

HEMATOLOGIA

Rozmowa z prof. dr. hab. n. med. Wiesławem W. Jędrzejczakiem

Kamienie milowe w

Z upływem czasu często okazuje się, że to co na początku wydawało się przełomem, wcale nim nie jest. Co można uznać za rzeczywiste osiągnięcie medycyny w dziedzinie hematologii?

Na pewno dużym osiągnięciem jest przeszczepianie komórek krwiotwórczych, choć nie stało się to z dnia na dzień. Pokusiłem się o policzenie publikacji, które zostały przygotowane, zanim przeszczepianie stało się powszechne. Okazało się, że przed osiągnięciem sukcesu, jakim były trzy pierwsze udane zabiegi, opublikowano ponad 1000 prac. Proces naukowo-badawczy był więc rozbudowany, a dominującą rolę odgrywał w nim prof. Thomas, choć sam nie dokonał żadnego z tych trzech pierwszych przeszczepień alogenicznych. Opracował jednak metodę pobierania szpiku, napromieniania ciała przez zabiegiem, a także wykonał przeszczepienia u bliźniąt jednojajowych oraz wpadł na pomysł, że dawcę o zgodności tkankowej z biorcą najłatwiej znaleźć wśród rodzeństwa chorego. Przez bardzo długi czas uważano, że jest to jedyna droga pozyskania dawcy. Dopiero później rozwinęła się technologia przeszczepiania szpiku od dawców niespokrewnionych. Z kolei najnowszym osiągnięciem jest przeszczepianie szpiku od dawców tylko w połowie zgodnych pod względem HLA, czyli podobieństwa tkankowego, co włącza do grupy dawców rodziców, dzieci oraz kuzynów. Oznacza to skokowe powiększenie się grona możliwych dawców wobec tych zarejestrowanych, których w Polsce jest 1,5 mln, a na świecie – 33 mln. W Polsce w zeszłym roku już wykonano 63 takie zabiegi. Równolegle rozwijała się chemioterapia, która zarówno warunkuje, jak i uzupełnia przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Oczywiście obydwie metody udoskonalano, ale pierwotny zamysł pozostał i jest wykorzystywany do dziś.

Co okazało się ważne potem?

Kolejnym przełomem jest wprowadzenie tzw. terapii celowanych. Można powiedzieć, że ten sukces został osiągnięty przez zaskoczenie. Pierwszą wypróbowaną terapią było zastosowanie kwasu trans-retinowego w ostrej białaczce promielocytowej. Wcześniej był on wykorzystywany w leczeniu trądziku, ale okazał się bardzo skuteczny również we wspomnianym rodzaju białaczki. Można powiedzieć, że ta terapia

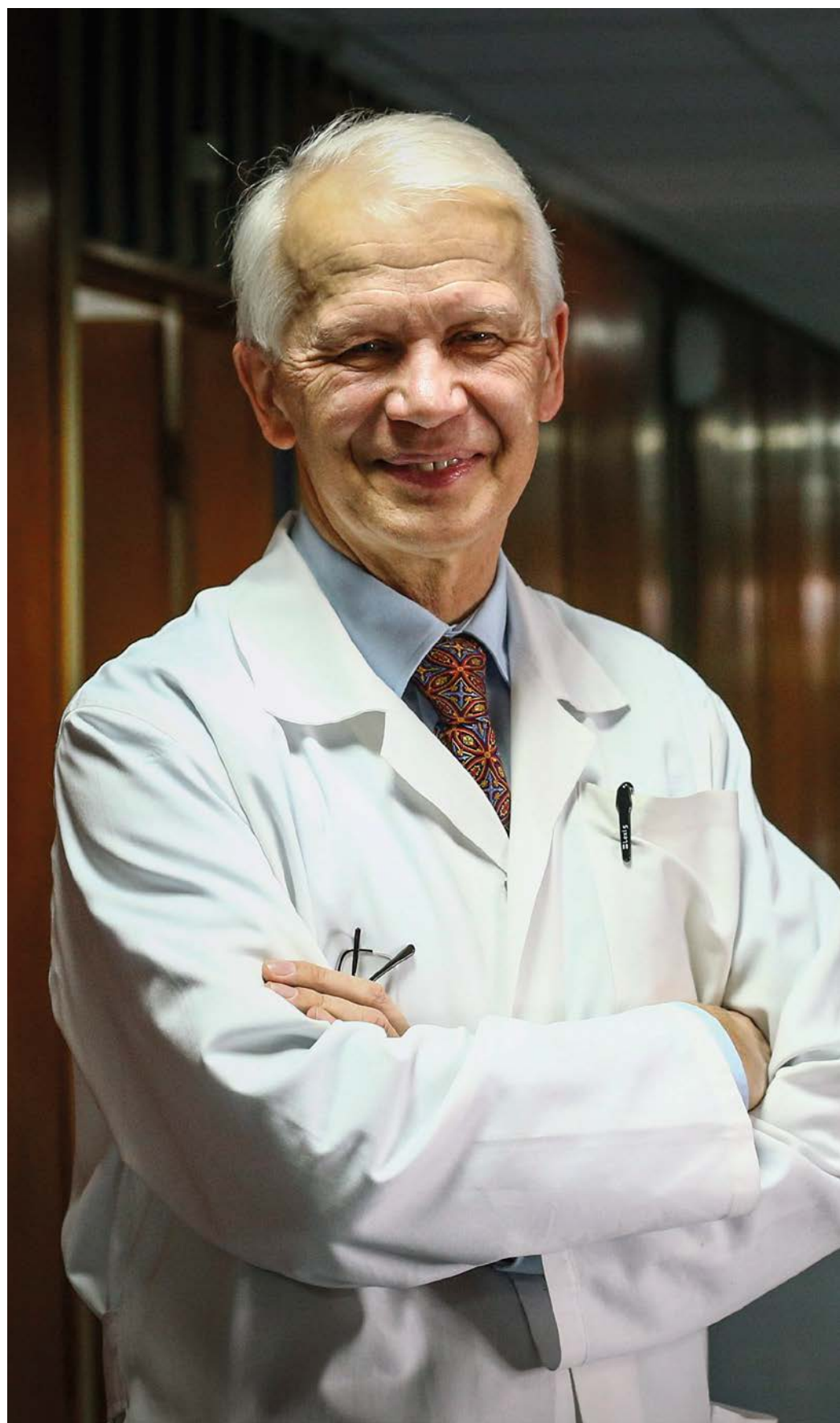
zmieniła los chorych, choć zastosowanie kwasu trans-retinowego w leczeniu białaczki było przypadkowe i dopiero po czasie udowodniono, że pomaga on cząsteczce, której wytwarzanie w tej chorobie jest zaburzone. Inaczej osiągnięto sukces w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej – najpierw badano chorobę i jej przyczynę, a potem opracowano antidotum. Na początku były próby na poziomie genów, ale to działało tylko poza organizmem. Udało się jednak znaleźć lek działający na poziomie produktu genu, czyli białka. O jaki lek chodzi? O imatynib, inaczej Glivec, który umożliwił chorym życie z białaczką. Sposób, w jaki wynaleziono ten lek, czyli szukanie antidotum na produkty zaburzonych genów, stał się wzorem dla kolejnych firm, które poszukiwały substancji niwelujących defekty wywołujące choroby.

Czyli terapie celowane okazały się strzałem w dziesiątkę?

Tak, ale równolegle do poszukiwania leków drobnocząsteczkowych rozwijała się technologia wykorzystująca tzw. przeciwciała monoklonalne. Przełomem okazała się praca opublikowana w „Nature” w 1976 r., w której stwierdzono, że za pomocą inżynierii komórkowej można uzyskać pożądany rodzaj przeciwciał przeciwko dowolnym cząsteczkom znajdującym się na powierzchniach komórek nowotworowych w celu ich zniszczenia. Na początku oczywiście technologia została opisana w odniesieniu do zwierząt, ale potem zaczęto myśleć również o człowieku. Uważano to za rewolucję w leczeniu chorób nowotworowych, jednak po pewnym czasie nastąpił zawód. Okazało się, że nie można wykorzystywać przeciwciał mysich u człowieka, ponieważ ludzki układ odpornościowy je odrzuca. Pomogła chemia, która pozwoliła na taką modyfikację przeciwciał mysich, aby mogły zostać przyjęte przez system odpornościowy człowieka. Nazywa się to humanizacją przeciwciał. Umożliwiła ona wprowadzenie wielu nowych produktów leczniczych, nie tylko w hematologii.

Czy istnieją jeszcze inne technologie, które można określić mianem przełomowych?

Tak – współczesna immunoterapia. Chodzi na przykład o genetycznie zmodyfikowane



hematoonkologii

rozmawiała Marta KOBLAŃSKA

komórki własnego układu odpornościowego chorego, czyli tzw. CAR-T. W jaki sposób się je zmienia? Wszczepia się gen, którego produkt rozpoznaje komórki rakowe chorego i to służy nakierowaniu komórek systemu odpornościowego na niszczenie komórek nowotworowych. Tak zmienione komórki odpornościowe ulegają namnożeniu po podaniu choremu, dlatego można powiedzieć, że lekarstwo w ich postaci namnaża się w sposób konkurencyjny do rozwoju komórek rakowych w organizmie chorego. Inną technologią jest powiązanie komórek nowotworowych z komórkami układu odpornościowego, aby te pierwsze stały się celem tych drugich. Przeciwciała o tzw. podwójnej swoistości, które w ten sposób działa, zostało już zarejestrowane, choć w Polsce nie jest jeszcze refundowane. Kolejną funkcją wykorzystywaną w immunoterapii jest blokowanie ewolucyjnego mechanizmu hamującego przeciwnowotworową odpowiedź układu odpornościowego. Co to oznacza? Możliwość jego odblokowania przyczynia się do efektywniejszego niszczenia raka. Za to odkrycie naukowcy otrzymali Nagrodę Nobla. Szybko okazało się, że mechanizmów hamujących jest więcej niż jeden, co daje szansę na znalezienie w przyszłości takich rozwiązań, aby sama aktywacja systemu odpornościowego wystarczyła do dłuższego przeciwstawiania się chorobie nowotworowej.

Czego uczy historia przełomów w medycynie i hematologii?

Przede wszystkim tego, że należy podejmować próby. Najciekawszym wynikiem jest nie ten, który potwierdza wcześniej postawioną hipotezę, ale ten, który zaskakuje, jest nieoczekiwany, bo wtedy właśnie jest odkryciem. Różne są drogi dochodzenia nawet do oczekiwanych wniosków. Czasem mozolnie bada się patomechanizmy choroby, kiedy indziej próbuje nowego rozwiązania i dopiero potem pyta, dlaczego okazało się efektywne. Podam przykład. Choć przełomowy Glivec do stosowania w białaczce szpikowej uzyskano na skutek wielu lat pracy, to już jego działanie w leczeniu zespołu hipereozynofilowego odkryto w wyniku przypadkowego podania leku pacjentowi przez lekarza praktyka. Dopiero potem wyjaśniono, dlaczego lek

działa także w tej chorobie. Wcześniej tego zwyczajnie nie wiedzano.

Jak pan ocenia, które z terapii obecnie uznawanych za przełomowe mają rzeczywiście przed sobą przyszłość i które będą dostępne dla polskich pacjentów?

Niewiele wskazuje na to, aby wszystkie wymienione terapie znalazły powszechne zastosowanie. W hematologii w ogóle mówimy o chorobach rzadkich. Wspomnieliśmy przeciwciała o podwójnej swoistości wykorzystywane w ostrej białaczce limfoblastycznej. Jest to choroba u dorosłych bardzo rzadka. U wielu chorych można ją wyleczyć zarówno przeszczepieniem szpiku, jak i chemioterapią, więc leczenie celowane i immunoterapia obejmą tylko wąską grupę chorych opornych na te metody. Oczywiście, pomimo braku refundacji tego leczenia w Polsce należy rozpatrywać leczenie tej grupy chorych – tak dorosłych, jak i dzieci. Niektórym chorym mogą pomóc badania kliniczne. Które z terapii uzyskają autoryzację i będą wykorzystywane w praktyce? Trudno powiedzieć. Na pewno taką szansę ma CAR-T, i to nie tylko w nowotworach krwi, ale wyniki na razie są różne. Jednak rzeczywiście w białaczce i chłoniakach terapia ta daje szansę ludziom już bez alternatywy, którzy dzięki niej żyją nawet kilka lat. Jeżeli chodzi o przeciwciała o podwójnej swoistości, to ma ono ograniczenia, bo może zostać zastosowane jedynie u chorych, u których są jeszcze komórki odpornościowe. Wielu pacjentów takich komórek już nie ma, bo przechodzili zbyt ciężkie leczenie. Dlatego być może wyjściem byłoby zastosowanie przeciwciała na początku terapii, kiedy jeszcze system odpornościowy pracuje.

Jednak chorujących na nowotwory krwi przybywa.

Tak, i dzieje się tak właśnie dzięki nowym terapiom, bo wydłużając życie pacjentów, powodują, że zwiększa się ich liczba. Nie wszystkie terapie staną się jednak leczeniem tanim. Na przykład drogie pozostanie CAR-T ze względu na stosowaną technologię oraz grupę chorych, którym można

je podać. Ale jeżeli chodzi o cenę leków drobnocząsteczkowych, to z czasem może ona zostać obniżona. Stanie się tak po wygaśnięciu ochrony patentowej, kiedy skończy się tzw. renta za innowacyjność. Samo ich wytwarzanie jest tanie.

Czy to, że Polska jest biedniejsza niż na przykład USA i kraje Europy Zachodniej, stawia chorych w gorszej sytuacji?

Tak. Siłą rzeczy tak jest, bo wydajemy mniej na zdrowie, a proporcja tych wydatków to decyzja polityczna. Oczywiście rząd ma mandat do podjęcia decyzji, aby wydawać więcej, ale zawsze pozostanie pytanie o to, czy przyczyni się ona do wygrania wyborów. Ja i inni lekarze zajmujący się onkologią możemy przekonywać, podpowiadać pewne rozwiązania, ale decyzje dotyczące ogólnego poziomu finansowania nie są podejmowane na poziomie resortu zdrowia. Pozostaje więc doradzanie, aby refundacja przynosiła jak największą korzyść tym, którzy otrzymają leki. Z jednej strony zatem dosłownie i w przenośni bijemy się o nowe cząsteczki, w szczególności te o udowodnionej skuteczności, ale z drugiej strony staramy się ograniczać w swoich propozycjach, ponieważ wybieramy tych chorych, którzy mogą najbardziej skorzystać z leczenia i jednocześnie najbardziej tracą na tym, że dana technologia nie jest dla nich dostępna. Kolejnym ograniczeniem są zapisy programów lekowych, które precyzują, że jeżeli leczenie w określonym czasie okaże się nieefektywne, to przestaje być refundowane.

Które leki powinny być w Polsce dostępne, które warto refundować?

Sytuacja jest różna w zależności od rodzaju choroby. Przykładowo, w przypadku szpiczaka plazmocytozy najważniejsze są trzy cząsteczki: karfilzomib, daratumumab i iksazomib. W ostrej białaczce limfoblastycznej i przewlekłej białaczce szpikowej warto, aby refundowany był ponatynib i dla części chorych blinatumumab. W przewlekłej białaczce limfocytowej chodziłoby o rozszerzenie wskazań do przyjmowania ibrutinibu i wenetoklaksu o pacjentów z innymi mutacjami niż delecja 17p minus. ■

”

Najnowszym osiągnięciem jest przeszczepianie szpiku od dawców tylko w połowie zgodnych pod względem HLA, a więc rodziców, dzieci oraz kuzynów. Oznacza to skokowe powiększenie się grona możliwych dawców wobec tych zarejestrowanych, których w Polsce jest 1,5 mln, a na świecie 33 mln