

Leczenie raka płuca



Nie tylko immunoterapia

Wiele uwagi poświęca się obecnie spektakularnym osiągnięciom immunoterapii w niedrobnokomórkowym raku płuca. Należy jednak pamiętać, że nie wszyscy chorzy kwalifikują się do takiego leczenia. Taką grupę stanowią pacjenci z szybko postępującym rakiem płuca, którzy mogą odnieść większą korzyść z leczenia inhibitorami wielokinazowymi, uniemożliwiającymi powstawanie patologicznych naczyń guza, co blokuje jego odżywianie oraz dalszy wzrost.

Rak płuca to jeden z najpowszechniejszych nowotworów zarówno w Polsce, jak i na świecie. Ponadto jest on w Polsce pierwszą przyczyną zgonów z powodu nowotworu złośliwego. W ostatnich latach na świecie dokonał się wielki postęp naukowy i dzięki nowym terapiom molekularnym udało się przekształcić raka płuca z choroby bardzo szybko postępującej i bezwzględnie śmiertelnej w chorobę dającą niektórym chorym szansę na dłuższe życie. Do pełnego sukcesu jest jeszcze daleka droga, jednak pojawiło się szereg nowych leków o potwierdzonej skuteczności. Polska nadal ma problem z osiągnięciem tego postępu, ponieważ duża populacja chorych powoduje, że resort zdrowia zachowuje daleko posuniętą ostrożność w decyzjach refundacyjnych dotyczących nowych terapii.

Klasyfikacja i rozpoznanie

W ok. 80–85% sytuacji pacjenci z pierwotnym nowotworem płuca chorują na raka niedrobnokomórko-

wego, który z kolei dzieli się na raka płaskonabłonkowego i gruczołowego oraz wielkokomórkowego. Najczęściej występuje rak gruczołowy, który stanowi ok. 45% wszystkich przypadków raka niedrobnokomórkowego. Typy histologiczne raka płuca różnią się między sobą profilem molekularnym i przebiegiem klinicznym oraz obszarem płuc, w którym występują. Rak płaskonabłonkowy częściej rozwija się w oskrzelach (centralnie), a rak gruczołowy, powstający z nabłonka gruczołowego, na obwodzie. To powoduje z kolei szczególne trudności diagnostyczne.

Nowotwory płuca zazwyczaj są wykrywane późno, ponieważ początkowo nie wpływają na samopoczucie chorego. Dopiero po czasie pojawia się kaszel, krwioplucie, duszność lub ból. Jednak aby te objawy wystąpiły, guz musi już być na tyle duży, że chory traci znaczącą część objętości płuc. Podstawową metodą diagnostyczną jest bronchoskopia, ale nierzadko nie przynosi ona rozpoznania. Zazwyczaj tak się dzieje, kiedy rak jest

zlokalizowany na obwodzie płuca i w bronchoskopii zwyczajnie go nie widać. W celu ustalenia ostatecznego rozpoznania konieczne jest wówczas wykonanie biopsji igłowej i mikroskopowe badanie uzyskanego w ten sposób materiału. Czasem łatwiej jest za pomocą biopsji pobrać wycinek z wątroby czy innego narządu niż z płuca. Możliwe jest również pobranie próbki tkanki z węzłów chłonnych pod kontrolą ultrasonografii. Wycinek zostaje przekazany patologowi i to on ocenia typ histologiczny nowotworu na podstawie standardowych badań pod mikroskopem i testów immunohistochemicznych. Na tej samej próbce wykonywane są również badania molekularne. W większości przypadków przeprowadza się badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej oraz jamy brzusznej, a niekiedy także głowy, aby ocenić zaawansowanie nowotworu w klatce piersiowej i obecność przerzutów. Cała diagnostyka stanowi bardzo ważny etap w drodze do wyboru metody leczenia.

– *Indywidualizacja postępowania w raku płuca nie jest zjawiskiem całkowicie nowym. Od niemal 20 lat wiadomo, że typ histologiczny determinuje wybór chemioterapii. Postęp w ostatnich latach jest związany z poznaniem uwarunkowań genetycznych i molekularnych. Wiadomo, że chorzy z mutacją w genie EGFR odnoszą znacznie większe korzyści z leczenia inhibitorami tyrozynowej kinazy EGFR niż z tradycyjnej chemioterapii. Mutacje w genie EGFR lub rearanzacje w genie ALK są czynnikami predykcyjnymi i powinny być podstawą kwalifikowania chorych do odpowiedniego leczenia pierwszej linii, a nieobecność tych zaburzeń uzasadnia rozważanie innego leczenia. Niestety, w przypadku immunoterapii nie dysponujemy optymalnymi czynnikami predykcyjnymi. Ekspresja PD-L1 nie jest optymalnym czynnikiem, choć ma pewną wartość podczas kwalifikowania chorych do leczenia* – mówi prof. Maciej Krzakowski, konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej z Centrum Onkologii w Warszawie.

Immunoterapia dla wszystkich chorych?

Immunoterapia nie stanowi zatem rozwiązania dla wszystkich chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Dotyczy to przede wszystkim chorych z mutacjami w genie *EGFR*. Immunoterapia nie jest również uzasadniona u pacjentów z szybką progresją choroby podczas chemioterapii. Czas do uzyskania odpowiedzi na lek immunomodulujący byłby w sytuacji takiego chorego zbyt długi, aby leczenie było w stanie zatrzymać szybki rozwój raka. Nintedanib to lek, który przynosi korzyści pomimo szybko postępującej choroby. Jest on inhibitorem wielokinazowym, który hamuje kinazy tyrozynowe regulujące aktywność trzech głównych czynników wzrostu biorących udział w powstawaniu nowych naczyń krwionośnych. Ich obecność jest zaś kluczowa dla odżywienia i dalszego rozrostu raka. Terapia nintedanibem została już zrefundowana w takich państwach, jak m.in. Wielka Brytania, Niemcy, Szwecja, Belgia, Hiszpania, ale także Słowacja, Litwa czy Węgry.

„ Maciej Bryl: U chorych, u których doszło do szybkiej progresji, czasu nie ma. Zanim układ odpornościowy zareaguje na immunoterapię, stan pacjenta znacznie się pogorszy, bo choroba postępuje tak szybko. Nintedanib daje zaś nadzieję na wydłużenie życia ”

– *Szybki rozwój nowotworu w organizmie człowieka oraz jego inwazyjność zależą od reakcji układu odpornościowego chorego, który powinien zidentyfikować i wyeliminować komórki nowotworowe, ale również od właściwości samego nowotworu, które decydują o jego przetrwaniu, m.in. o zdolności do szybkiego namnażania komórek guza i przyrostu jego masy, uwalniania własnych czynników stymulujących wzrost i przeżycie komórek nowotworowych, czyli tzw. czynników wzrostu. Kluczową rolę odgrywa też zdolność do wytworzenia układu naczyń krwionośnych w guzie, za pomocą których nowotwór zaczyna korzystać z krwioobiegu gospodarza* – tłumaczy prof. Joanna Chorostowska-Wynimko z Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie. – *Tylko połączenie z układem krwionośnym organizmu pozwala na rozwój guza powyżej rozmiaru 1–2 mm. Od tych naczyń zaczyna się też droga komórek nowotworowych, które wędrując z krwią, dają początek przerzutom odległym, nowym ogniskom choroby* – dodaje.

Nintedanib blokuje właśnie mechanizm angiogenezy. Hamuje tworzenie naczyń skuteczniej niż wcześniej stosowany bewacyzumab, który wpływał jedynie na jeden ze szlaków regulujących angiogenezę. W odróżnieniu od nintedanibu bewacyzumab nie został wprowadzony do leczenia w Europie.

– *Czynniki wzrostu warunkujące tworzenie się naczyń krwionośnych są ze sobą wzajemnie powiązane, a ekspresja jednego z nich zwiększa uwalnianie kolejnych, jak w reakcji łańcuchowej. Równoczesne oddziaływanie leku na trzy główne szlaki receptorowe to jego niewątpliwa zaleta. Jednak poza zablokowaniem ich aktywności nintedanib wpływa też na inne mechanizmy regulacji angiogenezy* – mówi prof. Chorostowska-Wynimko. – *Dlatego podstawową przewagą inhibitorów wielokinazowych jest właśnie ich szeroki mechanizm działania. Potwierdzają to ostatnie doniesienia naukowe, które wykazały aktywność nintedanibu w zaawansowanym gruczolakowym raku płuca, w stopniu zaawansowania III B i IV, zwłaszcza u pacjentów z szybko postępującą chorobą. Ta właśnie cecha została zidentyfikowana jako kliniczny czynnik predykcyjny, a więc taki, który pozwala zidentyfikować chorych z dużą szansą na odniesienie korzyści z leczenia* – podkreśla.

– Zakres wskazań do stosowania nintedanibu jest pobudną wynikiem badania rejestracyjnego, w którym porównywano połączenie nintedanibu i docetakselu z samym docetaksem u chorych po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii. W grupie chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego i tzw. wczesną progresją, czyli bezpośrednio i stosunkowo niedługo po chemioterapii, uzyskano znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego. Mediany różniły się o ok. 3 miesiące, podczas gdy u ogółu chorych różnica była nieco mniejsza – ok. 2 miesiące – wskazuje prof. Krzakowski.

Kiedy lek działa?

Na podstawie dwóch dużych badań klinicznych III fazy (LUME-Lung 1 i LUME-Lung 2) po raz pierwszy określono kliniczny czynnik predykcyjny skuteczności leczenia antyangiogenne chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Wynika z nich, że największe korzyści w zakresie przeżycia odnoszą chorzy, u których rozpoczęto leczenie nintedanibem w czasie krótszym niż 9 miesięcy po rozpoczęciu chemioterapii. W tej grupie mediana przeżycia całkowitego wyniosła 10,9 miesiąca vs 7,9 miesiąca dla samej chemioterapii. Czas włączenia leku od chwili rozpoczęcia I linii stanowi jedyny kliniczny czynnik prognostyczny i predykcyjny korzyści z leczenia nintedanibem, przy czym im krótszy jest ten czas, tym lepiej chorzy reagują na terapię. W praktyce nintedanib stosowany jest u chorych z rakiem gruczołowym po niepowodzeniu I linii chemioterapii, która albo w ogóle nie pomogła, albo pomogła jedynie przez określony czas, po czym doszło do pogorszenia. Bardzo ważna jest staranna kwalifikacja do tego leczenia.

– *Leku nie można stosować u chorych z naciekiem nowotworowym na duże naczynia krwionośne, ponieważ może dojść do krwotoku* – mówi dr Maciej Bryl z Wojewódzkiego Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Poznaniu. – *Ponadto nie podaje się go w raku płaskonabłonkowym. Nie może to być również guz z martwicą, która w toku choroby nowotworowej rozwija się z powodu obumarcia jego centrum. W takiej sytuacji guz jest zdecydowanie bardziej podatny na krwawienia. Dlatego tak ważne jest doświadczenie lekarzy, aby właściwie zakwalifikować pacjenta do leczenia* – podkreśla dr Bryl. – *Najlepsze efekty kliniczne uzyskiwano u chorych, którzy dotychczas słabo reagowali na sam docetaksel, tj. w sytuacji, gdy pogorszenie nastąpiło w ciągu pierwszych 9 miesięcy od rozpoczęcia chemioterapii I linii. Ten czas jest bardzo ważny, bo stanowi informację, że mamy do czynienia z bardziej agresywną postacią choroby.*

Doktor Maciej Bryl stosuje nintedanib u swoich pacjentów, pomimo że nie jest on jeszcze refundowany w Polsce. Umożliwiły to zarówno badania kliniczne, jak i inne formy dostępu do leku. Zazwyczaj chodzi o osoby w dobrym stanie ogólnym, u których nowotwór rozwija się jednak bardzo agresywnie, a które nie kwalifikują się do terapii celowanej czy immunoterapii. Immunoterapia również nie jest refundowana i dostęp

do niej jest ograniczony jedynie do prób klinicznych, ponadto potrzebny jest czas, aby mogła zadziałać.

– *U chorych, u których doszło do szybkiej progresji, tego czasu nie ma. Zanim układ odpornościowy zareaguje na immunoterapię, stan pacjenta znacznie się pogorszy, bo choroba postępuje tak szybko. Nintedanib daje zaś nadzieję na wydłużenie życia. Po 4 cyklach chemioterapii docetaksem pacjent najczęściej przestaje odnosić dalsze korzyści z leczenia, natomiast narastają działania niepożądane. Z reguły na tym etapie chemioterapia zostaje zakończona* – tłumaczy dr Bryl. – *Tymczasem nintedanib należy podawać tak długo, jak długo jest skuteczny. Średnio stosuje go przez 4–5 miesięcy, ale zdarzają się chorzy przyjmujący lek przez ponad rok, a proszę pamiętać, że mówimy o agresywnych postaciach choroby. Oczywiście, jak każda terapia, nintedanib ma działania niepożądane, ale nie są one nasilone i można stwierdzić, że lek ma korzystny profil bezpieczeństwa. Jakość życia chorych w trakcie leczenia jest dobra. Mediana przeżycia chorych poddanych chemioterapii docetaksem wynosi kilka miesięcy – od 6 do 10. Wskutek podania nintedanibu przeżywalność zostaje wydłużona o 2–3 miesiące, choć oczywiście wyniki przeżycia całkowitego mogą się różnić w zależności od grupy chorych zakwalifikowanych do tego leczenia. Lek zdecydowanie najlepiej działa u pacjentów z szybko postępującą chorobą, ze złym rokowaniem.*

Czy warto refundować?

Czy nintedanib zostanie objęty refundacją w Polsce? Na razie producent dostarcza informacje do resortu zdrowia. Zapowiadane na początku 2016 r. uzupełnienia programu lekowego w raku płuca zostały wprowadzone jedynie częściowo. Tymczasem według danych NFZ dotyczących zużycia leków w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w okresie od lipca 2016 r. do sierpnia 2017 r. preparaty te wartościowo stanowiły jedynie 2,7% wszystkich programów lekowych w onkologii, tj. wydano na nie ok. 34 mln zł. Tymczasem rocznie na raka płuca umiera w Polsce 23 tys. osób. I więcej osób choruje, niż faktycznie się leczy. Zaledwie 6% chorych rozpoczyna leczenie w I stadium zaawansowania nowotworu. Budżet całej onkologii to 7 mld zł rocznie. Argumentem dla resortu zdrowia, który obawia się nadmiernych wydatków ze względu na dużą populację chorych, którzy mogliby zostać zakwalifikowani do leczenia, jest to, że zidentyfikowany czynnik predykcyjny pozwala starannie wyselekcjonować grupę, która odniesie największą korzyść z leczenia nintedanibem. Pozwala to na racjonalizację wydatków i zapewnienie leku chorym, którzy rzeczywiście najbardziej go potrzebują.

– *Dziwię się, że lek nie jest refundowany w Polsce, tym bardziej że jesteśmy w pierwszej piątce największych producentów tytoniu w Europie. Budżet czerpie ogromne korzyści z akcyzy, a przecież ludzie, którzy palą papierosy, potem chorują. Tymczasem państwo nie zamierza wydatkować pieniędzy, które pozyskało, na ich leczenie* – podsumowuje dr Bryl.

Marta Koblańska