

Rozmowa z prof. **Piotrem Wysockim**, kierownikiem Kliniki Onkologicznej w Warszawskim Centrum Onkologii.



Najważniejszy
JEST CZAS

dział Chemi

Jak przedstawia się epidemiologia raka jelita grubego w Polsce?

Generalnie patrząc na ilość zachorowań, rak jelita jest wśród chorób nowotworowych w polskiej populacji na drugim miejscu. Na pierwszym miejscu jest rak płuca.

Chorują częściej kobiety czy mężczyźni?

Rak jelita grubego dotyczy 12 proc. mężczyzn i 10 proc. kobiet chorych na nowotwory.

Czy dane epidemiologiczne dla Polski są odzwierciedleniem danych dla krajów wysokorozwiniętych?

W zasadzie tak. Rak jelita grubego jest chorobą cywilizacyjną. W Polsce częstość zachorowań wzrasta od lat, mniej więcej o 2,5 proc. rocznie. Podobnie jest w krajach Europy Zachodniej i w USA, choć w ostatniej dekadzie ta tendencja ulega tam pewnemu osłabieniu. Profilaktyka (w tym badania przesiewowe), na którą w krajach wysokorozwiniętych kładzie się duży nacisk, przynosi wymierne efekty. Przede wszystkim spada umieralność z powodu raka jelita grubego.

U nas co trzeci pacjent w chwili rozpoznania ma już przerzuty. Dynamika rozwoju tego nowotworu w Polsce należy do najwyższych w Europie. Bardzo istotne jest więc zaangażowanie społeczeństwa, lekarzy i decydentów w profilaktykę, aby wykryć zmiany w fazie, gdy choroba jest do wyleczenia. Każdy, kto skończył 50 lat, powinien profilaktycznie zgłosić się na badanie, gdyż najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju tego nowotworu jest wiek. Trzeba pamiętać, że rak jelita grubego przez lata nie daje żadnych objawów.

Im wcześniej nowotwór wykryty, tym większe szanse na przeżycie?

Oczywiście, także na trwałe wyleczenie.

Jaki odsetek pacjentów u nas może mieć dziś nadzieję na wyleczenie?

W Polsce rocznie jest 14 600 nowych przypadków zachorowania na raka jelita grubego. I ponad 10 000 zgonów. To pokazuje, że tak naprawdę jest tylko około 5000 chorych, u których udaje się ten nowotwór wyleczyć.

Czy to wynika ze zbyt późnej diagnostyki?

Między innymi, ale przyczyn jest wiele. Brak świadomości znaczenia i utrudniony dostęp do wykonywania przesiewowych badań profilaktycznych, także trudności w dostępie do leczenia radykalnego, czyli chirurgicznego. Tu wiele się zmieniło, są nowe techniki i rezultaty mogą być coraz lepsze. Niekorzystna dla chorych jest długość procedur, gdyż wszystko przeciąga się w czasie, a czas w chorobie nowotworowej jest bardzo

ważny. Zwłaszcza czas rozpoczęcia leczenia chirurgicznego i potem leczenia uzupełniającego.

Różnice między zachorowalnością a umieralnością powinny być mniejsze. W tym zakresie ewidentnie odstawiamy od krajów wysokorozwiniętych. Tam wyleczalność wynosi 50 proc.

Duża część pacjentów trafia do onkologa w zaawansowanym stadium choroby. Kiedy możliwe jest u nich leczenie radykalne?

W przypadku raka jelita grubego możemy myśleć o leczeniu radykalnym nawet, gdy u danego chorego są przerzuty do wątroby. Jest to jedyna choroba, w której komórki nowotworowe z jelita grubego bezpośrednio „przerzucają się” do wątroby. Obecność zmian przerzutowych w wątrobie nie świadczy o tym, że komórki przerzutowe są już także w innych narządach, jak w innych typach nowotworów (np. rak prostaty, rak piersi, płuca). Obecność przerzutów w wątrobie świadczy o tym, że komórki nowotworowe przewędrowały z krwią przez cały organizm i mogły osiągnąć w dziesiątkach różnych miejsc. W przypadku raka jelita grubego jest inaczej, gdyż cała krew spływa z obszaru jelita bezpośrednio do wątroby. Wątroba jest więc pierwszym filtrem. Przerzuty w wątrobie nie oznaczają też, że choroba jest już przewlekła. Tych chorych można wyleczyć, przeprowadzając u nich radykalny zabieg operacyjny skojarzony z leczeniem systemowym.

Jak dużej części pacjentów to dotyczy?

Nie jest to jakiś bardzo duży odsetek chorych, ale jest on coraz większy, gdyż mamy coraz lepsze możliwości leczenia systemowego, czyli chemioterapii, i coraz większe umiejętności w zakresie leczenia operacyjnego.

Przechodząc do pacjentów, u których leczenie radykalne nie jest możliwe i choroba będzie towarzyszyć im do ostatnich dni, co mamy im obecnie w Polsce do zaoferowania?

Proponujemy pacjentom leczenie systemowe o założeniu paliatywnym, czyli leczenie przewlekłe. Choroba jest przewlekła, w stadium zaawansowanym jest chorobą nieuleczalną. Podajemy leki i obserwujemy, jak chory na nie reaguje. Oczywiście, bardzo ważne jest, czy pacjent jest w takim stanie ogólnym, że może przez to leczenie przebrnąć.

Jak długo może trwać takie leczenie?

Dekadę temu mówiliśmy o 10 miesiącach. Obecnie w oparciu o leki, którymi dysponujemy, zaczynamy zdecydowanie przekraczać dwa lata. Zmierzamy w kierunku osiągnięcia trzech lat. Tak więc w tej chwili mówimy już o trzykrotnym wydłużeniu życia tych chorych. →

**RAK JELITA GRUBEGO
JEST CHOROBA
CYWILIZACYJNĄ.
W POLSCE CZĘSTOŚĆ
ZACHOROWAŃ
WZRASTA OD LAT,
MNIJ WIĘCEJ O 2,5
PROC. ROCZNIE.**

→ Jaką korzyść przynosi im oferowana w Polsce terapia?

Przede wszystkim wydłużenie życia, o czym już mówiłem. W większości przypadków udaje się spowolnić postęp choroby i zapewnić chorym w miarę dobrą jakość życia. Choroba nowotworowa jest nadal aktywna, ale mniej agresywna, postępuje powoli. W leczeniu paliatywnym tak samo ważne jest wydłużenie życia, jak zapewnienie jego jakości. Przecież nie miałoby to sensu, gdyby chorzy leczeni chemioterapeutycznie nie wychodzili z łóżka.

Inna jest sytuacja, gdy mamy szansę wyleczenia. Wtedy decydujemy się, gdy trzeba, nawet na bardzo agresywne leczenie, gdyż może ono dać szansę całkowitego wyleczenia. W leczeniu paliatywnym takiej opcji nie ma, więc zaczynamy najczęściej o wiele delikatniej i zwracamy baczną uwagę na jakość życia chorego. Zależy nam wtedy przede wszystkim na kontrolowaniu choroby, żeby nie rozwijała się albo rozwijała się bardzo powoli, ale żeby chory mógł jednocześnie normalnie funkcjonować.

Czy polskie standardy postępowania w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego odpowiadają standardom europejskim?

Nie w każdym przypadku mamy możliwości stosowania odpowiednich leków na określonych etapach choroby. Po prostu dostępność do niektórych innowacyjnych leków nie jest taka, jakiej byśmy oczekiwali. Możliwość eskalacji agresywności terapii, kojarzenia ze sobą leków cytotoksycznych z lekami ukierunkowanymi molekularnie jest u nas ograniczona, co dla pacjentów jest niekorzystne. Przydałaby się tu większa elastyczność w podejściu do stosowania innowacyjnych leków na określonych etapach leczenia ze strony płatnika, czyli NFZ. W bogatszych krajach funkcjonuje to sprawniej i lepiej.

Osiągnięciem ostatniej dekady jest coraz powszechniejsze w onkologii zastosowanie terapii ukierunkowanych molekularnie. Jakie znaczenie mają dziś w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego leki celowane?

Leki celowane poprawiają efektywność klasycznej chemioterapii, są najczęściej z nią kojarzone. Zwiększają aktywność i efektywność chemioterapii, w wyniku czego częściej obserwuje się wyraźne odpowiedzi na leczenie systemowe. Leki ukierunkowane molekularnie mogą być – i są – stosowane też samodzielnie, co rozszerza opcje leczenia. Im większy jest wybór leków, tym skuteczniej można dostosować terapię do potrzeb konkretnego pacjenta. W raku jelita grubego leczenie przewlekłe jest leczeniem etapowym. Stosuje się tu z reguły terapię opartą na skojarzeniu dwóch leków, a w sytuacji, gdy komórki nowotworowe uodparniają się na dany schemat leczenia farmakologicznego, wymieniamy leki

i kojarzymy je w innej konfiguracji. To stwarza możliwości stosowania sekwencyjnego leczenia systemowego (kilka linii chemioterapii).

W jaki sposób wykorzystywane są te nowe terapie w leczeniu raka jelita grubego w Polsce?

W Polsce leki ukierunkowane molekularnie wykorzystywane są w II i III linii leczenia. W przypadku przeciwciała o działaniu antyangiogennym możemy je stosować wyłącznie w II linii terapii. Natomiast w III linii leczenia stosowane są przeciwciała anti-EGFR wyłącznie w formie monoterapii, czyli samodzielnego stosowania tych leków, bez możliwości kojarzenia z chemioterapią.

Czy zastosowanie leku anti-EGFR w ostatnich liniach leczenia, gdy pacjent jest już w najbardziej zaawansowanym stadium choroby i coraz trudniej uzyskać jakikolwiek efekt terapeutyczny, rzeczywiście jest najkorzystniejszą opcją wykorzystania tej zaawansowanej terapii? Czy taki standard obowiązuje w Polsce?

Nie można stwierdzić, że jest to najkorzystniejsza opcja, co jednak nie oznacza, że jest to opcja niekorzystna. W momencie wyczerpania wszystkich możliwości klasycznej chemioterapii, wielu chorych na raka jelita grubego jest w bardzo dobrym stanie sprawności. Dysponujemy dobrą diagnostyką obrazową i jesteśmy w stanie szybko stwierdzić, czy stosowane u danego chorego leki działają, czy już przestają działać. U wielu chorych w dobrym stanie ogólnym, u których nie działa już klasyczna chemioterapia, zastosowanie przeciwciał anti-EGFR pozwala ustabilizować proces nowotworowy i poprawia rokowanie. Generalnie, możliwość stosowania przeciwciał monoklonalnych anti-EGFR w III linii leczenia w przypadku wielu chorych jest postępowaniem optymalnym. Jednak, co warto podkreślić, w niektórych przypadkach wskazane byłoby zastosowanie tych leków na wcześniejszym etapie. Jest to jednak, w ramach obowiązującego programu lekowego, na dzień dzisiejszy niemożliwe.

Leczenie anti-EGFR to terapia „skrojona na miarę”, nie można jej zastosować u każdego pacjenta. Co to oznacza?

Przede wszystkim żadne leki stosowane w terapii raka jelita grubego nie są w pełni terapiami spersonalizowanymi. Coraz precyzyjniej dobieramy leki dla danego pacjenta. W przypadku przeciwciał anti-EGFR wiemy, u których chorych leki te nie będą działały (chorzy z obecnością mutacji genów RAS w komórkach raka jelita grubego). Nie wiemy jednak, dlaczego u wielu chorych, u których nie stwierdza się tych mutacji, leki te nie działają. Nie jest to więc jeszcze w pełni terapia spersonalizowana, bowiem działa jedynie u części prawidłowo wyselekcjonowanych chorych.

Jaka jest rola oznaczania biologicznych markerów, takich jak mutacje genetyczne?

W przypadku terapii anti-EGFR rola oznaczania biologicznych markerów jest wręcz kluczowa. Pozwala zidentyfikować chorych, którzy na pewno nie odniosą korzyści z tego rodzaju leczenia. I jeszcze wyraźniej mówiąc: pozwala zidentyfikować chorych, u których to leczenie oparte na przeciwciałach anti-EGFR będzie dawało gorsze efekty niż samodzielna chemioterapia lub wyłącznie leczenie objawowe.

W większości krajów europejskich do leków anti-EGFR mają dostęp pacjenci w I i II linii leczenia. Czy widzi pan profesor szansę na to, aby polscy pacjenci mieli podobny dostęp do leków i nowych technologii?

Liczymy na to, że będą mieli taką szansę. Tu jednak należy podkreślić, że w I linii leczenia leki anti-EGFR nie są lekami dla wszystkich. W Polsce takie leki można zastosować tylko raz. Mówimy tu o drogich lekach, które są dostępne w programach terapeutycznych i są stosowane na specjalnych zasadach określonych przez NFZ.

Nie zawsze zastosowanie najagresywniejszego schematu leczenia systemowego w I linii terapii jest najlepszym rozwiązaniem dla chorego. Im bardziej agresywna terapia, tym większa szansa na cofnięcie się choroby, ale również tym większa toksyczność leczenia, a nie u wszystkich chorych celem jest maksymalna remisja (maksymalne wycofanie choroby). Taki efekt terapii jest pożądanym u chorych, u których istnieje szansa uresekcjonowania przerzutów do wątroby lub mamy do czynienia z objawami związanymi ze znacznym zaawansowaniem choroby lub z chorobą o bardzo wysokiej dynamice. W przypadku chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka jelita grubego, w przypadku braku objawów i przy niewielkiej dynamice choroby, leczenie charakteryzuje się ograniczoną intensywnością i zamiast kojarzyć kilka leków jednocześnie, stosujemy je w sposób sekwencyjny. Jednak to lekarz, a nie NFZ, powinien decydować, jaki typ leczenia stosować u danego chorego. NFZ powinien podchodzić do tych zagadnień w sposób bardziej elastyczny i umożliwiać stosowanie leków innowacyjnych na wczesnym etapie leczenia w skojarzeniu z chemioterapią lub w leczeniu III linii, jednak nie tylko w monoterapii, ale również w skojarzeniu z pewnymi lekami cytotoksycznymi.

Gdy agresywne leki zastosuje się zbyt wcześnie, to przychodzi moment, że nie ma już czym leczyć?

Oczywiście, więc nie należy podejmować tych decyzji zbyt pochopnie. Leczenie agresywne jest potrzebne wtedy, gdy choroba jest agresywna. Trzeba wycofać chorobę, gdy jest na takim etapie zaawansowania, że pojawiają się objawy i ryzyko niewydolności narządowej. Wiemy, że w takim stanie trzeba bardzo agresywnie podejść do choroby, żeby uzyskać remisję i przywrócić w miarę prawidłowe funkcjonowanie narządów. Jest część chorych z dużymi, nieoperacyjnymi zmianami w wątrobie, które mogą potencjalnie ulec uoperacyjnieniu. U tych chorych konieczne jest zastosowanie bardzo agresywnego leczenia systemowego, które znacząco zwiększa prawdopodobieństwo wyraźnego zmniejszenia się warunków umożliwiających ich radykalną resekcję, co w konsekwencji u części chorych może prowadzić do całkowitego wyleczenia.

Tak więc nie dla wszystkich agresywnych terapii w I linii leczenia są postępowaniem z wyboru, ale jest grupa chorych, u których takie intensywne leczenie jest wskazane, bo daje szansę na wyraźne wydłużenie życia, a u części nawet na całkowite wyleczenie.

Jakich zmian wymaga u nas poprawa możliwości terapeutycznych i zwiększenie dostępności do nowoczesnego, zgodnego z europejskimi

wytycznymi, leczenia zaawansowanego raka jelita grubego?

Jak już wspomniałem: konieczne jest bardziej elastyczne podejście NFZ do możliwości stosowania leków ukierunkowanych molekularnie w różnych liniach leczenia systemowego. Chodzi głównie o możliwość stosowania leków biologicznych w I linii leczenia w ściśle zdefiniowanych populacjach chorych. W pewnych sytuacjach – jak mówiłem – leczenie w I linii oparte na lekach biologicznych jest jak najbardziej wskazane, ale tego NFZ nie przewiduje. Mamy nadzieję, że nowe dane dotyczące sposobów wyselekcjonowania chorych, u których terapii anti-EGFR mają szansę działać, spowodują, że AOTM i NFZ zrewidują swoje stanowisko dotyczące możliwości stosowania tych leków w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego.

Rozmawiał Piotr Muszyński



OBECNOŚĆ PRZERZUTÓW W WĄTROBIE ŚWIADCZY O TYM, ŻE KOMÓRKI NOWOTWOROWE PRZEWĘDROWAŁY Z KRWIĄ PRZEZ CAŁY ORGANIZM I MOGŁY OSIĄŚĆ W DZIESIĄTKACH RÓŻNYCH MIEJSC.