



Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ
— EDUKACJA

2016, tom 2

XI Konferencja Edukacyjna
Onkologia
W PRAKTYCE KLINICZNEJ

WARSZAWA, 11–12 marca 2016 roku
Hotel Courtyard by Marriott Warsaw Airport
ul. Żwirki i Wigury 1

ORGANIZATOR: VIA MEDICA

PATRONAT MEDIALNY: Onkoedu Onkologia tvmed

PARTNER: ikamed.pl

Rejestracja oraz szczegółowe informacje na stronie:
www.owpk.viamedica.pl

Konferencja jest skierowana do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi
– podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz. U. z 2008r. nr 45, poz. 271).

Szanowni Państwo,

W imieniu Komitetu Naukowego z przyjemnością witamy Państwa na XI Konferencji Edukacyjnej „Onkologia w Praktyce Klinicznej”, która odbywa się w dniach 11–12 marca 2016 roku w Warszawie.

Mamy nadzieję, że tematyka sesji oraz dyskusje z udziałem szerokiego grona specjalistów dostarczą Państwu okazji do owocnej wymiany poglądów i pogłębienia wiedzy potrzebnej przy podejmowaniu optymalnych decyzji w codziennej pracy.

Licząc na Państwa aktywne uczestnictwo, pozostajemy z wyrazami szacunku.

Przewodniczący Komitetu Naukowego

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
dr hab. n. med. Piotr Potemski, prof. nadzw.
prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki

XI Konferencja Edukacyjna



„Onkologia w Praktyce Klinicznej”



Rozwój możliwości rozpoznawania nowotworów i leczenia przeciwnowotworowego — obserwowany w XXI wieku — zależy w największym stopniu od zrozumienia i wykorzystania uwarunkowań genetycznych i molekularnych oraz rozszerzenia wskazań dla łącznego — w wielu sytuacjach jednoczesnego — stosowania różnych metod postępowania. Przykładem sukcesu w kojarzeniu różnych metod leczenia, który miał miejsce w ostatnim roku, jest uzyskanie przekonujących dowodów uzasadniających jednoczesne stosowanie chemioterapii i leczenia ukierunkowanego w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego. Podobny sukces przyniosło połączenie

hormonoterapii z lekami działającymi na określone szlaki wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnałów w raku piersi.

Ostatnie lata są „złotym okresem” immunoterapii. Lepsze rozumienie mechanizmów nadzoru immunologicznego (szczególnie — poznanie znaczenia metod hamowania tak zwanych „kontrolnych punktów odpowiedzi immunologicznej”) było podstawą uzyskania znaczącego postępu w leczeniu chorych na czerniaka skóry. Wykorzystanie wspomnianych metod okazało się — w ostatnim roku — bardzo wartościowym postępowaniem u chorych na inne nowotwory (np. niedrobnoko-

mórkowy rak płuca lub rak pęcherza moczowego).

Postęp wynika często z optymalizacji skojarzonego postępowania. Przykładem jest ewolucja możliwości uzupełniającego leczenia chorych na raka trzonu macicy lub wielospecjalistycznego postępowania w zaawansowanym miejscowo raku pęcherza moczowego. W najbliższym czasie należy się spodziewać wprowadzenia nowych możliwości łączenia leków ukierunkowanych na cele molekularne z radioterapią.

Poznanie uwarunkowań molekularnych w nowotworach przyczyniło się już obecnie do opracowania metod, które umożliwiają pokonanie oporności na leczenie. U chorych na niedrobnoko-

Prof. dr hab. n. med. Piotr J. Wysocki

Specjalista w dziedzinie onkologii klinicznej. Kierownik Ośrodka Innowacyjności, Rozwoju i Badań Klinicznych, zastępca dyrektora Zachodniopomorskiego Centrum Onkologii w Szczecinie. Absolwent Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu 2000 r. Autor ponad 100 artykułów naukowych i licznych rozdziałów w podręcznikach. Stypendysta m.in. Fundacji Miasta Poznania, Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej, Fundacji Tygodnika POLITYKA. Laureat m.in. Nagrody Prezesa Rady Ministrów, Nagrody Ministra Zdrowia, Nagrody IDEA Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO). Odbýwał stypendia w Roswell Park Cancer Institute w Buffalo, USA oraz Princess Margaret Hospital Uniwersytetu w Toronto, Kanada. Od 2015 roku jest Prezesem Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej.

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

Kierownik Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Od 1999 roku do chwili obecnej pełni funkcję krajowego konsultanta w dziedzinie onkologii klinicznej. Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz kilku innych towarzystw naukowych. Posiada specjalizację z onkologii klinicznej i radioterapii nowotworów. Przedmiotem jego zawodowych zainteresowań są skojarzone leczenie raka płuca i raka piersi, wprowadzanie nowych metod systemowego leczenia nowotworów, leczenie hormonalne i postępowanie wspomagające w onkologii. Jest autorem i współautorem 400 prac naukowych publikowanych w kraju i za granicą oraz redaktorem i współredaktorem 15 podręczników.

komórkowego raka płuca z obecnością mutacji w genie *EGFR* lub rearanżacji genu *ALK* dostępne są obecnie leki, które przynoszą korzyści w sytuacji wystąpienia oporności na inhibitory tyrozynowych kinaz pierwszej linii. Podobna ewolucja możliwości dotyczy hormonoterapii w raku piersi. Bardzo prawdopodobne jest osiągnięcia podobnego postępu w innych nowotworach.

Wymienione zmiany w zakresie możliwości leczenia chorych na nowotwory były wskazówkami dla opracowania programu XI Konferencji Edukacyjnej „Onkologia w Praktyce Klinicznej”. Zamierzeniem autorów programu konferencji było wskazanie najważniejszych obszarów postępu i omówienie sytuacji, które są nadal przedmiotem kontrowersji. Jednocześnie chcieliśmy, aby omawiane zagadnienia miały istotne znaczenie dla klinicznej praktyki.

W trakcie tegorocznej konferencji w programie po raz pierwszy znalazła się sesja zatytułowana „Pytania do ekspertów”. Jest dedykowana odpowiedziom na nurtujące pytania, które pojawiają się w praktyce klinicznej, lub podczas przygotowań do egzaminów specjalizacyjnych, a które są w niewystarczającym stopniu omawiane w trakcie konferencji i spotkań organizowanych przez PTOK. W trakcie pierwszego dnia konferencji „Onkologia w Praktyce Klinicznej” uczestnicy będą mogli zgłaszać pytania, na które chcieliby uzyskać odpowiedzi od ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Pod koniec pierwszego dnia lista zebranych pytań zostanie przedstawiona, a wszyscy uczestnicy konferencji będą mogli zagłosować i wybrać najciekawsze z nich. Odpowiedzi na pytania zostaną przedstawione podczas ostatniej, sobotniej sesji konfe-

rencji. Nagrania odpowiedzi ekspertów będą dostępne na platformie OnkoEdu.

Uzupełnieniem Konferencji są opracowania na temat zagadnień, które nie mogły — z uwagi na ograniczone ramy czasowe — znaleźć się w programie i wypełniają okolicznościowy numer naszego czasopisma.

Mamy nadzieję, że treści omawiane podczas XI Konferencji Edukacyjnej „Onkologia w Praktyce Klinicznej” oraz umieszczone w obecnym numerze czasopisma będą interesujące i wartościowe w Państwa praktyce.

*Prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki
Prezes Polskiego Towarzystwa
Onkologii Klinicznej*

*Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
Redaktor Naczelny
„Onkologia w Praktyce Klinicznej”*

Warszawa, 11 marca 2016 roku

Chłoniaki

— nowe obiecujące przeciwciała terapeutyczne i leki immunomodulujące

Miniony rok został uznany przez *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) rokiem sukcesu immunoterapii [1]. Do znaczących postępów w onkologii światowej zaliczono przeciwciała blokujące inhibitory odpowiedzi immunologicznej — układ PD1 (*programmed death*) — PD-L1/2 (*programmed death ligand*), które odblokowują efekty cytotoksyczne limfocytów T przeciw komórkom nowotworowym wykazującym swoiste cechy antygenowe. Skuteczność tej nowej klasy przeciwciał wykazano początkowo u chorych na zaawansowanego czerniaka, a następnie także u części chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i inne nowotwory lite oraz u chorych na nawrotowego i opornego

chłoniaka Hodgkina. Odpowiedzi uzyskiwane z zastosowaniem tych przeciwciał znacznie przekraczają oczekiwania w tych grupach chorych obciążonych bardzo złym rokowaniem, a działania niepożądane są najczęściej umiarkowane.

Nowotwory układu limfoidalnego były pierwszą grupą chorób, których leczenie w codziennej praktyce zostało zrewolucjonizowane dzięki immunoterapii z zastosowaniem rytuksymabu, przeciwciała monoklonalnego anty-CD20 w 1997 roku [2]. Skojarzenie rytuksymabu z chemioterapią właściwą dla danego rodzaju chłoniaka znacząco zwiększyło skuteczność leczenia systemowego bez istotnego zwiększenia toksyczności. Ten niespotykany dotych-



czas w swojej skali efekt synergii mechanizmów cytotoksycznych chemioterapii i mechanizmu wybiórczej eliminacji komórek nowotworowych wykazujących ekspresję cząsteczki CD20 — występującej w większości chłoniaków, był wynikiem swoistego zaangażowania naturalnych, nieswoistych mechanizmów odpornościowych, takich jak: ADCC, CDC i pośredniego zaangażowania mechanizmów komórkowych limfocytów T. Wdrożenie do powszechnej praktyki przeciwciała anty-CD20 wraz z doskonaleniem programów chemioterapii przyczyniło się do znaczącego zwiększenia częstości wyleczeń chłoniaków agresyw-



nych z komórek B i do znaczącego wydłużenia remisji chłoniaków indolentnych. Dalsze prawie 20 lat badań podstawowych i klinicznych przyniosło kolejne postępy. Opracowano przeciwciała anty-CD20 nowej generacji o zwiększonej aktywności wobec nowotworów mniej podatnych takich, jak przewlekła białaczka limfocytowa — najczęściej występująca choroba nowotworowa układu limfoidalnego, możliwe do zastosowania także u osób starszych obciążonych chorobami współistniejącymi.

Od 2011 roku jest dopuszczane pierwsze przeciwciała — brentuksymab vedotin (anty-CD30), aktywne w leczeniu chłoniaka Hodgkina i chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek — nowotworów wykazujących ekspresję cząsteczki CD30, a w ubiegłym roku zaaprobowano nowy rodzaj wskazania, którym jest leczenie konsolidujące po autotransplantacji komórek krwiotwórczych z powodu nawrotowego chłoniaka Hodgkina. Racjonalne umiejscowienie przeciwciała anty-CD30 w algorytmie leczenia chłoniaka Hodgkina i chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek jest obecnie przedmiotem wielu badań klinicznych [3].

Chłoniak Hodgkina (HL, Hodgkin's lymphoma) wykazuje wyjątkową wśród nowotworów układu limfoidalnego podatność na przeciwciała blokujące układ kontrolny PD1/PDL1, L2. Wyniki badań genetycznych wykazały, że w HL występuje w sposób powtarzalny amplifikacja w pozycji 9p24.1, której wynikiem jest zwiększona ekspresja ligandów PD-L1 i PD-L2, a także amplifikacja genu *JAK2* umiejscowionej także w pozycji 9p24, dodatkowo zwiększająca transkrypcję *PD-L1* przez sygnalizację JAK/STAT. Ponadto, w części przypadków HL (w około 75% podtypu MC, *mixed cellularity* i w około 10–40% podtypu NS (*nodular sclerosis*) oraz w prawie 100% przypadków współistnienia zakażenia HIV) występuje latentne zakażenie wirusem EBV (Epstein-Barr), które powoduje nadekspresję PD-L1 przez nowotworowe komórki HRS (*Hodgkin/Reed-Sternberg*) w sposób charakterystyczny dla wirusów, zdolnych do angażowania szlaków kontrolnych do własnej ochrony przed eliminacją immunologiczną. W wyniku nakładania się tych mechanizmów patogenetycznych, ekspresja ligandów PD1 jest bardzo częsta w HL i wskazuje na genetycznie zdeterminowaną zależność biologiczną HL od szlaku PD1. Dwa badania fazy I obejmujące pacjentów z nawrotowym i opornym HL po wielu liniach leczenia potwierdziły oczekiwania wynikające z przesłanek patogenetycznych; częstość obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) po zastosowaniu przeciwciała nivolumab i pembrolizumab wyniosła, odpowiednio, 87% i 65%, a częstość całkowitych odpowiedzi — 17% i 21% i odpowiedzi były długotrwałe. Dodatkowo, potwierdzono w badaniach korelacyjnych, że u wszystkich pacjentów występowała zwiększona liczba kopii ge-

nów pasma 9p24.1 oraz ekspresja PD-L1 i PD-L2 na komórkach HRS [4].

Podobnej aktywności przeciwciał anty-PD1 do stwierdzonej w HL, można oczekiwać w odniesieniu do pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (PMBL, *primary mediastinal large B-cell lymphoma*), ze względu na podobne występowanie ekspresji ligandów PD-L1 i PD-L2, ale odpowiednie badania kliniczne są dopiero w toku.

Natomiast w przypadku najczęściej występującego chłoniaka agresywnego — DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*, chłoniak rozlany z dużych komórek B) ekspresja PD-L1 występuje jedynie u około jednej czwartej chorych, a wstępne dane kliniczne wskazują na częstość ORR około 36%. W niektórych podtypach DLBCL, EBV-dodatnich i TCHRLBCL (*T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma*, chłoniak z dużych komórek B bogaty w limfocyty T i histiocyty), ekspresja PD-L1 jest natomiast bardzo wysoka i być może, okażą się one podatne na leczenie blokujące.

W przypadku chłoniaka grudkowego (FL, *follicular lymphoma*) ekspresja PD-L1 nie występuje na komórkach FL, ale jest ograniczona do makrofagów mikrośrodowiska nowotworowego, natomiast ekspresja PD1 na limfocytach T mikrośrodowiska ma charakter zróżnicowany — niska (PD1^{lo}) i wysoka (PD1^{hi}), ale znaczenie tych danych nie jest jeszcze znane. W badaniu fazy I nivolumabu, 4 z 10 chorych na FL uzyskało odpowiedź obiektywną, a 1 chory — całkowitą, i odpowiedzi były długotrwałe.

Bezpieczeństwo przeciwciał blokujących PD1 u chorych na chłoniaki nie jest jeszcze w pełni scharakteryzowane. Działania niepożądane — głównie w stopniu nasilenia 1–2, zależne od układu immunologicznego, występują u większości chorych i obejmują stany zapalne skóry (rumień), jamy ustnej, przewodu pokarmowego, trzustki, a także małopłytkowość, znużenie, gorączkę, nudności, kaszel, hipotyreozę, podwyższenie stężenia lipazy w surowicy, hiperkalcemię.

Do głównych celów prowadzonych obecnie badań klinicznych nad zastosowaniem przeciwciał blokujących u chorych na chłoniaki należy — obok oceny bezpieczeństwa, zdefiniowanie biomarkerów, które pozwolą na racjonalne kwalifikowanie chorych do leczenia. Ponieważ większość

Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski

Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski

Specjalista w dziedzinie chorób wewnętrznych, onkologii klinicznej, hematologii, transplantologii klinicznej. Studia w Akademii Medycznej w Warszawie. Specjalizacja w chorobach wewnętrznych. Od początku pracy zawodowej w 1977 roku zatrudniony w Centrum Onkologii — Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, obecnie jako kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego. Członek Rady Naukowej Instytutu wielu kadencji, także obecnej. Konsultant w dziedzinie onkologii klinicznej dla obszaru województwa mazowieckiego 2011–2013. W ramach programu wymiany naukowej z National Cancer Institute, USA, pracował w latach 1987–1988 i 1992 w *Montefiore Medical Center/Albert Einstein College of Medicine*, New York, w zespole Dr. Peter'a H. Wiernika, z uprawnieniami lekarza po zdaniu egzaminu nostryfikacyjnego FMGEMS w 1992 roku. Ponadto, staże zawodowe i naukowe w *Kantonspital Winterthur*, Szwajcaria (1975), *Universität Göttingen*, Niemcy (1976), *Cleveland Clinic Cancer Center*, Cleveland, USA (1995), *St. Bartholomew's Hospital*, Londyn (1993) oraz *Fred Hutchinson Cancer Research Center/University of Washington*, Seattle, USA (1999). Należał do grona współzałożycieli Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG), której jest aktualnie wiceprezesem. Ponad 200 indeksowanych publikacji, IF prac pełnych oryginalnych 474, liczba cytowań około 4000, indeks h: 23. Członek PLRG, PALG, PTO, PTOK, PTHIT, ASH, ASCO, ESMO, EBMT oraz EORTC Lymphoma Group. Odznaczony Krzyżem Kawalerskim Orderu Odrodzenia Polski. Członek-założyciel NSZZ Solidarność w 1980 roku, delegat Regionu Mazowsze. Delegat na Okręgowy Zjazd Lekarzy w Warszawie kadencji 1989–2009.



odpowiedzi u chorych na chłoniaki ma charakter częściowy, konieczne jest również zbadanie optymalnych kombinacji z innymi aktywnymi lekami, w tym przeciwciałami, inhibitorami innych szlaków molekularnych oraz cytostatykami, w celu poprawy jakości uzyskiwanych remisji choroby [5].

Bardzo obiecujące wyniki uzyskano z zastosowaniem przeciwciała dwuswoistego anti-CD3/anti-CD19 — blinatumomab (BiTE, *bispecific T-cell engaging antibody*) u chorych na nawrotową ostrą białaczkę limfoblastyczną linii B-komórkowej (CD19+). Nawrót białaczki jest obciążony bardzo złym rokowaniem i długotrwałe przeżycie wynosi w tej sytuacji mniej niż 5%. Blinatumomab jest konstruktem chimerowym dwóch pojedynczych łańcuchów zmiennych immunoglobuliny, z których jeden fragment wiąże antygen CD3 zdrowych limfocytów T, a drugi, antygen CD19 limfoblastów białaczkowych. Połączenie obu punktów uchwytu przez jedną cząsteczkę przeciwciała powoduje aktywację limfocyta T i efekt cytotoksyczny wobec uchwyczonej przez fragment anti-CD19 komórki białaczkowej. Dotychczasowe badania kliniczne wykazały ORR 43% i CR 33% w grupie 189 chorych na nawrotową i oporną ALL. Eradykację choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) uzyskało 82% pacjentów. Stosowanie przeciwciała BiTE (ciągly wlew dożylny przez 4 tygodnie z dwutygodniową przerwą) wymaga szczególnej ostrożności ze względu na potencjalnie groźne działania niepożądane wynikające z uwolnienia cytokin — gorączka, hipotonia, przeciążenie krążenia płucnego (około 70% pacjentów) oraz objawy neurologiczne — splątanie, objawy napadowe, mózdkowe (około 20% pacjentów). Objawy te ulegają znacznemu złagodzeniu przy zastosowaniu początkowej redukcji dawki przeciwciała w pierwszym cyklu leczenia. Leczenie to wymaga jednak hospitalizacji przez 10 pierwszych dni leczenia i na początku każdego cyklu [2].

Do przełomowych osiągnięć w leczeniu szpiczaka plazmocytozy należy zarejestrowanie pod koniec 2015 roku (FDA) pierwszych dwóch przeciwciał monoklonalnych: daratumumab (anti-CD38) i elotuzumab (anti-SLAMF7), które wykazują wysoką aktywność w przypadkach choroby nawrotowej.

Daratumumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem IgG1- κ , które wiąże czą-

steczkę CD-38, glikoproteinę przezbłonową o aktywności ektoenzymatycznej w metabolizmie nukleotydów pozakomórkowych; ponadto uczestniczy ona w adhezji komórkowej, migracji komórek i przekazywaniu sygnałów. Działanie przeciwciał anti-CD38 obejmuje cytotoksyczność zależną od komórek NK, makrofagów, dopełniacza, bezpośrednią indukcję apoptozy, modyfikację aktywności ektoenzymatycznej. Daratumumab wykazuje istotną aktywność w przypadkach oporności na leki grupy IMiD i inhibitory proteasomu — częstość PR od 21% do 36%. Toksyczność wyraża się przede wszystkim występowaniem odczynów w trakcie wlewu dożylnego w stopniu nasilenia 1–2 obejmujących dreszcze, gorączkę kaszel, objawy kataralne, spastyczność. Odczyn występuje zasadniczo w czasie pierwszej infuzji u 40–70% chorych otrzymujących premedykację (kortykosteroidy, leki antyhistaminowe, paracetamol). Do szczególnych działań niepożądanych przeciwciał anti-CD38 należy zakłócanie pośredniego testu antyglobulinowego w toku próby krzyżowej przed przetoczeniem koncentratu krwinek czerwonych ze względu na wiązanie obecnego w surowicy biorcy przeciwciała anti-CD38 z erytrocytami testowymi w związku ze słabą ekspresją CD38 na krwinkach czerwonych. Powoduje to konieczność neutralizacji terapeutycznego przeciwciała anti-CD38 lub denaturacji CD38 na krwinkach testowych i wyposażenia pacjenta w kartę informacyjną o okolicznościach zakłócających ewentualną próbę krzyżową. Ponadto, przeciwciała terapeutyczne w surowicy chorego interferują z oznaczeniami białka monoklonalnego w celu oceny odpowiedzi na leczenie (elektroforeza białek i immunofiksacja) i wymagają wykonywania testów korygujących z przeciwciałami mysimi anti-immunoglobulinowymi oraz zakłócają ocenę cytometryczną komórek (wykonywanej np. w celu oceny choroby resztkowej) ze względu na maskowanie epitopów wobec przeciwciał diagnostycznych [6].

Elotuzumab jest humanizowanym przeciwciałem IgG1- κ swoistym wobec cząsteczki aktywującej sygnalizację limfocytów SLAMF7 (*signaling lymphocytic activation molecule 7*) obecnej na komórkach szpiczaka i komórkach NK. Mechanizm działania przeciwciała obejmuje ADCC (*antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*) i zahamowanie interakcji komó-

rek szpiczaka z komórkami podścieliska. Ponadto, następuje aktywacja komórek NK przez związanie SLAMF7. Elotuzumab jest dobrze tolerowany, ale w monoterapii nie wykazuje aktywności terapeutycznej. Natomiast w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem istotnie zwiększa skuteczność leczenia w przypadkach nawrotowych i opornych [6].

Zasób leków immunomodulujących (IMiDs) wzbogaca się. Obecnie obejmuje talidomid, lenalidomid i pomalidomid, a we wczesnym stadium badań jest lek o szerszym spektrum działania klinicznego (CC-122) będący przedstawicielem nowej klasy leków wywodzących się z IMiDs, określanymi jako pleiotropowe modyfikatory szlaków (PPM, *pleiotropic pathway modifiers*). Dopiero w ostatnich latach wyjaśniono mechanizm działania przeciwnowotworowego i immunomodulującego pochodnych talidomidu [7]. Wykazano, że pierścień glutarimidowy, element strukturalny jednakowy we wszystkich pochodnych, łączy się z białkiem cereblon (CRBN) będącym chwytnikiem substratu kompleksu ligazy ubikwitynowej E3 (CRL4^{CRBN}), a zmienna część pierścienia ftaloilowego pozostaje wolna i zmienia swoistość CRBN wobec substratu kompleksu ligazy w kierunku dwóch czynników transkrypcyjnych IKZF1 i IKZF3 w limfocytach oraz kinazy kazeinowej (CK1 α) w komórkach mieloidalnych, które następnie ulegają ubikwitynacji i degradacji w proteasomie. Degradacja IKZF1/IKZF3 powoduje derepresję genu interleukiny 2 i wzrost jej produkcji w limfocytach, co w znacznym stopniu odpowiada za efekt immunomodulujący pochodnych talidomidu, a także wyciszenie ekspresji czynnika transkrypcyjnego IRF4 (*interferon regulatory factor 4*) regulującego aberacyjny program komórek szpiczaka w dodatnim sprzężeniu zwrotnym z onkogenem MYC — stąd działanie przeciwnowotworowe. Odkrycie tego mechanizmu otwiera nowe możliwości modyfikacji ubikwitynacji także innych białek wewnątrzkomórkowych i nowych punktów uchwytu działania terapeutycznego, stąd nazwa modyfikatorów pleiotropowych.

Tymczasem leki z grupy IMiD — poza ustaloną wartością w leczeniu szpiczaka plazmocytozy, wykazują — zwłaszcza w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20, wysoką aktywność w leczeniu chłoniaka



grudkowego w pierwszej linii i w nawrotach, a także w leczeniu nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka. Rysuje się realna możliwość wdrożenia programów skutecznego leczenia chłoniaków indolentnych pozbawionych cytostatyków. Takie programy („R² — rytuksymab i lenalidomid) są dobrze tolerowane, a przy zastosowaniu profilaktyki przeciwwazkrzepowej (kwas acetylosalicylowy) toksyczność sprowadza się do umiarkowanej neutropenii i trombocytopenii. Ponadto wykazano, że dodanie lenalidomidu do standardowej immunochemioterapii R-CHOP w leczeniu podtypu spoza ośrodków rozmnażania DLBCL (*non-GCB diffuse large B-cell lymphoma, non germinal center B-cell like*) wy-

równuje częstość odpowiedzi i czas wolny od progresji do poziomu analogicznego do lepiej rokującego i częściej występującego podtypu z ośrodków rozmnażania GCB DLBCL. Definitywne badania kliniczne fazy III są w toku.

Piśmiennictwo

1. Dizon D.S, Krilov L., Cohen E. i wsp. Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. J. Clin. Oncol. 2016; 34 [Epub ahead of print]. pii: JCO658427.
2. Bachireddy P, Burkhardt U.E., Rajasagi M., Wu C.J. Haematological malignancies: at the forefront of immunotherapeutic innovation. Nat. Rev. Cancer 2015; 15: 201–215.
3. Forero-Torres A., Holkova B., Goldschmidt J. i wsp. Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older. Blood 2015; 126: 2798–2804.
4. Armand P. Immune checkpoint blockade in hematologic malignancies. Blood 2015; 125: 3393–3400.
5. Ansell S.M. Where do programmed death-1 inhibitors fit in the management of malignant lymphoma? J. Oncol. Practice 2016; 12: 101–106.
6. van de Donk N.W.C.J., Moreau P, Plesner T. i wsp. Clinical efficacy and management of monoclonal antibodies targeting CD38 and SLAMF7 in multiple myeloma. Blood 2016; 127: 681–695.
7. Fink E.C., Ebert B.L. The novel mechanism of lenalidomide activity. Blood 2015; 126: 2366–2369.

Białaczki

osób dorosłych

— wyzwania terapeutyczne i postępy w doskonaleniu metod leczenia

Wstęp

Termin „białaczki” obejmuje bardzo różnorodną pod względem etiopatogenetycznym i klinicznym grupę chorób rozrostowych mieloidalnych i limfoidalnych, których wspólną cechą jest nacieczenie szpiku kostnego przez komórki nowotworowe i ich obecność we krwi obwodowej. Białaczkę rozpoznaje się więc na podstawie wystąpienia jednego, określonego objawu rozrostu nowotworowego linii mieloidalnej lub limfoidalnej. Przy nieobecności tego objawu chorobę określa natomiast innym terminem. Przykładem może być przewlekła białaczka limfocytowa, cechująca się akumulacją komórek o morfologii odpowiadającej małym, dojrzałym limfocytom, które posiadają immunofenotyp właściwy dla linii B oraz antygen powierzchniowy CD5, typowy dla linii T (tzw. fenotyp CD5+/CD19+/CD23+). Kryterium rozpoznania tej białaczki jest

obecność we krwi obwodowej komórek o tym fenotypie w liczbie co najmniej 5,0 G/l. Gdy jest ich mniej, a główną lokalizacją choroby są węzły chłonne lub inne narządy, wówczas rozpoznaje się chłoniaka



limfocytowego. Podobnie, ostra białaczka limfoblastyczna jest tą samą chorobą co chłoniak złośliwy limfoblastyczny, a jako umowne kryterium różnicowe przyjęto stopień nacieczenia szpiku kostnego

Prof. dr hab. n. med. Dariusz Wołowicz

Absolwent Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej (obecnie Uniwersytetu Medycznego) we Wrocławiu. Studia ukończył w 1983 roku, w 1989 uzyskał stopień naukowy doktora, w 1997 roku stopień naukowy doktora habilitowanego, a w 2005 tytuł naukowy profesora nauk medycznych. Od ukończenia studiów pracuje jako nauczyciel akademicki w Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, obecnie na stanowisku profesora zwyczajnego. W latach 1985–1987 oraz 1992–1995 odbył staże naukowe w ośrodkach hematologicznych Nantes i Lyonu (Francja), zakończone uzyskaniem stopnia naukowego doktora Uniwersytetu Lyon-1. Od 2000 roku współpracuje z Uniwersytetem Lille-2, wygłaszając tam corocznie wykłady dla studentów Wydziału Stomatologii. W latach 2003–2004 był dyrektorem Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 we Wrocławiu. Od 2011 roku jest przewodniczącym Rady Naukowej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, a od 2014 roku konsultantem krajowym w dziedzinie hematologii. Jest autorem lub współautorem ponad 120 artykułów w czasopiśmie naukowych o zasięgu krajowym i międzynarodowym, kilku rozdziałów w podręcznikach oraz wielu doniesień na kongresach krajowych i międzynarodowych. Był promotorem sześciu ukończonych przewodów doktorskich.



(odpowiednio ≥ 25 i $< 25\%$). Białaczka plazmocytoza różni się od „klasycznego” szpiczaka plazmocytozy obecnością we krwi plazmacytów w liczbie powyżej 2 G/l.

Klasyfikacja *World Health Organization* nowotworów układu krwiotwórczego i limfoidalnego wyróżnia wiele jednostek chorobowych nazwanych białaczkami: ostre białaczki szpikowe, ostre białaczki limfoblastyczne, przewlekła białaczka szpikowa i jej postać atypowa, przewlekła białaczka granulocytowa, przewlekła białaczka eozynofilowa, przewlekła białaczka mielomonocytoza, przewlekła białaczka limfocytowa, białaczka włochatokomórkowa [1]. Poniżej zostaną krótko omówione najważniejsze wyzwania terapeutyczne, z którymi przychodzi się nam zmierzyć w trzech grupach białaczek, najczęściej spotykanych w populacji osób dorosłych Europy i Ameryki Północnej. Są to ostre białaczki szpikowe, przewlekła białaczka szpikowa oraz przewlekła białaczka limfocytowa.

Ostre białaczki szpikowe

Pod pojęciem ostrej białaczki szpikowej (OBS) rozumiemy rozrost nowotworowy komórek prekursorowych linii mieloidalnej z towarzyszącym zahamowaniem ich dojrzewania na szczeblu młodych, niedojrzałych postaci zwanych blastami. Blasty te naciekają szpik kostny i powodują supresję prawidłowej hematopoezy oraz często przechodzą do krwi obwodowej. Niedokrwistość, agranulocytoza i małopłytkowość są praktycznie stałymi objawami OBS. Roczna zachorowalność ocenia się na 3–4/100 000 osób. Kryterium rozpoznania OBS obejmuje nacieczenie szpiku i/lub krwi obwodowej komórkami blastycznymi w odsetku $\geq 20\%$, lub też obecność pozaszpikowych ognisk komórek blastycznych. Do stosunkowo niedawnego czasu używano klasyfikacji OBS według FAB (*French, American, British group*), opartej wyłącznie na morfologicznych i immunocytochemicznych cechach komórek białaczkowych. Klasyfikacja ta jest obecnie niewystarczająca i została niejako „wchłonięta” przez podział WHO z 2008 roku, uwzględniający cechy cyto-genetyczne, molekularne oraz osobnicze podłoże rozwoju białaczki. Strategia leczenia OBS polega na uzyskaniu możliwie najbardziej doszczętniej eradykacji klonu białaczkowego (niestety, także i resztkowej prawidłowej hematopoezy) za pomocą chemioterapii mieloablacyjnej, co określa się jako indukcję remisji, a następnie na utrzymaniu uzyskanej remisji leczeniem

konsolidującym i podtrzymującym, do których zalicza się też allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych. Od ponad 30 lat leczenie indukujące remisję oparte jest na podawaniu cytarabiny i antracykliny. Istotnym postępem było wykazanie przez polskich badaczy z Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, *Polish Adult Leukemia Group*), że dodanie kladrybiny do tych dwóch cytostatyków istotnie wydłuża przeżycie wolne od wznowy oraz przeżycie całkowite chorych na tę białaczkę [2]. Znaczna ewolucja dokonała się natomiast w zakresie strategii postępowania po uzyskaniu remisji całkowitej w zależności od czynników ryzyka, szczególnie cytogenetycznych i molekularnych. Istotnym problemem jest tu optymalizacja komórek krwiotwórczych tak, aby tę procedurę, która jest wciąż obciążona istotną śmiertelnością, proponować tylko pacjentom, u których występują czynniki ryzyka szybkiej wznowy. Dlatego prace nad jak najszybszym poszukiwaniem nowych czynników rokowniczych w tej chorobie mają tak duże znaczenie praktycznie, a czynniki te są wykorzystywane do doskonalenia standardów postępowania klinicznego.

Należy tu wspomnieć o białaczce promielocytowej z translokacją $t(15;17)$, w wyniku której powstaje gen fuzyjny *PML/RAR α* . W naszej strefie geograficznej ta postać stanowi zaledwie poniżej 10% wszystkich OBS. Zasługuje ona jednak na wzmiankę, gdyż jest to jedyna postać ostrej białaczki, w której udaje się uzyskać remisję całkowitą bez zastosowania chemioterapii mieloablacyjnej, lecz za pomocą czynnika indukującego dojrzewanie komórek białaczkowych (*ATRA, tretynoina, all-trans retinoid acid*). Wyniki niedawno opublikowanych badań wskazują, że *ATRA* w skojarzeniu z trójtlenkiem arsenu wykazuje podobną skuteczność w indukcji remisji jak standardowo stosowane skojarzenie *ATRA* z idarubicyną [3].

Przewlekła białaczka szpikowa

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) powstaje w wyniku klonalnego rozrostu komórki macierzystej. W przeciwieństwie do OBS różnicowanie i dojrzewanie komórek powstałych z jej podziałów jest jednak zachowane w stopniu wystarczającym do powstania dużej liczby płytek krwi oraz komórek linii granulocytowej naciekających szpik i krążących we krwi, z przewagą form znajdujących się na końcowych szcze-

blach dojrzewania (metamielocyty, formy pałeczkowate i podzielone). Taki obraz hematologiczny jest charakterystyczny dla fazy przewlekłej choroby. Po różnie długim przebiegu fazy przewlekłej w komórkach proliferujących może dojść do takich zaburzeń dojrzewania, że choroba przybierze obraz kliniczno-hematologiczny podobny do ostrej białaczki (przełom blastyczny lub kryza blastyczna). Pomiędzy fazą przewlekłą a przełomem blastycznym może wystąpić faza przejściowa zwana akceleracją. Roczna zachorowalność na PBSz jest oceniana na 1–1,5/100 000 mieszkańców. Rozrost nowotworowy jest spowodowany translokacją długiego ramienia chromosomu 9 na chromosom 22 z następczym powstaniem genu fuzyjnego *BCR-ABL* kodującym białko o aktywności kinazy tyrozynowej. Ta charakterystyczna dla PBSz jednoczynnikowość patogenezы rozrostu znalazła swoje potwierdzenie w bardzo dobrych wynikach uzyskanych w leczeniu PBSz za pomocą grupy leków zwanych inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*). Ich wprowadzenie do leczenia PBSz uważa się za jeden z najbardziej spektakularnych postępów w leczeniu chorób hematologicznych ostatnich lat. Lek ten, nadając się do długotrwałego podawania drogą doustną, umożliwia uzyskanie u większości chorych całkowitej remisji hematologicznej, cytogenetycznej i tak zwanej większej odpowiedzi molekularnej. Warto pamiętać, że wybiórczość działania imatinibu na komórki krwiotwórcze białaczkowe w stosunku do komórek zdrowych została wykazana w warunkach hodowli *in vitro* również przez polskich badaczy [4]. Prognozuje się, że osoby leczone w pierwszej linii imatinibem (TKI pierwszej generacji) uzyskają średnie przeżycie wynoszące 20–25 lat, a nilotinibem lub dasatinibem (TKI drugiej generacji) — 30 lat, co jest zbliżone do oczekiwanego przeżycia osób w porównywalnym wieku, ale niechorujących na PBSz. Przed wprowadzeniem TKI do praktyki klinicznej leczenie PBSz przeszło istotną ewolucję. Przez wiele lat podstawowym lekiem mającym na celu jak najdłuższe utrzymanie pacjenta w fazie przewlekłej choroby, czyli opóźnienie jej ewolucji do przełomu blastycznego, był lek alkilujący busulfan, a następnie hydroksykarbamid, posiadający właściwości antymetabolitu. Oba te leki umożliwiały kontrolę postępu choroby przez kilka lub nawet kilkanaście lat, jednak nie zapobiegały wystąpieniu kryzy blastycznej. Dużym postępem w leczeniu PBSz było wykazanie,



że interferon alfa pozwalał u niektórych chorych uzyskać remisję nie tylko hematologiczną, ale i cytogenetyczną. Za jedyną metodą terapeutyczną pozwalającą uzyskać wyleczenie w PBSz uważa się allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych, ale po wprowadzeniu do leczenia TKI jego zastosowanie zostało znacznie ograniczone do pacjentów z niepowodzeniem leczenia tymi lekami lub wykazujących ich nietolerancję. W Polsce w leczeniu I linii chorych na PBSz refundowany jest w chwili obecnej tylko imatynib, chociaż wyniki prospektywnych badań wielośrodkowych (DASISION i ENESTnd) wykazały, że dazatynib i nilotynib dają u chorych leczonych w pierwszej linii lepszą jakość odpowiedzi niż imatynib [5, 6]. Wyzwaniem dla badaczy pracujących nad doskonaleniem leczenia chorych na PBSz jest nietolerancja tych leków przez niektórych chorych, a także pojawianie się mutacji genu *BCR-ABL* nadających kodowanemu przez niego białku oporność na TKI, co należy do najważniejszych przyczyn niepowodzeń w leczeniu. Dlatego prowadzone są prace nad TKI kolejnych generacji — obecnie oczekujemy na rejestrację i objęcie decyzją refundacyjną bozotynibu i ponatynibu.

Przewlekła białaczka limfocytowa

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest najczęstsza w populacji osób dorosłych w Europie i Ameryce Północnej, z zachorowalnością 4 przypadki/100 000 mieszkańców rocznie. Dotyka ona głównie osoby starsze, gdyż mediana wieku rozpoznania to 65.–70. rok życia. Jak we wszystkich chorobach rozrostowych układu limfoidalnego o przewlekłym przebiegu, u zdecydowanej większości chorych na PBL całkowite wyleczenie nie jest możliwe, a jego celem jest kontrola postępu choroby, przedłużenie przeżycia i poprawa jego jakości. Przez wiele lat podstawą leczenia były leki alkilujące, szczególnie chlorambucyl, który pozwala na stabilizację obrazu chorobowego kosztem stosunkowo niewielkiej toksyczności. Rzadko jednak udaje się za jego pomocą uzyskać remisję całkowitą. Istotnym postępowaniem było wprowadzenie do leczenia PBL analogów puryn, szczególnie w skojarzeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem. Na podstawie badań G-CLLSG schemat FC-R (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) jest obecnie uważany za „złoty standard” w leczeniu wymagających chemioterapii chorych na PBL [7]. Skojarzenie kladrybiny z cyklofosfamidem cechuje się

podobną skutecznością i toksycznością w stosunku do schematu zawierającego fludarabinę i cyklofosfamid [8]. Mimo że schematy na bazie analogów puryn pozwalają uzyskać znacznie większy odsetek remisji całkowitych niż chlorambucyl (ok. 30–40%) i wydłużyć całkowite przeżycie pacjentów, cechują się jednak stosunkowo dużą mielo- i immunotoksycznością, co uniemożliwia zastosowanie ich u znacznej części chorych na CLL z uwagi na ich wiek bądź współistnienie istotnych klinicznie chorób dotyczących istotnych życiowo narządów i układów. Tym pacjentom proponuje się chlorambucyl lub bendamustynę — obydwa w skojarzeniu z rytuksymabem. Istotnym wyzwaniem w leczeniu PBL są przypadki przebiegające z delecją długiego ramienia chromosomu 17 (del 17p) bądź mutacjami genu *TP53*, co wiąże się z szybką progresją choroby i opornością na leki alkilujące i analogi puryn. Istotnym postępowaniem w leczeniu PBL w ostatnich latach było opracowanie tak zwanych małych cząsteczek, hamujących prożyciowe szlaki przewodzenia sygnałów inicjowanych przez receptor BCR (*B-cell receptor*). Obecnie są zarejestrowane w Unii Europejskiej i oczekują na decyzję refundacyjną 3 takie cząsteczki: inhibitor kinazy Brutona: ibrutinib, inhibitor kinazy fosfatydyloinozytolu 3: idelalisib, oraz antagonist białka BCL-2: venetoclax. Bardzo istotną cechą tych substancji jest możliwość ich długotrwałego podawania drogą doustną, dobra tolerancja również przez osoby starsze i obciążone istotnymi chorobami współistniejącymi, oraz aktywność u chorych z del17p/mut*TP53* [9]. Warto wreszcie zauważyć, że w odróżnieniu od OBS, w których wystąpienie niekorzystnych czynników prognostycznych jest decydujące dla ustalenia strategii leczenia danego pacjenta, w PBL spośród bardzo licznych opisanych dotąd czynników złego rokowania w PBL jedynie wykrycie del17p/mut*TP53* ma w chwili obecnej znaczenie dla wyboru sposobu postępowania terapeutycznego.

Podsumowanie

W ostatnich latach jesteśmy świadkami znacznego postępu w leczeniu białaczek osób dorosłych, spośród których najczęściej występują OBS, PBSz i PBL. Progres ten stał się możliwy dzięki opracowaniu nowych leków oddziaływujących na molekularne zjawiska odpowiedzialne za transformację nowotworową komórek, a także dosko-

naleniu strategii leczenia poprzez dostosowanie jej do czynników niekorzystnego rokowania co do odpowiedzi na leczenie i dynamiki choroby. Trzeba jednak kontynuować badania mające na celu dalszą poprawę odpowiedzi na leczenie i jakości tej odpowiedzi, przedłużenie całkowitego przeżycia a w konsekwencji — zwiększenie odsetka pacjentów, których można będzie uznać za całkowicie wyleczonych.

Piśmiennictwo

1. Swierdlow S.H., Campo E., Harril N.L. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues (4th ed.) Lyon, France, IARC; 2008.
2. Holowiecki J., Grosicki S., Giebel S. i wsp. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2441–2448.
3. Lo-Coco F., Avvisati G., Vignetti M. i wsp.; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto; German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group; Study Alliance Leukemia. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 111–121.
4. Korycka A., Robak T. The influence of imatinib mesylate (STI571) used alone or in combination with purine nucleoside analogues on the normal and chronic myelogenous leukaemia progenitor cells in vitro. *Leuk. Lymphoma* 2003; 44: 1549–1555.
5. Hochhaus A., Saglio G., Hughes T.P. i wsp. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 2016 Feb 3. doi: 10.1038/leu.2016.5. [Epub ahead of print].
6. Kantarjian H.M., Shah N.P., Cortes J.E. i wsp. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012; 119: 1123–1129;
7. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G. i wsp. International Group of Investigators; German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 1164–1174.
8. Robak T., Jamrozik K., Gora-Tybor J. i wsp. Comparison of cladribine plus cyclophosphamide with fludarabine plus cyclophosphamide as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: a phase III randomized study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG-CLL3 Study). *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1863–1869.
9. Korycka-Wołowiec A., Wołowiec D., Robak T. Pharmacodynamic considerations of small molecule targeted therapy for treating B-cell malignancies in the elderly. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2015; 11: 1371–1391.



Andrzej Kawecki, Dorota Kiprian

Ewolucja oszczędzającego leczenia skojarzonego u chorych na raka narządów głowy i szyi — skuteczność metody „małych kroków”

Wstęp

Wprowadzenie do rutynowej praktyki klinicznej w połowie lat 90. ubiegłego wieku jednoczesnej chemioradioterapii u chorych na zaawansowane, płaskonabłonkowe raki narządów głowy i szyi było niewątpliwie wielkim osiągnięciem onkologii. Aplikacja metody opierała się na dowodach o najwyższym stopniu wiarygodności. W kilkunastu randomizowanych badaniach klinicznych wykazano znamienne poprawę zmiennych czasu przeżycia po zastosowaniu jednoczesnej chemioradioterapii w porównaniu z wyłączeniem napromieniania, niezależnie od schematu frakcjonowania dawki, zarówno w ramach leczenia pierwotnego, jak i uzupełniającego chirurgię [1]. Wykazano również, że jednoczesna chemioradioterapia stanowi równorzędną w aspekcie wyleczalności alternatywę

okaleczających zabiegów operacyjnych u chorych na raka krtani i krtaniowej części gardła, a jej skuteczność jest większa niż wyłączne napromienianie [2]. Dane z badań klinicznych zostały potwierdzone w kolejnych metaanalizach wykazujących znamienne poprawę przeżycia całkowitego (o 7–13%) po dodaniu chemioterapii w sekwencji jednoczesnej do napromieniania, przy czym najkorzystniejsze wyniki wiązały się z zastosowaniem cisplatyny [3, 4].

„Grzechy pierworodne” chemioradioterapii

Wyniki badań klinicznych z lat 90., oprócz potwierdzenia skuteczności jednoczesnej chemioradioterapii u chorych na zaawansowane raki narządów głowy i szyi, wykazały również niedoskonałości metody. Po pierwsze, jednoznacznie stwierdzono, że chemioradioterapia wią-

że się z istotnym nasileniem toksyczności, która przekłada się na relatywnie wysokie wskaźniki chorobowości i śmiertelności zależnej od leczenia. Argiris i wsp. [5], analizując losy ponad 300 chorych leczonych w latach 90. w ramach badań klinicznych, stwierdzili, że zgony związane z toksycznością leczenia stanowiły 15% wszystkich w badanej grupie. W zdecydowanej większości były to zgony wczesne, obserwowane w trakcie chemioradioterapii lub w ciągu kilku miesięcy po jej zakończeniu, główną przyczynę stanowiły zaś zakażenia. Wskaźnik zależnej od leczenia śmiertelności wczesnej wyniósł nieco ponad 5%, co stanowi wartość na granicy akceptacji. Machtay i wsp. [6] ocenili nasilenie późnych następstw chemioradioterapii u wyselekcjonowanych chorych z badań prowadzonych w latach 1990–2005. Wykazano, że odległe działania niepożądane o nasileniu > G2 według CTC (*common toxicity criteria*) dotyczyły 41%, a były to przede wszystkim: dysfunkcja krtani i dysfagia. Badania kliniczne, a następnie obserwacyjne wykazały jednoznacznie, że korzyść z chemioradioterapii odnoszą jedynie chorzy w młodszych przedziałach wiekowych, charakteryzujący się wysokim stopniem sprawności i zadowalającym odżywieniem. Po drugie, w badaniach rejestracyjnych nie określono optymalnego schematu chemioradioterapii, ponieważ ich zasadniczym celem było udowodnienie wyższości nad wyłącznym napromienianiem, poddawanej zresztą przez długie lata w wątpliwość w wielu środowiskach radioterapeutów. Przyjęte

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki

Absolwent Akademii Medycznej w Warszawie rocznik 1982, specjalista radioterapii onkologicznej i onkologii klinicznej, Kierownik Kliniki Nowotworów Głowy i Szyi Centrum Onkologii w Warszawie, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Radioterapii Onkologicznej woj. Mazowieckiego, Sekretarz Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, Wiceprzewodniczący Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej, Redaktor Naczelny „Onkologii po Dyplomie”, członek Komitetów Redakcyjnych 5 innych czasopism. Autor lub współautor 89 prac oryginalnych i poglądowych ogłoszonych drukiem w całości w czasopismach recenzowanych, 28 rozdziałów w podręcznikach oraz ponad 200 prac oryginalnych opublikowanych w streszczeniach. Główne zainteresowania prof. Kaweckiego dotyczą optymalizacji skojarzonego postępowania radykalnego u chorych na zaawansowane raki narządów głowy i szyi z udziałem chemioterapii i leczenia ukierunkowanego, optymalizacji systemowego leczenia chorych z nawrotami lub przerzutami odległymi z uwzględnieniem aplikacji nowych generacji leków oraz optymalizacji wieloaspektowego leczenia wspomagającego w onkologii.



powszechnie kojarzenie napromieniania z cisplatyną, oprócz przesłanek teoretycznych, opiera się jedynie na sugestiach wynikających z metaanaliz. Po trzecie, wyniki uzyskiwane w skrajnych stopniach zaawansowania (cT4 i cN2bc-3) były nadal niezadowalające.

Osiągnięcia ostatnich kilkunastu lat

Problem toksyczności chemioradioterapii nie został rozwiązany uniwersalnie. Próby aplikacji leków cytoprotekcyjnych, takich jak przykładowo amifostyna czy palifermina, nie przyniosły oczekiwanych wyników. Nie oznacza to jednak, że w obszarze ograniczania działań niepożądanych nie osiągnięto znaczących sukcesów, istotnie poprawiających bezpieczeństwo metody. Zwrócono szczególną uwagę na optymalizację leczenia wspomagającego, które pełni kluczową rolę w zapewnieniu akceptowalnej tolerancji chemioradioterapii. Konieczne jest zapewnienie właściwej alimentacji, z wykorzystaniem mikrogastronomii przezskórnej lub przynajmniej sondy dożołądkowej w przypadku ryzyka pojawienia się zaburzeń przełykania. Niezbędne jest ciągle monitorowanie wydolności narządowej, układu krzepnięcia oraz ryzyka zakażeń, z przyjęciem zasady natychmiastowej interwencji po stwierdzeniu nawet pozornie niewielkich zaburzeń. Określono także wymagania kwalifikacji do chemioradioterapii obejmujące wysoki stopień sprawności chorych, dobre odżywienie oraz brak poważnych chorób współistniejących. Drugim czynnikiem poprawiającym tolerancję leczenia było wdrożenie nowoczesnych technologii napromieniania, opartych na trójwymiarowym, konformalnym planowaniu i realizacji leczenia. Szczególnie rekomendowane jest napromienianie z modulowaniem intensywności wiązki (IMRT, *intensity modulated radiation therapy*), które powinno być standardem w ramach chemioradioterapii. Technika IMRT zapewnia znacząco lepszą ochronę tkanek zdrowych, co przekłada się na ograniczenie nasilenia odczynów popromiennych, a następnie zmniejszenie ryzyka ciężkich powikłań leczenia. Wymienione działania będące efektem

stopniowego nabywania doświadczeń przyniosły wymierny efekt. W wielu badaniach klinicznych z ostatniej dekady odsetki wczesnej śmiertelności zależnej od chemioradioterapii (stanowiącej uniwersalny schemat leczenia w ramionach kontrolnych) nie przekraczały 2%, co oznacza ponad dwukrotny spadek w porównaniu z obserwacjami z lat 90. W ostatniej dekadzie przeprowadzono także jedyne badanie mające służyć optymalizacji chemioradioterapii. W badaniu Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 0129) porównano schemat radioterapii frakcjonowanej konwencjonalnie do dawki 70Gy w skojarzeniu z cisplatyną w dawce skumulowanej 300 mg/m² oraz przyspieszonego napromieniania w dawce 72Gy z ograniczeniem łącznej dawki cisplatyny do 200 mg/m² [7]. Nie odnotowano różnic w wyleczalności, zmiennych czasu przeżycia, ryzyku niepowodzeń systemowych oraz nasileniu działań niepożądanych, co wskazuje na możliwość pewnej dowolności w wyborze schematu chemioradioterapii. Warunkiem jest podanie łącznej dawki cisplatyny nie niższej niż 200 mg/m². Niekompletność chemioterapii wiązała się z gorszymi wskaźnikami przeżycia całkowitego w obu badanych grupach. Celem kolejnego kierunku badań było modyfikowanie leczenia skojarzonego z intencją zwiększenia skuteczności lub ograniczenia toksyczności. Badania opierały się w dużej mierze na spektakularnych osiągnięciach biologii molekularnej, które pozwalały na identyfikowanie potencjalnych punktów uchwytu leczenia ukierunkowanego. W tym zakresie, wbrew zachęcającym przesłankom, nie odniesiono oczekiwanych sukcesów. Co prawda, w badaniu Bonnera i wsp. wykazano, że dodanie do napromieniania cetuksymabu, przeciwciała monoklonalnego wiążącego zewnątrzkomórkową domenę receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) i w efekcie blokującego szlak sygnałowy kinazy tyrozynowej receptora, zniżyło poprawia skuteczność leczenia w porównaniu z wyłączną radioterapią, bez nasilenia toksyczności [8]. Kolejne badania nad wykorzystaniem leków ukierunkowanych zakończyły

się jednak niepowodzeniem. Dodanie leków przeciwko EGFR do chemioradioterapii nie poprawiło skuteczności leczenia, a wbrew przesłankom wynikającym z badania Bonnera skutkowało nasileniem odczynów popromiennych. Obserwacje te są oparte na zgodnych wynikach kilku badań klinicznych analizujących dodanie do chemioradioterapii kolejno cetuksymabu (RTOG 0522), panitumumabu (CONCERT1), gefitynibu (FULCRUM) i erlotynibu (badanie Martinsa) [9–12]. Niewiele wskazuje też na to, że w założeniu mniej toksyczne skojarzenie napromieniania z lekami przeciwko EGFR jest równie skuteczne jak standardowa chemioradioterapia. Wyniki badania CONCERT2 wskazują na niższe prawdopodobieństwo wyleczenia po zastosowaniu schematu łączącego panitumumab z napromienianiem w porównaniu z chemioradioterapią, a jednocześnie porównywalne jest nasilenie działań niepożądanych [13]. Podobne sugestie wynikają z retrospektywnych opracowań opublikowanych ostatnio przez Tanga i Riaza. Pewne nadzieje wiąże się ze stosowaniem napromieniania skojarzonego z cetuksymabem w miejsce cisplatyny u chorych o lepszym rokowaniu, z etiopatogenezą raka zależną od infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papilloma virus*). Zakończyła się rekrutacja do badania RTOG 1016, w którym u chorych na HPV-zależnego raka ustnej części gardła porównywano radioterapię skojarzoną z cetuksymabem i standardową chemioradioterapię. Wyniki tego oraz kilku podobnych badań, są oczekiwane w ciągu najbliższych lat. Inną koncepcję poprawy skuteczności chemioradioterapii stanowi dodanie indukcyjnej chemioterapii z udziałem taksoidów. Dzięki badaniu TAX324 udało się określić najbardziej skuteczny schemat leczenia indukcyjnego, czyli TPF (docetaksel, cisplatyna, fluorouracyl), który w skojarzeniu z chemioradioterapią skutkował spektakularną poprawą zmiennych przeżycia w porównaniu z klasycznym schematem PF [14]. Mogłoby się wydawać, że nowy standard leczenia skojarzonego jest w zasięgu ręki. Wyniki randomizowanych badań porównujących bezpośrednio sko-

jarzenie TPF z chemioradioterapią oraz wyłączną chemioradioterapią przyniosły były jednak rozczarowujące. W trzech dużych badaniach klinicznych (PARADIGM, DeCIDE i badanie Hitta i wsp.) nie wykazano znamiennej korzyści z dodania leczenia indukcyjnego do chemioradioterapii, a co więcej, nasilona toksyczność skutkowała niedotrzymaniem protokołu u wysokiego odsetka chorych [15–17]. Jedynie włoskie badania Ghia i wsp. sugerowało korzyść z dodania chemioterapii indukcyjnej. Było to jednak badanie wieloramienne, oparte na niewielkich grupach chorych, co podważa wiarygodność uzyskanych wyników. Brak wpływu dodania indukcyjnej chemioterapii do chemioradioterapii na czas przeżycia potwierdzono w ostatnio opublikowanej metaanalizie [18]. Przytoczone powyżej badania kliniczne dotyczące aplikacji leków ukierunkowanych lub intensyfikacji chemioterapii, przeprowadzone w ciągu ostatniej dekady, przyniosły jeszcze dodatkowe informacje, niewiązane się z założonymi wyjściowo celami głównymi. Ramiona kontrolne we wszystkich badaniach stanowiła standardowa chemioradioterapia z udziałem cisplatin. Okazuje się, że „współczesna” chemioradioterapia w porównaniu z praktycznie identycznymi schematami leczenia używanymi w badaniach z lat 90. skutkuje poprawą zmiennych czasu przeżycia o około 15–20%, a wskaźniki zależnej od leczenia śmiertelności wcześniej obniżyły się z około 5% do mniej niż 2%.

Podsumowanie

Kilkanaście lat rutynowego stosowania jednoczesnej chemioradioterapii u chorych na zaawansowane płaskonabłonkowe raki narządów głowy i szyi przelożyło się na istotną poprawę bardzo niekorzystnego wcześniej rokowania. Paradoks polega na tym, że główną zasługę w tym zakresie należy przypisać pozornie niewielkim modyfikacjom samej metody, a nie wdrażaniu nowych leków ukierunkowanych czy intensyfikacji chemioterapii. Okazało się, że umiejętna kwalifikacja chorych, optymalizacja leczenia wspomagającego oraz udoskonalanie technik radioterapii, co nie wymaga koszt-

to- i czasochłonnych badań klinicznych, a wynika raczej z doświadczeń codziennej praktyki, może w pozornie niezauważalny sposób przelożyć się na ograniczenie chorobowości i śmiertelności zależnej od leczenia oraz na znaczącą poprawę wyliczalności i przeżycia. Czasem tytułowe „małe kroki” bywają skuteczniejsze od aplikacji nowych leków i schematów terapeutycznych. Dzięki temu jednoczesna chemioradioterapia z udziałem cisplatin w 2016 roku nadal pozostaje optymalnym i bezpieczniejszym niż w przeszłości oszczędzającym leczeniem skojarzonym u chorych na zaawansowane raki narządów głowy i szyi.

Piśmiennictwo

- Bernier J., Bentzen S.M. Radiotherapy for head and neck cancer; latest developments and future perspectives. *Curr. Opin. Oncol.* 2006; 18: 240–247.
- Forastiere A., Goepfert H., Maor M. i wsp. Concurrent radiotherapy and chemotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N. Eng. J. Med.* 2003; 349: 2091–2098.
- Pignon J.P., Baujat B., Bourhis J. Individual patient data meta analysis in head and neck carcinoma: what have we learnt. *Cancer Radiother.* 2005; 9: 31–36.
- Pignon J.P., le Maitre A., Maillard E., Bourhis J. Meta analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update of 93 randomized trials and 17346 patients. *Radiother. Oncol.* 2009; 92: 4–12.
- Argiris A., Brockstein B.E., Haraf D.J. i wsp. Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 1956–1962.
- Machtay M., Moughan J., Trotti A i wsp. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer; an RTOG analysis. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3582–3589.
- Nguyen Tan P.F., Zhang Q., Ang K.K. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation radiotherapy in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in RTOG 0129 trial: long term report of efficacy and toxicity. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 3858–3866.
- Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J. i wsp. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-years survival data from phase 3 randomized trial and relation between cetuximab — induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 21–28.
- Ang K.K., Zhang Q., Rosenthal D.I. i wsp. Randomized phase III trial on concurrent accelerated radiation and cisplatin with or without cetuximab for stage III and IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 2940–2950.
- Mesia R., Henke M., Fortin A. i wsp. Chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with unresected, locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-1); a randomized, controlled, open label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 208–220.
- Gregoire V., Hamoir M., Chen C. i wsp. Gefitinib plus cisplatin and radiotherapy in previously untreated head and neck squamous cell carcinoma; a phase II, double — blind, placebo controlled study. *Radiother. Oncol.* 2011; 100: 62–69.
- Martins R.G., Parvathaneni U., Bauman J.E. i wsp. Cisplatin and radiotherapy with or without erlotinib in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck; a randomized phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 1415–1421.
- Giralt J., Trigo J., Nuyts S. i wsp. Panitumumab plus radiotherapy versus chemoradiotherapy in patients with unresected, locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-2); a randomized, controlled, open label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 221–232.
- Lorch J.H., Goloubeva O., Haddad R.I. i wsp. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous cell cancer of the head and neck; long term results of the TAX 324 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 153–159.
- Haddad R.I., O’Neill A., Rabinovits G. i wsp. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 257–264.
- Cohen E.E., Karrison T.G., Kocherginsky M. i wsp. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 2735–2743.
- Hitt R., Grau J.J., Lopez Pousa A. i wsp. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann. Oncol.* 2014; 25: 216–225.
- Budach W., Bolke E., Krammers K. i wsp. Induction chemotherapy followed by concurrent radiochemotherapy versus concurrent radiochemotherapy alone as treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a meta analysis of randomized trials. *Radiother. Oncol.* 2015; pii: S0167-8140(15)00563-0 doi: 10/1016/j.radonc2015.10.014.



Mięsaki

tkanek miękkich i kości

Wstęp

Kluczową rolę w terapii chorych na mięsaki odgrywa leczenie chirurgiczne, wprowadzenie zasad leczenia skojarzonego (chirurgii, radioterapii i chemioterapii) w wyspecjalizowanych ośrodkach w ramach wielodyscyplinarnych zespołów zniemiennie zwiększyło jednak szansę na całkowite wyleczenie chorego lub uzyskanie długoletniego przeżycia oraz na ograniczenie zasięgu operacji (wykonanie operacji oszczędzającej kończynę zamiast amputacji). Kolejnym, spektakularnym krokiem naprzód jest wprowadzenie do praktyki klinicznej niektórych z typów tych nowotworów leków celowanych molekularnie, nakierowanych na zaburzenie genetyczne stanowiące przyczynę etiologiczną danego nowotworu (np. nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego — GIST [*gastrointestinal stromal tumors*] czy DFSP [*dermatofibrosarcoma protuberans*]). Najistotniejsze, z powodu rzadkości występowania tego nowotworu oraz konieczności leczenia skojarzonego wraz z elementami zaawansowanych technik rekonstrukcyjnych, jest prowadzenie terapii od początku w ramach wielodyscyplinarnego zespołu mającego doświadczenie w leczeniu mięsaków [1–3].

Mięsaki tkanek miękkich

Najważniejszym elementem leczenia mięsaków tkanek miękkich (MTM) przy braku rozsiewu choroby jest zapewnienie odpowiedniej kontroli miejscowej nowotworu, czyli radykalne usunięcie nowotworu z marginesem tkanek zdrowych. Skuteczne współczesne postępowanie w MTM obejmuje u większości chorych leczenie skojarzone za pomocą chirurgii i uzupełniającej radioterapii (przed- lub pooperacyjnej), a niekiedy też chemio-

terapii, w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego GTNM oraz podtypu histologicznego mięsaka, i powinno być opracowane indywidualnie przez wielospecjalistyczny zespół.

Wskazana jest indywidualizacja skojarzonego leczenia chorych na MTM z przestrzeganiem następujących ogólnych zasad postępowania:

— MTM w stopniu zaawansowania IA — wyłącznie chirurgiczne leczenie o założeniu radykalnym;

— MTM w pozostałych stopniach zaawansowania według TNM (IB, IIA, IIB — radykalne leczenie chirurgiczne i uzupełniająca radioterapia (uzasadnienie podejmowania leczenia MTM wyłącznie w ośrodkach posiadających zakład radioterapii);



— MTM zaawansowane miejscowo z obecnością czynników ryzyka rozsiewu, ale bez przerzutów (wysoki stopień złośliwości histologicznej G3–G4 i wielkość > 5–10 cm — III stopień wg TNM, M0) — należy rozważyć zastosowanie chemioterapii i radioterapii przedoperacyjnej (lub włączenie chorego do prospektywnych badań klinicznych), przy czym nie należy rozpoczynać leczenia poza ośrodkami referencyjnymi; w przypadku mięsaków Ewinga (patrz: mięsaki kości) lub *rhabdomyosarcoma* obowiązuje zasa-

Prof. dr hab. n. med. Piotr Łukasz Rutkowski

Specjalista w zakresie chirurgii ogólnej i onkologicznej, Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Pełnomocnik Dyrektora Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie ds. Badań Klinicznych, absolwent Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Łodzi, tytuł profesora otrzymał w 2013 roku. Głównym przedmiotem jego zainteresowania są czerniaki skóry oraz mięsaki tkanek miękkich i kości (w tym GIST). Członek takich stowarzyszeń, jak ASCO, *Connective Tissue Oncology Society* (członek *Board of Directors CTOS 2011–2013*), PUO, ESSO, Europejskiej Organizacji do Badań i Leczenia Raka — EORTC (członek Zarządu, Przewodniczący Komitetu Leczenia Miejscowego Grupy Mięsakowej; *Melanoma Group* oraz *Soft Tissue and Bone Sarcoma Group*), Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz członek Zarządu Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej. Autor i współautor ponad 90 oryginalnych prac naukowych opublikowanych w czasopismach krajowych i zagranicznych (Impact Factor ponad 300, indeks cytowań powyżej 750) oraz kilku podręczników (m.in. uhonorowany nagrodą zespołową Ministra Zdrowia za podręcznik *Chirurgia nowotworów*) i rekomendacji klinicznych polskich i międzynarodowych.

Promotor 3 rozpraw doktorskich. Uczestnik wielu międzynarodowych programów badawczych (m.in. dotyczących biopsji węzła wartowniczego w czerniaku skóry, badań molekularnych u chorych na mięsaki, czerniaki skóry i GIST, wieloośrodkowych badań klinicznych), członek *Global Melanoma Task Force*, współkoordynator Rejestru Klinicznego GIST i Polskiego Rejestru Nowotworów Kości, członek Rady Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie, członek Rady Narodowego Centrum Badań i Rozwoju, przedstawiciel Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie w *Network of Core Institutions EORTC*, Prezes Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej.



da leczenia skojarzonego z chemioterapią okołoperacyjną;

— wznowy (nawrót miejscowy) MTM

— postępowanie analogiczne do prowadzonego w pierwotnym leczeniu;

— MTM w IV stopniu zaawansowania

— rozpoczynanie leczenia od chemioterapii, a w przypadku uzyskania odpowiedzi i przy policzalnych przerzutach (możliwość wycięcia) radykalizacja postępowania (radykalne wycięcie pierwotnej zmiany w osłonie chemioterapii i miejscowe leczenie).

W przypadku miejscowo zaawansowanych MTM o lokalizacji kończynowej jedną z opcji jest przedoperacyjne zastosowanie

izolowanej perfuzji kończynowej cytostatykiem w hipertermii (HILP, *hyperthermic isolated limb perfusion*). Najczęściej w HILP stosowany jest melfalan w skojarzeniu z czynnikiem martwicy nowotworów (TNF alfa), technika ta pozwala na zaoszczędzenie kończyny w ponad 70% przypadków granicznie operacyjnych lub nieresekcyjnych.

W przypadku rozsiewu choroby można wyodrębnić chorych z:

— pierwotnie operacyjnymi przerzutami ograniczonymi do 1 narządu (głównie płuc), u których należy rozważyć wstępną chemioterapię, chirurgiczne wycięcie przerzutów i następną chemioterapię (u części

chorych po radykalnej metastazektomii można uzyskać długoletnie przeżycia);

— bardziej zaawansowanymi i nieresekcyjnymi przerzutami, gdzie postępowanie powinno być indywidualizowane (chemioterapia, radioterapia, leczenie objawowe).

Podstawą standardowej chemioterapii I linii są antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna). Aktywność wykazują również: ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina, docetaksel oraz w II linii leczenia — trabektedyna i pazopanib. Wyniki klinicznych badań nie wykazały istotnej przewagi wielolekowej chemioterapii nad monoterapią i wielolekowe schematy (np. doksorubicyna i dakarbazyna lub doksorubicyna i ifosfamid) można jedynie rozważać w wybranych typach histologicznych o dużej wrażliwości na chemioterapię. Niektóre leki powinny być stosowane w specyficznych typach histologicznych MTM (np. taksoidy — angiosarcoma; gemcytabina +/- docetaksel — leiomyosarcoma — 16% odpowiedzi przy kombinacji obu leków; trabektedyna — *myxoid/round cell liposarcoma* lub *leiomyosarcoma*; ifosfamid — *synovial sarcoma*; imatynib — *dermatofibrosarcoma protuberans* [DFSP]; sunitynib — *alveolar soft part sarcoma*; PEC-oma/*lymphangioliomyomatosis* — inhibitory mTOR; *inflammatory myofibroblastic tumor* z obecnością translokacji ALK — kryzotynib) (tab. 1) [3].

Postęp w leczeniu systemowym MTM wiąże się z wykorzystaniem leków ukierunkowanych molekularnie, których celem są specyficzne zaburzenia wewnątrzkomórkowych szlaków przemian o podstawowym znaczeniu w etiopatogenezie i progresji nowotworu (tab. 2) [3].

W 2015 roku przedstawiono wyniki 3 istotnych badań z losowym doбором chorych w leczeniu systemowym MTM (tab. 3). W badaniu fazy Ib/II oceniano wpływ skojarzenia doksorubicyny z olaratumabem (IMC-3G3, przeciwciałem monoklonalnym przeciwko PDGFR α) w porównaniu z monoterapią doksorubicyną u chorych na nieresekcyjne/przerzutowe mięsaki tkanek miękkich. Leczenie olaratumabem można było kontynuować do progresji po zakończeniu terapii. Analiza etapowa dla przeżycia całkowitych wykazała lepsze przeżycia w grupie otrzymującej dodatkowo olaratumab w porównaniu z monoterapią doksorubicyną (odpowiednio — mediana 25 miesięcy i 14,7 miesiąca; HR = 0,44;

Tabela 1. Chemiowrażliwość wybranych mięsaków tkanek miękkich

Typ mięsaka	Wrażliwość na chemioterapię	Najbardziej aktywne cytostatyki
Mięsaki pleomorficzne	+	Doksorubicyna
GIST	-/+	?
<i>Liposarcoma</i>	++	Doksorubicyna, Trabektedyna
<i>Leiomyosarcoma</i>	++	Gemcytabina+docetaksel Doksorubicyna+dakarbazyna Trabektedyna
<i>Synovial sarcoma</i>	++	Ifosfamid
MPNST	+ / ++	Ifosfamid, doksorubicyna, etopozyd?
<i>Ewing sarcoma</i>	+++	Doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, ifosfamid, cyklofosfamid, daktynomycyna
<i>Angiosarcoma</i> skóry	++	Doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna Pakiitaksel Gemcytabina +/- docetaksel
<i>Clear cell sarcoma</i>	-/+	Doksorubicyna
<i>Rhabdomyosarcoma (embryonale/alveolare)</i>	+++	Winkrystyna, daktynomycyna, ifosfamid, cyklofosfamid
<i>Alveolar soft part sarcoma</i>	-/+	?
Mięsak epitelioidny	-/+	?
PECOMA	-/+	?
<i>Extraskelatal myxoid chondrosarcoma</i>	-	?

– brak; + niewielka chemiowrażliwość; ++ średnia chemiowrażliwość; +++ wysoka chemiowrażliwość na chemioterapię klasyczną cytotoksyczną; GIST — *gastrointestinal stromal tumors*; MPNST — *malignant peripheral nerve sheath tumor*; PECOMA — *perivascular epithelioid cell tumors*



$p = 0,0005$) [4]. W grupie przyjmującej olaratumab częściej występowały zdarzenia niepożądane w stopniu ≥ 3 pod postacią neutropenii, niedokrwistości, osłabienia i trombocytopenii. Wyniki te wymagają potwierdzenia w badaniu klinicznym III fazy z losowym doбором chorych. W badaniu III fazy w 452 grupie chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich typu L (*liposarcoma* i *leiomyosarcoma*) po niepowodzeniu ≥ 2 standardowych schematów leczenia systemowego porównano skuteczność eribuliny (w dawce 1,4 mg/m², IV w dniu 1. i 8.) oraz dakarbazyny (w dawce 850–1200 mg/m², IV w dniu 1.) stosowanych do 21 dni do progresji choroby [5]. Uzyskano niewielką, ale istotną statystycznie poprawę przeżyć całkowitych (OS, *overall survival*) po zastosowaniu eribuliny w porównaniu z dakarbazyną (mediana OS wyniosła, odpowiednio, 13,5 i 11,5 miesiąca; HR = 0,768, 95% CI 0,618–0,954; $p = 0,017$). Mediana przeżyć wolnych od progresji choroby była podobna w obu grupach chorych i wyniosła 2,6 miesiąca. Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem były częstsze w ramieniu z eribuliną niż dakarbazyną i obejmowały neutropenię (44% *v.* 24%), gorączkę (28% *v.* 14%), neuropatię obwodową czuciową (29% *v.* 4%) i wyłysienie (35% *v.* 3%). W kolejnym wielośrodkowym badaniu III fazy porównano skuteczność trabectedyny (1,5 mg/m² przez 24 godziny co 3 tygodnie) dakarbazyny (1 g/m² co 3 tygodnie) w leczeniu 518 chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich (*liposarcoma* i *leiomyosarcoma*) w II linii terapii [6]. Przedstawiono wyniki dla drugorzędowego punktu końcowego, wykazując poprawę przeżyć wolnych od progresji choroby dla ramienia z trabectedyną w porównaniu z dakarbazyną — mediana PFS wyniosła, odpowiednio, 4,2 *v.* 1,5 miesiąca (HR [*hazard ratio*] = 0,550; $p < 0,0001$), długość trwania odpowiedzi również była większa dla trabectedyny niż dakarbazyny (HR = 0,471, $p = 0,1415$; mediana = 6,5 *v.* 4,2 miesiąca). Badanie to potwierdziło skuteczność trabectedyny u chorych na zaawansowane L-mięsaki.

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego

Stanowią one odrębną grupę najczęstszych nowotworów mezenchymalnych przewodu pokarmowego, które wywodzą

Tabela 2. Zarejestrowane i badane leki ukierunkowane molekularnie wykazujące aktywność u chorych na mięsaki

Typ mięsaka	Lek	Cel molekularny
Wskazania zarejestrowane		
GIST	Imatynib	KIT, PDGFRA
GIST	Sunitynib	KIT, PDGFR, VEGFR
GIST	Regorafenib	KIT, PDGFRA, VEGFR
DFSP	Imatynib	PDGFRB
<i>Myxoid/round-cell liposarcoma, leiomyosarcoma</i>	Trabectedyna	? NER/mniejszy rowek spirali DNA
MTM z wyjątkiem <i>liposarcoma</i> — niepowodzenie terapii I linii	Pazopanib	VEGFR, PDGFR
GCTB	Denosumab	RANKL
Wskazania, w których wykazano aktywność w dotychczasowych badaniach		
<i>Angiosarcoma, hemangio-endothelioma, ASPS</i>	Sunitynib, sorafenib, bewacyzumab, pazopanib, cediranib	VEGFR
PVNS/TGCT	Imatynib, inhibitory CSF	CSF1
PEC-oma,	Inhibitory mTOR	mTOR
mięsak Ewinga, <i>rhabdomyosarcoma</i>	Anty-IGFR	IGFR1
GIST	Sorafenib, dazatynib, niloty-nib, ponatinib	KIT, PDGFR, VEGFR
ASPS, CCS	ARQ197, kryzotynib	Met
<i>Fibromatosis aggressiva</i>		Imatynib
<i>Inflammatory myofibroblastic tumor</i>	Kryzotynib	ALK/MET
<i>Dedifferentiated liposarcoma</i>		MDM2/CDK4
<i>Chordoma</i>	Imatynib, imatynib + inhibitory mTOR, Sunitynib, inhibitory EGFR	PDGFR, EGFR, mTOR
SFT	Leki antynagiogenne (bewacyzumab + temozolomid, sunitynib, sorafenib, pazopanib); inhibitory IGF1R	Angiogeneza, IGFR1

DFSP (*dermatofibrosarcoma protuberans*) — włóknomięsak guzowaty skóry; GIST (*gastrointestinal stromal tumors*) — nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego; MTM — mięsaki tkanek miękkich; GCTB (*giant cell tumour of bone*) — guz olbrzymiokomórkowy kości; ASPS (*alveolar soft-part sarcoma*) — mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich; PVNS (*pigmented villo-nodular synovitis*) — barwnikowe zapalenie guzkowe pochewek maziowych ścięgien; TGCT (*tenosynovial giant cell tumor*) — guz olbrzymiokomórkowy pochewek ścięgniastych; CCS (*clear cell sarcoma*) — mięsak jasnokomórkowy; SFT (*solitary fibrous tumor*) — odosobniony guz włóknisty



Tabela 3. Wyniki najnowszych badań nad leczeniem systemowym w mięsakach tkanek miękkich

Autorzy	Badanie — lek (faza)	Linia terapii/ typ mięsaka	PFS	OS
Schoffski i wsp. [5]	Erybulina v. dakarbazyna (faza III)	Trzecia linia L-mięsaki	2,6 v. 2,6 m	13,5 v. 11,5 m (p = 0,01)
Demetri i wsp. [6]	Trabektedyna v. dakarbazyna (faza III)	Druga linia L-mięsaki	4,2 v. 1,5 m (p = 0,0001)	12,9 v. 12,4 m
Tap i wsp. [4]	Doksorubicyna + olaratumab (anty-PDGFR) v. doksorubicyna (faza Ia/b)	Pierwsza linia	6,6 v. 4,1 (p = 0,06)	25,0 v. 14,7 m (p = 0,0005)

PFS (*progression free survival*) — przeżycie wolne od progresji choroby; OS (*overall survival*) — przeżycia całkowite; m — miesiące

się najprawdopodobniej z prekursorów komórek rozrusznikowych Cajala. Czynnikiem inicjującym proces nowotworowy jest mutacja aktywująca w genach kodujących błonowe receptory KIT lub PDGFRA, których nadekspresja w następstwie mutacji jest wysoce specyficzna dla GIST.

W 2015 roku potwierdzono, że leczenie uzupełniające imatynibem przez 3 lata w grupie chorych o dużym ryzyku nawrotu wydłuża przeżycia wolne od nawrotu choroby i przeżycia całkowite w porównaniu ze schematem rocznej terapii (badanie SSGXVIII; 5-letnie przeżycie wolne od nawrotu choroby 71,1% v. 52,3% dla, odpowiednio 36-miesięcznej i 12-miesięcznej terapii imatynibem; oraz 5-letnie przeżycia całkowite, odpowiednio, 93,4% v. 86,8%) [7]. Leczenie uzupełniające w grupie o dużym ryzyku nawrotu po wycięciu ogniska pierwotnego (> 5 mitoz/50 pól widzenia w dużym powiększeniu i/lub wielkość guza > 5 cm, lokalizacja guza pierwotnego w innych częściach przewodu pokarmowego niż żołądek, resekcja w potwierdzonych mikroskopowo nacieczonych marginesach chirurgicznych — R1 lub pęknięcie guza w czasie operacji) powinno trwać więc przez 3 lata. Jednocześnie przy kwalifikacji chorych do leczenia uzupełniającego obowiązkowe jest oznaczenie statusu mutacji GIST — kwestią dyskusyjną pozostaje stosowanie leczenia uzupełniającego imatynibem w GIST o genotypach o małej wrażliwości na imatinib (*PDGFRA D842V* czy *wild-type*).

Wprowadzenie do praktyki klinicznej w 2001 roku imatynibu — leku celowanego molekularnie, będącego inhibitorem kinaz tyrozynowych (m.in. receptora KIT) stanowiło przełom w leczeniu chorych na nieoperacyjny/rozsiały GIST. Odległe wy-

niki badań klinicznych i grup chorych wykazały, że mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych na zaawansowany GIST wynosi obecnie około 5 lat, co stanowi około 4-krotne wydłużenie w porównaniu z danymi historycznymi (mediana przeżycia: 12–15 miesięcy). Mediana przeżycia wolnych od progresji choroby pacjentów leczonych imatynibem wynosi 2–3 lata. W 2015 roku przedstawiono nomogram pozwalający na przewidywanie PFS i OS chorych na przerzutowy GIST rozpoczynających leczenie imatynibem [8] Wraz z wydłużaniem się czasu leczenia zwiększa się odsetek niepowodzeń terapii, to jest chorych ulegających progresji. Poniżej 10% chorych wykazuje pierwotną oporność, wraz z długością czasu leczenia narasta zaś wtórna (nabyta) na imatinib. Najczęściej wtórna oporność jest wynikiem nabycia przez nowotwór dodatkowej bądź dodatkowych mutacji w genach *KIT* lub *PDGFRA*, które doprowadzają do zmiany konformacji receptora i braku możliwości wiązania się z imatynibem. Uwzględniając pierwotną charakterystykę molekularną GIST, najlepsze odpowiedzi na imatynib obserwuje się w przypadku stwierdzenia najczęściej występującej mutacji w eksonie 11. *KIT*, zaś znacznie gorsze wyniki dotyczą mutacji w eksonie 9. lub braku mutacji w genie *KIT* (niekiedy związane z występowaniem mutacji w genie *PDGFRA*, zwłaszcza D842V. U około 20–30% chorych można uzyskać zahamowanie progresji poprzez zwiększenie dawki imatynibu z 400 mg do 800 mg dziennie. Zastosowanie innych inhibitorów, działających na inne punkty uchwytu w szlaku metabolicznym niż mutacja związana z eksonem 11. *KIT*, może pomóc przezwyciężyć oporność na leczenie imatynibem. Obecnie jedynym zarejestrowanym

lekiem w II linii, w przypadku oporności na imatynib lub nietolerancji leku, jest jabłczan sunitynibu, który jest tyrozynowym inhibitorem wielokinazowym o działaniu na kinazy tyrozynowe receptora KIT, PDGFR, naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR, *vascular-endothelial growth factor receptor*) i FLT3. Mediana czasu do progresji chorych na GIST leczonych sunitynibem wynosi 6–8 miesięcy, a mediana przeżycia całkowitego 16–18 miesięcy [9]. W przypadku dalszej progresji choroby prospektywne badanie kliniczne z losowym doбором chorych i kontrolą z placebo wykazało wydłużenie przeżycia wolnych od progresji przy leczeniu regorafenibem u chorych na GIST oporny na imatynib i sunitynib (mediana 4,8 v. 0,9 miesiąca dla regorafenibu w porównaniu z placebo).

Mięsaki kości

Wszystkie pierwotne, złośliwe nowotwory kości (MK) powinny być leczone w wyspecjalizowanych zespołach wielodyscyplinarnych, gdyż ponad 70% wymaga leczenia skojarzonego (zwłaszcza mięsaki kościopochodne i mięsaki drobnokomórkowe) głównie za pomocą chirurgii i chemioterapii [2]. Zaleca się współpracę wielośrodkową w ramach Polskiego Rejestru Nowotworów Kości (<http://www.polskirejestruguzowkosci.pl>).

Oczywiście, podstawowym elementem terapii pozostaje zapewnienie miejscowej kontroli mięsaka poprzez właściwe radykalne postępowanie chirurgiczne. Poprawa diagnostyki MK, wprowadzenie zasad leczenia skojarzonego i postęp technologiczny spowodowały rozszerzenie wskazań do stosowania operacji oszczędzających kończynę. Operacje te jednak muszą zapewniać



radykalne miejscowo wycięcie nowotworu, nie mogą skracać czasu wolnego od nawrotu choroby oraz muszą powodować uzyskanie takich efektów czynnościowych, które w oczywisty sposób przewyższają efekty amputacji i protezowania zewnętrznego, a nie pogarszają jakości życia chorego. Metody stosowane w leczeniu oszczędzającym to modularne, onkologiczne protezy wewnętrzne, auto- lub alloprzeszczepy kostne, arthrodezy dużych stawów. Oczywiście implantacja protezy onkologicznej wiąże się z możliwością powikłań w ciągu całego życia chorego, prowadzących nawet do konieczności amputacji kończyny. W niektórych przypadkach nie ma konieczności zastępowania wyciętego fragmentu kości (np. w operacjach miednicy). Oczywiście, w przypadku, gdy zastosowanie metod oszczędzających kończynę nie daje możliwości radykalnego wycięcia MK, konieczne jest wykonanie amputacji. Leczenie chirurgiczne pozostaje nadal jedyną metodą terapii chorych na chrząstkiomięsaki.

W przypadkach mięsaka kościopochodnego (*osteosarcoma*) niezależnie od lokalizacji konieczne jest dołączenie uzupełniającego leczenia cytostatycznego (chemioterapii wielolekowej przed- i pooperacyjnej: główne aktywne cytostatyki to — doksorubicyna, cisplatyna, ifosfamid i metotreksat) w celu poprawy przeżycia wolnego od przerzutów. Mięsaki wrzecionowatokomórkowe zwykle są odporne na leczenie radioterapią. Rokowanie chorych na mięsaki wrzecionowatokomórkowe różni się w zależności od stopnia złośliwości histologicznej i odpowiedzi na leczenie indukcyjne chemioterapią jednak ogólnie przeżycia 5-letnie kształtują się na poziomie ponad 70% pod warunkiem prawidłowego rozpoznania i leczenia.

Mięsaki drobnokomórkowe (głównie mięsaki Ewinga/prymitywny nowotwór neuroektodermalny [PNET]) są nowotworami niskozróżnicowanymi, wrażliwymi na napromienianie, co jest wykorzystywane do leczenia ogniska pierwotnego, oraz dają wysoki odsetek odpowiedzi na wielolekową chemioterapię. Wymagają niezwykle agresywnego i długotrwałego leczenia skojarzonego, które musi rozpoczynać się od chemioterapii, wyniki ich leczenia są jednak gorsze niż mięsaków wrzecionowatokomórkowych i przeżycia 5-letnie kształtują się w granicach 40–50%.

Guz olbrzymiokomórkowy kości (GCTB, *giant cell tumour of bone*) jest z reguły leczony chirurgicznie, w przypadkach nawrotowych/nieresekcyjnych dobre wyniki można uzyskać przy zastosowaniu radioterapii. Najnowsze doniesienia wskazują na wysoką skuteczność przeciwciała monoklonalnego anty-RANKL — denosumabu, w leczeniu zaawansowanych GCTB. Leczenie denosumabem w GCTB jest związane z bardzo dużym odsetkiem odpowiedzi przy akceptowalnym profilu toksyczności. Denosumab to lek o jednej z największych skuteczności w onkologii dający w około 90% eradykację komórek guza olbrzymiokomórkowego i uwapnianie zmian nowotworowych. Bez wątplenia w chwili obecnej denosumab stanowi podstawową standardową opcję terapeutyczną w leczeniu zaawansowanych GCTB, gdzie nie jest możliwe radykalne leczenie chirurgiczne (jak w lokalizacji w obrębie czaszki czy kręgosłupa) oraz w chorobie przerzutowej. Zastosowanie denosumabu wydaje się również coraz bardziej atrakcyjną opcją w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) GCTB, które są wyjściowo granicznie resekcyjne, a po odpowiedzi na leczenie można wykonać zabieg mniej okaleczający lub zwiększyć miejscową radykalność operacji. Pod kątem ewentualnego zmniejszenia zakresu leczenia operacyjnego po leczeniu denosumabem w porównaniu z wyjściowym leczeniem chirurgicznym oceniono 222 chorych z badania II fazy [10]. Początkowo, rekomendowany zakres leczenia operacyjnego wahał się od wyłączenia do hemipelwektomii. Zaoszczędzenie stawów możliwe było u 96% ($n = 24/25$) chorych z planowaną implantacją protezy onkologicznej oraz u 86% ($n = 30/35$) chorych z planowaną resekcją/zespoleniem stawu. Spośród 116 chorych poddanych leczeniu operacyjnemu (mediana czasu obserwacji po operacji wyniosła 13 miesięcy) wznowy miejscowe stwierdzono u 17 (15%) chorych, głównie po leczeniu miejscowym a nie szerokim wycięciu. Leczenie denosumabem spowodowało istotne zmniejszenie zakresu operacji lub możliwość czasowego odstąpienia od operacji przy zachowaniu funkcji kończyny.

Podsumowanie

Wprowadzenie skutecznego, agresywnego leczenia skojarzonego u chorych na

MTM i MK pozwoliło znacząco zwiększyć odsetek 5-letnich wyleczeń (do około 65–75%, w Polsce porównywalne wyniki osiąga Klinika Nowotworów Tkank Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie). Zwiększył się również odsetek chorych, u których można zachować kończynę. Chorzy na mięsaki muszą być leczeni w wyspecjalizowanych ośrodkach onkologicznych.

Piśmiennictwo

1. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2014; 25 (supl. 3): iiiii102–12.
2. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2014 (supl 3): iiiii112–23.
3. Rutkowski P. (red.). Mięsaki tkanek miękkich. Via Medica, Gdańsk 2015.
4. Tap W.D., Jones R.L., Chmielowski B. i wsp. A randomized phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of olaratumab (IMC-3G3), a human anti-platelet-derived growth factor α (PDGFR α) monoclonal antibody, with or without doxorubicin (Dox), in advanced soft tissue sarcoma (STS). *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (supl. Abstr. 10501).
5. Schöffski P., Maki R.G., Italiano A. i wsp. Randomized, open-label, multicenter, phase III study of eribulin versus dacarbazine in patients (pts) with leiomyosarcoma (LMS) and adipocytic sarcoma (ADI). *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (supl. Abstr. LBA10502).
6. Demetri G.D., von Mehren M., Jones R.L. i wsp. A randomized phase III study of trabectedin (T) or dacarbazine (D) for the treatment of patients (pts) with advanced liposarcoma (LPS) or leiomyosarcoma (LMS). *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (supl. abstr. 10503).
7. Joensuu H., Eriksson M., Sundby Hall K. i wsp. Three vs. 1 year of adjuvant imatinib (IM) for operable high-risk GIST: The second planned analysis of the randomized SSGXVIII/AIO trial. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (supl. abstr. 10505).
8. Lee C.K., Goldstein D., Gibbs E. i wsp. Development and validation of prognostic nomograms for metastatic gastrointestinal stromal tumour treated with imatinib. *Eur. J. Cancer* 2015; 51: 852–860.
9. Reichardt P., Kang Y.K., Rutkowski P. i wsp. Clinical outcomes of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: safety and efficacy in a worldwide treatment-use trial of sunitinib. *Cancer* 2015; 121: 1405–1413.
10. Rutkowski P., Ferrari S., Grimer R.J. i wsp. Surgical Downstaging in an Open-Label Phase II Trial of Denosumab in Patients with Giant Cell Tumor of Bone. *Ann. Surg. Oncol.* 2015; 22: 2860–2868.



Onkologia

tu i teraz

a wczesny dostęp do leków onkologicznych



Według prognoz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) oraz Unii Przeciwrakowej (UICC, *Union Internationale Contre le Cancer*), nowotwory będą główną przyczyną zgonów w XXI wieku.

W ciągu najbliższych 15–20 lat na całym świecie podwoi się liczba zachorowań na nowotwory. Obecnie, co roku diagnozę stawia się u około 14 mln osób, ponad 8 mln chorych umiera z powodu raka. W Polsce w ciągu roku zachorowuje prawie 160 tys. osób i ponad 94 tys. umiera. W naszym społeczeństwie ponad 574 tys. osób żyje z chorobą nowotworową rozpoznana w ciągu poprzednich 10 lat.

Statystyki amerykańskie wskazują, że co drugi mężczyzna i co trzecia kobieta zachorują na nowotwór.

W Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Australii, a także w Wielkiej Brytanii, umieralność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego zaczęła wyraźnie spadać na przestrzeni ostatnich 20 lat, a najczęstszą przyczyną zgonów stały się nowotwory. Podobne tendencje widać w całej Europie. W krajach Europy Środkowej i Wschodniej, a więc także w Polsce, nowotwory są obecnie główną przyczyną zgonów u kobiet w młodym i średnim wieku (20–64 lat). Za 10–15 lat podobna sytuacja wystąpi u mężczyzn w analogicznej grupie wiekowej.

W krajach rozwijających się statystyki dotyczące chorób nowotworowych przedstawiają się jeszcze bardziej dramatycznie, a dynamiczny wzrost liczby nowych zachorowań jest związany przede wszystkim z przejmowaniem zachodniego stylu życia

oraz występowaniem znaczącej liczby zakażeń wirusowo-bakteryjnych, które są przyczyną powstawania około 25–30% nowotworów.

W krajach wysoko rozwiniętych mężczyźni najczęściej zapadają na raka prostaty, płuca i jelita grubego, natomiast w krajach rozwijających się — na raka płuca, żołądka i wątroby. Inne nowotwory dominują u kobiet: w krajach wysoko

rozwiniętych stwierdza się najczęściej raka piersi, jelita grubego i płuca, a w krajach rozwijających się dominują rak piersi, szyjki macicy i żołądka.

W krajach Unii Europejskiej, gdzie obecnie rocznie na nowotwory zapada 2,1 mln ludzi, a umiera z ich powodu 1,2 mln, kolejność najczęstszych nowotworów u obu płci jest następująca: rak płuca, jelita grubego, piersi, prostaty, żo-

Dr n. med. Janusz Meder

Od 2000 roku prezes Polskiej Unii Onkologii. Ponad 44 lata pracy naukowo-badawczej, klinicznej i dydaktycznej w Centrum Onkologii — Instytucie w Warszawie, specjalista w dziedzinach radioterapii onkologicznej i onkologii klinicznej; wiceprezes Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w latach 2007–2014. Wieloletni kierownik m.in. Kliniki Radioterapii i Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego, a od 2010 roku kierownik Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego.

W 1978 roku przebywał na stypendium naukowo-szkoleniowym w laboratoriach i klinikach europejskich ośrodków onkologicznych i hematologicznych w Londynie, Amsterdamie i w Brukseli. W latach 1980–1981 pracował w Harvard Medical School w Bostonie, w 1984 roku w Memorial Sloan-Kettering Cancer Center w Nowym Jorku.

W latach 1984–2012 członek Rady Naukowej Centrum Onkologii; Dyrektor Polskiej Szkoły Onkologii (199–1997) i prezes Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (1992–2012). Członek Steering Committee International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) w latach 2010–2014. Od 2009 roku przewodniczący Komisji Bioetycznej przy Centrum Onkologii oraz członek Komitetu Bioetyki przy Prezydium PAN. Od 2010 roku członek Rady Naukowej Fundacji Watch Health Care. Od 2011 roku członek amerykańsko-polskiego zespołu ds. badań naukowych w zakresie onkologii (US-Poland Cooperation in Cancer Research) — współpraca z National Cancer Institute (NCI), z American Society of Clinical Oncology (ASCO) oraz MNiSzW i MZ. Od 2012 roku członek Zespołu Rady Języka Polskiego przy Prezydium PAN. Od 2012 roku członek Konwentu Wyższej Szkoły Menedżerskiej w Warszawie. Od 2013 roku członek Krajowej Rady ds. onkologii w Ministerstwie Zdrowia.

Członek wielu krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych oraz komitetów redakcyjnych onkologicznych czasopism naukowych. Autor lub współautor ponad 170 publikacji naukowych polskich i zagranicznych.

Został odznaczony przez Prezydenta RP Krzyżem Kawalerskim Orderu Odrodzenia Polski (2002 rok) i Krzyżem Oficerskim Orderu Odrodzenia Polski (2012 rok).



łádka, macicy, chłoniaki, rak jamy ustnej i gardła, białaczki oraz rak krtani i przełyku [1, 2].

Przyczyną wystąpienia 1/3 wszystkich nowotworów jest palenie papierosów. Wśród mężczyzn, najczęstszym nowotworem złośliwym jest nowotwór płuca. W ciągu ostatnich 20 lat, dzięki prowadzonej intensywnej kampanii antynikotynowej, obserwuje się w Polsce 30-procentowy spadek zachorowań na raka płuc u panów, związany z mniejszą liczbą palaczy. Niestety, w tym samym okresie w populacji kobiet gwałtownie rośnie liczba zachorowań i zgonów z powodu nowotworów płuc (wzrost odsetka palących dziewcząt i kobiet w wieku 14–20 lat). Liczba zgonów z tego powodu od 4 lat przewyższa liczbę zgonów z powodu raka piersi. Palenie papierosów (nierzadko w połączeniu z piciem alkoholu) jest przyczyną powstawania nie tylko raka płuc, przełyku, gardła, jamy ustnej (45–60% zachorowań), ale też wielu innych, między innymi żołądka, trzustki, wątroby nerek, pęcherza moczowego, szyjki macicy, chłoniaków i białaczek.

Za powstawanie 1/3 następnych nowotworów jest odpowiedzialny tryb życia i nawyki żywieniowe. Największą dynamikę wzrostu zachorowań i zgonów wykazuje drugi co do częstości występowania u kobiet i mężczyzn rak jelita grubego. Brak ruchu i stałej rekreacji fizycznej oraz dieta odległa od śródziemnomorskiej, obfitująca w mięso, tłuszcze, cukier, sól, ulepszacze i konserwanty, a uboga w ryby, świeże warzywa i owoce, produkty zbożowe, orzechy, sery i jogurty, sprzyja lawinowemu narastaniu zachorowań na nowotwory przede wszystkim jelita grubego. Jedzenie codziennie czerwonego mięsa jeszcze bardziej zwiększa to ryzyko. Zaobserwowano, że u osób, które chorowały na raka jelita grubego, a także kobiet, które chorowały na raka piersi, jeśli nie zmieniają swoich nawyków nadmiernej konsumpcji mięsa czerwonego, mają szybszy nawrót choroby nowotworowej i w rezultacie gorsze końcowe wyniki leczenia.

Również nadwaga jest przyczyną rozwoju wielu nowotworów: około 11% jelita grubego, 9% piersi, 57% przełyku, 25% nerki, 24% pęcherzyka żółciowego i 39% trzonu macicy.

Dane pokazują, że obecnie w Polsce udaje się wyleczyć średnio 45,5% (37%

mężczyzn i 53,5% kobiet) chorych na nowotwory, w Europie Zachodniej 50–60%, zaś w Stanach Zjednoczonych nawet 65–70%. W Polsce w ciągu ostatnich 20 lat, a szczególnie w pierwszej dekadzie XXI wieku, dokonał się postęp w osiągniętej długości życia osób ze schorzeniami onkologicznymi. Największy przyrost wskaźnika przeżyć jest obserwowany w odniesieniu do nowotworów: prostaty, piersi, jelita grubego i jądra oraz białaczek, ale wciąż średnie wyniki leczenia odbiegają od tych osiągniętych na świecie. Dzieje się tak między innymi dlatego, że około 50% chorych leczonych jest poza siecią pełnoprofilowych placówek onkologicznych. Chorzy, którzy od początku choroby leczeni są w ośrodkach onkologicznych o najwyższym stopniu referencyjności, mają nierzadko porównywalne wyniki leczenia z najlepszymi na świecie.

Ponadto, pacjenci zbyt późno trafiają do onkologa i wówczas możliwości zastosowania skutecznej terapii są ograniczone. Należy wykazywać czujność onkologiczną i stosować złotą zasadę 2–3 tygodni, to znaczy jeśli wystąpią dolegliwości i objawy, których dotąd nie było (np. zmiany na skórze, powiększone węzły chłonne obwodowe, guzki i zgrubienia w piersiach, jądrach lub innych okolicach ciała, przedłużająca się chrypka, kaszel, zauważenie krwi w płwocinie, moczu lub stolcu, niewyjaśniona gorączka, chudnięcie, brak apetytu itp.), a gdy wdrożone leczenie przeciwzapalne, przeciwbólowe lub inne objawowe nie przynosi efektu w okresie 2–3 tygodni, należy wykluczyć choroby nowotworowe.

Pomimo wielkiego postępu w onkologii w okresie ostatnich 10–15 lat, wprowadzeniu przełomowych terapii ukierunkowanych na cele molekularne (medycyna precyzyjna profilowana molekularnie) oraz w ostatnim roku w zakresie immunoterapii, opierając się na inhibitorach immunologicznych punktów kontroli — nadal w przypadkach wielu nowotworów najskuteczniejsze będzie kompleksowe, skojarzone leczenie operacyjne, nowoczesna radioterapia i konwencjonalna chemioterapia.

Właściwie nie ma takiego typu nowotworu, w którym nie byłoby dziś prób leczenia immunologicznego. Nowoczesne leki są drogie, ale drogie jest też leczenie

kolejnymi nieskutecznymi terapiami, połączone z kosztami kolejnych pobytów w szpitalu. O wpisanie nowoczesnych leków na listy refundacyjne lekarze i pacjenci często przez całe lata walczą z urzędnikami decydującymi o refundacji.

Rozpoczęcie prac nad narodowym planem pokonania raka prezydent Obama ogłosił podczas dorocznego orędzia o stanie państwa. O randze planu świadczy fakt, że ma nim kierować wiceprezydent Joe Biden — jego syn w ubiegłym roku zmarł z powodu raka mózgu. Amerykanie mają zamiar przeznaczyć na walkę z nowotworami ogromne środki finansowe, ale sukces przyjdzie tylko wtedy, gdy uda się zrealizować drugą część założeń — zmotywować do współpracy naukowców, firmy farmaceutyczne, prywatnych przedsiębiorców i lekarzy. W ten plan być może zaangażuje się miliarder Patrick Soon-Shiong, który już działa z firmami farmaceutycznymi (Celgene, GSK i Amgene) w koalicji „Moonshot 2020”, której celem jest przeprowadzenie do 2020 roku badań klinicznych nowych leków immunologicznych wśród 20 tys. pacjentów cierpiących na 20 typów nowotworów.

Nawet jeśli onkologom i wiceprezydentowi USA uda się przemówić do sumień firm farmaceutycznych, by obniżyły ceny leków, a urzędnikom w Polsce dodatkowo tak negocjować z firmami, że te ceny będą jeszcze niższe, to i tak nie ma wątpliwości, że żeby skuteczniej leczyć, trzeba będzie w przeznaczyć na onkologię znacznie więcej pieniędzy. Dziś przeciętny Polak ma w przypadku niektórych nowotworów o wiele mniejsze szanse na wyleczenie niż mieszkańiec USA!

Na pewno wiele można zrobić, mądrzej wydając pieniądze, na przykład NFZ powinien zawierać kontrakty na leczenie tylko z ośrodkami, których wyniki są na poziomie europejskim. Konieczne jest stworzenie systemu dodatkowych ubezpieczeń zdrowotnych i zasilanie z nich Funduszu Walki z Rakiem, dzięki któremu można będzie umożliwić chorym dostęp do nowoczesnych metod leczenia.

Należy jednak pamiętać, że 30–40% nowotworów można by zapobiec, zmieniając styl życia, przestrzegając zasad zawartych w Europejskim Kodeksie Walki z Rakiem. Na edukację i promowanie zdrowego stylu życia potrzebne są jednak pieniądze. Podobnie jak na propagowanie



tego, żeby się badać i dzięki temu wcześniej wykrywać nowotwory. Pieniądże są też niezbędne na dobrą diagnostykę i skuteczne terapie.

W Ministerstwie Zdrowia są teraz bardzo kompetentne osoby, ale jeśli się zwiększy się środków, nic się nie poprawi. Decyzje powinny zapadać na poziomie najważniejszych decydentów w państwie. Szkoda, że minister zdrowia nie jest w randze wicepremiera, tak jak minister nauki, bo przecież dla społeczeństwa nie ma nic ważniejszego niż edukacja i zdrowie.

W Polsce potrzebne jest pilne rozpoczęcie realizacji narodowego, całościowego, strategicznego programu walki z rakiem na miarę naszych potrzeb i możliwości — tak śmiałego jak narodowy plan w USA ogłoszony przez prezydenta Obamę. Inaczej, nawet jeśli amerykańscy naukowcy pokonają raka, to polscy chorzy nie będą mogli z ich odkryć skorzystać.

Polski „Cancer Plan” został wypracowany przez kilkudziesięciu polskich onkologów ekspertów i naukowców i przekazany do dyspozycji Ministra Zdrowia w czerwcu w 2014 roku.

Z okazji obchodów Światowego Dnia Walki z Rakiem Polska Unia Onkologii przesłała 4 lutego 2016 roku list do Prezydenta Polski z prośbą o patronat nad tym wielkim przedsięwzięciem (tekst listu w załączeniu).

W USA przeznaczana się na ochronę zdrowia 16% PKB, w wielu krajach Europy Zachodniej 8–10%, natomiast w Polsce 4,5% PKB. W porównaniu z tak niskimi nakładami, efektywność polskiej medycyny dla chorych na nowotwory jest i tak bardzo wysoka, mimo że w Polsce aż 70–80% ludzi zbyt późno zgłasza się do onkologa. Konieczna jest przemyślana reforma ochrony zdrowia. Nie ma krajów powszechnej szczęśliwości i prawdopodobnie w żadnym państwie publiczna ochrona zdrowia nie spełnia i nigdy nie spełni wszystkich potrzeb obywateli. W onkologii zawsze znajdzie się nowoczesniejszy sprzęt czy też droższy lek. Samo zwiększenie pieniędzy na tę dziedzinę medycyny nie wystarczy. Potrzebne jest ekonomiczne gospodarowanie środkami, szukanie oszczędności w naprawianiu przeciekającego systemu i nieustająca edukacja społeczeństwa na temat prewencji i profilaktyki onkologicznej, ponieważ wcześniej wykryty nowotwór najczęściej

oznacza zmniejszenie środków finansowych na leczenie.

Ponadto, należy pilnie wesprzeć lekarzy rodzinnych, którzy powinni być partnerami onkologów w dążeniu do propagowania postaw prozdrowotnych, zachęcania i egzekwowania wykonania badań. Powinni oni mieć możliwość realizowania poszerzonej diagnostyki i szybkich konsultacji ze specjalistami w najbliższym szpitalu i/lub kontaktowania się z oddziałami satelitarnymi sieci onkologicznej oraz śledzenia losów chorych po przebytych leczeniu. Ważne jest również, aby zapewnić wszystkim chorym koordynatorów prowadzących ich przez system od momentu podejrzenia choroby nowotworowej przez cały okres diagnostyki i leczenia, a także rehabilitacji i leczenia paliatywnego.

Leczeniem wszystkich chorych na raka zajmuje się w Polsce prawie 500 szpitali, ale w większości wykonywane są jedynie operacje onkologiczne. Szpitale, które nie mają tradycji leczenia raka ani sprzętu diagnostycznego i leczniczego (np. możliwości stosowania radioterapii), zaplecza służącego pacjentowi (np. poradni rehabilitacyjnej, psychologicznej), powinny mieć bardziej ograniczony dostęp do kontraktowania usług onkologicznych lub też ich wycena powinna być niższa niż w placówkach gwarantujących pełnoprofilową opiekę onkologiczną.

W Polsce działa 26 pełnoprofilowych placówek onkologicznych dla dorosłych i 15 dla dzieci. Tylko 50% dorosłych chorych ma dostęp do kompleksowego leczenia w specjalistycznych ośrodkach referencyjnych trzeciego stopnia, podczas gdy w onkologii pierwsza diagnoza i zaordynowane leczenie skojarzone z chirurgią, radioterapią i chemioterapią decyduje o jego powodzeniu.

Mimo ciągle niskiej frekwencji, stopniowo wzrasta liczba osób korzystających z bezpłatnych badań przesiewowych (mammografie, cytologie i kolonoskopie). Polska Unia Onkologii od 10 lat wspomaga realizację Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych: organizuje między innymi edukacyjne kampanie społeczne zarówno wśród młodzieży („Mam haka na raka”), jak i wśród dorosłych („Zdrowa gmina”).

W 2016 roku w nowej odsłonie zacznie działać narodowy program zwalczania chorób nowotworowych (2016–2024).

Podobnie jak ten obowiązujący do końca 2015 roku, ma on na celu zmniejszenie liczby zachorowań na nowotwory oraz zwiększenie wskaźnika wykrywalności raka we wczesnych stadiach. Planowane nakłady z budżetu państwa na realizację działań przewidzianych w ramach programu nie mogą być w poszczególnych latach wyższe niż 250 tys. zł. Onkolodzy postulowali o przyznanie wyższych kwot, bo więcej jest zadań do wykonania. Niestety, nie udało się i jest obawa, że podobnie jak kończący się program, ten także będzie interwencyjny, a nie strategiczny.

Poprzedni program zwalczania nowotworów był realizowany w latach 2006–2015, a na jego realizację (z uwzględnieniem 2015 rok) wydano łącznie około 2,5 mld zł.

Polska Unia Onkologii aktywnie uczestniczy w projekcie idei Funduszu Walki z Rakiem (FWR) współpracując od wielu lat z Fundacją WHC (*Watch Health Care*). W związku z postępem w onkologii wiele chorób nowotworowych z chorób śmiertelnych stało się chorobami przewlekłymi. Stosując terapie ukierunkowane na cele molekularne skrojone na miarę każdego chorego z określonym podtypem nowotworowym, można przez wiele miesięcy, a nawet lat hamować rozwój choroby, dając szansę na doczekanie przez chorego na kolejną jeszcze bardziej skuteczną terapię, którą będzie można zastosować u niego w sytuacji, kiedy poprzednia metoda leczenia zawodzi. Niestety, dostęp do terapii innowacyjnych jest coraz bardziej ograniczony, nawet w krajach bardzo bogatych ze względu na bardzo wysokie koszty takiego leczenia.

Konieczność wprowadzenia ubezpieczeń komplementarnych wydaje się potrzebą chwili, ponieważ między innymi pozwoli na utworzenie funduszu przeznaczonego na wysoko kosztowne innowacyjne procedury diagnostyczno-lecznicze ratujące i przedłużające życie chorych na nowotwory jak również na inne choroby cywilizacyjne.

Konieczne zmiany na poziomie świadomości decydentów, środowiska medycznego oraz pacjentów i ich bliskich wymagać będą konsekwencji w budowaniu przekazu i systematycznej współpracy z mediami. Dzięki partnerstwu dziennikarzy tak trudne zagadnienia jak społeczna zgoda na implementowanie w Polsce ubezpieczeń



komplementarnych, stanowiących alternatywne dla wydatków budżetowych, źródło finansowania onkologii — będzie możliwa do uzyskania.

Fundusz Walki z Rakiem stanowi propozycję zmian systemowych w Polsce, mających na celu zapewnienie dostępności do innowacyjnych metod leczenia i diagnostyki chorób nowotworowych bez sięgania po środki publiczne (czyli bez wsparcia finansowego na przykład z budżetu państwa). Zgodnie z przyjętymi założeniami FWR:

- zapewnia dostęp nie tylko do nowoczesnych leków, ale również nieleukowych technologii diagnostycznych i terapeutycznych,

- opiera się na przejrzystych zasadach *Evidence Based Health Care* (EBHC),

- opiera się na zasadzie solidaryzmu społecznego — część środków z działalności komplementarnych ubezpieczeń zdrowotnych zostaje przeznaczona na finansowanie FWR, w ramach którego finansowane są innowacyjne technologie stosowane w onkologii dla wszystkich Polaków,

- wprowadza regułę precedensu, zapewniającą równość dostępu dla chorych,

- obejmuje mechanizmy zachęcające firmy do wnioskowania o przeniesienie innowacyjnych technologii z FWR do koszyka świadczeń gwarantowanych, a tym samym na stałe zapewnia wysoki poziom innowacyjności technologii finansowanych z FWR.

W opinii autorów dokumentu optymalną formą prawną powołania Funduszu Walki z Rakiem wydaje się fundusz celowy. Dla sprawnego funkcjonowania FWR rekomendowanym jest rozwinięcie rynku ubezpieczeń komplementarnych w Polsce (można rozważyć utworzenie czasowego monopolu państwa na ich oferowanie).

Zgodnie z założeniami projektu, głównym źródłem finansowania FWR byłyby nadwyżka finansowa wygenerowana z dodatkowych, komplementarnych ubezpieczeń zdrowotnych. Skumulowana nadwyżka środków finansowych, powstałych wskutek opłacania składki zdrowotnej (około 50–80 zł miesięcznie) przez osoby ubezpieczone (potencjalna populacja osób ubezpieczonych, dla której przeprowadzono obliczenia aktuariaalne wynosiła 7 mln, co jest zgodne z wynikami badań społecznych w Polsce dotyczących po-

tencjalnego rozpowszechnienia ubezpieczeń dodatkowych) w okresie 5 lat może wynieść prawie 20 mld PLN. Uzyskane środki finansowe mogą istotnie zwiększyć dostępność do innowacyjnych technologii medycznych znajdujących się poza koszykiem świadczeń gwarantowanych oraz ewentualnie deficytowych technologii finansowanych ze środków publicznych, do których odnotowuje się największe kolejki dla pacjentów onkologicznych w Polsce.

W ramach projektu rozważono również dodatkowe źródła finansowania FWR (wprowadzenie dodatkowego podatku od dochodu — zmiana polityki fiskalnej może być nie tylko źródłem dodatkowych środków na finansowanie FWR, ale również zachętą do wykupienia polisy ubezpieczenia komplementarnego; partycypacja finansowa producentów — porozumienia podziału ryzyka zawierane pomiędzy producentem a FWR oraz kwoty zwrotu do FWR).

Precyzyjne określenie zakresu świadczeń gwarantowanych ma wpływ na działalność FWR. Z założenia, wprowadzenie do koszyka danej technologii medycznej w określonym wskazaniu, wykluczałoby możliwość jego finansowania w ramach FWR. Powyższe odnosi się również do zakresu technologii oferowanych na rynku ubezpieczeń komplementarnych.

Zgodnie z założeniami projektu, dzięki FWR można zapewnić dostęp do innowacyjnych technologii medycznych stosowanych w onkologii:

- dla których wydano decyzję negatywną z uwagi na niską opłacalność — nie znalazły się w koszyku świadczeń gwarantowanych z uwagi na wysoki inkrementalny współczynnik użyteczności-kosztów (wysoki koszt uzyskania efektu zdrowotnego w stosunku do aktualnych, opcjonalnych sposobów postępowania);

- które znajdują się w różnych etapach oceny na rzecz refundacji;

- dla których nie złożono wniosku refundacyjnego, gdyż nie zostały dopuszczone do obrotu — tak zwany *early access* do technologii będących w późnych fazach badań klinicznych i rozwoju.

W ramach FWR mogłyby również być finansowane niektóre technologie medyczne z koszyka świadczeń gwarantowanych, do których występują istotne ograniczenia dostępu — jest to kwestią decyzji politycznej.

Proponuje się finansowanie z FWR technologii medycznych przekraczających obowiązujący próg opłacalności, ale poniżej $7 \times \text{PKB}/\text{osobę}/\text{QALY}$ w przypadku technologii stosowanych w chorobach powszechnych (chorobowość z danym wskazaniem powyżej 7000), i podejście egalitarne w przypadku pierwszych technologii o udowodnionej efektywności klinicznej stosowanych we wskazaniach ultrazadkowych (chorobowość nie większa niż 1:50 000; podejście mieszane w przypadku chorobowości pomiędzy 750, a 7000). „Chorobowość” dotyczy w tym przypadku łącznej liczby chorych spełniających kryteria włączenia do terapii w jednym lub więcej wskazań, w których interwencja jest stosowana (łączna liczebność populacji, z której pochodzi zwrot z inwestycji). Dla technologii stosowanych w chorobach ultrazadkowych (w tym dla technologii sierocych) zaleca się podejście egalitarne oraz odstąpienie od klasycznej analizy ekonomicznej na rzecz uzasadnienia ceny. W raporcie zaproponowano propozycje nadawania punktów rankingowych technologiom wnioskowanym do objęcia finansowaniem w ramach FWR.

Zgodnie z założeniami projektu, do leczenia w ramach FWR uprawnieni byłiby wszyscy obywatele Rzeczypospolitej Polskiej, u których zdiagnozowano chorobę nowotworową, a którzy nie kwalifikują się do opcjonalnych metod leczenia finansowanych z budżetu płatnika publicznego lub dla których stosowanie technologii finansowanych z FWR wnosi dodatkową, istotną korzyść kliniczną.

Podstawą zapewnienia równego dostępu do środków FWR byłaby reguła precedensu, rozumiana jako prawo do określonej terapii w danym wskazaniu dla wszystkich Polaków. Jeśli jedna osoba o danej charakterystyce klinicznej uzyskaby prawo do leczenia określoną technologią medyczną, to każdy inny Polak niejako automatycznie uzyskiwałby taki dostęp.

W Polsce wydatki na onkologię wynoszą 41 euro na jednego chorego przy średniej europejskiej 102 euro. Wyniki leczenia wyraźnie zależą od nakładów finansowych. Polska należy do nielicznych krajów europejskich, w których przeznaczają się na leczenie chorych na nowotwory poniżej 2 tys. dolarów na osobę rocznie (udaje się wyleczyć 45% chorych). W ta-

kich krajach, jak: Wielka Brytania, Hiszpania i Portugalia przy nakładach w zakresie 2,500–3,500 dolarów na osobę rocznie — można wyleczyć 50–60% chorych. W pozostałych krajach europejskich (Holandia, Francja, Niemcy, Szwajcaria), gdzie wydaje się ponad 4 tys. dolarów na osobę rocznie — można wyleczyć ponad 65% chorych. Wyzwaniem jest racjonalizacja wydatków! Jakby nie liczyć, wzrost nakładów na onkologię znacząco poprawiłby sytuację pacjenta, a szukanie alternatywnych źródeł finansowania powinno być naszym wspólnym interesem. Dane WHO pokazujące, że mamy gorsze wyniki leczenia w porównaniu z innymi krajami UE, powinny generować natychmiastowe decyzje mogące zmienić tę sytuację.

Strategia państwa dotycząca systemu ochrony zdrowia nie może być uzależniona od rządzących partii politycznych. Jeśli przy takiej koncepcji zmian systemowych można wygospodarować pieniądze gwarantujące dostęp do najskuteczniejszych metod diagnostyki i terapii także

dla najbardziej potrzebujących czy bezrobotnych, jest to istotny argument dla każdej władzy i wystarczający powód, by wreszcie zdrowie znalazło się na pierwszym miejscu listy priorytetów. Minister zdrowia sam nie załatwi problemu. Potrzeba wsparcia Prezydenta, parlamentarzystów, rządu i polityków. Bez tego nie będzie reformy ochrony zdrowia. Niezbędne jest też płacenie składki przez wszystkich Polaków.

Pakiet onkologiczny, choć z problemami, został wprowadzony przed rokiem. Onkolodzy czekali kilkadziesiąt lat na ustawę, która będzie dawała dostęp wszystkim Polakom do takich samych procedur w leczeniu onkologicznym. I w końcu powstała taka, która ma to zapewnić. Wiadomo że została ona przygotowana w pośpiechu. Można powiedzieć, że minister zdrowia dostał trudną misję do wykonania. Środków finansowych na ochronę zdrowia w Polsce jest za mało i nikt nie robił ani studiów wstępnych wykonalności, ani analizy ekonomicznej, która pozwoliłaby wyliczyć, ile pieniędzy jest

potrzebne i na co. Pakiet onkologiczny to cały czas wiele znaków zapytania i niedopowiedzeń. Dopiero praktyka pokaże, co z tego wyniknie. Trzeba za kilka miesięcy zrobić ocenę etapową działania pakietu i stopniowo modyfikować poszczególne rozporządzenia. Wtedy ma on szansę działać prawidłowo i zapewnić wszystkim dostęp do szybkiej diagnostyki i leczenia.

Pakiet onkologiczny podkreśla ogromną rolę lekarza rodzinnego, bo rzeczywistość jego rola jest najważniejsza. To on najczęściej spotyka się z pacjentem, zna jego historię choroby, edukuje i ma możliwość postawienia szybkiej diagnozy w chorobie nowotworowej lub innych chorobach cywilizacyjnych. Jeśli zachowa czujność onkologiczną, nie dojdzie do wtórnych zmian, w których zaawansowana choroba daje większe dolegliwości, a przy tym zmniejsza szanse na wyleczenie. Specyfiką chorób nowotworowych jest to, że każdy dzień działa na niekorzyść chorego. Zadaniem lekarza rodzinnego jest prowadzenie działań profilaktycznych, badań

Schemat ideowy najważniejszych problemów przedstawionych w artykule

ONKOLOGIA 2015

FAKTY

- ↑ zachorowalności
2 x w 15–20 lat
- poprawa wyników
PL-?
- ↑↑↑ kosztów

NIEZALEŻNOŚĆ!

- AOTMiT
- eksperci
(konsultanci,
towarzystwa naukowe)

SILNA INSTYTUCJA LEKARZ RODZINNY

- ↓ hospitalizacji
- ↓ w SOR-ach
- prewencja/profilaktyka
- Całościowa koordynacja leczenia
- kooperacja — AOS—szpital
- elektroniczny RUM

STRATEGIA PAŃSTWA

- perspektywa dziesięciolecia
- ciągłość realizacji
- Parlament + Rząd + Ministerstwo
Zdrowia + inne resorty
- EDUKACJA—PREWENCJA—
—PROFILAKTYKA

ZDROWE SPOŁECZEŃSTWO

STRATEGICZNY CANCER PLAN

(?)

NPZCHN (2016–2024)

STRATEGIA V. INTERWENCJA

(?)

PAKIET ONKOLOGICZNY (DILO)

POLITYKA LEKOWA PAŃSTWA

- dystrybucja leków
- refundacja leków
- **STANDARDY — ZALECENIA**
– coroczna weryfikacja
- **SYSTEM AKREDYTACJI SZPITALI**
– Stopnie referencyjności

JAKA REFORMA?

DZIAŁANIA WYPRZEDZAJĄCE

- ankiety — sondaże aprobujące zmiany
- koszty leczenia w karcie informacyjnej
- solidarne płacenie składek
(KRUS, służby mundurowe)
- przesunięcia w budżecie
72,4 mld zł – 4,5% PKB
- racjonalizacja wydatków na zdrowie
i rzetelny system oceny
- Wyniki leczenia długoterminowego
- Jakość leczenia QA i QL

• DZIAŁANIA JEDNOCZASOWE

- zdefiniowanie koszyka
- ustalenie granicy wydatków na chorego rocznie
- ubezpieczenia komplementarne
- dodatkowe fundusze na innowacje
(FWR)
- koszty pośrednie a straty państwa
- współpłacenie
- ↑ składki



diagnostycznych, okresowych i wczesne rozpoznawanie chorób cywilizacyjnych.

Istotne znaczenie ma także utworzenie map potrzeb zdrowotnych. Ich nakreślenie wymaga jednak pełnej kooperacji i synchronizacji między podmiotami, które dysponują nieskoordynowanymi ze sobą danymi. Aby mapy były jak najbardziej rzetelne i wiarygodne, trzeba jeszcze wiele zrobić. Sytuacja jest o tyle patowa, że nie możemy doczekać się informatyzacji w ochronie zdrowia, która pozwoliłaby na zebranie danych w jednym miejscu. Chodzi tu o wiedzę, którą posiadają główne podmioty, takie jak Główny Urząd Statystyczny, Narodowy Instytut Zdrowia i NFZ, konsultanci krajowi, którzy mają swoich współpracowników w osobach konsultantów wojewódzkich oraz w samorządach. Mamy przecież różne organy założycielskie różnych szpitali w tym samym województwie czy nawet powiecie. Zanim zostaną zebrane wszystkie informacje, dobrze byłoby sprawdzić, gdzie jest nadmiar szpitali, gdzie można je połączyć, a gdzie oddalić od pacjentów. Nie wszystkie choroby muszą być leczone „pod domem”. Niektóre choroby rzadkie oraz nowotwory przyjmują taką formułę, ponieważ wraz ze wzrostem poziomu wiedzy medycznej zachodzi reklasyfikacja i powstaje coraz więcej podgrup tych schorzeń. Lepiej żeby były leczone w wyspecjalizowanych ośrodkach najwyższego stopnia referencyjności. Może się nimi zajmować 5–6 podmiotów w kraju, jeżeli będzie gwarancja, że właśnie tam gromadzone są doświadczenia dające najwyższą jakość świadczonych usług diagnostyczno-leczniczych. W ogóle przy tworzeniu takich map należy zważać na jakość diagnozy i leczenia. Są odpowiednie do tego narzędzia stosowane w Europie, dzięki którym można gromadzić wyniki leczenia długoterminowe z rejestracją powikłań zarówno wczesnych, jak i późnych.

Mapy potrzeb zdrowotnych to bardzo zawiły problem, który musi być skoordynowany przy udziale wszystkich podmiotów, o których wspomniano powyżej. Wtedy rzeczywiście będzie można rzetelnie zaplanować, co i gdzie należy jeszcze dobudować i doposażyć. Potrzebna jest również wiedza na temat tego, jak wykorzystywane są urządzenia, zwłaszcza te bardzo kosztowne.

Problem, który wymaga szybkiego rozwiązania, dotyczy podmiotów, szcze-

gólnie prywatnych, wybudowanych bez żadnej koordynacji i uzgodnień z Ministerstwem Zdrowia. Takie placówki powstają, a później zaczynają się pojawiać pytania i pojawia się burza medialna, że nie otrzymują kontraktu. Oczywiście, przy kontraktowaniu musi być równość zarówno podmiotów państwowych, jak i prywatnych, ale konieczne jest to, aby dana placówka już na etapie planowania otrzymywała od płatnika promesę.

Wiele poruszanych tu problemów zostało bardziej szczegółowo przedyskutowanych w innych publikacjach [3–9].

Na koniec jeszcze jedna refleksja. Od wielu lat obserwujemy dehumanizację i depersonalizację medycyny. Podobne problemy mają także inne państwa, czego dowodem są badania przedstawione przez *American Society of Clinical Oncology* (ASCO). Wynika z nich, że 70% amerykańskich lekarzy w wieku 30–40 lat oraz 50% lekarzy w Europie doświadcza zespołu wypalenia zawodowego. Dzieje się tak z powodu bardzo szybkiego postępu wiedzy medycznej i stresu związanego z nienadążaniem za współczesną wiedzą oraz obowiązkiem ustawicznego kształcenia. Przyczyną jest też narastająca biurokracja — lekarze mają coraz mniej czasu na to, aby porządnie zbadać i wysłuchać pacjenta, nawiązać z nim kontakt, wykazując przy tym empatię.

Podziw należy się kolegom lekarzom, którzy pracują na pierwszej linii, za to, że wytrzymują tę presję tłumu pacjentów kłębiących się przed ich gabinetami. System jest opresyjny. Brakuje odwagi politycznej, żeby powiedzieć: tyle możemy dać z budżetu, koszyk jest taki i musi być równość płacenia składek.

Najważniejszą rzeczą jest, żeby umożliwić lekarzom etyczne i uczciwe wykonywanie swoich obowiązków i ustawienie kolejności świadczeń zdrowotnych tak, aby te najpotrzebniejsze, o najlepszym stosunku kosztów do uzyskiwanego efektu były wykonywane w pierwszej kolejności.

Nie należy tracić nadziei. Powinniśmy wszelkimi sposobami dążyć do zainteresowania tym problemem prezydenta i parlament. Wszystko zależy bowiem od zrozumienia problemu. Konieczna jest nieustająca edukacja na poziomie mediów, stowarzyszeń pacjenckich i uczelni medycznych. W trudnej sytuacji, w której znajduje się lekarz, trzeba tym bardziej

skupić wysiłki na tym, by odpowiednia edukacja podpowiadała, jak się znaleźć w świecie nastawionym na komercję i zysk, gdzie lekarz jest pod presją, bywa rugany przez swojego zwierzchnika, gdzie wzrasta agresja zarówno wśród lekarzy, jak i pacjentów. Tylko mądra edukacja na poziomie uczelni może zatrzymać to błędne koło. Lekarz musi umieć rozmawiać i z trudnym roszczeniowym pacjentem, i z jego rodziną, i ze swoim dyrektorem. Musi wiedzieć, jak się bronić, by nie dać się zniszczyć przez system.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J., Wojciechowska U. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 r. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów, Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2015.
2. The Global Burden of Cancer 2013. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. *JAMA Oncol.* Published online May 28, 2015. doi:10.1001/jamaoncol.2015.0735
3. Krzakowski M., Wysocki P., Jassem J., Krzemieniecki K., Potemski P., Zysk R. Algorytm wyceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych — propozycje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2015; 11: 9–15.
4. Innowacyjne terapie onkologiczne. Propozycje poprawy polskiego systemu opieki onkologicznej. Raport Ernst & Young Global Limited, 7 października, 2015.
5. Model zużycia zasobów onkologii 2014–2025. Raport Fundacji Onkologia 2025, wrzesień 2015.
6. Zysk R., Gałązka-Sobotka M., Mądry M., Piórkowska M. Mechanizmy wczesnego dostępu do leków innowacyjnych na świecie ze szczególnym uwzględnieniem terapii onkologicznych — kierunki zmian. Raport Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego. Warszawa 2016.
7. Zwiększenie dostępu do innowacji w ochronie zdrowia w Polsce. Raport Grupy Roboczej na Rzecz Innowacji w Opiece Zdrowotnej 2010.
8. Wiciak-Obrębska M., Gierczyński J., Gryglewicz J., Drapała A., Parol T. Analiza dostępności do leczenia onkologicznego oraz finansowania świadczeń z zakresu chemioterapii w 2012 r. ze szczególnym uwzględnieniem nowych terapii onkologicznych. Instytut Organizacji Ochrony Zdrowia Uczelni Łazarskiego. Warszawa 2013.
9. Zagórski S. Czas na onkologię. W kierunku polityki zdrowotnej opartej na rzetelnej wiedzy. Posiedzenie Senackiej Komisji Zdrowia 11 grudnia 2012 r.





Szanowny Pan
Andrzej Duda
Prezydent RP
ul. Wiejska 10
00-902 Warszawa

Warszawa, 4 lutego 2016 r.

Szanowny Panie Prezydencie,

W związku ze Światowym Dniem Walki z Rakiem zwracamy się do Pana Prezydenta z gorącym apelem o objęcie patronatu nad procesem wdrażania Polskiego Strategicznego Programu Walki z Rakiem.

Apelujemy o stworzenie przy Narodowej Radzie Rozwoju silnej wieloresortowej grupy eksperckiej, której zadaniem będzie działanie ponad podziałami i wypracowanie rozwiązań logistycznych i finansowych niezbędnych do zapewnienia realizacji Strategii Walki z Rakiem w Polsce zgodnej z postępowaniem medycyny oraz potrzebami polskiego społeczeństwa.

Przed całym światem stoją obecnie wielkie wyzwania związane z sytuacją epidemiologiczną. Prognozy Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wskazują na podwojenie liczby nowych zachorowań na nowotwory w ciągu najbliższych 15 lat. Rak staje się głównym zabójcą ludzi w XXI wieku.

W Karcie Paryskiej podpisanej w 2000 roku przez przywódców wielu krajów świata apeluje się o ZAPEWNIENIE RÓWNEGO DOSTĘPU obywateli wszystkich krajów do nowoczesnych, kompleksowych świadczeń diagnostyczno-leczniczo-rehabilitacyjnych z zakresu onkologii, zgodnie z postępowaniem wiedzy medycznej w oparciu o sprawnie funkcjonującą, wielodyscyplinarną sieć specjalistycznych ośrodków onkologicznych.

Na realizację powyższych celów w tym na szeroko pojętą prewencję, profilaktykę oraz terapię nowotworów niezbędne jest zagwarantowanie przez Państwo odpowiednich środków finansowych. Od tego przede wszystkim zależy uzyskanie zmniejszenia liczby zachorowań i znaczącej poprawy wyników leczenia chorych na nowotwory w Polsce.

Panie Prezydencie,

Statystyki są alarmujące, co 4 Polak zachoruje na raka, co 5 może przegrać walkę o życie.

Obecnie polski pacjent chory na raka ma znacznie mniejsze szanse na wyleczenie (45%) w porównaniu z mieszkańcami Europy Zachodniej (55%) i USA (65%).

Z wielką nadzieją oczekujemy na rozpoczęcie realizacji następnego *Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych* w latach 2016-2024, ale jednocześnie przypominamy, że stanowi on jedynie część całościowej Strategii Walki z Rakiem w Polsce (Cancer Plan) przygotowanej w 2015r. przez środowisko onkologów i przekazanej do dyspozycji Ministerstwa Zdrowia.

Z wielkim zadowoleniem przyjęliśmy wiadomość, że w tegorocznych planach Ministerstwa Zdrowia onkologia zyskała należyty priorytet i w związku z tym projekt ów wymaga dalszego szerokiego, politycznego wsparcia.

Dlatego adresatami naszego Apelu są:

Prezydent Rzeczypospolitej Polskiej, Marszałkowie Sejmu i Senatu, Premier Rządu oraz Minister Zdrowia.

Dobrym zwyczajem budowania dialogu między Władzą a Społeczeństwem w kwestiach tak istotnych jak największe zagrożenia cywilizacyjne była w latach 2000 - 2010 ścisła współpraca polskich onkologów z kancelarią Prezydenta RP nad przygotowaniem, ustanowieniem i realizacją poprzedniego *Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych*.

Będziemy zaszczytzeni możliwością współpracy z Panem Prezydentem na rzecz najwyższego dobra jakim jest Zdrowie i Życie Polaków. Podjęte dziś działania, biorące pod uwagę postęp wiedzy medycznej i możliwości finansowe państwa to inwestycja nie tylko w perspektywie kolejnej dekady, ale kolejnych pokoleń.

Z wyrazami szacunku i uznania
W Imieniu Zarządu i Rady Naukowej PUO

dr n. med. Janusz Meder
Prezes Polskiej Unii Onkologii



Problemy ośrodków sieci onkologicznej



Sieć ośrodków onkologicznych to idea, która ma swoje początki w Instytucie Radowym założonym w 1932 roku w Warszawie z inicjatywy Marii Skłodowskiej-Curie i profesora Franciszka Łukaszczyka, pioniera radiolecznictwa w Polsce, pierwszego dyrektora tegoż Instytutu. Twórcy Instytutu Radowego mieli świadomość, że jeden szpital leczący chorych na raka nie wystarczy, a odpowiednie placówki medyczne powinny powstać także w poszczególnych województwach. Wybuch II wojny światowej przekreślił jednak plany stworzenia systemu opieki onkologicznej na poziomie regionalnym. Do tej idei profesor Łukaszczyk powrócił po wojnie i zorganizował sieć poradni onkologicznych w miastach wojewódzkich. W 1946 roku powstał Państwowy Instytut Przeciwrakowy w Gliwicach. W 1951 roku z inicjatywy profesora Łukaszczyka utworzono na bazie lecznicy związkowej przy ulicy Garncarskiej w Krakowie szpital onkologiczny. W tym samym roku (1951) na podstawie rozporządzenia Rady Ministrów połączono Instytut Radowy w Warszawie z Instytutem Onkologii w Krakowie oraz z Państwowym Instytutem Przeciwrakowym w Gliwicach w Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie z centralą w Warszawie oraz oddziałami w Krakowie i Gliwicach.

Spadkobiercą myśli profesora Franciszka Łukaszczyka był profesor Tadeusz Koszarowski, ojciec polskiej chirurgii onkologicznej, dyrektor Instytutu On-

kologii w Warszawie, twórca Centrum Onkologii na Ursynowie. Wychodząc od badań nad epidemiologią nowotworów, stworzył Centralny Rejestr Nowotworów wraz z Zakładem Organizacji Walki z Rakiem, formułując założenia społecznej walki z rakiem. Były one rozwinięciem idei, która zaczęła się w latach 30 w Instytucie Radowym Marii Skłodowskiej-Curie i profesora Franciszka Łukaszczyka. Profesor Koszarowski opracował koncepcję sieci polskich ośrodków onkologicznych, w których chory otrzyma kompleksową pomoc w zakresie diagnostyki i leczenia. Podstawą do tworzenia tych centrów była sformułowana przez niego w latach 50. ubiegłego wieku definicja onkologii: „Onkologia jest to nauka o etiologii, patologii, epidemiologii, zapobieganiu i wczesnym wykrywaniu nowotworów złośliwych, skojarzonym leczeniu chorych na raka, opiece nad nieuleczalnie chorymi oraz organizacji walki z rakiem” [1]. Swoje założenia zreferował w 1966 roku na Kongresie Międzynarodowej Unii Przeciwrakowej w Tokio, co było impulsem do przyjęcia poglądu „o potrzebie powstania interdyscyplinarnej

specjalności — onkologii — zorganizowanej w sieci tzw. komprehensywnych centrów, obejmujących pod jednym dachem wszystkie stosowane w zwalczaniu nowotworów metody badawczo-lecznicze, metodyczno-organizacyjne i profilaktyczne” [2]. Takie centra do dziś są uznawane za optymalny i najskuteczniejszy model klinicznego ośrodka walki z rakiem. Profesor Koszarowski, opierając się na analizie danych epidemiologicznych i obserwując rosnącą liczbę zachorowań na nowotwory, już w latach 60. ubiegłego wieku widział konieczność tworzenia ośrodków onkologicznych zorganizowanych jako sieć placówek onkologicznych pozostających we współpracy merytorycznej z głównym Instytutem Onkologii w Warszawie. Nowoczesny, rozwijający działalność naukowo-badawczą Instytut Onkologii w Warszawie wraz ze swymi oddziałami i własnymi zakładami patologii nowotworów i diagnostyki obrazowej miał stanowić jednolitą bazę szkoleniową, która miała się skupiać nad przygotowaniem kadry onkologicznej na potrzeby całego kraju. Starania profesora Tadeusza Koszarowskie-

Dr hab. n. med. Stanisław Góźdź

Doktor habilitowany nauk medycznych, absolwent Akademii Medycznej w Białymstoku, profesor Wydziału Lekarskiego i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach, specjalista onkologii klinicznej i radioterapii, konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, twórca i dyrektor Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach, członek Rady Naukowej przy Ministrze Zdrowia, konsultor Dykasterii Papieskiej Rady do spraw Służby Zdrowia i Ludzi Chorych.



go zaowocowały stworzeniem Programu Rządowego PR-6 „Zwalczanie Chorób Nowotworowych w Polsce” (w latach 1975–1985 kierował tym programem), przekształconego później w Centralny Program Badawczo-Rozwojowy (CPBR) [3] i wdrożeniem modelowego rozwiązania w opiece onkologicznej opartego na filiach Instytutu Onkologii działających w województwach/powiatach wymagających pilnej interwencji onkologicznej. Taka forma organizacji spełnia wymagania również współczesnej onkologii, ponieważ zapewnia ciągłość i kompleksowość opieki onkologicznej.

Sieć ośrodków onkologicznych tworzy dziś 16 publicznych centrów onkologii: Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach, Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie, Beskidzkie Centrum Onkologii Szpital Miejski im. Jana Pawła II w Bielsku-Białej, Centrum Onkologii im. Prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi, Wielkopolskie Centrum Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie w Poznaniu, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu, Białostockie Centrum Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie, SPZOZ Ministerstwa Spraw Wewnętrznych z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie, Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny im. ks. Bronisława Markiewicza Szpital Specjalistyczny w Brzozowie, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 im. Fryderyka Chopina Podkarpackie Centrum Onkologii w Rzeszowie, Zachodniopomorskie Centrum Onkologii w Szczecinie, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach.

Uzupełniają ją oddziały/poradnie onkologii, chirurgii onkologicznej i chemioterapii działające w strukturach publicznych szpitali oraz ośrodki niepubliczne. Obecnie wyżej wymienione świadczenia realizuje w Polsce w ramach umowy z NFZ ponad 40 niepublicznych zakładów opieki zdrowotnej, działających na prawie spółek z ograniczoną odpowiedzialnością,

spółek akcyjnych, jawnych, partnerskich, wśród nich są również szpitale samorządowe przekształcone w spółki prawa handlowego.

W związku ze wzrostem zachorowalności na nowotwory należy wykorzystywać zasoby publicznych centrów onkologii, zwiększając dostępność, ciągłość i kompleksowość leczenia w obrębie regionów. Można to osiągnąć poprzez tworzenie filii ośrodków onkologicznych w powiatach o najwyższych wskaźnikach umieralności przedwczesnej. W tym zakresie również możemy sięgnąć do polskiego modelowego rozwiązania sieci placówek onkologicznych, tym razem o charakterze regionalnym. Regionalne filie działają już w województwie dolnośląskim, wielkopolskim, kujawsko-pomorskim i świętokrzyskim jako przedstawicielstwa Dolnośląskiego, Bydgoskiego, Wielkopolskiego i Świętokrzyskiego Centrum Onkologii. Ten model organizacji opieki onkologicznej powinien być upowszechniony, ponieważ zapewnia pacjentowi ciągłość i kompleksowość leczenia w pobliżu jego miejsca zamieszkania. Chory nie jest pozostawiony sam sobie, ponieważ lekarz onkolog pracujący w filii stanowi praktyczne przedstawicielstwo regionalnego Centrum Onkologii, decyduje o rodzaju diagnostyki i leczenia, które mogą być zrealizowane na miejscu, a w razie konieczności kieruje chorego do dalszej diagnostyki i leczenia w Centrum Onkologii. Podobną sieć regionalnych ośrodków onkologicznych tworzą inne kraje, między innymi USA. Skoro istnieją dobre, sprawdzone polskie wzorce, może warto zastosować te rozwiązania w powszechnej praktyce tworząc sieć filii ośrodków onkologicznych na podstawie danych epidemiologicznych dotyczących zachorowań i przedwczesnej umieralności z powodu chorób nowotworowych, którymi dysponują Zakłady Epidemiologii i Walki z Rakiem działające w strukturach Centrów Onkologii. Filie Centrów Onkologii powinny być tworzone w powiatach, których mieszkańcy wymagają najpilniejszej pomocy w zakresie leczenia onkologicznego. Tak zorganizowana sieć filii pozostających w merytorycznej i organizacyjnej zależności z regionalnymi Centrami Onkologii jest optymalnym i modelowym rozwiązaniem dla poprawy

opieki onkologicznej i umożliwia leczenie chorego według obowiązujących światowych standardów w onkologii.

Ponieważ obecnie choroby onkologiczne stały się schorzeniami przewlekłymi, *follow-up* powinien być prowadzony przez lekarzy onkologów, aby we właściwym czasie móc rozpoznać wystąpienie powikłań po wcześniejszym leczeniu. Taki model ułatwia dostępność do leczenia onkologicznego.

Niestety, ośrodki sieci onkologicznej wciąż borykają się z problemami, których nie rozwiązało wprowadzenie pakietu onkologicznego. Po pierwsze, sztuczny podział kontraktów na limity i pakiet spowodował znaczne obniżenie comiesięcznego przychodu z NFZ. Istnieje wiele wyjątków, które uniemożliwiają rozliczanie w ramach pakietu świadczeń, nawet jeśli pacjent posiada kartę diagnostyki i leczenia onkologicznego (DiLO). Po drugie, ośrodki onkologiczne muszą realizować diagnostykę onkologiczną w ramach zaniżonych ryczałtów w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej (AOS), które nadal obejmują koszt badania PET-CT (positron emission tomography-computed tomography). Po trzecie, procedury onkologiczne są niedofinansowane. Wyceny świadczeń (osobodni) w radioterapii i brachyterapii zostały zaniżone o prawie 60%. Mamy do czynienia z bezzasadnym kwestionowaniem przez NFZ rozliczeń za wykonane świadczenia np. w brachyterapii z obrazowaniem 3D, a podstawą do takiego działania jest nowa, przyjęta przez urzędników NFZ, interpretacja definicji procesu leczenia brachyterapią, pozostająca w sprzeczności z praktyką kliniczną i zaleceniami Prezesa Polskiego Towarzystwa Brachyterapii oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie Radioterapii Onkologicznej. Obniżenie wyceny hospitalizacji w onkologii o prawie 60% jest merytorycznie nieuzasadnione, ponieważ jako punkt wyjściowy przyjęto model stosowany w krajach skandynawskich. Zapomniano, że nasz pacjent zwykle jest w gorszym ogólnym stanie zdrowia, a do szpitala trafia w wyższym stadium zaawansowania procesu nowotworowego. Polacy żyją przeciętnie o 7 lat krócej niż Skandynawowie. Nasi pacjenci wymagają kosztownych, a niekiedy i dłuższych hospitalizacji, ponieważ szybciej i wcześniej



rozwijają powikłania, które towarzyszą leczeniu onkologicznemu. Co więcej, nasz pacjent nie osiąga dochodu 2 tys. euro, a najczęściej 2 tys. zł, w związku z tym nie stać go na opłacenie pobytu w hotelu.

Z analizy danych statystycznych wynika, że w zależności od województwa 50–80% kart Diagnostyki i Leczenia Onkologicznego wydali lekarze z centrów onkologii w poradniach, i 15–35% w ramach oddziałów. W województwie

świętokrzyskim ponad 60% wszystkich kart DiLO dla pacjentów wydano w Świętokrzyskim Centrum Onkologii. Logiczny wydaje się wniosek, że bez zaangażowania centrów onkologii, rozbudowania sieci onkologicznej przy podniesieniu nakładów na realizowanie świadczeń onkologicznych, nie będzie możliwa nie tylko faktyczna realizacja pakietu, ale również właściwa opieka nad zwiększającą się liczbą chorych na raka.

Piśmiennictwo

1. Wronkowski Z. Profesor Tadeusz Koszarowski — twórca polskiej myśli onkologicznej ze szczególnym uwzględnieniem epidemiologii i walki z rakiem. Nowotwory J. Oncol. 2002; 52: 564–568.
2. Koszarowski T. Dać świadectwo prawdzie. W: Towpik E. (red.). Społeczny Komitet Budowy Centrum Onkologii w Warszawie, Warszawa 1998; 1–46.
3. Towpik E. Tadeusz Koszarowski — wielka postać polskiej onkologii. Postępy nauk medycznych 2011; 2: 84–87.

CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII KLINICZNEJ

Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ
— EDUKACJA



Redaktor naczelny:

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

Redaktor prowadzący:

Izabela Siemaszko

Adres redakcji:

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii Instytut
im. Marii Curie-Skłodowskiej
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
tel.: 22 644 76 25,
faks: 22 644 76 25
e-mail: sekretariat4@coi.waw.pl

Redaktor prowadzący wydania specjalnego:

Kamila Reclaw

Współpraca:

Andrzej Milewski

Adres wydawcy:



VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk
tel.: 58 320 94 94, faks: 58 320 94 60
e-mail: redakcja@viamedica.pl,
<http://www.viamedica.pl>

http://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

