

Praca pod redakcją
dr n. med. Ewy Chmielewskiej

Daj sobie szansę! Nie bój się immunoterapii!



Szczecin 2016

The image shows the exterior of a modern medical building. In the foreground, a large, rounded, light-colored stone planter holds a sculpted tree with several rounded, green foliage tops. A person in blue overalls is partially visible behind the tree. In the background, the building has a dark upper section and a lighter lower section. A large sign above the glass entrance doors reads "CENTRUM ONKOLOGII" in large, bold, black letters, and "IM. PROF. FRANCISZKA ŁUKASZCZYKA" in smaller letters below it. A person is walking through the entrance. To the right, a glass display window shows various items, and a small sign with the number "2" is visible. A zebra crossing is in front of the entrance, and a traffic cone is on the right side of the road.

CENTRUM ONKOLOGII
IM. PROF. FRANCISZKA ŁUKASZCZYKA

**Daj sobie szansę!
Nie bój się immunoterapii!**



Wstęp	4
Istotne pojęcia związane ze stosowaniem tzw. „nowych leków”	14
Leczenie celowane	15
Immunoterapia	17
Podsumowanie	23

Drogi Czytelniku,

We wcześniejszej broszurce pt.: „Nie bój się chemioterapii”, omówiono najczęściej stosowane leczenie systemowe czyli chemioterapię - leczenie z wykorzystaniem cytostatyków, teraz opowiemy - Co to jest terapia celowana i co to jest immunoterapia. Te metody leczenia nabierają coraz większego znaczenia w codziennym leczeniu nowotworów. Leczenie systemowe prowadzi onkolog kliniczny.

Pamiętajmy, że powstanie nowotworu jest zależne od tego co dziedziczymy po przodkach,

ale też co bardzo ważne od zmian, które powstają w nas z powodu zanieczyszczenia środowiska.



dr n. med. Ewa Chmielowska

Pamiętaj, że wdychanie dymu z palenia śmieci w piecu, spalin z dymiących czarnymi kłębami aut powoduje rozwój nowotworów zarówno u dorosłych jak i dzieci.

Chcesz być zdrowy - Ty i Twoja rodzina - dbaj o czyste środowisko na tyle na ile możesz, także w swoim otoczeniu.

**Z pozdrowieniami dla Wszystkich
Naszych Pacjentów**





Wstęp

W kolejnej broszurce dotyczącej diagnostyki i leczenia nowotworów złośliwych omawiamy zasady leczenia systemowego - czyli leczenia oddziałującego na cały organizm człowieka.

Chirurgia i radioterapia działają miejscowo, na ognisko raka - guz. Nowotwory, zwłaszcza te nisko zróżnicowane, szerzą się drogą naczyń krwionośnych i chłonnych w całym ciele człowieka. Nie znaczy to, że człowiek chory onkologicznie jest zakaźny, a jedynie, że nowotwór może osadzić się w odległych miejscach od guza pierwotnego czyli dać przerzuty. Znaczy to, że leczenie miejscowe może nie usunąć całkowicie nowotworu, który jest nisko zróżnicowany, bo we krwi krążą pojedyncze komórki nowotworowe. Leczenie systemowe walczy z takim typem choroby. Rozróżniamy trzy rodzaje leczenia systemowego:

- Chemioterapia

- Leczenie celowane
- Immunoterapia

Powstanie nowotworu jest procesem złożonym, przebiegającym w komórce prawidłowej, która przestaje podlegać normalnym mechanizmom kontrolującym wzrost i różnicowanie komórek. Komórki nowotworowe mają swoje specyficzne cechy, których nie posiadają komórki zdrowe.

Obecnie uważa się, że nowotwór jest zazwyczaj chorobą całego organizmu, pojedyncze komórki raka pozostają po leczeniu i są źródłem nawrotu choroby.

Nowotwór można niszczyć różnymi metodami, łącząc ze sobą chirurgię, radioterapię oraz leczenie chemioterapią i lekami celowanymi, czy immunoterapią - nazywamy to postępowaniem skojarzonym. Takie leczenie jednoczące różne techniki jest bardziej skuteczne, niestety obarczone jest większą liczbą objawów ubocznych.



Istotne pojęcia związane ze stosowaniem tzw. „nowych leków”

Obecnie powstaje bardzo dużo nowych leków. Ten proces jest ciągły, co roku wprowadza się wiele zmian i jest wiele nowych nazw. Część z nich okazuje się nie lepsza od starych leków, inne zaś stają się przełomem w leczeniu.

Leki zarejestrowane - dopuszczone do stosowania w Unii Europejskiej (w tym i w Polsce) lub w Stanach Zjednoczonych. Lekarze stosują w codziennej praktyce wyłącznie leki zarejestrowane.

Leki refundowane - leki, za których użycie zapłaci ubezpieczyciel (u nas - Narodowy Fundusz Zdrowia). Zakres refundacji leku może się różnić od zakresu rejestracji. Powoduje to, że nie

zawsze każdy chory może otrzymać dany lek, a lekarz musi uwzględniać zakres refundacji przy planowaniu leczenia. Niekiedy leki są refundowane we wskazaniach nie zarejestrowanych co wynika z praktyki klinicznej.

Pojęcie Programu Lekowego/terapeutycznego (opracowane przez Ministerstwo Zdrowia) to dokładny opis jakie kryteria (medyczne) musi spełniać pacjent aby był uprawniony do otrzymania niektórych leków. Programy takie dotyczą stosowania nowych, drogich leków. Nie ma w chwili obecnej możliwości zastosowania takich leków poza Programem jeśli pacjent nie spełnia kryteriów programu.



Leczenie celowane

Przed decyzją o zastosowaniu leku musimy określić indywidualną wrażliwość guza człowieka chorego na takie leczenie. Wymagane jest więc pobranie próbki tkanek z guza, z krwi lub szpiku kostnego pacjenta. Może to też być fragment guza uzyskany w wyniku operacji.

Najstarszym sposobem leczenia celowanego jest hormonoterapia, czyli rodzaj leczenia ukierunkowanego na komórki nowotworowe, które posiadają receptory hormonalne (estrogenowe, progesteronowe, androgenowe). Leczenie takie stosuje się od około 200 lat w leczeniu raka piersi, prostaty, niekiedy jajnika, czy raka trzonu macicy.

Obecnie leczenie celowane stosuje się w wielu nowotworach i różne są punkty oddziaływania leku w komórce nowotworowej. Postaramy się przedstawić przynajmniej podstawowe leki, ale należy podkreślić, że aktualnie powstaje ich bardzo dużo i co chwila nowe leki wprowadzane są do leczenia.

Leczenie celowane porównywane jest do zamka i klucza - gdzie kluczem jest dany lek, a zamkiem określone zaburzenie komórki nowotworowej. Obecność zamka oceniamy albo poprzez badania histopatologiczne z panelem immunohistochemicznym albo badaniami molekularnymi, czyli genetycznymi.

Co obecnie jest oznaczane:

- Nadekspresja HER 2 - rak piersi, rak żołądka
- Mutacja NRAS/KRAS - rak jelita grubego
- Mutacja BRAF - czerniak, rak jelita grubego
- Mutacja ALK - rak płuca, chłoniaki (niektóre typy)
- Ekspresja CD20 - chłoniaki B-komórkowe
- Ekspresja CD117 - tzw. GIST-y
- Ekspresja CD30 - chłoniak Hodgkina
- Ekspresja Receptorów Estrogenowych - rak piersi
- Ekspresja Receptorów Progesteronowych - rak piersi
- Ekspresja Receptorów Androgenowych - rak piersi
- Mutacje aktywujące EGFR (naskórkowego receptora wzrostu) - rak płuca
- Stopień złośliwości guza - cecha G1, 2, 3
- Ki67 - Index proliferacji
- Mutacja BRCA - rak jajnika (wszystkie chore), rak piersi (młody wiek zachorowania, robocizna rodzinna), rak piersi

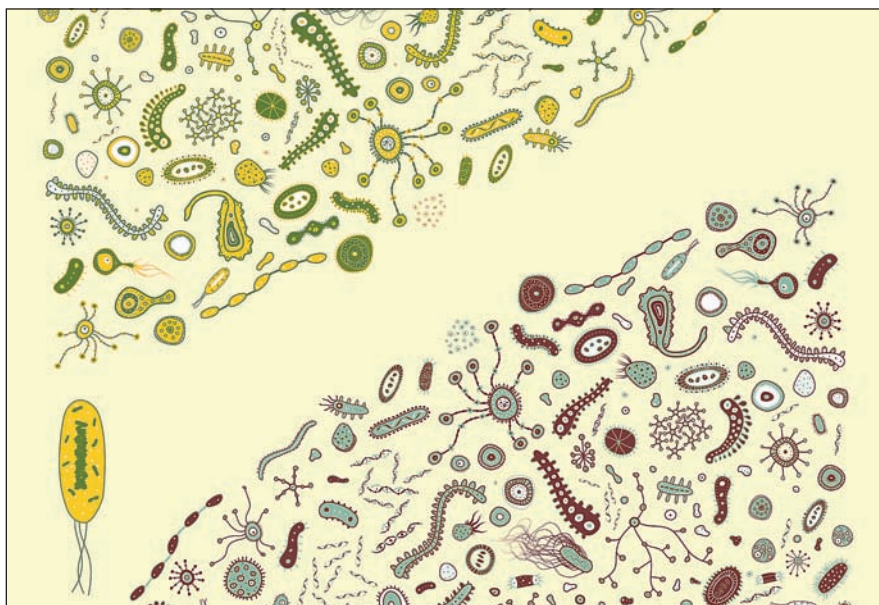
potrójnie ujemny

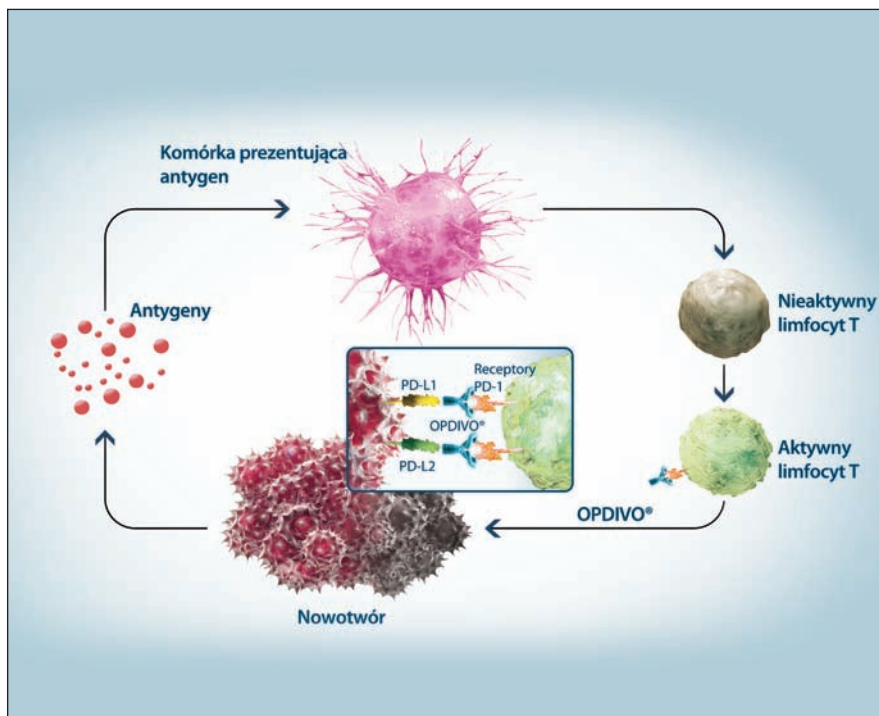
- Niestabilność mikrosatelitarna – MSI – rak jelita grubego (ocena wskazań do chemioterapii uzupełniającej)

Nie wszystkie te ważne oznaczenia są refundowane.

Istotne dla doboru leczenia jest także oznaczenie zakażeń określonymi wirusami:

- wirus zapalenia wątroby (HBs i HCV) - sprzyja powstaniu raka wątroby, oznaczenie jest konieczne przed rozpoczęciem immunoterapii np. w chłoniakach,
- wirus HPV - powoduje raka szyjki macicy, raka gardła i jamy ustnej, raka odbytu
- wirus HIV - sprzyja rozwojowi różnych nowotworów i wymagane jest nieco inne leczenie onkologiczne, zwłaszcza chłoniaków,
- wirus cytomegalii CMV – powoduje nawracające gorączki i utrudnia przeprowadzenie w ciągłości leczenia onkologicznego.





Nowotwory, w których jest stosowane leczenie celowane obecnie – przykłady:

Rak nerki: Sutent, Nexavar, Votrient, Affinitor, Inlyta.

Czerniak złośliwy: Zelboraf i Tafenlar (dla czerniaków z mutacją BRAF), Mekinist (do kojarzenia z Tafinlarrem)

GIST: Glivec (CD 117), Sutent, Nexavar

Mięsaki: Votrient

Raki neuroendokrynne: (mniej złośliwe - cechą G-1, Ki67 do 10%): Sutent, Affinitor

Chłoniaki CD 20 + - Rituksymab, Gazywano, Azerra

Chłoniaki CD30+ - Adcetris

Rak gruczołowy płuca: (mutacja EGFR aktywująca +) Iressa, Tarceva, Giotrif

Rak jelita grubego: bez mutacji w genie NRAS/KRAS – Cetuximab, Vectibix

Rak jelita grubego: niezależnie od obecności mutacji Avastin, Zaltrap, Stivagra

Rak żółtka: Cyramza

Rak żółtka: HER 2 dodatni - Herceptyna

Rak piersi: HER 2 dodatni: Herceptyna, Lapatinib, Pertuzumab, Kadcyla

Chłoniak Hodgkina i Anaplastyczny wielkomórkowy: CD30+ - Adcetris

Rak jajnika: Avastin, Lynparza

Objawy niepożądane (uboczne) leczenia celowanego.

Leczenie celowane powoduje objawy uboczne, inne jednak niż przy chemioterapii. Istotną różnicą jest również fakt, że jest to w większości przypadków leczenie doustne, podczas gdy chemioterapia jest przede wszystkim podawana dożylnie.

Leki celowane mają inny profil toksyczności niż standardowa chemioterapia, oczywiście może wystąpić spadek białych krwinek i wymioty, ale zazwyczaj dokuczliwe są inne problemy.



Leczenie celowane oddziałuje na:

Skórę - wysypka trądzikopodobna, suchość łuszczenie się, przebarwienia skóry. Zmiany skórne gdy są silne - piętnują chorego, jego wygląd zdradza jaki lek przyjmuje. I tak jak w chemioterapii mamy problem łysienia, tak przy leczeniu celowanym wysypki. Wysypkę można leczyć i uzyskać wyraźną poprawę. Ważne jest aby nie narażać skóry na działanie promieni słonecznych, bo może to nasilić zmiany lub nawet może dojść do martwicy skóry (Tarceva, Iressa, Erbitux, Vectibix, Zelboraf, Tafinlar).

Włosy - zmiana wyglądu może wynikać też ze zmiany wyglądu rzęs oraz włosów, których kolor ulega zmianie – włosy bieleją i mogą stać się bardzo gęste. Nie mamy możliwości poza obcinaniem wpłynąć na nadmierny wzrost owłosienia (Votrient).

Układ pokarmowy - biegunki są bardzo charakterystyczne dla tej grupy leków - z czasem pacjent adaptuje się do leku i ich natężenie słabnie (Lapatinib, Afatinib, Neratinib).

Układ sercowo-naczyniowy - wzrost ciśnienia – bardzo ważne jest aby kontrolować wartości ciśnienia i gdy występuje wzrost regularnie przyjmować leki obniżające je. W trakcie pierwszego miesiąca przyjmowania takich leków ciśnienie powinno wzrosnąć – to bardzo ważny objaw rokowniczy, ale musi być leczone aby nie wywołać szkód (Sutent, Avastin).

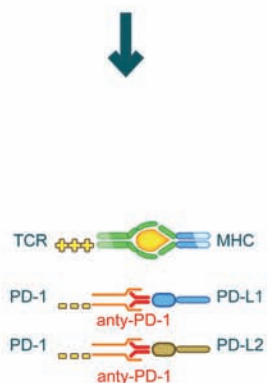
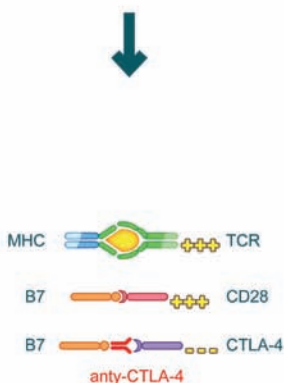
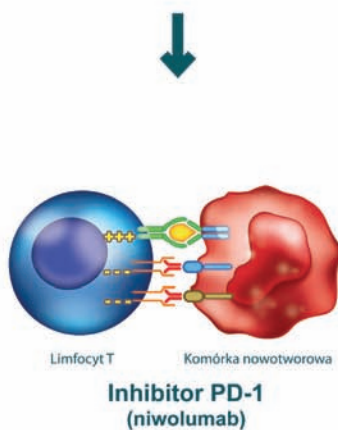
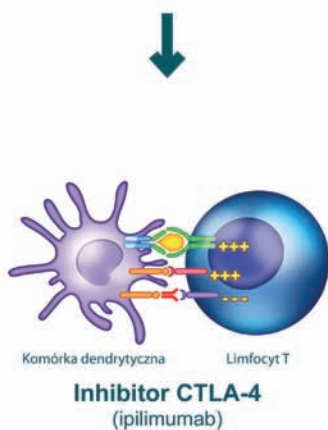
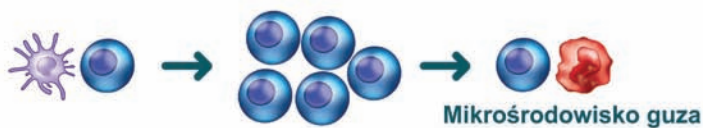
Niewydolność serca - to częsty efekt uboczny terapii celowanej, niekiedy pacjent wymaga regularnych kontroli ECHO serca, aby nie doprowadzić do takiego powikłania i w odpowiednim czasie przerwać terapię (Herceptyna, Sutent, Pertuzumab).

Reakcje uczuleniowe - zdarzają się głównie przy stosowaniu dożylnych przeciwciał monoklonalnych jak Mabtera, Gazyvaro, ale też Erbitux – wynika to z faktu, że są to preparaty białkowe.

Układ oddechowy - Zwłóknienie płuc to rzadki objaw zapalenia śródmiąższowego przebiegający z dusznością i początkowo objawami jak w zapaleniu (Affinitor).

Aktywacja

(wydzielanie cytokin, proliferacja, migracja w kierunku guza)





Immunoterapia

O ile chemioterapia i leczenie celowane próbuje zniszczyć komórkę nowotworową różnymi metodami to leczenie immunologiczne chce nauczyć własny

uszkodzony układ odpornościowy pacjenta walczyć z nowotworem czyli ponownie nauczyć układ immunologiczny bycia skutecznym „wartownikiem”.

- Chirurgia - usuwa, wycina guz - ale przecież najczęściej komórki raka krążą we krwi, więc nawet radykalne wycięcie nie powoduje pełnego wyzdrowienia z choroby i zdarzają się nawroty, bo zostaje coś co przy osłabionym układzie odpornościowym może odrosnąć.
- Radioterapia - „wypala” guz, ale znów komórki nowotworowe krążące we krwi są poza zasięgiem tej metody, co więcej niszczenie tkanek nie jest aż tak precyzyjne aby obejmowało jedynie chore miejsce, zawsze obejmuje margines tkanek zdrowych.
- Leczenie wyżej wymienione to tzw. leczenie miejscowe – ograniczonego obszaru ciała, niepowodzenia takiego leczenia jest dowodem istnienia puli komórek nowotworowych poza guzem pierwotnym.
- Chemioterapia - działa na cały organizm, poprzez hamowanie cyklu rozmnażania komórek blokuje rozwój nowotworu, ale może blokować też zdrowe komórki, ponadto komórki nowotworowe uczą się być odporne na dany cytostatyk.



- Leki celowane – blokują drogi dzięki którym komórka nowotworowa może żyć, ale komórka nowotworowa uczy się robić by-passy (obejścia zablokowanych dróg), co więcej blokują się też różne szlaki w komórkach zdrowych

Nie znaczy to, że leczenie dotychczas stosowane jest złe i nieskuteczne. Pokazujemy jedynie dlaczego czasem mimo pierwotnie dobrych efektów leczenia dochodzi do wznowy choroby czyli odrostu guza, pojawienia się przerzutów i potrzeby ponownego leczenia.

Dlaczego immunoterapia?

Choć od bardzo dawna istniały dowody na to, że jest to słuszna droga leczenia nowotworów, nie udawało się znaleźć metod skutecznych. Stosowano interferony i interleukinę 2 w takich nowotworach jak rak nerki i czerniak złośliwy, ale dobre efekty i niekiedy trwałe nie przekraczały kilku procent chorych.

Innym przykładem jest fakt, że w leczeniu dzieci chorych na białaczkę stosowano świądome zakażenie chorobą zakaźną





dziecięcą uzyskując w ten sposób uaktywnienie układu immunologicznego i w wyniku takiego zakażenia cofnięcie procesu białaczkowego.

Nawet w powszechnie spotykanych schorzeniach obserwujemy, że jedni ludzie radzą sobie z tą chorobą lepiej, a inni gorzej i określamy to, mianem – ma silniejszy organizm - a co to znaczy? Wyłącznie to, że jego układ immunologiczny lepiej umie walczyć z chorobą.

Powstaje więc pytanie czy współczesna medycyna, która nam pomaga walczyć z wieloma chorobami potrafi już pomóc nam w walce z nowotworem?

Aktualnie stosujemy leczenie immunologiczne jedynie w czerniaku złośliwym oraz w raku płaskonabłonkowym płuca.

Leki stosowane to:

1. Pierwsza grupa to leki tzw. checkpoint - czyli aktywujące limfocyty T. Normalnie mają one nas bronić przed złymi czynnikami w tym także nowotworem, nowotwór je blokuje, leki z tej grypy odblokowują tę blokadę.

Yervoy - czyli ipilimumab, stosowany w leczeniu czerniaka

2. Leki tzw. anty PD-1 i anty PDL-1 oddziałują na receptor śmierci komórki. Obecnie stosowane są dwa leki pembrolizumab i nivolumab (anty PD-1) – oba są stosowane w leczeniu czerniaka złośliwego, w USA także w raku płuca, ale trwają badania, które pokazują



istotną skuteczność w leczeniu chłonia-
ka Hodgkina czyli ziarnicy, raka pęche-
rza moczowego, raka nerki - jest więc
nadzieja, że w niedługim czasie roz-
szerzą się znacznie nasze możliwości
w walce z nowotworem.

*Opdivo czyli nivolumab stosowany w le-
czeniu czerniaka i w niepowodzeniu po
chemioterapii raka płaskonabłonkowe-
go płuca.*

*Keytruda czyli pembrolizumab stosowany
w leczeniu czerniaka oraz (na razie tylko
w USA) raka płaskonabłonkowego płuca.*

W ostatniej fazie badań są jeszcze inne
leki działające poprzez mechanizm progra-
mowanej śmierci komórki oraz limfocyty T.

Objawy uboczne immunoterapii

1. W trakcie przyjmowania leku mogą się
pojawić dolegliwości, ale nie zawsze
muszą być związane z przyjmowanym
lekiem immunologicznym. Zawsze nale-
ży rozważyć inne dodatkowe okoliczno-
ści, które mogłyby mieć wpływ na poja-
wienie się nowych objawów.
2. Objawy związane z lekami immunolo-
gicznymi wynikają z nadmiernego po-
budzenia układu immunologicznego
- czyli tzw autoagresji. Objawy te roz-
wijają się zazwyczaj we wstępnej fazie
leczenia. Ich nasilenie oceniamy w ska-
li kilkustopniowej, niekiedy wymagane
jest przejściowe zawieszenie leczenia,
ale u większości chorych dochodzi do

ustąpienia objawów po wdrożeniu leczenia wspomagającego.

- Zapalenie jelita grubego objawiające się biegunką, bólami brzucha, obecnością śluzu i krwi w stolcu,
- Zapalenie wątroby objawiające się wzrostem stężenia bilirubiny i żółtaczką, wzrostem poziomu tzw. prób wątrobowych, zmęczeniem,
- Immunologiczne zapalenie nerek,
- Wysypka skórna,
- Zapalenie tarczycy,
- Niewydolność przysadki mózgowej,
- Immunologiczne zapalenie płuc.

Podsumowując można powiedzieć, że objawem ubocznym immunoterapii jest zapalenie o podłożu immunologicznym jakiegokolwiek narządu, organu. Zapalenia, których człowiek doświadcza na przestrzeni swojego życia

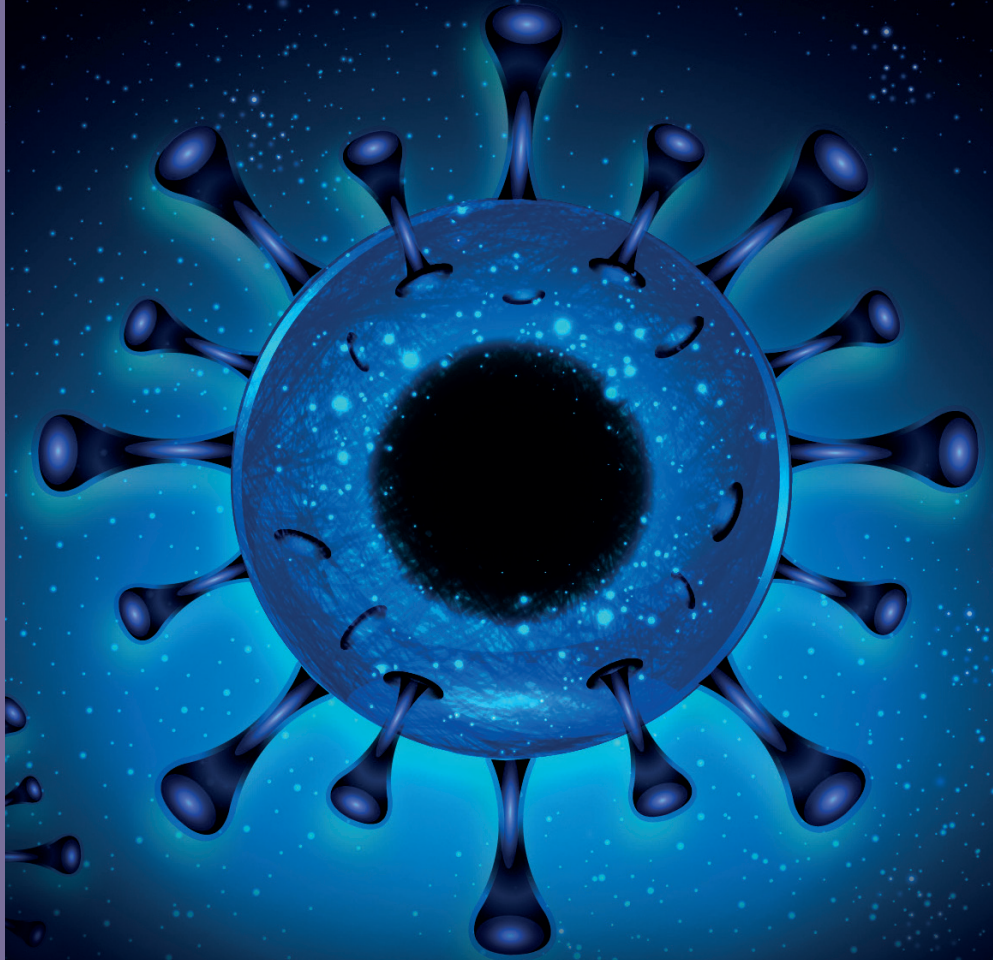
mają różną przyczynę: bakteryjną, wirusową, grzybiczą, pourazową - więc zawsze musimy rozważyć czy to zapalenie związane z lekiem immunologicznym czy o innej przyczynie. Główną metodą leczenia takiego stanu są tzw. sterydy, czyli najczęściej Pabi-Dexamethason.

Objawy uboczne sterydoterapii

Co się wiąże ze sterydoterapią, która jest stosowana w leczeniu objawów ubocznych immunoterapii:

- większy apetyt
- wzrost wagi
- rozstępy skórne
- rozwój cukrzycy
- zaniki mięśni u osób mało poruszających się
- zmiana rysów twarzy (księżyc w pełni)
- obrzeki kończyn dolnych
- osteoporoza kości





Podsumowanie

Rozwój Leczenia systemowego nowotworów stanowi w dużej mierze o znaczącej poprawie wyników leczenia onkologicznego, nie tylko choroby wczesnej, ale i zaawansowanej - co szczególnie istotne, bo takich chorych jest najwięcej.

Poprzez nasze środowisko i nasze nawyki żywieniowe, nasz styl życia mamy pewien wpływ na zachorowalność na nowotwory złośliwe.

Nie ma leczenia, które nie powoduje objawów ubocznych, zarówno leczenie celowane, jak i immunoterapia, mają swój charakterystyczny, inny niż przy chemioterapii, profil toksyczności.

Leczenie celowane daje możliwość głównie terapii doustnej, czyli prowadzonej

w domu, ale wymaga badania guza w celu oznaczenia jego cech, które mówią nam o tym czy dane leczenie ma szansę być skuteczne.

Nie wszystkie nowe leki są dostępne, co wynika z zasad refundacji leczenia – różne w różnych krajach. Trzeba pytać o to czy dany lek i dla jakiej grupy chorych jest w Polsce dostępny.

Ale zawsze warto pytać o nowe leki, bo obecne tempo rozwoju i badań nad nowymi lekami powoduje, że co chwila pojawia się jakaś nowość.

Ale pamiętaj, że są typy nowotworów, gdzie leczenie nie uległo zmianie od 20 lat i że na chwilę obecną u około 75% chorych stosujemy głównie chemioterapię klasyczną.



Szczególne podziękowania dla:



**CENTRUM
ONKOLOGII**

dr n. med. Ewy Chmielowskiej

za zaangażowanie i pomoc w opracowaniu broszury



Bristol-Myers Squibb

Bristol-Myer Squibb

darczyńcy wydania



Marcina Sieradzana (Red Griffin)

za opracowanie projektu graficznego oraz składu komputerowego broszury

www.facebook.com/redgriffin001

dr n. med Macieja Dancewicza

za zaangażowanie i koordynację projektu

wydawca:



Stowarzyszenie Walki z Rakiem Płuca Oddział Szczecin

www.rakpluca.szczecin.pl

www.facebook.com, Stowarzyszenie Walki z Rakiem Płuca

70-415 Szczecin, Al. Jana Pawła II 42, tel. 91 813 62 88