



# Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ  
— EDUKACJA

2016, tom 2

 **XIX KONGRES  
POLSKIEGO  
TOWARZYSTWA  
ONKOLOGII KLINICZNEJ**

**1-3 WRZEŚNIA 2016 ROKU**

**GDAŃSK**  
POLSKA FILHARMONIA BAŁTYCKA  
IM. FRYDERYKA CHOPINA  
UL. OŁOWIANKA 1

 SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE ORAZ REJESTRACJA NA STRONIE:  
**WWW.KONGRES.PTOK.PL**

PATRONAT MEDIALNY:  Onkoedu  
SERWIS DLA LEKARZY SPECJALISTÓW

PARTNER:  Onkologia  
W PRAKTYCE KLINICZNEJ

ORGANIZATOR:  tvmed  ikamed.pl  VIA MEDICA

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

## Szanowni Państwo,

zapraszamy do udziału w XIX Kongresie Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, który odbędzie się w dniach 1 – 3 września 2016 roku w Gdańsku. Jak co roku staramy się przygotować dla Państwa interesujący program naukowy, w którym znajdzie się wiele aktualnych tematów. Tradycją już stało się, że — poza sesjami dydaktycznymi i prezentacją doniesień naukowych — zorganizowane zostaną sesje poświęcone ciekawym i trudnym przypadkom z Państwa praktyki klinicznej, które dodatkowo będą omawiane przez wybitnych ekspertów.

Liczymy na to, iż formuła spotkań znacznie ułatwi wymianę doświadczeń lekarzy z różnych ośrodków onkologicznych. Mamy nadzieję, że okaże się ona również wartościowa pod względem edukacyjnym, szczególnie dla tych Koleżanek i Kolegów, którzy dobywają szkolenie specjalizacyjne, lub stosunkowo niedawno uzyskali specjalizację. Inicjatywa jest zgodna z zadaniami i celami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, obejmującymi zarówno optymalizację postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, jak i integrację działalności naukowej i klinicznej tych specjalistów, których głównym zainteresowaniem są chorzy na nowotwory.

Życzymy Państwu owocnych obrad i niezapomnianego pobytu w Gdańsku,

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski  
prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki  
prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki  
dr hab. n. med. Piotr Potemski, prof. UM

# ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

[www.journals.viamedica.pl/onkologia\\_w\\_praktyce\\_klin\\_edu](http://www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu)

## Redaktor Naczelny

prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski

## Zastępcy Redaktora Naczelnego

dr hab. med. Krzysztof Krzemieniecki

prof. nadzw. dr hab. med. Piotr Potemski  
prof. dr hab. med. Piotr Wysocki

## Redaktor działu „Onkologia na świecie”

prof. dr hab. med. Andrzej Kawecki

## Przewodniczący Rady Naukowej

prof. dr hab. med. Marek Pawlicki

## Rada Naukowa

prof. dr hab. med. Witold Bartnik  
prof. Tomasz M. Beer (Portland, Stany Zjednoczone)  
dr hab. med. Renata Duchnowska  
dr med. Beata Jagielska  
dr med. Jerzy Jarosz  
prof. dr hab. med. Jacek Jassem  
prof. dr hab. med. Arkadiusz Jeziorski

prof. dr hab. med. Andrzej Kawecki  
prof. dr hab. med. Jan Kornafel  
prof. dr hab. med. Jan Kulpa  
prof. dr hab. med. Radziśław Kordek  
dr hab. med. Maria Litwiniuk  
dr med. Aleksandra Łacko  
prof. Ruggero De Maria (Rzym, Włochy)  
dr hab. med. Radosław Mądry  
dr med. Janusz Meder  
dr hab. med. Sergiusz Nawrocki  
prof. dr hab. med. Włodzimierz Olszewski  
prof. dr hab. med. Maria Podolak-Dawidziak  
prof. dr hab. med. Tadeusz Robak  
prof. dr hab. med. Kazimierz Roszkowski  
prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski  
dr hab. med. Ewa Sierko  
dr Ryszard Szydło (Londyn, Wielka Brytania)  
prof. dr hab. med. Jerzy Walecki  
prof. dr hab. med. Jan Walewski  
prof. dr hab. med. Krzysztof Warzocha  
prof. dr hab. med. Marek Wojtukiewicz  
prof. Christoph Zielinski (Wiedeń, Austria)

## Redaktor Prowadzący

Izabela Siemaszko

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

**Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja** (ISSN 2450–1646) jest czasopismem wydawanym 6 razy w roku przez:

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>, [wap.viamedica.pl](http://wap.viamedica.pl)

## Adres Redakcji

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej  
Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa  
Tel.: (22) 546 21 69  
e-mail: sekretariat4@coi.waw.pl

## Prenumerata

W roku 2016 cena prenumeraty dla odbiorców indywidualnych z Polski wynosi 75 zł za prenumeratę elektroniczną, 125 zł za prenumeratę papierową oraz 155 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną. Dla instytucji z Polski wynosi 150 zł za prenumeratę elektroniczną, 250 zł za prenumeratę papierową oraz 310 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną. Istnieje możliwość zamówienia pojedynczego numeru ([sprzedaz@viamedica.pl](mailto:sprzedaz@viamedica.pl)) w cenie: dla odbiorców indywidualnych — 20 zł za wersję elektroniczną oraz 25 zł za wersję papierową, a dla instytucji — 40 zł za wersję elektroniczną oraz 50 zł za wersję papierową. Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przesyłać na konto:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., Fortis Bank Polska SA oddz. Gdańsk  
24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Zamówienia drogą elektroniczną: [www.journals.viamedica.pl/onkologia\\_w\\_praktyce\\_klin\\_edu](http://www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu)

**Reklamy:** należy kontaktować się z wydawnictwem Via Medica, tel.: (058) 326 78 20; [dsk@viamedica.pl](mailto:dsk@viamedica.pl)

**Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.**

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: <http://czasopisma.viamedica.pl/owpk/about/legalNote>

Zasady edycji i informacje dla autorów: wszelkie informacje dotyczące zakresu tematycznego pisma, zasad deponowania prac, przebiegu procesu recenzji i publikacji tekstów zamieszczono na stronie internetowej <http://czasopisma.viamedica.pl/owpk>





## W NUMERZE

### Co ciekawego w tym roku?

Andrzej Kawecki ..... 1

### Program edukacji onkologicznej

Maciej Krzakowski ..... 3

### Plany działań naukowych i organizacyjnych PTOK

Piotr J. Wysocki ..... 5

### Publiczne centra i instytuty zabiegają o kompleksową opiekę onkologiczną

Adam Maciejczyk ..... 6

### Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w polskiej onkologii w 2016 roku

Jan Walewski ..... 8

### ASCO 2016 dla praktyki klinicznej — podsumowanie

Piotr Potemski ..... 12

### Immunoterapia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca

Dariusz M. Kowalski ..... 14

### Immunoterapia czerniaków

Piotr Łukasz Rutkowski ..... 17

### Przegląd nowych możliwości immunoterapii

Jan Walewski ..... 22

### Nowości w leczeniu wspomagającym

Łukasz Kwinta ..... 26

## Nowości w programie Kongresu Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

# Co ciekawego w tym roku?

Program tegorocznego, już XIX, Kongresu PTOK ma formułę zbliżoną do ustalonej i z powodzeniem realizowanej w ubiegłych latach. Tradycyjnie program Kongresu opiera się na sesjach naukowo-edukacyjnych, poświęconych istotnym problemom współczesnej szeroko pojętej onkologii, z uwzględnieniem nie tylko onkologii klinicznej, ale również dziedzin pokrewnych, które mają rutynowe zastosowanie w ramach złożonego procesu diagnostyczno-terapeutycznego. Ważną część Kongresu, wzorem poprzednich lat, będą stanowić sesje ustne i plakatowe, w trakcie których zostaną przedstawione trudne przypadki kliniczne oraz prace oryginalne zgłoszone przez Uczestników, zaakceptowane przez Komitet Naukowy. Intencją jest zapewnienie możliwości jak najszerzej wymiany poglądów, a w tym również inspirowanie do aktywnego udziału młodych lekarzy stanowiących przyszłość polskiej onkologii. Nowym elementem w programie Kongresu jest zaplanowana na piątek, 2 września, sesja polsko-amerykańska, z udziałem wybitnych onkologów z USA, służąca wymianie poglądów na temat najbardziej istotnych dylematów współczesnej onkologii. Jak zwykle, wartościowym uzupełnieniem programu są sesje satelitarne dotyczące specyficznych problemów onkologicznych, w tym głównie aplikacji nowych technologii.

Pierwszy dzień Kongresu rozpoczynają dwie bardzo interesujące sesje. Jedną z nich porusza zagadnienia związane z epidemiologią i profilaktyką nowotworów. Zostaną w niej przedstawione wyzwania stojące przed Krajowym Rejestrem Nowotworów, który stanowi podstawę badań epidemiolo-

gicznych w Polsce. Kolejne wykłady w tej sesji będą dotyczyć możliwości zwiększania skuteczności badań przesiewowych oraz skryningu raka szyjki macicy, którego realizacja jest w Polsce niestety daleka od doskonałości. Zaproszeni wykładowcy gwarantują najwyższy poziom prezentacji. Równolegle odbędzie się nadzwyczaj ważna sesja dotycząca zakażeń w onkologii. Ten narastający i jednocześnie ulegający ewolucji problem przedstawią renomowani specjaliści, prof. Hryniewicz od strony diagnostyki i prof. Walewski od strony leczenia. Warto zwrócić uwagę także na popołudniową sesję dotyczącą przerzutów nowotworowych do mózgu. Możliwości terapeutyczne w tym zakresie w ciągu ostatnich dekad uległy znaczącemu rozszerzeniu, głównie dzięki postępowi technologicznemu w radioterapii i chirurgii,



a także pewnej ewolucji poglądów odnośnie do wykorzystania leczenia systemowego. W pierwszym dniu Kongresu odbędą się także trzy ciekawe sesje satelitarne i dwie dotyczące prezentacji przypadków klinicznych. Zwieńczeniem tego dnia będzie uroczyste otwarcie Kongresu połączone z wręczeniem dyplomów Honorowego Członka Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz trzema wykładami, które przedstawiają wybitni specjaliści. Profesor Christoph Zieliński omówi perspektywy leczenia ukierunkowanego molekularnie, prof. Jarosław Reguła przedstawi unikalne w skali światowej, polskie osiągnięcia w skryningu raka jelita grubego, a prof.

### 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, Wiceprzewodniczący 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 75 prac oryginalnych i poglądowych ogłoszonych drukiem w całości w czasopiśmie recenzowanych, 26 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.

Maciej Błaszak poruszy problematykę ewolucyjnej genetyki ludzkiego sumienia. W trakcie tej sesji zostaną także wręczone nagrody PTOK za najlepsze opublikowane artykuły.

Drugi dzień Kongresu otworzy sesja dotycząca niezmiennie ważnego problemu terapeutycznego, jakim jest hormonoterapia u chorych na raka piersi. W trzech kolejnych wykładach zostaną przedstawione współczesne poglądy na kojarzenie hormonoterapii i chemioterapii oraz wykorzystanie hormonoterapii w potrójnym ujemnym i HER-2-dodatnim raku piersi. Na pewno będzie to sesja wartościowa także z praktycznego punktu widzenia. Przedpołudniową część drugiego dnia Kongresu uzupełni forum ekspertów w zakresie raka płuca, a także sesje satelitarna i prezentacja przypadków klinicznych. Najważniejszym wydarzeniem tego dnia powinna być wspomniana wyżej sesja polsko-amerykańska. Część popołudniową rozpocznie bardzo ciekawie zapowiadająca się sesja dotycząca leczenia wspomagającego, którego rosnące znaczenie we współczesnej onkologii jest niekwestionowane. W trzech kolejnych wykładach zostaną poruszone podstawowe składowe postępowania wspomagającego, w tym leczenie przeciwbólowe, stosowanie bifosfonianów oraz leczenie żywieniowe. Wykładowcami będą uznani eksperci w tych dziedzinach. Niewątpliwie ważną będzie sesja dotycząca ośrodków doskonałości. Jest to relatywnie nowy, w Polsce jeszcze nierozpowszechniony, model służący optymalizacji opieki onkologicznej w wybranych nowotworach. Organizacja ośrodków doskonałości, w tym również ich

lokalizowanie, stanowi przedmiot pewnych kontrowersji w środowisku onkologicznym. Tym ciekawiej zapowiada się więc sesja, w której uznani eksperci omówią zasady i propozycje tworzenia tego typu ośrodków dedykowanych rakom piersi i płuca, chłoniakom oraz mięsakom tkanek miękkich i kości. Gorąco polecam sesję dotyczącą radioterapii protonowej. Z jednej strony, wokół tej metody, przy okazji uruchamiania pierwszego ośrodka w Polsce, narosło wiele mitów, podsycanych nie do końca odpowiedzialnymi publikacjami w mediach, sugerującymi wręcz rewolucję w onkologii. Z drugiej — niektórzy specjaliści uważają, że radioterapia protonowa jest metodą nic niewnoszącą, a przy tym nieefektywną kosztowo. Jak zwykle, prawda leży pośrodku, co, mam nadzieję, dobrze zilustrują wykłady zaproszonych ekspertów. Popołudniową część drugiego dnia Kongresu uzupełni pięć ciekawie zapowiadających się sesji satelitarnych oraz tradycyjna już sesja autorska prof. Piotra Wysockiego „PTOK zawsze pod ręką”. Na zakończenie tego bardzo długiego dnia odbędzie się zebranie członków PTOK, tym razem niewyborcze, na które wszystkich serdecznie zapraszam.

Ostatni dzień Kongresu rozpocznie sesja poświęcona prezentacji doniesień oryginalnych wybranych przez Komitet Naukowy. Gorąco ją polecam, ponieważ zostanie przedstawionych pięć bardzo interesujących prac, których wspólnym mianownikiem jest wysoka jakość. Ciekawie zapowiada się również następna sesja dotycząca skojarzonego leczenia chorych na raka odbytnicy. Współczesne możliwości

i dylematy chirurgii, radioterapii oraz leczenia skojarzonego zostaną przedstawione przez ekspertów z warszawskiego Centrum Onkologii. W następnej sesji omówione zostaną ewolucja i obecne zasady uzupełniającej chemioterapii u chorych na raka piersi. To z kolei będzie autorska sesja ekspertów z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. W równoległej sesji prezentowane będą współczesne możliwości radioterapii stereotaktycznej w leczeniu chorych na nowotwory mózgu oraz płuca. Ta dynamicznie rozwijająca się metoda stanowi klasyczny przykład postępu technologicznego radioterapii i stwarza w wybranych przypadkach nowe opcje terapeutyczne charakteryzujące się zminimalizowaną toksycznością, a także wysoką skutecznością. Ciekawie zapowiada się następna sesja, w której zostaną omówione możliwości postępowania terapeutycznego w przypadku wystąpienia oporności na leczenie ukierunkowane u chorych na raki jelita grubego, niedrobnokomórkowe raki płuca, HER-2 dodatnie raki piersi oraz czerniaki. Kolejna sesja będzie dotyczyła ważnego zagadnienia, jakim jest wykorzystywanie leczenia miejscowego u chorych na nowotwory w stadium uogólnienia. Podstawowym postępowaniem terapeutycznym w takich przypadkach jest leczenie systemowe, ale nie można zapominać, że u wielu chorych dodatkowe zastosowanie metod miejscowych nie tylko poprawia efekt paliatywny, ale może także przedłużać przeżycie. Na kanwie prezentacji przypadku wyrażone zostaną opinie chirurga, radioterapeuty oraz onkologa klinicznego. XIX Kongres Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej tradycyjnie zakończy sesja przedstawiająca najważniejsze wydarzenia ostatniego roku, tym razem w odniesieniu do nowotworów narządów głowy i szyi, płuca, przewodu pokarmowego, układu moczowego, piersi, układu płciowego u kobiet, chłoniaków oraz sesja pytań do ekspertów.

Program Kongresu wydaje się bardzo ciekawy i, mam nadzieję, taki okaże się w rzeczywistości. Jedyne problemy mogą stanowić jego intensywność, niewątpliwie wymagająca od Uczestników dobrej kondycji. Jestem przekonany, że Kongres umożliwi wszystkim aktualizację wiedzy w szerokim spektrum zagadnień, a także przyczyni się do integracji środowiska onkologicznego, co jest równie ważnym celem. ■



## Działania Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

# Program edukacji onkologicznej



Doświadczenia wielu krajów wskazują, że możliwość poprawienia populacyjnych wskaźników zdrowotnych (zachorowalność, umieralność, struktura zgonów) zależy – w znacznym stopniu – od działań skierowanych do dużych grup społeczeństwa. W Polsce nadal nie są doceniane możliwości związane z edukacją zdrowotną, co dotyczy – przede wszystkim – działań z zakresu profilaktyki pierwotnej na poziomie indywidualnym (interwencja zdrowotna lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej) i populacyjnym (powszechne programy edukacyjne skierowane do całego społeczeństwa oraz wybranych grup, czyli młodzieży szkolnej, mieszkańców małych miast i wsi, osób z niższym wykształceniem).

Chorzy niemogący często skorzystać z profesjonalnego wsparcia decydują się na pozbawione uzasadnienia medycznego i – niekiedy ryzykowne – metody leczenia. Zrozumiałe jest, że w obliczu choroby nowotworowej każdy próbuje ratować swoje życie w bardziej lub mniej konwencjonalny sposób. Kluczem do walki z nowotworem, na co wskazują wieloletnie doświadczenia, jest jednak zrozumienie przebiegu i poznanie następstw choroby oraz aktywne uczestnictwo w procesie leczenia. Nie mniejsze znaczenie mają również dbałość o sferę psychiczną i relacje z bliskimi, co do niedawna było sprawą drugorzędą podczas leczenia chorego.

Zawiłości systemu opieki zdrowotnej nie pozwalają lekarzom na poświęcenie czasu i uwagi każdemu choremu w zakresie satysfakcjonującym zainteresowanego. Doświadczenia innych krajów wskazują, że edukacja chorych jest ważną i skuteczną

metodą uzyskiwania lepszych wyników postępowania u osób z rozpoznaniem nowotworów złośliwych. Jedną z metod edukacji jest wykorzystanie poradników przeznaczonych dla chorych i ich bliskich. Autorzy polskich publikacji tego typu – wydawanych i rozprowadzanych bezpłatnie w wielu ośrodkach prowadzących opiekę nad chorymi na nowotwory w ramach działalności Programu Edukacji Onkologicznej, któremu patronuje Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej – próbują przekonać czytelników do postrzegania rozpoznania i leczenia choroby nowotworowej nie tylko w kategorii „walki z rakiem”, ale jako wieloetapowego procesu leczenia z udziałem zespołu specjalistów, którzy opiekują się chorymi z intencją uzyskania możliwie najlepszej jakości życia. Jedynie kompleksowe podejście – uwzględniające leczenie samej choroby i wszystkich zaburzeń fizycznego oraz psychicznego funkcjonowania – może prowadzić do sukcesu, jakim są wyleczenie nowotworu oraz powrót do normalnego życia.

Program Edukacji Onkologicznej – realizowany przez Fundację „Tam i z powrotem” oraz Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej – zapewnia chorym i ich bliskim możliwość wsparcia przez zespół, który

tworzą nie tylko lekarze (onkolodzy i specjaliści innych dyscyplin), ale również pielęgniarki, psychoonkolodzy, rehabilitanci i dietetycy. W całym procesie leczenia staramy się nie zapominać również o rodzinach i bliskich osób chorych – stanowią one naturalne „zaplecze” o istotnym znaczeniu dla chorych i dają pacjentom poczucie bezpieczeństwa podczas leczenia. Relacje z dziećmi i innymi członkami rodziny lub znajomymi oraz wiele innych kwestii stanowią niezwykle ważny element w osiągnięciu sukcesu, jakim jest przywrócenie chorym możliwości normalnego życia po zakończeniu leczenia.

Na przestrzeni lat widać zmiany w podejściu środowiska medycznego do chorych, którzy wykazują się wiedzą zdobytą w ramach Programu Edukacji Onkologicznej. Stają się oni partnerami w procesie leczenia – nie boją się zadawać pytań, dowiadywać o szczegóły leczenia oraz stan zdrowia i stają się aktywnymi członkami zespołu. Zrozumienie poszczególnych etapów leczenia pozwala lepiej radzić sobie z niepożądanymi działaniami, zwiększa psychiczną odporność oraz pozwala chorym w bardziej precyzyjny sposób określać emocje i potrzeby.

### Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

Kierownik Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Specjalista w dziedzinie onkologii klinicznej i radioterapii onkologicznej. Krajowy konsultant w dziedzinie onkologii klinicznej. Przewodniczący Krajowej Rady ds. Onkologii Ministra Zdrowia.

Codziennosc każdego pacjenta – w trakcie i po zakończeniu leczenia – powinna w możliwie najmniejszym stopniu różnić się od życia, które prowadził, gdy był zdrowy. Prowadzenie „normalnego” życia w obliczu choroby nowotworowej jest trudne (niekiedy – niemożliwe), ale zawsze należy dążyć do utrzymania możliwie największego podobieństwa do dawnego stanu (tzn. życia przed rozpoznaniem choroby) w każdym aspekcie.

Niesłuszne są obawy, że Program Edukacji Onkologicznej nie będzie miał zastosowania w czasach szerokiego dostępu do informacji elektronicznej, ale w dążeniu do upowszechnienia wiadomości wdrażamy działania edukacyjne prowadzone za pośrednictwem internetu.

Mamy świadomość, że po trzech latach prowadzenia Programu jesteśmy na początku walki z wszechobecną dezinformacją na temat choroby nowotworowej. Brak rzetelnej wiedzy spowodował, że wokół leczenia przeciwnowotworowego i życia z chorobą nowotworową powstało wiele mitów. Osoby z podejrzeniem choroby nowotworowej oraz chorzy z rozpoznaniem często znajdują się w stanie oszołomienia i są pełni wątpliwości oraz chcieliby uzyskać odpowiedzi na wiele pytań. Potwierdzają wagę i znaczenie relacji z lekarzem, jednocześnie czując niedosyt w tych kontaktach. Z jednej strony chorzy odczuwają deficyt w zakresie zrozumienia przyczyn i stanu choroby, postępowania i rokowania. Oczekują odpowiedzi na trudne i często intymne pytania. Z drugiej – potrzebują wsparcia, uwagi, empatii, zaufania, nadziei oraz zrozumienia i opanowania myśli, emocji i potrzeb.

Rozpoczynając działalność w ramach Programu Edukacji Onkologicznej, mieliśmy nadzieję, że uda nam się wspólnie zmienić sposób myślenia o chorobie nowotworowej – częściowo tak się stało, ale konieczna jest ciągła praca wymagająca zaangażowania wielu ludzi.

Dotychczasowe dokonania Programu Edukacji Onkologicznej obejmują przygotowanie i wydanie 28 poradników o różnej tematyce, które są dystrybuowane bezpłatnie w całej Polsce do ponad 350 ośrodków medycznych, fundacji i stowarzyszeń. W przygotowaniu poradników uczestniczyło wielu członków towarzystw naukowych. Nakład wysłanych poradników przekroczył ponad 1 300 000 egzemplarzy. Codziennie zgłaszają się kolejne placówki zainteresowane ich dystrybucją wśród pacjentów. Biorąc

pod uwagę wymienione liczby, możemy stanowczo stwierdzić, że zapotrzebowanie na tego typu wiedzę jest ogromne. Wydawane publikacje znalazły uznanie zarówno wśród chorych, jak i w środowisku medycznym. Kontynuowanie realizacji Programu jest niezbędne w celu utrzymaniu wskaźników wzrostu świadomości zdrowotnej.

Dokonania Programu Edukacji Onkologicznej zostały przedstawione przez Prezesa Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej – prof. Piotra Wysockiego – oraz wyżej podpisanego podczas spotkania polskich i amerykańskich onkologów, które odbyło się w trakcie tegorocznej konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w Chicago. Prezentacja zdobyła uznanie wielu uczestniczących w spotkaniu amerykańskich onkologów (w tym – osób zaangażowanych od lat w edukację i wspieranie chorych na nowotwory w USA). Uzgodniono udział przedstawicieli *National Comprehensive Cancer Network* w XIX Kongresie Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej podczas wspólnej – polsko-amerykańskiej – sesji poświęconej działaniom dla chorych na nowotwory oraz pomoc w dalszej działalności Programu Edukacji Onkologicznej.

Drugim – bardzo ważnym – celem Programu Edukacji Onkologicznej jest zwiększenie dostępności do specjalistów. Możliwość szybkiego dostępu do konsultacji i opieki specjalisty jest niezwykle wartościową w trudnym i długim procesie leczenia. Pacjenci oraz osoby bliskie chorym (członkowie rodzin, partnerzy, przyjaciele) mogą skorzystać ze spotkań z psychologiem/psychoterapeutą, psychiatrą, dietetykiem, seksuologiem lub dermatologiem. Prowadzone są również terapie przez sztukę, muzykoterapia i relaksacja. Wszystkie spotkania odbywają się w Centrum Edukacji Zdrowotnej na Warszawskim Ursynowie. Od momentu otwarcia Centrum odbyło się dotychczas prawie 1600 bezpłatnych wizyt, z których skorzystali zarówno chorzy, jak i ich bliscy.

Profesjonalne wsparcie pracowników umożliwiający odwiedzającym Centrum Edukacji Zdrowotnej wykształcenie praktycznych umiejętności, dokonywanie świadomych wyborów, między innymi żywieniowych i zdrowotnych, oraz zapobieganie powstawaniu niekorzystnych wzorców zachowań społecznych, które przyczyniają się do podwyższenia ryzyka powstawania chorób. Centrum Edukacji Zdrowotnej oferuje kompleksową opiekę stanowiącą uzupeł-

nienie tradycyjnej opieki medycznej przez usługi edukacyjne i porady specjalistyczne we wszystkich fazach choroby nowotworowej. Wsparciem objęci są chorzy, rodziny i ich bliscy, pracownicy medyczni oraz wolontariusze. Rozważamy również poszerzenie oferty Centrum Edukacji Zdrowotnej o nową grupę docelową, którą stanowią dzieci chore na nowotwory i ich rodziny.

Dzięki sponsorom udało się podnieść liczbę gabinetów oraz powiększyć salę terapeutyczną. Planowany jest dalszy rozwój ośrodka poprzez poszerzenie oferty specjalistów oraz nowe zajęcia grupowe, warsztaty, szkolenia stacjonarne również dla pracowników medycznych.

Wychodząc naprzeciw potrzebom chorych, jesteśmy w trakcie wdrażania innowacyjnych technologii, które pozwolą w znacznym stopniu zwiększyć zasięg i dotarcie do rzetelnej i fachowej wiedzy, która jest oferowana między innymi w poradnikach Programu Edukacji Onkologicznej.

Chciałbym serdecznie podziękować wszystkim, którzy przyczynili się do niewątpliwego sukcesu Programu Edukacji Onkologicznej, i prosić o dalsze wsparcie przy realizacji jego założeń. Szczególnie podziękowania kieruję do autorów poradników, konsultantów merytorycznych materiałów i publikacji wydawanych w ramach Programu. Dziękuję towarzystwom naukowym, które udzieliły patronatów honorowych – wsparcia merytorycznego udzieliły Polskie Towarzystwo Onkologiczne, Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej, Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej, Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, Polskie Towarzystwo Psychoonkologiczne, Polska Unia Onkologii, Sekcja Dermatologii Onkologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego oraz Naczelna Rada Pielęgniarek i Położnych.

Na koniec pragnę podkreślić znaczenie niezwykle wkładu pracy redakcyjnej i organizacyjnej Koordynatorkom Programu – Katarzynie Kowalskiej i Ewie Podymniak. Słowa podziękowania jedynie w części wyrażają uznanie dla ich działalności. Dziękuję również za pomoc Prezesowi Fundacji „Tam i z powrotem” – Panu Antoniemu Rodowiczowi.

Jestem przekonany, że działalność Programu Edukacji Onkologicznej będzie się rozwijać i przyniesie korzyści chorym na nowotwory w Polsce. ■



# Plany działań naukowych i organizacyjnych PTOK



Jednym z najważniejszych wydarzeń w działalności Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w ubiegłym roku było podpisanie umowy o współpracy i wzajemnym uznawaniu członkostwa pomiędzy PTOK a *European Society of Medical Oncology* (ESMO). Na podstawie tego porozumienia wszyscy członkowie naszego Towarzystwa, mający opłacone składki, mogą w zostać członkami ESMO. Procedura aplikacji do ESMO jest uproszczona i nie wymaga uzyskania rekomendacji od aktywnych członków tego towarzystwa, również składka członkowska w ESMO jest zredukowana i wynosi tylko 130 zamiast 175 euro. W nadchodzącym roku będzie kontynuowane zacieśnianie współpracy pomiędzy PTOK a ESMO polegające między innymi na uznaniu wytycznych ESMO dotyczących podstaw programowych szkolenia specjalizacyjnego z zakresu onkologii klinicznej oraz na prezentacji Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej podczas październikowego kongresu ECCO-ESMO w Kopenhadze oraz prezentacji ESMO na kongresach PTOK. Dodatkowo, w 2017 roku planowane jest zorganizowanie w Polsce pierwszej wspólnej konferencji szkoleniowej ESMO-PTOK adresowanej do onkologów z Polski i krajów ościennych.

Relatywnie nową, ale cieszącą się ogromnym zainteresowaniem inicjatywą edukacyjną PTOK, jest Akademia Młodego Onkologa — konferencja szkoleniowa adresowana do lekarzy odbywających specjali-

zację z onkologii klinicznej. Wykładowcami będą znani onkolodzy — autorzy pytań egzaminacyjnych i członkowie komisji egzaminacyjnej, którzy w interaktywnej formie omówią i przedyskutują z uczestnikami istotne zagadnienia z zakresu onkologii klinicznej. W tym roku Akademia Młodego Onkologa odbędzie się w dniach 30.09 – 1.10 w Józefowie.

Równoległe z rozwojem aktywności edukacyjnych, PTOK wspólnie z partnerem technologicznym (wydawnictwo Via-Medica) prowadzi prace nad narzędziami cyfrowymi, które mają za zadanie ułatwić członkom Towarzystwa pracę kliniczną i naukową. W ramach tej współpracy powstają i są udoskonalane aplikacje mobilne:

1. Interaktywna baza badań klinicznych — innowacyjny system ułatwiający

wyszukiwanie szczegółowych danych dotyczących realizowanych w polskich ośrodkach badań klinicznych.

2. OnkoEdu — aplikacja łącząca w sobie dostęp do artykułów publikowanych w Onkologii w Praktyce Klinicznej, stanowisk ekspertów, zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych oraz wykładów z konferencji PTOK.
3. Przybornik onkologiczny — aplikacja zawierająca w sobie kalkulatory, przeliczniki oraz skale przydatne w praktyce klinicznej.
4. Schematy chemioterapii — katalog schematów chemioterapii stosowanych w poszczególnych typach nowotworów wraz z informacjami dodatkowymi dotyczącymi zasad stosowania leków onkologicznych.

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

Kierownik Kliniki Onkologii Uniwersytetu Jagiellońskiego — *Collegium Medicum* w Krakowie. Prezes Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Absolwent Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z 2000 roku. Autor ponad 100 artykułów naukowych i licznych rozdziałów w podręcznikach. Laureat m.in. Nagrody Prezesa Rady Ministrów, Nagrody Ministra Zdrowia, Nagrody IDEA Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO). Odbiwał stypendia w Roswell Park Cancer Institute w Buffalo, USA oraz Princess Margaret Hospital Uniwersytetu w Toronto, Kanada. Zainteresowania kliniczne prof. Wysockiego związane są z leczeniem raka piersi u młodych kobiet i u chorych z zaburzeniami metabolicznymi. Sfera zainteresowań naukowych obejmuje rozwój nowych strategii immunoterapeutycznych w leczeniu raka nerki, piersi i prostaty; przeciwdziałanie mechanizmom chemiooporności ze szczególnym uwzględnieniem nowotworowych komórek macierzystych oraz mechanizmy metaboliczne warunkujące progresję procesów nowotworowych.





5. Programy lekowe – przystępne i intuicyjne zestawienie założeń programów lekowych Narodowego Funduszu Zdrowia z zakresu onkologii.
6. Kurier Onkologiczny – krótkie doniesienia i komentarze dotyczące najnowszych doniesień konferencyjnych oraz artykułów z zakresu onkologii.

W najbliższym roku planowane jest wzmocnienie i sformalizowanie współpracy pomiędzy PTOK a pozostałymi krajowymi klinicznymi towarzystwami onkologicznymi – Polskim Towarzystwem Chirurgii Onkologicznej oraz Polskim Towarzystwem Radioterapii Onkologicznej. Ścisła współpraca pomiędzy ww. towarzystwami i jedno

wspólne stanowisko w kluczowych dla naszego środowiska kwestiach będą stanowiły istotny, zrównoważony głos w dyskusjach prowadzonych z organami ustawodawczymi oraz organami administracji państwowej.

Jednym z ważnych zadań Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej jest wspieranie chorych na nowotwory oraz współpraca z organizacjami pacjentów onkologicznych. W trakcie tegorocznego XIX Kongresu PTOK odbędzie się specjalna, polsko-amerykańska sesja naukowa „The ways to support cancer patients” poświęcona wyzwaniom i korzyściom płynącym ze wspierania i współpracy pomiędzy towarzystwami naukowymi, władzami admini-

stracyjnymi oraz organizacjami pacjencjami. W planach naszego Towarzystwa, oprócz dalszego rozwoju Programu Edukacji Onkologicznej polegającego między innymi na wydawaniu poradników dla chorych, znajdzie się wspieranie cennych inicjatyw wpływających ze strony krajowych organizacji pacjentów onkologicznych.

Mamy nadzieję, że wraz ze zwiększającą się liczbą oraz aktywnością członków naszego Towarzystwa, jak również wraz z poszerzeniem krajowej i międzynarodowej współpracy naukowo-organizacyjnej, PTOK będzie odgrywał coraz większą rolę pośród polskich medycznych towarzystw naukowych. ■

# Publiczne centra i instytuty zabiegają o kompleksową opiekę onkologiczną



W maju br. zostało powołane Ogólnopolskie Zrzeszenie Publicznych Centrów i Instytutów Onkologicznych. Ośrodki onkologiczne z całego kraju będą zabiegać o kompleksową opiekę onkologiczną i poprawę sytuacji swoich pacjentów. W zarządzie nowego zrzeszenia są dyrektorzy szpitali onkologicznych z Wrocławia, Warszawy, Kielc, Poznania i Gliwic. Do Zrzeszenia przystąpiło już 20 szpitali ze wszystkich województw. Ideę powstania Zrzeszenia poparły wszystkie najważniejsze towarzystwa onkologiczne, między innymi Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO) i Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), a także Polskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej (PTRO) i Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej (PTChO). Inicjatywa jest kontynuacją idei zmarłego w 2002 roku prof. Tadeusza Koszarowskiego, twórcy polskiej myśli onkologicznej. Profesor Koszarowski przez całe swoje życie zawodowe zabiegał o to, aby

środowisko onkologów było zjednoczone. Efektem jego działalności było utworzenie i stopniowy rozwój Centralnego Rejestru Nowotworów oraz powstanie modelu pełnoprofilowych ośrodków onkologicznych w Polsce. Zrzeszenie chce rozwijać ten kierunek i zapewnić wszystkim pacjentom w Polsce dostęp do kompleksowej opieki onkologicznej o najwyższej jakości.

Podstawą kompleksowej opieki ma być ścisła współpraca pomiędzy świadczeniodawcami na terenie województwa, koordynowana przez centralny ośrodek.

W ostatnich latach wiele zmian na rzecz poprawy organizacji opieki onkologicznej było wprowadzanych chaotycznie, oraz bez

szerszej, pogłębionej konsultacji ze środowiskiem. Wśród przesłanek do zawiązania organizacji można wymienić między innymi zbyt pospieszne wprowadzenie „pakietu onkologicznego”, którego efektem było znaczne zwiększenie kosztów procedur medycznych realizowanych przez świadczeniodawców. Jednocześnie obniżono wyceny niektórych procedur, co spowodowało drastyczne pogłębienie zadłużenia publicznych szpitali. Pojawiło się zagrożenie, że dalsze próby obniżania wycen świadczeń onkologicznych zwiększą niezbilansowanie szpitali, a w konsekwencji doprowadzą do

## dr hab. n. med. Adam Maciejczyk

Dyrektor Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie radioterapii onkologicznej, Prezes Zarządu Ogólnopolskiego Zrzeszenia Publicznych Centrów i Instytutów Onkologicznych.



obniżenia jakości lub w skrajnych przypadkach częściowego wstrzymania realizacji świadczeń onkologicznych.

W tym kontekście niezwykle istotne jest wsparcie publicznej sieci centrów onkologicznych, realizujących pełen zakres świadczeń. Pacjenci onkologiczni oczekują od kluczowych ośrodków onkologicznych przede wszystkim uzyskania dostępu do wiarygodnej, profesjonalnej diagnostyki i optymalnej metody leczenia. Aby podmioty lecznicze mogły pełnić swoją misję, potrzebują silnego wsparcia instytucjonalnego.

Zrzeszenie opracowało kierunki działań, dzięki którym będzie możliwe wzmocnienie publicznej struktury szpitali onkologicznych. Są to:

1. Integracja całego środowiska onkologicznego wspieranego przez towarzystwa naukowe — organizacja wypracowuje wspólne stanowiska w ramach konsultacji publicznych do projektów ustaw i rozporządzeń, postulując o poprawę systemu leczenia pacjentów.
2. Dostęp do kompleksowej opieki onkologicznej — chorzy na nowotwory

powinni mieć możliwość korzystania z opieki, popartej danymi z Map potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii, oraz zgodnej z indywidualnymi potrzebami. Będzie to możliwe dzięki wprowadzeniu kompleksowego leczenia onkologicznego. Wymaga to jednak wcześniejszych, jednoczasowych analiz kosztowych wszystkich, a nie wybranych procedur onkologicznych.

3. Jakość leczenia onkologicznego podniesiona dzięki wypracowaniu i wdrożeniu wytycznych referencyjności szpitali onkologicznych. Należy rozpocząć prace nad wprowadzeniem standaryzacji postępowania diagnostyczno-leczniczego oraz poziomów referencyjności podmiotów leczniczych udzielających świadczeń onkologicznych ze środków publicznych dla uzyskania maksymalnej skuteczności terapii przeciwnowotworowej przy zachowaniu maksymalnego bezpieczeństwa realizacji procedur potencjalnie zagrażających życiu pacjenta.
4. Informatyzacja — ciągle podnoszenie jakości danych na temat leczenia nowotworów dzięki współpracy ośrodków

i integracji informatycznej danych. Celem informatyzacji jest przede wszystkim monitorowanie wskaźników oceny jakości procedur leczniczych. Docelowo powinien być utworzony krajowy rejestr częstości stosowania i skuteczności wdrażanych metod diagnostyczno-terapeutycznych w ośrodkach realizujących świadczenia onkologiczne ze środków publicznych.

5. Rozwój kształcenia lekarzy — podjęcie współpracy uczelni medycznych z centrami onkologicznymi w zakresie kształcenia przed- i podyplomowego. Współpraca uczelni ze szpitalami onkologicznymi, które dysponują pełnoprofilowymi bazami diagnostyczną i terapeutyczną, ma za zadanie minimalizację rozproszenia kadry medycznej w stosunku do rzeczywistych potrzeb epidemiologicznych określonych w mapach potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii.

Wszystkie nakreślone przez Zrzeszenie kierunki działań będą docelowo zmierzały do utworzenia kompleksowej opieki onkologicznej. ■



## Źródło wiedzy medycznej

### KSIAŻKI



15 000 książek polskich oraz zagranicznych  
Codziennie nowe publikacje w ofercie

### AUDIO- i E-BOOKI



Nowy wymiar książek  
Wygoda za niższą cenę

### CZASOPISMA



40 tytułów z różnych dziedzin  
Najszerza oferta czasopism na rynku

www.ikamed.pl  
ikamed@ikamed.pl, tel. 58 320 94 94



# Centrum Onkologii

## – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w polskiej onkologii w 2016 roku



### Misja

Głównym wyzwaniem dla Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w 2016 roku jest strategia rozwojowa, która w wymierny sposób zwiększy efektywność Instytutu jako lidera badań populacyjnych, translacyjnych i klinicznych w nowych uwarunkowaniach globalnych zmierzających w kierunku medycyny precyzyjnej i konieczności operowania masową liczbą danych.

Sprostanie temu wyzwaniu stanowi warunek kontynuacji misji Instytutu, na którą składają się: inicjowanie, prowadzenie, wdrażanie i organizowanie w skali krajowej i międzynarodowej badań nad poprawą zapobiegania, wykrywania i leczenia chorób nowotworowych, a także prowadzenie badań podstawowych nad przyczynami i mechanizmami tych chorób oraz istotny wkład, jako wiodącej instytucji onkologicznej w Polsce współpracującej z ośrodkami krajowymi, europejskimi i światowymi, do tworzenia jednolitych zasad, opartych na dowodach o charakterze naukowym, postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

### Konieczność reformy finansowania

Do zasadniczych warunków brzegowych realizacji strategii rozwojowej należy zapewnienie optymalnego, stabilnego finansowania oraz rewitalizacja infrastruktury i majątku trwałego Instytutu.

Obecny system finansowania świadczeń diagnostycznych i leczniczych wprowadzony w ramach tak zwanego pakietu onkologicznego w 2015 roku spowodował deficyt przychodów w stosunku do kosztów działalności we wszystkich trzech jednostkach Instytutu, podobnie jak w większości innych publicznych, wielospecjalistycznych ośrodkach onkologicznych w kraju. Wprowadzone od 1 stycznia 2015 roku

zmiany finansowo-organizacyjne skutkowały zmniejszeniem wartości wykonanych świadczeń medycznych w ramach kontraktu z NFZ w roku 2015 w stosunku do roku 2014 o ponad 15 mln zł, a także znaczącym wzrostem kosztów realizacji działalności leczniczej Instytutu. Jednocześnie, skutki zmniejszenia wartości wykonanych świadczeń medycznych dotyczą w znacznym stopniu procedur rentownych, co w przypadku Instytutu Onkologii w Warszawie

świadczącego usługi medyczne w sposób kompleksowy i bez selekcji pacjentów, powoduje istotne ograniczenie możliwości finansowania innych nierentownych procedur medycznych, których udział w ogólnej działalności Instytutu jest znaczący. Zmiana wyceny świadczeń medycznych między innymi w zakresie hospitalizacji do radioterapii, hospitalizacji do chemioterapii, badań MR i PET, wpłynęła w sposób istotny na pogorszenie płynności finansowej Insty-

### Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski

Specjalista w dziedzinie chorób wewnętrznych, onkologii klinicznej, hematologii i transplantologii klinicznej. Absolwent Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie, gdzie od trzeciego roku studiował w ramach indywidualnego programu pod kierunkiem prof. Tadeusza Koszarowskiego. Od początku pracy zawodowej w 1977 roku zatrudniony w Centrum Onkologii-Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Doktoryzował się w 1987 roku pod kierunkiem prof. Jana Steffena, stopień doktora habilitowanego uzyskał w 2002 roku, a tytuł profesora nauk medycznych – w 2007. Od 2010 roku jest kierownikiem Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego Centrum Onkologii-Instytutu.

W ramach programu wymiany naukowej z amerykańskim National Cancer Institute pracował w latach 1987–1988 i 1992 w Montefiore Medical Center/Albert Einstein College of Medicine, New York w zespole Petera H. Wiernika; uzyskał wówczas uprawnienia lekarza, po zdaniu egzaminu nostryfikacyjnego FMGEMS. Odbił też liczne inne zagraniczne staże zawodowe i naukowe, m.in. w 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).

W 1996 roku wdrożył w Klinice Nowotworów Układu Chłonnego metodę intensywnej chemioterapii z wysokimi dawkami metotreksatu w leczeniu chorych na chłoniaka Burkitta. W 1997 roku wdrożył w CO-I, we współpracy z zespołem prof. Zygmunta Pojdy, program leczenia mieloablacyjnego i przeszczepiania komórek krwiotwórczych, realizowany i rozwijany aktualnie. W 2004 roku zainicjował włączenie warszawskiego CO-I do sieci międzynarodowej współpracy z European Mantle Cell Lymphoma Network oraz European Leukemia Net, w ramach których realizuje jako koordynator i członek Writig/Steering Committee wiele prospektywnych badań klinicznych, w tym już opublikowanych w „New England Journal of Medicine” i „Blood”. Należał do grona współzałożycieli Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG), której jest aktualnie wiceprezesem. Członek Rad Redakcyjnych pism: (do 2014 roku) „Nowotwory. Journal of Oncology” i „Onkologia w Praktyce Klinicznej” oraz „ESMO Hematology Faculty Member”.

Jego bibliografia liczy ponad 220 indeksowanych publikacji, IF prac pełnych oryginalnych 74, liczba cytowań ponad 4000, indeks h: 25. Członek PLRG, PALG, PTO, PTOK, PTHiT, ASH, ASCO, ESMO, EBMT oraz EORTC Lymphoma Group, European Lymphoma Institute. Odznaczony Złotym Krzyżem Zasługi i Krzyżem Kawalerskim Orderu Odrodzenia Polski. Członek-założyciel NSZZ Solidarność w 1980 roku, delegat Regionu Mazowsze. Delegat na Okręgowy Zjazd Lekarzy w Warszawie w kadencjach 1989–2009.

W dniu 16 marca 2016 roku powołany na dyrektora Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie.



tutu. Ponadto, planowane zmiany wyceny specjalistycznych procedur medycznych w zakresie radioterapii mogą tę negatywną sytuację finansową radykalnie pogłębić.

Konieczna jest reforma finansowania kompleksowych świadczeń w onkologii w celu uzyskania pozytywnej relacji przychodów i kosztów poważnie zachwianej przez wprowadzenie pakietu onkologicznego wymuszającego deficyt we wszystkich wielospecjalistycznych ośrodkach onkologicznych w Polsce, które nie stosowały selekcji kontraktowej procedur rentownych, a realizowały misję leczenia wszystkich chorych zgodnie z ich potrzebami.

W obecnej sytuacji masowej dewaluacji świadczeń wysokospecjalistycznych, konieczne jest pilne wdrożenie działań korekcyjnych, a wręcz ratunkowych, w odniesieniu do instytutów (a także innych podmiotów publicznych realizujących wielospecjalistyczną, kompleksową opiekę onkologiczną) w celu zapobieżenia utracie płynności finansowej. Takim rozwiązaniem doraźnym mogłoby być przyjęcie wskaźnika korekcyjnego do realizowanych umów, proporcjonalnego do stopnia referencyjności i będącego rodzajem premii za kompleksowość opieki onkologicznej.

System finansowania powinien być zmieniony również tak, aby uwzględniał zadania Instytutu wykraczające poza udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej oraz badania naukowe w ścisłym znaczeniu, które wiążą się z koniecznością utrzymania odpowiedniej infrastruktury i zasobów. W szczególności chodzi o akademickie badania kliniczne, badania populacyjne i monitorowanie trendów, nadzór specjalistyczny, udział w kształceniu podyplomowym, tworzenie zaleceń/wytycznych postępowania. Ani przychody ze sprzedaży świadczeń narodowemu płatnikowi, ani dotacja statutowa nie wystarczają na finansowanie tych zadań. Należy również zreformować system finansowania nauki w zakresie nauk medycznych tak, aby było możliwe w praktyce finansowanie niekomercyjnych badań klinicznych (inicjowanych przez badacza), które w obecnym systemie nie mają szans na uzyskanie grantu.

Wdrożenie koncepcji narodowego centrum badań medycznych to ewidentna konieczność.

Niezbędne jest też ustanowienie stabilnego systemu dotacji celowych z budżetu centralnego na realizację zadań o wymiarze ogólnokrajowym, ważnych z punktu widzenia celów strategicznych polityki państwowej takich, jak prowadzenie i rozwój

Krajowego Rejestru Nowotworów, udział w realizacji przedsięwzięć Narodowego Programu Zwalczania Nowotworów, populacyjne czy programy profilaktyczne.

Przedstawione ostatnio przez Ministra Zdrowia założenia reformy pozwalają z umiarkowanym optymizmem oczekiwać, że zmiany w tym kierunku rzeczywiście nastąpią. Instytut Onkologii wraz z Ogólnopolskim Zrzeszeniem Publicznych Centrów i Instytutów Onkologicznych, jako jeden z jego członków założycieli, aktywnie wspiera działania resortu zdrowia w kierunku zreformowania systemu.

Problem znacznego stopnia dekapitalizacji majątku trwałego wymaga ponadto znacznych nakładów inwestycyjnych, które będą pozyskiwane w znacznej mierze ze źródeł zewnętrznych, obejmujących między innymi Program Operacyjny Infrastruktura i Środowisko, innowacyjne fundusze regionalne, Narodowy Fundusz Ochrony Środowiska i Gospodarki Wodnej oraz Program Operacyjny Polska Cyfrowa oraz Wiedza Edukacja Rozwój.

### Działalność kliniczna i naukowa

Instytut Onkologii jest największym instytutem badawczym resortu zdrowia, posiada wysoko kwalifikowaną kadrę naukową — prawie 350 pracowników naukowych, w tym ponad 100 samodzielnych na łączną liczbę blisko 4670 etatów, leczyci dziesiątki tysięcy chorych na wszystkie rodzaje nowotworów, osiągając wyniki wyrażające się przeżyciem znacząco lepszym niż w wielu innych ośrodkach.

Baza kliniczna Instytutu, z uwzględnieniem jednostek w Warszawie, Gliwicach i Krakowie, obejmuje między innymi 1409 łóżek szpitalnych, nowoczesne urządzenia do radioterapii, zakłady diagnostyczne oraz przychodnie specjalistyczne. Działalność kliniczna Instytutu utrzymuje się na stabilnym poziomie, w 2015 roku łącznie hospitalizowano 129 266 pacjentów i udzielono 687 005 porad ambulatoryjnych, wykonano 19 958 zabiegów chirurgicznych, 14 753 chorych poddano radioterapii, 2712 chorych – terapii radioizotopowej. W zakładach brachyterapii leczono 1997 chorych. Rehabilitacji poddano 18 961 chorych. Wykonano 191 284 badań patomorfologicznych i 9318 konsultacji patologicznych, 2 912 313 badań laboratoryjnych i 231 285 badań radiologicznych i USG.

Kliniki Instytutu we współpracy z zakładami badawczymi prowadzą wielośrodko-

we prospektywne badania kliniczne własne i w ramach współpracy międzynarodowej. Badania te dotyczą przede wszystkim oceny wartości leczenia skojarzonego i uzupełniającego oraz jakości życia chorych na nowotwory piersi, płuca, przewodu pokarmowego, układu moczowego, układu chłonnego, mięsaków tkanek miękkich i czerniaków skóry. Instytut jest także wiodącą placówką w zakresie udoskonalania już istniejących i rozwoju nowych metod radioterapii oraz w badaniach z zakresu radiobiologii klinicznej. Instytut dysponuje unikalnym w Polsce sprzętem terapeutycznym i jako jedyny przeprowadza na przykład rozległe rekonstrukcje kostne miednicy czy izolowaną perfuzję kończynową lub elektrochemioterapię. Prowadzone są również badania nad rozwojem nowych metod leczenia skojarzonego nowotworów złośliwych. Od wielu lat Instytut jest wiodącym ośrodkiem w badaniach z zakresu epidemiologii nowotworów (w tym z wykorzystaniem markerów molekularnych narażeń na czynniki rakotwórcze). Prowadzi również Krajowy Rejestr Nowotworów Złośliwych oraz Warszawski Rejestr Nowotworów. Jest także twórcą rejestru GIST (*gastrointestinal stromal tumors*) i Polskiego Rejestru Nowotworów Kości. Obecnie w Instytucie tworzy się pierwszy w Polsce dedykowany ośrodek badań klinicznych wczesnych faz w onkologii. Znaczenie Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie jako ośrodka o znaczeniu ponad krajowym podkreśla jego przystąpienie do tworzonej w Unii Europejskiej Sieci Ośrodków Referencyjnych w rzadkich nowotworach litych u dorosłych oraz chorobach hematologicznych (*European Reference Network*).

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, jako jeden z 7 na 16 instytutów resortu zdrowia, uzyskał w ocenie parametrycznej jednostek kategorii A (dwa z nich uzyskały kategorię A+). Jest to wynik rozwoju nowych kierunków badań klinicznych i poznawczych, co przyczynia się do znacznego przyrostu liczby publikacji, w szczególności w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. W 2015 roku opublikowano łącznie 335 prac oryginalnych, w tym 273 prac opublikowanych w czasopiśmie obojętnych umieszczonych na liście filadelfijskiej. Sumaryczny Impact Factor za 2015 roku wyniósł 1 645,523.

Kierunki prowadzonych w Instytucie badań naukowych są następujące:

- a) badania nad mechanizmami warunkującymi zachorowania na nowotwory złośliwe, w tym nad:
- rolę zmian epigenetycznych w przebiegu kancerogenezy,
  - rolę mikroRNA (miRNA) w procesie kancerogenezy,
  - nowymi punktami uchwytu dla terapii przeciwnowotworowej,
  - nosicielstwem znanych genów predyspozycji w rakach piersi, tarczycy, płuca i jelita grubego,
  - oceną aspektów populacyjnych (stratyfikacją grup ryzyka genetycznego, częstością występowania zespołów nowotworowych),
  - stworzeniem zwierzęcego (mysiego) modelu do testowania nowych leków celowanych;
- b) badania nad wykorzystaniem markerów molekularnych w:
- diagnostyce chorób nowotworowych w tym szczególnie: w chłoniakach, mięsákach tkanek miękkich, glejakach, oponiakach, rakach płuca, jelita grubego, jajnika i sromu,
  - wykrywaniu komórek nowotworowych obecnych w płynach ustrojowych,
  - opracowaniu profilu genetycznego zwierząt laboratoryjnych hodowanych dla potrzeb badań modelowych.
- Niektóre z tych badań, inicjowane i koordynowane przez Instytut Onkologii, są prowadzone jako przedsięwzięcia wielośrodkowe;
- c) badania nad funkcją komórek dendrytycznych i limfocytów T regulatorowych (Treg) u chorych na nowotwory, kinetyką odnowy tych komórek po chemioterapii i możliwościami ich wykorzystania w klinicznych próbach immunoterapii nowotworów;
- d) badania nad rolą cytokin w patogenezie nowotworów oraz nad możliwościami wykorzystania oznaczeń cytokin w surowicy krwi jako markerów stopnia zaawansowania oraz dynamiki rozwoju nowotworów i ich odpowiedzi na leczenie;
- e) badania nad rolą komórek posiadających cechy komórek macierzystych nowotworu;
- f) badania nad procesami neoangiogenezy i przerzutowania.

Instytut Onkologii realizuje 53 z 383 projektów naukowych (wg POL-on) prowadzonych w 16 instytutach nadzorowanych przez Ministra Zdrowia (3 pozycja).

W 2015 roku zakończono 21 naukowych projektów grantowych, finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki (12 projektów) – w większości o charakterze translacyjnych badań molekularnych, Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (2 projekty) – ONKO.SYS: Kompleksowa infrastruktura informatyczna dla badań nad nowotworami (Warszawa) i Zintegrowany system informatyczny wspomagający badania nad nowotworami pochodzenia środowiskowego SYSCANCER (Gliwice), Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (3 projekty) — dotyczące sekwencjonowania nowej generacji, mikrochirurgii i farmakologii, oraz po jednym projekcie finansowanym przez Fundację Jakuba hr. Potockiego, Ministerstwo Zdrowia, Polskie Towarzystwo Onkologiczne i międzynarodowe konsorcjum IMMOMEC.

Kontynuowano realizację 31 projektów finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki (22 projekty), Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (4 projekty) oraz po jednym projekcie: konsorcjum międzynarodowego EUROSARC, IARC (*International Agency for Research on Cancer*), NCI (*National Cancer Institute*, USA), IAEA (*International Atomic Energy Agency*) oraz Wellcome Trust.

W 2015 roku pozyskano 16 nowych projektów badawczych finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki (7 projektów), Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (5 projektów) oraz po jednym projekcie finansowanym przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (Diamentowy Grant), Naukową Fundację Polpharma, Komisję Europejską (FP7), Ministerstwo Zdrowia.

W ramach realizacji Planu Naukowego Instytutu wyróżniono następujące wykonanie w 2015 roku zadania badawcze:

- w grupie tematycznej I. Biologiczne podłoże chorób nowotworowych:
  - M. Rusin i wsp. (Gliwice): Analiza funkcjonowania szlaków sygnałowych zależnych od HSF1, NFκB i TP53 w odpowiedzi na stres indukowany w komórkach nowotworowych przez czynniki stosowane w terapii przeciwnowotworowej;
  - M. Bujko i wsp. (Warszawa): Badanie wybranych zmian molekularnych związanych z progresją glejaków i oponiaków;
  - E. Grzybowska i wsp. (Warszawa): Funkcjonalna i strukturalna analiza białka HAX-1 jako czynnika wiążą-

cego mRNA i wpływającego na proces nowotworowy;

- J. Ostrowski i wsp. (Warszawa): Populacyjne badania asocjacji genowych;
- w grupie tematycznej III. Rozwój metod diagnostyki nowotworów:
  - R. Tarnawski i wsp. (Gliwice): Zbadanie wartości prognostycznej i predykcyjnej metylacji promotora genu MGMT, ekspresji integryny αvβ3 i receptora VEGFR1 i 2, obrazowania NMR oraz wielofazowego obrazowania PET ze specyficznymi znacznikami hipoksji i angiogenezy u chorych na glejaki wielopostaciowe po zastosowaniu pooperacyjnej radiochemoterapii;
  - A. Czarniecka i wsp. (Gliwice): Molekularne czynniki związane z agresywnością zróżnicowanych raków tarczycy: mutacja BRAF oraz inne genomowe cechy nowotworu;
  - M. Sokół i wsp. (Gliwice): Projektowanie informatycznej platformy opartej o spektroskopię protonową in vivo wspomagającej diagnostykę guzów mózgu i efektów terapeutycznych. Zastosowanie metod 1H NMR, 1H HR-MAS i HR-MRI w metabolomicznej detekcji molekularnych śladów procesów nowotworowych i w monitorowaniu terapii;
  - A. Wygoda i wsp. (Gliwice): Modelowanie przebiegu ostrego popromiennego odczynu błony śluzowej jamy ustnej, gardła i krtani u chorych na raka głowy i szyi poddanych radioterapii (włączając proteomiczne markery odpowiedzi na promieniowanie);
  - J. Kulpa i wsp. (Kraków): Ocena użyteczności wybranych markerów nowotworowych, białek ostrej fazy, czynników wzrostu, metaloproteinaz i ich inhibitorów w diagnostyce, kontroli po leczeniu i ocenie rokowania chorych na drobnokomórkowego raka płuca: weryfikacja użyteczności diagnostycznej oznaczeń antygenu HE4; nowotwory głowy i szyi: wybrane czynniki wzrostu, białka ostrej fazy w ocenie nasilenia stanu zapalnego jako niekorzystnego czynnika prognostycznego; raki szyjki macicy: SCC-Ag i CYFRA 21-1 oraz wybrane białka ostrej fazy w ocenie rokowania chorych;
  - J. Ryś i wsp. (Kraków): Ocena użyteczności nowych markerów immunohistochemicznych w diagnostyce mięsáków;



- B. Grygalewicz i wsp. (Warszawa): Aberracje cytogenetyczne związane z wybranymi typami chłoniaków: próby oceny wartości diagnostycznej i wpływu określonych zmian na przebieg choroby;
- A. Dansonka-Mieszkowska i wsp. (Warszawa): Poszukiwanie molekularnych markerów diagnostycznych, prognostycznych i predykcyjnych u pacjentek z rakiem jajnika;
- P. Rutkowski i wsp. (Warszawa): Molekularna klasyfikacja czerniaków skóry w III stopniu zaawansowania choroby – korelacja zmian genetycznych wybranych ścieżek sygnałowych i loci chromosomowych z czynnikami kliniczno-patologicznymi i wynikami leczenia;
- M. Maksymowicz i wsp. (Warszawa): Immunohistochemiczna i mikroskopowo elektronowa charakterystyka klinicznie nieczynnych hormonalnie, inwazyjnych gruczolaków przysadki – V etap realizacji zadania;
- E. Matyja i wsp. (Warszawa): Profil immunohistochemiczny i ultrastrukturalny w rzadkich nowotworach ośrodkowego układu nerwowego;
- w grupie tematycznej IV. Optymalizacja i indywidualizacja terapii przeciwnowotworowej;
- J. Wydmański i wsp. (Gliwice): Porównanie tolerancji i skuteczności przedoperacyjnej i pooperacyjnej radiochemioterapii u chorych na operacyjnego raka żołądka - badanie kliniczne III fazy. Ocena możliwości indywidualizacji leczenia w oparciu o markery molekularne i immunologiczne;
- T. Wałasek i wsp. (Kraków): Ocena wartości paliatywnej teleradioterapii chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca będących w złym stanie sprawności;
- K. Bujko i wsp. (Warszawa): Ocena wyników leczenia oszczędzającego chorych na raka odbytnicy w podeszłym wieku;
- H. Rudnicka i wsp. (Warszawa): Wyniki leczenia chorych na raka piersi z nowotworowym zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych.

W związku z potrzebą widocznego ożywienia działalności naukowej Instytutu tak, aby powstawały wyniki znaczące dla postępu wiedzy i skuteczności leczenia, podejmuje się działania w kierunku zintegrowania i koordynacji projektów naukowych realizowanych wspólnie w trzech

jednostkach w Gliwicach, Krakowie i w Warszawie, z uwzględnieniem powiązania zespołów klinicznych z zespołami badań podstawowych.

### Transfer wiedzy

Wiodący kierunek transferu wiedzy w zakresie onkologii powinny stanowić, między innymi, zgodnie z ustawą o instytutach badawczych, konsorcja (centra) naukowo-przemysłowe utworzone w celu realizacji konkretnych projektów innowacyjnych i wdrożeniowych utworzone przez instytuty i partnerów przemysłowych. Podjęto już przygotowania do utworzenia takich konsorcjów z kilkoma poważnymi partnerami przemysłowymi i można przewidywać, że konkretne projekty zostaną uzgodnione jeszcze w bieżącym roku.

Drugi zasadniczy kierunek transferu wiedzy powinno stanowić tworzenie standardów/zaleceń postępowania profilaktycznego, diagnostycznego i terapeutycznego. Prace badawcze instytutu powinny wskazywać na nowe kierunki rozwoju opieki zdrowotnej finansowanej ze środków publicznych, uwzględniając aspekty efektywności kosztowej programów badań przesiewowych, nowych metod diagnostycznych i nowych terapii. Instytut powinien tworzyć podstawę obiektywnej, kontrolowanej w badaniach naukowych, oceny nowych metod w rozwoju.

Istnieje potrzeba instytucjonalnego zdefiniowania procesu tworzenia zaleceń oraz mechanizmów kontroli ich jakości i weryfikacji ich stosowania w praktyce krajowej. Standardy dla standardów opracowane już w innych krajach, na przykład *Institute of Medicine: Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC, *National Academies Press*, 2011, obejmują takie istotne elementy, jak: jawność finansowania, ocena potencjalnego konfliktu interesu autorów, wielodyscyplinarny skład zespołu, sformalizowany, systematyczny przegląd publikowanych dowodów, stosowanie zdefiniowanego modelu oceny jakości dowodów i siły rekomendacji, zewnętrzne recenzowanie zaleceń z uwzględnieniem wszystkich interesariuszy i anonimowości recenzji, seminarz aktualizacji zaleceń, a także jawność finansowania i ocena potencjalnego konfliktu interesu autorów. Konieczność ustrukturyzowania procesu tworzenia zaleceń wynika z rosnącego zapotrzebowania społecznego na tworzenie zaleceń oraz ich konsekwencje prawne, finansowe

oraz ich wpływ na losy chorych, a także ze względu na spodziewaną rolę zaleceń w przyszłej kategoryzacji jednostek onkologicznych w systemie referencyjności, ze wszystkimi tego konsekwencjami dla pacjentów i tych jednostek. Praktyka tworzenia zaleceń postępowania onkologicznego w Polsce w niewielkim stopniu uwzględnia międzynarodowe standardy w tym zakresie. W szczególności, nie przeprowadza się, w zasadzie, sformalizowanego systematycznego przeglądu danych publikowanych i ich kategoryzacji według klasyfikacji jakości i mocy dowodowej.

### Onkologia akademicka

Onkologia akademicka w Warszawie wymaga istotnego wzmocnienia. Jest to także ważne wyzwanie dla Instytutu, który może tu zaoferować swoje zasoby ludzkie, depozyt wiedzy oraz infrastrukturę, a także spore już doświadczenie w prowadzeniu szkolenia studentów w ograniczonym, jak dotąd, zakresie. Nastąpiło już zawiązanie współpracy z władzami Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w tym zakresie i jest przygotowywane porozumienie dotyczące kompleksowej współpracy między Instytutem i Uczelnią w zakresie nauczania onkologii, badań naukowych i działalności klinicznej, które jest bliskie realizacji.

### Zakończenie – początek

Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie jest w trakcie dokonywania i przygotowywania zasadniczych zmian w strukturze i funkcjonowaniu, w celu skutecznego podjęcia nowych wyzwań cywilizacyjnych w nauce i praktyce onkologii. Zmiany te obejmują wiele kluczowych obszarów, jak finansowanie, rewitalizacja majątku trwałego, działalność naukowa i kliniczna, integracja z medycyną akademicką, współpraca z siecią wiodących szpitali onkologicznych i instytutów w Polsce i współpraca naukowa z wiodącymi instytucjami światowymi.

Zapraszamy wszystkich zainteresowanych do współpracy, a w miarę możliwości, do aktywnego wsparcia.

Przypadające w 2017 roku 85-lecie otwarcia Instytutu Radowego i 150. rocznica urodzin Marii Skłodowskiej-Curie stanowią nagłą okazję do zaprezentowania dobrych zmian w polskiej onkologii. ■



# ASCO 2016 dla praktyki klinicznej — podsumowanie



Tytuł zaproponowany przez Wydawcę ma brzmienie nieco przewrotne, bo czy można zmieniać praktykę kliniczną po powrocie z jakiegokolwiek konferencji po wysłuchaniu oryginalnych doniesień przedstawianych w jej trakcie? Zanim odpowiemy na to pytanie, powinniśmy sobie uświadomić kilka rzeczy. Po pierwsze, proces publikowania prac w renomowanych czasopismach wiąże się ze znacznie wnikliwszą oceną dokonywaną przez niezależnych recenzentów, niż ma to miejsce podczas kwalifikowania do prezentacji streszczeń przesłanych na konferencję. Po drugie, zwykle dopiero pełne publikacje są brane pod uwagę podczas tworzenia rekomendacji opracowywanych przez towarzystwa naukowe lub grupy ekspertów. Po trzecie, dość rzadko wynik pojedynczego badania III fazy decyduje o zmianie sposobu postępowania z chorymi zwłaszcza, gdy stoi w sprzeczności z wcześniejszymi publikacjami. W takich sytuacjach często przeprowadza się metaanalizę, której wynik może wpłynąć na zmianę poglądów. Wreszcie, praktyka kliniczna nierozzerwalnie wiąże się z rzeczywistą możliwością stosowania danego postępowania. W wielu przypadkach, zwłaszcza gdy chodzi o nowe, bardzo kosztowne metody leczenia, ich refundacja może być znacznie opóźniona, albo może nie być jej w ogóle. Z tego względu w niniejszym komentarzu starałem się wybierać przede wszystkim te doniesienia, których

praktyczna implementacja nie będzie ograniczana przez aspekty finansowe.

Cztery najważniejsze, w opinii komitetu naukowego, doniesienia przedstawiono podczas sesji plenarnej. W tym roku jedno z nich dotyczyło onkologii dziecięcej, ale dwie z pozostałych trzech prezentacji dotyczących onkologii osób dorosłych mogą wkrótce zmienić praktykę kliniczną. Najbliższy temu jest niewątpliwie wynik badania klinicznego, w którym u chorych na glejaka wielopostaciowego w wieku co najmniej 65 lat oceniono wartość chemioradioterapii z wykorzystaniem temozolomidu w porównaniu z wyłączną radioterapią [1]. Dostępne od ponad 10 lat dane o wartości takiego postępowania były ograniczone do chorych do 70. roku życia. Okazało się, że także u osób starszych chemioradioterapia jest skuteczniejsza od samodzielnej radioterapii (względne ryzyko zgonu 0,67; 95% CI [confidence interval] 0,56–0,80; odsetek przeżyć rocznych 38%; *v.* 22%;  $p < 0,001$ ) i nie wpływa niekorzystnie na jakość życia. Wiek nie powinien już zatem dłużej stanowić samodzielnego przeciwwskazania do stosowania skojarzonego leczenia.

W drugiej prezentacji przedstawionej podczas sesji plenarnej wykazano, że u chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka dodanie przeciwciała anti-CD38, daratumumabu, do bortezomibu i deksametazonu w porównaniu z obecnie standardową terapią dwulekową istotnie poprawia rokowanie (względne ryzyko progresji lub zgonu 0,39; 95% CI 0,28–0,53;  $p < 0,001$ ) kosztem tylko nieco większej toksyczności [2]. Daratumumab w monoterapii został w ubiegłym roku zarejestrowany przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) u chorych, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 3 linie terapii systemowej, ale wyniki prezentowanego kongresie ASCO badania — pomimo krótkiego czasu obserwacji (mediana 7,4 miesiąca) — mogą sprawić, że lek będzie wykorzystywany wcześniej i w terapii skojarzonej. Doniesienie to jest też przykładem, jak koszt leku może uniemożliwić rzeczywistą zmianę praktyki klinicznej. W USA jedno podanie daratumumabu kosztuje, w zależności od ciężaru ciała chorego, około 5–6 tys. dolarów, a w ciągu pierwszych 9

## Dr hab. n. med. Piotr Potemski, prof. nadzw.

Absolwent Akademii Medycznej (obecnie Uniwersytet Medyczny) w Łodzi, specjalista w dziedzinie onkologii klinicznej i chorób wewnętrznych, Kierownik Kliniki Chemioterapii Nowotworów UM w Szpitalu im. M. Kopernika w Łodzi, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej w województwie łódzkim, zastępca Redaktora Naczelnego „Onkologii w Praktyce Klinicznej”, członek Zarządu Głównego PTO.



tygodni terapii przeciwnie jest podawane co tydzień, a później co 3–4 tygodnie. Oznacza to dodatkowy wydatek około 200 tys. zł tylko w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia!

Bardzo interesujące doniesienie, które może zmienić dotychczasowe postrzeganie znaczenia badań kontrolnych u chorych na raka płuca przedstawili badacze francuscy [3]. Autorzy w próbie klinicznej z randomizacją ocenili, czy eksperymentalny sposób prowadzenia kontroli chorych po zakończonym leczeniu polegający na cotygodniowym wypełnianiu i przysyłaniu drogą internetową prostego kwestionariusza może wpłynąć na poprawę rokowania w porównaniu z tradycyjną formą kontroli (zaplanowane wizyty lekarskie co 3 miesiące). Ankieta była wypełniana przy użyciu urządzeń elektronicznych (smartfon, komputer, tablet) i polegała na udzieleniu odpowiedzi na dwanaście pytań oceniających objawy mogące świadczyć o nawrocie lub progresji nowotworu (między innymi zmiana ciężaru ciała, utrata apetytu, zmęczenie, ból, duszność, krwioplucie itd.). Opracowano algorytm oceniający udzielone odpowiedzi i, jeśli wynik analizy wskazywał na prawdopodobieństwo wznowy lub progresji, chory otrzymywał zaproszenie do odbycia wizyty u lekarza. Do badania włączono 133 chorych zarówno na niedrobnokomórkowego, jak i drobnokomórkowego raka płuca w stopniach zaawansowania II–IV. Chorzy poddani kontroli za pomocą aplikacji internetowej mieli spektakularnie dłuższy czas całkowitego przeżycia (względne ryzyko zgonu 0,33; 95% CI 0,16–0,62; odsetek jednorocznych przeżyć 75% *v.* 49%;  $p = 0,008$ ). Co więcej, ich jakość życia była także lepsza niż chorych poddanych tradycyjnej obserwacji. W ramieniu eksperymentalnym znacznie częściej nawroty lub progresje były rozpoznawane, gdy stan sprawności ogólnej chorych pozostawał bardzo dobry lub dobry (77% *v.* 33%) i w związku z tym możliwe było zastosowanie optymalnego leczenia kolejnej linii (74% *v.* 33%). W krajach, w których dostęp do nowych leków jest gorszy, zysk z wdrożenia terapii kolejnych linii może być mniejszy. Do poprawy rokowania mogło się także przyczynić wcześniejsze wykrywanie stanów zagrażających życiu niezwiązanych z progresją (m.in. zatorowość płucna, infekcje). Na pewno ten wynik powinien być potwierdzony przez

innych badaczy, ale nawet gdyby zysk w rokowaniu okazał się skromniejszy, to i tak ów sposób prowadzenia kontroli przynosi oszczędności w postaci rzadszego wykonywania badań obrazowych (zmniejszenie ich liczby o połowę). Obecnie trwają badania oceniające wartość tego rodzaju kontroli w innych typach nowotworów.

Badacze chińscy opublikowali wynik próby klinicznej III fazy, w której oceniono, czy zastosowanie gemcytabiny zamiast fluorouracylu dołączonych do cisplatyny wpływa na poprawę rokowania u chorych na uogólnionego lub nawrotowego raka nosowej części gardła [4]. Okazało się, że schemat gemcytabina i cisplatyna jest skuteczniejszy niż obecnie używane skojarzenie cisplatyny z fluorouracylem. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolnego od progresji i względne ryzyko progresji lub zgonu chorych poddanych terapii eksperymentalnej wyniosło 0,55 (95% CI 0,44–0,68), mediana 7,0 *v.* 5,6 miesiąca;  $p < 0,001$ ). Odnotowano jednak także poprawę w odniesieniu do czasu całkowitego przeżycia (mediana 29,1 *v.* 20,9 miesiąca, względne ryzyko zgonu 0,62;  $p = 0,002$ ) oraz istotne zwiększenie odsetka bezpośrednich odpowiedzi (64% *v.* 42%). Co ważne, toksyczność schematu z gemcytabiną nie była większa. To pierwsze doniesienie pozwalające na wskazanie optymalnego schematu chemioterapii u chorych na nawrotowego lub przerzutowego raka nosowej części gardła.

Badacze włoscy przedstawili wynik prospektywnego badania akademickiego z randomizacją, w którym u chorych na raka jajnika z częściową platynowrażliwością (progresja w ciągu 6–12 miesięcy od zakończenia terapii zawierającej analog platyny) porównano dwa sposoby postępowania: podanie chemioterapii zawierającej analog platyny, a następnie — w przypadku progresji — innych leków lub zastosowania najpierw innych leków, a dopiero później chemioterapii opartej na analogu platyny [5]. Przesłanką do przeprowadzenia tego badania było — wynikające z retrospektywnych analiz — przekonanie, że wydłużenie okresu, w którym nie są stosowane analogi platyny, może zwiększyć ich późniejszą skuteczność. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia, a badanie miało wykazać wyższość postępowania eksperymentalnego polegającego na

podaniu najpierw innych leków, a dopiero później chemioterapii zawierającej analog platyny. Założono, że względne ryzyko zgonu będzie wynosić przynajmniej 0,67. Niestety, nie udało się włączyć do próby klinicznej planowanej liczby chorych i analizę przeprowadzono po wystąpieniu 141, a nie 193 zgonów. Względne ryzyko zgonu chorych w ramieniu eksperymentalnym wyniosło jednak aż 1,38 (95% CI 0,99–1,99), a mediana czasu przeżycia 21,8 *v.* 24,5 miesiąca i pomimo mniejszej niż planowana liczby chorych, różnica na niekorzyść terapii eksperymentalnej niemal osiągnęła znamienność statystyczną ( $p = 0,06$ ). Doniesienie to jest bardzo istotne, ponieważ dość często u chorych z częściową platynowrażliwością stosowana jest na przykład liposomalna postać doksorubicyny, a w niektórych badaniach klinicznych takie postępowanie proponuje się w ramieniu kontrolnym. W świetle przedstawionych obecnie danych, postępowanie takie jest uzasadnione tylko w przypadku obecności przeciwwskazań do podania analogu platyny.

Na tegorocznej konferencji American Society of Clinical Oncology pokazano także wyniki badania III fazy oceniającego, czy skojarzenie gemcytabiny z kapecytabiną jest skuteczniejsze niż monoterapia gemcytabiną w leczeniu uzupełniającym chorych na raka trzustki po zabiegach radykalnych lub resekcjach makroskopowo radykalnych [6]. Do badania włączono 730 chorych, a rozpoczęto je w roku 2008 i nabór do niego trwał 7 lat; mediana czasu obserwacji w grupie 37% nadal żyjących chorych wyniosła 43 miesiące. Terapia dwulekowa wpłynęła na nieznaczną poprawę rokowania (względne ryzyko zgonu 0,82; 95% CI 0,68–0,98; mediana czasu całkowitego przeżycia 28 *v.* 26 miesiąca;  $p = 0,032$ ). Równie istotna jest jednak informacja, że różnica w estymowanym odsetku przeżyć pięcioletnich wyniosła 13 p.p. (29% *v.* 16%), co oznacza, że korzystny efekt utrzymuje się długo. U chorych leczonych eksperymentalnie objawy niepożądane występowały oczywiście częściej niż u chorych leczonych samą gemcytabiną.

Wreszcie, warto wspomnieć o interpretacji wyników badania PRINCE, które miało ocenić czy przerywane podawanie docetakselu (terapia przez 12 tygodni, a następnie przerwa aż do wystąpienia



progresji, kiedy terapia jest wznawiana na kolejne 12 tyg. itd.) u chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego nie jest istotnie gorsze od standardowej chemioterapii kontynuowanej aż do wystąpienia progresji lub toksyczności [7]. Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek przeżyć jednorocznych i został on osiągnięty, ponieważ wykluczono istnienie różnicy między grupami większej niż 12,5 p.p. na niekorzyść ramienia eksperymentalnego. Wynik tego badania nie powinien jednak wpływać na bezkrytyczną zmianę praktyki klinicznej z kilku powodów. Po pierwsze, badanie miało za mały nabór i dlatego zostało przedwcześnie zakończone — do próby klinicznej włączono 187 mężczyzn zamiast zaplanowanych 424, a analizie poddano tylko 156. Po wtóre, wybrano bardzo kontrowersyjny punkt końcowy, którym było porównanie wskaźników przeżycia tylko w jednym punkcie czasowym (w 12. miesiącu), a nie w trakcie całego czasu trwania badania. Autorzy zresztą podali, że analizując względne ryzyko zgonu, nie udało się wykazać, że przerywane podawanie nie jest gorsze od podawania standardowego. Wreszcie, dopuszczono stosowanie docetakselu co tydzień (tak była leczona 1/4 chorych), a nie tylko co 3 tygodnie, co w świetle znanych od 2004 roku wyników badania TAX327 [8]

nie ma naukowego uzasadnienia. Trzeba także wspomnieć, że docetaksel co 3 tygodnie był w badaniu PRINCE podawany dawce 70 mg/m<sup>2</sup>, co jest dawką niemal o 10% mniejszą niż oceniona w badaniu TAX327 (75 mg/m<sup>2</sup>).

Na koniec trzeba ponownie stwierdzić, że znaczenie dla praktyki klinicznej omówionych tu doniesień z kongresu ASCO 2016 powinno być jednak rozumiane bardziej jako prognoza na przyszłość, a nie rzeczywisty wpływ już dzisiaj. Prognozy, niezależnie od tego, na czym są oparte i kto je tworzy, mają jednak to do siebie, że dość często się nie sprawdzają.

### Piśmiennictwo

1. Perry J.R., Laperriere N., O'Callaghan C.J. i wsp. A phase III randomized controlled trial of short-course radiotherapy with or without concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma (CCTG CE.6, EORTC 26062-22061, TROG 08.02, NCT00482677). *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (supl.; LBA2).
2. Palumbo A, Chanan-Khan A.A.A., Weisel K. i wsp. Phase III randomized controlled study of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DvD) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): CASTOR study. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (supl.; LBA2).
3. Denis F., Lethrosne C., Pourel N. i wsp. Overall survival in patients with lung cancer using a web-application-guided follow-up compared to standard modalities: Results of phase III randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (supl.; LBA9006).
4. Li Z. Gengsheng Y., Jun J. i wsp. Gemcitabine plus cisplatin (GP) versus 5-FU plus cisplatin (FP) as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (NPC): A randomized, open-label, multicenter, phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (supl.; A6007).
5. Pignata S., Scambia G., Raspagliesi F. i wsp. The MITO8 phase III international multicenter randomized study testing the effect on survival of prolonging platinum-free interval (PFI) in patients with ovarian cancer (OC) recurring between 6 and 12 months after previous platinum-based chemotherapy: A collaboration of MITO, MANGO, AGO, BGOG, ENGOT, and GCI. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (supl.; A5505).
6. Neoptolemos J.P., Palmer D., Ghaneh P. i wsp. ESPAC-4: A multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (supl.; A4006).
7. Cash H., Steiner U., Heidenreich A. i wsp. PRINCE: A phase III study comparing intermittent docetaxel therapy versus continuous docetaxel therapy in patients with castration-resistant prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (supl.; A5005).
8. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. i wsp. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl. J. Med.* 2004; 351: 1502–1512.

# Immunoterapia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca

## Wstęp

Rak płuca jest rozpoznawany w Polsce rocznie u ponad 22 000 chorych, w tym u około 15 000 mężczyzn i 7000 kobiet. Z jego powodu umiera rocznie w Polsce około 18 000 chorych (12 000 mężczyzn i ok. 6000 kobiet). W ostatnich latach zachorowalność wśród kobiet wyraźnie wzrasta. Zgony z powodu raka płuca u kobiet przekraczają umieralność związaną

z rakiem piersi pomimo znacznie większej zachorowalności na raka piersi. W kontraście do populacji kobiet, zachorowalność i umieralność z powodu raka płuca u męż-



### Dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski, prof. nadzw.

Kierownik Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Specjalista w zakresie Onkologii Klinicznej i Radioterapii Onkologicznej. Członek IASLC, AACR, PTOK, PTO.



czynn zmniejsza się. Najwyższe ryzyko zachorowania na raka płuca dotyczy osób po 65. roku życia (ok. 40% zachorowań). Rocznie na całym świecie notuje się ponad 1 500 000 nowych zachorowań na raka płuca.

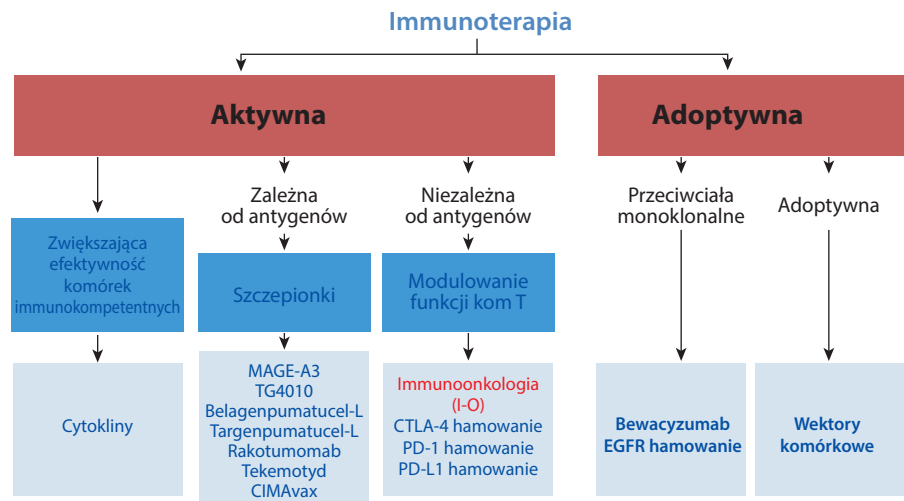
### Leczenie chorych na NDRP – zasady ogólne

Pomimo olbrzymiego postępu w leczeniu chorych na nowotwory złośliwe w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) nadal metodą pozwalającą uzyskać najwyższy odsetek wyleczeń jest leczenie chirurgiczne (lobektomia, bilobektomia lub pneumonektomia). Obecnie nie rekomenduje się wykonywania operacji oszczędzających (segmentektomie, tumorrektomie) poza kontrolowanymi badaniami klinicznymi. Niestety, do leczenia operacyjnego kwalifikuje się jedynie około 10–15% chorych (głównie w stopniu zaawansowania klinicznego I i II). Metodą dedykowaną chorym w stopniu zaawansowania III jest skojarzona radiochemioterapia (sekwencyjna lub jednoczasowa) pozwalająca uzyskać odsetek przeżyć rocznych na poziomie 20–30%. Leczenie paliatywne chorych na NDRP obejmuje stosowanie klasycznej chemioterapii w I (schematy dwulekowe) i II (monoterapia) linii leczenia, leków ukierunkowanych molekularnie (inhibitory kinaz tyrozynowych EGFR i ALK) i radioterapii (radioterapia hypofrakcjonowana) [1].

### Immunoterapia chorych na NDRP

Proces nadzoru immunologicznego w chorobie nowotworowej jest wysoce skomplikowany ze względu na wzajemne oddziaływanie pomiędzy komórkami nowotworowymi, układem immunologicznym gospodarza i mikrośrodowiskiem otoczenia. W procesie aktywnego rozpoznawania i niszczenia potencjalnych komórek nowotworowych główną rolę odgrywają efektywny proces prezentacji antygenów oraz aktywacja i funkcjonalność komórek efektorowych. Do komórek układu immunologicznego, których wysokie miano ma wpływ na poprawę rokowania pod postacią wydłużenia mediany czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*), całkowitego czasu przeżycia (OS, *overall survival*) czy kontroli miejscowej, należą: komórki dendrytyczne, komórki CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4, makrofagi.

### Rodzaje immunoterapii w NDRP



Rycina 1. Podział immunoterapii z możliwościami leczenia chorych na NDRP [2]

Z kolei do komórek układu immunologicznego, których wysokie miano ma wpływ na pogorszenie rokowania pod postacią skrócenia mediany PFS, OS czy mniejszej kontroli miejscowej, należą: komórki T regulatorowe i komórki NK [2]. Główne mechanizmy prowadzące do wyrwania się komórek nowotworowych spod nadzoru układu immunologicznego to:

- 1) nieefektywna prezentacja antygenów guza komórkom immunokompetentnym,
- 2) rekrutacja komórek immunosupresorowych (T reg, MDSCs, inne),
- 3) uwalnianie czynników immunosupresorowych,
- 4) dysregulacja punktów kontroli limfocytów T.

Terapeutyczne możliwości zastosowania leków immunokompetentnych w leczeniu chorych na NDRP obejmują zastosowanie immunoterapii czynnej lub biernej według schematu przedstawionego na rycinie 1 [2].

Obecnie możliwości leczenia immunokompetentnego NDRP obejmują wyłącznie leki z grupy przeciwciał monoklonalnych blokujących receptor programowanej śmierci typu 1 (PD-1) lub ligand dla receptora programowanej śmierci typu 1 (PDL-1, *programmed death-ligand 1*).

Do badania I fazy obejmującego leczenie niwolumabem zakwalifikowano 139 chorych z rozpoznaniem NDRP po niepowodzeniu leczenia systemowego I i kolejnych linii. Mogli w nim uczestniczyć chorzy z wszystkimi typami histologicznymi

NDRP. Krótką charakterystykę kliniczną chorych przedstawiono w tabeli 1.

W badaniu porównano dawkę 1 mg/kg z 3 mg/kg wobec 10 mg/kg podawanymi w każdym przypadku co 14 dni. Odsetek przeżyć 1-, 2- i 3-letnich w całej grupie wyniósł odpowiednio: 42%, 24% i 18%, a mediana czasu przeżycia — 9,9 miesiąca. Dawką optymalną było 3 mg/kg. Odsetki przeżyć 1-, 2- i 3-letnich dla dawki 3 mg/kg wyniosły odpowiednio: 56%, 42% i 27%, a mediana OS w tej grupie — 14,9 miesiąca. Nie odnotowano znamiennej różnicy statystycznie pomiędzy medianą czasu przeżycia i odsetkami przeżyć 1-, 2- i 3-letnich wobec typu histologicznego (rak płaskonabłonkowy *v.* rak niepłaskonabłonkowy) [3].

W badaniu III fazy z losowym doбором chorych porównującym niwolumab i docetaksel stosowanych po niepowodzeniu I linii chemioterapii wyłącznie z typem płaskonabłonkowym raka płuca wykazano znamienne statystycznie wydłużenie OS na korzyść niwolumabu (9,2 *v.* 6,0 miesiąca). Odsetek przeżyć 12- i 18-miesięcznych dla niwolumabu i docetakselu wyniósł odpowiednio: 42% *v.* 24% i 28% *v.* 13%. Wykazano znamienne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji na korzyść niwolumabu (3,5 *v.* 2,8 miesiąca). Odsetek 12- i 18-miesięcznych PFS dla niwolumabu i docetakselu wyniósł odpowiednio: 21% *v.* 6,4% i 17% *v.* 2,7%. Odsetek powikłań 3. i 4. stopnia dla niwolumabu i docetakselu wyniósł odpowiednio 7 *v.* 55%. Wyniki le-

**Tabela 1.** Charakterystyka kliniczna chorych badania CA 209-003 (skrótowa)

Wcześniejsze linie leczenia, n (%)	
1–2	59 (46)
3–5	70 (54)
Rodzaj leczenia, n (%)	
Chemioterapia z DDP	128 (99)
TKI	36 (28)
Histologia, n (%)	
Płaskonabłonkowy	54 (42)
Nie płaskonabłonkowy	74 (57)
Inne	1 (1)
ECOG PS, n (%)	
0–1	127 (98)
2	2 (2)

DDP — cisplastyna; TKI (*tyrosine kinase inhibitor*) — inhibitor kinazy tyrozynowej; ECOG PS — *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*

**Tabela 2.** Przeciwciała anti-PD-1 i anti-PDL-1

Preparat	Firma	Klasa przeciwciała
Anty-PDL1		
Atezolizumab	Roche	IgG1
Durwalumab	Astra Zeneca	IgG1
Awelumab	Pfizer	IgG1
Anty-PD1		
Niwolumab	Bristol-Myers Squibb	IgG4
Pembrolizumab	Merck & Co	IgG4
AMP-224	Glaxo Smith Kline	PD-L2 IgG1 Fc fusion

czenia w grupie przyjmującej niwolumab nie były zależne od stopnia ekspresji PDL-1 [4].

W badaniu III fazy z losowym doбором chorych porównującym niwolumab i docetaksel stosowane w leczeniu po niepowodzeniu I linii chemioterapii wyłącznie w grupie z typem niepłaskonabłonkowym raka płuca wykazano znamienne statystycznie wydłużenie OS na korzyść niwolumabu (12,2 *v.* 9,4 miesiąca). Odsetek przeżyć 12-miesięcznych dla niwolumabu i docetakselu wyniósł 51% *v.* 39%. Nie wykazano znamienne statystycznego wy-

dłużenia PFS (2,3% *v.* 4,2 miesiąca). Odsetek 12-miesięcznych PFS dla niwolumabu i docetakselu wyniósł 19% *v.* 8%. Wyniki leczenia w grupie leczonej niwolumabem były wysoce zależne od stopnia ekspresji PDL-1 [5].

Obecnie w Unii Europejskiej zarejestrowano wyłącznie niwolumab do II linii leczenia chorych na płaskonabłonkowe raka płuca bez zastosowania czynnika predykcyjnego. Rejestracja niwolumabu w leczeniu II linii chorych na raka gruczołowego również nie wymaga obecności

ekspresji PDL-1, ale przekazania informacji choremu o większym ryzyku progresji w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia.

W Stanach Zjednoczonych zarejestrowany jest również pembrolizumab do leczenia II linii chorych na każdego typu NDRP pod warunkiem wysokiej ekspresji PDL-1.

Wyniki badania III fazy CheckMate 026 porównującego niwolumab i chemioterapię stosowane w I linii leczenia w grupie chorych z ekspresją PDL-1 nie wykazały różnic znamiennej statystycznie wobec pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim był PFS.

Zestawienie obecnie dostępnych i będących w badaniach klinicznych przeciwciał monoklonalnych anti-PD-1 i anti-PDL-1 przedstawiono w tabeli 2.

## Podsumowanie

Leki immunokompetentne stanowią całkowicie nową klasę wprowadzaną do arsenału leczenia chorych na NDRP. Charakteryzują się:

- 1) długim czasem PFS,
- 2) długim czasem OS,
- 3) potencjalnym zastosowaniem w I, II i kolejnych liniach leczenia,
- 4) aktywnością w NDRP o typie raka płaskonabłonkowego i gruczołowego,
- 5) poprawą jakości życia,
- 6) minimalną toksycznością.

## Piśmiennictwo:

1. Thather N., Heihway J. Maintenance and consolidation therapy in patients with unresectable stage III/IV non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2010; 15: 1034–1042.
2. Bustamante Alvarez J.G., González-Cao M., Karachaliou N. i wsp. Advances in immunotherapy for treatment of lung cancer. *Cancer Biol. Med.* 2015; 12: 209–222.
3. Gettinger S.N., Horn L., Gandgi L. i wsp. Overall survival and long-term safety of nivolumab (anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: 2004–2012.
4. Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P. i wsp. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 123–135.
5. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L. i wsp. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 1627–1639.



# Immunoterapia czerniaków



Ostatnie 5 lat okazało się przełomowe w terapii uogólnionych czerniaków. Jest to związane z rozwojem zarówno leczenia ukierunkowanego molekularnie, jak i immunoterapii [1]. Nowe terapie wprowadzone do codziennej praktyki klinicznej sprawiły, że obecnie sposób postępowania w przypadku stwierdzenia nieresekcyjnego, przerzutowego czerniaka skóry ma niewiele wspólnego z praktyką kliniczną sprzed 5 lat. W tym czasie w Europie zarejestrowano bowiem wemurafenib, dabrafenib, trametynib, kobimetynib, ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab i Talimogene Laherparepvec (T-VEC) [1–3]. W Polsce w ramach programów lekowych dostępnych jest pięć nowych terapii — wemurafenib, dabrafenib, ipilimumab, niwolumab i pembrolizumab.

## Rola immunoterapii w leczeniu uzupełniającym

Poza interferonem przez wiele lat żaden inny preparat nie wykazał dotychczas skuteczności w leczeniu uzupełniającym czerniaków skóry o dużym ryzyku, dowody na poprawę przeżyć całkowitych (OS, *overall survival*) przy stosowaniu tego leku są jednak znacznie słabsze i kontrowersyjne.

W 2015 roku opublikowano wstępne wyniki badania nad zastosowaniem leczenia uzupełniającego ipilimumabem po limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (stoper III) [4]. Do badania włączono 951 chorych, których przydzielono w sposób losowy do terapii ipilimumabem w dawce 10 mg/kg co

3 tygodnie przez 4 dawki, a następnie co 3 miesiące do 3 lat ( $n = 476$ ) lub placebo ( $n = 476$ ). Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 2,7 roku stwierdzono 234 zdarzenia w odniesieniu do RFS (*recurrence-free survival*) w grupie otrzymującej ipilimumab w porównaniu z 294 w grupie przyjmującej placebo; mediana RFS wyniosła, odpowiednio 26,1 miesiąca w porównaniu z 17,1 miesiąca ( $p = 0,0013$ ). Poprawa RFS dotyczyła chorych zarówno z makro-, jak i mikroprzerzutami do wę-

złów chłonnych, efekt leczenia uzupełniającego był istotniejszy przy owrzodzeniu ogniska pierwotnego. W grupie leczonej ipilimumabem u 54% chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane w 3.–4. stopniu toksyczności (patrz poniżej w podrozdziale dotyczącym ipilimumabu) w porównaniu z 25% w grupie przyjmującej placebo. Pięciu chorych (1%) zmarło z powodu powikłań związanych z przyjmowaniem ipilimumabu. Zdarzenia niepożądane prowadziły do trwałego odstawienia terapii

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

Specjalista w zakresie chirurgii ogólnej i onkologicznej, Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanki 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 100 oryginalnych prac naukowych opublikowanych w czasopiśmie krajowych i zagranicznych (Impact Factor ponad 1000, indeks cytowań powyżej 2000) oraz kilku podręczników (m.in. uhonorowany nagrodą zespołową Ministra Zdrowia za podręcznik *Chirurgia nowotworów*) i rekomendacji klinicznych polskich i międzynarodowych.

Promotor 4 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, wielośrodkowych badań klinicznych), członek *Global Melanoma Task Force*, współkoordynator Rejestru Klinicznego GIST i Polskiego Rejestru Nowotworów Kości, Przewodniczący 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.



u 52% chorych rozpoczynających leczenie ipilimumabem. Badanie to doprowadziło do rejestracji ipilimumabu w Stanach Zjednoczonych w leczeniu uzupełniającym chorych na czerniaki po limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, praktyczne zastosowanie tej terapii może być jednak ograniczone z powodu jej wysokiej toksyczności.

W miarę w możliwości chorych na czerniaki o dużym ryzyku należy włączać do prospektywnych badań klinicznych nad nowymi metodami leczenia uzupełniającego — obecnie ich przedmiotem jest zastosowanie immunoterapii nieswoistej (za pomocą przeciwciał anty-PD-1: niwolumabu lub pembrolizumabu), jak również leczenia ukierunkowanego molekularnie na szlak BRAF-MEK.

### Immunoterapia w leczeniu czerniaka w stadium uogólnienia

Immunoterapia nieswoista (głównie za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-CTLA4 — ipilimumabu oraz anty-PD-1 — niwolumabu i pembrolizumabu) doprowadziła do istotnej poprawy wyników leczenia chorych na uogólnione czerniaki (tab. 1). Nie ma ostatecznych danych dotyczących sekwencji stosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych na czerniaki z obecnością mutacji *BRAF*, choć aktywność inhibitorów *BRAF* jest zachowana również po immunoterapii, a immunoterapii (anty-PD-1) po leczeniu inhibitorami.

Obecnie ciężar leczenia zaawansowanych czerniaków z zastosowaniem immunoterapii przesunął się w kierunku leczenia przeciwciałami anty-PD-1 (niwolumabem

lub pembrolizumabem) działającymi na punkty kontrolne układu immunologicznego (jak: receptor PD-1 i jego ligand PD-L1) i stymulującymi czynność limfocytów T głównie poprzez blokowanie negatywnych cząsteczek sygnałowych dla ich aktywacji, lub wdrożenia leczenia skojarzonego za pomocą przeciwciał anty-CTLA-4 i anty-PD-1 (przy uwzględnieniu większej toksyczności i kosztów tej kombinacji lekowej). Preparaty te wykazały w warunkach klinicznych w monoterapii lub w kombinacji z ipilimumabem długotrwałą korzyść kliniczną u części chorych na zaawansowane czerniaki i znaczne odsetki odpowiedzi (sięgające 50%), przy przeżyciach rocznych na poziomie 70–80% oraz mniejszej toksyczności niż przy zastosowaniu ipilimumabu.

### Pembrolizumab

Pembrolizumab (wcześniej zwany MK-3475 lub lambrolizumab) to humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG4 wykazujące swoistość do wiązania się z receptorem PD-1, przez co blokowana jest interakcja pomiędzy receptorem PD-1 i jego ligandami: PDL-1 oraz PD-L2.

W 2016 roku na dorocznej konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, American *Society of Clinical Oncology*) przedstawiono odległe wyniki 655 chorych na zaawansowane czerniaki (nieleczone wcześniej ipilimumabem IPI-N lub po wcześniejszej terapii ipilimumabem IPI-T) poddanych leczeniu pembrolizumabem w ramach badania KEYNOTE-001. Trzyletnie OS wyniosły 40%, zaś mediana 24,4 miesiąca (odpowiednio 45% i 32,2 miesiąca w grupie leczonej pembrolizumabem w pierwszej linii terapii). Trzyletni odsetek przeżyć wolnych

od progresji choroby wyniósł 21% w całej grupie chorych i 30% wśród chorych leczonych w pierwszej linii terapii. U części chorych (61), u których doszło do całkowitej odpowiedzi na leczenie (15% całej grupy) odstawiono leczenie pembrolizumabem z wyjątkiem 2 pacjentów nie obserwowano progresji choroby. Zdarzenia niepożądane w stopniu toksyczności 3/4 dotyczyły 14% chorych (bez zgonów związanych z toksycznością leczenia), 4% chorych zaprzestało trwale leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem pembrolizumabem. U 67% z pierwszych 411 chorych oceniono immunohistochemicznie ekspresję PD-L1 stwierdzono istotną zależność pomiędzy ORR a ekspresją PD-L1 (z niewielkim odsetkiem odpowiedzi < 1% ekspresji PD-L1 na komórkach czerniaka).

W badaniu III fazy KEYNOTE-006 poddano ocenie 834 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem bez wcześniejszego leczenia systemowego, których w sposób losowy przydzielono w stosunku 1:1:1 do terapii pembrolizumabem (w dawce 10 mg/kg masy ciała) co 2 tygodnie lub co 3 tygodnie lub do terapii ipilimumabem (4 podania w dawce 3 mg/kg co 3 tygodnie). Główne punkty końcowe badania stanowiły PFS i OS. Oszacowany odsetek sześciomiesięczny PFS wyniósł 47,3% dla ramienia z pembrolizumabem stosowanym co 2 tygodnie, 26,4% dla pembrolizumabu stosowanego co 3 tygodnie i 26,5% dla ipilimumabu (HR dla progresji choroby 0,58,  $p < 0,001$  dla obu schematów leczenia pembrolizumabem w porównaniu z ipilimumabem). Mediana PFS wyniosła, odpowiednio, 5,5 miesiąca, 4,1 miesiąca oraz 2,8 miesiąca. Oszacowane odsetki dwunastomiesięcznych przeżyć całkowitych wyniosły, odpowiednio, 74,1%, 68,4% oraz 58,2% (HR dla pembrolizumabu podawanego co 2 tygodnie 0,63, 95% CI 0,47–0,83,  $p = 0,0005$ ; HR dla pembrolizumabu podawanego co 3 tygodnie 0,69, 95% CI 0,52–0,90,  $p = 0,0036$ ). Odsetek odpowiedzi ogółem był większy w grupie chorych otrzymujących pembrolizumab co 2 tygodnie (33,7%) lub co 3 tygodnie (32,9%) w porównaniu z ipilimumabem (11,9%) ( $p < 0,001$ ). Przy medianie trwania obserwacji wynoszącej 7,9 miesiąca, odpowiedzi nadal utrzymywały się u 89,4–96,7% chorych leczonych pembrolizumabem. Planowany czas terapii pembrolizumabem wynosi 24 miesiące. Korzyść kliniczna pembrolizumabu w porównaniu z ipilimumabem była niezależna od statusu



Tabela 1. Nowe leki immunomodulujące zarejestrowane do leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka

Nazwa leku	Rejestracja/Badania kliniczne	Skuteczność	Działania niepożądane/uwagi
Ipilimumab (anty-CTLA-4)	Zarejestrowany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych	Mediana OS: • 10,1 miesiąca (u wcześniej leczonych chorych) • 11,2 miesiąca (I linia leczenia) ORR: • 11% (u wcześniej leczonych chorych), • 15% (I linia leczenia) Wskaźnik dwuletniego przeżycia: • 24% (II linia leczenia) • 28,5% (I linia leczenia) Wskaźnik przeżycia czteroletniego (dane z badań fazy II i III) ok. 20%	Toksyczność 3.–4. stopnia: 15–56% (przeważnie autoimmunologiczne działania niepożądane) Powolne uzyskanie długotrwałej odpowiedzi (lub wyleczenia) u niektórych chorych (ok. 20%); wykazana aktywność u chorych ze stabilnymi, bezobjawowymi przerzutami do mózgu
Niwolumab (anty-PD-1)	Zarejestrowany w Europie w monoterapii do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych; w Stanach Zjednoczonych dodatkowa rejestracja obejmuje terapię skojarzoną z ipilimumabem	ORR (dawka optymalna): 40–41% (ok. 60% w skojarzeniu z ipilimumabem) Wskaźnik dwunastomiesięcznego PFS: 36%; mediana 5–6,9 miesiąca (w skojarzeniu z ipilimumabem 11,5 miesiąca) Wskaźnik rocznego OS: 62–73% (82% w połączeniu z ipilimumabem z badań I fazy) Dwuletnie OS 57,7%, pięcioletnie przeżycia 35%	Toksyczność 3.–4. stopnia: 12–19% (głównie autoimmunologiczna); przy skojarzeniu z ipilimumabem zdarzenia niepożądane w 3.–4. stopniu na poziomie 54–56,5% Szybsze uzyskanie odpowiedzi niż po zastosowaniu przeciwciał anti-CTLA-4; odpowiedzi długotrwałe, utrzymywanie się odpowiedzi po zaprzestaniu terapii Korelacja aktywności leku z wystąpieniem ekspresji PD-L1
Pembrolizumab — MK-3475 (anty-PD-1)	Zarejestrowany w monoterapii do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych	ORR (dawka optymalna): 33–45%; Mediana PFS: około 5–6 miesięcy Odsetek rocznych OS: 63–74,1%, mediana OS 23 miesiące. Dwuletnie OS 55%	Toksyczność 3.–4. stopnia: 13% (głównie autoimmunologiczna) Szybsze uzyskanie odpowiedzi niż po zastosowaniu przeciwciał anti-CTLA-4; odpowiedzi długotrwałe Wykazano aktywność leku u chorych wcześniej leczonych ipilimumabem
T-VEC (Talimogene Laherparepvec)	Zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych do leczenia miejscowego chorych na czerniaka z nieresekcyjnymi przerzutami do skóry, tkanki podskórnej lub węzłów chłonnych	ORR 26,4% Mediana OS 23,3 miesiąca	Terapia doguzowa o największej skuteczności w stopniach IIIB,C/IVM1a; działania niepożądane głównie paragrypowe

OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; ORR (*objective response rate*) — wskaźnik obiektywnych odpowiedzi; PFS (*progression-free survival*) — czas wolny od progresji choroby; anti-PD-1 — *anti-Programmed Death-1*; anti-CTLA-4 — *anti-cytotoxic T lymphocyte antigen-4*; PD-L1 — *programmed death ligand 1*

ekspresji PD-L1 i występowania mutacji *BRAF* [5]. Dwuletnie odsetki OS wyniosły 55% dla pembrolizumabu w porównaniu z 43% dla ipilimumabu. Krzywe PFS uległy wypłaszczeniu po około 20 miesiącach terapii, a dwuletnie odsetki PFS wyniosły około 30% dla pembrolizumabu i 14% dla ipilimumabu. Odsetek odpowiedzi dla pembrolizumabu wyniósł około 37%.

### Niwolumab

Niwolumab jest w pełni humanizowaną, monoklonalną immunoglobuliną (IgG4) skierowaną przeciwko PD-1. Niwolumab, poprzez połączenie się z PD-1, zapobiega interakcji zarówno z PD-1 z PD-L1 jak i PD-L2.

Rejestracyjne badanie III fazy (CA209-066 – CheckMate-066) dedykowano chorym, którzy nie byli wcześniej leczeni z powodu czerniaka w stadium nieoperacyjnym/rozszianym. Chorzy byli losowo przydzielani do ramienia z niwolumabem lub dakarbazyną. Wyższy ORR uzyskano w grupie otrzymującej niwolumab niż w przypadku chemioterapii, ORR wyniósł odpowiednio 40% *v.* 13,9% (CR 7,9% *v.* 1%; PR: 32% *v.* 13%; SD: 17% *v.* 22%, mediana czasu odpowiedzi nie została osiągnięta w grupie leczonej z niwolumabem, a w grupie leczonej dakarbazyną wyniosła 6 miesięcy, mediana czasu do progresji choroby wyniosła odpowiednio 5,1 *v.* 2,2 miesiąca;  $p < 0,001$ , podobnie jak mediana przeżycia całkowitego również nie została osiągnięta, natomiast wyniosła 10,8 miesiąca w ramieniu z dakarbazyną. Roczny odsetek przeżyć całkowitych

wynosił odpowiednio 73% *v.* 42%; HR 0,42 (99,8% CI, 0,5–0,73;  $p < 0,001$ ) [6].

Kolejne badanie III fazy (CA209-037 – CheckMate-037) dedykowano chorym, którzy byli wcześniej leczeni ipilimumabem lub/i inhibitorem *BRAF*. Chorych losowo przydzielano do ramion z niwolumabem lub dakarbazyną (lub karboplatiną i paklitaksemem). Wyższy ORR uzyskano w grupie otrzymującej niwolumab niż w przypadku chemioterapii, ORR wyniósł odpowiednio 31,7% (38 z 120 pacjentów) *v.* 10,6% (5 z 47 pacjentów) [7].

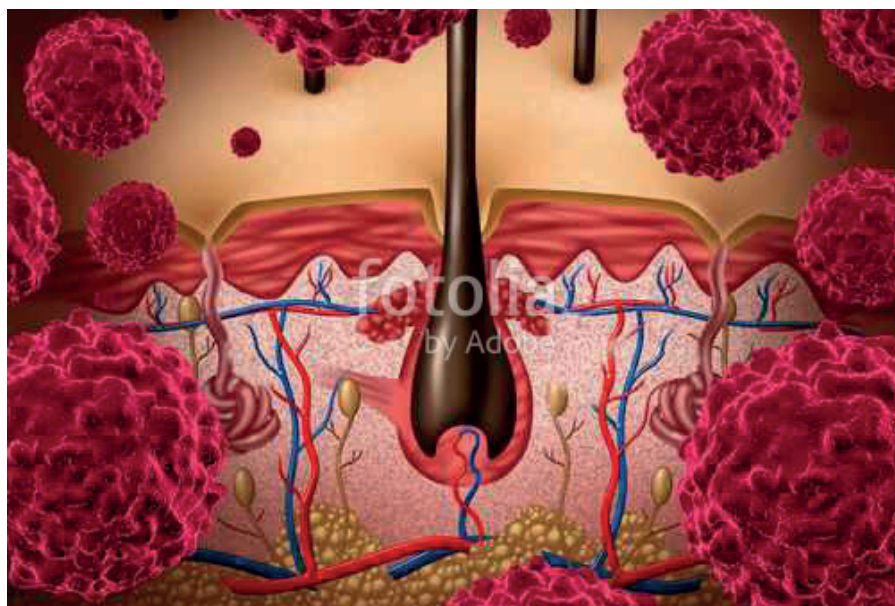
Skuteczność leczenia niwolumabem w analizie 440 chorych była niezależna od statusu mutacji *BRAF*.

Na konferencji ASCO w 2015 roku zaprezentowano wyniki badania III fazy (CA209-067 – CheckMate-067), gdzie porównano połączenie niwolumabu z ipilimumabem *v.* niwolumab *v.* ipilimumab u chorych na czerniaka w stadium nieoperacyjnym/rozsziewie, którzy nie byli wcześniej leczeni [8]. Zaprezentowane wyniki wskazują, że najwyższe odsetki odpowiedzi uzyskano w grupie, gdzie podawano kombinację niwolumabu z ipilimumabem, następnie niwolumab i ipilimumab; wyniosły one odpowiednio 57,6%, 43,7% i 19%. Najdłuższy czas do progresji choroby wyniósł 11,5 miesiąca (95% CI: 8,9 do 16,7) i był on w grupie otrzymującej kombinację (najlepsze uzyskane wyniki leczenia w tej grupie chorych opublikowane jak do tej pory), w porównaniu z ipilimumabem w monoterapii 2,9 miesiąca (95% CI, 2,8 do 3,4). Chorych również stratyfikowano pod względem ekspresji białka PD-L1,

i w grupie, która miała odsetek dodatnich komórek  $\geq 5\%$  (pozytywna ekspresja) — co stanowiło około 25% chorych — mediana PFS wyniosła 14 miesięcy dla pacjentów leczonych kombinacją, 11,2 miesiąca niwolumabem w monoterapii wobec 3,9 miesiąca w grupie leczonych ipilimumabem. W przypadku braku ekspresji najdłuższy czas do progresji choroby uzyskano jednak po zastosowaniu kombinacji niwolumabu i ipilimumab (11,2 miesiąca), następnie niwolumabu w monoterapii (5,3 miesiąca) oraz 2,8 miesiąca w grupie leczonej ipilimumabem. Działania niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3. lub 4. wystąpiły u 16,3% chorych otrzymujących niwolumab, 55,0% niwolumab i ipilimumab oraz 27,3% ipilimumab w monoterapii. Wyniki potwierdzają, że skuteczność kliniczna inwolumabu z ipilimumabem, jak również niwolumabu w monoterapii jest większa niż monoterapii ipilimumabem, przy czym kombinacja anty-CTLA-4 i anty-PD-1 charakteryzuje się istotnie większą toksycznością. Kombinacja leków była najlepszą opcją również w przypadku obecności ekspresji PD-L1 w tkance poniżej 5%. W przypadku ekspresji PD-L1 powyżej 5% wyniki leczenia niwolumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem były porównywalne. Stwierdzono więc, że ipilimumab nie powinien już stanowić wyjściowego rodzaju immunoterapii u chorych na zaawansowane czerniaki, zaś leczenie należy rozpoczynać od przeciwciał anty-PD-1 w monoterapii lub w skojarzeniu z anty-CTLA-4.

### Talimogene Laherparepvec (T-VEC)

T-VEC to pierwszy lek z nowej klasy zmodyfikowanych genetycznie wirusów onkolitycznych (wirus opryszczki typu 1), który podaje się doustowo, gdzie ulega selektywnej replikacji wewnątrz nowotworu, produkując czynnik stymulujący kolonie granulocytarno-makrofagowe (GM-CSF). W badaniu III fazy z losowym doбором chorych 436 pacjentów przydzielono do terapii T-VEC lub iniekcji podskórnych GM-CSF [9]. Głównym punktem końcowym badania był odsetek długotrwałych odpowiedzi (DRR,  *durable response rate*  $\geq 6$  miesięcy), wynik badania wykazał istotną korzyść z zastosowania T-VEC w porównaniu z GM-CSF (DRR 16,3% *v.* 2,1%). Odsetek odpowiedzi ogółem wyniósł 26,4% w ramieniu z T-VEC, a mediana OS 23,3 miesiąca. Najlepsze wyniki uzyskano przy zastosowaniu T-VEC uży-



skano w stopniach IIIB/IIIB/IVM1a. T-VEC był generalnie dobrze tolerowany, najczęściej obserwowano objawy paragrypowe (osłabienie, dreszcze i gorączka). Został zarejestrowany w USA do leczenia chorych na nieresekcyjne czerniaki w stopniach IIIB/IIIB/IVM1a. Obecnie trwają badania nad leczeniem skojarzonym T-VEC z inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (ipilimumabem i pembrolizumabem).

### Podsumowanie

Inhibitory punktu kontrolnego układu immunologicznego PD-1/PD-L1 stanowią trzeci rodzaj współczesnego armamentarium w leczeniu systemowym nowotworów złośliwych poza chemioterapią i leczeniem ukierunkowanym molekularnie, mają one unikalny mechanizm działania — zamiast bezpośrednio indukować niszczenie komórek nowotworowych, wzmacniają one lub stymulują *de novo* odpowiedź przeciwnowotworową układu odpornościowego w celu eliminacji nowotworu. Dotychczasowe dane dla 2 z tych leków — pembrolizumabu i niwolumabu — wskazują na ich podobną aktywność, znacznie większą niż immunoterapia poprzedniej generacji za pomocą przeciwciał anti-CTLA-4 (gdyż ich wpływ na układ immunologiczny zachodzi na głębszym efektorowym stadium), co więcej, leki te wykazują lepszy profil bezpieczeństwa. Ponadto, przeciwciała anti-PD-1 to kolejna generacja immunoterapii, która działa w sposób nieswoisty również w innych nowotworach, indukując długotrwałe odpowiedzi, czego najbardziej sztanowym przykładem jest ich aktywność w leczeniu chorych na raka płuca.

W chwili obecnej ciężar leczenia chorych na przerzutowego czerniaka przesuwają się w kierunku leczenia przeciwciałami anti-PD-1 (niwolumabem lub pembrolizumabem) w przypadku wykrycia nieoperacyjnych przerzutów czerniaka lub wdrożenia leczenia skojarzonego za pomocą przeciwciał anti-CTLA-4 i anti-PD-1 (przy uwzględnieniu większej toksyczności i kosztów tej kombinacji lekowej, oraz ewentualnego wpływu ekspresji PD-L1). Brakuje uznanych czynników predykcyjnych, gdyż wartość PD-L1 ekspresji w czerniaku jest wciąż niepewna — chociaż przy braku stwierdzonej immunohistochemicznie ekspresji PD-L1 odpowiedzi na leczenie anti-PD-1 występują znacznie rzadziej, to jednak wciąż jednak

odpowiedzi występują u pewnego odsetka chorych bez ekspresji PD-L1.

Choć leczenie przeciwciałami anti-PD-1 wiąże się ze stosunkowo niewielkimi działaniami niepożądanymi, to wymaga doświadczenia, szczególnie w odniesieniu do specyficznych zdarzeń niepożądanych związanych z immunoterapią, gdzie wymagane jest przestrzeganie algorytmów postępowania.

Z kolei w przypadku stwierdzenia obecności mutacji *BRAF* u chorego na przerzutowego czerniaka leczeniem ukierunkowanym molekularnie z wyboru jest skojarzenie inhibitora *BRAF* i *MEK* w pierwszej lub drugiej linii terapii.

Podsumowując, przeciwciała anti-PD-1 oraz leczenie skojarzone inhibitorami *BRAF* i *MEK* są zalecane zarówno przez rekomendacje polskie, europejskie (ESMO, *European Society for Medical Oncology*), jak i amerykańskie (NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*) jako standardowa opcja terapeutyczna o potwierdzonej skuteczności w terapii zaawansowanych czerniaków [2, 3, 10–13]. Ipilimumab nie powinien już stanowić wyjściowego rodzaju immunoterapii u chorych na zaawansowane czerniaki, zaś leczenie należy rozpoczynać od przeciwciał anti-PD-1. Odpowiedź objawowa przy stosowaniu anti-PD-1 jest stosunkowo szybka (występuje w ciągu około 9 tygodni), czyli szybciej niż dla ipilimumabu, ale wolniej niż dla leków ukierunkowanych molekularnie. Zarówno dla pembrolizumabu/niwolumabu, jak i terapii skojarzonej inhibitora *BRAF* i *MEK*, w grupie chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji *BRAF*, mediana OS z badań klinicznych wynosi obecnie około 2 lata (czyli około 4 razy dłużej niż przed 5 laty). Nie jest więc ostatecznie wiadomo, czy należy rozpoczynać w tej grupie leczenie od immunoterapii czy od leków ukierunkowanych molekularnie, stąd konieczność pozostawienia możliwości decyzji zespołowi leczącemu. **W polskich warunkach konieczne jest jednak z reguły zastosowanie inhibitorów *BRAF* (+/–*MEK* w przypadku dostępności) w pierwszej linii terapii ze względu na wskazania refundacyjne ograniczające ich możliwość podania chorym jedynie w pierwszej linii leczenia, a w przypadku progresji zastosowanie immunoterapii anti-PD-1 w drugiej linii.**

### Piśmiennictwo:

1. Rutkowski P. (red.). *Złośliwe nowotwory skóry*. Via Medica Gdańsk 2014.
2. Rutkowski P., Wysocki P.J., Nasierowska-Guttmejer A. i wsp. Czerniaki skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2016 roku. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2015.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma v.2. 2016.
4. Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J. i wsp. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 522–530.
5. Robert C., Schachter J., Long G.V. i wsp.; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 2521–2532.
6. Robert C., Long G.V., Brady B. i wsp. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF Mutation. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 320–330.
7. Weber J.S., D'Angelo S.P., Minor D. i wsp. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 375–384.
8. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. i wsp. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 23–34.
9. Andtbacka R.H., Kaufman H.L., Collichio F. i wsp. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: 2780–2788.
10. Dummer R., Hauschild A., Lindenblatt N., Pentheroudakis G., Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2015; 26 (supl. 5): v126–v132.
11. Long G.V., Stroyakovskiy D., Gogas H. i wsp. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 444–451.
12. Robert C., Karaszewska B., Schachter J. i wsp. Two year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized, open-label, phase III study comparing the combination of dabrafenib and trametinib with vemurafenib as first-line therapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. *European Cancer Congress 2015*, streszczenie 3301.
13. Larkin J.M.G., Yan Y., McArthur G.A. i wsp. Update of progression-free survival (PFS) and correlative biomarker analysis from coBRIM: Phase III study of cobimetinib (cobi) plus vemurafenib (vem) in advanced BRAF-mutated melanoma. *ASCO 2015*, streszczenie 9006.





Jan Walewski  
Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
Klinika Nowotworów Układu Chłonnego

# Przegląd nowych możliwości immunoterapii



Rok 2015 został uznany przez *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) rokiem sukcesu immunoterapii [1], a obecnie, 2016, przynosi dalsze osiągnięcia [2]. Przeciwciała — zasadnicze cząsteczki obronne układu odpornościowego, od chwili odkrycia ponad 125 lat temu były traktowane jako potencjalna „magiczna broń” (*Zauberkegel*, Paul Ehrlich 1890) w walce z nowotworami, jednak dopiero po 1975 roku opracowano metody masowej produkcji przeciwciał monoklonalnych (zwierzęcych), a po 1988 roku wdrożono metody hybrydyzacji molekularnej immunoglobulin, które umożliwiły wytwarzanie przeciwciał o strukturze w przeważającej części ludzkiej, dzięki czemu stały się one zdolne nie tylko rozpoznawać antygeny związane z nowotworem, ale również angażować komórki układu odpornościowego człowieka do eliminacji komórek patologicznych [3]. Pierwszym zarejestrowanym przeciwciałem monoklonalnym w onkologii był w 1997 roku rytuksymab, przeciwciało anti-CD20, które zrewolucjonizowało leczenie chorych na chłoniaki i przewlekłą białaczkę limfocytową. W ciągu zaledwie kilku lat okazało się, że dodanie przeciwciała do standardowej chemioterapii zwiększa szanse wyleczenia większości chłoniaków (wywodzących się z limfocytów B i posiadających antygen CD20) w sposób nie tylko znamieny statystycznie, ale także istotny klinicznie.

Wkrótce pojawiły się przeciwciała przydatne w leczeniu innych chorób nowotworowych, na przykład trastuzumab, przeciwciało anti-HER2, które zwiększa skuteczność chemioterapii u części kobiet chorych na raka piersi i chorych na inne nowotwory (rak żołądka) wykazujące ekspresję receptora HER2.

Zarówno rytuksymab, jak i trastuzumab, reprezentują rodzaj tak zwanych wolnych przeciwciał (nieskonjugowanych), które działają bezpośrednio w ten sposób, że angażują komórki efektorowe układu odpornościowego (monocyty, granulocyty) do eliminacji nowotworu, często także układ dopełniacza, oraz przerywają patologiczne szlaki sygnałowe wewnątrz komórki nowotworowej zależne od związanego przez przeciwciało receptora. Kolejne prawie 20 lat badań podstawowych i klinicznych przyniosło dalsze postępy. Opracowano przeciwciało anti-CD20 nowej generacji (obinutuzumab) 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. W 2013 roku zarejestrowano (EMA, *European Medicines Agency*) nowe przeciwciało anti-HER2 – pertuzumab, które oprócz działania immunologicznego (aktywacja cytotoksyczności zależnej komórek efektorowych), blokuje dimeryzację

receptora (z innym receptorem HER2 lub z receptorem HER3) powodującą aktywację wewnątrzkomórkowych, onkogennych szlaków sygnałowych, takich jak MAPK, PI3K, Akt/PKB. Pertuzumab, od niedawna dostępny także w Polsce, jest wskazany w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaxelem w leczeniu chorych na przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego oraz w nieoperacyjnej wznowie miejscowej, a także w leczeniu neoadjuwantowym.

Do przełomowych osiągnięć w leczeniu szpiczaka plazmocytozy należy zarejestrowanie pod koniec 2015 roku (*Food and Drug Administration*) pierwszych dwóch przeciwciał monoklonalnych: daratumumab (anti-CD38) i elotuzumab (anti-SLAMF7), które wykazują wysoką aktywność w przypadkach choroby nawrotowej i odpornej na inne metody leczenia. Są to pierwsze, wysoce aktywne przeciwciała zarejestrowane do leczenia chorych na szpiczaka.

Jednym z najnowszych osiągnięć w dziedzinie immunoterapii z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych jest prezentowane na zjeździe ASCO w 2016 roku przeciwciało humanizowane anti-GD2 (anti-dwusialogangliozydowe), które w skojarzeniu z chemioterapią standardową podwaja jej skuteczność u młodych chorych na nerwiaka płodowego (*neuroblastoma*).

W 2011 roku dopuszczono pierwsze przeciwciało — brentuksymab vedotin (anti-CD30), aktywne w leczeniu chłoniaka Hodgkina i chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek — nowotworów wykazujących ekspresję cząsteczki CD30.



Jest to przeciwciało skonjugowane (ADC, *antibody drug conjugate*) z toksyną (monometyloaurystatyna E, MMA-E), która po internalizacji przeciwciała przez komórki CD-30+ powoduje degradację systemu mikrotubuli i śmierć komórki. Racjonalne umiejscowienie przeciwciała anty-CD30 w algorytmie leczenia chłoniaka Hodgkina i chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek jest obecnie przedmiotem wielu badań klinicznych. Od niedawna wprowadzono w Polsce program lekowy umożliwiający stosowanie tego innowacyjnego leku także u pacjentów w Polsce – po prawie 5 latach od pierwszej rejestracji światowej.

Podobnie działającym przeciwciałem skonjugowanym jest trastuzumab emtanzyny (T-DM1), w 2013 roku zarejestrowany (EMA) we wskazaniu nawrotowego lub opornego HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego i nieoperacyjnego oraz przerzutowego raka piersi.

Do znaczących postępów w onkologii światowej należą przeciwciała blokujące inhibitory odpowiedzi immunologicznej – układ PD-1 (*programmed death*)/PD-L1/2 (*programmed death ligand*), które odblokowują aktywność cytotoksycznych 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 (NDRP) oraz u chorych na nawrotowego i opornego chłoniaka Hodgkina (HL). Efekty terapeutyczne uzyskiwane z zastosowaniem tych przeciwciał znacznie przekraczają oczekiwania w tych grupach chorych obciążonych bardzo złym rokowaniem, a działania niepożądane są najczęściej umiarkowane.

Chłoniak Hodgkina wykazuje wyjątkową wśród nowotworów układu limfoidalnego podatność na przeciwciała blokujące układ kontrolny PD1/PDL1/L2. Wyniki badań genetycznych wykazały, że w HL występuje zwiększona ekspresja ligandów PD-L1 i PD-L2, wskazująca na genetycznie zdeterminowaną zależność biologiczną HL od szlaku PD1. Pierwsze badania kliniczne u pacjentów z nawrotowym i opornym HL po wielu liniach leczenia potwierdziły oczekiwania wynikające z przesłanek teore-

tycznych — większość pacjentów uzyskała długotrwałą poprawę.

Przebieg badań klinicznych nad przeciwciałami anty-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) jest przykładem powodzenia nowej strategii opracowywania leków, która umożliwiła szybkie testowanie i rejestrację obiecujących cząsteczek w różnych wskazaniach „pod parasolem” jednego protokołu badawczego (*umbrella trials*). Badanie pierwszego zastosowania pembrolizumabu u człowieka rozpoczęło się w 2011 roku i określiło dawkę do badań fazy II w przypadkach zaawansowanych nowotworów litych. Ze względu na wysoką aktywność przeciwciała, rozszerzono kohortę chorych na czerniaka w celu pełniejszej oceny jego aktywności. Dodano także kohortę chorych na NDRP, a także grupy chorych na inne nowotwory, i ostatecznie leczono ponad 1200 pacjentów w tym badaniu początkowo zaplanowanym jako badanie fazy 1b. Jedna z kohort objęła 173 chorych na zaawansowanego czerniaka po leczeniu ipilimumabem lub inhibitorami BRAF/MEK, których randomizowano do zastosowania mniejszej (2 mg/kg) i większej (10 mg/kg) dawki przeciwciała. Skuteczność pembrolizumabu w dawce 2 mg/kg co 3 tygodnie była wystarczająco duża, aby uzyskać rejestrację leku we wskazaniu zaawansowanego czerniaka w progresji po leczeniu ipilimumabem lub inhibitorem BRAF (przy obecności mutacji BRAF V600) we wrześniu 2014 roku, zaledwie 3 lata

po rozpoczęciu badania. W następnym roku zarejestrowano wskazanie do leczenia początkowego. Wkrótce, w październiku 2015 roku, dane uzyskane u chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 umożliwiły rejestrację leku wraz z testem diagnostycznym (PD-L1 IHC 22C3 pharmDx) także w tym wskazaniu. Podobnie krótką była ścieżka badań prowadzących do rejestracji w 2014 roku nivolumabu we wskazaniu nieresekcyjnego lub zaawansowanego czerniaka w progresji po leczeniu ipilimumabem lub inhibitorem BRAF, na podstawie danych dotyczących podgrupy chorych w badaniu fazy III. W następnym roku rozszerzono wskazania rejestracyjne nivolumabu do leczenia w skojarzeniu z ipilimumabem w zaawansowanych przypadkach czerniaka bez mutacji BRAF V600, do leczenia chorych na NDRP z przerzutami i w progresji po chemioterapii zawierającej cisplatynę oraz chorych na raka nerkowokomórkowego po leczeniu czynnikami antyangiogennymi.

Bezprecedensowe tempo wdrożenia przeciwciał anty-PD-L1 było możliwe dzięki wyjątkowej aktywności tych cząsteczek oraz dzięki zastosowaniu nowego, adaptacyjnego modelu badań klinicznych, pozwalającego na modyfikowanie kryteriów włączenia chorych i ich liczby, a także dołączania nowych kohort w zależności od uzyskiwanych wyników w czasie rzeczywistym [4].



U większości chorych leczonych przeciwciałami anti-PD1 nie uzyskuje się jednak obiektywnej odpowiedzi, dlatego poszukiwane są możliwości skojarzenia tego leczenia z innymi formami immunoterapii. Zastosowanie szczepionek przeciwnowotworowych (np. o swoistości wobec glikoproteiny MUC1 czy antygenu MAGE-A3 lub w postaci zmodyfikowanych genetycznie allogenicznych komórek gruczolakoraka) lub immunoterapii komórkowej (np. z zastosowaniem komórek dendrytycznych aktywowanych *ex-vivo*, autologicznych komórek cytotoksycznych T czy aktywowanych cytokinami komórek cytotoksycznych) nie przyniosło, jak dotąd, przełomowych wyników. Nieoczekiwanie, dokonany ostatnio systematyczny przegląd i metaanaliza danych z 18 opublikowanych randomizowanych badań klinicznych u chorych na NDRP dotyczących szczepionek przeciwnowotworowych lub terapii komórkowej w porównaniu z placebo, cyklofosfamidem, erlotynibem lub optymalną opieką wspomagającą wykazały, że aktywna immunoterapia, zwłaszcza komórkowa, wiąże się ze znamienym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego i wolnego od progresji. Może to sugerować, że dotychczasowe badania fazy 3 dotyczące aktywnej immunoterapii nie miały wystarczającej mocy statystycznej lub że nie zastosowano w nich właściwego parametru oceny odpowiedzi na leczenie. Wyniki tej metaanalizy wskazują na celowość zaplanowania prospektywnych badań

z zastosowaniem kombinacji przeciwciał blokujących inhibitory odpowiedzi immunologicznej z terapią komórkową, która wykorzystuje mechanizm odpowiedzi swoistej wobec antygenów nowotworowych chorego. Terapia komórkowa umożliwia, przynajmniej częściowo, uniknięcie mechanizmów immunosupresyjnych w chorobie nowotworowej oraz zwiększenie spektrum swoistości antygenowej w warunkach klinicznych [5].

Do głównych celów prowadzonych obecnie badań klinicznych nad zastosowaniem przeciwciał blokujących u chorych na nowotwory należy — obok oceny bezpieczeństwa, zdefiniowanie biomarkerów, które pozwolą na racjonalne kwalifikowanie chorych do leczenia. Pewna liczba markerów dostępnych w diagnostyce może mieć już znaczenie orientacyjne, na przykład niepomyślne znaczenie predykcyjne wysokiej aktywności LDH w surowicy (dehydrogenaza mleczanowa) i pozytywne znaczenie predykcyjne wyjściowej limfocytozy. Inne są obiecujące, ale wymagają walidacji, jak ekspresja PD-L1 w komórkach nowotworowych i/lub mikrośrodowiska nowotworu, a jeszcze inne nie są na razie dostępne (analiza transkrypcyjna, obciążenie liczbą mutacji). Ponadto, większość zidentyfikowanych biomarkerów pochodzi z badań dotyczących chorych na czerniaka i wymaga oceny w innych rozpoznaniach.

Wstępnie można przewidywać, że największą korzyść z leczenia przeciwciałami blokującymi inhibitory odpowiedzi od-

noszą pacjenci z nowotworami wysoce immunogennymi, tj. o wysokim obciążeniu mutacjami oraz u których występują nacieki tkanki nowotworowej przez komórki układu odpornościowego, a także posiadający ekspresję PD-L1 (w odniesieniu do przeciwciał anti-PD1/PD-L1) [6].

Ponieważ większość uzyskiwanych odpowiedzi terapeutycznych 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 [7].

Nowym, obiecującym podejściem do immunoterapii są przeciwciała dwuswoiste, których przykładem jest blinatumomab, przeciwciało anti-CD3/anti-CD19 angażujące limfocyty T (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 to konstruktor chimerowy dwóch pojedynczych łańcuchów immunoglobuliny, z których jeden fragment wiąże antygen CD3 zdrowych limfocytów T, a drugi, antygen CD19 komórek białaczkowych. Połączenie obu punktów uchwytu przez jedną cząsteczkę przeciwciała powoduje aktywację limfocyta T i efekt cytotoksyczny wobec uchwyconej przez fragment anti-CD19 komórki białaczkowej. Dotychczasowe wyniki badań klinicznych wykazały bardzo wysoką aktywność tego zaawansowanego przeciwciała u chorych na nawrotową i oporną postać białaczki ALL (*acute lymphoblastic leukemia*).

Jedną z bardziej zaawansowanych technologicznie metod immunoterapii jest przekształcenie własnych limfocytów T pacjenta w komórki chimerowe wyposażone w receptor antygenu obecnego na komórkach nowotworowych (CAR-T, *chimeric antigen receptor T cells*). Procedura jest wykonywana poza ustrojem po wyizolowaniu limfocytów z krwi obwodowej pacjenta za pomocą separatora komórkowego i polega na wprowadzeniu uprzednio zsintetyzowanego konstruktów genowych do limfocytów T z wykorzystaniem nośnika wirusowego. Konstruktor po zintegrowaniu z genomem



limfocyta T koduje receptor na powierzchni komórki, najczęściej jest to receptor antygeny CD19 obecnego na większości komórek nowotworowych chłoniaków i białaczek z komórek B. Wytworzone w ten sposób i powielone poza ustrojem komórki CAR-T są następnie przetaczane zwrotnie pacjentowi. Po zagnieżdżeniu się w organizmie pacjenta rozpoczynają one aktywność cytotoksyczną wobec komórek nowotworu zgodnie z nadaną *in vitro* swoistością. Pierwsze badania kliniczne u chorych na oporne białaczki i chłoniaki są bardzo obiecujące. Chorzy, u których wyczerpano już możliwości racjonalnego leczenia, uzyskują remisję choroby, zazwyczaj długotrwałą, ponieważ chimerowe limfocyty T przeżywają i realizują swoją funkcję terapeutyczną w organizmie pacjenta przez wiele miesięcy.

Masywna ekspansja komórek CAR-T w pierwszych dniach po reinfuzji dożylniej, wiąże się z uwalnianiem cytokin (CRS, *cytokine release syndrome*) i może powodować poważne powikłania hemodynamiczne i neurologiczne wymagające intensywnej terapii, a także prowadzić do rozwinięcia się ciężkich zespołów MAS (*macrophage activation syndrome*) i HLH (*hemophagocytic lymphohistiocytosis*). Głównymi mediatorami CRS są interleukina 6 i interferon gamma. Zapobieganie i leczenie zespołu CRS opiera się na zastosowaniu tocilizumabu (przeciwciało monoklonalne blokujące receptor interleukiny 6, IL-6R) i kortykosteroidów oraz intensywnym leczeniu wspomagającym. W związku z toksycznością terapii CAR-T, konieczne było zmodyfikowanie wielu protokołów terapeutycznych, w tym zmniejszenie dawek komórek CAR-T w przypadkach masywnych zmian nowotworowych, w których częstość i ciężkość powikłań wydaje się największa oraz wyłączenie pacjentów z chorobami serca.

Ostatnio opracowano technologie wytwarzania komórek CAR-T z wielopotencjalnych, samoodnawiających się, długożyjących komórek macierzystych pamięci T CD8<sup>+</sup> (T<sub>SCM</sub>), które są zdolne do długotrwałej odpowiedzi przeciwnowotworowej, efektywniejszej niż w przypadku konwencjonalnych komórek CAR-T uzyskiwanych z dojrzałych limfocytów CD8<sup>+</sup>. Ocena kliniczna komórek CD19-

CAR-modified CD8<sup>+</sup>T<sub>SCM</sub> rozpoczęła się w ramach badania I fazy u chorych na nowotwory z limfocytów B oporne na uprzednio wykonaną allotransplantację komórek krwiotwórczych [8].

Nowe podejście do immunoterapii stanowią wirusy onkolityczne, których pierwszym przedstawicielem o aktywności klinicznej udowodnionej w wyniku badania III fazy jest T-VEC (*talimogene laherparepvec*) – herpeswirus zmodyfikowany genetycznie przez wprowadzenie genu GM-CSF, który wykazuje podwójne działanie: bezpośredni efekt lityczny komórek nowotworowych i stymulację odpowiedzi immunologicznej przeciwnowotworowej. Badanie dotyczyło chorych na czerniaka z nieoperacyjną zmianą nowotworową dostępną do podania wirusa, w ramieniu kontrolnym podawano doguzowo sam GM-CSF. Punktem końcowym oceny była częstość długotrwałych odpowiedzi (całkowitych lub częściowych), które wystąpiłyby w okresie do 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia i trwały co najmniej 6 miesięcy. Leczenie mogło być kontynuowane mimo obiektywnej progresji choroby niewywołującej znaczących klinicznie konsekwencji. Wynik wykazał znamienne poprawę w zakresie długotrwałych odpowiedzi, częstości obiektywnych odpowiedzi, czasu wolnego od progresji oraz jakości życia. Największą aktywność kliniczną leczenia T-VEC uzyskano w przypadkach stadium zaawansowania III i IVM1a. Badanie zakończono w ciągu 2 lat i uzyskano rejestrację FDA i EMA w 2015 roku [4].

Badanie to ilustruje zastosowanie nowego rodzaju punktu końcowego (*clinical endpoint*), który integruje dwa elementy konwencjonalne: częstość obiektywnych odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi, z uwzględnieniem tolerancji dla przejściowej progresji choroby w okresie początkowym leczenia i opóźnionego występowania regresji zmian, które jest częstym zjawiskiem w przypadku immunoterapii.

Niniejszy krótki przegląd osiągnięć współczesnej immunoterapii wskazuje, że dzięki wielkim postępom nauki, przede wszystkim genetyki i immunologii oraz dzięki osiągnięciom technologicznym i przemysłowym, immunoterapia przeciwnowotworowa zbliża się do ideału medycyny precyzyjnej polegającej na

stosowaniu czynników terapeutycznych działających wybiórczo na mechanizmy podtrzymujące patologiczne komórki, zamiast na wszystkie komórki organizmu, jak to się dzieje w przypadku konwencjonalnej chemioterapii.

Immunoterapia daje obecnie nową szansę chorym na nowotwory, które dotychczas były poza zasięgiem racjonalnego leczenia farmakologicznego, a w przypadku kilku chorób nowotworowych przyczyniła się do znacznego zwiększenia skuteczności leczenia.

W Centrum Onkologii-Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie prowadzone są liczne badania kliniczne nad nowymi przeciwciałami w zastosowaniu do rozpoznania chorób nowotworowych, które stanowią znaczną część wszystkich zachorowań, takich jak rak płuca, rak piersi, chłoniaki, czerniak, rak jelita grubego.

### 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: 987–1011.
2. Kaufman H.L. Precision immunology: the promise of immunotherapy for the treatment of cancer. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: 1315–1317.
3. Velcheti V., Schalper K. Basic overview of current immunotherapy approaches in cancer. 2016 ASCO Educational Book: 298–308.
4. Emens L.A., Butterfield L.H., Hodi F.S. i wsp. Cancer immunotherapy trials: leading a paradigm shift in drug development. *J. Immunotherapy Cancer* 2016; 4: 42.
5. Dammeyer F., Lievens L.A., Veerman M. i wsp. The efficacy of tumor vaccines and cellular immunotherapies in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 [Epub ahead of print].
6. Manson G., Norwood J., Marabelle A. i wsp. Biomarkers associated with checkpoint inhibitors. *Ann. Oncol.* 2016; 1199–1206.
7. Pitt J.M., Marabelle A., Eggermont A., Soria J.C., Kroemer G., Zitvogel L. Targeting the tumor microenvironment: removing obstruction to anticancer immune responses and immunotherapy. *Ann. Oncol.* 2016; 27: 1482–1492.
8. Sabatino M., Hu J., Sommariva M. i wsp. Generation of clinical-grade CD19-specific CAR-modified CD8<sup>+</sup> memory stem cells for the treatment of human B-cell malignancies. *Blood* 2016; 128: 519–528.



# Nowości w leczeniu wspomagającym



## Wstęp

W ostatnich latach obserwuje się gwałtowny postęp w zakresie coraz lepszego rozumienia patogenezy chorób nowotworowych. Znaczna liczba nowych leków rejestrowanych w leczeniu przyczynowym tych schorzeń pozwala na ciągle poszerzanie możliwości terapeutycznych w tym zakresie. W odróżnieniu od postępu w tej dziedzinie, liczba badań wpływających na nasze rozumienie procesów leżących u podłoża objawów związanych z chorobami nowotworowymi i powikłaniami leczenia onkologicznego jest znacząco mniejsza. Mimo to w ostatnich latach można zaobserwować wzrost zainteresowania badaczy tą tematyką. Zaowocowało to publikacjami wielu badań klinicznych III fazy potwierdzających skuteczność nowych leków. Część z nich została już zarejestrowana i znalazła swoje miejsce w praktyce klinicznej.

## Wyniszczenie nowotworowe

Kacheksja (zespół wyniszczenia) jest bardzo częstym powikłaniem chorób przewlekłych, zwłaszcza nowotworowych. U podłoża zespołu leżą złożone zaburzenia metaboliczne (skutkujące przede wszystkim wzmożonym katabolizmem i ujemnym bilansem energetycznym), niekontrolowany stan zapalny, co w połączeniu z współistniejącą anoreksją (brakiem łaknienia) prowadzi do spadku masy ciała (w tym

zmniejszenia masy mięśniowej) i powikłań mogących bezpośrednio prowadzić do śmierci. Wyniszczenie jest obserwowane u większości chorych w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej, przy czym szacuje się, że bezpośrednio odpowiada za zgon około 30 % chorych [1].

Istnieje wiele definicji oraz skal oceniających zaawansowanie zespołu wyniszczenia. Zgodnie z jedną z nich kacheksję rozpoznaje się przy spadku masy ciała powyżej 5% w ciągu 6 miesięcy lub spadku powyżej 2% przy BMI (*body mass index*) poniżej 20 lub stwierdzenia sarkopenii przy spadku masy ciała o ponad 2% [2]. Mimo powszechności problemu i wieloletnich badań nie udało się opracować skutecznych leków hamujących ten proces, a tym bardziej pozwalających na odwrócenie jego skutków. Większość leków stosowanych u chorych wyniszczonych (m.in. progestageny czy gli-

kokortykosteroidy) nie powoduje wzrostu beztłuszczowej masy ciała.

## Anamorelina

W ostatnich latach zwrócono uwagę na możliwość zmniejszenia objawów zespołu kacheksja – anoreksja z wykorzystaniem analogów greliny — hormonu peptydowego działającego ośrodkowo i obwodowo. Jest produkowana głównie, choć nie tylko, w komórkach żołądka. W dużym uproszczeniu nazywa się ją „hormonem głodu”, gdyż wydzielanie greliny nasila się przy opróżnionym żołądku, natomiast ulega zahamowaniu, gdy ściana żołądka jest rozciągana. Poza podstawowym łatwo zauważalnym efektem w postaci zwiększenia łaknienia, odgrywa bardzo istotną rolę w regulacji homeostazy energetycznej organizmu. Ponadto stymulacja receptora greliny wiąże się z wieloma dodatkowymi procesami, jak na przykład wydzielaniem hormonu wzrostu [3]. W związku z wielokierunkowym efektem biologicznym wy-

## Lek. Łukasz Kwinta

Specjalista w dziedzinie onkologii klinicznej. Pracownik Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu oraz Zachodniopomorskiego Centrum Onkologii w Szczecinie. Absolwent Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu oraz magister biotechnologii (biotechnologię studiował na Uniwersytecie Jagiellońskim w Krakowie oraz na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu). Stypendysta Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego w latach 2006 i 2007. Członek Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Jego zainteresowania naukowe dotyczą głównie roli sekwencji niekodujących w kancerogenezie czerniaka oraz zaburzeń metabolicznych w raku piersi.



woływany przez aktywację receptora greliny, analogi tej substancji, poza leczeniem zespołu kacheksja–anoreksja, wydają się obiecujące również w odniesieniu do innych chorób, jak na przykład niedobór hormonu wzrostu, niedrożność przewodu pokarmowego czy niewydolność serca.

Anamorelina jest agonistą receptora greliny (GHSR, *ghrelin/growth hormone secretagogue receptor*). Jej skuteczność w leczeniu kacheksji u chorych na zaawansowanego/uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca oceniano w randomizowanych badaniach III fazy ROMANA 1 i ROMANA 2, a ich wyniki opublikowano w *The Lancet Oncology* w kwietniu bieżącego roku [4]. W obu badaniach łącznie wzięło udział 1135 chorych. Chorzy leczeni przyczynowo z powodu nowotworu (większość z wykorzystaniem chemioterapii) otrzymywali codziennie doustnie 100 mg anamoreliny lub placebo w ciągu 12 tygodni trwania badania. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były zmiany w zakresie beztłuszczowej masy ciała (LBM, *lean body mass*) ocenianej metodą DXA (*dual-energy X-ray absorptiometry*) oraz siły mięśniowej mierzonej siłą uścisku dłoni (ocenianej z użyciem dynamometrów), natomiast drugorzędowe punkty końcowe stanowiły: wzrost średniej masy ciała, zmniejszenie objawów zespołu kacheksja–anoreksja (ocenianych z wykorzystaniem standaryzowanej skali *Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Treatment* [FAACT]) oraz zmniejszenie objawów zmęczenia. W obu badaniach w grupie chorych otrzymujących anamorelinę stwierdzono wzrost LBM: w badaniu ROMANA 1 mediana wzrostu wyniosła 0,99 kg (95% CI [confidence interval] 0,61–1,36), natomiast w ROMANA 2 — 0,65 kg (95% CI 0,38–0,91). W grupach kontrolnych obu badań stwierdzono spadek LBM, których mediany wyniosły odpowiednio — 0,47 kg (95% CI –1,00–0,21) i –0,98 (95% CI –1,49–0,41). Różnice te były znamienne statystycznie ( $p < 0,0001$ ). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dotyczących poprawy siły mięśniowej. W zakresie drugorzędowych punktów

końcowych uzyskano znamienne statystyczne różnice na korzyść anamoreliny w odniesieniu do wzrostu średniej masy ciała oraz zmniejszenia objawów zespołu kacheksja–anoreksja. Anamorelina była dobrze tolerowana. Większość działań niepożądanych występowało w 1. i 2. stopniu według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były hiperglikemia i nudności, różnice w częstości ich występowania pomiędzy chorymi otrzymującymi lek badany i placebo nie przekraczały jednak 5%. Lek obecnie przechodzi procedurę rejestracyjną.

### Nudności i wymioty indukowane przez chemioterapię

Nudności i wymioty indukowane przez chemioterapię (CINV, *chemotherapy-induced nausea and vomiting*) są powszechnym powikłaniem leczenia systemowego nowotworów. Częstość występowania CINV u chorych nieotrzymujących profilaktyki przeciwwymiotnej wynosi 70–80%. Odsetek ten różni się w zależności od potencjału emetogennego poszczególnych cytostatyków, przy czym w przypadku wysokoemetogennych schematów chemioterapii występują one u ponad 90% chorych [5]. Poza oczywistym wpływem na jakość życia, mogą prowadzić do ograniczenia skuteczności leczenia (poprzez redukcję gęstości lub intensywności dawek cytostatyków wymuszonych złą tolerancją leczenia). Pomimo wielu leków stosowanych w profilaktyce i leczeniu CINV efekty postępowania w tym zakresie są w wielu przypadkach niewystarczające. W dalszej części pracy przedstawiono podsumowanie badań z ostatnich lat, których wyniki wykazały skuteczność dwóch nowych leków z grupy antagonistów receptora neurokininy-1 (NK-1), jak również krótkie streszczenie badań dotyczących olanzapiny — leku niesłusznie pomijanego w praktyce klinicznej.

#### NEPA (netupitant + palonosetron)

NEPA jest doustnym lekiem stanowiącym skojarzenie antagonisty NK-1 (300 mg netupitantu) oraz antagonisty receptorów

serotoniny typu 3 (5-HT<sub>3</sub>) — 0,5 mg palonosetronu. Jego skuteczność w prewencji CINV wykazano zarówno w odniesieniu do schematów chemioterapii o średnim (MEC, *moderately emetogenic chemotherapy*), jak i wysokim potencjale emetogenności (HEC, *highly emetogenic chemotherapy*). Skuteczność NEPA w profilaktyce CINV u chorych otrzymujących HEC (zawierającą cisplatynę) potwierdził wynik randomizowanego badania opublikowanego przez Hesketh i wsp. w 2014 roku [6]. Wzięło w nim udział 694 chorych, których przydzielano do jednego z pięciu ramion: porównywano skuteczność trzech dawek netupitantu (100, 200 i 300 mg) skojarzonych z palonosetronem, palonosetronu (bez antagonisty NK-1) oraz aprepitantu w typowej dawce skojarzonej z ondansetronem (wszyscy chorzy w ramach profilaktyki w dniach 1–4 chemioterapii otrzymywali również deksametazon). Całkowitą odpowiedź (CR, *complete response*) definiowano jako brak wymiotów i potrzeby przyjmowania leków ratunkowych. W analizie porównującej chorych z ramienia NEPA<sub>300</sub> z chorymi otrzymującymi palonosetron bez antagonisty NK-1, wykazano znamienne statystycznie różnice w zakresie CR w odniesieniu zarówno do ostrych (0–24 godz. od podania chemioterapii), jak i późnych (> 24–120 godz.) wymiotów. Pozostałe dawki netupitantu okazały się skuteczne w profilaktyce wymiotów późnych. Ponadto netupitant w dawce 300 mg był skuteczny w odniesieniu do drugorzędowego punktu końcowego jakim było zapobieganie nudnościom (zarówno w fazie ostrej jak i późnej). Analiza porównująca skuteczność profilaktyki NEPA<sub>300</sub> i klasycznej profilaktyki z użyciem aprepitantu wykazała nieznamienne statystycznie poprawę w zakresie analizowanych punktów końcowych. Leki były dobrze tolerowane, 95% działań niepożądanych występowało w 1. i 2. stopniu według CTCAE i dotyczyły one maksymalnie kilku procent chorych (maksymalnie 5,1% dla czkawki w grupie otrzymującej NEPA<sub>300</sub>). Wyniki tego badania stały się podstawą do wyboru dawki netupitantu 300 mg jako



najskuteczniejszej i uzasadnionej w skojarzeniu z palonosetronem.

W randomizowanym badaniu III fazy opublikowanym przez Appro i wsp. w *Annals of Oncology* w 2014 roku [7] oceniano skuteczność NEPA u chorych otrzymujących chemioterapię opartą na skojarzeniu antracyklin i cyklofosfamidu. Wzięło w nim udział 1455 chorych. Byli oni przydzielani do grup otrzymujących NEPA (300 mg + 0,5 mg) z deksametazonem oraz palonosetron i placebo z deksametazonem (profilaktykę otrzymywali w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii). Pierwszorzędowym punktem końcowym była CR w fazie późnej po pierwszym kursie chemioterapii. Skojarzenie palonosetronu z netupitantem okazało się znamienne skuteczniejsze w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (76,9% *v.* 69,5%,  $p = 0,001$ ). Lek okazał się również skuteczny w prewencji ostrych wymiotów oraz w zapobieganiu nudnościom, był dobrze tolerowany, nie stwierdzono istotnie większej częstości działań niepożądanych w porównaniu z grupą kontrolną.

Lek został zarejestrowany przez EMA (*European Medicines Agency*) w Unii Europejskiej oraz przez FDA (*Food and Drug Administration*) w Stanach Zjednoczonych w profilaktyce ostrych i późnych nudności i wymiotów związanych ze stosowaniem

chemioterapii o wysokim i średnim potencjale emetogenności.

### Rolapitant

Rolapitant jest nowym doustnym lekiem z grupy antagonistów receptora NK-1. Stosuje się go doustnie w dawce 180 mg pierwszego dnia cyklu chemioterapii 1–2 godzin przed podaniem cytostatyków. Istnieją trzy randomizowane badania III fazy, w których oceniano jego skuteczność. W 2015 roku w *The Lancet Oncology* Rapaport i wsp. [8] opublikowali wspólną analizę dwóch badań (HEC-1 i HEC-2), w których porównywano skuteczność skojarzenia rolapitantu, granisetronu (dzień 1) i deksametazonu (dni 1–3) z grupą kontrolną, w której chorzy otrzymywali antagonistę receptorów 5-HT<sub>3</sub>, deksametazon oraz placebo (łącznie w obu badaniach wzięło udział 1087 chorych) [8]. Wszyscy chorzy byli leczeni wysokoemetogenną chemioterapią (głównie w związku z rozpoznaniem raka piersi, głowy i szyi, jajnika oraz płuca). Pierwszorzędowym punktem końcowym badań była całkowita odpowiedź w zakresie późnych wymiotów. W badaniu HEC-1 punkt ten osiągnięto w przypadku 73% uczestników w ramieniu rolapitantu, co w porównaniu z grupą kontrolną (58%) stanowiło różnicę znamiennej statystycznie (OR [*odds ratio*] 1,9; 95% CI 1,3–2,7;  $p = 0,0006$ ). Analiza badania HEC-2 do-

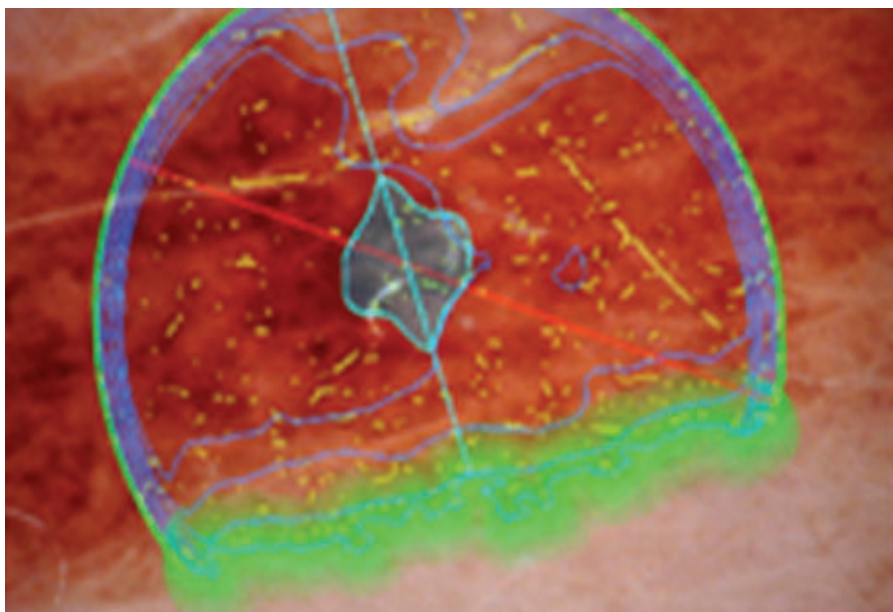
prowadziła do porównywalnych rezultatów (70% *v.* 62%, OR 1,4; 95% CI 1,0–2,1;  $p = 0,0426$ ). Stosowanie rolapitantu nie wiązało się z istotnie większą częstością występowania działań niepożądanych. Najczęściej obserwowane działania niepożądane (ból głowy, czkawka, zaparcia, niestrawność) odnotowano u mniej niż 2% uczestników badania.

Skuteczność rolapitantu wykazano także w przypadku chorych leczonych MEC. Schwartzberg i wsp. [9] w 2015 roku opublikowali wyniki randomizowanego badania III fazy, w którym wzięło udział 1369 chorych otrzymujących MEC (włączano tu także chorych otrzymujących chemioterapię opartą na skojarzeniu antracyklin z cyklofosfamidem). Profilaktyka przeciwwymiotna składała się z deksametazonu podawanego w pierwszym dniu, granisetronu (dni 1–3) oraz rolapitantu lub placebo. Całkowitą odpowiedź w zakresie późnych wymiotów osiągnięto w przypadku 71% chorych otrzymujących rolapitant oraz u 62% chorych z grupy kontrolnej (OR 1,6; 95% CI 1,2–2,0), a różnica ta była znamiennej statystycznie ( $p = 0,0002$ ). Częstość działań niepożądanych (zaparcia, zmęczenie, ból głowy, neutropenia) nie różniła się istotnie pomiędzy grupami, a ich częstość nie przekraczała 3%.

W 2015 roku rolapitant został zarejestrowany przez FDA w profilaktyce ostrych i późnych nudności i wymiotów związanych z leczeniem chemioterapią o wysokim i średnim potencjale emetogennym.

### Olanzapina — niedoceniany lek

Mając w pamięci najnowsze leki, na których refundację niewątpliwie będzie trzeba poczekać, nie można zapominać o możliwości stosowania leków uzupełniających o udowodnioną skuteczność w profilaktyce CINV, a wciąż bardzo często pomijanych w codziennej praktyce onkologicznej. Najlepszym tego przykładem jest olanzapina, znany lek przeciwpsychotyczny, którego zasadniczy mechanizm działania polega na blokowaniu receptorów dopaminowych (zwłaszcza typu 2) oraz serotoninowych (przede wszystkim



typu 2). Istnieją dowody z badań klinicznych potwierdzających zasadność stosowania tego leku w tym wskazaniu. W badaniu Navari i wsp. [10] opublikowanym w 2011 roku nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności olanzapiny (podawanej w dawce 10 mg w dniach 1–5) i aprepitantu (w obu ramionach w skojarzeniu z deksametazonem i antagonistą 5-HT<sub>3</sub>) w profilaktyce CINV indukowanych wysokoemetogenną chemioterapią. Wyniki dwóch kolejnych badań wykazały skuteczność olanzapiny dodanej do standardowej trójlekowej profilaktyki nudności i wymiotów (antagonista 5-HT<sub>3</sub>, NK-1 i deksametazon) [11, 12]. W badaniu opublikowanym w 2013 roku Navari i wsp. [13] porównali skuteczność olanzapiny i metoklopramidu jako leków ratunkowych w leczeniu późnych CINV u chorych otrzymujących wysokoemetogenną chemioterapię. Wykazano znamienne większą skuteczność pierwszego z nich zarówno w odniesieniu do leczenia wymiotów (70% v. 31%,  $p < 0,01$ ), jak i nudności (68% v. 23%,  $p < 0,01$ ). Metaanaliza Wang i wsp. wykazała większą skuteczność profilaktycznych schematów zawierających olanzapinę, zwłaszcza w odniesieniu do późnej fazy [14]. Z kolei metaanaliza Chiu i wsp. opublikowana w bieżącym roku wskazała na skuteczność olanzapiny także jako leku ratunkowego [15].

Niewątpliwą zaletą olanzapiny jest jej skuteczność w profilaktyce i leczeniu nudności, których kontrola bywa częstokroć trudniejsza niż w przypadku wymiotów. Lek znalazł się w najważniejszych międzynarodowych wytycznych postępowania opracowanych między innymi przez *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *European Society of Medical Oncology* (ESMO). Olanzapina jest również ujęta w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Najczęściej zalecaną dawką leku jest 10 mg, którą stosuje się przez 3–4 kolejne dni. Mimo że olanzapina nie jest w Polsce refundowana w tym wskazaniu, stanowi

stosunkowo tani lek, a koszt jest akceptowalny dla większości pacjentów.

## Podsumowanie

Postęp w zakresie leczenia wspomagającego daje nam coraz większe możliwości poprawy jakości życia pacjentów onkologicznych. Jako przykład mogą posłużyć omówione w niniejszej pracy nowe leki przeciwwymiotne, które pomyślnie przeszły procedurę rejestracyjną i zostały uwzględnione w międzynarodowych zaleceniach (NCCN, MASCC). Pomimo rejestracji nowych leków, dostęp do nich w naszej rzeczywistości jest bardzo ograniczony. Należy jednak pamiętać, że optymalne, oparte na dowodach naukowych wykorzystanie „starszych” leków pozwala w wielu sytuacjach zarówno na skuteczne niwelowanie działań niepożądanych leczenia onkologicznego, jak i zadowalającą kontrolę objawów związanych z samą chorobą nowotworową.

## Piśmiennictwo:

1. von Haeling S., Anker S.D. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010; 1: 1–5.
2. Wesseltoft-Rao N., Hjermstad M.J., Ikdahl T. i wsp. Comparing two classifications of cancer cachexia and their association with survival in patients with unresected pancreatic cancer. *Nutr. Cancer*. 2015; 67: 472–480.
3. Asakawa A., Inui A., Kaga T. i wsp. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001; 120: 337–345.
4. Temel J.S., Abernethy A.P., Currow D.C. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 519–531.
5. Kawecki A., Krzakowski M. Nudności i wymioty związane z chemioterapią i radioterapią. W: Krzakowski M., Warzocha K. i wsp. (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013. *Via Medica*, Gdańsk 2013; 586–597.
6. Hesketh P.J., Rossi G., Rizzi G. i wsp. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic

chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann. Oncol.* 2014; 25: 1340–1346.

7. Aapro M., Rugo H., Rossi G. i wsp. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann. Oncol.* 2014; 25: 1328–1333.
8. Rapoport B.L., Chasen M.R., Gridelli C. i wsp. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 1079–1089.
9. Schwartzberg L.S., Modiano M.R., Rapoport B.L. i wsp. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 1071–1078.
10. Navari R.M., Gray S.E., Kerr A.C. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J. Suppl. Oncol.* 2011; 9: 188–195.
11. Mizukami N., Yamauchi M., Koike K. i wsp. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Pain Sympt. Manage.* 2014; 47: 542–550.
12. Navari R.M., Qin R., Ruddy K.J. i wsp. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 134–142.
13. Navari R.M., Nagy C.K., Gray S.E. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1655–1663.
14. Wang X.F., Feng Y., Chen Y., Gao B.L., Han B.H. A meta-analysis of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Sci. Rep.* 2014; 4: 4813.
15. Chiu L., Chow R., Popovic M. i wsp. Efficacy of olanzapine for the prophylaxis and rescue of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2016; 24: 2381–2392.

