



IMMUNOTERAPIA

**W DROBNOKOMÓRKOWYM RAKU PŁUCA
– SZANSA PACJENTÓW NA DŁUŻSZE ŻYCIE**

IZABELA OBARSKA, DARIUSZ M. KOWALSKI

Autorzy: **Izabela Obarska, prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski**

Stan prawny na 1 listopada 2020 r.

© Wydawcą raportu jest firma HealthCare System Navigator Sp. z o.o.

Raport powstał przy wsparciu Roche Polska Sp. z o.o.

Wszelkie prawa zastrzeżone. HealthCare System Navigator Sp. z o.o. oraz autorzy nie ponoszą odpowiedzialności za jakiegokolwiek ewentualne decyzje, które zostaną podjęte na podstawie niniejszego opracowania. Niniejszy raport objęty jest prawami autorskimi. Kopiowanie i powielanie oraz wykorzystywanie w takiej formie części lub całości raportu, w tym rycin i tabel zawartych w publikacji, na jakimkolwiek polu eksploatacji bez pisemnej zgody wydawcy i autorów jest zabronione.

Cytowanie: Obarska I., Kowalski D.M., *Immunoterapia w drobnokomórkowym raku płuca – szansa pacjentów na dłuższe życie*, HealthCare System Navigator, Warszawa 2020.

AUTORZY



IZABELA OBARSKA

Absolwentka Wydziału Farmacji Uniwersytetu Jagiellońskiego, studiów podyplomowych w zakresie prawa medycznego i bioetyki oraz zarządzania sferą usług medycznych. Naczelnik Wydziału Gospodarki Lekami w Małopolskim Oddziale Wojewódzkim Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2011–2015, dyrektor Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji w Ministerstwie Zdrowia w latach 2016–2017. Obecnie ekspert systemu ochrony zdrowia w zakresie polityki lekowej, refundacji i dostępności rynkowej, wykładowca w Centrum Szkolenia Podyplomowego Uczelni Łazarskiego oraz Akademii Leona Koźmińskiego. Współautor raportów: *Wycena świadczeń w programach lekowych istotnym elementem budowy strategii zwiększania dostępu do innowacyjnych terapii w chorobach autoimmunizacyjnych*, *Dostęp do leczenia biologicznego w Polsce* oraz *Optymalizacja leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów*. *Personalizacja kluczem do poprawy efektywności terapii*, *Profilaktyka chorób zakaźnych w Polsce*. *Refundacja apteczna szansą na poprawę dostępności do szczepień ochronnych*.



DARIUSZ M. KOWALSKI

Absolwent Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, specjalista w dziedzinie onkologii klinicznej i radioterapii onkologicznej. Kierownik Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Narodowego Instytutu Onkologii – Państwowego Instytutu Badawczego im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, prezes Polskiej Grupy Raka Płuca. Autor i współautor kilkudziesięciu publikacji o zasięgu międzynarodowym z wysokim współczynnikiem oddziaływania (*ImpactFactor*).

SPIS TREŚCI

Wstęp.....	4
Rak płuca – epidemiologia i koszty leczenia.....	6
Rak płuca – aspekty kliniczne.....	10
Wytyczne postępowania terapeutycznego w raku płuca.....	13
Dostępność leczenia raka płuca w Polsce	18
Atezolizumab w drobnokomórkowym raku płuca.....	23
Rozbudzone nadzieje pacjentów na dłuższe życie.....	28
Podsumowanie.....	31

WSTĘP

Rak płuca jest w Polsce najczęściej diagnozowanym nowotworem oraz najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworu. Każdego dnia na raka płuca umierają w naszym kraju 63 osoby, co daje blisko 23 tys. zgonów rocznie. Nowotwory płuca należą do jednych z najgorzej rokujących, ponieważ najczęściej diagnozowane są w stadium zaawansowanym, kiedy możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego, umożliwiającego realne wyleczenie, są ograniczone. Pięcioletnie przeżycia uzyskuje się u zaledwie 15 proc. chorych.

Co roku w listopadzie obchodzony jest na całym świecie miesiąc świadomości raka płuca. Dodatkowo rok 2020 miał być w Polsce szczególnie dedykowany walce z tym nowotworem, ale niestety upłynął pod znakiem walki z epidemią COVID-19. Epidemia ta, ze zrozumiałych względów, determinuje określone zachowania i postępowania, ale należy pamiętać, że istnieją także inni chorzy. Zawały mięśnia sercowego, udary ośrodkowego układu nerwowego, inne choroby zakaźne, urazy oraz pozostałe choroby nie zniknęły. Nie można też zapominać, że COVID-19 nie powoduje zmniejszenia liczby nowych osób chorujących na raka płuca. A dziś dane są zatrważające – wiele ośrodków onkologicznych i pulmonologicznych notuje spadek liczby nowych pacjentów z rakiem płuca zgłaszających się do leczenia nawet o 80 proc. Jest to bardzo niekorzystny trend, bo do liczby osób, które każdego dnia umierają z powodu COVID-19, zaczynamy dopisywać liczbę chorych zmarłych z powodu nowotworów, któ-

rych wyleczenie stało się niemożliwe z powodu epidemii i trudności w dostępie do placówek ochrony zdrowia.

Według najnowszych danych udostępnionych przez Ministerstwo Cyfryzacji (aktualnych na 9 listopada 2020 r.), obejmujących zgony na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, opracowanych na podstawie informacji zawartych w Rejestrze Stanu Cywilnego, liczba zgonów w październiku br. zwiększyła się drastycznie w stosunku do lat poprzednich i wyniosła łącznie 49 132 osoby. Z powodu COVID-19, zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia, zmarło w tym czasie 3 118 osób. Dla porównania w październiku 2019 r. zmarło 31 tys. osób, 2018 r. – 30,7 tys., 2017 r. – 30,6 tys. Odejmując od całkowitej liczby zgonów w październiku tego roku liczbę zgonów osób, które zmarły z powodu COVID-19, otrzymujemy wzrost śmiertelności względem lat poprzednich wynoszący ok. 15 tys. osób.

Powyższe dane, pokazujące wzrost liczby zgonów w Polsce, potwierdzają niestety obawy lekarzy różnych specjalności, którzy wskazują, że epidemia COVID-19 może być równie groźna dla wszystkich innych chorych wymagających skutecznego leczenia w tym okresie. Pacjenci z innymi schorzeniami muszą mieć realny dostęp do terapii, dotyczy to także, a może przede wszystkim, chorujących na nowotwory, gdzie czas ma największe znaczenie.

RAK PŁUCA
– EPIDEMIOLOGIA
I KOSZTY LECZENIA

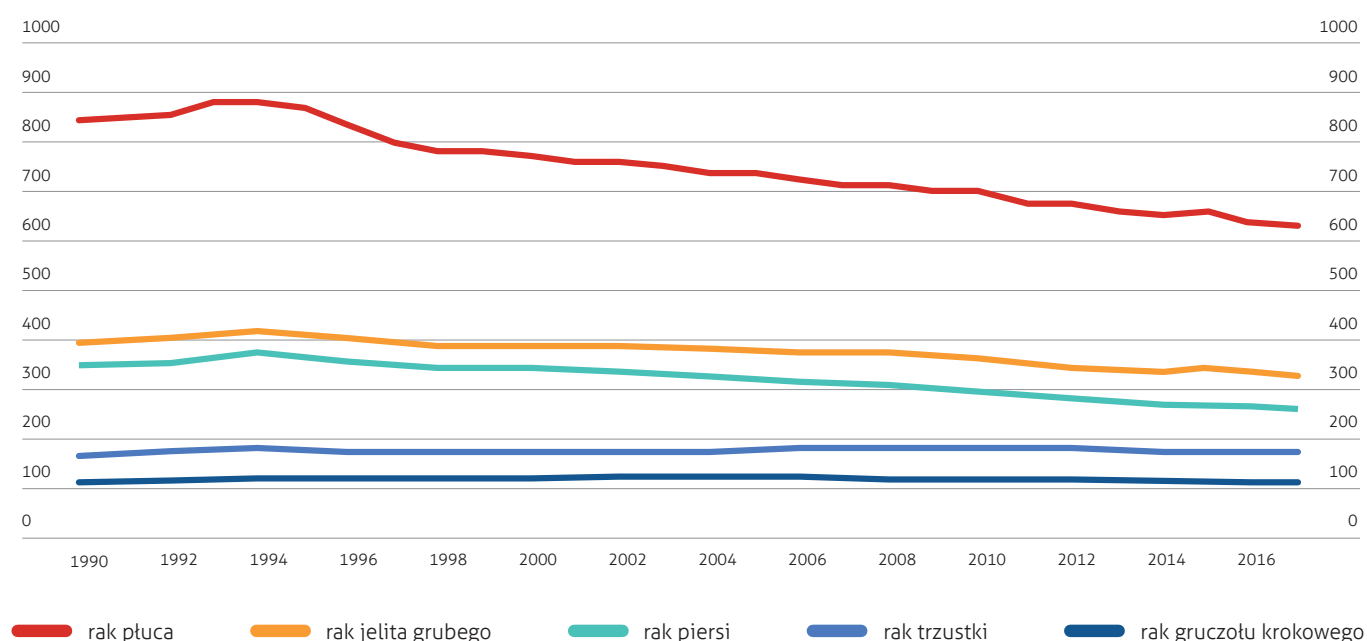
W Europie co szósty mieszkaniec kontynentu umiera z powodu nowotworu, przy czym ok. 20 proc. zgonów spowodowanych nowotworem jest następstwem raka płuca. To tyle, ile łącznie wynosi śmiertelność z powodu nowotworów piersi, jelita grubego i gruczołu krokowego.

Obciążenie rakiem płuca w Europie, mierzone poprzez utracone lata życia spowodowane przedwczesną śmiercią i niepełnosprawnością (DALYs), jest znacznie większe od obciążenia wywołanego nowo-

tworami jelita grubego, piersi, trzustki czy gruczołu krokowego (rycina 1).

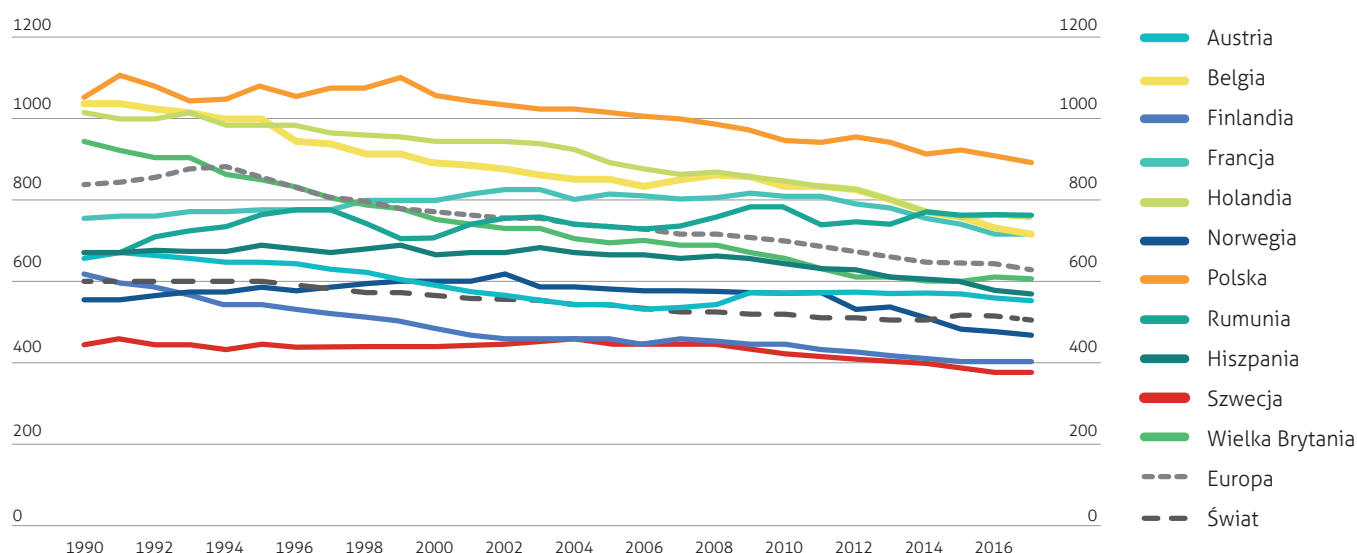
Analizując obciążenie rakiem płuca w Europie w latach 1990–2017, zgodnie ze współczynnikiem DALY/100 tys. mieszkańców, można zaobserwować trend spadkowy, choć w części krajów współczynnik ten podlega pewnym wahaniom. Najbardziej dynamiczną tendencję spadkową zaobserwowano w przypadku Belgii, Holandii, Polski i Wielkiej Brytanii.

RYCINA 1. Obciążenie rakiem płuca, jelita grubego, piersi, trzustki i gruczołu krokowego w Europie (mierzone w DALYs)



Źródło: opracowanie własne na podstawie *Global Burden of Disease, 2017*

RYCINA 2. Współczynnik DALY dla raka płuca (wsp./100 tys.) w Europie w latach 1990–2017



Źródło: opracowanie własne na podstawie *Global Burden of Disease, 2017*

W Polsce współczynnik DALY przez wszystkie lata poddane ocenie miał najwyższą wartość, podczas gdy w Szwecji co roku poziomy były najniższe (rycina 2).

Zgodnie z danymi pochodzącymi z raportu *Powiew świeżego powietrza: analiza porównawcza polityki w zakresie raka płuca w Europie*, badającego obciążenie związane z nowotworami płuc w poszczególnych krajach europejskich, opracowanego przez The Economist Intelligence Unit w 2019 r., choroby nowotworowe w Europie stanowią koszt około 126 mld EUR rocznie, z czego 52 mld EUR to koszty pośrednie związane z utratą produktywności. Koszty bezpośrednie i pośrednie związane z rakiem płuca są większym obciążeniem ekonomicznym niż w przypadku raka piersi, jelita grubego i gruczotu krokowego. Pomimo że nakłady na leczenie chorych z rakiem płuca są wysokie, to jednak proporcjonalnie dużo niższe od generowanego przez ten typ nowotworu obciążenia. Wydatki na leczenie raka płuca znacznie odbiegają od nakładów przeznaczanych na terapię raka piersi, jelita grubego czy gruczotu krokowego.

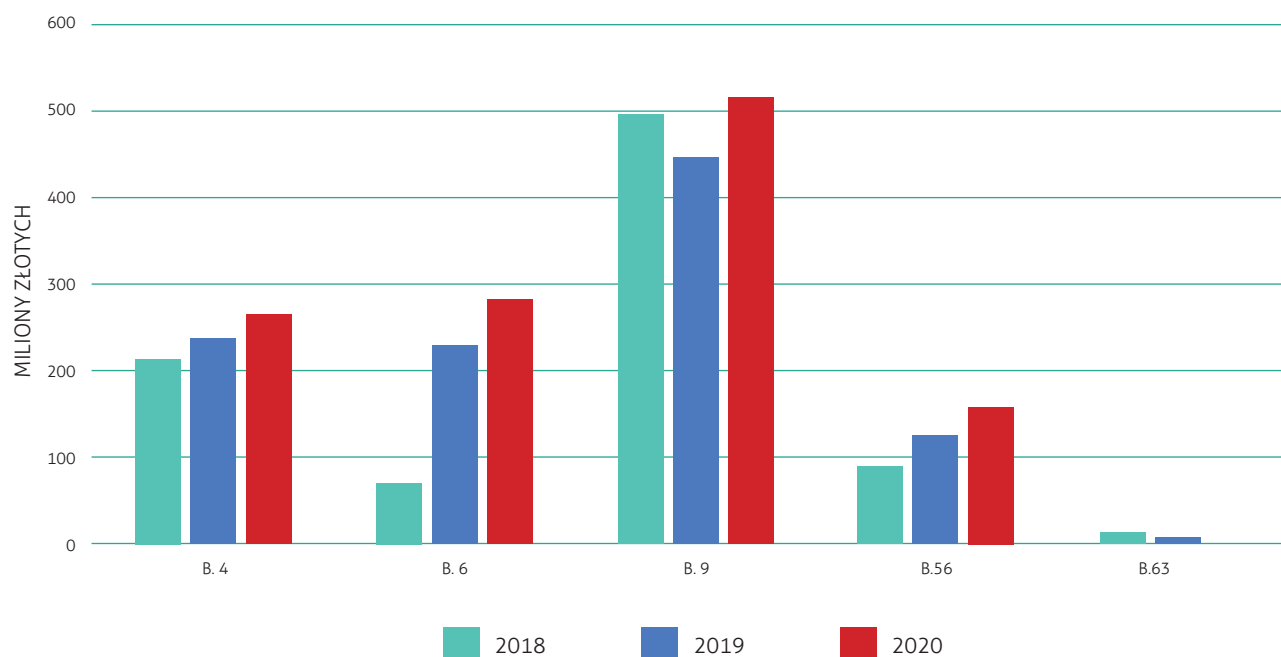
W Polsce rak płuca jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów z powodu chorób nowotworowych. Zgodnie z danymi pochodzącymi z Krajowego Rejestru Nowotworów

(KRN) w 2016 r. odnotowano 22 196 nowych zachorowań na rak płuca oraz 22 338 zgonów z powodu tego rozpoznania. Rak płuca jest przyczyną – odpowiednio u mężczyzn i kobiet – ok. 28 proc. i ok. 17 proc. wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory. U mężczyzn drugim najczęstszym nowotworem prowadzącym do zgonu był rak gruczotu krokowego (ok. 10 proc.), a trzecim – rak jelita grubego (ok. 8 proc.). U kobiet kolejne pozycje zajmowały nowotwory złośliwe piersi (ok. 15 proc.) i nowotwór jelita grubego (ok. 8 proc.). Szacuje się, że w 2020 r. liczba zgonów w Polsce z powodu raka płuca przekroczy 29 tys. (8 307 u kobiet i 21 141 u mężczyzn), a w roku 2025 wyniesie ponad 33 tys. (9 447 u kobiet i 23 831 u mężczyzn).

Koszt leczenia w Polsce pacjentów z powodu czterech najczęściej prowadzących do zgonu chorób nowotworowych z zastosowaniem innowacyjnych terapii przedstawiono poniżej (rycina 3).

Na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia, obejmujących wartość kontraktów przeznaczanych na realizację programów lekowych „Leczenia zaawansowanego raka jelita grubego” (B.4), „Leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca” (B.6), „Leczenia raka piersi” (B.9), „Leczenia opornego na kastrację raka gruczotu krokowego” (B.54) oraz nieistniejącego

RYCINA 3. Wartości kontraktów (w mln zł) w programach lekowych B.4, B.6, B.9, B.54 oraz B.63 w latach 2018–2020 (dane na 5 listopada 2020 r.)



już programu lekowego „Leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu” (B.63), połączonego z programem lekowym B.6 w 2019 r., w latach 2018–2020, można wnioskować, że leczenie raka płuca nadal nie jest dla regulatora priorytetem.

W roku 2018 wydatki przeznaczone na leczenie raka płuca były najniższe spośród wszystkich analizowanych nowotworów i wyniosły niespełna 84 mln zł. Dla porównania nakłady na leczenie raka piersi oraz

raka jelita grubego w tym samym roku wyniosły odpowiednio – blisko 495 mln i 214 mln zł. W roku 2019 nakłady na leczenie raka płuca zbliżyły się już do kosztów przeznaczonych na terapię raka jelita grubego i wyniosły ponad 236 mln zł. Tegoroczne wartości kontraktów przeznaczonych na leczenie raka płuca w Polsce przekroczyły 280 mln zł, przy czym najbardziej kosztochłonnym programem lekowym pozostaje nadal program lekowy leczenia raka piersi – wydatki zaplanowane na ten rok wynoszą blisko 516 mln zł.

PIŚMIENNICTWO

1. Didkowska J., Wojciechowska U., Czaderny K., *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2019.
2. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W., *Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2009.
3. Informator o zawartych umowach, Narodowy Fundusz Zdrowia. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> [z dn. 1.11.2020].
4. Krzakowski M., Jassem J., Antczak A. i in., *Cancer of the lung, pleura and mediastinum*, „Oncology in Clinical Practice” 2019, t. 15, nr 1, s. 20–50. Dostęp: DOI: 10.5603/OC.P.2018.0056 [z dn. 1.11.2020].
5. *Nowotwory złośliwe opłucnej i płuca (C33-34)*, Epidemiologia – dane statystyczne, Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-oplucnej-pluca-c33-34> [z dn. 1.11.2020].
6. *Powiew świeżego powietrza: analiza porównawcza polityki w zakresie raka płuca w Europie*, The Economist Intelligence Unit, 2019.
7. Wojciechowska U., Didkowska J., *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> [z dn. 1.11.2020].

RAK PŁUCA
– ASPEKTY
KLINICZNE

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Najczęściej rozpoznawane są cztery typy histologiczne raka płuca: rak gruczołowy (45 proc.), płaskonabłonkowy (30 proc.), drobnokomórkowy (15 proc.) oraz wielkokomórkowy (10 proc.). Pozostałe typy histologiczne stanowią mniej niż 1 proc. wszystkich rozpoznań pierwotnych nowotworów płuca. Drobnokomórkowy rak płuca różni się od innych typów histologicznych wieloma cechami biologicznymi oraz klinicznymi, takimi jak: wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do wczesnego tworzenia przerzutów czy pierwotna wrażliwość na działanie leków cytotoksycznych i promieniowania jonizującego. Stanowi to uzasadnienie dla stosowanego w praktyce podziału na dwa typy raka płuca: drobnokomórkowe (DRP) i niedrobnokomórkowe (NDRP).

Rak płuca należy do nowotworów, w których objawy kliniczne występują zwykle późno. Rokowanie chorych na raka płuca zależy więc przede wszystkim od pierwotnego stopnia zaawansowania, wiek i płeć chorych mają w tym przypadku mniejsze znaczenie.

Określenie zaawansowania raka płuca obejmuje łączną ocenę stanu guza pierwotnego (cecha T), regionalnych węzłów chłonnych (cecha N) oraz narządów, w których mogą występować przerzuty (cecha M), takich jak: wątroba, ośrodkowy układ nerwowy, drugie płuco, kości, nadnercza, tkanka podskórna,



a także szpik kostny. W ocenie zaawansowania DRP, oprócz zalecanej klasyfikacji TNM, wykorzystuje się nadal uproszczoną pierwotną klasyfikację (tzw. praktyczny podział choroby), która wyróżnia stadium choroby ograniczonej (*LD, Limited Disease*) lub rozległej (*ED, Extensive Disease*). Pojęciem choroby ograniczonej określa się nowotwór, który nie przekracza jednej połowy klatki piersiowej, niezależnie od zajęcia przerzutami węzłów chłonnych po stronie zmiany, oraz węzłów śródpiersiowych i nadobojczykowych po obu stronach, nie wykluczając obecności wysięku nowotworowego w jamie opłucnej po stronie guza. Obecność ognisk nowotworu poza wymienionym obszarem oznacza rozpoznanie stadium choroby rozległej. Częstość DRP w stopniach I-III i IV wg klasyfikacji TNM wynosi w chwili rozpoznania nowotworu – odpowiednio – ok. 20 proc. i 80 proc. W momencie stawiania diagnozy NDRP udział chorych w stopniach I-II, III i IV wynosi z kolei – odpowiednio – ok. 25 proc., 35 proc. i 40 proc.



U chorych w zaawansowanym stadium nowotworu rokowanie zależy w największym stopniu od stanu sprawności i stopnia ubytku masy ciała w okresie poprzedzającym rozpoznanie. Rokowanie w DRP jest gorsze niż w NDRP. W raku drobnokomórkowym, oprócz zasięgu nowotworu, znaczenie rokownicze ma również wysoka aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH), która jest związana z masą nowotworu. Czynniki o korzystnym wpływie na rokowanie chorych z DRP w ograniczonej postaci choroby są: dobry stan sprawności, brak znaczącego ubytku

masy ciała, wiek poniżej 70. roku życia oraz prawidłowa wartość stężenia LDH w surowicy. W stadium rozległym, oprócz wymienionych czynników, lepsze rokowanie dotyczy chorych z pojedynczym ogniskiem przerzutowym.

Pacjenci z DRP w stadium rozległym bez leczenia przeżywają średnio od 3 do 6 miesięcy. Zastosowanie chemioterapii opartej na platynie wydłuża ten okres do ok. 10 miesięcy. Rok przeżywa zaledwie ok. 20–40 proc. chorych. Wskaźniki przeżyć 3-letnich w stadiach choroby ograniczonej i choroby rozległej wynoszą odpowiednio 15–25 proc. i ≤ 2 proc.

Złe rokowanie u pacjentów z rozpoznaniem raka płuca ma wpływ na znaczne obniżenie ich jakości życia, co obserwowane jest zwłaszcza w przypadku chorych na DRP, którzy w porównaniu do pacjentów z NDRP wykazują znacznie mniejszy poziom akceptacji choroby i doświadczają większego bólu.

PIŚMIENNICTWO

1. Chmielewska I., *Leczenie drobnokomórkowego raka płuca w praktyce klinicznej*, w: *Innowacyjna onkologia. Potrzeby. Możliwości. System*, red. Więckowska B., Maciejczyk A., PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2020, s. 149–151.
2. Krzakowski M., Jassem J., Antczak A. i in., *Cancer of the lung, pleura and mediastinum*, „Oncology in Clinical Practice” 2019, t. 15, nr 1, s. 20–50. Dostęp: DOI: 10.5603/OCP.2018.0056 [z dn. 1.11.2020].
3. Krzakowski M., Orłowski T., Roszkowski K. i in., *Small-cell lung cancer. Diagnostic and therapeutic recommendations of Polish Lung Cancer Group*, „Oncology in Clinical Practice” 2007, t. 3, nr 1, s. 1–7.
4. Mitsuhashi A., Okuma Y., Zenke Y., Hosomi Y., *Prognostic effects of osteoclast inhibitors in ex-tensive stage small cell lung cancer patients with bone metastases*, „Molecular and Clinical Oncology” 2018, nr 9 (5), s. 561–565.
5. Polański J., Chabowski M. i in., *Histological subtype of lung cancer affects acceptance of illness, severity of pain, and quality of life*, „Journal of Pain Research” 2018, nr 11, s. 727–733.

WYTYCZNE
POSTĘPOWANIA
TERAPEUTYCZNEGO
W RAKU PŁUCA

Zaktualizowane wytyczne Polskiej Unii Onkologii (PUO) i Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach płuca i opłucnej oraz śródpiersia zostały opublikowane w 2019 r. Zgodnie z nimi leczenie chorych na raka płuca powinno być ustalane indywidualnie, w ramach wielodyscyplinarnego konsylium lekarskiego z udziałem specjalistów chirurgii klatki piersiowej, radioterapii onkologicznej, onkologii klinicznej i diagnostyki obrazowej.

NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

U chorych na NDRP w stopniach zaawansowania I i II oraz u wybranych chorych w stopniu IIIA (chorzy potencjalnie operacyjni) leczeniem z wyboru jest doszczętna resekcja mięszu płucnego. Wyniki metaanaliz badań z randomizacją wskazują, że w przypadku chorych z cechą pN0 i pN1 pooperacyjna radioterapia (RT) może pogorszyć wyniki leczenia, a u chorych w stopniu pIIAN2 zmniejsza ryzyko wystąpienia nawrotów miejscowych i nie wpływa na czas całkowitego przeżycia. Zastosowanie pooperacyjnej chemioterapii (CTH) poprawia z kolei 5-letnie przeżycie o ok. 5 proc. Znamienne korzyści z zastosowania uzupełniającej CTH dotyczą wyłącznie chorych w stopniu II i IIIA (w tym również chorych poddanych pooperacyjnej RT). U chorych w I stopniu uzupełniająca CTH nie poprawia rokowania. W dotychczasowych

badaniach przedoperacyjną CTH stosowano głównie u wybranych chorych w stopniu zaawansowania IIIA z cechą N2, przy czym, jak podają rekomendacje PUO i PTOK, optymalna strategia leczenia przedoperacyjnego nie została jeszcze ostatecznie opracowana. Chorzy z rozpoznaniem NDRP w stopniu zaawansowania IIIA, u których nie można wykonać doszczętniej resekcji, oraz chorzy z rozpoznaniem NDRP w stopniu zaawansowania IIIB, powinni otrzymać radiochemioterapię (RTCT).

Leczenie chorych na NDRP w IV stopniu zaawansowania (choroba uogólniona) ma charakter paliatywny. W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważać zastosowanie CTH, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, ALK i ROS1, immunoterapii (IT), paliatywnej RT lub jedynie leczenia objawowego. Wybór metody systemowego leczenia zależy od typu histologicznego (raki niepłaskonabłonkowe lub rak płaskonabłonkowy) i cech molekularnych nowotworu. U chorych z aktywującymi zaburzeniami genetycznymi postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie. W wyborze leczenia należy uwzględnić wiek i stan sprawności chorych oraz obecność schorzeń współwystępujących. W kwalifikacji chorych do immunoterapii konieczne jest określenie ekspresji PD-L1. U chorych z progresją w trakcie leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR konieczna jest ocena obecności mutacji T790M.

Przy wyborze postępowania należy uwzględnić preferencje chorego. U wybranych chorych z pojedynczym przerzutem (najczęściej w nadnerczu lub w mózgu) można rozważyć zastosowanie leczenia chirurgicznego obejmującego resekcję ogniska pierwotnego i przerzutowego.

DROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

Chemioterapia stanowi podstawową metodę leczenia chorych na DRP. U chorych z ograniczoną postacią DRP (stopnie zaawansowania I-III) celowe jest zastosowanie równoczesnej CTH oraz RT klatki piersiowej. Jednoczesna RTCT, w porównaniu z sekwencyjnym stosowaniem obu metod, zwiększa szansę wyleczenia lub uzyskania długotrwałej remisji z wydłużeniem przeżycia. Odbywa się to jednak kosztem nasilenia ostrych odczynów popromiennych. Jeżeli RT nie można rozpocząć równocześnie z CTH, należy dążyć do jej rozpoczęcia nie później niż z 2. cyklem CTH.

Chirurgiczne leczenie chorych na DRP stosowane jest bardzo rzadko i można rozważać je jedynie w przypadku zaawansowania w stopniach T1-2 N0M0 (dotyczy <5 proc. wszystkich chorych). Leczenie operacyjne należy zawsze uzupełniać CTH, a w przypadku przerzutów w węzłach chłonnych należy rozważyć dodatkowo RT. We wszystkich przypadkach stosuje się profilaktyczną RT mózgowia, która zmniejsza ryzyko przerzutów do mózgu i wydłuża czas przeżycia.

U chorych na DRP w IV stopniu zaawansowania należy zastosować CTH, a w przypadku uzyskania odpowiedzi rozważyć profilaktyczne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego oraz – u wybranych chorych – napromienianie klatki piersiowej.

Postępowanie u chorych z nawrotem zależy od charakterystyki klinicznej oraz korzyści uzyskanych podczas pierwotnego leczenia (możliwości: CTH drugiej linii, paliatywna RT lub leczenie objawowe).



Schematy leczenia NDRP i DRP przedstawiono poniżej (tabela 1).

Wytyczne PUO i PTOK wskazują również na możliwość zastosowania w DRP skojarzonego leczenia pierwszej linii z udziałem chemioterapii (w schemacie karboplatyna i etopozyd) oraz immunoterapii atezolizumabem.

Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, które dzięki zmodyfikowanemu regionowi Fc wiąże się bezpośrednio z PD-L1 na powierzchni komórek guza, co prowadzi do przywrócenia odpowiedzi immunologicznej związanej z limfocytami T. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego atezolizumab jest wskazany do stosowania:

- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem urotelialnym po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związki platyny lub u pacjentów,

którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5 proc.,

- w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym niepłaskonabłonkowym NDRP. U pacjentów z NDRP z mutacją w genie EGFR lub z rearanżacją w genie ALK NDRP atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną jest wskazany dopiero po niepowodzeniu odpowiednich terapii ukierunkowanych molekularnie,
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z NDRP z mutacją w genie EGFR lub z rearanżacją w genie ALK NDRP przed leczeniem atezolizumabem powinni otrzymać również terapie ukierunkowane molekularnie,

TABELA 1. Wytyczne postępowania terapeutycznego w raku płuca

TYP NOWOTWORU	STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA NOWOTWORU	ZALECANY SCHEMAT POSTĘPOWANIA
Rak niedrobnokomórkowy	I–IIIA	• leczenie chirurgiczne • pooperacyjna CTH • pooperacyjna RT • RT + CTH • RT
	IIIB	• CTH + RT • RT • CTH
	IV	• leczenie systemowe • RT • leczenie objawowe
Rak drobnokomórkowy	I–III	• CTH + RT • CTH → RT • profilaktyczna RT mózgowia
	IV	• CTH • profilaktyczna RT mózgowia • leczenie objawowe

- w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatiną w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym niepłaskonabłonkowym NDRP, u których nie występuje mutacja w genie EGFR ani rearanżacja w genie ALK,
- w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z DRP.

Od 1 stycznia 2019 r. atezolizumab jest dostępny dla polskich pacjentów w drugiej linii leczenia (po niepowodzeniu chemioterapii) uogólnionego NDRP.

W badaniu klinicznym IMpower133, analizującym leczenie pierwszej linii chorych na DRP w stadium rozległym, wykazano, że dodanie atezolizumabu do karboplatyny i etopozydu statystycznie istotnie wydłuża przeżycie całkowite oraz czas przeżycia wolny od progresji.

Podobny mechanizm działania do atezolizumabu wykazuje durwalumab, który jest kolejnym ludz-

kim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw cząsteczce PD-L1. W badaniu klinicznym CASPIAN do standardowej chemioterapii dodano durwalumab w pierwszej linii leczenia. Wyniki tego badania są zgodne z wynikami badania IMpower133, co potwierdza skuteczność leczenia skojarzonego z udziałem CTH i IT. Durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z DRP w stadium rozległym został zarejestrowany w Unii Europejskiej we wrześniu br.

Obecnie większość międzynarodowych wytycznych rekomenduje atezolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem jako schemat preferowany do stosowania w pierwszej linii leczenia u pacjentów z rozległą postacią DRP. Należą do nich m.in. najnowsze wytyczne NICE, ale także rekomendacje austriackie, hiszpańskie, niemieckie i włoskie. Wytyczne amerykańskiej NCCN 2020 jako preferowane wskazują dwa schematy trójkowe: karboplatyna + etopozyd + atezolizumab lub karboplatyna/cisplatyna + etopozyd + durwalumab.

PIŚMIENNICTWO

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq, zmieniona decyzją Komisji Europejskiej z dnia 3.09.2019 r.
2. Dómine M., Moran T. i in., *SEOM clinical guidelines for the treatment of small-cell lung cancer*, „Clinical and Translational Oncology” 2020, nr 22, s. 245–255. Dostęp: <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02295-w> [z dn. 1.11.2020].
3. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC), 2019. Dostęp: <https://www.onkopedia.com/de/> [z dn. 1.11.2020].
4. Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorgeuntersuchungen in Tirol. Lungenkarzinom, 2019. Dostęp: <https://www.tako.or.at/wp-content/uploads/Lunge2020.pdf> [z dn. 1.11.2020].
5. Kowalski D.M., *Nowe leki stosowane w leczeniu raka płuca*, w: *Innowacyjna onkologia. Potrzeby. Możliwości. System*, red. Więckowska B., Maciejczyk A., PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2020, s. 145–146.
6. Krawczyk P., *Leczenie drobnokomórkowego raka płuca*, w: *Innowacyjna onkologia. Potrzeby. Możliwości. System*, red. Więckowska B., Maciejczyk A., PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2020, s. 146–149.
7. Krzakowski M., Jassem J., Antczak A. i in., *Cancer of the lung, pleura and mediastinum*, „Oncology in Clinical Practice” 2019, t. 15, nr 1, s. 20–50. Dostęp: DOI: 10.5603/OCP.2018.0056 [z dn. 1.11.2020].
8. *Linee Guida. Neoplasie del Polmone*, Associazione Italiana di Oncologia Medica, 2019. Dostęp: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-neoplasie-del-polmone-2019/> [z dn. 1.11.2020].
9. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer*, National Comprehensive Cancer Network, version 1.2021, 11.08.2020. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/ [z dn. 1.11.2020].
10. *NICE Pathways. Treating small-cell lung cancer*, National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer#path=view%3A/pathways/lung-cancer/treating-small-cell-lung-cancer.xml&content=view-index> [z dn. 28.09.2020].

DOSTĘPNOŚĆ
LECZENIA
RAKA PŁUCA
W POLSCE

NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

U chorych z rozpoznaniem NDRP w stadiach zaawansowania I-II i IIIA (chorzy operacyjni) leczeniem z wyboru jest chirurgiczna resekcja (lobektomia, bilobektomia lub pneumonektomia, zawsze z lymfadenektomią śródpiersiową). Preferowaną metodą resekcji mięszu płucnego jest lobektomia. Jeżeli wykonanie resekcji nie jest możliwe z powodu istotnych przeciwwskazań medycznych lub niewyrażenia zgody przez chorego, swoje zastosowanie ma radykalna RTCT z użyciem nowoczesnych technik planowania na podstawie PET-TK w dawce 60–66 Gy (dawki frakcyjne 2,0 Gy). Leczenie to stosuje się u chorych w dobrym stanie sprawności i bez istotnego ograniczenia wydolności oddechowo-krążeniowej. U chorych z obwodowym guzem o niewielkich wymiarach (T1 lub T2) i bez przerzutów w węzłach chłonnych wykrytych w badaniach obrazowych (PET-TK), którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego z powodu ograniczonej wydolności układu oddechowego i/lub sercowo-naczyniowego, postępowaniem z wyboru jest stereotaktyczna RT (SBRT), która pozwala uzyskać odsetek miejscowych wyleczeń zbliżony do wyników leczenia chirurgicznego. Leczeniem uzupełniającym jest pooperacyjna RT i CTH. Pooperacyjną RT należy rozpocząć w ciągu 6 tygodni od zabiegu. Nie wyklucza ona równoczesnej CTH. Pooperacyjna CTH (3–4 cykle schematu dwulekowego: cisplatyna i winorelbina) u chorych na NDRP jest zalecana w przy-

padku stopnia zaawansowania pII i pIII. Przedoperacyjną CTH (schematy dwulekowe z cisplatyną) można zastosować u wybranych chorych na NDRP w stopniu zaawansowania IIIA. U chorych z rozpoznaniem NDRP o umiejscowieniu w górnym otworze klatki piersiowej, kwalifikujących się potencjalnie do leczenia operacyjnego, stosuje się przedoperacyjną RT lub RTCT.

U chorych z rozpoznaniem NDRP w stadium III (chorzy nieoperacyjni) leczeniem z wyboru jest radykalna RTCT, a w przypadku przeciwwskazań do CTH – wyłącznie RT (w obu sytuacjach dawka 60–66 Gy). Radiochemioterapię, szczególnie jednoczasową, można stosować u chorych w dobrym stanie sprawności, bez znacznego (powyżej 10 proc. wartości należnej) ubytku masy ciała, z ograniczoną masą nowotworu i odpowiednią wydolnością oddechową. W ramach równoczesnej RTCT stosuje się cisplatynę (75–80 mg/m² – dzień 1.) w skojarzeniu z etopozydem (100–120 mg/m² – dzień 1., 2. i 3.) lub winorelbina (30 mg/m² – dzień 1. i 8.). W przypadku sekwencyjnej RTCT można zastosować schematy złożone z cisplatyny i jednego spośród ww. leków lub taksonu (docetaksel w dawce 75 mg/m² – dzień 1. lub paklitaksel w dawce 200 mg/m² – dzień 1.). U chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny można zastosować karboplatinę (AUC 6 – dzień 1.) w skojarzeniu z ww. lekami. Kolejne cykle CTH w ramach sekwencyjnej i jednoczesnej RTCT powtarza się w odstępach 21-dniowych. U części chorych, którzy nie kwalifikują się do jednoczesnej RTCT (np. z powodu zbyt

rozległego nowotworu), można rozważyć zastosowanie 2–4 cykli CTH poprzedzających RT. U wybranych chorych w wieku powyżej 70. roku życia, w bardzo dobrym stanie sprawności, z prawidłową wydolnością krążeniowo-oddechową oraz bez poważnych chorób współwystępujących, stosuje się sekwencyjną CTH i RT. Napromienianie należy rozpocząć w ciągu 2–3 tygodni od zakończenia CTH (dłuższy odstęp pomiędzy RT a CTH zmniejsza efekt wstępnej CTH). W przypadku wystąpienia progresji w trakcie CTH należy ją zakończyć i niezwłocznie rozpocząć radykalną RT. W przypadkach, w których występują zarówno przeciwwskazania do RTCT, jak i radykalnej RT, stosuje się paliatywną RT lub CTH.

U chorych z rozpoznaniem NDRP w IV stadium zaawansowania zastosowanie mają paliatywna CTH, leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, ALK i ROS1, IT, paliatywna RT lub leczenie objawowe.

Paliatywną CTH stosuje się u chorych:

- w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności (stopień 0. lub 1. w skali WHO),
- bez znacznego (powyżej 10 proc. wartości należnej) ubytku masy ciała w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia,

- z nieobecnością poważnych chorób współwystępujących i/lub następstw przebytej wcześniej RT,
- z odpowiednią wydolnością układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układów sercowo-naczyniowego i oddechowego,
- z możliwością dokonania obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie wg kryteriów klasyfikacji RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) w wersji 1.1.

Chorzy, którzy nie spełniają wszystkich ww. warunków, mogą otrzymać paliatywną RT lub leczenie objawowe. Paliatywna RT jest leczeniem z wyboru u chorych z uciążliwymi dolegliwościami związanymi z szerzeniem się nowotworu w klatce piersiowej, bolesnymi lub groźącymi złamaniami przerzutami w kościach oraz ogniskami w ośrodkowym układzie nerwowym. W zaawansowanym NDRP stosowana jest CTH wg schematu zawierającego cisplatynę (75–80 mg/m² dożylnie – dzień 1.) w skojarzeniu z jednym spośród następujących leków: etopozyd (100–120 mg/m² dożylnie – dzień 1., 2. i 3.), winorelbina (30 mg/m² dożylnie – dzień 1. i 8.), gemcytabina (1000 mg/m² – dzień



1. i 8.), docetaksel (75 mg/m^2 – dzień 1.), paklitaksel (200 mg/m^2 – dzień 1.) lub pemetreksed (500 mg/m^2 – dzień 1.), przy czym w skojarzeniu z pemetreksedem zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m^2 (1. dzień cyklu). Schematy leczenia z pemetreksedem dedykowane są wyłącznie chorym z NDRP o typie niepłaskonabłonkowym. Wyniki metaanaliz badań z randomizacją wykazały, że schematy zawierające cisplatynę w porównaniu z karboplatiną (szczególnie w skojarzeniu z taksoidami i gemcytabiną) pozwalają uzyskać dłuższy czas przeżycia całkowitego. Karboplatinę stosuje się jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny (gemcytabina i pemetreksed są zarejestrowane wyłącznie w skojarzeniu z cisplatyną). W przypadku bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania dwulekowych schematów z udziałem pochodnych platyny można rozważyć jednolekową CTH, np. winorelbiną. Czas trwania paliatywnej CTH zależy od jej skuteczności i tolerancji. Leczenie nie powinno przekraczać 3–4 cykli, przy czym u chorych z postępującą odpowiedzią można zastosować dodatkowe 2 cykle.

Dostęp polskich pacjentów z NDRP w stadium uogólnionym do leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, ALK i ROS1 oraz IT realizowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, którego opis stanowi załącznik nr B.6. do obwieszczenia Ministra Zdrowia z 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r.

W przypadku chorych z obecną mutacją aktywującą w genie EGFR (ok. 10–15 proc. chorych na NDRP) stosuje się w pierwszej linii leczenia jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR): afatynib, erlotynib lub gefitynib. W drugiej linii leczenia (po niepowodze-

niu chemioterapii pierwszej linii) istnieje możliwość zastosowania erlotynibu lub gefitynibu. W grupie chorych po niepowodzeniu leczenia TKI EGFR w pierwszej linii i obecnej mutacji oporności T790M stosuje się ozymertynib.

W grupie chorych z obecną rearanżacją genu ALK (ok. 5 proc. chorych na NDRP) w pierwszej linii leczenia refundowane są inhibitory kinazy tyrozynowej genu fuzyjnego kinazy chłoniaka anaplastycznego (TKI ALK): alektynib, cerytynib i kryzotynib. Kryzotynib refundowany jest również w drugiej i trzeciej linii leczenia u chorych po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii. Alektynib i cerytynib finansowane są także w kolejnych liniach leczenia po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK, podobnie jak brygatynib.

W grupie chorych z obecną rearanżacją genu ROS1 (ok. 3 proc. chorych na NDRP) refundowany jest w pierwszej lub drugiej linii leczenia wyłącznie kryzotynib.

W drugiej linii leczenia NDRP o typie niepłaskonabłonkowym (wyłącznie rak gruczołowy) zgodnie z opisem programu lekowego refundowany jest nintedanib (inhibitor neoangiogenezy) w połączeniu z docetakselem.

Leki immunokompetentne stosowane w leczeniu NDRP (wszystkie typy) obejmują przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci typu 1 (PD-1) lub jego ligandowi (PD-L1). W grupie chorych z wysoką ekspresją PD-L1 (co najmniej 50 proc. komórek nowotworowych) refundowany jest w pierwszej linii leczenia pembrolizumab (anty PD-1). W drugiej linii leczenia (po niepowodzeniu chemioterapii) finansowany jest niwolumab (anty PD-1) lub atezolizumab (anty PD-L1) – oba leki niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1.

DROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

Na drobnokomórkowego raka płuca choruje rocznie w Polsce ok. 3 500 osób. U większości chorych w stopniach zaawansowania I-III stosuje się jednoczasową lub sekwencyjną RTCT (u ok. 500 chorych). Schematem z wyboru jest cisplatyna w połączeniu z etopozydem w różnych modyfikacjach (np. cisplatyna 80 mg/m² – dzień 1. lub 30 mg/m² – dzień 1., 2. i 3. oraz etopozyd 100 mg/m² – dzień 1., 2. i 3., cykle co 21 dni). Standardowe leczenie obejmuje podanie 4–6 cykli. Przeciwwskazaniem do zastosowania tego schematu są współistniejące zaburzenia czynności nerek. W takich przypadkach stosowana jest karboplatyna. Za mniej skuteczny i obecnie rzadko stosowany schemat uważa się skojarzenie cyklofosfamid, doksorubicyny i winkrystyny. Z kolei schematy zawierające antracykliny są przeciwwskazane u chorych z istotnymi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego i nie mogą być stosowane jednocześnie z RT klatki piersiowej.

U chorych z remisją nowotworu w klatce piersiowej stosuje się dodatkowo profilaktyczne napromienianie mózgu, najczęściej w dawce 25 Gy w 10 frakcjach.

Leczenie operacyjne w raku drobnokomórkowym podejmowane jest rzadko (wyłącznie w I stopniu zaawansowania), zawsze kojarzy się je z CTH i profilaktycznym napromienianiem ośrodkowego układu nerwowego.

W przypadku nawrotu po leczeniu pierwszej linii istnieje możliwość ponownego zastosowania chemioterapii. Jeśli w wyniku poprzedniego leczenia uzyskano obiektywną odpowiedź i zakończono je w ciągu powyżej 3 miesięcy, można powtórzyć pierwotny schemat CTH. W przypadku gdy w trakcie leczenia lub krótko po jego zakończeniu wystąpił nawrót, stosuje się pozostałe schematy lub monoterapię topotekanem. U chorych po przebytej CTH występowanie dolegliwości w obrębie klatki piersiowej oraz objawowych przerzutów do mózgu lub w kościach stanowią wskazanie do paliatywnej RT.

Leczenie postaci rozległej u większości chorych polega na zastosowaniu CTH zgodnie z zasadami opisanymi powyżej dla postaci ograniczonej. Odpowiedź na CTH w postaci rozlanej DRP obserwuje się zaledwie u połowy chorych. W przypadku uzyskania remisji nowotworu stosuje się dodatkowo, podobnie jak w postaci ograniczonej, profilaktyczne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego.

PIŚMIENNICTWO

1. Chmielewska I., *Leczenie drobnokomórkowego raka płuca w praktyce klinicznej*, w: *Innowacyjna onkologia. Potrzeby. Możliwości. System*, red. Więckowska B., Maciejczyk A., PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2020, s. 149–151.
2. Jassem J. G., *Nowotwory płuca i opłucnej*, w: *Interna Szczeklika*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s. 800–813.
3. Kalemkerian G. P., Schneider B. J., *Advances in Small Cell Lung Cancer*, „Hematology/Oncology Clinics of North America” 2017, nr 31 (1), s. 143–156.
4. Kowalski D. M., *Nowe leki stosowane w leczeniu raka płuca*, w: *Innowacyjna onkologia. Potrzeby. Możliwości. System*, red. Więckowska B., Maciejczyk A., PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2020, s. 145–146.
5. Krawczyk P., *Leczenie drobnokomórkowego raka płuca*, w: *Innowacyjna onkologia. Potrzeby. Możliwości. System*, red. Więckowska B., Maciejczyk A., PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2020, s. 146–149.
6. Krzakowski M., Jassem J., Antczak A. i in., *Cancer of the lung, pleura and mediastinum*, „Oncology in Clinical Practice” 2019, t. 15, nr 1, s. 20–50. Dostęp: DOI: 10.5603/OCP.2018.0056 [z dn. 1.11.2020].
7. Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>.
8. Waqar S. N., Morgensztern D., *Treatment advances in small cell lung cancer (SCLC)*, „Pharmacology and Therapeutics” 2017, nr 180, s. 16–23. Dostęp: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163725817301456?via%3Dihub> [z dn. 1.11.2020].

ATEZOLIZUMAB
W DROBNOKOMÓRKOWYM
RAKU PŁUCA

Immunoterapia nowotworów, w odróżnieniu od standardowej chemioterapii, nie działa bezpośrednio na komórki nowotworowe, ale poprzez stymulację układu immunologicznego.

Mechanizm nadzoru immunologicznego w raku płuca jest procesem złożonym oraz ulegającym osłabieniu w trakcie przebiegu choroby. Komórki raka są niszczone przez limfocyty, granulocyty, makrofagi, przeciwciała produkowane przez limfocyty B oraz enzymy proteolityczne wydzielane przez granulocyty obojętnochłonne i kwasochłonne. Najważniejszymi komórkami układu immunologicznego, odgrywającymi znaczącą rolę w procesie aktywnego zabijania komórek nowotworowych, są cytotoksyczne limfocyty T.

Komórki raka niszczone są na drodze wzbudzenia apoptozy, czyli programowanej śmierci. Jest to reakcja złożona, która ulega modyfikacji w mikrośrodku guza. Komórki nowotworowe, wykorzystując wiele mechanizmów, nie pozwalają na skuteczny nadzór immunologiczny, a reakcja cytotoksyczna jest znacznie osłabiona. Układ odpornościowy nie jest w stanie rozpoznać znajdujących się w organizmie komórek nowotworowych, przez co nowotwór potrafi rozrastać się bez skutecznej reakcji obronnej. Dzięki immunoterapii sprawność układu odpor-

nościowego pacjenta zostaje odzyskana, a jego organizm podejmuje walkę z chorobą nowotworową.

Immunoterapia chorób nowotworowych, zwłaszcza ukierunkowana na immunologiczne punkty kontroli, charakteryzuje się, w przeciwieństwie do chemioterapii, niższą toksycznością, a przez to lepszą tolerancją oraz znamienne wyższą efektywnością, prowadzącą w niektórych przypadkach do długotrwałej remisji choroby.

Koncepcja immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał przeciw immunologicznym punktom kontrolnym polega na zdolności do przywrócenia odpowiedzi immunologicznej związanej z limfocytami T, swoiście skierowanej przeciwko komórkom nowotworowym.

W chwili odkrycia przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciw immunologicznym punktom kontroli doszło do rewolucji w leczeniu m.in.: czerniaków, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka nerkowokomórkowego czy raka pęcherza moczowego. Wyniki uzyskiwane podczas leczenia aktywującego układ odpornościowy chorego do walki z komórkami nowotworowymi powodują, że potencjał zastosowania immunoterapii uznawany jest za najbardziej obiecujący w leczeniu wielu zaawansowanych nowotworów.

W komórkach DRP często występują mutacje, co sugeruje, że nowotwór może wykazywać cechy immunogenne i przez to odpowiadać na hamowanie immunologicznych punktów kontrolnych. Dodanie immunoterapii do chemioterapii stymuluje odpowiedź przeciwnowotworową układu immunologicznego i poprawia wyniki leczenia w porównaniu z dostępnymi obecnie metodami. Aktywność kliniczną immunoterapii obserwowano u chorych na opornego na leczenie i przerzutowego DRP, ale ani w jednoramiennym badaniu II fazy z zastosowaniem pembrolizumabu w leczeniu podtrzymującym, ani w badaniu III fazy oceniającym skojarzenie ipilimumabu z chemioterapią nie wykazano poprawy skuteczności leczenia w pierwszej linii u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym.



Przełomem okazało się dopiero badanie IMpower133 oceniające skuteczność inhibitora PD-L1 – atezolizumabu, w połączeniu z CTH w pierwszej linii leczenia u chorych na rozsiałą postać DRP. Skojarzenie hamowania immunologicznych punktów kontrolnych z cytotoksyczną chemioterapią wywołało efekt synergistyczny i zwiększyło skuteczność leczenia. W badaniu III fazy IMpower133 porównano skuteczność schematu karboplatyna i etopozyd w stosunku do schematu zawierającego karboplatynę, etopozyd i atezolizumab. Po zakończeniu leczenia skojarzonego atezolizumab stosowano w terapii podtrzymującej. W przypadku zastosowania skojarzonej CTH z atezolizumabem w porównaniu z samą CTH ryzyko zgonu obniża się o 24 proc. (HR = 0,76), a mediana przeżycia całkowitego wydłuża się z 10,3 do 12,3 miesięcy. Spośród wyników badania szczególną uwagę zwracają odsetki chorych żyjących ponad 12 oraz 18 miesięcy w grupie leczonych terapią skojarzoną, które wynoszą odpowiednio 51,9 proc. (dla porównania w grupie kontrolnej – 39 proc.) oraz 34 proc. (dla porównania w grupie kontrolnej – 21 proc.). O jeden miesiąc w grupie badanej wydłuża się także mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (5,2 vs. 4,3 miesiąca). Dodatkowo, co warto podkreślić, w badaniu IMpower133 nie odnotowano istotnego wzrostu odsetka poważnych działań niepożądanych w przypadku stosowania terapii skojarzonej w porównaniu z samą CTH. Jakikolwiek działania niepożądane wystąpiły u 94,9 i 92,3 proc., poważne działania niepożądane u 56,6 i 56,1 proc., a zgon w trakcie leczenia wystąpił w obu grupach z częstością 1,5 proc. Poprawę jakości życia chorych odnotowano w obu grupach, przy czym nieznacznie większą korzyść w tym zakresie odnieśli chorzy otrzymujący terapię skojarzoną.

Wyniki badania IMpower133 wskazują, że skojarzenie inhibitora immunologicznego punktu kontrolnego z terapią cytotoksyczną może stanowić preferowaną metodę leczenia w porównaniu z dotychczas stosowanym leczeniem standardowym.

Atezolizumab do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatiną i etopozydem) w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych chorych z rozsiałą postacią raka drobnokomórkowego płuca został dopuszczony do obrotu w krajach Unii Europejskiej 3 września 2019 r.

W Polsce wniosek refundacyjny dla produktu leczniczego atezolizumab (Tecentriq) w leczeniu DRP został złożony do Ministerstwa Zdrowia 27 września 2019 r. W ramach wnioskowanego programu lekowego atezolizumab będzie dostępny dla polskich pacjentów w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w ramach pierwszej linii leczenia z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym DRP w stadium rozległym lub z nawrotem po radykalnej RTCT pod warunkiem, że czas od ostatniego dnia leczenia (CTH lub RT) do momentu stwierdzenia progresji jest nie krótszy niż 6 miesięcy (180 dni).

Biorąc pod uwagę zapisy ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku powinien zostać rozpatrzony w terminie 180 dni. W przypadku wniosku o objęcie refundacją oraz ustalenie urzędowej ceny zbytu dla leku refundowanego w ramach programu lekowego, z którym w tej sytuacji mamy do czynienia, termin 180 dni ulega zawieszeniu do czasu uzgodnienia treści programu lekowego pomiędzy wnioskodawcą a ministrem właściwym do spraw zdrowia. Uzgadnianie treści programu lekowego nie może trwać dłużej niż 60 dni. Od momentu złożenia przez wnioskodawcę wniosku o objęcie refundacją atezolizumabu w DRP minął już jednak

ponad rok. W tym czasie atezolizumab w DRP został zrefundowany w Austrii, Belgii, Danii, Grecji, Niemczech, Słowenii, Szwajcarii, Wielkiej Brytanii oraz we Włoszech.

Na problem znacznych opóźnień pomiędzy uzyskaniem przez produkt leczniczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu a uzyskaniem refundacji zwraca uwagę przytaczany już wcześniej raport The Economist Intelligence Unit z 2019 r. Autorzy raportu wskazują, że w krajach Europy Północnej i Zachodniej opóźnienie pomiędzy pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu a dostępem pacjentów do nowych leków wynosi od 100 do 200 dni, podczas gdy w krajach Europy Środkowo-Wschodniej i Południowej opóźnienie w tym zakresie mieści się w przedziale pomiędzy 600 a 1000 dni.

Po dziewięciu miesiącach od rozpoczęcia procesu refundacyjnego Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w rekomendacji nr 33/2020 z dnia 30 czerwca 2020 r., mając na względzie brak refundacji jakiejkolwiek terapii celowanej w leczeniu DRP oraz biorąc pod uwagę istotność problemu zdrowotnego, za zasadne uznał finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, pod warunkiem zwiększenia efektywności kosztowej proponowanej terapii.

W stanowisku Rady Przejrzystości nr 33/2020 z dnia 8 czerwca 2020 r. w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” czytamy: *Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, EAN: 05902768001167, w ramach programu lekowego „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach*

nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. O pozytywnym stanowisku Rady, zgodnie z przyjętą w uzasadnieniu argumentacją, zadecydowały wyniki analizy klinicznej, które wskazują na istotną sta-

tystycznie różnicę na korzyść zastosowania terapii skojarzonej w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z rozległą postacią DRP.

PIŚMIENNICTWO

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq, zmieniona decyzją Komisji Europejskiej z dnia 3.09.2019 r.
2. Chmielewska I., *Leczenie drobnokomórkowego raka płuca w praktyce klinicznej*, w: *Innowacyjna onkologia. Potrzeby. Możliwości. System*, red. Więckowska B., Maciejczyk A., PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2020, s. 149–151.
3. Domagała-Kulawik J., Osińska I., *Zaburzenia odpowiedzi immunologicznej w raku płuca nowy cel terapii*, „Via Medica” 2014, nr 82, s. 286–299.
4. Horn L. i in., *First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer*, „The New England Journal of Medicine” 2018, nr 379, s. 2220–2229. Dostęp: DOI: 10.1056/NEJMoa1809064 [z dn. 1.11.2020].
5. Krawczyk P., *Leczenie drobnokomórkowego raka płuca*, w: *Innowacyjna onkologia. Potrzeby. Możliwości. System*, red. Więckowska B., Maciejczyk A., PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2020, s. 146–149.
6. Krawczyk P., Wojas-Krawczyk K., *Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory*, „Onkologia w Praktyce Klinicznej” 2015, nr 2, s. 76–78.
7. Rekomendacja nr 33/2020 z dnia 30 czerwca 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl> [z dn. 1.11.2020].
8. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2020 z dnia 8 czerwca 2020 roku w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl> [z dn. 1.11.2020].
9. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U.2011.122.696).

ROZBUDZONE
NADZIEJE
PACJENTÓW
NA DŁUŻSZE
ŻYCIE

Liczne deklaracje po stronie Ministerstwa Zdrowia, mówiące o tym, że rok 2020 będzie w Polsce rokiem raka płuca, dawały ogromne nadzieje chorym z tym rozpoznaniem. Podobne nadzieje budziła przyjęta przez Radę Ministrów 4 lutego br. Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020–2030, która zakłada, że do końca 2030 r. osiągniemy poziom przynajmniej 90 proc. dostępnych terapii onkologicznych wśród wszystkich refundowanych na terenie Unii Europejskiej. Na kilka tygodni przed publikacją niniejszego opracowania ukazało się ostatnie w 2020 r. obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Nie znalazł się w nim ani jeden nowy lek do leczenia raka płuca. W ciągu całego 2020 r. zostały zrefundowane zaledwie dwa kolejne inhibitory kinazy tyrozynowej genu fuzyjnego kinazy chłoniaka anaplastycznego: brygatynib (od 1 września 2020 r.) oraz cerytynib (od 1 stycznia 2020 r.).

Z uwagi na brak refundacji leczenia celowanego, wśród polskich chorych na DRP istnieje znacząca niezaspokojona potrzeba kliniczna uzyskania dostępu do leczenia wydłużającego przeżycie, o akceptowalnym przez nich profilu bezpieczeństwa. Objęcie finansowaniem ze środków publicznych terapii atezolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem stanowiłoby odpowiedź na oczekiwania pacjentów i lekarzy. Udostępnienie skuteczniejszego,

nowoczesnego leczenia w DRP pozwoliłoby także na zbliżenie poziomu opieki nad chorymi z tym typem nowotworu do pacjentów z NRDP.

Według szacunkowych danych ekspertów klinicznych, zajmujących się leczeniem chorych na DRP, z terapii atezolizumabem w ramach programu lekowego mogłoby skorzystać rocznie ok. 1 500 pacjentów. Wszyscy eksperci zgodnie podkreślają, że chociaż różnica w całkowitym przeżyciu na podstawie danych z badania klinicznego IMpower133 pomiędzy grupą badaną a kontrolną jest stosunkowo niewielka (poniżej 3 miesięcy), to znaczący odsetek pacjentów przeżywa rok czy nawet półtora roku od rozpoczęcia terapii. Zdaniem ekspertów nie bez znaczenia jest również fakt, iż skojarzenie immunoterapii z chemioterapią nie zwiększa toksyczności stosowanych leków, co stanowi o dobrej tolerancji takiego połączenia. Dodatkowo w prowadzeniu pacjentów z DRP pomocne będzie kilkuletnie już doświadczenie w stosowaniu immunoterapii w NRDP, co z pewnością ułatwi właściwe zarządzanie działaniami niepożądanymi, typowymi dla tego typu leczenia.

Historie pacjentów z rakiem płuca w różnym wieku, w tym z rakiem drobnokomórkowym, możemy poznać m.in. dzięki kampanii edukacyjnej „Liczy się czas w raku płuca”, której inicjatorem jest Stowarzyszenie Walki z Rakiem Płuca Oddział Szczecin.

Celem kampanii jest pokazanie zmian zachodzących w sposobie leczenia raka płuca. Inicjatorzy kampanii chcą edukować na temat tego, jak zmienia się na naszych oczach perspektywa leczenia i życia z tym nowotworem. Na stronie internetowej kampanii pacjenci mogą przeczytać, że to właśnie dzięki innowacyjnym terapiom, takim jak immunoterapia oraz leczenie ukierunkowane molekularnie, lekarze mogą zaproponować im o wiele więcej opcji leczenia, niż było to możliwe jeszcze kilka lat temu, a czas przeżycia dla chorych z rakiem płuca może być liczony już nie w miesiącach, a w latach. Niestety, jak podkreślają inicjatorzy i partnerzy kampanii, chorzy w Polsce są często nie tylko zbyt późno diagnozowani, ale i zbyt długo czekają na dostęp do nowoczesnego leczenia.

Pani Krystyna, jedna z bohaterek kampanii, cierpi na raka drobnokomórkowego. *Wszystko zaczęło się w styczniu 2017 r. od bardzo silnego kaszlu – wspomina. Po tygodniu wykonałam prześwietlenie i niestety diagnoza okazała się dla mnie bardzo nieprzyjemna – drobnokomórkowy rak płuca. To był luty 2017 r. Czekałam z utęsknieniem na pierwszą chemię. Miałam w sobie głęboką wiarę, że wszystko będzie dobrze.*

Pani Krystynie zaproponowaliśmy udział w badaniu klinicznym z nową cząsteczką – immunoterapią, która dodawana jest do chemioterapii. Gdy rozpoczynaliśmy te badania nie wiedzieliśmy jakie będą losy pacjentki – dziś mijają trzy lata od diagnozy – dodaje dr n. med. Adam Płużański z Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Narodowego Instytutu Onkologii – Państwowego Instytutu Badawczego im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, prowadzący leczenie pacjentki.

Nie jest idealnie, ale nowotwór się cofa. Nic się nie zmieniło w moim życiu. Funkcjonuję normalnie. Jestem na emeryturze, zajmuję się rodziną i wnukami. Każdy dzień jest dla mnie ważny. Trzeba walczyć, a najważniejszy jest optymizm – podkreśla Pani Krystyna.

Kończąc swoją wypowiedź bohaterka kampanii dodaje, że chciałaby, aby lek, który stosowany jest u niej z tak wielkim powodzeniem od trzech lat, mógł być dostępny dla wszystkich chorych z rozpoznaniem drobnokomórkowego raka płuca. *To przykre – mówi Pani Krystyna – że jeden ma to szczęście, a inni nie.*

PIŚMIENNICTWO

1. Chmielewska I., *Leczenie drobnokomórkowego raka płuca w praktyce klinicznej*, w: *Innowacyjna onkologia. Potrzeby. Możliwości. System*, red. Więckowska B., Maciejczyk A., PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2020, s. 149–151.
2. De Lima M. J. G., Khouri I. F., Glisson B.S., *Small-Cell Lung Cancer*, Cancer Network, 2.04.2005. Dostęp: <https://www.cancernetwork.com/view/small-cell-lung-cancer> [z dn. 1.11.2020].
3. Doniesienia medialne:
 - <https://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Onkologia/HCC-Online-dostepnosc-nowoczesnych-terapii-w-onkologii-coraz-lepsza-ale-potrzeby-nadal-duze,209086,1013.html>
 - <https://dorzeczy.pl/zdrowie/147624/wizjonerzy-zdrowia-2020-jak-leczy-sie-w-polsce-profilaktyka-i-choroby-cywilizacyjne-wyzwania-w-dobie-covid-19.html>
 - <https://www.forumrynkuzdrowia.pl/2020/pl/panel/4196.html#retransmisja>
 - https://medicalpress.pl/system/rzad/rok-2020-bedzie-rokiem-raka-pluca_LYWA8zdR9D/
 - https://www.politykazedrowotna.com/53076,s-gadomski-rok-2020-bedzie-rokiem-raka-pluca?fbclid=IwAR2fqu7s9BysUqZmAYt2qf9FsozrK0o-p2Xe1zXmy9DL12TL3pw8_Hx0JJCo
 - <https://www.poradnikzdrowie.pl/aktualnosci/rok-2020-rokiem-raka-pluca-aa-XPDC-N1z2-2usF.html>
 - https://www.onet.pl/?utm_source=poczta.o2.pl_viasg_medonet&utm_medium=referral&utm_campaign=leo_automatic&srcc=ucs&pid=47e-7473b-c80d-4672-80d5-ba672e320bc1&sid=4e9b6959-4f88-4e8b-9613-65de7438fe5a&utm_v=2
 - <https://www.medexpress.pl/rak-pluca-najwazniejszy-dzien-zycia/76513>
 - <https://liczysieczas.org.pl/>
4. *Narodowa Strategia Onkologiczna*, Ministerstwo Zdrowia. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowa-strategia-onkologiczna> [z dn. 1.11.2020].
5. Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>.

PODSUMOWANIE



Przez ostatnich dwadzieścia, a nawet trzydzieści lat standardowym leczeniem w pierwszej linii u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnionym była chemioterapia oparta na pochodnych platyny. Pomimo wysokiego odsetka odpowiedzi, sięgającego 60–65 proc., uzyskano jedynie ograniczony postęp w zakresie leczenia chorych na ten typ nowotworu, a wyniki terapii z medianą przeżycia całkowitego wynoszącą ok. 10 miesięcy pozostawały wciąż dalekie od oczekiwań.

We wrześniu 2019 r., wraz z dopuszczeniem do obrotu przez Komisję Europejską atezolizumabu do stosowania w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w leczeniu pierwszej linii rozsiaanej postaci DRP, u niektórych

chorych możliwe stało się zastosowanie pierwszego od kilkudziesięciu lat nowego skutecznego schematu leczenia. Chorzy pozostający w dobrym stanie sprawności w przypadku wystąpienia progresji po leczeniu pierwszej linii terapią skojarzoną mogą zostać zakwalifikowani do drugiej linii chemioterapii, a w części przypadków także do linii trzeciej, co może obecnie znacznie wydłużyć czas trwania odpowiedzi na leczenie.

Ekspertki kliniczni zajmujący się leczeniem chorych na drobnokomórkowego raka płuca zgodnie podkreślają, że immunoterapia jest długo oczekiwanym przełomem, dlatego tak ważne jest, aby polscy pacjenci mogli z niej skorzystać i dostać szansę na dłuższe życie.

