

Nie mamy złotego środka



Fot. Archiwum własne

O zmianach w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca mówi dr n. med. Magdalena Knetki-Wróblewska z Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Jak ocenia pani zmiany, które najnowsza lista refundacyjna przyniesie w praktyce leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca? Myślę przede wszystkim o dawno oczekiwanych włączeniu do programu lekowego dwóch leków immunokompetentnych.

Rzeczywiście, w maju na liście leków refundowanych pojawiły się dwa nowe leki immunokompetentne: pembrolizumab dla chorych wcześniej nieleczonych systemowo i niwolumab dla chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca typu płaskonabłonkowego, którzy już wcześniej otrzymywali chemioterapię i doszło do progresji choroby. Wskazania do leczenia pembrolizumabem w pierwszej linii lecze-

nia systemowego są określone zapisami rejestracyjnymi. Możliwa jest kwalifikacja jedynie tych chorych, u których nowotwór wykazuje w ponad 50% komórek obecność ekspresji receptorów PDL1, czyli receptorów programowanej śmierci komórki. Dotyczy to jedynie 20–30% chorych.

Leczenie immunologiczne budzi ogromne nadzieje u chorych i lekarzy. Czy z pani doświadczenia wynika, że te nadzieje są usprawiedliwione?

Wiedzę dotyczącą skuteczności immunoterapii opieramy na wynikach badań rejestracyjnych, których konstrukcja zakładała losowy dobór chorych. Nasze codzienne obserwacje kliniczne czy też kolejne doniesienia naukowe mogą te wyniki tylko uzupełnić. Przykładowo – przedstawiono aktualizację badania rejestracyjnego dla pembrolizumabu. Wykazano, że chorzy otrzymujący ten lek w pierwszej linii żyją dłużej niż ci, których poddano pierwotnie chemioterapii, i te różnice są znamienne statystycznie i istotne klinicznie. Chorzy, którzy byli leczeni początkowo tylko chemioterapią, żyli średnio kilkanaście miesięcy, a chorzy, u których zastosowano pembrolizumab w pierwszej linii leczenia, osiągnęli medianę przeżycia 30 miesięcy.

To jest naprawdę bardzo duża różnica.

Rzeczywiście, część chorych odnosi realną korzyść, ale nie wszyscy. My, lekarze, mamy pewien problem z lekami immunokompetentnymi, bo nie jest łatwo określić, którzy chorzy odniosą korzyść, nie jest łatwo wskazać czynniki predykcyjne. To jest zupełnie inna sytuacja niż z lekami ukierunkowanymi molekularnie w przypadku chorych z rakiem gruczołowym. Jeżeli chorzy mają mutację w genie *EGFR* i otrzymają jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej, to prawie u wszystkich dochodzi do regresji choroby, do znacznego wydłużenia czasu do progresji, a u części do wydłużenia czasu przeżycia całkowitego. W przypadku leków immunokompetentnych nie jest to takie oczywiste, niektórzy chorzy odnoszą realną korzyść, inni nie. Uważa się, że im wyższa jest ekspresja PDL1, tym lepiej, ale nie zawsze tak jest.

Nie jest więc tak, że odpowiedź uzyskujemy u wszystkich, którzy spełniają warunek powyżej 50%...

Niestety. Zdarza się, że chorzy, u których stwierdzono bardzo wysoką ekspresję PDL1, nie odpowiadają na leczenie. Istnieje też nowe pojęcie związane z leczeniem

immunokompetentnym – hiperprogresja. U ok. 15% chorych po zastosowaniu leczenia immunokompetentnego dochodzi do dramatycznej progresji. Częściej dotyczy to chorych w gorszym stanie ogólnym, z rozległymi zmianami nowotworowymi. Musimy być też naprawdę przekonani, że chory spełnia wszystkie kryteria kwalifikacji do tego leczenia, że nie ma przeciwwskazań, na przykład aktywnych chorób autoimmunologicznych. Leczenie immunokompetentne należy rozważać jedynie u chorych w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych nieprawidłowości w badaniach dodatkowych, bez aktywnych przerzutów do mózgu. Chorzy, u których obserwuje się progresję choroby w trakcie chemioterapii pierwszej linii albo krótko po jej zakończeniu, odnoszą niewielką korzyść z immunoterapii. Podobnie chorzy, u których wcześniej stosowano kilka schematów leczenia systemowego. Doniesienia literaturowe dotyczą przede wszystkim chorych, którzy leczenie immunokompetentne otrzymali w pierwszej lub drugiej linii terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

A drugi lek, niwolumab – czyje nadzieje może spełnić?

Niwolumab w tej chwili jest refundowany tylko dla chorych z zaawansowanym rakiem płuca typu płaskonabłonkowego w drugiej linii leczenia. Czyli w sytuacji, gdy chory otrzymał wcześniej chemioterapię i teraz ma nawrót choroby. W takim przypadku niwolumabem mogą być leczeni wszyscy chorzy, nie ma dodatkowo biomarkera jako warunku kwalifikacyjnego. W badaniu rejestracyjnym byli brani pod uwagę wszyscy chorzy z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego płuca i uzyskana korzyść kliniczna dotyczyła całej analizowanej populacji. Trzeba też powiedzieć, że w standardach światowych nie jest to jedyny lek stosowany w drugiej linii leczenia. Również pembrolizumab jest zarejestrowany w drugiej i kolejnych liniach, dla chorych, u których udokumentowano ekspresję PDL1 w więcej niż 1% komórek. Podobnie inny lek – atezolizumab jest zarejestrowany w drugiej linii leczenia dla wszystkich chorych niezależnie od ekspresji PDL1. Mamy więc trzy immunokompetentne leki w raku płuca, z których dwa są refundowane, ale w wybranych wskazaniach.

Oznacza to, że coraz większa liczba chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca będzie leczona optymalnie, zgodnie z międzynarodowymi zaleceniami, jednak ciągle nie wszyscy, którzy mogliby być tak leczeni.

Gdybyśmy wyobrazili sobie sytuację idealną, że wszystkie leki są refundowane, to jeżeli chory ma PDL1 na poziomie 50% lub więcej, powinien otrzymać w pierwszej linii pembrolizumab, a po progresji chemioterapię. Jeżeli nie ma ekspresji PDL1, powinien

„ Nintedanib to doustny lek antyangiogeny. Jego działanie polega na minimalizacji powstawania nowych naczyń krwionośnych w guzie, co spowalnia postęp choroby ”

w pierwszej linii otrzymać chemioterapię, a po progresji można rozważyć zastosowanie chemioterapii lub jednego z leków immunokompetentnych: niwolumabu, pembrolizumabu lub atezolizumabu. Jeżeli natomiast następuje szybka progresja choroby, to szansa na uzyskanie korzyści z immunoterapii maleje. I tu pojawia się jeszcze jedna grupa leków zarezerwowanych dla chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca – leki antyangiogenne nowej generacji, czyli nintedanib i ramucirumab. U chorych z szybką progresją po chemioterapii pierwszej linii dodanie nintedanibu do docetakselu w drugiej linii leczenia może istotnie poprawić wyniki terapii. Możemy mówić o zróżnicowaniu na dwie grupy chorych: z szybszym i wolniejszym postępem choroby. Czas do progresji choroby staje się czynnikiem prognostycznym.

„ Kwalifikacja do immunoterapii, z którą wszyscy wiążemy nadzieje, musi być bardzo rozważna, nie można powiedzieć, że to jest leczenie dla wszystkich ”

Dlaczego u chorych z szybko postępującym nowotworem nie można stosować immunoterapii?

Na reakcję układu immunologicznego trzeba poczekać. Są doniesienia, które pokazują, że w pierwszych tygodniach po rozpoczęciu leczenia immunokompetentnego ginie wielu chorych, którzy w chwili kwalifikacji byli w gorszym stanie ogólnym, mieli rozległe zmiany nowotworowe. Kwalifikacja do immunoterapii, z którą wszyscy wiążemy nadzieje, musi być bardzo rozważna, nie można powiedzieć, że to jest leczenie dla wszystkich.

Nintedanib jest lekiem innego rodzaju.

Tak, to doustny lek antyangiogeny. Jego działanie polega na minimalizacji powstawania nowych naczyń



Fot. PAP/Grzegorz Jakubowski

„Nie ma nowoczesnego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca bez rzetelnej i pełnoprofilowej diagnostyki. Pierwsza kwestia to szybka i wiarygodna diagnostyka molekularna”

krwionośnych w guzie, co spowalnia postęp choroby. To jest leczenie zarejestrowane dla chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca typu gruczołowego, ale trzeba mieć świadomość jego ograniczeń i niebezpieczeństw z nim związanych. Do najistotniejszych przeciwwskazań należy współistnienie niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego i obecność nacieku nowotworowego w bezpośrednim sąsiedztwie dużych naczyń krwionośnych.

Jakie znaczenie dla wykorzystania nowych opcji terapeutycznych będzie miała diagnostyka?

Nie ma nowoczesnego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca bez rzetelnej i pełnoprofilowej dia-

gnostyki. Pierwsza kwestia to szybka i wiarygodna diagnostyka molekularna. Mówi się teraz coraz więcej o diagnozowaniu metodą sekwencjonowania nowej generacji, która pozwala na jednoczesną ocenę wielu nieprawidłowości molekularnych. Obecnie diagnostyka jest prowadzona etapami, przykładowo – rozpoczynamy od oznaczenia mutacji aktywującej w genie *EGFR*, następnie rearanżacji w genie *ALK* oraz ekspresji receptorów PDL1. Jeżeli wycinek nowotworu był niewielki, materiału może być za mało, aby wykonać te oznaczenia. Więc to jest pierwsza kwestia – wiarygodna i szybka diagnostyka molekularna, ale druga to sieć laboratoriów, które będą umiały w sposób wiarygodny ocenić obecność ekspresji PDL1. Tego potrzebujemy do leczenia pembrolizumabem – żeby to było dobrze oceniane przez patomorfologów, którzy zostali odpowiednio przeszkoleni, żeby to było zrobione w miarę szybko, bo żaden chory nie chce czekać tygodniami na wynik. Chory chce przyjść i najdalej za dwa tygodnie rozpocząć leczenie.

Czy jest szansa, że rak płuca stanie się chorobą przewlekłą?

Uważam, że mamy coraz lepszy dostęp do nowoczesnych terapii i to się dzieje naprawdę. Dwadzieścia lat temu część chorych w ogóle nie była leczona, część dostawała tylko chemioterapię, minęło stosunkowo niewiele czasu i mamy w codziennym portfolio chemioterapię, immunoterapię, leki ukierunkowane molekularnie i leki antyangiogenne. Niestety, nadal ten postęp i nadzieja nie może dotyczyć wszystkich chorych, ale nie dlatego, że my czegoś nie chcemy czy nie umiemy, tylko dlatego, że wskazania do nowoczesnego leczenia są określone. Grupą chorych, o której możemy mówić, że w ich przypadku rak płuca jest staje się chorobą przewlekłą, są chorzy ze wskazaniami do leków celowanych, przykładowo w odniesieniu do chorych z obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR* obecnie dysponujemy dwoma liniami leczenia. Są chorzy, którzy przez kilka lat otrzymują leki z tej grupy z sukcesem. Podobnie może być u chorych, u których stwierdza się rearanżację w genie *ALK* (niestety w Polsce nadal refundowany jest tylko jeden z leków zalecanych tej grupie pacjentów). Obserwujemy również u części chorych długotrwałe odpowiedzi na leki immunokompetentne. Zatem można powiedzieć, że rak płuca staje się chorobą przewlekłą. I to jest prawda, ale tylko dla części chorych. Rak płuca pozostaje ciągle chorobą o złym rokowaniu, tym bardziej że w wielu przypadkach chorzy zgłaszają się na konsultację z nasilonymi objawami, w złym stanie ogólnym, z rozległymi zmianami. Wtedy, kiedy już trudno im pomóc.

Rozmawiała Magda Leśniewska