

ONKOLOGIA

Możemy mówić o przełomie

O najnowszych metodach leczenia czerniaka oraz dostępności innowacyjnych terapii w Polsce mówi prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski, kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie.

W ostatnich latach zwiększała się liczba zachorowań na czerniaka. Czy kampanie społeczne dotyczące profilaktyki tego nowotworu przyniosły rezultaty?

Zachorowalność na ten nowotwór nadal rośnie w nieprawdopodobnym tempie. W ciągu ostatnich 8 lat podwoiła się liczba chorych i obecnie w Polsce jest ich ok. 4 tys. Z krajowego rejestru nowotworów wynika, że rocznie przybywa 200–300 nowych przypadków. I co szczególnie symptomatyczne – przed laty ten nowotwór dotyczył tylko ludzi starszych, dzisiaj występuje we wszystkich grupach wiekowych i jest drugim co do częstości zachorowań nowotworem u kobiet poniżej 40. roku życia. Wiąże się to z ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe. Od ubiegłego roku wprowadzono zakaz korzystania z solarium przez młodzież poniżej 18. roku życia, a dodatkowo są one oznakowane informacjami o szkodliwości promieniowania UV. To spore osiągnięcie w profilaktyce pierwotnej w naszym kraju. Mam wielką nadzieję, że nasze działania w końcu zaowocują spadkiem liczby nowych przypadków. Dobrą informacją jest to, że przy tak dużym wzroście zachorowalności nie zwiększa się istotnie umieralność, ponieważ mamy coraz więcej zmian wcześniej wykrywanych i coraz lepsze metody leczenia. Rocznie umiera obecnie średnio 1200–1300 osób, to nadal sporo, ale widzimy znaczny spadek. Odsetek względnych przeżyć 5-letnich jest dość wysoki i wynosi ok. 70 proc. Dla porównania – w Niemczech czy w Stanach Zjednoczonych wynosi on 90–92 proc. Wynika to z dostępności nowoczesnych terapii, ale też większej świadomości społecznej i szybszej diagnozy.

Dlaczego w Polsce czerniak nadal jest stosunkowo późno diagnozowany w porównaniu z niektórymi krajami Europy czy Stanami Zjednoczonymi?

Po pierwsze Polacy generalnie wykonują mniej badań profilaktycznych. Jednocześnie nowotwory skóry są najprostsze do wykrycia, ponieważ są to zmiany, które można zaobserwować samodzielnie. Nie potrzebujemy bardzo specjalistycznych badań, wystarczy ocena wzrokiem plus dermatoskopia. W przypadku podejrzenia zmian nowotworowych pacjenta kieruje się na biopsję. Po drugie lekarze rodzinni za mało zwracają uwagę na zmiany skóry. Profilaktyka i wstępna ocena dermatologiczna powinna leżeć w kompetencji POZ. Poza tym sami pacjenci mają dziś większą świadomość ryzyka nowotworowych chorób skóry niż przed laty, ale wciąż niewielką w porównaniu np. ze wspomnianymi już Niemcami czy Amerykanami. Rzadziej też zgłaszają się do dermatologów. Opracowany został system ABCDE, który ma pozwolić pacjentom na samodzielną wstępną ocenę zmian skórnych.

Jakie warunki powinny być spełnione, żeby czerniak był wykrywany szybciej?

Z pewnością należy kontynuować kampanie społeczne dotyczące profilaktyki i diagnozy czerniaka. Potrzebujemy też zwiększenia dostępu do badań dermoskopowych. Dzisiaj wykonują je tylko dermatolodzy oraz chirurdzy onkologiczni, a powinni być przeszkoleni w tej dziedzinie również lekarze rodzinni. W Narodowej Strategii Onkologicznej wpisaliśmy szkolenia dermatoskopowe dla personelu POZ, więc w najbliższych latach ta sytuacja powinna się zmienić. Rzecz nie polega na tym, żeby nagle przebadać całą populację Polaków, bo większość nie ma istotnych zmian na skórze. Lekarze rodzinni powinni mieć czujność onkologiczną i nawet przy okazji innych badań oglądać skórę pacjenta albo zrobić to na

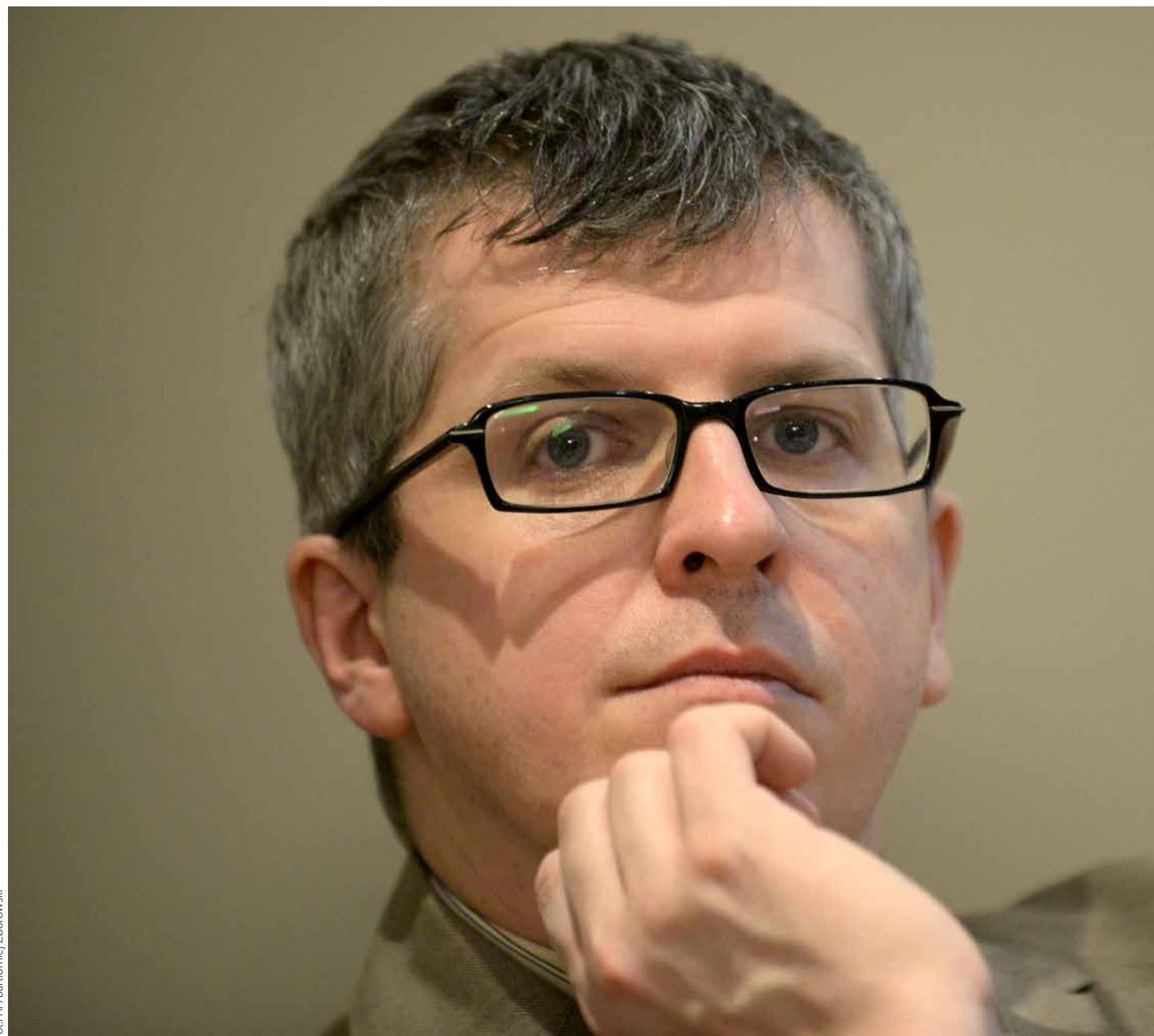
”

Jeszcze 8 lat temu w czerniaku przerzutowym 5-letni okres przeżycia osiągało ok. 3–4 proc. chorych, obecnie ponad 40 proc. To ogromny postęp

jego prośbę. Wcześniej wykryty czerniak, czyli o grubości do ok. 1 mm, jest prawie w 100 proc. wyleczalny. Pamiętajmy, że ten nowotwór nie rośnie szybko. Pacjenci często mówią, że od zaobserwowania zmian do zgłoszenia się do lekarza mija rok, 2 albo 3 lata. Przy grubości zmian na poziomie ok. 4 mm prawie połowa pacjentów umiera. To nowotwór o dużej śmiertelności przy stosunkowo małej masie zmian. Reasumując – w Polsce jest diagnozowany na znacznie wcześniejszym etapie niż przed laty, ale jeszcze wiele mamy do zrobienia pod tym względem.

Jakie mamy w Polsce możliwości leczenia?

W przypadku większości czerniaków skuteczne jest leczenie chirurgiczne. Głównym problemem są czerniaki, które powodują przerzuty do wę-



Fot. PAP/Bartłomiej Zborowski

w leczeniu czerniaka

Rozmawiała Monika Stelmach

złów chłonnych albo przerzuty nieoperacyjne do innych narządów. Jeszcze 8 lat temu w czerniaku przerzutowym 5-letni okres przeżycia osiągało ok. 3–4 proc. chorych, obecnie ponad 40 proc. To ogromny postęp. Rzeczywistość zmieniły dwa sposoby leczenia systemowego, czyli immunoterapia oraz leczenie ukierunkowane molekularnie.

Jakie efekty daje immunoterapia?

Historia immunoterapii zaczęła się od czerniaka. O ile dużo wniosła ona do leczenia wielu nowotworów, to w czerniaku możemy mówić o przełomie. Od lat wiedzieliśmy, że czerniak jest nowotworem związanym z układem immunologicznym, jednak dopiero zastosowanie przeciwciał w immunoterapii nieswoistej zmieniło perspektywę leczenia zaawansowanego, przerzutowego czerniaka. Działanie tych leków polega na zahamowaniu ogólnoustrojowych mechanizmów immunosupresji w celu indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej, głównie za pomocą

przeciwciał monoklonalnych anty-CTLA-4, oraz blokowaniu punktów kontrolnych PD-1 i PD-L1. W Polsce dostępne są terapie oparte na obu mechanizmach działania. W programach lekowych znalazły się ipilimumab, który jest przeciwciałem blokującym CTLA-4 oraz przeciwciałem anty-PD-1, czyli niwolumab, który stosuje się w pierwszej linii leczenia. Terapie immunologiczne dają dobre efekty u ok. 30–40 proc. chorych z przerzutowym czerniakiem. Co ważne, leki te działają długoterminowo, czyli nawet po ich odstawieniu. Nie mamy niestety dostępu do kombinacji PD-1 z CTLA-4, czyli niwolumabu z ipilimumabem. Trwają prace nad ich refundacją, miejmy nadzieję, że przyniosą pozytywne skutki.

Drugą odnogą terapii jest leczenie ukierunkowane molekularnie.

Około połowa czerniaków jest związana z intensywnym działaniem promieniowania UV ma mutacje genu *BRAF*. Białko związane z tym genem przekazuje sygnał, co powoduje podział komórki i agresywne formy nowotworu. Zablockowanie tego białka, a jeszcze lepiej białek *BRAF* i *MEK*, u większości chorych prowadzi do zahamowania dzielenia się komórek nowotworowych i cofania się choroby. W terapii pacjentów z czerniakiem, u których stwierdzono obecność mutacji aktywującej V600E genu *BRAF*, lekami z wyboru są inhibitory kinaz.

Jaka jest dostępność leków z grupy inhibitorów kinaz w Polsce?

Obecnie chorem z przerzutowym nieoperacyjnym czerniakiem i mutacją genu *BRAF* możemy zaoferować leczenie celowane, czyli inhibitory *BRAF* w skojarzeniu z inhibitorami *MEK*: dabrafenib z trametynibem i wemurafenib z kobimetynibem. Odpowiedzi na leczenie uzyskujemy u ok. 90 proc. pacjentów, którzy jeszcze kilka lat temu mieli niewielkie szanse na wyzdrowienie. Mediana przeżyć przekracza 2 lata, co stanowi istotny postęp, ponieważ jeszcze 4 lata temu ten czas był 4 razy krótszy. Obecnie odsetek 3-letnich przeżyć sięga 45 proc. Generalnie dostęp do nowoczesnych leków mamy całkiem niezły. Bardzo ważne jest jednak, żeby podać je wcześniej, w celu zapobiegania nawrotom i rozsiewowi choroby. Włączenie tego leczenia przez rok zmniejsza ryzyko nawrotu choroby o 20–25 proc. Nadal nie mamy dostępu do kombinacji binimetynibu z enkorafenibem. U pacjentów, którzy dobrze odpowiadają na leki z tej grupy, proces odpowiedzi na leczenie następuje szybko. Z reguły inhibitory kinaz nie działają jednak tak długo jak immunoterapia, natomiast kombinacja enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem wykazuje najdłuższy ze wszystkich terapii czerniaka z mutacją *BRAF* czas wolny od progresji choroby oraz czas całkowitego przeżycia. Enkorafenib ma też najdłuższy okres dysocjacji, czyli półtrwania leku. Badania pokazały, że ta kombinacja ma największą skuteczność w leczeniu celowanym, mediana przeżyć to ponad 30 miesięcy, przy jednoczesnym bardzo

dobrym profilem toksyczności. U wielu pacjentów z czerniakiem z mutacją *BRAF* wciąż napotykaemy poważne trudności terapeutyczne, np. lekooporność, dlatego potrzebujemy różnych opcji leczenia. Optymalną sytuacją jest, kiedy lekarz ma do dyspozycji wszystkie najważniejsze leki i dobiera je w zależności od potrzeb danego pacjenta. Dlatego my, onkolodzy, czekamy na włączenie tej terapii do programu lekowego.

Onkolodzy od lat zabiegają też, żeby te innowacyjne terapie były stosowane w leczeniu uzupełniającym.

Zabiegamy o to, ponieważ wymienione terapie są skuteczne również w leczeniu uzupełniającym, czyli w zapobieganiu nawrotom choroby po leczeniu chirurgicznym przerzutów. Szybsze podanie tych leków znacznie poprawiłoby rokowania pacjentów już na wcześniejszym etapie leczenia. Niestety w naszym kraju cząsteczki te w leczeniu uzupełniającym są stosowane jedynie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Za każdym razem wiąże się to z dużą biurokracją oraz wydłużonym czasem oczekiwania na decyzję, m.in. Ministerstwa Zdrowia.

Duża część oddziałów onkologicznych w Polsce nie ma dostępu do nowoczesnych terapii.

Na sukces leczenia pacjentów z czerniakiem składa się wiele czynników. Najważniejsze z nich to dostęp do nowoczesnych terapii oraz doświadczenie lekarza prowadzącego, który wie, jak postępować z najtrudniejszymi przypadkami i działaniami niepożądanymi leków. W Polsce są 22 ośrodki dysponujące pełnym portfolio leków oraz zespołem specjalistów, a także 33 placówki, które nie mają nowoczesnych terapii, a lekarze, przyjmując po 3–4 chorych rocznie z czerniakiem przerzutowym, nie są w stanie nabyć doświadczenia w tej dziedzinie. Często od szczęścia oraz świadomości pacjenta zależy, czy trafi do odpowiedniego ośrodka. W innym wypadku już na starcie ma mniejsze szanse na wyzdrowienie. Dlatego drukujemy na stronie internetowej Akademii Czerniaka wykaz szpitali, które oferują wszystkie dostępne metody leczenia. Poza tym jednym z założeń Narodowej Strategii Onkologicznej, którą miałem zaszczyt współtworzyć, jest właśnie narodowy portal onkologiczny, gdzie pacjent będzie miał wszystkie informacje w jednym miejscu. W obecnych warunkach tyle możemy zrobić. Natomiast najlepszym rozwiązaniem byłoby stworzenie ok. 26 ośrodków w całym kraju, które miałyby dostęp do wszystkich metod leczenia. Rocznie odnotowujemy mniej więcej 1200 pacjentów, którzy wymagają zaawansowanych terapii czerniaka i mają prawo do leczenia na najwyższym poziomie. Taka reorganizacja byłaby zgodna z zaleceniami Europejskiej Organizacji Onkologicznej (ECCO), ale też Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej oraz konsultanta krajowego w dziedzinie chirurgii onkologicznej. Miejmy nadzieję, że w przyszłości zmiany pójdą w tym kierunku, o co my, onkolodzy, zabiegamy od lat. ■



Fot. PAP/Paweł Supernak



Polacy generalnie wykonują mniej badań profilaktycznych. Jednocześnie nowotwory skóry są najprostsze do wykrycia, ponieważ są to zmiany, które można zaobserwować samodzielnie. Nie potrzebujemy bardzo specjalistycznych badań, wystarczy ocena wzrokiem plus dermatoskopia



Chorem z przerzutowym nieoperacyjnym czerniakiem i mutacją genu *BRAF* możemy zaoferować leczenie celowane, czyli inhibitory *BRAF* w skojarzeniu z inhibitorami *MEK*: dabrafenib z trametynibem i wemurafenib z kobimetynibem. Odpowiedzi na leczenie uzyskujemy u ok. 90 proc. pacjentów, którzy jeszcze kilka lat temu mieli niewielkie szanse na wyzdrowienie