



**PROF. MACIEJ  
KRZAKOWSKI:**  
RAK PŁUCA  
JEST WCIĄŻ  
WYZWANIEM  
str. 6



**PROF. DARIUSZ  
M. KOWALSKI:**  
PRZEŁOM  
W LECZENIU  
RADYKALNYM  
str. 16



**WICEMINISTER  
MACIEJ MIŁKOWSKI:**  
BĘDZIE NOWY  
PROGRAM  
LEKOWY  
str. 5

WYDANIE ELEKTRONICZNE

# ŚWIAT LEKARZA 3D

MEDYCYNA • FARMACJA • NAUKA • KULTURA • PRAWO • POLITYKA

NR 12(28)/3D/2022

DWUTYGODNIK

**PROF. RODRYG RAMLAU:**  
IMMUNOTERAPIA PO RADIOCHEMIOTERAPII

**PROF. TADEUSZ ORŁOWSKI:**  
CZEKAMY NA LUNG CANCER UNITY

**PROF. RENATA LANGFORT:**  
NOWOCZESNA DIAGNOSTYKA W RAKU PŁUCA

**DR IZABELA CHMIELEWSKA:**  
DROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

**XVI KONFERENCJA POLSKIEJ  
GRUPY RAKA PŁUCA:  
GDZIE ONKOLOGIA SIĘGA  
GRANIC MEDYCYNY**



FOT. TOMASZ ADAMASZEK

4

**PROF. DARIUSZ M. KOWALSKI:**

Kiedyś chory z zaawansowanym rakiem płuca, który przeżywał rok, był opisywany w literaturze medycznej. Dziś w wielu przypadkach zaawansowany rak płuca jest chorobą przewlekłą.

**XVI KONFERENCJA  
POLSKIEJ GRUPY RAKA PŁUCA**

- 4 Prof. Dariusz M. Kowalski: Granice medycyny poszerzają się
- 5 Wiceminister Maciej Miłkowski: Przygotowaliśmy kompleksowy program lekowy

**OKIEM KONSULTANTA KRAJOWEGO**

- 6 Prof. Maciej Krzakowski: Rak płuca wciąż jest wyzwaniem

**DIAGNOSTYKA**

- 8 Prof. Renata Langfort: Kropkę nad „i” stawia patomorfolog
- 10 Prof. Tadeusz Orłowski: Czekamy na Lung Cancer Unity

**DROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA**

- 12 Dr Izabela Chmielewska: Chemoimmunoterapia wydłuża życie

**NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA**

- 14 Prof. Rodryg Ramlau: Nie wszyscy korzystają z optymalnego leczenia
- 16 Prof. Dariusz M. Kowalski: Terapia adjuwantowa – przełom w leczeniu radykalnym



FOT. TOMASZ ADAMASZEK

6

**PROF. MACIEJ KRZAKOWSKI:**

Diagnostyka – sprawna i racjonalna – jest najważniejszym elementem postępowania w każdym nowotworze!



FOT. TOMASZ ADAMASZEK

5

**WICEMINISTER MACIEJ  
MIŁKOWSKI:**

Kompleksowy program lekowy jest na ostatnim etapie oceny przez AOTMiT.

**PARTNERZY WYDANIA:**

**ŚWIAT LEKARZA 3D**

Nr 12/2022 (28)

Wydanie elektroniczne/ Dwutygodnik

WYDAWCA: **PAWEŁ KRUŚ**  
pawel.krus@mediatv.com.pl

REDAKTOR PROWADZĄCA ŚWIAT LEKARZA 3D:  
**KATARZYNA PINKOSZ**  
katarzyna.pinkosz@mediatv.com.pl

ZESPÓŁ:  
**MACIEJ PINKOSZ, SZYMON GAJEWSKI**

REDAKTOR NACZELNY ŚWIAT LEKARZA:  
**PROF. DR HAB. N. MED.  
WALDEMAR WIERZBA**  
waldemar.wierzba@mediatv.com.pl

Z-C.A RED. NACZ. ŚWIAT LEKARZA:  
**ANNA ROGALA**  
anna.rogala@mediatv.com.pl

DYREKTOR BIURA REKLAMY:  
**MARIUSZ SŁOMKA**  
mariusz.slomka@mediatv.com.pl

STUDIO GRAFICZNE:  
**ANNA STĘPNIAK**  
studio@mediatv.com.pl

PRENUMERATA:  
swiat-lekarza@swiatlekarza.pl

ZARZĄD:  
**JOANNA SIERPIŃSKA** – PREZES  
joanna.sierpinska@mediatv.com.pl

ADRES WYDAWCY I REDAKCJI:  
Media TV Plus Sp. z o.o.  
ul. Tarczyńska 5/9 lok. 36, 02-025, Warszawa  
tel. (22) 626 88 68, fax (22) 622 98 34  
**www.swiatlekarza.pl**

Wydawca nie ponosi odpowiedzialności za treść i formę reklam, prezentacji produktów ani tekstów promocyjnych. Redakcja zastrzega sobie prawo do skracania i redagowania nadesłanych tekstów.

COPYRIGHT © MEDIA TV PLUS SP. Z O.O.  
ZDJĘCIA: © Depositphotos / NA OKŁADCE:  
Tomasz Adamaszek

MAGAZYN WYŁĄCZNIE DLA LEKARZY

Reklama w wersji  
tylko dla lekarzy

Z **PROF. DR. HAB. N. MED. DARIUSZEM M. KOWALSKIM**, KIEROWNIKIEM ODDZIAŁU ZACHOWAWCZEGO KLINIKI NOWOTWORÓW PŁUCA I KLATKI PIERSIOWEJ NARODOWEGO INSTYTUTU ONKOLOGII-PIB, PREZESEM POLSKIEJ GRUPY RAKA PŁUCA, ROZMAWIA KATARZYNA PINKOSZ.



FOT. TOMASZ ADAMASZEK

## Granice medycyny poszerzają się

**„Tam, gdzie onkologia sięga granic medycyny” – to tytuł wygłaszanego przez Pana i Panią prof. Joannę Chorostowską-Wynimko wykładu inauguracyjnego podczas XVI konferencji Polskiej Grupy Raka Płuca. Często mówi Pan, że w leczeniu raka płuca dokonuje się rewolucja. Co jest obecnie największym przełomem, prezentowanym podczas zjazdów europejskich i amerykańskich towarzysztw naukowych?**

Jeśli chodzi o leczenie radykalne, którego intencją jest wyleczenie, to takim przełomem jest zastosowanie leczenia uzupełniającego po operacji chirurgicznej. Pierwsza terapia adjuwantowa, dla chorych z mutacją w genie *EGRF*, już jest zarejestrowana w Europie. Czekamy teraz na wyniki badania dla chorych z rearanżacją w genie *ALK*, gdzie zastosowano leczenie uzupełniające alektynibem. Wyników jeszcze nie znamy, sądzę jednak, że mogą być one podobne do wyników badania ADAURA.

Drugą zmianą jest zastosowanie immunoterapii uzupełniającej w tych populacjach chorych, którzy są operowani radykalnie, a nie mają zaburzeń molekularnych kierujących w genach *EGFR*, *ALK*, *ROS1*. Takie postępowanie również poprawia wyniki leczenia, zmniejsza ryzyko

pojawienia się wznowy, aczkolwiek wyniki nie są aż tak spektakularne jak w przypadku zastosowania leków ukierunkowanych molekularnie, w przypadku chorych mających tego typu zaburzenia.

Są również prowadzone badania, które być może udowodnią, że ważne byłoby zastosowanie immunoterapii jako elementu leczenia przedoperacyjnego. W przypadku chorych zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego być może będziemy zaczynali leczenie od podawania leków immunokompetentnych.

**To byłaby całkowita rewolucja w leczeniu: najpierw immunoterapia, potem operacja chirurgiczna, a następnie leki ukierunkowane molekularnie lub immunoterapia?**

Tak; chorym we wczesnych stadiach, zakwalifikowanych do leczenia radykalnego, najpierw podawalibyśmy leki immunokompetentne, następnie wykonywali operację, a później stosowali terapię uzupełniającą – według określonych wskazań. Czekamy jeszcze na wyniki badań, które potwierdzą zasadność takiego postępowania, sądzę jednak, że tak faktycznie się stanie.

**W zdecydowanej większości przypadków rak płuca jest jednak rozpoznawany**

**w stadium zaawansowanym. Czy tu rysują się kolejne przełomy?**

Bardzo dużo się zmienia, praktycznie z dnia na dzień pojawiają się nowe cząsteczki stosowane w leczeniu. Oprócz znanych nam już leków immunokompetentnych, jakimi są inhibitory punktów kontrolnych, np. pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab, ipilimumab, pojawiają się nowe leki anty PD-1, PDL-1 jak cemiplimab czy anty CTLA4, jak tremelimumab. Pojawiają się również leki immunokompetentne drugiej generacji, które działają na inne receptory, m.in. *LAG-3*, *OX40*, *TIM-3*.

Są też już zarejestrowane leki ukierunkowane molekularnie, które wciąż nie są jeszcze dostępne dla naszych chorych. To terapie dla małych grup pacjentów, bardzo u nich skuteczne, jak np. entrektynib dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wywołanym zmianami w genie *NTRK* oraz zmianą w genie *ROS1* czy terapię dla pacjentów z fuzją w genie *RET* (selperkatynib, pralsetynib) – tu odsetki odpowiedzi sięgają 80 proc. W przypadku obecności mutacji omijającej w eksonie 14 genu *MET* skutecznymi lekami okazały się kryzotynib, kapmatynib; zaś mobocertynib i amiwantamab w przypadku obecności mutacji receptora naskórkowego czynnika wzrostu

(EGFR) w eksonie 20, natomiast sotrasib i adagrasib u chorych z mutacją G12C w genie KRAS.

Czekamy również na możliwość zastosowania u pacjentów mających mutację w genie BRAF skojarzenia dabrafenibu z trametynibem: tych leków bardzo potrzebujemy zarówno w pierwszej, jak drugiej linii.

### **Jest obecnie wiele nowych leków dla chorych z bardzo rzadkimi mutacjami?**

Odchodzimy od leczenia niecelownego – czyli podawania wszystkim takiej samej terapii. Próbujemy dobrać do pacjentów leczenie bardzo personalizowane – to są małe populacje chorych, często 1-2 proc., jednak leki dla nich mają bardzo wysoką skuteczność.

Ważne jest to również to, że coraz częściej pojawiają się leki, które mogą przełamywać oporność na stosowane leczenie. Wyniki badania CROWN u chorych z obecną rearanżacją w genie ALK pokazują, że zastosowanie w tej populacji lorlatinibu w pierwszej linii leczenia wydłuża czas wolny od progresji choroby i zmniejsza odsetek progresji choroby w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Jak na razie to jedyny inhibitor trzeciej generacji, który charakteryzuje się takim profilem aktywności wobec zmian w ośrodkowym układzie nerwowym i jednocześnie redukcją ryzyka ich rozwoju w populacji bez tych przerzutów.

### **Jak te nowe terapie przekładają się na praktykę kliniczną i na rokowanie chorych?**

W przypadku raka płuca widać rewolucję w leczeniu, to niesamowity przełom, wydarzyło się coś niewiarygodnego, o czym jeszcze kilka lat temu nie mogliśmy marzyć. A niedługo będą kolejne terapie.

Niedawno prof. Piotr Rutkowski stwierdził, że onkologia stała się poniekąd ofiarą własnego sukcesu.

Widać to m.in. w aspekcie leczenia czerniaka i niedrobnokomórkowego raka płuca – wielu chorych z zaawansowanym rakiem płuca możemy leczyć miesiącami, a nawet latami. Historie leczenia pacjentów są coraz dłuższe, z czego bardzo się cieszymy. Pojawiają się jednak trudne do rozwiązania problemy organizacyjne: kiedyś przyjmowaliśmy 15-20 chorych dziennie; teraz nawet 30-40. Coraz bardziej widoczne są niedobory kadrowe w onkologii.

### **Jak rysuje się przyszłość leczenia: większą rolę będą odgrywać leki immunologiczne czy ukierunkowane molekularnie?**

Każda populacja ma określone wskazania, jeśli chodzi o leczenie, dlatego podstawą jest diagnostyka. Chorzy z określonymi zaburzeniami molekularnymi, dla których mamy terapie ukierunkowane molekularnie, odnoszą z nich ogromną korzyść. W niektórych przypadkach mamy już dostępnych kilka leków, które możemy stosować jeden po drugim, gdyż nawzajem przełamują swoje oporności.

Gdy pacjent nie ma określonej mutacji genetycznej, dla której mamy terapię, to bardzo skutecznie działają leki immunokompetentne, szczególnie gdy chory ma wysoką ekspresję receptora PD-L1. To są niesamowite wyniki – ponad 30 proc. chorych z rozsianą chorobą nowotworową żyje powyżej 5 lat, przyjmując immunoterapię, która przecież nie jest leczeniem stricte przeciwnowotworowym, tylko remodeluje nasz układ immunologiczny.

Kiedyś chory z zaawansowanym rakiem płuca, który przeżywał rok, był przypadkiem opisywanym w literaturze medycznej. Dziś w wielu przypadkach zaawansowany rak płuca może stać się chorobą przewlekłą, co jeszcze niedawno było nie do wyobrażenia. ■

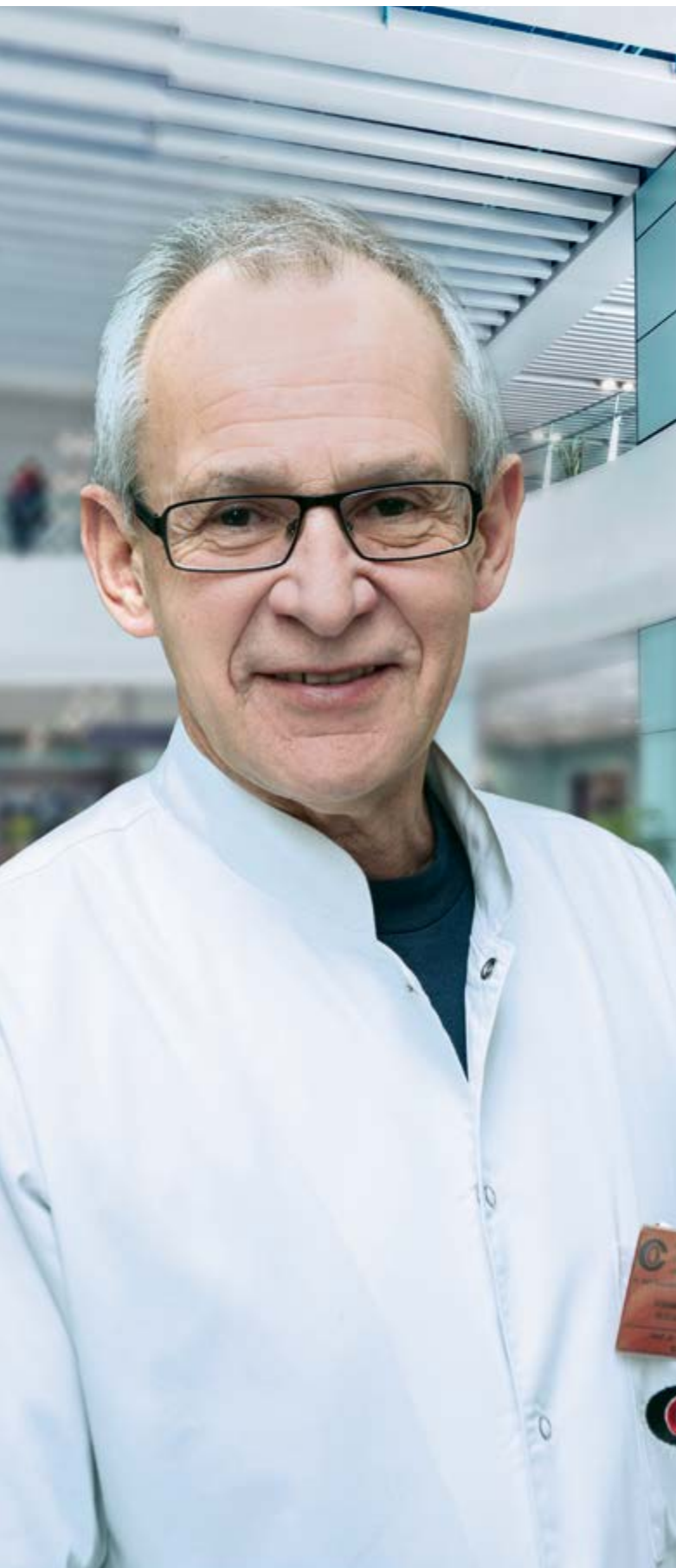


**WICEMINISTER MACIEJ MIŁKOWSKI:**

FOT. TOMASZ ADAMASZEK

Pacjent z rakiem płuca powinien być niezwłocznie kierowany do ośrodka referencyjnego, który jest w stanie szybko zdiagnozować i ocenić, czy jest to rak operacyjny. Wtedy potrzebne jest jak najszybsze wykonanie operacji. Trzeba usprawnić system diagnozowania pacjentów, ponieważ we wczesnych stadiach choroby jest większa szansa na wykonanie zabiegu. Na żadnym innym etapie nie można uzyskać tak wiele. Wykrycie choroby później oznacza gorsze wyniki leczenia i znacznie wyższe koszty terapii. Ten czas jest potem trudny do odzyskania, więc warto zrobić wszystko, by jak najwięcej chorych było operowanych.

W najbliższym czasie będziemy mieć bardzo duże odnowienia leków, które są refundowane ze środków publicznych, wiele nowych terapii stara się również o finansowanie. W raku płuca przygotowaliśmy przede wszystkim nowy, kompleksowy program lekowy, który jest na ostatnim etapie oceny przez AOTMiT. Czekamy teraz etap negocjacji w komisji ekonomicznej i podjęcia ostatecznych decyzji. Pracujemy nad udostępnieniem kilku nowych opcji. Na pewno zostaną objęte nowe wskazania. Liczymy, że wprowadzimy również pewne zmiany organizacyjne, które zgłosił do programu konsultant krajowy. ■



# Rak płuca wciąż jest wyzwaniem

ROZMOWA Z **PROF. DR. HAB. N. MED. MACIEJEM KRZAKOWSKIM**, KONSULTANTEM KRAJOWYM W DZIEDZINIE ONKOLOGII KLINICZNEJ, KIEROWNIKIEM KLINIKI NOWOTWORÓW PŁUCA I KLATKI PIERSIOWEJ NARODOWEGO INSTYTUTU ONKOLOGII-PIB IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE.

## *Jak z punktu widzenia konsultanta krajowego oceniliby Pan leczenie raka płuca, porównując z leczeniem innych nowotworów w Polsce?*

Leczenie chorych na raka płuca jest wyzwaniem na całym świecie. Wyniki – mierzone wskaźnikiem 5-letniego przeżycia – są gorsze od odnotowywanych w przypadku wielu innych nowotworów, przy czym porównanie wyników uzyskiwanych w Polsce i większości krajów Unii Europejskiej nie umieszcza naszego kraju na najgorszej pozycji. Wskaźniki 5-letniego przeżycia chorych na raka płuca w Polsce, według Krajowego Rejestru Nowotworów, znajdują się w okolicy średniej europejskiej.

Wspomniana sytuacja nie powinna uspokajać (szczególnie wobec wyników, ocenionych na podstawie zasobów NFZ, mówiących o wskaźniku przeżycia 5-letniego w Polsce wynoszącego około 11 proc.). Należy podejmować działania zmierzające do poprawienia rokowania w raku płuca, co przede wszystkim można osiągnąć przez wykrywanie tego nowotworu u większej liczby chorych w stadium wczesnym. Podstawą jest poprawienie skuteczności profilaktyki pierwotnej i wtórnej, czyli wyeliminowanie palenia tytoniu i zwiększenie uczestnictwa w programie wczesnego wykrywania za pomocą

FOT. TOMASZ ADAMASZEK

niskodawkowej tomografii komputerowej. Drugim elementem, który może przyczynić się do poprawienia sytuacji, jest usprawnienie diagnostyki. Nie są znane wiarygodne dane na temat długości diagnostyki (od pierwszego zgłoszenia do rozpoczęcia leczenia) w innych nowotworach, ale w przypadku raka płuca czas od wykonania pierwszego badania komputerowej tomografii do rozpoczęcia leczenia jest zbyt długi, a badanie pozytonowej tomografii emisyjnej jest wykorzystywane zbyt rzadko u chorych przed planowanym leczeniem radykalnym.

### ***Co sprawia, że leczenie raka płuca jest tak trudne? Czy różni się on biologią od innych nowotworów?***

Trudności w leczeniu chorych na raka płuca wynikają z kilku przyczyn. Z pewnością przebieg choroby jest przez długi czas bezobjawowy, a objawy pojawiają się w związku z dużym zaawansowaniem nowotworu. Drugą przyczyną trudności jest częste współwystępowanie innych chorób (często choroby tytoniozależne) i obniżenie stanu sprawności, co u wielu chorych uniemożliwia zastosowanie radykalnego leczenia.

Nieuzasadnione wydłużenie okresu diagnostyki oraz niepełny zakres badań (np. niewykonywanie oceny molekularnej) są kolejnymi przyczynami trudności w leczeniu. Diagnostyka – sprawna i racjonalna – jest najważniejszym elementem postępowania w każdym nowotworze!

### ***Jakie najważniejsze zmiany w programach lekowych leczenia raka płuca rekomenduje Pan Ministerstwu Zdrowia?***

Zmiany w programie lekowym B.6. obejmują uzupełnienie możliwości postępowania oraz urealnienie zapisów dotyczących stosowania poszczególnych metod (przede wszystkim monitorowanie przebiegu leczenia). W części dotyczącej nowych technologii lekowych należy przede wszystkim zwrócić uwagę na potrzebę wprowadzania leków stosowanych w ramach postępowania o założeniu radykalnym. Równie istotne są zmiany w organizacji leczenia (np. dostosowanie rytmu wykonywania badań obrazowych podczas dłuższego leczenia do rzeczywistej sytuacji klinicznej).

### ***W leczeniu raka płuca, podobnie jak w leczeniu innych nowotworów, coraz częściej są stosowane nowe metody leczenia, jak immunoterapia i leki ukierunkowane molekularnie. Czy lekarze POZ są przygotowani do opieki nad pacjentami, u których***

### ***takie metody leczenia są stosowane? Czy wiedzą, jak dawać sobie radę ze skutkami ubocznymi terapii? Gdzie takie informacje mogą uzyskać?***

Stosowanie nowoczesnych metod leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii jest bardzo wartościowe pod warunkiem kwalifikowania chorych na podstawie wiarygodnych wyników badań wskazujących na odpowiednie biomarkery. Nie mniej ważne jest zarządzanie przebiegiem leczenia, co szczególnie odnosi się do szybkiego i prawidłowego działania w sytuacji występowania działań niepożądanych.

Działania niepożądane nie są incydentalne – występują często i powinny być objęte postępowaniem, które zapobiegnie trwałemu przerwaniu leczenia. Znajomość właściwego postępowania w sytuacji występowania działań niepożądanych nowoczesnych metod leczenia przeciwnowotworowego nie jest dostateczna również wśród onkologów. Obawiam się, że sytuacja może być jeszcze trudniejsza, jeśli chodzi o lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Pytanie o możliwości szerszego edukowania lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w przedmiotowym zakresie należy skierować do właściwego nadzoru specjalistycznego. Myślę, że bez formalnego umocowania omawianej dydaktyki trudno będzie poprawić sytuację.

### ***Zwykle gdy mówi się o nowoczesnym leczeniu raka płuca, mowa jest o immunoterapii i lekach ukierunkowanych molekularnie. A jaka jest dziś rola radioterapii w leczeniu raka płuca, i czy metody radioterapii również się zmieniają?***

Znaczenie radioterapii w postępowaniu u chorych na raka płuca jest nadal bardzo istotne. Radioterapia może i powinna być możliwie często wykorzystywana w postępowaniu o założeniu radykalnym. Napromienianie powinno być racjonalnie wykorzystywane w postępowaniu paliatywnym, ponieważ u części chorych prowadzi do lepszych wyników w łagodzeniu dolegliwości niż nawet najbardziej nowoczesne leczenie farmakologiczne.

Radioterapia (w tym – również brachyterapia) może być obecnie stosowana z wykorzystaniem bardzo nowoczesnych metod, których zastosowanie zasadniczo zmniejsza ryzyko wystąpienia popromiennych powikłań. Przykładem ewolucji zastosowań radioterapii jest napromienianie stereotaktyczne, które u części chorych z przeciwwskazaniami do leczenia chirurgicznego może być wartościową alternatywą resekcji.

*Rozmawiała: Katarzyna Pinkosz*



FOT. TOMASZ ADAMASZEK

# Kropkę nad „i” stawia patomorfolog

---

ROZMOWA Z **PROF. NADZW. DR HAB. N. MED. RENATĄ LANGFORT**, KIEROWNIK ZAKŁADU PATOMORFOLOGII INSTYTUTU GRUŻLICY I CHORÓB PŁUC W WARSZAWIE, PREZES POLSKIEGO TOWARZYSTWA PATOLOGÓW.

---

*Dziś trudno sobie wyobrazić nowoczesną diagnostykę i nowoczesne leczenie bez patomorfologii. Jak to wygląda w przypadku raka płuca? Nie wystarczy badanie radiologiczne i pobranie wycinka...*

Zacznę od tego, że faktycznie, tę kropkę nad „i” w diagnostyce stawia patomorfolog. Kiedy w badaniu radiologicznym jest zmiana, sugerująca raka płuca, wkracza patomorfolog. To istotne tym bardziej, że są choroby, które mogą dawać podobny obraz do raka płuca, jak również w płucach mogą powstawać nowotwory, będące przerzutami z innych narządów. Pobranie materiału w postaci wycinka i jego analiza odpowie na pytanie,



z czym mamy do czynienia. I od razu podkreślam, że to nie jest łatwa procedura, zwłaszcza że wycinki nie mają więcej niż 3-4 mm, a na ich podstawie my musimy ustalić wiele ważnych, decydujących dla wyboru odpowiedniej metody leczenia, informacji.

### ***Przed wszystkim, jaki to typ raka?***

Dzięki postępowi w medycynie dziś określamy nie tylko typ raka, ale też i jego podtypy. Najczęściej występują raki niedrobnokomórkowe i to one charakteryzują się największym zróżnicowaniem, co nam, patomorfologom, daje więcej satysfakcji w rozpoznaniu, ale również i więcej pracy. Prościej jest wówczas, gdy chory nadaje się do operacyjnego usunięcia guza, trudniej, gdy rak jest już rozsiany i bardziej zaawansowany. Takie przypadki wymagają dodatkowej diagnostyki patomorfologicznej, która ma wykazać, czy jest to rak gruczolowy, czy płaskonabłonkowy. Następnym krokiem są badania molekularne – szukamy mutacji w genie *EGFR*, ekspresji białka *ALK*, *ROS1* i *PD-L1*. I dopiero, jak już mamy wyniki, można wybrać najlepszą dla pacjenta opcję terapeutyczną.

### ***Czy każdy pacjent z rakiem płuca może skorzystać z przedstawionej przez Panią Profesor takiej właśnie ścieżki diagnostycznej?***

To zależy od tego, jakie wyniki uzyskujemy na kolejnych etapach diagnozowania raka. Od tego ostatecznego wyniku zależy leczenie, aby jednak było ono i skuteczne i bezpieczne, należy brać pod wagę wiele innych czynników i uwarunkowań, a przede wszystkim ogólny stan zdrowia pacjenta, stopień zaawansowania nowotworu. Chodzi nam przecież o to, żeby kuracja nie była mniej bezpieczna niż sam nowotwór.

### ***Powiedziała Pani kiedyś, że bez patomorfologii nie mogłaby istnieć onkologia. Ja bym to powiedzenie nieco zmodyfikowała, a mianowicie, że bez nowoczesnej patomorfologii nie mogłaby istnieć nowoczesna onkologia. Jakie to ma przełożenie na raka płuca?***

Nowoczesna patomorfologia pozwala nam nie tylko na rozpoznanie i określenie nowotworu, ale także na określenie czynników prognostycznych i predykcyjnych. A to oznacza, że potrafimy przewidzieć, jaki będzie przebieg choroby i wybrać odpowiednią metodę leczenia z coraz szerszego wachlarza leków. Z pomocą przyszła nam biologia molekularna, umożliwiając przeprowadzanie diagnostyki molekularnej.

### ***Czemu służą algorytmy diagnostyczne u chorych na raka płuca?***

Algorytmy te określają kolejne etapy postępowania. To, inaczej mówiąc, ta wspomniana już przeze mnie ścieżka diagnostyczna: rozpoznanie mikroskopowe raka, jego zróżnicowanie, następnie oznaczenie mutacji w genie *EGFR*, ocena występowania ekspresji białka *ALK*, *ROS1*, *PD-L1*. Oczywiście, nie w każdym przypadku wykonujemy badania molekularne, tylko jeśli widzimy do tego wskazania, a przede wszystkim w oparciu o zlecenie lekarza klinicysty, który w skierowaniu na badanie pato-

***Nowoczesna patomorfologia pozwala nie tylko na rozpoznanie i określenie nowotworu, ale także na określenie czynników prognostycznych i predykcyjnych. A to oznacza, że potrafimy przewidzieć, jaki będzie przebieg choroby.***

morfologiczne powinien umieścić informację o klinicznym stopniu zaawansowania choroby i konieczności wykonania badań predykcyjnych. Dlatego, w przypadku, kiedy nie są one wskazane, algorytm postępowania będzie prostszy.

### ***Chorzy i ich bliscy są dziś o wiele bardziej świadomi, wiedzą, że pojawiły się nowe metody leczenia i domagają się ich od lekarza. A lekarz rozkłada ręce... Takie sytuacje się zdarzają?***

Niestety tak, na co składa się wiele czynników, a m. in. trudność w dostępie do diagnostyki. Nie każdy ośrodek ma możliwości wykonania nowoczesnej diagnostyki. Zanim pobrany materiał znajdzie się tam, gdzie będzie można ją wykonać, nowotwór poczyni dalsze spustoszenia w organizmie. Do tego dochodzi problem z patomorfologami: jest ich za mało, niewiele ponad 400 w całej Polsce – i ta liczba nie zmienia się od lat, a chorych przybywa. Aktualnie chorych z rozpoznaniem raka płuca mamy ok. 22 tys., ale kandydatów do diagnostyki kilka razy więcej.

### ***Biorąc pod uwagę, że patomorfologia staje się coraz bardziej widoczna, lekarzy tej specjalności powinno być więcej. Ale rozumiem, że w grę wchodzi także finanse – wyceny procedur itp. Pani miała być psychiatrą, a została patomorfologiem. To był słuszny wybór?***

Jak najbardziej. Nigdy nie żałowałam swojej decyzji. To arcyciekawa dziedzina.

Rozmawiała: Bożena Stasiak

# Czekamy na Lung Cancer Unity

Z **PROF. DR. HAB. N. MED. TADEUSZEM ORŁOWSKIM**,  
KIEROWNIKIEM KLINIKI CHIRURGII  
INSTYTUTU GRUŻLICY I CHORÓB PŁUC,  
PREZESEM KLUBU TORAKOCHIRURGÓW  
POLSKICH, CZŁONKIEM ZARZĄDU  
POLSKIEGO TOWARZYSTWA  
KARDIO-TORAKOCHIRURGÓW ORAZ  
POLSKIEJ GRUPY RAKA PŁUCA,  
ROZMAWIA ANNA KOPRAS-FIJOŁEK.

## **Co powinno się zmienić w leczeniu raka płuca w Polsce?**


Powinny powstać tzw. Lung Cancer Units: jednostki diagnostyczno-terapeutyczne oparte o opiekę koordynowaną. Chodzi o to, by pacjenci z podejrzeniem zmiany w płucu trafiali do jednostek, które są w stanie zapewnić kompleksową diagnostykę, a następnie leczenie. Problem Lung Cancer Units trwa od co najmniej 3 lat. Rozmawiamy o tym, wielokrotnie było to konsultowane, ustalaliśmy pewne założenia, ale jakoś to utknęło i nie może powstać. Potrzebne jest rozporządzenie, które nada takim jednostkom odpowiedni status. Gotowe rozwiązania leżą na biurkach decydentów i czekają na podjęcie decyzji. Mamy nadzieję, że wraz z powstaniem Krajowej Sieci Onkologicznej pójdą kolejne rozwiązania i tzw. Lung Cancer Units ujrzą światło dzienne.

Wysoko specjalistyczne ośrodki onkologiczne nie mogą

rozpocząć leczenia, dopóki nie jest określony rodzaj nowotworu i stopień jego zaawansowania. Określenie rodzaju nowotworu nie jest prostym procesem. Po pierwsze musi być rozpoznanie histopatologiczne, co wiąże się z szeregiem procedur; materiał powinien być oceniany w certyfikowanych pracowniach histopatologicznych. Proces certyfikacji w tej chwili się toczy. Ponadto potrzebne są dodatkowe badania molekularne, które określą dodatkowe czynniki, jak zmiany w genach komórek nowotworowych, by można było wdrożyć nowoczesne leczenie. W oparciu o wstępne badanie prowadzone jest później badanie genetyczne. Jest to i czasochłonne, a do tej pory procedury histopatologiczne nie mają swojej wyceny, w związku z tym wchodzi w koszt danej procedury diagnostycznej. Bronchoskopia, biopsja gruboigłowa stanowią część procedury inwazyjnej, co prowadzi do tego, że część jednostek, któ-



FOT. ARCHIWUM PRYWATNE



re zajmują się też diagnostyką, nie może sobie na to pozwolić i ten materiał krąży czasami po Polsce. Ostatnio materiał pacjenta z Lublina był wysyłany na badanie do Szklarskiej Poręby. Badania nie są skoordynowane, dlatego powinny powstać jednostki diagnostyki i leczenia skoordynowanego. Pacjent nie będzie krążył, nie będzie szukał, tylko – ja to zawsze porównuję do taśmy produkcyjnej – będzie „posadzony” na taką taśmę i automatycznie posuwał się do przodu. Dziś w praktyce wygląda to tak, że pacjent ma skierowanie i otrzymuje wiadomość: „Proszę poszukać sobie specjalisty”. To są bolączki natury organizacyjnej. Z drugiej strony jest system finansowania: badania histopatologiczne nie są wycenione jako oddzielna procedura, wchodzi w koszt procedury inwazyjnej, której wycena nie zawsze jest odpowiednia. W związku z tym w wielu wypadkach to badanie nie jest wykonane na najwyższym poziomie.

***Dla osób szczególnie zagrożonych rakiem płuca opracowany został Ogólnopolski Program Wczesnego Wykrywania Raka Płuca za pomocą Niskodawkowej Tomografii Komputerowej (NDTK). Jak należałoby poprawić jego funkcjonowanie? Co zrobić, żeby więcej osób się badało?***

Ważne jest przede wszystkim rozpowszechnienie tych informacji. Jeszcze nie tak dawno, kiedy organizowaliśmy webinary, część lekarzy rodzinnych ze zdziwieniem dowiadywała się, że takie badania są prowadzone. Lista ośrodków, które wykonują te badania, jest zamieszczona na stronie Ministerstwa Zdrowia. Borykamy się jeszcze z innymi trudnościami, bo lekarzy brakuje, a niektóre specjalności są szczególnie deficytowe. Mam na myśli patologów, radiologów.

Warto przede wszystkim propagować informacje, że powinno się te badania realizować w grupach ryzyka, edukować, że jeżeli zmiana w płucach wykryta jest wcześniej, operacja daje pacjentowi praktycznie wyleczenie.

***Z jakimi problemami boryka się torakochirurgia?***

To problemy, które dotyczą całej ochrony zdrowia. Mamy braki personalne, brakuje anestezjologów, pielęgniarek. Środowisko torakochirurgiczne, podobnie jak chirurgiczne, starzeje się, a nie ma zbyt wielu młodych lekarzy, którzy chcieliby się specjalizować w tej dziedzinie. Problemem jest też dostęp do najnowocześniejszych technologii. W diagnostyce dokonuje się szybki postęp, a sprzęt i technologie, których używamy, są coraz droższe. Zatem trudno powiedzieć,

że nakłady są wystarczające. Jeżeli porównujemy wy cenę naszych procedur np. z Czechami, pozostajemy w tyle. Nie mówię już o porównaniu z krajami Europy Zachodniej.

Szerokim frontem wchodzi chirurgia małoinwazyjna, która jest bardziej kosztochłonna, bo wymaga więcej różnego rodzaju sprzętu jednorazowego, więcej skomplikowanej aparatury. Zmieniają się wskazania i zalecenia odnośnie prawidłowego diagnozowania i włączania nowych technologii, jak np. PET, który przed operacją powinien być dzisiaj wykonany praktycznie u każdego pacjenta. Tymczasem oczekiwanie na to badanie sięga czasami miesiąca, półtora. Traci to sens, w związku z czym niejednokrotnie rezygnujemy z tych badań. Trzeba sobie uzmysłowić, że nowoczesna medycyna jest, niestety, bardzo kosztochłonna. Tego nie da się zmienić, ale za tym idzie większa efektywność leczenia i bezpieczeństwo pacjentów. To kosztuje.

***Większa efektywność i większa nadzieja dla pacjentów...***

Jak zaczynałem zajmować się chirurgią, wykonywaliśmy tzw. operacje zwiadowcze. Wydawało nam się, że może uda nam się chorego zoperować. Jak to się mówi popularnie: chory był „otwierany i zamykany”, bo w czasie operacji okazywało się, że nic się nie da zrobić. To było nawet 40 proc. operacji. Dziś to ułamek procenta. Sytuacja zmieniła się dzięki nowoczesnym technologiom. Jest tomografia komputerowa, rezonans, PET, nowoczesne endoskopy. Za czasów mojego życia zawodowego to wszystko, na moich oczach, powstawało, rozwijało się i jest coraz bardziej ulepszane. Mamy symulacje komputerowe, które też ułatwiają proces leczenia, szczególnie w chirurgii. W tej chwili są oprogramowania, gdzie w oparciu o tomografię komputerową jesteśmy w stanie na drukarce wydrukować płuco z tymi elementami anatomicznymi i ze zmianą, którą możemy dokładnie obejrzeć. Postęp dokonuje się na naszych oczach. Pewnie za 10 lat rozwiązania, które dziś nam się marzą, wejdą do codziennej praktyki. Dziś mamy technologię dotarcia do guzka, który jest głęboko w płucu, w taki sposób i w oparciu o takie oprogramowanie, które jest w GPS-ie. W podobny sposób można dojść guzka i pobrać z niego materiał. Dziś są też technologie, że po wprowadzeniu odpowiedniej sondy wykonuje się termoablację, bez konieczności nakłuwania. Już w tej chwili używane są roboty do operacji i do endoskopii. Te technologie w krajach zamożnych są już w powszechnym użyciu. U nas powoli także są wprowadzane, jednak te najbardziej zaawansowane technologie pewnie jeszcze długo nie będą dostępne.

*Rozmawiała: Anna Koprzas-Fijołek*

# Chemioimmunoterapia wydłuża życie

ROZMOWA Z **DR N. MED. IZABELĄ CHMIELEWSKĄ**  
Z KATEDRY I KLINIKI PNEUMONOLOGII, ONKOLOGII  
I ALERGOLOGII UM W LUBLINIE.

## **Co wyróżnia drobnokomórkowego raka płuca i jakie są największe wyzwania, jeśli chodzi o diagnostykę chorych z tym nowotworem?**

Rak drobnokomórkowy jest najcięższą postacią raka płuca, ponieważ to choroba bardzo agresywna, często daje przerzuty i szybko doprowadza do pogorszenia stanu sprawności pacjenta. Pacjenci z rakiem drobnokomórkowym trafiają do nas zazwyczaj w gorszym stanie, często z wyniszczeniem nowotworowym, silnymi dolegliwościami bólowymi i przerzutami odległymi najczęściej w mózgu, kościach, wątrobie, nadnerczach. 80 proc. chorych trafia do nas w momencie choroby rozsiaanej, przerzutowej, kiedy radykalne leczenie w postaci chemioradioterapii jest niemożliwe do zastosowania i pozostaje nam leczenie paliatywne. Problemem jest gwałtowny postęp choroby, który często uniemożliwia skuteczne leczenie. Dlatego diagnostyka powinna być szybka. Musimy mieć jednak wykonane badania obrazowe, czyli tomografię komputerową, i badanie histopatologiczne. Pobranie materiału do badania histopatologicznego najczęściej wykonujemy za pomocą bronchoskopii z zastosowaniem wewnątrzoskrzelowego USG.

## **Jak długo maksymalnie powinna trwać diagnostyka?**

Na szczęście od niedawna lekarze rodzinni mają już możliwość zlecenia tomografii komputerowej w sytuacji podejrzenia choroby nowotworowej płuc. To bardzo dobra decyzja, która przyspieszy postawienie diagnozy. Oczekiwanie na tomografię komputerową często było wydłużone z powodu kolejek do lekarza specjalisty, gdyż tylko on mógł zlecić to badanie. Teraz pacjent po wykonaniu tomografii od razu trafi do lekarza specjalisty i ścieżka zdecydowanie się skraca.

Czas od momentu pobrania wycinków do rozpoczęcia leczenia nie powinien być dłuższy niż 28 dni. Niestety, zdarza się, że na badanie histopatologiczne czekamy miesiąc, ponieważ histopatologów i patomorfologów

brakuje. Obłożenie pracą wydłuża czas oczekiwania na wyniki.

## **Co można zrobić, aby zmienić „ścieżkę” pacjenta, by przełożyło się to na poprawę wyników leczenia?**

Gdy do lekarza POZ przychodzi pacjent, który ma w wywiadzie palenie papierosów i takie objawy jak uporczywy kaszel, krwioplucie, chudnięcie, utrata apetytu, lekarz powinien zlecić tomografię komputerową. Również pacjenci nie powinni zwlekać ze zgłoszeniem się do lekarza.

I druga rzecz: pacjent z nieprawidłowym wynikiem TK powinien być od razu kierowany do ośrodka, który może dalej poprowadzić diagnostykę. Pamiętajmy, że w przypadku podejrzenia choroby nowotworowej pacjent nie powinien trafić do onkologa, tylko do pulmonologa lub torakochirurga, który pobierze materiał do badania. Onkolog, aby rozpocząć leczenie, musi mieć potwierdzenie choroby nowotworowej w badaniu histopatologicznym.

## **W większości przypadków diagnoza raka drobnokomórkowego pada już w momencie rozsiewu choroby, kiedy nie jest możliwe leczenie radykalne. W pierwszej linii obecnie jest już dostępna immunoterapia. Jakie jest jej miejsce w leczeniu?**

W zaawansowanym stadium raka drobnokomórkowego, w stopniu czwartym bądź w stadium choroby rozległej, kiedy nie możemy zastosować chemioradioterapii, czyli nie możemy naświetlić pacjenta, aby zmniejszyć rozmiar guza, mamy do dyspozycji świetne połączenia chemio- i immunoterapii. To chemioterapia oparta na pochodnych platyny oraz immunoterapia: obecnie jest to atezolizumab, a być może wkrótce będzie również dostępny durwalumab, który może być podawany nie tylko z karboplatiną, ale również z cisplatiną. Poszerzy to tym samym możliwości personalizacji leczenia chorych na DRP. Jest to leczenie zarezerwowane dla pacjentów w bardzo



***W badaniu CASPIAN mamy już obserwacje trzyletnie: po trzech latach stosowania immunochemioterapii żyje prawie trzykrotnie więcej pacjentów niż tych, którzy otrzymali wyłącznie chemioterapię.***

FOT. ARCHIWUM PRYWATNE

dobrym stopniu sprawności (stopniów sprawności 0 lub 1 w klasyfikacji 5-stopniowej) i nie mają przeciwwskazań do immunoterapii. Mamy szansę na zastosowanie leczenia, które przynajmniej o dwa miesiące wydłuży życie pacjentów z tą ciężką postacią choroby.

Zastosowanie immunochemioterapii jest oparte na wynikach dwóch badań: IMPower133 i CASPIAN. W obydwu wykazywano skuteczność immunochemioterapii: w badaniu IMPower133 z atezolizumabem, a w badaniu CASPIAN z durwalumabem. Pacjenci otrzymują leczenie skojarzone trzema lekami przez cztery cykle, co stanowi około trzy miesiące leczenia skojarzonego. Następnie immunoterapia jest podawana podtrzymująco do czasu progresji choroby: dopóki pacjent odnosi korzyść z leczenia otrzymuje atezolizumab bądź durwalumab (który być może wkrótce będzie również w Polsce refundowany).

### ***Jakich efektów można spodziewać się dzięki leczeniu durwalumabem?***

Badania IMPower 133 i CASPIAN były bardzo podobnie skonstruowane; jedyną różnicą był wybór chemioterapii. W przypadku połączenia z durwalumabem to lekarz decydował, jaki schemat chemioterapii wybrać: czy powinna być to cisplatyna czy karboplatyna; większość lekarzy wybierała karboplatynę. W przypadku durwalumabu i badania CASPIAN mamy już obserwacje trzyletnie. Widzimy w nich, że po trzech latach stosowania immunochemioterapii żyje prawie trzykrotnie więcej pacjentów niż tych, którzy otrzymali wyłącznie chemioterapię.

### ***Zastosowanie immunoterapii to pierwszy przełom w leczeniu pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca?***

Tak, jest to przełom. Wcześniej wszystkie prowadzone badania nie przynosiły żadnego efektu, kończyły się wynikami negatywnymi. Jest to pierwsze leczenie, które tak naprawdę stało się już standardem. W amerykańskich

i europejskich zaleceniach jest ono rekomendowane w pierwszej linii. Również polskie zalecenia jednoznacznie mówią, że tak powinniśmy leczyć pacjentów.

### ***Wspominała Pani, że w przypadku zastosowania durwalumabu lekarze mieli możliwość wyboru chemioterapii (cisplatyna lub karboplatyna). Czy ten wybór miał znaczenie dla pacjentów?***

Zgodnie ze wskazaniami, durwalumab można podawać zarówno z karboplatyną, jak z cisplatyną, co daje możliwość personalizacji leczenia. Te dwa chemioterapeutyki mają w zasadzie podobną skuteczność, natomiast mogą mieć różne powikłania. Jeśli chodzi o karboplatynę, to powoduje ona więcej powikłań w postaci małopłytkowości, natomiast cisplatyna może częściej powodować nudności, wymioty, neuropatię czy toksyczność nefrologiczną. Karboplatyna wymaga także mniejszej ilości podawania płynów, co jest dobrym wyborem w przypadku pacjentów obciążonych kardiologicznie, których nie należy przewadniać. Wybór należy dostosować do pacjenta; lekarz będzie miał dowolność – to duża zaleta.

### ***Czy w przypadku chorych na drobnokomórkowego raka płuca mamy czynniki prognostyczne/predykcyjne?***

Nie wykazano, żeby którykolwiek z czynników predykcyjnych, takich jak PD-L1 czy TMB (obciążenie mutacyjne), wpływał na skuteczność leczenia. Nie oznaczamy tych czynników w przypadku raka drobnokomórkowego. Na razie nie wiemy nic na temat grup pacjentów, którzy szczególnie skorzystaliby z dodania immunoterapii.

### ***Jak w takim razie kwalifikuje się chorych do immunoterapii?***

Jeśli pacjent jest w dobrym stanie sprawności, nie ma przeciwwskazań do zastosowania immunoterapii, to jest kandydatem do leczenia skojarzonego z immunoterapią. Jeżeli występują u niego choroby autoimmunologiczne (zwłaszcza dotyczące układu nerwowego), przerzuty do centralnego układu nerwowego, pacjent jest w złym stopniu sprawności, to wówczas nie ma możliwości zastosowania immunoterapii, ponieważ nie przyniosłaby ona korzyści. Takiego chorego leczymy w sposób zachowawczy: karboplatyną i etopozydem w standardowym schemacie. ➤

➤ **Jakie są Pani doświadczenia: czy rzeczywiście widać u pacjentów wydłużenie życia?**

Mamy pacjentów, u których stosujemy chemioimmunoterapię już ponad rok; widzimy, że to leczenie jest skuteczne, choć oczywiście nie u wszystkich, bo jest to nowotwór bardzo złośliwy: po trzech latach żyje zaledwie 15 proc. chorych, którzy rozpoczęli leczenie. Natomiast cały czas jest to grupa dużo większa niż pacjentów, którzy pozostają w obserwacji po zastosowaniu samej chemioterapii.

**W jaki sposób będzie można różnicować pacjentów do terapii, jeśli chodzi o atezolizumab i durwalumab?**

Te dwa leki mają bardzo podobny mechanizm działania. Będziemy mieć podobną sytuację jak w drugiej linii niedrobnokomórkowego raka płuca, gdzie mamy do dyspozycji atezolizumab i niwolumab. Mamy doświadczenia zarówno w stosowaniu atezolizumabu jak durwalumabu, który już podajemy w leczeniu konsolidującym u pacjentów w trzecim stopniu raka niedrobnokomórkowego po chemioradioterapii. Wiemy, jakie mogą być powikłania obu leków, są one dosyć podobne, również ich skuteczność jest podobna. Myślę, że poszerzy się wachlarz leków, zgodnie ze standardami światowymi. Lekarz będzie dostosowywał leczenie do pacjenta.

**Wspomniała Pani, że działania niepożądane są już dobrze znane, a czy znają je również lekarze rodzinni, czy mają wiedzę, że dany objaw może być działaniem niepożądanym immunoterapii?**

Immunoterapia jest coraz powszechniej stosowana; myślę, że lekarze rodzinni, także specjaliści, z którymi współpracujemy: endokrynolodzy, gastrologi, nefrologi, są coraz bardziej świadomi mechanizmów tej terapii. Myślę, że lekarze rodzinni mogą poradzić sobie z powikłaniami, które nie wymagają odstawienia leku i przerwania terapii; np. w przypadku niedoczynności tarczycy czy niewielkich powikłań skórnych. Jednak w przypadku immunoterapii zdarzają się również powikłania zagrażające życiu, jak np. ciężkie zapalenia płuc, zapalenia wątroby, zapalenie jelit, które wymagają hospitalizacji, najlepiej w ośrodku, który ma do czynienia z immunoterapią i wie, że pierwszymi lekami, które należy zastosować, aby odwrócić zapalenie wywołane immunoterapią, są sterydy i należy też zmniejszyć burzę cytokinową wywołaną przez immunoterapię. Dzięki współpracy z lekarzami rodzinnymi mamy możliwość szybciej wykryć powikłania. Im szybciej to się stanie, w niższym stopniu zaawansowania, tym większa szansa, by zapobiec przerwaniu terapii. Kiedy powikłania są wykryte w stopniu trzecim lub czwartym, często konieczne jest zakończenie leczenia.

*Rozmawiała: Katarzyna Pinkosz*



## Nie wszyscy korzystają z optymalnego leczenia

FOT. ARCHIWUM PRYWATNE

ROZMOWA Z **PROF. DR. HAB. N. MED. RODRYGIEM RAMLAU**, DYREKTOREM INSTYTUTU ONKOLOGII I KIEROWNIKIEM KLINIKI ONKOLOGII UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU, CZŁONKIEM ZARZĄDU POLSKIEJ GRUPY RAKA PŁUCA.

**Jest już dostępna w Polsce pierwsza immunoterapia w leczeniu konsolidującym miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego NDRP, bez przerzutów, po jednoczesnej radiochemioterapii. Jakie są korzyści z takiego leczenia, w jaki sposób ma ono szansę zmienić losy pacjentów?**

Radiochemioterapia jest leczeniem dedykowanym chorym, w przypadku których mamy szansę na terapię radykalną. Choroba znajduje się u nich w stadium miejscowego (regionalnego) zaawansowania, czyli z wykluczeniem przerzutów odległych.

Kilka lat temu zostało bardzo pozytywnie zakończone międzynarodowe badanie kliniczne PACIFIC. Twórcy tego badania, prezentując przed kilkoma laty jego wy-

niki, stwierdzili, że – tak jak badanie nazywa się PACIFIC, tak dzięki uzyskanym wynikom nadchodzi tsunami w postępowaniu onkologicznym w odniesieniu do chorych na NDRP. To wręcz przełomowe badanie kliniczne: w bardzo istotny i znamieny statystycznie sposób udało się wydłużyć przeżycie chorych i czas wolny od progresji – dzięki zastosowaniu immunoterapii jako leczenia podtrzymującego (konsolidującego) po wykonanej jednoczasowej radiochemioterapii. Pozytywne wyniki badań zostały potwierdzone w tegorocznej publikacji obejmującej 5-letni czas obserwacji chorych uczestniczących w badaniu klinicznym.

Ważne jest to, że chemioterapia musi być podawana łącznie z napromienianiem, a nie – jak to się dzieje w większości polskich ośrodków – w sposób sekwencyjny, czyli najpierw chemioterapia, a później radioterapia. Nie są to kandydaci do tego nowoczesnego leczenia. Leczenie podtrzymujące, konsolidujące, jest przeznaczone tylko dla tych chorych, u których uzyskano pozytywny efekt terapeutyczny po zastosowaniu jednoczasowej radiochemioterapii. Można u nich zastosować durwalumab: lek immunokompetentny, który doprowadził do przełomowych wyników badania PACIFIC. Dziś takie leczenie jest możliwe w Polsce w ramach programu lekowego.

### ***Czy to leczenie w Polsce jest stosowane u wszystkich pacjentów, którzy mogliby osiągnąć z niego korzyści?***

Nie. Problemem jest to, że w Polsce nadal jedynie ok. 50 proc. pacjentów z nowotworami złośliwymi – mówię tu o wszystkich nowotworach złośliwych – ma dostęp do leczenia kompleksowego, w skład którego wchodzi chemioterapia, radioterapia, leczenie biologiczne, immunoterapia. W krajach Unii Europejskiej ponad 30 proc. chorych z rozpoznaniem NDRP w trzecim stadium zaawansowania jest poddawanych jednoczasowej radiochemioterapii. W Polsce ten odsetek wciąż nie przekracza 10 proc. Jesteśmy daleko za standardami, które staramy się wprowadzić.

Przyczyn jest wiele. Jedną z najpoważniejszych jest brak dostępności i niewydolność ośrodków radioterapii. Dążymy do tego, by powstało ich więcej szczególnie w uniwersyteckich klinikach onkologii, które bez nowoczesnych zakładów radioterapii nie są w stanie wprowadzić kompleksowego nowoczesnego leczenia onkologicznego, w tym jednoczasowej radiochemioterapii chorych na NDRP.

### ***Kto może być poddany jednoczasowej radiochemioterapii? To leczenie bezpieczne dla pacjenta?***

Sposób leczenia zależy od wielu czynników, klasyfikacja do terapii onkologicznej wymaga zespołu specjalistów. W zdecydowanej większości przypadków diagnostyka

wstępna i poszerzona odbywa się na podstawie karty DILO. Proces stawiania diagnozy powinien być zakończony konsylium, w którym biorą udział torakochirurg, onkolog kliniczny, radioterapeuta, patolog. Na podstawie przeprowadzonych badań widzimy, o jakim stadium zaawansowania procesu nowotworowego mówimy. Od tego zależy późniejszy kierunek możliwości leczenia – czy będzie to leczenie radykalne, czy paliatywne. W przypadku radiochemioterapii kontynuowanej immunoterapią istnieje konieczność wykluczenia przerzutów odległych. Wymagane jest też przeprowadzenie dodatkowych badań wydolnościowych, jak spirometria, a także badań kardiologicznych, weryfikujących układ krążenia. Ważny jest też stan sprawności pacjenta, czy w ostatnim czasie nie stracił zbyt dużo na wadze, czy nie ma istotnych przeciwwskazań do tego typu leczenia oraz niestabilnych chorób współistniejących. Konsultacja i kwalifikacja pacjenta do leczenia skojarzonego to proces bardzo złożony, wymagający dużej precyzji i zaangażowania zespołu specjalistów.

### ***Jak usprawnić ścieżkę diagnostyczno-terapeutyczną pacjentów, żeby mogli w większym stopniu korzystać z tej metody leczenia, dającej im szansę wyleczenia?***

Planem specjalistów od lat zajmujących się leczeniem chorych na raka płuca jest stworzenie tzw. Lung Cancer Unitów, które w sposób wysoko profesjonalny mogą zaoferować pacjentom takie leczenie, jakie powinno być prowadzone zgodnie z obowiązującymi standardami. Musimy też walczyć o skrócenie czasu od pojawienia się pierwszych objawów procesu nowotworowego do rozpoznania. Niestety, nadal ponad 50 proc. chorych w momencie postawienia diagnozy ma potwierdzone przerzuty odległe – a w czwartym stopniu zaawansowania nie jesteśmy w stanie zaoferować leczenia o charakterze radykalnym, dającego szansę na wyleczenie.

Bardzo ważna jest też rozbudowa sieci ośrodków radioterapii oraz włączenie do niej klinik onkologii Uniwersytetów Medycznych. Usprawniłoby to nasze działania – byłibyśmy ośrodkami, które stwarzają możliwość kompleksowego leczenia pacjentów chorych na raka płuca. Będziemy również gwarantem szkoleniowym młodej kadry radioterapeutów. Dzisiejsza onkologia polega na kompleksowym leczeniu naszych pacjentów. Poprawa wyników odległych, dotyczących czasu przeżycia całkowitego, czasu wolnego od progresji jest możliwa tylko w jednostkach wysokospecjalistycznych, które dysponują pełnym pakietem postępowania onkologicznego, jak chirurgia, bardzo nowoczesna radioterapia, leczenie systemowe. Z dużym zaangażowaniem zabiegamy o stworzenie takich ośrodków, gdyż tylko wtedy będzie możliwe optymalne leczenie pacjentów onkologicznych w Polsce.

*Rozmawiała: Katarzyna Pinkosz*

# Terapia adjuwantowa: przełom w leczeniu radykalnym

ROZMOWA Z **PROF. DR. HAB. N. MED. DARIUSZEM M. KOWALSKIM**, KIEROWNIKIEM ODDZIAŁU ZACHOWAWCZEGO KLINIKI NOWOTWORÓW PŁUCA I KLATKI PIERSIOWEJ NARODOWEGO INSTYTUTU ONKOLOGII – PIB W WARSZAWIE, PREZESEM POLSKIEJ GRUPY RAKA PŁUCA.

*Tylko u niewielkiej grupy chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) można wykonać radykalną operację chirurgiczną. Taka operacja nie jest jednak równoznaczna z wyleczeniem raka płuca?*

Na całym świecie odsetek chorych kwalifikowanych do operacyjnego leczenia radykalnego nie jest wysoki: nie przekracza 20 proc.; w Polsce to maksymalnie 15 proc. W niskich stopniach zaawansowania raka płuca – pierwszym, drugim oraz trzecim – leczenie chirurgiczne jest leczeniem z wyboru, stosuje się je, jeśli pacjent nie ma do niego przeciwwskazań. Po wykonaniu zabiegu, z uzyskanego materiału określany jest stopień zaawansowania nowotworu; bierze się pod uwagę wielkość guza, liczbę zajętych węzłów chłonnych, status naciekania opłucnej, naczyń chłonnych, naczyń krwionośnych.

W zależności od tego kwalifikujemy chorego do tzw. leczenia uzupełniającego. Jest ono podawane po to, by zwiększyć szansę wyleczenia. Niestety, w przypadku NDRP, nawet będącego w niskim stopniu zaawansowania, i wykonania radykalnej operacji, prawdopodobieństwo wznowy jest dość wysokie. Szacuje się, że w przy pierwszym stopniu zaawansowania (jeśli nie podajemy leczenia uzupełniającego), ryzyko nawrotu wynosi ok. 10-15 proc. W przypadku nowotworu w drugim stopniu zaawansowania ryzyko wzrasta do 20-30 proc., a w trzecim stopniu nawet do 60-70 proc. Dlatego powinien być zastosowany każdy element dodatkowego leczenia, który będzie zwiększał szansę wyleczenia.

Do tej pory standardową metodą u chorych zoperowanych radykalnie była chemioterapia uzupełniająca, która w ciągu 5 lat zwiększała o ok. 5 proc. szansę na wyleczenie.

*5 proc. to jednak stosunkowo niewiele. Jest już zarejestrowana pierwsza w Europie terapia adjuwantowa dla chorych z NDRP po radykalnej operacji chirurgicznej. Którzy pacjenci powinni być poddani takiemu leczeniu i jak to zmieniłoby ich szanse na wyleczenie?*

To leczenie jest przełomem. Z terapii mogliby skorzystać chorzy po radykalnej operacji, mający raka gruczołowego (to ok. 60 proc. operowanych) oraz mutację aktywującą w genie *EGFR*. Takich chorych jest maksymalnie ok. 15 proc.

Przełomowe okazały się wyniki badania ADAURA, przedstawione w 2020 roku podczas kongresu ASCO; do dziś były one wielokrotnie aktualizowane. W badaniu brali udział chorzy z NDRP mający mutację w genie *EGFR*, w stopniu zaawansowanym od 1B do 3A, po radykalnej operacji. Byli przydzielani losowo do leczenia uzupełniającego ozymertynibem – inhibitorem kinazy tyrozynowej trzeciej generacji, hamującym domenę wewnątrzkomórkową receptora *EGFR*. To bardzo nowoczesny lek, który był podawany przez trzy lata (w ramieniu kontrolnym chorzy pacjenci otrzymywali placebo). Badanie ADAURA już dwa lata temu zrobiło niesamowitą furorę, gdyż wykazało ogromną redukcję ryzyka nawrotu; średnio sięgnęło ono prawie 80 proc., a było jeszcze wyższe u pacjentów z wyższymi stopniami zaawansowania: drugim i trzecim – tam ryzyko wznowy choroby zmniejszyło się aż o prawie 90 proc.!

*Czy chorych z tym podtypem nowotworu coś wyróżnia?*







FOT. TOMASZ ADAMASZEK

W populacji kaukaskiej odsetek występowania tej mutacji sięga ok. 15 proc. To specyficzna populacja, mutację w genie *EGFR* zwykle mają chorzy, którzy nie palili papierosów lub palili mało i krótko; częściej zdarza się ta mutacja u kobiet; raczej u młodszych chorych.

Ta grupa pacjentów charakteryzuje się też tym, że jest u nich większe ryzyko pojawienia się przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym – choć nie tak duże, jak mających rearanżację w genie *ALK* czy *ROS-1*. Pojawienie się i rozwój przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym w stadium choroby rozsianej dramatycznie pogarsza rokowanie chorych. Badanie ADAURA wykazało, że zastosowanie leczenia uzupełniającego z ozymertynibem również znamienne redukuje ryzyko rozwoju przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego.

### **Ozymertynib jest już w Polsce refundowany, ale nie w tym wskazaniu...**

Ozymertynib jest refundowany w Polsce na razie tylko w leczeniu paliatywnym, czyli w stadium rozsiewu –

w pierwszej linii leczenia u pacjentów z mutacją aktywującą w genie *EGFR* albo u chorych, którzy otrzymali inhibitor kinazy tyrozynowej pierwszej lub drugiej generacji (gefitynib, erlotynib, afatynib, dakomitynib), jednak doszło do progresji choroby, której mechanizmem było pojawienie się mutacji *T790M* w genie kodującym *EGFR*. Mówimy tu jednak o leczeniu paliatywnym, kiedy staramy się wydłużyć życie chorych, poprawić jego jakość.

W przypadku zastosowania ozymertynibu po leczeniu radykalnym mówimy o zwiększeniu szansy na wyleczenie. Lek w tym wskazaniu jest zarejestrowany w USA i Europie, rekomendowany przez towarzystwa naukowe, w tym NCCN, ASCO i ESMO. My – onkolodzy, pneumonolodzy, Polska Grupa Raka Płuca – mamy nadzieję, że lek znajdzie się na kolejnej liście leków refundowanych, modyfikującej program lekowy leczenia raka płuca. Był-

***Badanie ADAURA już dwa lata temu zrobiło niesamowitą furorę: wykazało ogromną redukcję ryzyka nawrotu; średnio sięgnęło ono prawie 80 proc., a było jeszcze wyższe u pacjentów z wyższymi stopniami zaawansowania: drugim i trzecim – tam ryzyko wznowy choroby zmniejszyło się aż o prawie 90 proc.!***

by to kolejny element leczenia radykalnego – podobnie jak durwalumab w leczeniu konsolidującym po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii. To będzie kolejne wskazanie do leczenia radykalnego, bardzo znamienne zwiększające szansę na wyleczenie tych chorych.

### ***Konieczna będzie też zmiana ścieżki diagnostycznej pacjentów, to znaczy oznaczanie mutacji w genie EGFR po wykonaniu operacji chirurgicznej w leczeniu radykalnym?***

Do tej pory badania identyfikujące określone zaburzenia molekularne były wykonywane u chorych kwalifikowanych do leczenia paliatywnego.

Obecnie mamy pierwsze wskazanie do leczenia uzupełniającego w leczeniu radykalnym. Oprócz badań histopatologicznych, immunohistochemicznych, które umożliwiają rozpoznanie podtypu raka niedrobnokomórkowego, będziemy musieli – w materiale pooperacyjnym, którego jest zdecydowanie więcej niż po bronchoskopii – wykonywać badania molekularne, a co najmniej oznaczać status genu *EGFR*. Oczywiście jesteście do tego przygotowani.

Rozmawiała: Katarzyna Pinkosz

Reklama w wersji  
tylko dla lekarzy