

Klasyczną chemioterapię często porównywano z nalotami dywanowymi: tam także przypadek decydował o tym, w które miejsce spadnie zrzucona z samolotu bomba. Militarne metafory są tu uprawnione — w końcu pierwsze chemioterapeutyki wywodziły się z bojowych środków trujących. A te, pacyfikując nowotwór, jednocześnie uszkadzały zdrowe komórki. Taktyka walki z nowotworem radykalnie zmieniła się, gdy zastosowano leki celowane, precyzyjne jak dobrze wyszkolony snajper.



Cel molekularny ważniejszy od leku — dekada stosowania terapii celowanych

Dziesięciolecie stosowania leków celowanych to dobra okazja, by zastanowić się, czy ich wprowadzenie zawsze wpływało na zmianę rokowania. Od czego naprawdę zależy skuteczność tych leków? Przez wiele lat stosowania klasycznej chemioterapii przywykliśmy do faktu, że mniejsze lub większe działania niepożądane występują właściwie zawsze. Używając terminologii farmakologicznej — współczynnik terapeutyczny, czyli stosunek dawki wywołującej efekt terapeutyczny do dawki śmiertelnej, ma dla leków przeciwnowotworowych prawdopodobnie najmniejszą wartość ze wszystkich stosowanych substancji leczniczych. Kiedy ampicylina zostanie czterokrotnie przedawkowana, być może chory doświadczy nudności lub biegunki. Co jednak się stanie, gdy chory na raka jądra zamiast dawki cysplatyny wynoszącej, jak w programie BEP, 100 mg/m² otrzyma jej cztery razy więcej? Odpowiedź jest oczywista i przez dziesiątki lat najpierw chemioterapeuci, a później onkolodzy kliniczni wiedzieli, że lecząc chorych, stąpają po cienkiej linii, a lek, żeby pomóc, musi też zaszkodzić. Wiedzieli jednak także, że bilans zysków i szkód był na ogół dodatni: w przeciwnym razie leki tylko szkodziłyby, zamiast pomagać. Zawsze jednak chcieliśmy posiadać w walce z nowotworami broń inteligentną i precyzyjną

— uderzającą dokładnie tam, gdzie znajduje się wróg. Niestety, leczenie onkologiczne atakowało zupełnie „na ślepo”.

Przełom — leki celowane

Nadzieja na zmianę pojawiła się wraz z rozwojem nauk podstawowych — biologia molekularna dostarczyła danych pozwalających na identyfikację krytycznych zaburzeń w komórkach nowotworowych, czyli takich, które warunkują proliferację, a nawet sam proces kancerogenezy.

Rok 2001 był przełomowy: w marcu po błyskawicznej, bo trwającej zaledwie dwa miesiące, analizie amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) na podstawie wyłącznie wyników badań II fazy bez grupy kontrolnej zaaprobowała imatynib do leczenia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową oporną na interferon. Proces rejestracyjny był formalnością, ponieważ skuteczność leku nie budziła żadnych wątpliwości. Było też wiadomo, dlaczego lek jest

dobry: imatynib blokuje aktywność produktu białkowego nieprawidłowego, fuzyjnego genu *BCR/ABL*, którego powstanie jest prawdopodobnie najważniejszym zjawiskiem molekularnym, warunkującym kancerogenezę w tym nowotworze. Dopiero później w badaniu III fazy wykazano, że u chorych z nowo rozpoznaną białaczką prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej remisji cytogenetycznej po podaniu imatynibu przekracza 80% i jest prawie osiem razy większe niż to, które obserwowano podczas stosowania terapii interferonem i cytarabiną. Co najważniejsze, odpowiedzi te były długotrwałe.

Wprowadzenie imatynibu wyraźnie poprawiło rokowanie w przewlekłej białaczce szpikowej, a liczba przeszczepień szpiku kostnego, które wcześniej były jedyną metodą radykalnego leczenia tej choroby, zaczęła maleć. Wtedy właśnie pojawił się termin „terapia celowana” albo

Ciąg dalszy na następnej stronie

Dr hab. n. med. Piotr Potemski

jest absolwentem i profesorem Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, specjalistą w dziedzinie chorób wewnętrznych i onkologii klinicznej. Pełni funkcję kierownika Kliniki Chemioterapii Nowotworów Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz przewodniczącego Oddziału Łódzkiego Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. Jest także przewodniczącym Komisji Inicjatyw Klinicznych w Polskim Towarzystwie Onkologii Klinicznej i ekspertem Grupy Molekularnej przy PTOK. Jego zainteresowania naukowe dotyczą między innymi czynników predykcyjnych dla terapii ukierunkowanych molekularnie w onkologii.



Ciąg dalszy ze strony 9

— jak mówi się obecnie — „ukierunkowana molekularnie”.

Rok później ten sam lek uzyskał także rejestrację w terapii nieoperacyjnego nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), a czas życia chorych wydłużył się kilkakrotnie. Spektakularne efekty obserwowane również i w tym wskazaniu wynikały z tego, że w większości przypadków kancerogeneza GIST zależy od mutacji aktywującej genu *KIT*, a aktywność produktu białkowego nieprawidłowego genu jest hamowana właśnie przez imatynib.

Lek wpływa oczywiście także i na komórki prawidłowe, mogąc powodować liczne działania niepożądane. Utożsamianie więc pojęcia terapii celowanej z wybiórczym działaniem leku na nowotwór i oszczędzaniem zdrowych tkanek, nawet w tych dwóch nowotworach nie ma żadnego związku z rzeczywistością. Sukces imatynibu, a później i innych inhibitorów kinaz tyrozynowych, w przewlekłej białaczce szpikowej i GIST zależał od tego, że leki te były nakierowane na konkretny cel molekularny o kluczowym znaczeniu dla powstawania i rozwoju danego nowotworu. Tak dobry punkt uchwytu leku sprawia, że przeprowadzenie badań III fazy staje się właściwie niepotrzebne — aktywność leku jest oczywista nawet po podaniu go małej grupie chorych. W GIST badania III fazy porównującego imatynib z najlepszym leczeniem objawowym nigdy zresztą nie przeprowadzono i to nie dlatego, że nowotwór występuje rzadko. Byłoby ono niemożliwe pod względem etycznym, ponieważ w badaniu II fazy u 2/3 chorych uzyskano obiektywną odpowiedź na terapię, a mediana czasu trwania odpowiedzi była większa niż 2 lata.

Leki celowane o korzystnym czynniku predykcyjnym

Niestety, znalezienie krytycznie ważnego celu molekularnego zdarza się rzadko. Opracowano zatem leki, których punkt uchwytu jest obecny tylko u niektórych chorych i przed rozpoczęciem terapii konieczne jest sprawdzenie jego obecności. Najlepszymi przykładami tej grupy leków celowanych są rituksymab — przeciwciało blokujące antygen CD20 obecny na powierzchni komórek niektórych chłoniaków oraz trastuzumab — przeciwciało hamujące aktywność receptora HER2, który ulega nadekspresji u około 25% chorych na raka piersi. Trzeba jednak pamiętać, że te cele molekularne nie są niezbędne w procesie kancerogenezy lub proliferacji. W związku z tym leki te, pomimo obecności celu molekularnego, u znacznej części chorych nie są efektywne. Na przykład, odpowiedź na trastuzumab obserwuje się tylko u połowy chorych z nadekspresją HER2. Ponadto nieuchronnie wydaje się wykształcenie przez nowotwór mechanizmów neutralizujących wpływ leku. Takie leki w monoterapii są mało skuteczne i w związku z tym stosuje się je na ogół w skojarzeniu z klasyczną chemioterapią.

Ponieważ mechanizm ich działania nie wywołuje spektakularnej skuteczności, konieczne jest przeprowadzenie badań III fazy, które stanowią podstawę rejestracji. Zarówno dla rituksymabu, jak i trastuzumabu udowodniono jednak, że leki te skojarzone z chemioterapią wpływają na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego. Dodanie rituksymabu do chemioterapii CHOP istotnie poprawia rokowanie u chorych na rozlane chłoniaki z dużych limfocytów B, zwiększając odsetek wieloletnich przeżyć o około 15%. Trastuzumab jest w tym względzie mniej skuteczny, mimo że nadekspresję HER2 uznaje się za czynnik istotnie zmieniający biologię raka piersi. Jednak mimo wszystkich ograniczeń skuteczność tej grupy leków celowanych, chociaż znacznie mniejsza niż na przykład imatynibu w terapii GIST, nie budzi na ogół wątpliwości.

Leki celowane bez korzystnego czynnika predykcyjnego

Ostatnią i największą grupę leków ukierunkowanych molekularnie stanowią środki, dla których nie znaleziono korzystnego czynnika predykcyjnego. Od klasycznej chemioterapii różni je wyłącznie mechanizm działania polegający nie na prymitywnym niszczeniu DNA, lecz na wyszukaniu blokowaniu szlaków metabolicznych na poziomie receptorów błonowych lub wewnątrzkomórkowych białek przekazywujących sygnały. Nowoczesność mechanizmu działania nie ma jednak żadnego związku z ich skutecznością, ponieważ tak jak klasyczne cytostatyki, leki te stosowane są całkowicie „na ślepo” i nie wiadomo, którzy chorzy odniosą korzyści z terapii. Ich skuteczność, która ze względu na brak krytycznego celu molekularnego może być co najwyżej umiarkowana, ulegnie dodatkowemu zmniejszeniu, ponieważ z braku czynników predykcyjnych leczeni są również chorzy, u których terapia jest całkowicie nieefektywna. Ze stosowaniem niektórych z tych leków wiąże się jeszcze jedno niebezpieczeństwo: w trakcie terapii nowotwór może wykształcić zmiany fenotypowe warunkujące oporność na lek. Mogą one spowodować, że progresja, która nieuchronnie nastąpi, może być gwałtowniejsza, zaś czas przeżycia krótszy.

Przykładami leków bez znanego korzystnego czynnika predykcyjnego są: bewacyzumab, sunitynib w raku nerkowokomórkowym, sorafenib, temsytrolimus i ewerolimus, erlotynib, cetuksymab i panitumumab. Wymienione ograniczenia tłumaczą, dlaczego skuteczność leków z tej grupy musi być wykazywana w badaniach III fazy obejmujących dużą liczbę chorych, a zasadniczym punktem końcowym tych badań powinien być (choć, niestety, nie zawsze jest) czas przeżycia całkowitego. Dane dotyczące tak rozumianej skuteczności dostępne są tylko dla niektórych z tych leków w ściśle określonych wskazaniach. Ponadto ich wpływ na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego jest niewielki (różnice w medianie nie przekraczają kilku miesięcy). Znacznie częściej udaje się natomiast wykazać statystycznie znamienne,

ale klinicznie mało istotne wydłużenie czasu wolnego od progresji i/lub zwiększenie odsetka odpowiedzi obiektywnych. Niestety, bardzo często w badaniach rejestracyjnych nie dokonuje się wystarczająco dokładnej oceny jakości życia chorych, co dodatkowo zmniejsza wartość osiągniętych wyników.

Paradoksalnie, korzystny impuls w dalszym rozwoju tej grupy leków mogą dać ograniczenia finansowania wynikające z analiz farmakoeconomicznych. Ogromny koszt samych leków, brak czynników predykcyjnych i sumarycznie niewielka skuteczność sprawiają, że koszt QALY (*quality-adjusted life gain*) związany z terapią bywa niekiedy astronomicznie duży i przekracza możliwości finansowe nawet zamożnych krajów. To właśnie sprawia, że po okresie ostatnich kilku lat, w którym każda minimalna, lecz istotna statystycznie, choć niekoniecznie klinicznie, różnica w czasie przeżycia całkowitego, a nawet w czasie przeżycia wolnego od progresji, stawała się powodem natychmiastowej rejestracji leku. Może jednak nadejść okres, w którym wymagania odpowiednich instytucji, takich jak FDA czy Europejska Agencja Leków (EMA) wzrosną, zwłaszcza że stosowanie tych leków wiąże się niekiedy z bardzo wyraźną toksycznością. Wydaje się, że ten proces już się rozpoczął: FDA w grudniu 2010 roku rekomendowała usunięcie raka piersi ze wskazań do stosowania bewacyzumabu (wydłużenie czasu wolnego od progresji przy braku jakiegokolwiek wpływu na czas przeżycia całkowitego), a EMA w marcu 2011 roku odrzuciła wniosek o rejestrację panitumumabu skojarzonego z chemioterapią w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (także brak wpływu na czas przeżycia całkowitego).

Leki celowane a klasyczna chemioterapia

Dobry przykład ilustrujący jak lek, który nie miał wystarczającej aktywności w niewyselekcjonowanej populacji chorych, może jednak okazać się wartościowy, stanowi gefitynib u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. W 2003 roku FDA na podstawie danych dotyczących odpowiedzi bezpośrednich zaaprobowała gefitynib do leczenia chorych z nowotworem opornym na chemioterapię. Rok później, ze względu na brak różnicy w czasie przeżycia, rejestrację tę wycofała. Gdy jednak ograniczono populację do kilkunastu procent chorych z guzami wykazującymi obecność mutacji aktywującej *EGFR* (gefitynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej tego receptora), okazało się, że w terapii pierwszej linii gefitynib podwaja, w porównaniu z klasyczną chemioterapią, odsetek odpowiedzi bezpośrednich i czas przeżycia wolnego od progresji.

Brak korzystnych czynników predykcyjnych czasem rekompensowany jest poprzez szukanie czynników negatywnych, czyli eliminowanie chorych, którzy na pewno nie odniosą korzyści z leczenia. Tak na przykład stało się w terapii raka jelita grubego przeciwciałami anty-EGFR. Po wykluczeniu chorych z mutacjami *KRAS* wy-



kazano, że korzyść z zastosowania tych leków jest znacznie większa niż w populacji ogólnej i uzasadnia ich praktyczne zastosowanie w terapii trzeciej linii. Takie postępowanie nie może jednak zastąpić czynników, które pozwalają przewidywać korzystną odpowiedź na terapię.

W sytuacji, kiedy dla danego leku nie znaleziono żadnego molekularnego czynnika predykcyjnego, jedyną drogą jest szukanie czynników klinicznych umożliwiających taki dobór chorych, żeby korzyść odnoszona z leczenia była

jak największa. Takie postępowanie ma jednak wiele wad i niewiele wspólnego z ideą terapii celowanej, choć w praktyce często staje się koniecznością. Przykładem może być proponowane w Polsce zawężenie stosowania sorafenibu w raku wątrobowokomórkowym do grupy chorych ze stopniem wydolności wątroby A w skali Child-Pugh i nowotworem ograniczonym tylko do tego narządu.

W odpowiedzi na postawione na wstępie artykułu pytanie należy stwierdzić, że wartość

leków celowanych w ciągu ostatnich dziesięciu lat uległa znacznej deprecjacji. Terapie celowane stały się właściwie terapiami empirycznymi, a chorych leczy się zwykle na podstawie kryteriów klinicznych, a nie molekularnych. Znalezienie molekularnych czynników predykcyjnych dla leków celowanych jest wielkim wyzwaniem współczesnej onkologii i bezwzględną koniecznością, jeśli terapie te mają wpływać na rzeczywistą poprawę rokowania leczonych przez nas chorych. ■

O bliskich związkach medycyny z prawem: odpowiedzialności zawodowej, cywilnej i karnej, roszczeniach pacjentów, niejasnych procedurach i dylematach etycznych — z prof. dr hab. Teresą Gardocką, Dziekanem Wydziału Prawa Szkoły Wyższej Psychologii Społecznej w Warszawie, rozmawia Małgorzata Stępień.



Dokąd zmierza polskie prawo medyczne i farmaceutyczne?

– Pani Profesor była pomysłodawczynią konferencji naukowej poświęconej związkom prawa z medycyną, która niedawno odbyła się na Wydziale Prawa warszawskiej Szkoły Wyższej Psychologii Społecznej. Blisko trzydziestu prelegentów z całego kraju: prawników, lekarzy, ekspertów i naukowców naświetliło te koneksje z wszelkich możliwych stron. Jakie problemy poruszano w wykładach i dyskusjach?

– Pomysł był taki, żeby na konferencji dotknąć szeregu problemów, pojawiających się na styku prawa i medycyny. Podzieliliśmy je na trzy grupy zagadnień. Pierwsza wynikała z ustawy o zawodzie lekarza i dotyczyła między innymi nowych zasad odpowiedzialności zawodowej, odpowiedzialności cywilnej, odpowiedzialności karnej za czynności lekarskie podejmowane bez zgody pacjenta, granic wolności badań naukowych, eksperymentu medycznego czy badań klinicznych. Druga grupa zagadnień wynikała z nowych możliwości i technologii medycznych, korespondujących z obowiązującym stanem prawnym, a więc na przykład z ochroną godności i nietykalnością osoby, tajemnicą lekarską

i okołolekarską, *klauzulą sumienia*, *testamentem życia*, roszczeniami pacjentów — w tym typu *wrong life* i *wrong birth* — cywilnoprawnymi aspektami zapłodnienia pozaustrojowego i oczywiście etyką. Natomiast trzecia grupa problemów dotyczyła systemu organizacyjnego opieki zdrowotnej: restrukturyzacji ochrony zdrowia, planowania finansowego w ZOZ-ach, nowej polskiej regulacji w zakresie refundacji leków w świetle dyrektywy przejrzystości, miejsca ratownictwa medycznego w systemie powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego, organizacji ochrony zdrowia, ochrony danych medycznych, problemu fałszowania leków, a także zagadnienia socjologii lecznictwa niemédycznego. W kontekście wspomnianych grup zagadnień dyskutowaliśmy o sposobie funkcjonowania opieki zdrowotnej rozważając, jak ona działa, jak powinna, a jak mogłaby. Prelegenci przytaczali także przykłady funkcjonowania służby zdrowia w innych krajach i istniejących tam rozwiązań prawnych.

Ciąg dalszy na następnej stronie