

Postępy w leczeniu onkohematologicznym (próba krytycznego spojrzenia)

Progress in treatment in oncohematology (an attempt of critical reflections)

Ostatnie 10 lat powszechnie uważa się za okres niebywałego rozwoju w leczeniu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego i chłonnego. Ten rozwój stał się możliwy głównie dzięki lepszemu poznaniu biologii komórek krwi, w szczególności układu chłonnego. Kiedy jednak przechodzi się do konkretów, do wykładników tego rozwoju i postępu oraz konkretnych korzyści dla chorych w postaci wyraźnego przedłużenia życia, a zwłaszcza jego uratowania, to okazuje się, że nie zdarza się to zbyt często.

Istnieje psychologicznie uwarunkowane duże zapotrzebowanie lekarzy i pacjentów na nowoczesne leczenie. W tym pojęciu u chorych realizują się nadzieje na wykorzystanie nowej szansy uratowania życia, a u lekarzy poczucie, że to właśnie oni dają tę szansę.

Tych lekarskich ambicji nie można pomijać. To one przecież są motorem ludzkiego działania i postępu w każdej dziedzinie. Uczestnicząc we wdrażaniu nowoczesnego leczenia, nabierają doświadczenia w jego prowadzeniu i jeśli w przyszłości okaże się ono rzeczywistym postępowaniem — nieznanymi określonych leków nie będzie stanowiła bariery w jego rozszerzonym stosowaniu. Proces oswojenia się z nowymi lekami jest przecież bardzo długi — z reguły trwa kilka lat. Dlatego ośrodki hematologiczne w kraju przynajmniej na poziomie akademickim powinny mieć dostęp do tego rodzaju leczenia. To z tych ośrodków powinna promieniować praktyczna wiedza i upowszechnienie nowych form leczenia. Należy mieć na względzie fakt, że nowoczesne leczenie nie zawsze musi być lepsze i wdrażanie nie może dotyczyć wszystkich oddziałości hematologicznych jednocześnie.

Nowoczesności w leczeniu zbyt chętnie przypisuje się większą skuteczność. Również w świadomości laików pojęcia te często są traktowane jako tożsame. Lekarze zbyt rzadko mówią o ograniczeniach skuteczności leków. Dla wielu chorych jedyną szansą jest na przykład transplantacja szpiku, ale w konkretnym przypadku (kolejny nawrót, zaawansowana choroba, uszkodzenie narządów) może ona być bardzo mała, tylko rzędu 5–10%, przy jed-

noczesnym ryzyku niepowodzenia lub wcześniejszej śmierci związanej z procedurą rzędu 50–70%. Czy w tej sytuacji można proponować nowoczesność?

Mimo że sam uczestniczę w klinicznych badaniach naukowych, to daleki jestem od poglądu, że tylko kliniczna, naukowa praca z chorym daje mu największe szanse. Na pewno taki pacjent jest dokładniej przebadany i staranniej monitorowany. I to jest niekwestionowana korzyść dla każdego chorego włączonego do programu naukowego badania. Badania naukowe rządzą się jednak swoimi własnymi prawami. Ich najważniejszym doświadczeniem jest odkrywanie nieznanego, sprawdzanie w toku próby klinicznej, czy jedno leczenie będzie lepsze od drugiego. W chwili, gdy chory przystępuje do leczenia, nie wiadomo, które będzie skuteczniejsze. W praktyce leczenie oceniane jako dobre dla konkretnego pacjenta niejednokrotnie zawodzi, a więc traci na tym konkretny chory człowiek, który w nadziei na zwalczanie swojej choroby w rzeczywistości poświęcił się dla dobrej nauki. Inny przykład: czy można zaakceptować program badawczy, który wymaga wykonania 6–8 trepanobiopsji co 2 tygodnie, a potem nieco rzadziej? Być może zaspokoi to ambicje młodego aktywnego badacza, pozwoli ogłosić pracę w indeksowanym czasopiśmie, ale czy pozostaje on w zgodzie z odwieczną lekarską zasadą *primum non nocere* i współczesnym prawem chorego do ochrony przed cierpieniami? Trzeba mieć solidny kręgosłup moralny, aby dusza poszukiwacza prawdy lub odpowiedzi na pytanie nie przytłoczyła duszy lekarza, który powinien mieć na względzie przede wszystkim dobro chorego, który mu zaufa.

Należy też krytycznie spojrzeć na rzeczywiste przekładanie się osiągnięć z badań naukowych na korzyści dla chorych. Badania nad nowymi lekami lub odmiennymi zestawami leków oparte na wysublimowanych, wydawałoby się w pełni udokumentowanych faktach przynoszą nieraz poprawę wyników leczenia, ale tylko w krótkotrwałych obserwacjach lub na małym materiale. Nawet bardzo obiecujące formy leczenia po dłuższej obserwacji często okazują się mniej skuteczne niż oczekiwano.

Zdecydowana większość uczciwych badań klinicznych mówi, że nie wykazano wpływu nowej metody leczenia na czas przeżycia lub że czas obserwacji jest zbyt krótki. Tak więc nie zawsze wyniki badań uprawniają lekarzy do wyrażania opinii, że lek może uratować życie, jeśli właśnie to, a nie jakość życia dla konkretnego chorego stanowiło wartość najważniejszą.

Poza tym bardzo często się zdarza, że wyniki badań klinicznych przedstawia się w aurze niecałkowicie uzasadnionego optymizmu. Wykorzystuje się tu szczególne zabiegi statystyczne, aby wykazać przewagę lub korzyści z nowego leczenia. Tam, gdzie nie można wykazać istotnego postępu, wykorzystuje się techniki semantyczne w postaci słów: „część chorych zmarła z innego powodu”, „uzyskano korzystny trend”, „bardzo obiecujące wyniki” lub „niewątpliwie zatrzymanie postępu choroby” (choć trudno byłoby udowodnić, że progresja choroby bez leczenia byłaby nieunikniona).

Opinie o ogromnym postępie, moim zdaniem, na pewno w większym stopniu odpowiadają poszerzeniu asortymentu leków, jakie lekarz może zaoferować choremu. Do niedawna (35–40 lat temu) istniało zaledwie kilka leków przeciwnowotworowych (w szpiczaku np. tylko alkeran i steroidy). Dziś lista skutecznych leków znacząco wzrosła. Pierwsze cytostatyki wykorzystywały 2–3 mechanizmy działania. Było to głównie oddziaływanie na kwasy nukleinowe. Dziś natomiast dostępne są leki o bardzo wysublimowanym oddziaływaniu na procesy życiowe komórek, ich struktury subkomórkowe, przekazywanie sygnałów z zewnątrz i wewnątrz komórki, antygeny powierzchniowe, samą błonę komórkową. Ponadto w niektórych chorobach wykorzystuje się oddziaływanie na otoczenie komórek nowotworowych, mikrośrodowisko i unaczynienie lub różne formy terapii komórkowej albo dostarczanie przeciwciał z izotopem promieniotwórczym. Niewątpliwie poszerzyły się również możliwości lekarzy dotyczące dalszego udzielania pomocy w takich sytuacjach, kiedy w przeszłości nie można było zaoferować choremu już nic, poza leczeniem objawowym. Dzięki tym nowoczesnym lekom niejednokrotnie uzyskuje się przemijającą poprawę. Jest jednak zastanawiające, że mimo tak zmasowanego ataku trudno znaleźć chorobę nowotworową krwi, o której można by powiedzieć, że została pokonana. Istnieje olbrzymia dysproporcja między tymi wyszukanyimi, superinteligentnymi formami naszego ataku a jego skutkami. To powinno uczyć nas pokory wobec natury i tego, abyśmy nie ulegali przedwczesnemu optymizmowi. Ten przesadny optymizm przenosi się na łamy mediów i Internetu, rodząc u potencjalnych chorych oczekiwania przerastające rzeczywiste możliwości medycyny. Coraz częściej spotyka się rodziny pacjentów, które domagają się przenoszenia chorego do kolejnej bardziej specjalistycznej kliniki oraz wykorzystania absolutnie wszystkiego, co może zaoferować współczesna medycyna bez

liczenia się z kosztami i sensownością postępowania. Dobre samopoczucie psychiczne rodziny wynikające z jej odpowiedniej aktywności staje się dla niej ważniejsze niż cierpienia czy dobro chorego.

Tymczasem w codziennej praktyce białaczka czy większość zaawansowanych chłoniaków wciąż pozostaje chorobami śmiertelnymi. Tylko w niektórych przypadkach dzięki transplantacji szpiku lub chemio- i radioterapii jest możliwe całkowite pozbycie się choroby. Nowoczesne leki mają szczególną wartość w przypadkach wytworzenia się oporności na leki pierwszego rzutu albo w przypadkach szczególnie zaawansowanej choroby. Oczywiście i w tych okolicznościach dotyczy to tylko niektórych pacjentów, a przy tym częściowa regresja choroby jest zawsze przejściowa. Z drugiej strony większość nowych leków cechuje też dużo większa toksyczność i działania niepożądane, które czasami prowadzą nawet do znacznego pogorszenia sprawności. Spośród wielu nowych schematów leczenia tylko nieliczne są lepsze od stosowanych dotychczas. Część z nich można wykorzystać tylko w wyselekcjonowanych przypadkach ze względu na toksyczność lub w ogóle małą efektywność. Niektóre zwiększają odsetek remisji, niektóre czasem przedłużają życie o 2–4 miesiące. Jednak ilu pacjentów uczyniły wolnymi od choroby na zawsze? To samo jest z większością nowych leków stosowanych w monoterapii — tylko niektóre stanowią wyraźny krok do przodu. Jedno tylko zawsze jest pewne — są one dużo droższe, nawet, gdy ich produkcja jest technologicznie prostsza od leków stosowanych dotychczas. I jeśli by nawet zwiększały odsetek remisji aż o 20%, co przecież zdarza się tylko wyjątkowo, to przy takim współczynniku przewagi nad dotychczasowym leczeniem faktyczne średnie koszty leczenia jednego pacjenta są 5-krotnie większe przy i tak już niezwykle wysokiej cenie. Czy można być na to obojętnym, gdy niezaspokojonych jest wiele podstawowych potrzeb naszych oddziałów i klinik?

Jedną z atrakcyjnych intencji wszelkich nowoczesnych metod leczenia jest zamiar uzyskania całkowitej remisji lub nawet remisji molekularnej. Ta intelektualnie słuszną i pociągającą idea dość często przemienia się w pogon za osiągnięciem tych właśnie celów z pominięciem nadrzędnego celu, jakim zawsze powinno być leczenie i dobro chorego człowieka.

Myślę, że zbyt często chorzy są leczeni bardziej intensywnie niż rzeczywiście potrzeba dla ich właściwego psychospołecznego i fizycznego funkcjonowania. Jeśli choroba jest nieuleczalna, a te przypadki można przecież zidentyfikować, to lekarz nie powinien powiększać, lecz ograniczać populację ludzi uzależnionych od siebie, czujących się bez przerwy chorymi i żyjących pod ciągłą groźbą inwazyjnej diagnostyki i agresywnej chemioterapii. Znam przypadki chorych z przewlekłą białaczką limfatyczną (CLL, *chronic lymphatic leukemia*), którzy w szlachetnej intencji uzyskania remisji otrzymali tuż po rozpoznaniu

choroby w ciągu 3–4 lat od 30–40 różnych kursów leczenia chemicznego, chociaż od początku było wiadomo, że choroby nie uda się wyleczyć do końca. A dotyczy to przecież choroby, w której nawet 30 lat temu średnie przeżycie szacowano na kilkanaście lat. Czy lekarz prowadzący zastanawiał się w tych przypadkach nad stopniem dezintegracji życia zawodowego i osobistego tych pacjentów oraz ich rodzin, bo przecież spośród 3 lat spędzili oni 1 rok w szpitalu, mimo tego, że wypisywani byli ze współczynnikiem 90–100 według skali Karnowsky'ego?

Do prawidłowego funkcjonowania nie zawsze jest potrzebna pełna czy molekularna remisja, tym bardziej że koszty jej uzyskania mogą być czasami dla chorego bardzo duże, a poza tym tylko wyjątkowo może ona być jednoznaczna z trwałym wyleczeniem. Każdy hematolog i onkolog starszego pokolenia może przytoczyć wiele przykładów przedwczesnych śmierci będących następstwem samego leczenia, a z drugiej strony długotrwałych przeżyć z chorobą nowotworową nawet bez leczenia. W tym właśnie miejscu, czyli przypisaniu chorego do odpowiedniej grupy ryzyka wymagającej specyficznego postępowania, istotne znaczenie mogą mieć badania genetyczne. Natomiast wszystko wskazuje na to, że na precyzyjnie nakierowaną ingerencję genetyczną (terapia genowa) musimy czekać jeszcze bardzo długo. Minęło co najmniej 15 lat od pierwszych prób zastosowania tej atrakcyjnej intelektualnie metody i dotąd nie stała się ona podstawą leczenia w żadnej z chorób. Poza

tym nie do końca można przewidzieć jej bezpieczeństwo. Zupełnie nowe problemy powstają w związku z tak zwaną celowaną terapią ukierunkowaną na konkretny „cel” — cechę lub defekt komórkowy. Przykładem może tu być imatinib w przypadkach ekspresji BCR/ABL lub trastuzumab w nadekspresji Her-2/neu czy gefitinib w niedrobnokomórkowym raku płuc. Można się spodziewać, że takich celowanych terapii będzie coraz więcej. Praktyka jednak wykazuje, że nie wszyscy chorzy reagują na takie leczenie i że nawet uzyskanie remisji molekularnej w wielu przypadkach jest sukcesem przejściowym. Lekarz musi lepiej zrozumieć całą złożoność biologii komórki nowotworowej i wiedzieć, jaką rzeczywiście rolę pełni w niej subkomórkowy czynnik, który chce zaatakować lub naprawić. Gdyby ta celowana terapia docierała tylko do komórek chorych, nie byłoby problemu z jej ubocznymi działaniami, ale tak nie jest. Trzeba więc jeszcze raz nauczyć się, jak wyselekcjonować chorych, którzy skorzystają najbardziej bez jednoczesnego ryzyka toksyczności.

Obecnie trudno prognozować pojawienie się jakiegoś szczególnie skutecznego leku dla określonej choroby nowotworowej. Sądzę jednak, że nawet bez całkowicie nowych leków, przy tym niemałym przecież „asortymencie” środków leczniczych, można dokonać istotnego postępu poprzez lepszą kategoryzację i stratyfikację grup chorych, którzy mogą odnieść szczególne korzyści z określonej formy leczenia.

Kazimierz Sulek

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Kazimierz Sulek
Klinika Chorób Wewnętrznych i Hematologii
Wojskowego Instytutu Medycznego
ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa
tel./faks: (022) 610 83 90
e-mail: sulekhem@poczta.onet.pl