

## ONKOLOGIA

# Żeby chory mógł skorzystać z terapii, musi otrzymać ją w optymalnym momencie

Rokowania pacjentów się poprawiły, ponieważ na wcześniejszym etapie choroby mogą otrzymać w programie lekowym najnowocześniejsze preparaty. Pozytywne zmiany dotyczą terapii niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z mutacją *ALK*. Co to znaczy dla pacjentki, pytamy Małgorzatę Maksymowicz, inicjatorkę facebookowej grupy „Rak płuca”. Opinię lekarza przedstawia prof. dr hab. n. med. Dariusz Kowalski z Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Narodowego Instytutu Onkologii – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie, prezes Polskiej Grupy Raka Płuca. Nadzieja i satysfakcja – to wspólny mianownik tych dwóch opinii.

W Polsce dostępny jest program lekowy raka płuca B.6 skierowany do chorych *ALK+*. Spełniły się związane z nim oczekiwania i na wrześniowej liście leków refundowanych znalazł się lorlatynib w pierwszej linii terapii dla pacjentów z NDRP i mutacją *ALK*. Dzięki temu lekowi udaje się kilkunastokrotnie zmniejszyć ryzyko wystąpienia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Kolejne leki wpisane na listę to sotorasib i atezolizumab – oba w konkretnych wskazaniach. W ocenie onkologów teraz, po zmianach na liście refundacyjnej, leczenie odpowiada światowym standardom.

## Z punktu widzenia pacjentki

Dla Małgorzaty Maksymowicz decyzja refundacyjna o przesunięciu lorlatynibu do pierwszej linii leczenia jest niezwykle ważna, przede wszystkim dlatego, że jak wynika z badań, dziesięciokrotnie lepiej chroni on chorych przed przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego. A to jest coś szalenie istotnego, bo kiedy stwierdza się przerzut do kości, do drugiego płuca, do wątroby, pacjent wie, że chory jest konkretny narząd, ale kiedy „to” jest w głowie, ma uczucie, że zmienia się całkowicie, staje się innym człowiekiem.

– Lek, który chroni przed tym nieszczęściem, jest beczenny. Cieszę się także dlatego, że w mojej grupie już zidentyfikowałam kilkadziesiąt osób z mutacją *ALK* i wiem, że oni i ich bliscy bardzo się boją przerzutów do mózgu – tłumaczy Małgorzata Maksymowicz.

– Fakt przeniesienia terapii do pierwszej linii programu lekowego sprawia, że chory otrzymuje ją, gdy jest jeszcze w bardzo dobrej kondycji i może z niej w pełni skorzystać. Mutacja *ALK*, przynajmniej wśród członków mojej grupy, dotyka głównie ludzi młodych, którzy mają małe dzieci, dopiero zaczynają aktywność zawodową, są w wieku 30–40 lat. I często też są niepalący – dodaje.

I to oni są najbardziej rozgoryczeni. Pytają, dlaczego zachorowali na raka płuca, skoro nigdy nie mieli papierosa w ustach.

Rozgoryczenie wiąże się też z myślą o osobach, które nie doczekały tej szansy. – A ludzie w grupie, z którymi rozmawiasz na istotne tematy, stają się dla ciebie ważni. Niedawno zmarły dwie Agnieszki. Najpierw musiały przejść inne ścieżki, stosować inne leczenie, zanim zgodnie z wytycznymi programu lekowego mogły otrzymać nowoczesny lek. I było już za późno – mówi inicjatorka grupy „Rak płuca”.

Małgorzata Maksymowicz jest po operacji, ponad 7 lat temu usunięto jej fragment lewego płuca. Zbadano tylko mutację *EGFR*, bo taki był wtedy standard. Okazało się, że jej nie ma, i na tym badania się skończyły. Później chodziła, choć coraz rzadziej, na badania kontrolne. Mówi, że udaje się jej jakimś cudem żyć, nie wie, ile to potrwa, ale bardzo się cieszy.

Diagnozę postawiono w listopadzie 2015 r. Operacja odbyła się 20 stycznia następnego roku.

– Tak, w ciągu niecałych 3 miesięcy wszystko ogarnęłam. Powtarzałam jak Scarlett O'Hara w „Przeżmyję z wiatrem”, że jutro będę się tym martwić, jutro o tym pomyślę, a potem dodawałam, że dzisiaj wezmę się w garść i spróbuję załatwić sprawę. Biegałam od lekarza do lekarza, żeby mi powiedzieli, że taka stara baba może być operowana, że moja tarczyca i serce wytrzymają. To wymagało wielu wizyt, większość udało mi się uzyskać na Narodowy Fundusz Zdrowia – miałam bardzo dużo szczęścia, no i mieszkam w Warszawie. Spotkałam cudowną lekarkę w izbie przyjęć w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc przy Płockiej. Do dzisiaj o niej bardzo ciepło myślę – słucha pacjenta, rozmawia z nim – opowiada swoją historię Małgorzata Maksymowicz.

Po operacji szybko wyszła ze szpitala i miała wielką potrzebę rozmowy o tym, co ją spotkało, co ma teraz robić. Wpisała hasło „rak płuca” w internecie i od razu zobaczyła informację o 5 proc. szans na przeżycie, a jako leczenie zalecano głównie metody alternatywne – z picciem nafty na czele. Potrzebowała rozmowy, tymczasem pojawiały się tylko cudowne leki oferowane za ogromne pieniądze.



Fot. covezowulpi

„Małgorzata Maksymowicz: Mamy jedną szansę na dziewięć, że trafimy do właściwej lecznicy. Może się okazać, że będziemy w placówce, która programu B.6 nie prowadzi. Taniej, szybciej i łatwiej jest podać zwykłą chemię. Takie są realia

– Dlatego na Facebooku utworzyłam grupę i napisałam, że chcę porozmawiać. Tak powstała grupa „Rak płuca”. Do dziś wśród ponad 7100 członków jest jeszcze kilkanaście osób z tych pierwszych tygodni, a przewinęło się przez nią na pewno więcej niż 10 000 ludzi. Jest jeszcze druga grupa, tam rozmawiają opiekunowie pacjentów, którzy są już na ostatnim etapie choroby, oraz ci, których bliscy zmarli. Początkowo wszyscy byliśmy razem, ale w miarę gdy osób przybywało, coraz więcej było nekrologów, informacji, że ktoś odchodzi z grupy, bo mama zmarła. Reakcją były kondolencje. Każdy inny temat wydawał się niestosowny, trzeba było się z nim przebić, a to nie służyło nikomu. W związku z tym ustaliliśmy, że utworzymy drugi pokój. W głównej grupie zostali ci, którzy mają tyle siły psychicznej, by radzić innym w wielu codziennych problemach, takich jak odleżyny, karmienie, renta. Przykład? W grupie pojawia się post: „Słuchajcie, to gdzie mogę zrobić badania mutacji, bo w moim szpitalu tego nie ma?”. I szybko pojawia się odpowiedź: „Szukaj placówki realizującej program B.6, bo inne nie zrobią ci badania mutacji i nie będą cię nowoczesnie leczyć”. Uzupelnieniem są pliki, wykazy i wyszukiwarka placówek realizujących program. Mówimy: „Nie daj się leczyć, dopóki nie wiesz, z jakim typem raka masz do czynienia”. A w tej drugiej grupie ludzie płaczą, wspierają się, rozmawiają o nagrobkach, o testamentach. To jest coś w rodzaju życia po życiu. Ta grupa nazywa się „Rak płuca, ostatnia walka i życie po życiu”. Długa nazwa, ale oddaje to, co się tam dzieje. Jest jeszcze trzecia grupa, najmniej liczna – 110 osób, a w niej tylko ci chory, którzy chcą szczerze pogadać w tajemnicy przed rodziną. Najczęściej dlatego, by jej nie zranić – wyjaśnia.

Doświadczenia pacjentów z grupy „Rak płuca” związane są także z kolejnym lekiem, sotorasibem. Kilka dni po tym, jak Małgorzata Maksymowicz zamieściła informację o planowanych zmianach w programie lekowym, jedna z koleżanek napisała, że była u onkologa na wizycie kontrolnej i dowiedziała się, że niestety jest wznowa. Lekarka



Fot. iStockphoto

dopiero od niej usłyszała o refundacji sotorasibu (było to przed wrześniowym ogłoszeniem listy). I dlatego jest bardzo ważne, żeby za refundacją, przesunięciem do pierwszej linii programu lekowego, nadążyła diagnostyka. Chorzy nie powinni być leczeni standardowo, tak jak przed wrześniem, mimo że mają „odpowiednie” mutacje, tylko dlatego że ich nie zdiagnozowano. Oczywiście pacjent powinien się znaleźć we właściwym ośrodku. – Program lekowy jest realizowany tylko w co dziesięciu szpitalach, w związku z tym mamy jedną szansę na dziewięć, że z naszym rakiem trafimy do właściwej lecznicy. Może się okazać, że będziemy w placówce, która programu B.6 nie prowadzi, nie chce zamieszkania związanego z jego wdrażaniem. Taniej, szybciej i łatwiej jest podać zwykłą chemię. Takie są realia – podsumowuje przedstawicielka pacjentów.

## Z punktu widzenia lekarza

Na pytanie, co oznaczają dla pacjentów zmiany wprowadzone na wrześniowej liście refundacyjnej w programie lekowym raka płuca, odpowiada prof. Dariusz Kowalski: – Modyfikacja programu we wrześniu tego roku oznacza wprowadzenie kilku nowych technologii. Ważna zmiana to udostępnienie w programie lekowym lorlatynibu w pierwszej linii leczenia dla pacjentów z NDRP z rearanżacją w genie *ALK*. Do tej pory lorlatynib był dostępny wyłącznie w drugiej linii leczenia. Warto zaznaczyć, że zanim zostały opracowane inhibitory kinazy tyrozynowej *ALK*, ten typ raka płuca był jednym z najgorzej rokujących nowotworów. Dostępność lorlatynibu w pierwszej linii leczenia jest bardzo dobrą wiadomością, szczególnie że choroby to przeważnie ludzie młodzi (częściej kobiety). Pacjenci z rearanżacją w genie *ALK* stanowią 4,5–5 proc. ogółu chorych na gruczolowego raka płuca, jest to zatem niewielka populacja. Dodatkowo, co jest charakterystyczne dla tego nowotwo-

ru, występuje bardzo duże ryzyko przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Jest to najgorsza lokalizacja przerzutów, dotykająca 60–70 proc. chorych z NDRP. Tymczasem lorlatynib wykazuje niesamowitą penetrację do ośrodkowego układu nerwowego i charakteryzuje się niemal 90-procentową odpowiedzią terapeutyczną.

Co jeszcze? W aktualizacji badania CROWN, w którym porównywano lorlatynib z kryzotynibem, lorlatynib wykazał przewagę związaną z czasem wolnym od progresji choroby. Odsetek przeżyć 3-letnich to 64 proc. dla lorlatynibu vs 19 proc. dla kryzotynibu. Lorlatynib wykazuje również olbrzymią efektywność u chorych, u których zdiagnozowano już przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, ale którzy nie mają jeszcze objawów tych przerzutów. Co bardzo ważne, kilkunastokrotnie redukuje on ryzyko ich rozwoju w populacjach, w których pierwotnie tych przerzutów nie było. A wszystko to dotyczy, jak mówiłem, osób młodych, aktywnych zawodowo, które często nigdy nie paliły.

Kolejna ważna zmiana to wprowadzenie atezolizumabu w leczeniu chorych z rozpoznaniem NDRP (wszystkie typy), zoperowanych radykalnie, w stopniu zaawansowania drugim i trzecim. Tylko w przypadku raka gruczolowego należy wykluczyć obecność najczęstszych mutacji kierujących. Atezolizumab jest teraz refundowany w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z NDRP o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja białka PD-L1 wynosi co najmniej 50 proc. na komórkach guza.

Na tej liście nowości jest jeszcze sotorasib – lek ukierunkowany molekularnie, do stosowania po niepowodzeniu pierwszej linii terapii. Jest on przeznaczony dla szczególnie populacji chorych, którzy przeszli leczenie systemowe – mogła to



Fot. archiwum

„prof. Dariusz Kowalski: Dysponujemy programem lekowym o standardzie europejskim. Problemem jest diagnostyka, bo żeby zastosować leki, o których mówimy, chory musi mieć przeprowadzoną diagnostykę patomorfologiczną i molekularną wysokiej jakości

być immunoterapia albo chemioterapia – jednak doszło u nich do progresji choroby nowotworowej. Sotorasib będzie można stosować w drugiej lub kolejnych liniach leczenia pacjentów z NDRP z mutacją *G12C* w genie *KRAS* po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego.

W przypadku pacjentów z NDRP i mutacją w genie *ALK* mówimy o chorobie przewlekłej. Mediana czasu przeżycia nie jest do końca znana, wiemy tylko, że odsetki przeżyć 5-letnich wykraczają powyżej 70–80 proc. Większość chorych przeżywa zatem okres, który do niedawna był uznawany za granicę wyleczenia. Przypomnę, że na studiach nadł się nauca, że jeśli pacjent przeżyje 5 lat, to jest wyleczony. Tymczasem w przypadku przerzutów odległych i stosowania leczenia systemowego w ogóle nie mówimy o granicach przeżycia – mamy po prostu fazę choroby onkologicznej przewlekłej, którą leczymy efektywnie.

Podsumowując – kolejne leczenie ukierunkowane molekularnie dla dość dużej populacji jest już dostępne. Problemem jest diagnostyka, bo żeby zastosować leki, o których mówimy, chory musi mieć przeprowadzoną diagnostykę patomorfologiczną i molekularną wysokiej jakości, aby można było zidentyfikować obecność aberracji genetycznych. Jeżeli jednak jest mało materiału albo jest on złej jakości, to nawet gdy chory zostanie skierowany na badanie, nie mamy wiedzy, czy go leczyć, czy nie.

Kończąc optymistycznie – dysponujemy programem lekowym o standardzie europejskim dotyczącym terapii raka płuca, ale także międzybłoniaka opłucnej. Brakuje nam kilku leków, jednak postęp – oznaczający pojawianie się coraz to nowszych preparatów innowacyjnych, czyli ukierunkowanych molekularnie na poszczególne zaburzenia – jest olbrzymi. Stąd oczekiwanie na dołączenie do programu kolejnych leków.

Iwona Konarska