkich chorych na DLBCL, odsetek 5-letnich przeżyć chorych z typem GCB wynosi >60%, a chorych z niekorzystnym typem ABC ~30%. DLBCL cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię

i radioterapię, dlatego też u chorych na DLBCL leczenie powinno być wdrożone jak najwcześniej, a u zdecydowanej większości zasadniczym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie całkowitej remisji i wyleczenia. Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych.

- *Chłoniaki Burkitta (BL, ang. burkitt lymphoma)*

BL jest bardzo agresywnym chłoniakiem ze średnich komórek B, z częstą lokalizacją pozawęzłową lub białaczkową. Charakteryzuje się szybkim wzrostem i progresją objawów spowodowanymi krótkim czasem podwojenia masy guza. Komórki BL cechują się rozlanym rozrostem, dodatkowo mają okrągłe jądro z kilkoma jąderkami oraz zasadochłonną cytoplazmę z wyraźnymi wodniczками.

Chłoniak Burkitta stanowi około 2% wszystkich przypadków chłoniaków w USA i w Europie. Zapadalność roczna na BL wynosi 2-3/mln i występuje 2-3 razy częściej u płci męskiej.

BL może charakteryzować się burzliwym przebiegiem choroby, bezpośrednio zagrażającym życiu w ciągu kilku tygodni od wystąpienia pierwszych objawów. Rokowanie zależy od podtypu chłoniaka. W przypadku chłoniaków agresywnych (do których zaliczany jest chłoniak Burkitta) remisje całkowite mogą dotyczyć > 60% pacjentów, a wyleczenie 40-50% pacjentów.

Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T – ICD-10 C84

Stopień zróżnicowania komórkowego chłoniaków T-komórkowych pozwala na rozróżnienie postaci prekursorowych i wywodzących się z dojrzałych komórek T i komórek naturalnej cytotoksyczności (NK, ang. natural killers). Chłoniaki z dojrzałych komórek T są klonalnymi nowotworami wywodzącymi się z pograsiczych limfocytów T. Nowotwory z dojrzałych komórek NK pochodzą z limfoidalnych prekursorów różnicujących się w kierunku NK.

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2018 r. wykryto 225 nowych przypadków obwodowego i skórno-chłoniaka z komórek T (kobiety – 100, mężczyźni – 125), współczynnik surowy 0,59; standaryzowany na populację Europy 0,45. Zgony z powodu obwodowego i skórno-chłoniaka z komórek T oszacowano na poziomie 145 (kobiety – 70, mężczyźni – 75).

Rokowanie u chorych na T/NK-NHL zależy przede wszystkim od podtypu histopatologicznego, stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. W przypadku występowania nie więcej niż jednego czynnika obciążającego rokowanie według IPI odsetki 5-letnich OS — zależnie od podtypu histopatologicznego — wyniosły 44–90%, a w przypadku wysokiego ryzyka (IPI >2) nie przekraczały 33%.

Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego – ICD-10 C85

Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego definiowane konkretnymi podkodami zgodnie z klasyfikacją ICD-10 są na tyle niespecyficzne i nieokreślone, że istnieje możliwość zakwalifikowania do nich pacjentów z różnymi typami chłoniaków nieziarnicznych. W związku z tym poniżej przedstawiono informacje ogólne na temat chłoniaków nieziarnicznych oraz dwóch chłoniaków określonych: mięsak limfatyczny i pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek linii B.

Chłoniaki nie-Hodgkina (NHL, chłoniaki nieziarnicze) to grupa chorób nowotworowych charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, rzadziej limfocytów T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarnicznych są najczęściej węzły chłonne. Choroba może również rozwijać się od początku w innych narządach m.in. takich jak skóra bądź żołądek.

Mięsak limfatyczny (lymphangiosarcoma) to rzadki nowotwór, który częściej występuje w obrębie kończyny z przewlekłym obrzękiem limfatycznym i jest często jego powikłaniem, bez względu na etiologie obrzęku. Nowotwór ten może mieć postać wrzodzącą lub naciekającą lub występować w postaci guza.

Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek linii B (PMBCL, ang. Primary Mediastinal B-cell Lymphoma) rozpoznawany zwykle u kobiet z zajęciem przedniego śródpiersia, w wypadku dużej masy guza czasami prowadzi do powstawania ucisku żyły głównej górnej. Równoczesne stwierdza się tendencje do rozsiewu procesu chorobowego i zajęcia narządów pozalimfatycznych, w tym również ośrodkowego układu nerwowego.

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2018 r. wykryto 881 nowych przypadków innych i nieokreślonych postaci chłoniaków nieziarnicznych (kobiety – 429, mężczyźni – 452), współczynnik surowy 2,29; standaryzowany na populację Europy 1,71. Zgony z powodu innych i nieokreślonych postaci chłoniaków nieziarnicznych oszacowano na poziomie 921 (kobiety – 428, mężczyźni – 493).

Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych – ICD-10 C22

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, ang. hepatocellular carcinoma) jest nowotworem wywodzący się z hepatocytów i jest to zdecydowanie najczęściej występujący (w ok. 80-85%) pierwotny nowotwór złośliwy wątroby.

Rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych jest jednym z podtypów raka dróg żółciowych (CCA, ang. cholangiocarcinoma), uwzględniając podział na podstawie lokalizacji.

W 85-95% przypadków HCC rozwija się u chorych z marskością wątroby. HCC jest 5. pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym (1-8% nowych zachorowań rocznie) i 3. najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworów (>1 mln zgonów rocznie) na świecie. Zachorowalność jest 2-4-krotnie większa wśród mężczyzn niż kobiet.

Rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych występuje w 10-15% przypadków CCA.

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2018 r. wykryto 1491 nowych przypadków nowotworów złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (kobiety – 576, mężczyźni – 915), współczynnik surowy 3,88; standaryzowany na populację Europy 2,86. Zgony z powodu nowotworów złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych oszacowano na poziomie 2100 (kobiety – 884, mężczyźni – 1216).

5-letnia przeżywalność po resekcji wątroby wynosi 34-65%. Po przeszczepieniu wątroby odsetek 5-letnich przeżyć sięga 80%, 10-letnich – 60%, a 20-letnich – 30%.

U większości chorych w chwili rozpoznania rak dróg żółciowych nie kwalifikuje się do wycięcia; odsetek 5-letnich przeżyć 5–10%.

Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego – ICD-10 C23

Rak pęcherzyka żółciowego (GC, ang. gallbladder cancer) jest nowotworem złośliwym wywodzący się z komórek nabłonka błony śluzowej pęcherzyka żółciowego.

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2018 r. wykryto 755 nowych przypadków nowotworów złośliwy pęcherzyka żółciowego (kobiety – 582, mężczyźni – 173), współczynnik surowy 0,93; standaryzowany na populację Europy 0,74. Zgony z powodu nowotworów złośliwy pęcherzyka żółciowego oszacowano na poziomie 849 (kobiety – 663, mężczyźni – 186).

Średni czas przeżycia ~6 mies. Czas przeżycia po operacji zależy od stopnia zaawansowania klinicznego: od >90% w stopniu I do maks. 15% 5-letnich w stopniu IV (wg TNM).

Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – ICD-10 C24

Inne i nieokreślone postacie nowotworów dróg żółciowych definiowane konkretnymi podkodami zgodnie z klasyfikacją ICD-10 są na tyle niespecyficzne i nieokreślone, że istnieje możliwość zakwalifikowania do nich pacjentów z różnymi typami nowotworów dróg żółciowych. W związku z tym poniżej przedstawiono informacje na temat raka zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych oraz raka okolicy głowy trzustki (tzw. rak brodawki Vatera).

Rak zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych jest jednym z podtypów raka dróg żółciowych (CCA, ang. cholangiocarcinoma), uwzględniając podział na podstawie lokalizacji.

Rak brodawki Vatera to pojęcie kliniczne obejmujące niejednorodną grupę nowotworów, rozrastają się one w miejscu połączenia dróg żółciowych z dwunastnicą i obejmują okolicę okołobrodawkową.

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2018 r. wykryto 754 nowych przypadków nowotworów złośliwych innych i nie określonych części dróg żółciowych (kobiety – 404, mężczyźni – 350), współczynnik surowy 1,96; standaryzowany na populację Europy 1,36. Zgony z powodu nowotworów innych i nie określonych części dróg żółciowych oszacowano na poziomie 892 (kobiety – 487, mężczyźni – 405).

U większości chorych w chwili rozpoznania rak dróg żółciowych nie kwalifikuje się do wycięcia; odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 20–30%, gdy rak zlokalizowany pozawątrobowo.

W przypadku raka brodawki Vatera średni czas przeżycia po operacji wynosi 30-50 mies., a odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 30-50%.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono łącznie 13 wytycznych klinicznych, odnoszących się do terapii wskazań wymienionych w zleceniu. Dla części wskazań nie odnaleziono żadnych wytycznych postępowania klinicznego.

W najnowszych wytycznych NCCN z 2021 r. oksaliplatyna jest wymieniana jako składnik terapii preferowanych w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym, a także w przypadku choroby nieresekcyjnej i przerzutowej

w leczeniu nowotworów złośliwych wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych takich jak: nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych, nowotwór brodawki większej dwunastnicy Vatera, zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie dróg żółciowych, nowotwór dróg żółciowych o umiejscowieniu nieokreślonym. Natomiast wytyczne pomijają zastosowanie oksaliplatyny w przypadku: raka przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (cholangiocarcinoma), nowotworu złośliwego pęcherzyka żółciowego oraz nowotworu dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych, zalecając inne leczenie. Starsze wytyczne europejskie ESMO 2016 wskazują, że z uwagi na brak dowodów dotyczących skuteczności klinicznej, leczenie zawierające m.in. oksaliplatynę może być zastosowane po rozważeniu korzyści i ryzyka zaproponować pacjentowi z chorobą miejscową w ramach terapii adjuwantowej leczenie radioterapią, radiochemioterapią lub chemioterapią. Wytyczne ESMO dopuszczają również zastąpienie cisplatyny oksaliplatyną u chorych z niewydolnością nerek. Polskie wytyczne PTOK 2015 nie uwzględniają zastosowania oksaliplatyny w leczeniu nowotworów złośliwych wątroby i przewodów żółciowych poza leczeniem przerzutów do wątroby w przebiegu raka jelita grubego.

W leczeniu choroby Hodgkina wytyczne polskie PTOK 2020 i europejskie ESMO 2018 wśród zalecanych schematów pomijają zastosowanie oksaliplatyny. Natomiast amerykańskie wytyczne NCCN 2021 w przypadku nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina, po wykorzystaniu opcji terapeutycznych zalecanych w drugiej linii, zalecają stosowanie m.in. schematu GEMOX, tj. gemcytabiny z oksaliplatyną,

W leczeniu chłoniaka nieziarniczego guzkowego polskie wytyczne PTOK 2020 i amerykańskie wytyczne NCCN 2021 pomijają zastosowanie schematów zawierających oksaliplatynę, natomiast europejskie wytyczne ESMO 2020 wskazują na możliwość zastosowania schematów opartych na platynie w fazie indukcyjnej terapii nawrotowego szpiczaka grudkowego.

Nie odnaleziono wytycznych dla wszystkich podtypów chłoniaka nieziarniczego rozlanego. Warto podkreślić, że zlecenie pomija kod ICD-10 C 83.3, t.j. chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów B (DLBCL). W leczeniu chłoniaka nieziarniczego rozlanego z małych komórek z wpuklonym jądrem wytyczne amerykańskie NCCN 2021 zalecają schemat zawierający m.in. oksaliplatynę jako preferowany schemat terapeutyczny w leczeniu indukcyjnym (terapia agresywna), natomiast starsze wytyczne europejskie ESMO 2013 nie odnoszą się do zastosowania oksaliplatyny. Oksaliplatyna nie jest zalecana w leczeniu chłoniaka limfoblastycznego (wytyczne NCCN 2021 wskazują, że leczenie odbywa się według schematu dla ostrej białaczki szpikowej, które wśród postępowania nie wymienia oksaliplatyny, a polskie wytyczne PTOK 2020 zalecają schematy niezawierające oksaliplatyny). Oksaliplatyna nie jest również zalecana w leczeniu guza Burkitta (w wytycznych NCCN 2021 oksaliplatyna nie jest składnikiem zalecanych schematów).

W leczeniu obwodowego i skórno-chłoniaka z komórek T zaleca się stosowanie oksaliplatyny w wytycznych polskich PTOK 2020, europejskich ESMO 2013 oraz amerykańskich NCCN 2021.

W ramach prac analitycznych nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia innych i nieokreślonych postaci chłoniaka nieziarniczego (kod ICD-10 C85 a także C85.0, C85.7 oraz 85.9), oprócz wytycznych NCCN 2021 dla chłoniaka z komórek B, nieokreślony (kod ICD-10 C85.1).

Alternatywne technologie medyczne

Substancje refundowane w ramach katalogu chemioterapii w ziarnicy złośliwej (kod ICD-10 C81 wraz z podkodami), chłoniaku nieziarniczym guzkowym (kod ICD-10 C82 wraz z podkodami), chłoniaku nieziarniczym rozlanym (kod ICD-10 C83 wraz z podkodami), obwodowym i skórno-chłoniaku z komórek T (kod ICD-10 C84 wraz z podkodami) i w innych i nieokreślonych postaciach chłoniaka nieziarniczego (kod ICD-10 C85 wraz z podkodami) to: siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kładrybina (oprócz C81), cyklofosamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, gemcytabina, ifosfamid, melfalan, merkaptopuryna, metotrekstat, pegaspargaza (oprócz C81 z podkodami), rytuksymab (oprócz C84 z podkodami), tiotepa, tioguanina (oprócz C81 z podkodami), winkrystyna, chlorowodorek bendamustyny, pleryksafor, mitoksantron (oprócz C81 z podkodami). Ponadto refundowane są także: hydroksykarbamid (C81, C83, C85 wraz z podkodami), busulfan (C83.7, C85.1), nelarabina (C83 wraz z podkodami), idarubicyna (C85 wraz z podkodami) i bortezomib (C85.7). Natomiast w ramach Programów Lekowych refundowany jest: brentuksymab vedotin (C81, C84), niwolumab (C81), obinutuzumab (C82) oraz beksaroten (C84).

W nowotworze złośliwym wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (kod ICD-10 C22 wraz z podkodami), nowotworze złośliwym pęcherzyka żółciowego (kod ICD-10 C23) oraz nowotworze złośliwym innych i nieokreślonych części dróg żółciowych (kod ICD-10 C24 wraz z podkodami) refundowane są w ramach katalogu chemioterapii następujące substancje czynne: kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosamid,

dakarbazyne, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracil, gemcytabina, ifosfamid, mitomycyna, winkrystyna (oprócz C24), winorelbina. Ponadto refundowane są także irynotekan i temozolomid (C22 wraz z podkodami).

Wytyczne zalecają różnorodne schematy w poszczególnych wskazaniach, w których w skład wchodzi wyżej wymienione substancje czynne (tj. refundowane). Lekami przeciwnowotworowymi wskazanymi w wytycznych klinicznych, które są nier refundowane w Polsce to cytostatyki tj. winblastyna i prokarbazyne, a także lenalidomid (w zleconych wskazaniach). Dodatkowo, należy zauważyć, że zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.12.2021 r. w ocenianym wskazaniu dotyczącym chłoniaka nieziarniczego wielkomórkowego, guzowego (ICD-10: C82.3) nie są refundowane żadne substancje czynne. W przypadku raka wątrobowokomórkowego nier refundowanymi w Polsce technologiami lekowymi są: atezolizumab (w skojarzeniu z bewacyzumabem) oraz lenwatynib.

Analiza kliniczna

Kod ICD-10 C22

W ramach dodatkowych informacji przedstawiono wyniki abstraktu konferencyjnego Li 2021 dotyczącego pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (ICD-10 C22). Badanie miało na celu porównanie przeżycia całkowitego pacjentów leczonych schematem FOLFOX-HAIC ze schematem TACE jako leczenie pierwszej linii. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła w grupie FOLFOX-HAIC 23,1 miesiąca (95% CI, 18,5-27,7) vs 16,1 miesiąca (95% CI, 14,3-17,9) w grupie TACE, HR=0,58 (95% CI, 0,45-0,75, p<0,001). Grupa FOLFOX-HAIC wykazała wyższy odsetek odpowiedzi niż grupa TACE (73 [46%] vs 28 [18%], p<0,001) i dłuższą medianę przeżycia wolnego od progresji (9,6 msc. [95% CI, 7,4-11,9] vs 5,4 msc. [95% CI, 3,8-7,0], p <0,001). Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była wyższa w grupie TACE niż w grupie FOLFOX-HAIC (30% vs 19%, p=0,03). Za związane z leczeniem uznano dwa zgony w grupie FOLFOX-HAIC i dwa w grupie TACE.

Kod ICD-10 C22.1-C24

W wyniku wyszukiwania odnaleziono przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Jiang 2021, w którym na podstawie odnalezionych randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych porównano stosowanie różnych schematów chemioterapii I linii stosowanych w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych.

Wyniki pokazały, że zarówno pod względem OS, jak i PFS schematy chemioterapii zawierające oksaliplatynę mają lepszą skuteczność w przedłużaniu OS i PFS pacjentów niż BSC. OS i PFS odpowiednio w schematach: **GEMOX vs BSC** – HR=2,57, 95%CI: (1,15; 5,65), p <0,05, HR=3,56, 95%CI: (1,63; 7,77), p <0,05; **XELOX vs BSC** – HR=3,17, 95%CI: (1,18; 8,38), p <0,05, HR=3,93, 95%CI: (1,6; 9,66), p <0,05; **Folfox4 vs BSC** – HR=2,77, 95%CI: (1,07; 7,35), p <0,05, HR=2,88, 95%CI: (1,05; 7,93), p <0,05; **C-GEMOX vs BSC** – HR=2,26, 95%CI: (0,9; 5,53), p >0,05, HR=2,82, 95%CI: (1,2; 6,62), p <0,05; **GEMOX+erlotinib vs BSC** – HR=2,51, 95%CI: (1,01; 5,97), p <0,05, HR=3,21, 95%CI: (1,38; 7,56), p <0,05; **GEM+XELOX vs BSC** – HR=2,35, 95%CI: (0,79; 7,51), p >0,05, HR=1,41, 95%CI: (0,38; 5,31), p >0,05. Porównując wyniki między schematami chemioterapii z oksaliplatyną a schematami zawierającymi gemcytabinę i cisplatynę, nie ma statystycznej różnicy między dwoma terapiami. OS i PFS odpowiednio w schematach: **GEMOX vs GP** – HR=1,18, 95%CI: (0,74; 2,14), p >0,05, HR=0,48, 95%CI: (0,14; 1,63), p >0,05; **XELOX vs GP** – HR=0,96, 95%CI: (0,46; 2,26), p >0,05, HR = 0,43, 95%CI: (0,12; 1,6), p >0,05; **Folfox4 vs GP** – HR=0,91, 95%CI: (0,42; 1,9), p >0,05, HR = 1,69, 95%CI: (0,88; 3,16); **C-GEMOX vs GP** – HR=0,74, 95%CI: (0,35; 1,41), p >0,05, HR = 1,65, 95%CI: (0,46; 5,81); **GEMOX+erlotinib vs GP** – HR=0,83, 95%CI: (0,39; 1,5), p >0,05, HR=1,88, 95%CI: (0,53; 6,64); **GEM+XELOX vs GP** – HR=0,77, 95%CI: (0,39; 1,51), p >0,05, HR=0,83, 95%CI: (0,47; 1,46), p >0,05. Jedynie w zakresie częstości występowania AEs u pacjentów stosowanie schematu XELOX w porównaniu do GP istotnie zmniejszyło częstość występowania neutropenii ≥ 3 stopnia. Dodatkowo, XELOX i GEMOX działały lepiej w wydłużaniu PFS pacjentów niż inne schematy leczenia. Chemioterapia połączona z terapią celowaną może poprawiać ORR pacjentów w porównaniu z samą chemioterapią.

Kod ICD-10 C81 (z podkodami)

Do analizy włączono publikację Tixier 2017, w której przedstawiono porównanie toksyczności stosowanych platyn w schemacie DHAP w skojarzeniu z rytuksymabem (oksalipiatyna vs cisplatyna vs karboplatyna) oraz 6 badań jednoramiennych. W publikacji przedstawiono porównanie toksyczności pochodnych platyny (cisplatyna, karboplatyna i oksaliplatyna) u 276 pacjentów z chłoniakami Hodgkina (22 pts., 8%) i nie-Hodgkina. Najczęstszym rozpoznaniem histopatologicznym był chłoniak grudkowy - 29,3% oraz DLBCL – 23,6%. W badaniu Tixier 2017 stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy stosującymi cisplatynę, karboplatynę i oksaliplatynę w przypadku występowania: hematotoksyczności (odpowiednio, 71,4% vs 79,3% vs 51,9%), zaburzeń układu

pokarmowego (odpowiednio 44,6% vs 13,8% vs 50,6%) oraz nefrotoksyczności (odpowiednio 50% vs 20,7% vs 6,3%).

W ramach przeglądu włączono 3 badania jednoramiennie, prospektywne włączające pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem Hodgkin'a (HL). W badaniu Ozdemir 2016 stosowano schemat GEMOX (gemcytabina, oksaliplatyna), w Sibon 2011 schemat IVOx (ifosfamid, etopozyd, oksaliplatyna), a w Won 2020 schemat ESHAOx (etopozyd, metyloprednizolon, wysokie dawki cytarabiny, oksaliplatyna). Badanie Corazzelli 2013 to także badanie jednoramiennie, prospektywne, ale oprócz pacjentów z chłoniakiem Hodgkin'a włączani byli także z agresywnym B-komórkowym NHL (m.in. z DLBCL). Do analizy włączono także dwa badania jednoramiennie, retrospektywne: Manconi 2018 włączające pacjentów z DLBCL, HL, MCL i innymi chłoniakami oraz Rigacci 2010 z pacjentami z HL i DLBCL. Zastosowane schematy w powyższych badaniach to odpowiednio: DHAOx (deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna) +/- rytuksymab oraz oksaliplatyna, cytarabina, deksametazon +/- rytuksymab.

W badaniach jednoramiennych odpowiedź na leczenie obserwowano u pacjentów w przedziale od 44% do 77% (średnio ok. 67,7%), natomiast całkowitą odpowiedź na leczenie w przedziale 8% do 55% (średnio ok. 40,8%). 5-letni OS wyniósł w przedziale od 58% do 74%, natomiast 5-letni PFS wyniósł 35%. Wszystkie badania jednoramiennie zwracają uwagę na toksyczność hematologiczną schematów zawierających oksaliplatynę, w tym głównie małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia, leukopenia czy zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Kod ICD-10 C82 (z podkodami)

W ramach przeglądu włączono dwa badania jednoramiennie, retrospektywne. Badanie Shade 2019 przedstawiało pacjentów nawrotowym/opornym B-NHL (chłoniak nie-Hodgkina z komórek B), w tym DLBCL (chłoniak rozlany z dużych komórek B), HGBL (chłoniak o wysokim stopniu złośliwości z komórek B) i inne. Zastosowano schemat GemOx (gemcytabina, oksaliplatyna +/- rytuksymab). Badanie Lignon 2010 przedstawiało także pacjentów z B-NHL, w tym byli pacjenci z DLBCL. Zastosowane leczenie to schemat R-DHAX (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna).

W badaniu Shade 2019 ORR wyniósł 26%, w tym dla DLBCL 22%, CR=15%, przeżycie wolne od progresji 1,4 miesiąca, a mediana OS 7,8 miesiąca. Natomiast wyniki dla ogólnej populacji w badaniu Lignon 2010 wynosiły: ORR 75%, CR 57%, a dla DLBCL CR wyniósł 48%. 2-letni PFS wynosi 43%, a OS 75%. Bezpieczeństwo oceniano w badaniu Lignon 2010, najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to neutropenia III/IV stopnia – 40 osób, trombocytopenia III/IV stopnia – 43 osoby, neurotoksyczność 29 osób i anemia III/IV stopnia – 9 osób.

Kod ICD-10 C83 (z podkodami)

Odnaleziono publikacje (Tessoulin 2021 oraz Ionescu-Iltu 2019) w których przedstawiono porównanie zastosowania oksaliplatyny odpowiednio w ramach schematu DHAP z innymi platynami (cisplatyną i karboplatyną) oraz w ramach schematu GemOx ze schematem bendamustyna+rytuksymab. W obu publikacjach pacjenci mogli dodatkowo stosować rytuksymab.

W ramach publikacji Tessoulin 2021 u pacjentów rozpoznano chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C83.1), były to osoby wcześniej nieleczone, względnie młode (mediana 57 lat), w stanie zaawansowanym (stan w skali Ann Arbor III-IV stwierdzono u 94% pacjentów). Po chemioterapii 86% pacjentów miało przeprowadzony przeszczep ASCT. W ramach terapii stosowano schemat DHAP (deksametazon, cytarabina, pochodna platyny [cisplatyna – DHACis, karboplatyna – DHACa oraz oksaliplatyna – DHAOx]) + dodatkowo rytuksymab.

W zakresie odpowiedzi na leczenie (ORR) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowanymi platynami. W porównaniu ze skumulowaną grupą pacjentów stosujących DHACis i DHACa osoby stosujące schemat DHAOx miały istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu (OS, HR=0,37; 95%CI: 0,14-1; p=0,03), a także niższe ryzyko progresji choroby (PFS, HR=0,44; 95%CI: 0,2-0,9; p=0,02). Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie czasu wolnego od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) pomiędzy stosowanymi schematami w perspektywie 4-letniej (HR=0,61; 95%CI: 0,28-1,3; p=0,61).

W przypadku oceny bezpieczeństwa terapii stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia hematotoksyczności stopnia 3-4 u pacjentów stosujących oksaliplatynę (14%) w porównaniu z pozostałymi pochodnymi platyny (47% i 42%, p=0,002).

W ramach publikacji Ionescu-Iltu 2019 u pacjentów rozpoznano rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL – ICD-10: C83.3), były to osoby leczone co najmniej w 2 linii leczenia, starsze (grupa GemOx - mediana 64 lata), w stanie zaawansowanym.

Zgodnie z przedstawionymi wynikami, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS) pomiędzy grupą pacjentów stosujących schemat rytuksymab + GemOx a pacjentami, których leczono z zastosowaniem schematu rytuksymab + bendamustyna (HR=0,68; 95%CI: 0,27-1,73; p=0,42).

Odnaleziono również publikacje (Lacout 2020 oraz Tixier 2017), w których przedstawiono porównanie toksyczności stosowanych platyn w schemacie DHAP w skojarzeniu z rytuksymabem (odpowiednio oksaliplatyna vs cisplatyna i oksaliplatyna vs cisplatyna vs karboplatyna)

W publikacji Lacout 2020 pacjenci z różnymi typami chłoniaka nie-Hodgkina byli osobami starszymi (mediana 60 lat), w stanie zaawansowanym (stan w skali Ann Arbor III-IV – 92,6% pacjentów), w większości leczeni kolejną linią chemioterapii.

Stwierdzono istotne statystycznie różnice w zakresie: a) nefrotoksyczności – 68% vs 7,7% cykli odpowiednio u stosujących cisplatynę i oksaliplatynę; b) długoterminowego poziomu kreatyniny w surowicy ($p < 0,0001$); c) konieczności transfuzji krwi (61,2% DHAOx vs 43,3% DHAP, $p = 0,03$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności klinicznej (OS i EFS) u ocenianych pacjentów.

W publikacji Tixier 2017 przedstawiono porównanie toksyczności pochodnych platyny (cisplatyna, karboplatyna i oksaliplatyna) u 276 pacjentów z chłoniakami Hodgkina (22 pts., 8%) i nie-Hodgkina. Średni wiek pacjenta wyniósł 56 lat. Najczęstszym rozpoznaniem histopatologicznym był chłoniak grudkowy - 29,3% pts oraz DLBCL – 23,6% pts.

Stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy stosującymi cisplatynę, karboplatynę i oksaliplatynę w przypadku występowania: hematotoksyczności (odpowiednio, 71,4% vs 79,3% vs 51,9%), zaburzeń układu pokarmowego (odpowiednio 44,6% vs 13,8% vs 50,6%) oraz nefrotoksyczności (odpowiednio 50% vs 20,7% vs 6,3%). Jako istotne czynniki występowania niewydolności nerek u leczonych pacjentów wskazano stosowanie cisplatyny oraz płeć żeńską.

W ramach analizy uwzględniono również wyniki 18 publikacji (pełnotekstowych i abstraktów) badań jednoramiennych, w których przedstawiono wyniki skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania oksaliplatyny w różnych schematach (GemOx, DHAOx, GIDOX, GIFOX, OxP), dawkach (od 70 do 130 mg/m²) i liczbie cykli (przeważnie 4-6) w skojarzeniu z lub bez rytuksymabu. W przypadku większości badań schematy zawierające oksaliplatynę stosowano w co najmniej drugiej linii leczenia u pacjentów w stanie zaawansowanym w skali Ann Arbor.

Odpowiedź na leczenie obserwowano u pacjentów w przedziale od 26% do 83% (średnio ok. 60%), mediana czasu przeżycia (OS) wynosiła od 7 miesięcy do NO (nie osiągnięto) (średnio ok. 20 mies.) natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosiła od 1,4 mies. do 28 mies. (średnio ok. 8 mies.).

Ww. wyniki w znacznym stopniu skorelowane są ze stanem zdrowia pacjentów, linią leczenia (istotnie wyższe wyniki dla osób stosujących schematy w pierwszej linii vide Obrador-Hevia 2016), a także zależą od dalszego postępowania terapeutycznego (czy np. stosowano terapię konsolidującą ASCT vide Lignon 2010a oraz Witzig 2017).

Kod ICD-10 C84 (z podkodami)

W ramach wyszukiwania odnaleziono jedno badanie RCT Wei 2020 dotyczące pacjentów nowozdiagnozowanych z pozawęzłowym chłoniakiem z komórek T/NK typu nosowego (ENKTL). Porównywano schemat SVILE (ifosfamid, pegaspargaza, vindesine, etopozyd, deksametazon) ze schematem P-GEMOX.

W badaniu RCT Wei 2020 po 3 cyklach leczenia, wskaźnik ORR wyniósł w grupie eksperymentalnej (SVILE) 86,5%, a w grupie kontrolnej (P-GemOx) 88,2%. Nie zaobserwowano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy pacjentami w stadium I/II i III/IV. CR po całym leczeniu w badaniu w populacji ogółem wyniósł w grupie eksperymentalnej i kontrolnej odpowiednio 78,8% vs 84,3%, różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. PFS w populacji ogółem wyniósł w grupie eksperymentalnej i kontrolnej odpowiednio 86,1% vs 86,3% w 1. roku, 84,0% vs 83,9% w 2. roku i 75,4% vs 83,9% w 3. roku, a OS odpowiednio 84,6% vs 88,2% w 1. roku, 82,6% vs 88,2% w 2. roku i 3. roku. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu były: toksyczność hematologiczna, hepatotoksyczność i zaburzenia krzepnięcia. Wszystkie działania niepożądane były odwracalne i możliwe do kontrolowania. W badaniu nie wystąpiły zdarzenia niepożądane 5. stopnia (zgony związane z leczeniem). Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami występowały w przypadku zmniejszenia liczby leukocytów, neutrofilów, płytek krwi i AST. Nowy schemat SVILE ma porównywalne efekty do schematu P-GEMOX i jest dobrze tolerowany u pacjentów z ENKTL.

Odnaleziono także 3 badania porównawcze retrospektywne dotyczące pacjentów z ENKTL. W badaniu Liang 2014 porównywano schematy GELOX vs EPOCH (etopozyd, winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, prednizon) vs CHOP (winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, prednizon), w badaniu Wang 2015a GELOX vs EPOCH, a w badaniu Wang 2020 P-GEMOX vs EPOCHL (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, pegaspargaza).

ORR w badaniu Liang 2014 wynosił 86,8% vs 68,5% (IS) i CR po chemio-radioterapii 92,6% vs 89,2% vs 80,6% (brak IS), natomiast w badaniu Wang 2015a ORR po całej terapii wyniósł 90% vs 90,6% (brak IS), a CR 80% vs 66,0% (brak IS). W badaniu Liang 2014 przedstawiono 3-letni OS i PFS, wyniosły odpowiednio 87%

vs 54% vs 54% (IS) i 72% vs 50% vs 43% (IS). W badaniu Wang 2015a przedstawiono 5-letni OS i PFS, wyniosły odpowiednio 78,9% vs 50,4% (IS) i 79% vs 46,5% (IS). Natomiast badanie Wang 2020 porównywało retrospektywnie schematy P-GEMOX vs EPOCHL wyniki przedstawiały się następujące: CRR =75% vs 59,2%; ORR=100% vs 98,6%; 5-letni OS=86,5% vs 64,3%, p=0,001; 5-letni PFS=77,8% vs 60,9%, p=0,004.

Wyniki z badań porównawczych retrospektywnych zwracają uwagę na takie same zdarzenia niepożądane – toksyczność hematologiczną: neutropenia (1-2 i 3-4 stopnia brak IS w badaniu Liang 2014, Wang 2020), leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość (Wang 2015a). Z niehematologicznych toksyczności wymieniano także: nudności, wymioty i biegunkę (Wang 2015a). W badaniu Liang 2014 (GELOX vs EPOCH vs CHOP) odnotowano 94 zgony, z czego 88 pacjentów zmarło ze względu na progresję choroby.

Dodatkowo włączono 11 badań jednoramiennych dotyczących leczenia pacjentów z pozawęzłowym chłoniakiem z komórek T/NK typu nosowego (ENKTL) schematem P-GEMOX – gemcytabina, oksaliplatyna, pegspargaza (Cai 2015/Hui-Qiang 2015; Gao 2013; Jing 2016; Li 2018 (P-GEMOXD z deksametazonem); Wang 2016a; Wang 2016b; Wei 2017; Yan 2018; Zhang 2021) lub GELOX – gemcytabina, oksaliplatyna i L-asparaginaza lub pegspargaza (Li 2018 (GELOXD z deksametazonem); Wang 2013; Wang 2015b). Badanie jednoramienne Guo 2014 także dotyczyło pacjentów z ENKTL, ale leczonych schematem GOLD – gemcytabina, oksaliplatyna, L-asparaginaza, deksametazon. Pozostałe badania jednoramienne dotyczyły: publikacja Corazzelli 2013 leczenia pacjentów z chłoniakiem z obwodowych komórek T bliżej nieokreślonego; chłoniakiem z komórek T angioimmunoblastyczny; pozawęzłowym chłoniakiem z komórek NK/T i zespołem Sézary'ego schematem GIFOX (gemcytabina, ifosfamid, oksaliplatyna), a publikacja Shen 2021 obejmowała pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i obwodowym chłoniakiem z komórek T (PTCL) leczonych schematem GemDOx (gemcytabina, oksaliplatyna, deksametazon +/- rytuksymab).

Wszystkie badania oprócz dwóch (Corazzelli 2013 i Shen 2021) łączyły schematy chemioterapii, w których skład wchodziła oksaliplatyna z radioterapią (EIFRT/IFRT).

W badaniach jednoramiennych odpowiedź na leczenie obserwowano u pacjentów w przedziale od 80% do 96,3% (średnio ok. 90%), natomiast całkowitą odpowiedź na leczenie w przedziale 51,4% do 89,3% (średnio ok. 73%). PFS przedstawiał się następująco: roczny 86,7% (Jing 2016); 2-letni w przedziale od 21% (populacja DLBCL) do 85,2% (Gao 2013, Wei 2017, Shen 2021); 3-letni w przedziale od 38,6% do 74,6% (Li 2018, Wang 2016a i 2016b, Zhang 2021, Guo 2014), 4-letni 89,1% (Cai 2015, Hui-Qiang 2015); 5-letni w przedziale od 48% do 74% (Corazzelli 2013a, Wang 2015b). Natomiast OS wynosił: roczny 86,6% (Jing 2016); 2-letni w przedziale od 44% (populacja DLBCL) do 83,2% (Gao 2013, Wei 2017, Shen 2021); 3-letni w przedziale od 64,7% do 85,2% (Li 2018, Wang 2016a i 2016b, Zhang 2021, Guo 2014), 4-letni 90,7% (Cai 2015, Hui-Qiang 2015); 5-letni 85% (Wang 2015b).

W większości dodanie radioterapii do schematu, w którego skład wchodziła oksaliplatyna poprawiało wyniki włączonych do badania pacjentów (np. Cai 2015, Hui-Qiang 2015 wyniki przed radioterapią: ORR=89,3% i CR=62,5%, po zastosowaniu radioterapii (EIFRT) ORR=94,6% i CR=89,3%).

Wszystkie badania jednoramienne zwracają uwagę na toksyczność hematologiczną schematów zawierających oksaliplatynę, w tym głównie małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia, leukopenia czy zwiększenie aktywności aminotransferaz. Natomiast najczęściej występujące toksyczności niehematologiczne to zgodnie z publikacjami m.in. Jing 2016, Li 2018, Wang 2013, Wei 2017: nudności, wymioty, anoreksja, biegunka i zmęczenie. W badaniu Jing 2016 i Li 2018 odnotowano po jednym zgonie, w badaniu Shen 2021 zaobserwowano 16 zgonów w grupie DLBCL i 12 w grupie PTCL oraz w badaniu Wang 2013 odnotowano 4 zgony. Autorzy publikacji Wang 2015b zauważyli, iż podczas dłuższego okresu obserwacji nie stwierdzono klinicznie istotnych późnych zdarzeń niepożądanych.

Kod ICD-10 C85 (z podkodami)

W ramach wyszukiwania odnaleziono badanie prospektywne Collignon 2019 dotyczące zastosowania schematu GemOx-R (gemcytabina, oksaliplatyna, rytuksymab) u pacjentów z nawrotowym lub opornym pierwotnym chłoniakiem centralnego układu nerwowego (primary central nervous system lymphoma), niekwalifikujący się do ASCT oraz badanie Cultera 2010 dotyczące schematu GemOx-R (gemcytabina, oksaliplatyna, rytuksymab) u pacjentów z chłoniakami nie-Hodgkina (z dużych komórek B, grudkowy, limfoblastyczny (C83.5), Burkitta (C83.7), pierwotny przerzutowy z dużych komórek B, obwodowy z komórek T).

ORR w tej populacji pacjentów wynosi w przedziale od 38% do 58%, natomiast mediana PFS i OS odpowiednio w przedziale od 3,2 do 4 miesięcy i w przedziale od 7 do 8,2 miesiąca. W badaniu Collignon 2019 neutropenie 3. i 4. stopnia odnotowano u 38% pacjentów, limfopenie i małopłytkowość 3. i 4. stopnia u 23%.

Inne kody ICD-10 (C83.3, C88)

W ramach wyszukiwania odnaleziono także publikacje, w skład których wchodziły populacje pacjentów nieobjętych niniejszym zleceniem tj. pacjentów z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL - C83.3) oraz z makroglobulinemią Waldenströma czy chłoniakiem typu MALT (C88). Populacje te zostały zaznaczone w opisach poszczególnych publikacji.

W ramach wyszukiwania odnaleziono badanie retrospektywne Ionescu-Iltu 2019 z pacjentami z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL – ICD-10: C83.3), u których stosowano schemat rytuksymab + bendamustyna (R-Benda) lub rytuksymab + gemcytabina + oksaliplatyna (R-GemOx) w ramach drugiej linii leczenia. W badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS) pomiędzy grupą pacjentów stosujących schemat rytuksymab + GemOx a pacjentami, których leczono z zastosowaniem schematu rytuksymab + bendamustyna (HR=0,68; 95%CI: 0,27-1,73; p=0,42).

Odnaleziono również publikację Tixier 2017, w której przedstawiono porównanie toksyczności stosowanych platyn w schemacie DHAP (oksalipiatyna vs cisplatyna vs karboplatyna) w skojarzeniu z rytuksymabem. Do badania retrospektywnego włączano pacjentów z chłoniakami Hodgkina i nie-Hodgkina, w tym m.in. DLBCL czy makroglobulinemią Waldenströma.

W badaniu nie przedstawiono wyników dla poszczególnych subpopulacji. Dla populacji ogólnej stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy stosującymi cisplatynę, karboplatynę i oksaliplatynę w przypadku występowania: hematotoksyczności (odpowiednio, 71,4% vs 79,3% vs 51,9%), zaburzeń układu pokarmowego (odpowiednio 44,6% vs 13,8% vs 50,6%) oraz nefrotoksyczności (odpowiednio 50% vs 20,7% vs 6,3%).

W ramach wyszukiwania odnaleziono 5 badań jednoramiennych dotyczących wyłącznie pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL): w tym 3 badania prospektywne (Lopez 2007, Mounier 2013, Shen 2018) oraz 2 badania retrospektywne (Cazalles 2021, Manconi 2019).

W badaniach jednoramiennych prospektywnych odpowiedź na leczenie obserwowano u pacjentów w przedziale od 43% do 75% (średnio ok. 56%), natomiast całkowitą odpowiedź na leczenie w przedziale 34% do 47% (średnio ok. 40%). W badaniu Lopez 2007 OS po 12 miesiącach wynosił 41%, w badaniu Mounier 2013 OS i PFS po 5 latach wyniosły odpowiednio 14% i 13%, a w badaniu Shen 2018 OS i PFS po 5 latach wyniosły odpowiednio 65% i 49%. Natomiast w badaniach jednoramiennych retrospektywnych odpowiedź na leczenie obserwowano u pacjentów w przedziale od 38% do 60% (średnio ok. 49%), natomiast całkowitą odpowiedź na leczenie w przedziale 33% do 49% (średnio ok. 41%). W badaniu Cazalles 2021 2-letni PFS i OS wyniosły odpowiednio 50% i 66%, a w badaniu Manconi 2019 3-letni PFS i OS 32,6% i 40,5%.

Ponadto odnaleziono 11 badań jednoramiennych, gdzie populacja pacjentów z DLBCL była częścią włączonych pacjentów z NHL do badań. Jedynie dla 6 badań (Manconi 2018, Shade 2019, Lignon 2010, Coviello 2016, Lopez-Hernandez 2013, Shen 2021) przedstawiono wyniki dla subpopulacji z DLBCL. Odpowiedź na leczenie obserwowano u pacjentów w przedziale od 22% do 71% (średnio ok. 51%). W badaniu Manconi 2018 w subpopulacji DLBCL nie osiągnięto mediany PFS, natomiast 36-mies. OS wyniósł 45,5%, a w badaniu Coviello 2016 45,5%. W badaniu Shen 2021 dla populacji DLBCL 2-letni PFS i OS wyniosły odpowiednio 21% i 44%. Natomiast w badaniu Shade 2019 mediana OS wyniosła 7,5 miesiąca.

Wyniki łączne dla pozostałych publikacji (Corazzelli 2013, Rigacci 2010, Cultera 2010, Park 2011, Witzig 2017) opisane są w poszczególnych podsumowaniach dla kodów ICD-10 C81 i C83.

Większość badań jednoramiennych zwraca uwagę na toksyczność hematologiczną schematów zawierających oksaliplatynę, w tym głównie małopłytkowość, anemia, neutropenia czy trombocytopenia oraz toksyczność niehematologiczną jak infekcje czy zapalenie błony śluzowej. W badaniu Shen 2021 w subpopulacji DLBCL odnotowano 16 zgonów.

W odnalezionych badaniach Lignon 2010 i Oh 2016 włączano także pacjentów z chłoniakiem typu MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) – ICD-10 C88.4 oraz makroglobulinemią Waldenströma – ICD-10 C88.

W badaniu Lignon 2010 pacjentów z MZL/MALT było jedynie 4%, a w wyniki zostały przedstawione łącznie, ORR wyniósł 75%, CR 52%, a 2-letni PFS i OS odpowiednio 43% i 75%. W badaniu Oh 2016 także przedstawiono wyniki łączne dla całej populacji, natomiast w tym badaniu pacjentów z MALT było 79,4%. ORR w ogólnej populacji wyniósł 64,7%, a CR 20,6%. Mediana PFS wyniosła 14,2 miesiące, natomiast OS po 5 latach odnotowano u 72,7% pacjentów. Najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane to: neutropenia, małopłytkowość, nudności i wymioty.

Opinia eksperta klinicznego

Ekspert kliniczny, prof. dr hab. n. med. Jan Walewski – dyrektor Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego uznał jako zasadne refundowanie schematów zawierających oksaliplatynę - schematy GEMOX, DHAX i RDHAX w zależności od wskazania (kody ICD-10 od C81 do C85 wraz z podkodami).

Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

W ramach analizy na budżet przeprowadzono oszacowanie inkrementalnego kosztu związanego z zastosowaniem leczenia oksaliplatyną w zastępstwie cisplatyny.

Dla przedstawionych założeń wykazano, iż stosowanie oksaliplatyny wiąże się z wyższymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego względem schematów opartych o cisplatynę. W przypadku chłoniaków (wskazania ICD-10: C81-C85) inkrementalny koszt leczenia jednego pacjenta jest niski – tj. 84,35 zł. W przypadku nowotworów dróg żółciowych (wskazania ICD-10: C22-24) inkrementalny koszt leczenia jednego pacjenta oszacowano na 269,40 zł.

Należy zaznaczyć, iż założono tożsamą liczbę cykli stosowania obu pochodnych platyny, natomiast możliwe jest dostosowanie liczby cykli i dawkowania do odpowiedzi klinicznej, w związku z czym koszt ten należy traktować jako orientacyjny. Zastąpienie cisplatyny oksaliplatyną w przypadku przyjęcia wartości maksymalnych wiąże się z łącznym kosztem inkrementalnym w 2-letnim horyzoncie analizy w wysokości ok. 300 tys. zł.

Należy także wskazać, iż włączenie oksaliplatyny do listy substancji refundowanych w analizowanych wskazaniach pozwoli na jej stosowanie w innych schematach terapeutycznych, jak np. FOLFOX. Liczebność populacji, która mogłaby skorzystać z alternatywnych schematów leczniczych jest zależna od rozpowszechnienia metod (indywidualne schematy chemioterapii ratunkowej) oraz linii leczenia (linia pierwsza vs linie 2/3), w której chory mógłby skorzystać z takiego schematu, co uniemożliwia przyjęcie realnych wartości dla oszacowania populacji, a także, jak wskazano w komentarzu analitycznym, brak określenia schematu dawkowania powoduje, że odstąpiono od szacowania kosztów dla płatnika publicznego w tym zakresie.

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Cai 2015** Huiqiang Huang, Yan Gao, XiaoXiao Wang, Qingqing Cai, QiChun Cai, Bing Bai, Zheng Yan, Wenqi Jiang, Zhongjun Xia, ZhiMing Li; Longterm Outcome of Induction Chemotherapy of P-Gemox Regimen Followed By Extensive Involved-Field Radiotherapy(EIFRT) for Newly Diagnosed Stage I/II Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma---a Single Center Experience. *Blood* 2015; 126 (23): 3936. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.3936.3936>
- Cazalles 2021** Cazalles C, Belhadj K, Vellemans H, Camus V, Poullot E, Gaulard P et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin (R-GemOx) in refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma: a real-life study in patients ineligible for autologous stem-cell transplantation. *Leukemia & Lymphoma*. 2021;62(9):2161-2168.
- Corazzelli 2013** Corazzelli G, et al. Final report on R-GIFOX phase ii trial as salvage program for lymphoma patients recurring after induction chemotherapy. *Hematol Oncol* 2013; 31 (Suppl.1): 229
- Corazzelli 2013a** Gaetano Corazzelli, Gianpaolo Marcacci, Ferdinando Frigeri, Gaetana Capobianco, Francesco Volzone, Cristina Becchimanzi, Daniela Donnarumma, Rosa Azzaro, Rosaria De Filippi, Filippo Russo, and Antonio Pinto, A phase II study of gemcitabine, ifosfamide, and oxaliplatin (GIFOX) as upfront treatment for high-risk, non-anaplastic large cell, peripheral T-cell lymphomas, *Journal of Clinical Oncology* 2013 31:15_suppl, 8564-8564
- Collignon 2019** Collignon A, Houillier C, Ahle G, Chinot O, Choquet S, Schmitt A et al. (R)-GEMOX chemotherapy for unfit patients with refractory or recurrent primary central nervous system lymphoma: a LOC study. *Annals of Hematology*. 2019;98(4):915-922.
- Coviello 2016** Coviello, E., Giannoni, L., Pastori, G., Mitscheunig, L., Avenoso, D., Minetto, P., ... & Ballerini, F. (2016, June). FEASIBILITY AND EFFICACY OF DHAOX REGIMEN AS SALVAGE AND MOBILIZING THERAPY IN RELAPSED/REFRACTORY LYMPHOMAS. In *HAEMATOLOGICA* (Vol. 101, pp. 399-400).
- Cultera 2010** Cultrera J, Liu J, Liboy I, Bello C, Sokol L, Sotomayor E et al. A Phase II Study of Gemcitabine, Rituximab, and Oxaliplatin In Combination for Relapsed/Refractory Non-Hodgkin's Lymphomas. *Blood*. 2010;116(21):2879-2879.
- Gao 2013** Yan Gao, Hui-qiang Huang, Cai QiChun, XiaoXiao Wang, QinfQing Cai, Zhongjun Xia, Bing Bai, Wei Zhao, Wenqi Jiang, ZhongZhen Guan, Efficacy and Safety Of Pegaspargase With Gemcitabine and Oxaliplatin In Patients With Treatment-naïve, Refractory Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma: A Single-Centre Experience, *Blood*, Volume 122, Issue 21, 2013, Page 642, <https://doi.org/10.1182/blood.V122.21.642.642>.
- Gironella 2012** Gironella M, Lopez A, Merchan B, Abrisqueta P, Jaramillo A, Bosch F. Rituximab Plus Gemcitabine and Oxaliplatin As Salvage Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *Blood*. 2012;120(21):1627-1627.
- Guo 2014** Guo HQ, Liu L, Wang XF, Lin TY, Yao SN, Yao ZH, Yang SJ. Efficacy of gemcitabine combined with oxaliplatin, L-asparaginase and dexamethasone in patients with newly-diagnosed extranodal NK/T-cell lymphoma. *Mol Clin Oncol*. 2014 Nov;2(6):1172-1176. doi: 10.3892/mco.2014.368. Epub 2014 Aug 1. PMID: 25279218; PMCID: PMC4179794.
- Hoffman 2010** Hoffman M, Bock H-P, Duhrsen U et al. Phase I/II study for the effectivity of Rituximab, Gemcitabine and Oxaliplatin in relapsed indolent lymphoma, *Onkologie* 2010;33(suppl6):159
- Hui-Qiang 2015** Huiqiang Huang, Yan Gao, XiaoXiao Wang, Qingqing Cai, QiChun Cai, Bing Bai, Zheng Yan, Wenqi Jiang, Zhongjun Xia, ZhiMing Li; Longterm Outcome of Induction Chemotherapy of P-Gemox Regimen Followed By Extensive Involved-Field Radiotherapy(EIFRT) for Newly Diagnosed Stage I/II Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma---a Single Center Experience. *Blood* 2015; 126 (23): 3936. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.3936.3936>
- Ionescu-Iltu 2019** Ionescu-Iltu R, Shang A, Velde N, Guerin A, Lin Y, Shi L et al. Second-line rituximab–bendamustine versus rituximab–gemcitabine–oxaliplatin in diffuse large B-cell lymphoma in the real world. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2019;8(13):1067-1075.
- Jiang 2021** Jiang Y, Zeng Z, Zeng J, et al. Efficacy and Safety of First-Line Chemotherapies for Patients With Advanced Biliary Tract Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis *Front. Oncol.* 11:736113. The Lancet Oncology. 2020;21(4):541-550. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.736113/full> [dostęp: 31.12.2021 r.]
- Jing 2016** Jing XM, Zhang ZH, Wu P, Zhang SC, Ren YR, Xiong ZJ, Wei W, Luo L, Li L. Efficacy and tolerance of pegaspargase, gemcitabine and oxaliplatin with sandwiched radiotherapy in the treatment of newly-diagnosed extranodal nature killer (NK)/T cell lymphoma. *Leuk Res*. 2016 Aug;47:26-31. doi: 10.1016/j.leukres.2016.05.004. Epub 2016 May 12. PMID: 27239738.
- Lacout 2020** Lacout C, Orvain C, Seegers V, De Vries M, Mercier M, Farhi J, Clavert A, Thepot S, Moles MP, Ifrah N, Hunault-Berger M, Tanguy-Schmidt A. R-DHA-oxaliplatin (R-DHAOx) versus R-DHA-cisplatin (R-DHAP) regimen in B-cell lymphoma treatment: A eight-year trajectory study. *Eur J Haematol*. 2020 Aug;105(2):223-230. doi: 10.1111/ejh.13429. Epub 2020 May 11. PMID: 32302426.
- Li 2021** Li QJ, He MK, Chen HW, Fang WQ, Zhou YM, Xu L, Wei W, Zhang YJ, Guo Y, Guo RP, Chen MS, Shi M. Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin Versus Transarterial Chemoembolization for Large Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2022 Jan 10;40(2):150-160. doi: 10.1200/JCO.21.00608. Epub 2021 Oct 14. PMID: 34648352.

- Li 2018** Li JW, Li YJ, Zhong MZ, Liu XL, Li J, Li KL, Liu XY, Zhou F, OuYang Z, Sun ZY, Huang LJ, He JQ, Zhou H, Yi PY. Efficacy and tolerance of GELOXD/P-GEMOXD in newly diagnosed nasal-type extranodal NK/T-cell lymphoma: A multicenter retrospective study. *Eur J Haematol.* 2018 Mar;100(3):247-256. doi: 10.1111/ejh.13004. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29194798.
- Liang 2014** Wang L, Wang WD, Xia ZJ, Zhang YJ, Xiang J, Lu Y. Combination of gemcitabine, L-asparaginase, and oxaliplatin (GELOX) is superior to EPOCH or CHOP in the treatment of patients with stage IE/IIe extranodal natural killer/T cell lymphoma: a retrospective study in a cohort of 227 patients with long-term follow-up. *Med Oncol.* 2014 Mar;31(3):860. doi: 10.1007/s12032-014-0860-4. Epub 2014 Jan 31. PMID: 24481637.
- Lignon 2010** Lignon J, Sibon D, Madelaine I, Brice P, Franchi P, Briere J, Mounier N, Gisselbrecht C, Faure P, Thieblemont C. Rituximab, dexamethasone, cytarabine, and oxaliplatin (R-DHAX) is an effective and safe salvage regimen in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2010 Aug;10(4):262-9. doi: 10.3816/CLML.2010.n.055. PMID: 20709662.
- Lopez 2007** López A, Gutiérrez A, Palacios A, Blancas I, Navarrete M, Morey M et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *European Journal of Haematology.* 2007;80(2):127-132.
- Lopez-Hernandez 2013** Lopez-Hernandez, A., Martin, A., Soler, J., Gironella, M., Rodriguez-Salazar, M., Grande, C., ... & Caballero, D. (2013). GEMCITABINE, OXALIPLATIN, AND DEXAMETHASONE PLUS RITUXIMAB AS SALVAGE TREATMENT IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL (DLBCL) AND MANTLE-CELL (MCL) LYMPHOMA. A PHASE II MULTICENTER STUDY CONDUCTED BY THE SPANISH GELTAMO GROUP.: 408. *Hematological Oncology*, 31, 229-230.
- Manconi 2019** Manconi L, Coviello E, Canale F, Giannoni L, Minetto P, Guolo F et al. Dexamethasone, oxaliplatin and cytarabine (R-DHAOx) as salvage and stem cells mobilizing therapy in relapsed/refractory diffuse large B cell lymphomas. *Leukemia & Lymphoma.* 2019;61(1):84-90.
- Manconi 2018** Manconi L, et al. Oxaliplatin-based regimen as salvage and stem-cell mobilizing therapy in relapsed refractory lymphomas. *HemaSphere* 2018; 2 (S1): 805
- Mounier 2013** Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas R et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica.* 2013;98(11):1726-1731.
- Obrador-Hevia 2016** Obrador-Hevia A, Serra-Sitjar M, Rodríguez J, Belayachi L, Bento L, García-Recio M et al. Efficacy of the GemOx-R regimen leads to the identification of Oxaliplatin as a highly effective drug against Mantle Cell Lymphoma. *British Journal of Haematology.* 2016;174(6):899-910.
- Oh 2016** Oh S, Kim W, Kim J, Chae Y, Lee G, Eom H et al. A phase II study of oxaliplatin and prednisone for patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma trial. *Leukemia & Lymphoma,* 2016;57(6):1406-1412
- Ozdemir 2016** Ozdemir E, et al. Gemcitabine in Combination with Oxaliplatin (GEMOX) As a Salvage Regimen in Patients with Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 2015; 126 (23): 1517.
- Park 2011** Park B, Kim W, Eom H, Kim J, Lee Y, Oh S et al. Salvage therapy with gemcitabine, ifosfamide, dexamethasone, and oxaliplatin (GIDOX) for B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a consortium for improving survival of lymphoma (CISL) trial. *Investigational New Drugs.* 2011;29(1):154-160.
- Rigacci 2010** Rigacci L, Fabbri A, Puccini B, Chitarrelli I, Chiappella A, Vitolo U et al. Oxaliplatin-based chemotherapy (dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin) ± rituximab is an effective salvage regimen in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer.* 2010;116(19):4573-4579.
- Sibon 2011** Sibon D, Ertault M, Al Nawakil C, de Bazelaire C, Franchi P, Brière J, de Kerviler E, Beranger N, Thieblemont C, Brice P. Combined ifosfamide, etoposide and oxaliplatin chemotherapy, a low-toxicity regimen for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma after ABVD/EBVP: a prospective monocentre study on 34 patients. *Br J Haematol.* 2011 Apr;153(2):191-8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08594.x. Epub 2011 Mar 8. PMID: 21385169.
- Shade 2019** Shade JR, et al. Retrospective analysis of gemcitabine and oxaliplatin (GemOx)-based treatment in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell non-hodgkin lymphoma. *Blood* 2019; 134 (Supplement_1): 2904.
- Shen 2021** Shen QD, Wang L, Zhu HY, Liang JH, Xia Y, Wu JZ, Fan L, Li JY, Xu W. Gemcitabine, oxaliplatin and dexamethasone (GemDOx) as salvage therapy for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *J Cancer.* 2021 Jan 1;12(1):163-169. doi: 10.7150/jca.47031. PMID: 33391412; PMCID: PMC7738829.
- Shen 2018** Shen Q, Zhu H, Wang L, Fan L, Liang J, Cao L et al. Gemcitabine-oxaliplatin plus rituximab (R-GemOx) as first-line treatment in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a single-arm, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Haematology.* 2018;5(6):e261-e269.
- Tessoulin 2021** Tessoulin B, Chiron D, Thieblemont C, Oberic L, Bouadballah K, Gyan E, Damaj G, Ribrag V, Gressin R, Feugier P, Casasnovas O, Zerazhi H, Lemonnier F, Maisonneuve H, Joubert C, Van Den Neste E, Lamy T, Tilly H, Moreau A, Hermine O, Le Gouill S. Oxaliplatin before autologous transplantation in combination with high-dose cytarabine and rituximab provides longer disease control than cisplatin or carboplatin in patients with mantle-cell lymphoma: results from the LyMA prospective trial. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Jul;56(7):1700-1709. doi: 10.1038/s41409-020-01198-2. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33658645.
- Tixier 2017** Tixier F, Ranchon F, Iltis A, Vantard N, Schwiertz V, Bachy E, Bouafia-Sauvy F, Sarkozy C, Tournamille JF, Gyan E, Salles G, Rioufol C. Comparative toxicities of 3 platinum-containing chemotherapy regimens in relapsed/refractory lymphoma patients. *Hematol Oncol.* 2017 Dec;35(4):584-590. doi: 10.1002/hon.2328. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27377614.

- Wang 2013** Wang L, Wang ZH, Chen XQ, Li YJ, Wang KF, Xia YF, Xia ZJ. First-line combination of gemcitabine, oxaliplatin, and L-asparaginase (GELOX) followed by involved-field radiation therapy for patients with stage IE/IIe extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Cancer*. 2013 Jan 15;119(2):348-55. doi: 10.1002/cncr.27752. Epub 2012 Jul 18. PMID: 22811078.
- Wang 2015a** Wang H, Wuxiao ZJ, Zhu J, Wang Z, Wang KF, Li S, Chen X, Lu Y, Xia ZJ. Comparison of gemcitabine, oxaliplatin and L-asparaginase and etoposide, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide and prednisone as first-line chemotherapy in patients with stage IE to IIE extranodal natural killer/T-cell lymphoma: a multicenter retrospective study. *Leuk Lymphoma*. 2015 Apr;56(4):971-7. doi: 10.3109/10428194.2014.939964. Epub 2014 Aug 20. PMID: 24991715.
- Wang 2015b** Wang, Liang & Wang, Zhi-Hui & Chen, Xiao-Qin & Wang, Ke-Feng & Huang, Hui-Qiang & Xia, Zhong-Jun. (2015). First-line combination of GELOX followed by radiation therapy for patients with stage IE/IIe ENKTL: An updated analysis with long-term follow-up. *Oncology Letters*. 10. 10.3892/ol.2015.3327.
- Wang 2016a** Wang JH, Wang H, Wang YJ, Xia ZJ, Huang HQ, Jiang WQ, Lu Y. Analysis of the efficacy and safety of a combined gemcitabine, oxaliplatin and pegaspargase regimen for NK/T-cell lymphoma. *Oncotarget*. 2016 Jun 7;7(23):35412-22. doi: 10.18632/oncotarget.8643. PMID: 27072578; PMCID: PMC5085239.
- Wang 2016b** Wang JH, Wang L, Liu CC, Xia ZJ, Huang HQ, Lin TY, Jiang WQ, Lu Y. Efficacy of combined gemcitabine, oxaliplatin and pegaspargase (P-gemox regimen) in patients with newly diagnosed advanced-stage or relapsed/refractory extranodal NK/T-cell lymphoma. *Oncotarget*. 2016 May 17;7(20):29092-101. doi: 10.18632/oncotarget.8647. PMID: 27093153; PMCID: PMC5045380.
- Wang 2020** Wang L., Xia Z.-J., He Y.-Z., Wang J.-W. How much is too much for early-stage Extranodal NK/T-cell lymphoma: a multi-centre retrospective study comparing P-GEMOX regimen versus EPOCHL regimen, HemaSphere, 2020;4:S1
- Wei 2017** Wei W, Wu P, Li L, Zhang ZH. Effectiveness of pegaspargase, gemcitabine, and oxaliplatin (P-GEMOX) chemotherapy combined with radiotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal-type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Hematology*. 2017 Jul;22(6):320-329. doi: 10.1080/10245332.2016.1264163. Epub 2016 Dec 5. PMID: 27917702.
- Wei 2020** Wei L, Yang L, Ye J, Cong J, Li X, Yao N, Yang J, Cui X, Ding J, Wu Y, Wang J. Outcomes of patients treated with SVILE vs. P-GemOx for extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: a prospective, randomized controlled study. *Cancer Biol Med*. 2020 Aug 15;17(3):795-804. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0160. PMID: 32944407; PMCID: PMC7476087.
- Witzig 2017** Witzig T, Johnston P, LaPlant B, Kurtin P, Pederson L, Moore Jr D et al. Long-term follow-up of chemoimmunotherapy with rituximab, oxaliplatin, cytosine arabinoside, dexamethasone (ROAD) in patients with relapsed CD20+ B-cell non-Hodgkin lymphoma: Results of a study of the Mayo Clinic Cancer Center Research Consortium (MCCRC). *American Journal of Hematology*. 2017;92(10):1004-1010.
- Won 2020** Won YW, Lee H, Eom HS, Kim JS, Suh C, Yoon DH, Hong JY, Kang HJ, Lee JH, Kim WS, Kim SJ, Lee WS, Chang MH, Do YR, Yi JH, Kim I, Won JH, Kim K, Oh SY, Jo JC. A phase II study of etoposide, methylprednisolone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin (ESHAOx) for patients with refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol*. 2020 Feb;99(2):255-264. doi: 10.1007/s00277-019-03891-9. Epub 2020 Jan 2. PMID: 31897676.
- Yan 2018** Gao Yan, Hui-qiang Huang, Wang Xiaoxiao, Bai Bing, Pengfei Li, Hui Zhou, Zhi-gang Peng, Xiao-yan Ke, Kai-yang Ding, Yu Yang, Sha-dong Min, Yue-rong Shuang, Li Zhiming, Cai Qingqing, Bingzong Li, Wenqi Jiang; P-Gemox Regimen(Pegaspargase, Gemcitabine, oxaliplatin) for Extranodal Natural Killer Cell Lymphoma: 10 Years' Real-World Clinical Experience from China. *Blood* 2018; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-116551>
- Zhang 2021** Zhang Y, Ma S, Cai J, Yang Y, Jing H, Shuang Y, Peng Z, Li B, Liu P, Xia Z, Xia Y, Gao Y, Chen D, Lin J, Li Q, Xu S, Xu Q, Zhang H, Huang H, Cai Q. Sequential P-GEMOX and radiotherapy for early-stage extranodal natural killer/T-cell lymphoma: A multicenter study. *Am J Hematol*. 2021 Nov 1;96(11):1481-1490. doi: 10.1002/ajh.26335. Epub 2021 Sep 13. PMID: 34449095.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- Potemski 2015** Potemski et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Aktualizacja na dzień 02.12.2015. Nowotwory układu pokarmowego. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf, data odczytu: 03.01.2022 r.
- Wróbel 2020** Wróbel T. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2020 rok. Chłoniak Hodgkina. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.17.%20Chloniak_Hodgkina_200520.pdf, data odczytu: 03.01.2022 r.
- Lech Marańda 2020** Lech-Marańda E. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2020 rok. Chłoniak grudkowy. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.11.%20Chloniak_grudkowy_200520.pdf, data odczytu: 03.01.2022 r.
- Czyż 2020** Czyż A., Giebel S. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2020 rok. Ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniaki limfoblastyczne. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.4.%20Ostra_bialaczka_limfoblastyczna_i_chloniaki_limfoblastyczne_200520.pdf, data odczytu: 03.01.2022 r.

Warzocha 2020	Warzocha K. Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.14.Nowotwory_z_dojrzalych_komorek_T_i_NK_200520.pdf , data odczytu: 03.01.2022 r.
Valle 2016	Valle J.W. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 27 (Supplement 5): v28–v37, 2016. https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2931642-4 , data odczytu: 03.01.2022 r.
Eichenauer 2018	Eichenauer D.A. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 29 (Supplement 4): iv19–iv29, 2018. https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31690-4/pdf , data odczytu: 03.01.2022 r.
Dreyling 2021	Dreyling M. et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> volume 32, issue 3, p298-308, 2021. https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43163-1/fulltext , data odczytu: 03.01.2022 r.
Dreyling 2013	Dreyling M. et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. <i>Annals of Oncology</i> 24: 857–877, 2013. https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)37211-4/pdf , data odczytu: 03.01.2022 r.
NCCN 2021 (B-cell)	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-cell lymphomas, ver.5.2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf , data odczytu: 03.01.2022 r.
NCCN 2021 (T-cell)	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. T-cell lymphomas, ver 1.2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf , data odczytu: 03.01.2022 r.
NCCN 2021 (hepatobiliary)	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary cancers, ver. 5.2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf , data odczytu: 03.01.2022 r.
NCCN 2022 (Hodgkin)	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma, ver 1.2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf , data odczytu: 03.01.2022 r.
Pozostałe publikacje	
AOTM-OT-0451	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Opracowanie w sprawie zasadności finansowania środków publicznych leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: Leczenie chłoniaków niezmiernych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C85 (BIP Agencji 33/2012). http://wwwold.aotm.gov.pl/index.php?id=628 [data dostępu 22.12.2021]
AWA OT.4331.13.2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Opracowanie w sprawie zasadności finansowania środków publicznych leku Gazyvaro (obinutuzumab) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie 1. linii chłoniaka grudkowego obinutuzumabem, (ICD-10 C82)”, analiza weryfikacyjna (BIP Agencji 88/2018). https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5526-88-2018-zlc [data dostępu 17.12.2021]
AWA OT.4231.8.2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Opracowanie w sprawie zasadności finansowania środków publicznych leku Polivy (polatuzumab wedotyny) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)”, analiza weryfikacyjna (BIP Agencji 45/2021). https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7324-45-2021-zlc [data dostępu 17.12.2021]
ChPL Oxaliplatin Kabi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxaliplatin Kabi https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp na dzień 16.12.2021]
ChPL Oxaliplatinum Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxaliplatinum Accord https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp na dzień 16.12.2021]
Komunikat DGL	Komunikat z dnia 28 grudnia 2021 r. dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2021 r.
KRN 2020	Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I, Olasek P, Ciuba A, <i>Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku</i> , Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2020. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2018.pdf [dostęp na dzień 15.12.2021]
Lucijanac 2021	Lucijanac M, Huzjan Korunic R, Sedinic M, Kusec R, Pejisa V. More Pronounced Muscle Loss During Immunochemotherapy is Associated with Worse Clinical Outcomes in Newly Diagnosed Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma with Unfavorable Features. <i>Therapeutics and Clinical Risk Management</i> . 2021; Volume 17:1037-1044.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. [dostęp: 22.12.2021 r.]
OT.422.149.2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Opracowanie w sprawie zasadności finansowania środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: chłoniak Burkitta (ICD-10: C83.7) (BIP Agencji 281/2020). https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7106-281-2020-zlc [data dostępu 17.12.2021]
Sacco 2010	Sacco J, Botten J, Macbeth F, Bagust A, Clark P. The Average Body Surface Area of Adult Cancer Patients in the UK: A Multicentre Retrospective Study. <i>PLoS ONE</i> . 2010;5(1):e8933.
Szczeklik 2021a	Warzocha K, Robak T, Meder J, Giannopoulos K, Dmoszyńska A, Hruby Z, Stompór T, <i>Nowotwory limfoproliferacyjne</i> , W: Szczeklik A, Gajewski P. <i>Interna Szczeklika 2021</i> . Kraków: Medycyna Praktyczna; 2021.

- Szczekliak 2021b** Juszczyk J, Jaroszewicz J, Walewska-Zielecka B, i in., *Choroby wątroby*, W: Szczekliak A, Gajewski P. Interna Szczekliaka 2021. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2021.
- Szczekliak 2021c** Daniel P, Małecka-Wojcieszko E, Gąsiorowska A, Wunsch E, Milkiewicz P, *Choroby pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych*, W: Szczekliak A, Gajewski P. Interna Szczekliaka 2021. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2021.
- Vauthey 2002** Vauthey J, Abdalla E, Doherty D, Gertsch P, Fenstermacher M, Loyer E et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transplantation*. 2002;8(3):233-240.
- Warzocha 2020** Warzocha K, *Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK*, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2020 rok, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, s. 439-466. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.14.Nowotwory_z_dojrzałych_komórek_T_i_NK_200520.pdf [data dostępu 21.12.2021]
- WHO 2008** Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117(19):5019-5032.
- Wróbel 2017** Wróbel T, Puła B. Rozpoznawanie i leczenie chorych na chłoniaka Hodgkina. *Hematologia*. 2017;8(3):s. 163-176. https://journals.viamedica.pl/hematology_in_clinical_practice/article/view/Hem.2017.0021/45108 [dostęp na dzień 17.12.2021]
- WS.4320.14.2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej, Opracowanie w sprawie zasadności finansowania środków publicznych leków zawierających substancję czynną Peginterferonum alfa-2a we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego: chłoniaki skórne T-komórkowe (ICD-10 C.84, C84.0, C84.1) (BIP Agencji 300/2019). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6483-300-2019-zlc> [data dostępu 21.12.2021]

11. Wyszukiwanie publikacji do analizy klinicznej

11.1. Wskazania ICD-10: C22-24

11.1.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (via PubMed) – data wyszukiwania: 16.12.2021 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	oxaliplatin[MeSH]	7,380
#2	oxaliplatin*[tiab]	12,29
#3	#1 or #2	13,547
#4	neoplasm[MeSH]	3,588,810
#5	neoplasm*[tiab]	292,607
#6	carcinoma[MeSH]	687,520
#7	carcinoma*[tiab]	719,594
#8	cancer[MeSH]	3,588,810
#9	cancer*[tiab]	2,013,505
#10	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	4,248,549
#11	gallbladder[MeSH]	15,563
#12	gallbladder[tiab]	37,805
#13	#11 or #12	42,259
#14	Biliary Tract Neoplasms[MeSH]	30,869
#15	Biliary[tiab]	90,041
#16	bile[tiab]	115,411
#17	#15 or #16	173,420
#18	duct*[tiab]	182,154
#19	tract*[tiab]	434,094
#20	#18 or #19	605,456
#21	#17 and #20	75,492
#22	(#13 or #17) and #20	77,293
#23	(#10 and #22) OR 14	23,104
#24	#3 and #23	163
#25	#3 and #23 Filters: from 2020/1/1 - 3000/12/12	43

Tabela 48. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (via Ovid) – 16.12.2021 r.

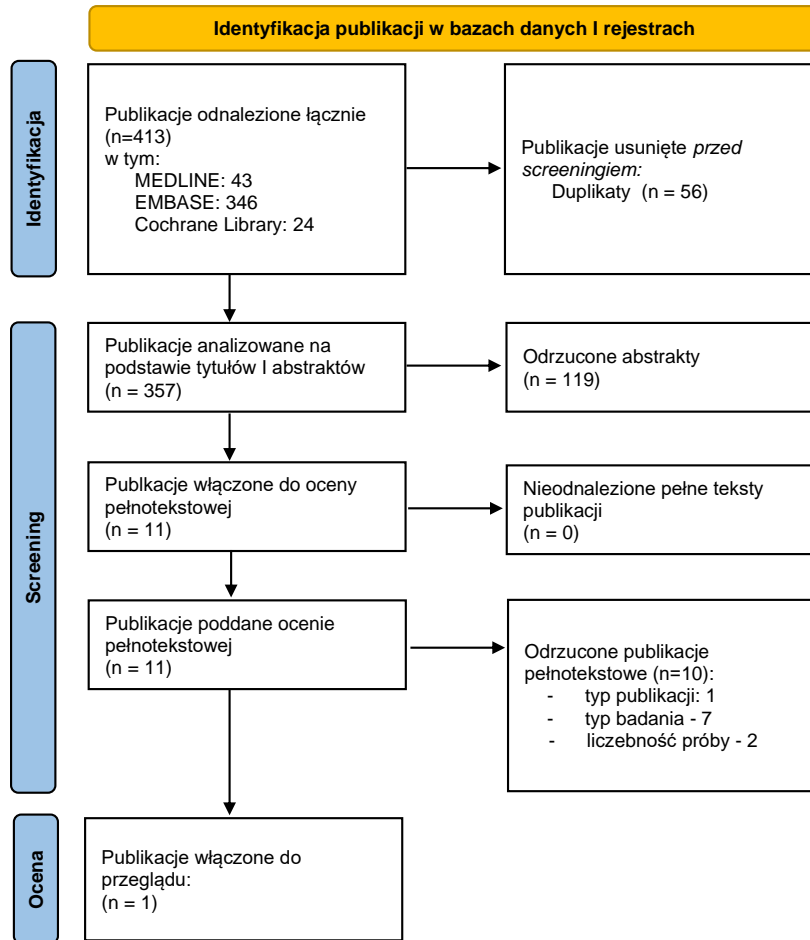
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp oxaliplatin/	44 906
2	Oxaliplatin*.ti,ab,kw.	21 613
3	1 or 2	46 823
4	exp neoplasm/	4 870 649
5	exp carcinoma/	1 263 159
6	cancer*.ti,ab,kw.	2 798 037
7	neoplasm*.ti,ab,kw.	213 842
8	carcinoma*.ti,ab,kw.	932 212
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	5 466 185
10	exp gallbladder/	27 700
11	gallbladder.ti,ab,kw.	42 600
12	10 or 11	55 895
13	biliary.ti,ab,kw.	122 049

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
14	bile.ti,ab,kw.	139 182
15	13 or 14	217 354
16	exp biliary tract tumor/	55 377
17	duct*.ti,ab,kw.	236 704
18	tract*.ti,ab,kw.	554 702
19	17 or 18	776 569
20	15 and 19	94 329
21	12 or 15	249 688
22	19 and 21	97 033
23	9 and 22	33 569
24	16 or 23	70 721
25	3 and 24	1 564
26	limit 25 to (human and yr="2020-current")	346

Tabela 49. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – 16.12.2021 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Oxaliplatin] explode all trees	792
#2	oxaliplatin*.ti,ab,kw	4 943
#3	#1 or #2	4 943
#4	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	85 354
#5	MeSH descriptor: [Carcinoma] explode all trees	14 370
#6	cancer*.ti,ab,kw	176 723
#7	neoplasm*.ti,ab,kw	85 539
#8	carcinoma*.ti,ab,kw	43 757
#9	#4 or #5 or #6 or #7 or #8	218 743
#10	MeSH descriptor: [Gallbladder] explode all trees	281
#11	gallbladder:ti,ab,kw	2 818
#12	#10 or #11	2 818
#13	biliary:ti,ab,kw	6 067
#14	bile:ti,ab,kw	6 890
#15	#13 or #14	10 663
#16	MeSH descriptor: [Biliary Tract Neoplasms] explode all trees	478
#17	duct:ti,ab,kw	4 418
#18	tract:ti,ab,kw	41 119
#19	#17 or #18	44 814
#20	#15 and #19	4621
#21	#12 or #15	12 270
#22	#19 and #21	4 707
#23	#9 and #22	1 868
#24	#16 or #23	1 906
#25	#3 and #24 with Cochrane Library publication date Between Jan 2020 and Dec 2021	24

11.1.2. Schemat PRISMA



Opracowanie własne na podstawie: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

11.1.3. Lista odrzuconych publikacji pełnotekstowych

Tabela 50. Publikacje odrzucone na etapie weryfikacji pełnotekstowej wraz z powodem nieuwzględnienia

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
1.	Azizi A, Lamarca A, McNamara M, Valle J. Chemotherapy for advanced gallbladder cancer (GBC): A systematic review and meta-analysis. <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> . 2021;163:103328.	Liczebność próby
2.	Belkouz A, de Vos-Geelen J, Mathôt R, Eskens F, van Gulik T, van Oijen M et al. Efficacy and safety of FOLFIRINOX as salvage treatment in advanced biliary tract cancer: an open-label, single arm, phase 2 trial. <i>British Journal of Cancer</i> . 2020;122(5):634-639.	Typ badania
3.	Choi I, Kim K, Lee J, Suh K, Kim J, Park J et al. A randomised phase II study of oxaliplatin/5-FU (mFOLFOX) versus irinotecan/5-FU (mFOLFIRI) chemotherapy in locally advanced or metastatic biliary tract cancer refractory to first-line gemcitabine/cisplatin chemotherapy. <i>European Journal of Cancer</i> . 2021;154:288-295.	Typ badania
4.	Gao H, Tian T, Li S, Zhang Y, Fu X, Zheng X et al. Efficacy Analysis of Adjuvant Chemotherapy with Gemcitabine Plus Platinum or S-1 in Biliary Tract Carcinoma: A Multi-Center Retrospective Study. <i>Cancer Management and Research</i> . 2021;Volume 13:889-898.	Typ badania
5.	Kish M, Chan K, Perry K, Ko Y. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Adjuvant Therapy for Curatively Resected Biliary Tract Cancers. <i>Current Oncology</i> . 2020;27(1):20-26.	Liczebność próby
6.	Lagenfelt H, Blomstrand H, Elander N. Real-World Evidence on Palliative Gemcitabine and Oxaliplatin (GemOx) Combination Chemotherapy in Advanced Biliary Tract Cancer. <i>Cancers</i> . 2021;13(14):3507.	Typ badania
7.	Lamarca A, Palmer D, Wasan H, Ross P, Ma Y, Arora A et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. <i>The Lancet Oncology</i> . 2021;22(5):690-701.	Typ badania

8.	Markussen A, Jensen L, Diness L, Larsen F. Treatment of Patients with Advanced Biliary Tract Cancer with Either Oxaliplatin, Gemcitabine, and Capecitabine or Cisplatin and Gemcitabine—A Randomized Phase II Trial. <i>Cancers</i> . 2020;12(7):1975.	Typ badania
9.	Phelip J, Desrame J, Edeline J, Barbier E, Terrebonne E, Michel P et al. Modified FOLFIRINOX Versus CISGEM Chemotherapy for Patients With Advanced Biliary Tract Cancer (PRODIGE 38 AMEBICA): A Randomized Phase II Study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2021;.	Typ publikacji
10.	Ulusakarya A, Karaboué A, Ciacio O, Pittau G, Haydar M, Biondani P et al. A retrospective study of patient-tailored FOLFIRINOX as a first-line chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer. <i>BMC Cancer</i> . 2020;20(1).	Typ badania

11.2. Wskazanie ICD-10: C81 (Chłoniak Hodgkina)

11.2.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 51. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (via PubMed) – data wyszukiwania: 15.12.2021 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Oxaliplatin[MeSH]	7,380
#2	Oxaliplatin*[tiab]	12,288
#3	Oxalato-(1,2-cyclohexanediamine)platinum II[tiab]	1
#4	Oxaliplatin, (SP-4-2-(1R-trans))-isomer[tiab] - Schema: all	0
#5	L-OHP Cpd[tiab] - Schema: all	0
#6	Platinum(II)-1,2-cyclohexanediamine Oxalate[tiab]	4
#7	1,2-Diaminocyclohexane Platinum Oxalat[tiab] - Schema: all	0
#8	1,2-Diamminocyclohexane(trans-1)oxolatoplatinum(II)[tiab]	1
#9	Platinum(2+) ethanedioate (1R,2R)-1,2-cyclohexanediamine (1:1:1)[tiab] - Schema: all	0
#10	Oxaliplatine[tiab]	45
#11	Eloxatin*[tiab]	90
#12	Oxaliplatin, (SP-4-3-(cis))-isomer[tiab] - Schema: all	0
#13	ACT 078[tiab]	1
#14	ACT078[tiab]	1
#15	Cis-oxalato-(trans-l)-1,2-diaminocyclohexane-platinum(II)[tiab] - Schema: all	0
#16	Oxaliplatin, (SP-4-2-(1S-trans))-isomer[tiab] - Schema: all	0
#17	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	12,300
#18	#1 or #17	13,551
#19	disease, hodgkin[MeSH Terms]	35,018
#20	Hodgkin*[tiab]	70,799
#21	Disease*[tiab]	4,385,182
#22	Granuloma*[tiab]	74,77
#23	Lymphoma*[tiab]	193,22
#24	#20 and #21	37,517
#25	#21 and #22	30,506
#26	#21 and #23	60,529
#27	Nodular Sclerosing[tiab] and #26	166
#28	Mixed Cellularity[tiab] and #26	433
#29	Lymphocyte Rich Classical[tiab] and #26	24
#30	Lymphocyte Deplet*[tiab] and #26	178
#31	#20 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30	137,799
#32	#19 or #31	146,894
#33	#18 and #32	99

Tabela 52. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (via Ovid) – 15.12.2021 r.

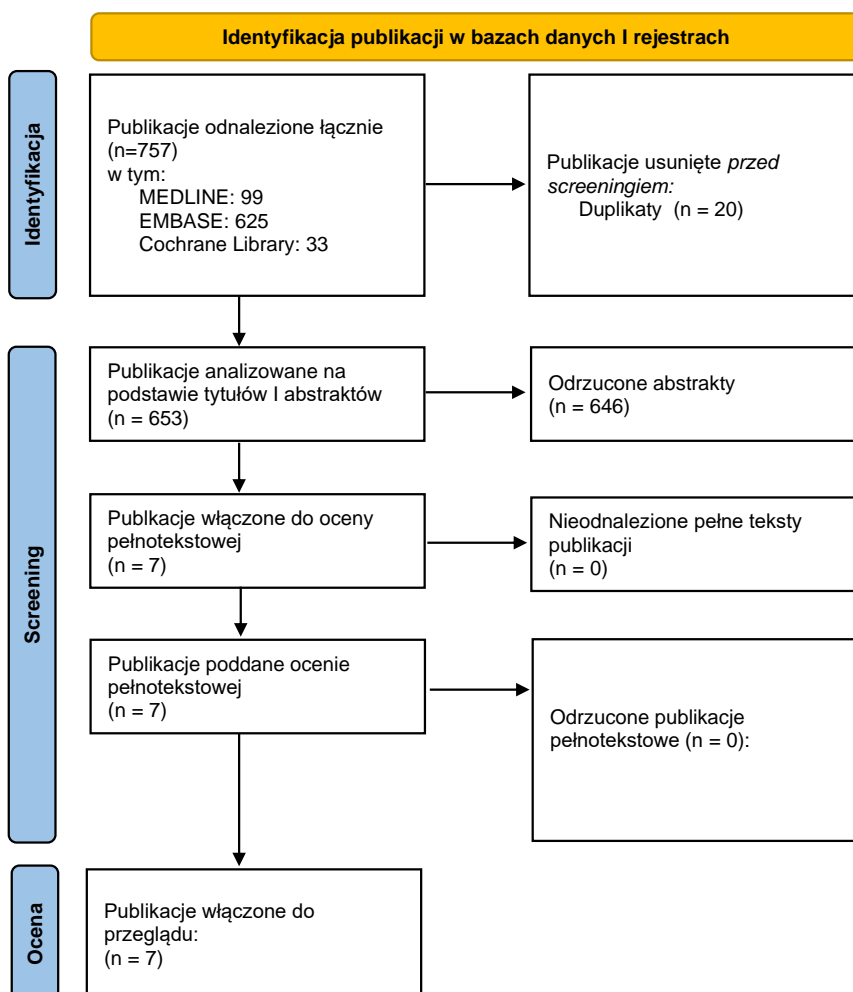
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp oxaliplatin/	44 898
2	oxaliplatin*.ti,ab,kw.	21 604
3	(Oxalato and 1,2-cyclohexanediamine platinum II).ti,ab,kw.	0
4	(Oxaliplatin and SP-4-2-and 1R-trans and isomer).ti,ab,kw.	0
5	L-OHP Cpd.ti,ab,kw.	0
6	Platinum II 1,2-cyclohexanediamine Oxalate.ti,ab,kw.	0
7	1,2-Diaminocyclohexane Platinum Oxalat.ti,ab,kw.	0
8	1,2-Diamminocyclohexane trans-1 oxalatoplatinum II.ti,ab,kw.	1
9	Platinum 2+ ethanedioate 1R,2R-1,2-cyclohexanediamine 1:1:1.ti,ab,kw.	0
10	Eloxatin*.ti,ab,kw.	118
11	Oxaliplatin, SP-4-3-cis - isomer.ti,ab,kw.	0
12	"ACT 078".ti,ab,kw.	1
13	ACT078.ti,ab,kw.	0
14	Cis-oxalato-trans-1-1,2-diaminocyclohexane-platinum II.ti,ab,kw.	0
15	Oxaliplatin, SP-4-2-1S-trans -isomer.ti,ab,kw.	0
16	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	46 814
17	exp Hodgkin disease/	46 143
18	exp classical Hodgkin lymphoma/	5453
19	17 or 18	46 143
20	Hodgkin*.ti,ab,kw.	85 423
21	Disease*.ti,ab,kw.	5 384 301
22	Granuloma*.ti,ab,kw.	81 514
23	Lymphoma*.ti,ab,kw.	254 832
24	20 and 21	42 158
25	20 and 22	918
26	20 and 23	75 668
27	Nodular Sclerosing.ti,ab,kw. and 26	434
28	Mixed Cellularity.ti,ab,kw. and 26	1 138
29	Lymphocyte Rich Classical.ti,ab,kw. and 26	71
30	Lymphocyte Deplet*.ti,ab,kw. and 26	357
31	19 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30	96 664
32	16 and 31	625

Tabela 53. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – 15.12.2021 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Oxaliplatin] explode all trees	792
#2	oxaliplatin:ti,ab,kw	4 877
#3	Oxalato 1,2 cyclohexanediamine platinum II:ti,ab,kw	2
#4	L-OHP Cpd:ti,ab,kw	0
#5	Platinum II 1 2 cyclohexanediamine Oxalate:ti,ab,kw	0
#6	1 2 Diaminocyclohexane Platinum Oxalat:ti,ab,kw	0
#7	1 2 Diamminocyclohexane trans-1 oxalatoplatinum II:ti,ab,kw	1
#8	Platinum 2 ethanedioate 1R 2R 1 2 cyclohexanediamine 1 1 1:ti,ab,kw	0
#9	Eloxatin*:ti,ab,kw	107
#10	Oxaliplatin SP 4 3 cis isomer:ti,ab,kw	0
#11	ACT 078:ti,ab,kw	246
#12	ACT078:ti,ab,kw	0
#13	Cis oxalato trans 1 1 2 diaminocyclohexane platinum II:ti,ab,kw	1
#14	Oxaliplatin SP 4 2 1S trans isomer:ti,ab,kw	0

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#15	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	5 145
#16	#1 or #15	5 145
#17	MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees	840
#18	Hodgkin*:ti,ab,kw	5 860
#19	Disease*:ti,ab,kw	458 775
#20	Granuloma*:ti,ab,kw	1 170
#21	Lymphoma*:ti,ab,kw	12 412
#22	#18 and #19	3 697
#23	#18 and #19	3 697
#24	#18 and #20	16
#25	Nodular Sclerosing:ti,ab,kw	19
#26	#24 and #25	0
#27	Mixed Cellularity:ti,ab,kw	34
#28	#24 and #27	0
#29	Lymphocyte Rich Classical:ti,ab,kw	11
#30	#24 and #29	0
#31	Lymphocyte Deplet*:ti,ab,kw	826
#32	#24 and #31	0
#33	#17 or #22 or #23 or #24 or #26 or #28 or #30 or #32	3 702
#34	#16 and #33	33

11.2.2. Schemat PRISMA



Opracowanie własne na podstawie: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

11.2.3. Lista odrzuconych publikacji pełnotekstowych

Brak odrzuconych publikacji pełnotekstowych.

11.3. Wskazania ICD-10: C82 (Chłoniak grudkowy)

11.3.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 54. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (via PubMed) – data wyszukiwania: 15.12.2021 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Oxaliplatin[MeSH]	7,350
#2	Oxaliplatin*[tiab]	12,271
#3	Oxalato-(1,2-cyclohexanediamine)platinum II[tiab]	1
#4	Oxaliplatin, (SP-4-2-(1R-trans))-isomer[tiab]	0
#5	L-OHP Cpd[tiab]	0
#6	Platinum(II)-1,2-cyclohexanediamine Oxalate[tiab]	4
#7	1,2-Diaminocyclohexane Platinum Oxalat[tiab]	0

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	1,2-Diamminocyclohexane(trans-1)oxalatoplatinum(II)[tiab]	1
#9	Platinum(2+) ethanedioate (1R,2R)-1,2-cyclohexanediamine (1:1:1)[tiab]	0
#10	Oxaliplatin[tiab]	45
#11	Eloxatin*[tiab]	90
#12	Oxaliplatin, (SP-4-3-(cis))-isomer[tiab]	0
#13	ACT 078[tiab]	1
#14	ACT078[tiab]	1
#15	Cis-oxalato-(trans-l)-1,2-diaminocyclohexane-platinum(II)[tiab]	0
#16	Oxaliplatin, (SP-4-2-(1S-trans))-isomer[tiab] - Schema: all	0
#17	Oxaliplatin, (SP-4-2-(1S-trans))-isomer[tiab]	0
#18	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	12,289
#19	#1 or #18	13,528
#20	Lymphoma, Follicular[MeSH]	6,390
#21	Follicular[tiab]	70,221
#22	Lymphoma*[tiab]	193,099
#23	#21 and #22	11,141
#24	Nodular[tiab]	36,489
#25	#22 and #24	3,559
#26	Brill-Symmers Disease[tiab]	193
#27	Giant Follicular Lymphoma*[tiab]	60
#28	Follicular Mixed-Cell Lymphoma[tiab]	7
#29	Lymphoma, Nodular, Mixed Lymphocytic-Histiocytic[tiab]	4
#30	Small Cleaved Cell Lymphoma, Follicular[tiab]	9
#31	Small Follicular Center-Cell Lymphoma[tiab]	34
#32	Lymphoma, Lymphocytic, Nodular, Poorly-Differentiated[tiab]	80
#33	Histiocytic Lymphoma*, Nodular[tiab]	434
#34	Large Cell Lymphoma, Follicular[tiab]	3
#35	#23 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34	14,328
#36	#20 or #35	15,733
#37	#19 and #36	9

Tabela 55. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (via Ovid) – 15.12.2021 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp oxaliplatin/	44 898
2	oxaliplatin*.ti,ab,kw.	21 604
3	(Oxalato and 1,2-cyclohexanediamine platinum II).ti,ab,kw.	0
4	(Oxaliplatin and SP-4-2-and 1R-trans and isomer).ti,ab,kw.	0
5	L-OHP Cpd.ti,ab,kw.	0
6	Platinum II 1,2-cyclohexanediamine Oxalate.ti,ab,kw.	0
7	1,2-Diaminocyclohexane Platinum Oxalat.ti,ab,kw.	0
8	1,2-Diamminocyclohexane trans-1 oxalatoplatinum II.ti,ab,kw.	1
9	Platinum 2+ ethanedioate 1R,2R-1,2-cyclohexanediamine 1:1:1.ti,ab,kw.	0
10	Eloxatin*.ti,ab,kw.	118
11	Oxaliplatin, SP-4-3-cis - isomer.ti,ab,kw.	0
12	"ACT 078".ti,ab,kw.	1
13	ACT078.ti,ab,kw.	0
14	Cis-oxalato-trans-l-1,2-diaminocyclohexane-platinum II.ti,ab,kw.	0
15	Oxaliplatin, SP-4-2-1S-trans -isomer.ti,ab,kw.	0
16	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	46 814

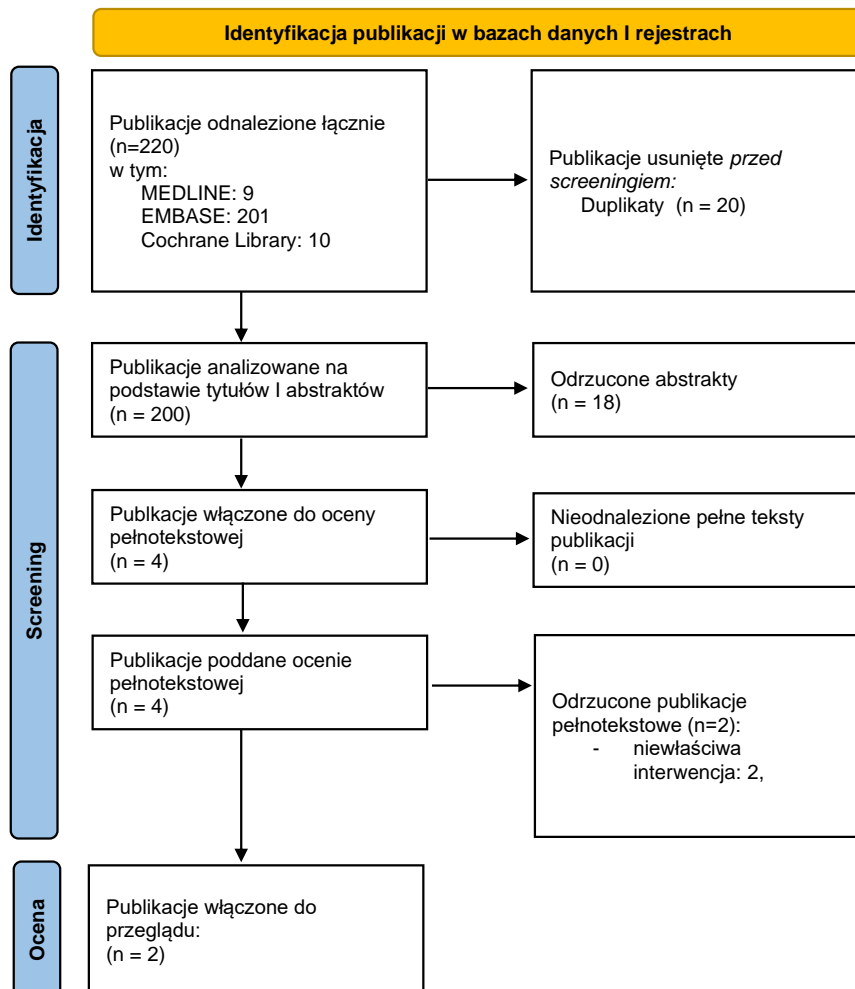
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
17	exp follicular lymphoma/	17 457
18	Follicular*.ti,ab,kw.	86 948
19	Lymphoma*.ti,ab,kw.	254 832
20	18 and 19	18 384
21	Nodular.ti,ab,kw.	46 593
22	19 and 21	5 454
23	Brill-Symmers Disease.ti,ab,kw.	4
24	Giant Follicular Lymphoma*.ti,ab,kw.	2
25	Follicular Mixed-Cell Lymphoma*.ti,ab,kw.	6
26	Lymphoma Nodular Mixed Lymphocytic Histiocytic.ti,ab,kw.	0
27	Small Cleaved Cell Lymphoma, Follicular.ti,ab,kw.	0
28	Small Follicular Center-Cell Lymphoma.ti,ab,kw.	0
29	Lymphoma, Lymphocytic, Nodular, Poorly-Differentiated.ti,ab,kw.	0
30	Histiocytic Lymphoma* Nodular.ti,ab,kw.	0
31	Large Cell Lymphoma Follicular.ti,ab,kw.	7
32	20 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31	23 151
33	17 or 32	28 106
34	16 and 33	201

Tabela 56. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – 15.12.2021 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Oxaliplatin] explode all trees	792
#2	oxaliplatin:ti,ab,kw	4 877
#3	Oxalato 1,2 cyclohexanediamine platinum II:ti,ab,kw	2
#4	L-OHP Cpd:ti,ab,kw	0
#5	Platinum II 1 2 cyclohexanediamine Oxalate:ti,ab,kw	0
#6	1 2 Diaminocyclohexane Platinum Oxalat:ti,ab,kw	0
#7	1 2 Diamminocyclohexane trans-1 oxolatoplatinum II:ti,ab,kw	1
#8	Platinum 2 ethanedioate 1R 2R 1 2 cyclohexanediamine 1 1 1:ti,ab,kw	0
#9	Eloxatin*.ti,ab,kw	107
#10	Oxaliplatin SP 4 3 cis isomer:ti,ab,kw	0
#11	ACT 078:ti,ab,kw	246
#12	ACT078:ti,ab,kw	0
#13	Cis oxalato trans I 1 2 diaminocyclohexane platinum II:ti,ab,kw	1
#14	Oxaliplatin SP 4 2 1S trans isomer:ti,ab,kw	0
#15	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	5 145
#16	#1 or #15	5 145
#17	MeSH descriptor: [Lymphoma, Follicular] explode all trees	338
#18	Follicular:ti,ab,kw	5 227
#19	Lymphoma*:ti,ab,kw	12 412
#20	#18 and #19	1 522
#21	Nodular:ti,ab,kw	857
#22	#19 and #21	152
#23	Brill Symmers Disease:ti,ab,kw	1
#24	Giant Follicular Lymphoma*:ti,ab,kw	1
#25	Follicular Mixed-Cell Lymphoma:ti,ab,kw	6
#26	Lymphoma, Nodular, Mixed Lymphocytic-Histiocytic:ti,ab,kw	1
#27	Small Cleaved Cell Lymphoma, Follicular:ti,ab,kw	8
#28	Small Follicular Center-Cell Lymphoma:ti,ab,kw	1
#29	Lymphoma, Lymphocytic, Nodular, Poorly-Differentiated:ti,ab,kw	14

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#30	Histiocytic Lymphoma*, Nodular:ti,ab,kw	0
#31	Large Cell Lymphoma* Follicular:ti,ab,kw	369
#32	#20 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31	1 656
#33	#17 or #32	1 656
#34	#16 and #33	10

11.3.2. Schemat PRISMA



Opracowanie własne na podstawie: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

11.3.3. Lista odrzuconych publikacji pełnotekstowych

Tabela 57. Publikacje odrzucone na etapie weryfikacji pełnotekstowej wraz z powodem nieuwzględnienia

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
1.	Galaznik A, Huelin R, Stokes M, Guo Y, Hoog M, Bhagnani T et al. Systematic review of therapy used in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma. <i>Future Science OA</i> . 2018;4(7):FSO322.	Brak szczegółowych wyników dla populacji stosującej oksaliplatynę
2.	Ghione P, Cavallo F, Visco C, Chen Z, Castellino A, Tisi M et al. A retrospective study of R-DHAP/Ox for early progressing follicular lymphoma. <i>British Journal of Haematology</i> . 2017;183(5):828-831.	Brak szczegółowych wyników dla populacji stosującej oksaliplatynę

11.4. Wskazania ICD-10: C83 (Chłoniak z dużych komórek B)

11.4.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 58. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (via PubMed) – data wyszukiwania: 15.12.2021 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Oxaliplatin[MeSH]	7,350
2	Oxaliplatin*[tiab]	12,287
3	Oxalato-(1,2-cyclohexanediamine)platinum II[tiab]	1
4	Oxaliplatin, (SP-4-2-(1R-trans))-isomer[tiab] - Schema: all	0
5	L-OHP Cpd[tiab] - Schema: all	0
6	Platinum(II)-1,2-cyclohexanediamine Oxalate[tiab]	4
7	1,2-Diaminocyclohexane Platinum Oxalat[tiab] - Schema: all	0
8	1,2-Diamminocyclohexane(trans-1)oxalato platinum(II)[tiab]	1
9	Platinum(2+) ethanedioate (1R,2R)-1,2-cyclohexanediamine (1:1:1)[tiab] - Schema: all	0
10	Oxaliplatine[tiab]	45
11	Eloxatin*[tiab]	90
12	Oxaliplatin, (SP-4-3-(cis))-isomer[tiab] - Schema: all	0
13	ACT 078[tiab]	1
14	ACT078[tiab]	1
15	Cis-oxalato-(trans-l)-1,2-diaminocyclohexane-platinum(II)[tiab] - Schema: all	0
16	Oxaliplatin, (SP-4-2-(1S-trans))-isomer[tiab] - Schema: all - Schema: all	0
17	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	12,299
18	#1 or #17	13,538
19	Lymphoma, B-Cell[MeSH Terms]	51,637
20	b-cell*[tiab]	172,462
21	lymphoma*[tiab]	193,201
22	small[tiab]	1,490,223
23	#20 and #21	53,529
24	#20 and #21 and #22	5,991
25	Lymphoplasmacytic lymphoma[MeSH Terms]	5,557
26	Lymphoplasmacytic lymphoma[tiab]	762
27	Waldenstrom Macroglobulinemia[tiab]	1,063
28	Primary Macroglobulinemia[tiab]	103
29	Macroglobulinemia[tiab]	3,93
30	#26 or #27 or #28 or #29	4,396
31	#25 or #30	6,815
32	Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone[MeSH Terms]	5,045
33	Lymphoma B-Cell Marginal Zone[tiab]	26
34	MALT Lymphoma*[tiab]	3,606
35	Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue[tiab]	707
36	Marginal Zone B Cell Lymphoma[tiab]	1,065
37	#33 or #34 or #35 or #36	4,579
38	#32 or #37	6,673
39	Non-leukaemic B-CLL[tiab]	2
40	Splenic marginal zone lymphoma[tiab]	539
41	#19 or 24 or #31 or #38 or #39 or #40	59,409
42	#18 and #41	37
43	Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse[MeSH Terms]	21,406
44	Diffuse, Large B-Cell, Lymphoma[tiab]	14,452

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
45	Histiocytic Lymphoma*[tiab] OR Lymphoma, Large Lymphoid, Diffuse[tiab] OR Lymphoma, Diffuse Large-Cell[tiab]	1,262
46	Anaplastic[tiab] OR CD30-positive[tiab] OR Centroblastic[tiab] OR Plasmablastic[tiab] OR Immunoblastic[tiab] OR "not specified"[tiab] OR T-cell rich[tiab]	27,937
47	#44 and #46	752
48	#44 or #45 or #47	15,704
49	#43 or #48	28,114
50	Lymphoblastic lymphoma*[tiab]	2,428
51	diffuse*[tiab] and #50	436
52	(B-cell precursor[tiab] or Lymphoblastic B-cell[tiab] or Lymphoblastic NOS[tiab] OR Lymphoblastic T-cell[tiab] OR T-cell precursor[tiab]) and #21	247
53	Burkitt lymphoma[MeSH Terms]	10,456
54	Burkitt* lymphoma*[tiab] OR Burkitt's Tumor*[tiab] OR African Lymphoma*[tiab]	4,199
55	#53 or #54	12,351
56	Lymphoma, Primary Effusion[MeSH Terms]	410
57	Primary effusion B-cell lymphoma[tiab]	7
58	Primary Effusion lymphoma*[tiab]	1,456
59	#56 or #57 or #58	1,482
60	Intravascular large B-cell lymphoma[tiab]	581
61	Lymphomatoid Granulomatosis[MeSH Terms]	754
62	Lymphomatoid Granulomatosis[tiab]	761
63	#61 or #62	961
64	#41 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #55 OR #59 OR #60 OR #63	68,998
65	#18 and #64	44

Tabela 59. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (via Ovid) – 15.12.2021 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp oxaliplatin/	44 898
2	oxaliplatin*.ti,ab,kw.	21 604
3	(Oxalato and 1,2-cyclohexanediamine platinum II).ti,ab,kw.	0
4	(Oxaliplatin and SP-4-2-and 1R-trans and isomer).ti,ab,kw.	0
5	L-OHP Cpd.ti,ab,kw.	0
6	Platinum II 1,2-cyclohexanediamine Oxalate.ti,ab,kw.	0
7	1,2-Diaminocyclohexane Platinum Oxalat.ti,ab,kw.	0
8	1,2-Diamminocyclohexane trans-1 oxolatoplatinum II.ti,ab,kw.	1
9	Platinum 2+ ethanedioate 1R,2R-1,2-cyclohexanediamine 1:1:1.ti,ab,kw.	0
10	Eloxatin*.ti,ab,kw.	118
11	Oxaliplatin, SP-4-3-cis - isomer.ti,ab,kw.	0
12	"ACT 078".ti,ab,kw.	1
13	ACT078.ti,ab,kw.	0
14	Cis-oxalato-trans-l-1,2-diaminocyclohexane-platinum II.ti,ab,kw.	0
15	Oxaliplatin, SP-4-2-1S-trans -isomer.ti,ab,kw.	0
16	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	46 814
17	exp B cell lymphoma/	118 813
18	b-cell*.ti,ab,kw.	227 782
19	lymphoma*.ti,ab,kw.	254 832
20	small.ti,ab,kw.	1 719 584
21	19 and 20	30 112
22	18 and 19 and 20	10 643
23	exp Waldenstroem macroglobulinemia/	6 215
24	Waldenstrom Macroglobulinemia.ti,ab,kw.	1 840

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
25	Lymphoplasmacytic lymphoma.ti,ab,kw.	1 419
26	Primary Macroglobulinemia.ti,ab,kw.	47
27	24 or 25 or 26	2 987
28	23 or 27	6 799
29	exp marginal zone lymphoma/	8 914
30	MALT Lymphoma*.ti,ab,kw.	5 493
31	Marginal Zone B-Cell Lymphoma.ti,ab,kw.	1 493
32	Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue.ti,ab,kw.	1 014
33	Lymphoma B-Cell Marginal Zone.ti,ab,kw.	24
34	30 or 31 or 32 or 33	6 816
35	29 or 34	12 779
36	Non-leukaemic B-CLL.ti,ab,kw.	0
37	Splenic marginal zone lymphoma.ti,ab,kw.	995
38	exp diffuse large B cell lymphoma/	18 351
39	Diffuse Large B-Cell Lymphoma.ti,ab,kw.	27 009
40	DLBCL.ti,ab,kw.	20 519
41	(Histiocytic Lymphoma* or Lymphoma, Large Lymphoid, Diffuse or Lymphoma, Diffuse Large-Cell).ti,ab,kw.	646
42	(Anaplastic or CD30-positive or Centroblastic or Plasmablastic or Immunoblastic or "not specified" or T-cell rich).ti,ab,kw.	36 629
43	39 or 40	31 164
44	42 and 43	1 692
45	39 or 40 or 44	31 164
46	38 or 45	36 436
47	Lymphoblastic lymphoma*.ti,ab,kw.	3 270
48	diffuse*.ti,ab,kw.	236 508
49	47 and 48	690
50	(B-cell precursor or Lymphoblastic B-cell or Lymphoblastic NOS or Lymphoblastic T-cell or T-cell precursor).ti,ab,kw.	3 042
51	19 and 50	392
52	exp Burkitt lymphoma/	15 568
53	(Burkitt* lymphoma* or Burkitt's Tumor* or African Lymphoma*).ti,ab,kw.	10 798
54	52 or 53	17 850
55	exp primary effusion lymphoma/	1 508
56	Primary Effusion lymphoma*.ti,ab,kw.	1 809
57	Primary effusion B-cell lymphoma.ti,ab,kw.	7
58	55 or 56 or 57	2 187
59	Intravascular large B-cell lymphoma.ti,ab,kw.	769
60	exp lymphomatoid granulomatosis/	983
61	Lymphomatoid Granulomatosis.ti,ab,kw.	768
62	60 or 61	1 064
63	17 or 21 or 22 or 28 or 35 or 36 or 37 or 46 or 49 or 51 or 54 or 58 or 59 or 62	164 018
64	16 and 63	1 037

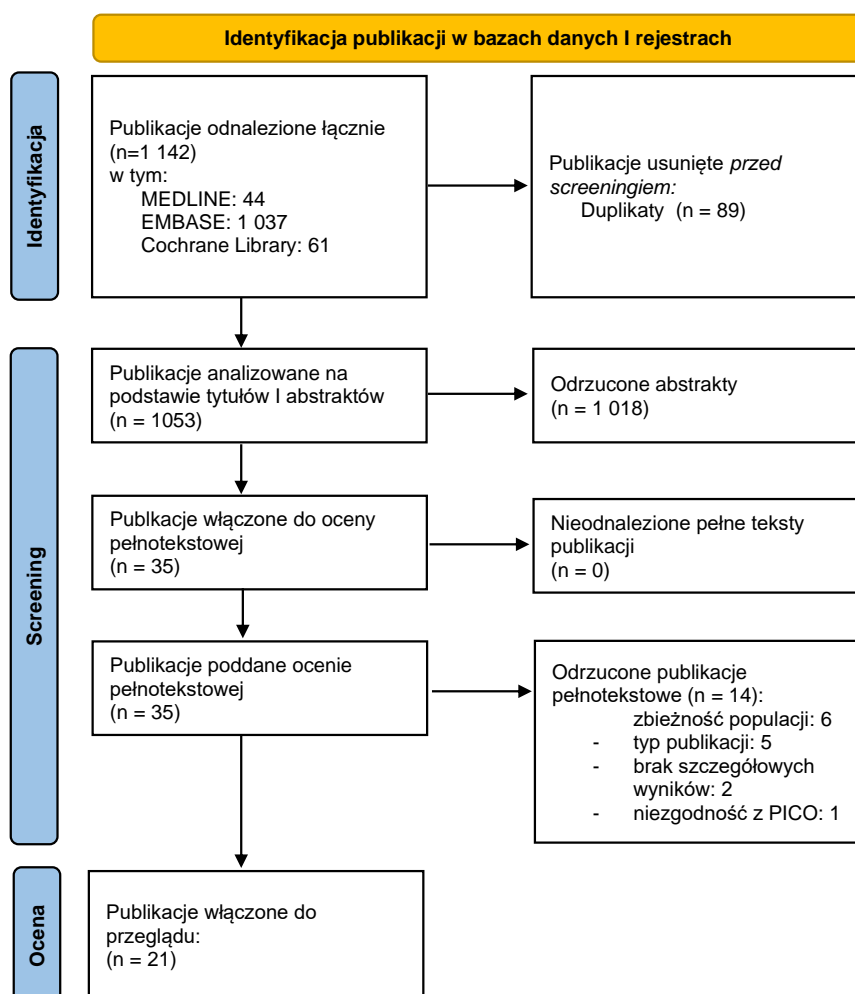
Tabela 60. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – 15.12.2021 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Oxaliplatin] explode all trees	792
#2	oxaliplatin:ti,ab,kw	4 877
#3	Oxalato 1,2 cyclohexanediamine platinum II:ti,ab,kw	2
#4	L-OHP Cpd:ti,ab,kw	0
#5	Platinum II 1 2 cyclohexanediamine Oxalate:ti,ab,kw	0

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	1 2 Diaminocyclohexane Platinum Oxalat:ti,ab,kw	0
#7	1 2 Diamminocyclohexane trans-1 oxalatoplatinum II:ti,ab,kw	1
#8	Platinum 2 ethanedioate 1R 2R 1 2 cyclohexanediamine 1 1 1:ti,ab,kw	0
#9	Eloxatin*:ti,ab,kw	107
#10	Oxaliplatin SP 4 3 cis isomer:ti,ab,kw	0
#11	ACT 078:ti,ab,kw	246
#12	ACT078:ti,ab,kw	0
#13	Cis oxalato trans I 1 2 diaminocyclohexane platinum II:ti,ab,kw	1
#14	Oxaliplatin SP 4 2 1S trans isomer:ti,ab,kw	0
#15	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	5 145
#16	#1 or #15	5 145
#17	MeSH descriptor: [Lymphoma, B-Cell] explode all trees	731
#18	b-cell*:ti,ab,kw	6 351
#19	lymphoma*:ti,ab,kw	12 412
#20	small:ti,ab,kw	89 391
#21	#18 and #19	3 007
#22	#18 and #19 and #20	302
#23	MeSH descriptor: [Waldenstrom Macroglobulinemia] explode all trees	47
#24	Waldenstrom Macroglobulinemia:ti,ab,kw	149
#25	Lymphoplasmacytic lymphoma*:ti,ab,kw	57
#26	Primary Macroglobulinemia:ti,ab,kw	89
#27	Macroglobulinemia:ti,ab,kw	188
#28	#24 or #25 or #26 or #27	211
#29	#23 or #28	211
#30	MeSH descriptor: [Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone] explode all trees	51
#31	MALT Lymphoma*:ti,ab,kw	127
#32	Lymphoma B-Cell Marginal Zone:ti,ab,kw	194
#33	Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue:ti,ab,kw	80
#34	Marginal Zone B Cell Lymphoma:ti,ab,kw	209
#35	#31 or #32 or #33 or #34	310
#36	#30 or #35	310
#37	Non-leukaemic B-CLL:ti,ab,kw	0
#38	Splenic marginal zone lymphoma:ti,ab,kw	55
#39	MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees	451
#40	Diffuse, Large B-Cell, Lymphoma:ti,ab,kw	1 666
#41	Histiocytic Lymphoma* OR Lymphoma, Large Lymphoid, Diffuse OR Lymphoma, Diffuse Large-Cell:ti,ab,kw	484
#42	(Anaplastic OR CD30 positive OR Centroblastic OR Plasmablastic OR Immunoblastic OR "not specified" OR T cell rich):ti,ab,kw	1 752
#43	#40 and #42	85
#44	#40 or #42 or #43	3 333
#45	Lymphoblastic lymphoma*:ti,ab,kw	1 677
#46	diffuse*:ti,ab,kw	5 813
#47	#45 and #46	52
#48	(B-cell precursor or Lymphoblastic B-cell or Lymphoblastic NOS OR Lymphoblastic T-cell OR T-cell precursor):ti,ab,kw	644
#49	#48 and #19	400
#50	MeSH descriptor: [Burkitt Lymphoma] explode all trees	67
#51	Burkitt* lymphoma* OR Burkitt's Tumor* OR African Lymphoma*:ti,ab,kw	386
#52	#50 or #51	386
#53	MeSH descriptor: [Lymphoma, Primary Effusion] explode all trees	2

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#54	Primary effusion B-cell lymphoma*:ti,ab,kw	24
#55	Primary Effusion lymphoma*:ti,ab,kw	54
#56	#53 or #54 or #55	54
#57	Intravascular large B-cell lymphoma*:ti,ab,kw	19
#58	MeSH descriptor: [Lymphomatoid Granulomatosis] explode all trees	4
#59	Lymphomatoid Granulomatosis:ti,ab,kw	10
#60	#58 or #59	10
#61	#17 or #22 or #29 or #36 or #37 or #38 or #39 or #44 or #45 or #47 or #49 or #52 or #56 or #57 or #60	5 807
#62	#16 and #61	61

11.4.2. Schemat PRISMA



Opracowanie własne na podstawie: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

11.4.3. Lista odrzuconych publikacji pełnotekstowych

Tabela 61. Publikacje odrzucone na etapie weryfikacji pełnotekstowej wraz z powodem nieuwzględnienia

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
1.	Ayers E, Margolis D, Landsburg D. Real World Outcomes in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Receiving Palliative Intent Therapies. <i>Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia</i> . 2020;20(10):661-667.	Brak szczegółowych wyników dla oksaliplatyny
2.	Cazelles C, Belhadj K, Vellemans H, Camus V, Poullot E, Gaulard P et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin (R-GemOx) in refractory/relapsed in patients not candidates for high-dose therapy with diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL), A single center study of 115 patients, <i>HemaSphere</i> 2018;2(S1):91.	Abstrakt do publikacji Cazelles 2021
3.	Colosia A, Njue A, Trask P, Olivares R, Khan S, Abbe A et al. Clinical Efficacy and Safety in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Systematic Literature Review. <i>Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia</i> . 2014;14(5):343-355.e6.	Przegląd bez metaanalizy, mała populacja stosująca oksaliplatynę
4.	EL Gnaoui T, Tilly H, Mounier N, Gisselbrecht C, Sebban C, Casasnovas O et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin (R-GemOx) in refractory/relapsed patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for high-dose therapy (HDT): A GELA study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2010;28(15_suppl):8011-8011.	Abstrakt do publikacji Mounier 2013
5.	Galaznik A, Huelin R, Stokes M, Guo Y, Hoog M, Bhagnani T et al. Systematic review of therapy used in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma. <i>Future Science OA</i> . 2018;4(7):FSO322.	Przegląd systematyczny bez metaanalizy, brak szczegółowych informacji o skuteczności oksaliplatyny
6.	García-Recio M, Gutierrez A, Obrador-Hervia A, García Mañó L, Bento L, Besalduch J et al. Clinical Results of Gemox-R in Mantle CELL Lymphoma: The Role of Oxaliplatin. <i>Blood</i> . 2015;126(23):2722-2722.	Abstrakt z wynikami zbieżnymi do Obrador-Hervia 2016
7.	Gironella M, López, MD A, Pau A, Anny J, Noelia P, Bosch F. Rituximab Plus Gemcitabine and Oxaliplatin as Salvage Therapy In Patients with Relapsed/Refractory Mantle-Cell Lymphoma. <i>Blood</i> . 2010;116(21):2825-2825.	Aktualniejsze dane w Gironella 2012
8.	Gouill S, Thiembemont C, Oberic L, Bouabdallah K, Gyan E, et al., R-DHA-Oxaliplatin Before Autologous Stem Cell Transplantation Prolongs PFS and OS As Compared to R-DHA-Carboplatin and R-DHA-Cisplatin in Patients with Mantle Cell Lymphoma, a Subgroup Analysis of the LyMa Trial, <i>Blood</i> 2017; 130(S1); 1496	Poster konferencyjny
9.	Gutierrez A, Obrador-Hevia A, Serra-Sitjar M, Rodriguez J, Belayachi L, et al., Oxaliplatin is a Key drug in the activity of GemOx-R in mantle cecll lymphoma, <i>Hematological Oncology</i> 2015; 33; 269	Publikacja zbieżna do Obrador-Hevia 2016
10.	Lignon J, Sibon D, Madelaine I, Brice P, Franchi P, Briere J et al. Rituximab, Dexamethasone, Cytarabine, and Oxaliplatin (R-DHAX) Is an Effective and Safe Salvage Regimen in Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma <i>Haematologica</i> . 2010; 95(s2):117.	Publikacja zbieżna do Lignon 2010a
11.	Manconi, L., Coviello, E., Guolo, F., Giannoni, L., et al., Oxaliplatin-based regimen as salvage and stem-cell mobilizing therapy in relapsed refractory lymphomas. <i>HemaSphere</i> 2018, 2(1), 805.	Abstrakt zawierający populację zbieżną do populacji w Coviello 2016, z tym że okres obserwacji jest krótszy.
12.	Park B, Kim W, Eom H, Kim J, Oh S, Suh C. A phase II trial of gemcitabine, ifosfamide, dexamethasone, and oxaliplatin (GIDOX) for patients with refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2009;27(15_suppl):8559-8559.	Abstrakt do Park 2011
13.	Thuresson P, Vander Velde N, Gupta P, Talbot J. A Systematic Review of the Clinical Efficacy of Treatments in Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. <i>Advances in Therapy</i> . 2020;37(12):4877-4893.	Przegląd publikacji bez metaanalizy, w raporcie uwzględniono wyniki nowszych publikacji niż zawarte w odrzuconej publikacji
14.	Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 2015;51(1):51-57.	Niezgodność z PICO – 23 pacjentów w ramieniu stosującym schematy oparte o gemcytabinę, bez szczegółowych informacji o oksaliplatynie

11.5. Wskazania ICD-10: C84 (Chłoniak z dojrzałych komórek T/NK)

11.5.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 62. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (via PubMed) – data wyszukiwania: 15.12.2021 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Oxaliplatin[MeSH]	7,380
#2	Oxaliplatin*[tiab]	12,288
#3	Oxalato-(1,2-cyclohexanediamine)platinum II[tiab]	1
#4	Oxaliplatin, (SP-4-2-(1R-trans))-isomer[tiab] - Schema: all	0
#5	L-OHP Cpd[tiab] - Schema: all	0
#6	Platinum(II)-1,2-cyclohexanediamine Oxalate[tiab]	4
#7	1,2-Diaminocyclohexane Platinum Oxalat[tiab] - Schema: all	0
#8	1,2-Diamminocyclohexane(trans-1)oxalatoplatinum(II)[tiab]	1
#9	Platinum(2+) ethanedioate (1R,2R)-1,2-cyclohexanediamine (1:1:1)[tiab] - Schema: all	0
#10	Oxaliplatine[tiab]	45
#11	Eloxatin*[tiab]	90
#12	Oxaliplatin, (SP-4-3-(cis))-isomer[tiab] - Schema: all	0
#13	ACT 078[tiab]	1
#14	ACT078[tiab]	1
#15	Cis-oxalato-(trans-l)-1,2-diaminocyclohexane-platinum(II)[tiab] - Schema: all	0
#16	Oxaliplatin, (SP-4-2-(1S-trans))-isomer[tiab] - Schema: all	0
#17	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	12,300
#18	#1 or #17	13,551
#19	Lymphoma, T-Cell[MeSH Terms]	22,021
#20	Mature T/NK-cell lymphoma*[tiab]	15
#21	t-cell lymphoma*[tiab]	18,720
#22	natural killer[tiab]	46,216
#23	NK[tiab]	54,347
#24	#22 or #23	72,804
#25	#21 and #24	3,023
#26	Mycosis fungoides[MeSH Terms]	5,807
#27	Mycosis fungoides[tiab]	6,744
#28	#26 or #27	7,802
#29	Sezary Syndrome[MeSH Terms]	1,865
#30	Sezary Syndrome*[tiab] or Sezary's Lymphoma*[tiab] or Sezary Erythroderma*[tiab]	2,168
#31	#29 or #30	2,708
#32	Peripheral T-cell lymphoma[MeSH Terms]	1,941
#33	Peripheral T-Cell Lymphoma*[tiab]	3,445
#34	Lennert's lymphoma*[tiab]	148
#35	Lymphoepithelioid lymphoma*[tiab]	19
#36	#32 or #33 or #34 or #35	3,902
#37	Anaplastic large cell lymphoma*, ALK-positive[tiab]	697
#38	Anaplastic large cell lymphoma*, CD30-positive[tiab]	420
#39	Anaplastic large cell lymphoma*, ALK-negative[tiab]	409
#40	Cutaneous T-cell lymphoma[MeSH Terms]	10,360
#41	Cutaneous T-cell lymphoma*[tiab]	5,340
#42	Granulomatous Slack Skin[tiab]	97
#43	NK/T cell lymphoma* NOS[tiab]	61
#44	unspecified Mature T/NK-cell lymphoma*[tiab]	4

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#45	#37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44	13,394
#46	#19 or #20 or #25 or #28 or #31 or #36 or #45	27,024
#47	#18 and #46	39

Tabela 63. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (via Ovid) – 15.12.2021 r.

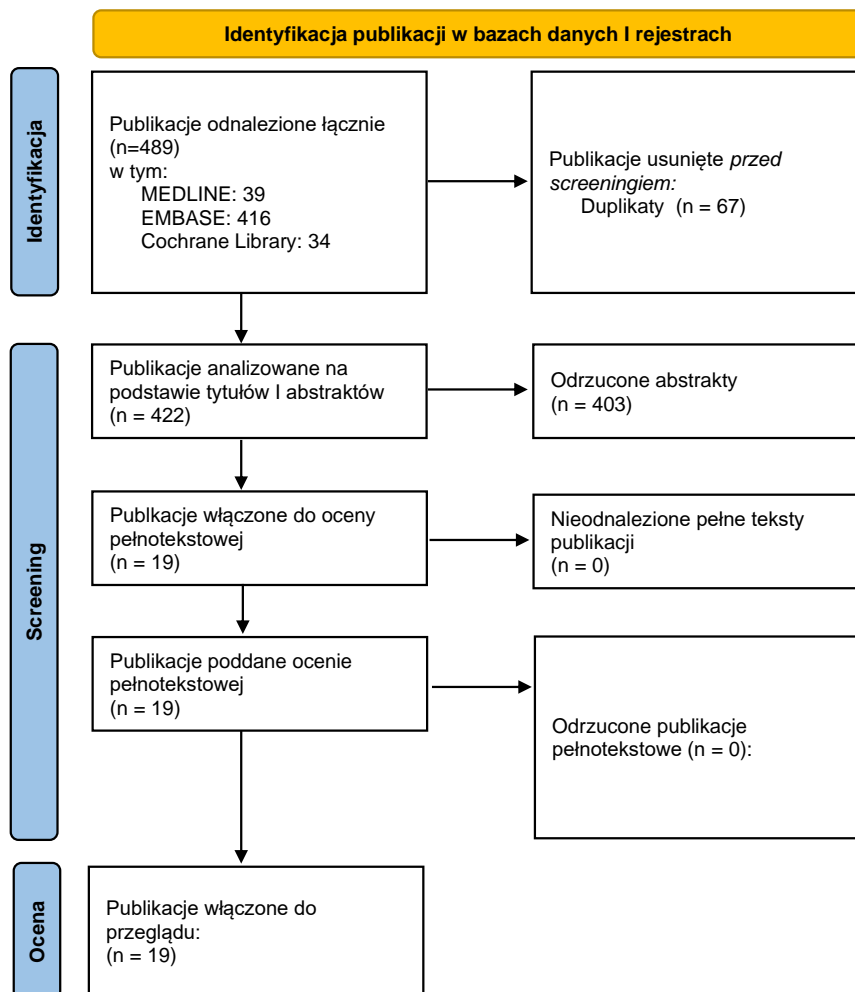
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp oxaliplatin/	44 898
2	oxaliplatin*.ti,ab,kw.	21 604
3	(Oxalato and 1,2-cyclohexanediamine platinum II).ti,ab,kw.	0
4	(Oxaliplatin and SP-4-2-and 1R-trans and isomer).ti,ab,kw.	0
5	L-OHP Cpd.ti,ab,kw.	0
6	Platinum II 1,2-cyclohexanediamine Oxalate.ti,ab,kw.	0
7	1,2-Diaminocyclohexane Platinum Oxalat.ti,ab,kw.	0
8	1,2-Diamminocyclohexane trans-1 oxolatoplatinum II.ti,ab,kw.	1
9	Platinum 2+ ethanedioate 1R,2R-1,2-cyclohexanediamine 1:1:1.ti,ab,kw.	0
10	Eloxatin*.ti,ab,kw.	118
11	Oxaliplatin, SP-4-3-cis - isomer.ti,ab,kw.	0
12	"ACT 078".ti,ab,kw.	1
13	ACT078.ti,ab,kw.	0
14	Cis-oxalato-trans-l-1,2-diaminocyclohexane-platinum II.ti,ab,kw.	0
15	Oxaliplatin, SP-4-2-1S-trans -isomer.ti,ab,kw.	0
16	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	46 814
17	exp T cell lymphoma/	39 507
18	Mature T NK cell lymphoma*.ti,ab,kw.	30
19	t-cell lymphoma*.ti,ab,kw.	26 032
20	natural killer.ti,ab,kw.	52 828
21	NK.ti,ab,kw.	74 669
22	20 or 21	95 478
23	19 and 22	4 585
24	exp mycosis fungoides/	8 061
25	Mycosis fungoides.ti,ab,kw.	7 195
26	24 or 25	9 010
27	exp Sezary syndrome/	2 788
28	(Sezary Syndrome* or Sezary's Lymphoma* or Sezary Erythroderma*).ti,ab,kw.	2 828
29	27 or 28	3 708
30	exp peripheral T cell lymphoma/	22 390
31	Peripheral T-cell lymphoma*.ti,ab,kw.	5665
32	Lymphoepithelioid lymphoma*.ti,ab,kw.	15
33	Lennert's lymphoma*.ti,ab,kw.	89
34	30 or 31 or 32 or 33	23 734
35	Anaplastic large cell lymphoma* ALK-positive.ti,ab,kw.	45
36	Anaplastic large cell lymphoma* CD30-positive.ti,ab,kw.	2
37	Anaplastic large cell lymphoma* ALK-negative.ti,ab,kw.	57
38	exp cutaneous T cell lymphoma/	13 871
39	Cutaneous T-cell lymphoma*.ti,ab,kw.	7 758
40	Granulomatous Slack Skin.ti,ab,kw.	131
41	NK T cell lymphoma* NOS.ti,ab,kw.	0
42	unspecified Mature T NK cell lymphoma*.ti,ab,kw.	0
43	35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42	15 790
44	17 or 18 or 19 or 23 or 26 or 29 or 34 or 43	44 086

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
45	16 and 44	416

Tabela 64. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – 15.12.2021 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Oxaliplatin] explode all trees	792
#2	oxaliplatin:ti,ab,kw	4 877
#3	Oxalato 1,2 cyclohexanediamine platinum II:ti,ab,kw	2
#4	L-OHP Cpd:ti,ab,kw	0
#5	Platinum II 1 2 cyclohexanediamine Oxalate:ti,ab,kw	0
#6	1 2 Diaminocyclohexane Platinum Oxalat:ti,ab,kw	0
#7	1 2 Diamminocyclohexane trans-1 oxalatoplatinum II:ti,ab,kw	1
#8	Platinum 2 ethanedioate 1R 2R 1 2 cyclohexanediamine 1 1 1:ti,ab,kw	0
#9	Eloxatin*:ti,ab,kw	107
#10	Oxaliplatin SP 4 3 cis isomer:ti,ab,kw	0
#11	ACT 078:ti,ab,kw	246
#12	ACT078:ti,ab,kw	0
#13	Cis oxalato trans I 2 diaminocyclohexane platinum II:ti,ab,kw	1
#14	Oxaliplatin SP 4 2 1S trans isomer:ti,ab,kw	0
#15	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	5 145
#16	#1 or #15	5 145
#17	MeSH descriptor: [Lymphoma, T-Cell] explode all trees	213
#18	Mature T NK-cell lymphoma*:ti,ab,kw	12
#19	t-cell lymphoma*:ti,ab,kw	1 266
#20	natural killer:ti,ab,kw	2 451
#21	NK:ti,ab,kw	2 572
#22	#20 or #21	3 581
#23	#19 and #22	151
#24	MeSH descriptor: [Mycosis Fungoides] explode all trees	64
#25	Mycosis fungoides:ti,ab,kw	236
#26	#24 or #25	236
#27	MeSH descriptor: [Sezary Syndrome] explode all trees	21
#28	(Sezary Syndrome* or Sezary's Lymphoma* or Sezary Erythroderma*):ti,ab,kw	103
#29	#27 or #28	103
#30	MeSH descriptor: [Lymphoma, T-Cell, Peripheral] explode all trees	47
#31	Peripheral T-cell lymphoma*:ti,ab,kw	436
#32	Lennert's lymphoma*:ti,ab,kw	10
#33	Lymphoepithelioid lymphoma*:ti,ab,kw	0
#34	#30 or #31 or #32 or #33	444
#35	Anaplastic large cell lymphoma* ALK-positive:ti,ab,kw	32
#36	Anaplastic large cell lymphoma* CD30 positive:ti,ab,kw	41
#37	Anaplastic large cell lymphoma* ALK-negative:ti,ab,kw	29
#38	MeSH descriptor: [Lymphoma, T-Cell, Cutaneous] explode all trees	100
#39	Cutaneous T-cell lymphoma*:ti,ab,kw	286
#40	Granulomatous Slack Skin:ti,ab,kw	1
#41	NK T cell lymphoma* NOS:ti,ab,kw	13
#42	unspecified Mature T NK-cell lymphoma*:ti,ab,kw	2
#43	#38 or #39 or #40 or #41 or #42	334
#44	#17 or #18 or #19 or #23 or #26 or #34 or #43	1 388
#45	#16 and #44	34

11.5.2. Schemat PRISMA



Opracowanie własne na podstawie: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

11.5.3. Lista odrzuconych publikacji pełnotekstowych

Brak odrzuconych publikacji pełnotekstowych.

11.6. Wskazania ICD-10: C85 (Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego)

11.6.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 65. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (via PubMed) – data wyszukiwania: 16.12.2021 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Oxaliplatin[MeSH]	7,350
#2	Oxaliplatin*[tiab]	12,290
#3	Oxalato-(1,2-cyclohexanediamine)platinum II[tiab]	1
#4	Oxaliplatin, (SP-4-2-(1R-trans))-isomer[tiab] - Schema: all - Schema: all	0
#5	L-OHP Cpd[tiab] - Schema: all - Schema: all	0
#6	Platinum(II)-1,2-cyclohexanediamine Oxalate[tiab]	4

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	1,2-Diaminocyclohexane Platinum Oxalat[tiab] - Schema: all - Schema: all	0
#8	1,2-Diamminocyclohexane(trans-1)oxolatoplatinum(II)[tiab]	1
#9	Platinum(2+) ethanedioate (1R,2R)-1,2-cyclohexanediamine (1:1:1)[tiab] - Schema: all - Schema: all	0
#10	Oxaliplatin[tiab]	45
#11	Eloxatin*[tiab]	90
#12	Oxaliplatin, (SP-4-3-(cis))-isomer[tiab] - Schema: all - Schema: all	0
#13	ACT 078[tiab]	1
#14	ACT078[tiab]	1
#15	Cis-oxalato-(trans-l)-1,2-diaminocyclohexane-platinum(II)[tiab] - Schema: all - Schema: all	0
#16	Oxaliplatin, (SP-4-2-(1S-trans))-isomer[tiab] - Schema: all - Schema: all	0
#17	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	12,302
#18	#1 or #17	13,553
#19	unspecified B-cell lymphoma*[tiab]	102
#20	large B-cell lymphoma*[tiab]	17,205
#21	(Mediastinal[tiab] OR thymic[tiab]) and #20	763
#22	lymphatic sarcoma*[tiab]	9
#23	microglioma*[tiab]	84
#24	Primary central nervous system lymphoma*[tiab]	2,324
#25	primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system[tiab]	72
#26	#23 or #24 or #25	2,461
#27	reticuloendotheliosis[tiab]	1,883
#28	Pagetoid reticulosis[MeSH]	31
#29	Pagetoid reticulosis[tiab]	128
#30	Woringer Kolopp Disease[tiab] OR Ketrion-Goodman Disease[tiab]	68
#31	#28 or #29 or #30	163
#32	#19 or #21 or #22 or #26 or #27 or #31	5,362
#33	#18 and #32	1

Tabela 66. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (via Ovid) – 16.12.2021 r.

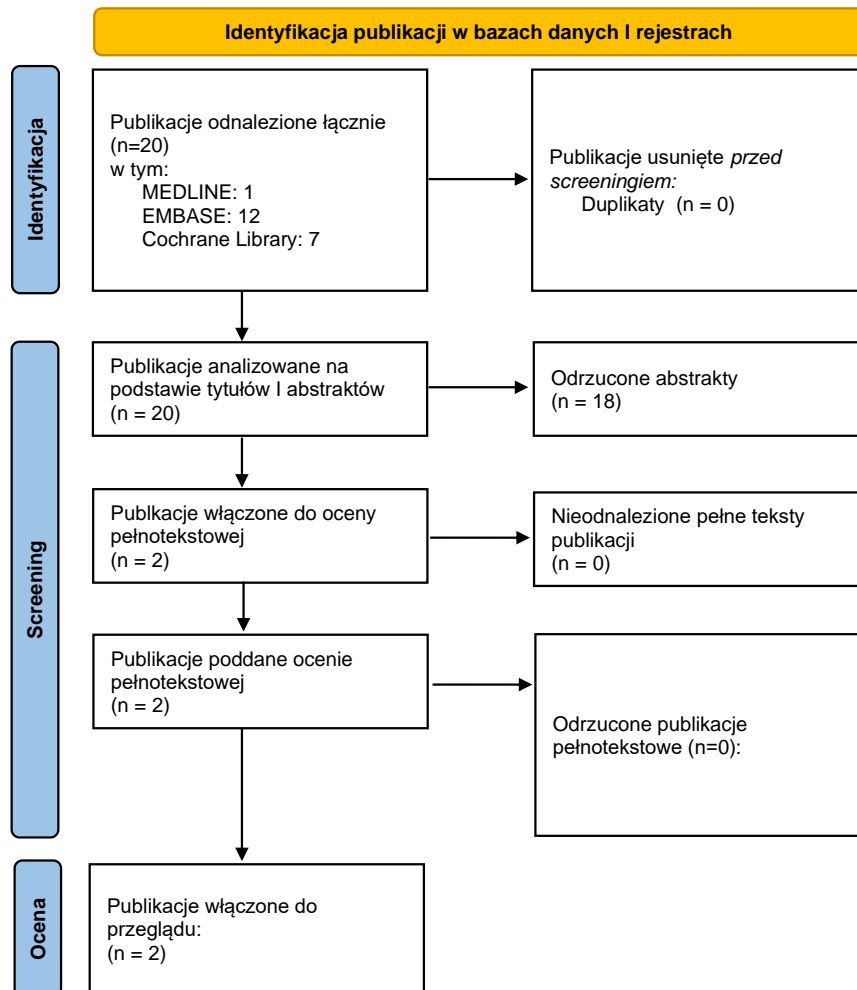
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp oxaliplatin/	44 898
2	oxaliplatin*.ti,ab,kw.	21 604
3	(Oxalato and 1,2-cyclohexanediamine platinum II).ti,ab,kw.	0
4	(Oxaliplatin and SP-4-2-and 1R-trans and isomer).ti,ab,kw.	0
5	L-OHP Cpd.ti,ab,kw.	0
6	Platinum II 1,2-cyclohexanediamine Oxalate.ti,ab,kw.	0
7	1,2-Diaminocyclohexane Platinum Oxalat.ti,ab,kw.	0
8	1,2-Diamminocyclohexane trans-1 oxolatoplatinum II.ti,ab,kw.	1
9	Platinum 2+ ethanedioate 1R,2R-1,2-cyclohexanediamine 1:1:1.ti,ab,kw.	0
10	Eloxatin*.ti,ab,kw.	118
11	Oxaliplatin, SP-4-3-cis - isomer.ti,ab,kw.	0
12	"ACT 078".ti,ab,kw.	1
13	ACT078.ti,ab,kw.	0
14	Cis-oxalato-trans-l-1,2-diaminocyclohexane-platinum II.ti,ab,kw.	0
15	Oxaliplatin, SP-4-2-1S-trans -isomer.ti,ab,kw.	0
16	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	46 814
17	unspecified B-cell lymphoma*.ti,ab,kw.	6
18	large B-cell lymphoma*.ti,ab,kw.	31 192

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
19	(Mediastinal or thymic).ti,ab,kw.	78 590
20	18 and 19	1 896
21	lymphatic sarcoma*.ti,ab,kw.	2
22	microglioma*.ti,ab,kw.	19
23	Primary central nervous system lymphoma*.ti,ab,kw.	3 313
24	primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system.ti,ab,kw.	48
25	22 or 23 or 24	3 361
26	reticuloendotheliosis.ti,ab,kw.	528
27	Pagetoid reticulosis.ti,ab,kw.	155
28	exp Woringer Kolopp disease/	242
29	(Woringer Kolopp Disease or Ketron-Goodman Disease).ti,ab,kw.	62
30	27 or 28 or 29	288
31	17 or 20 or 21 or 25 or 26 or 30	6 057
32	16 and 31	12

Tabela 67. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – 16.12.2021 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Oxaliplatin] explode all trees	792
#2	oxaliplatin:ti,ab,kw	4 877
#3	Oxalato 1,2 cyclohexanediamine platinum II:ti,ab,kw	2
#4	L-OHP Cpd:ti,ab,kw	0
#5	Platinum II 1 2 cyclohexanediamine Oxalate:ti,ab,kw	0
#6	1 2 Diaminocyclohexane Platinum Oxalat:ti,ab,kw	0
#7	1 2 Diamminocyclohexane trans-1 oxalatoplatinum II:ti,ab,kw	1
#8	Platinum 2 ethanedioate 1R 2R 1 2 cyclohexanediamine 1 1 1:ti,ab,kw	0
#9	Eloxatin*.ti,ab,kw	107
#10	Oxaliplatin SP 4 3 cis isomer:ti,ab,kw	0
#11	ACT 078:ti,ab,kw	246
#12	ACT078:ti,ab,kw	0
#13	Cis oxalato trans I 1 2 diaminocyclohexane platinum II:ti,ab,kw	1
#14	Oxaliplatin SP 4 2 1S trans isomer:ti,ab,kw	0
#15	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	5 145
#16	#1 or #15	5 145
#17	unspecified B-cell lymphoma*:ti,ab,kw	94
#18	large B-cell lymphoma*:ti,ab,kw	1 809
#19	(Mediastinal OR thymic):ti,ab,kw	2 463
#20	#18 and #19	110
#21	lymphatic sarcoma*:ti,ab,kw	31
#22	microglioma*:ti,ab,kw	0
#23	Primary central nervous system lymphoma*:ti,ab,kw	407
#24	primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system:ti,ab,kw	85
#25	#22 or #23 or #24	410
#26	reticuloendotheliosis:ti,ab,kw	2
#27	MeSH descriptor: [Pagetoid Reticulosis] explode all trees	0
#28	Pagetoid reticulosis:ti,ab,kw	0
#29	(Woringer Kolopp Disease OR Ketron-Goodman Disease):ti,ab,kw	0
#30	#17 or #20 or #21 or #25 or #26	622
#31	#16 and #30	7

11.6.2. Schemat PRISMA



Opracowanie własne na podstawie: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

11.6.3. Lista odrzuconych publikacji pełnotekstowych

Brak odrzuconych publikacji pełnotekstowych.